

*C*-ホモモルヒナンを基本骨格とした  
オピオイドリガンドの設計と合成

**Design and Synthesis of Opioid Ligands with  
*C*-Homomorphinan Skeleton**

2015 年度

石 川 響 子



## 目次

序章	1
本論	
第一章 $\alpha$ -アミノケトンにおける C-N 結合の亜鉛-酢酸による還元的 開裂反応	13
第一節 序論	15
第二節 結果および考察	17
第三節 小括	25
第二章 C-ホモモルヒナンの合成と薬理評価結果	27
第一節 序論	29
第二節 合成法の検討およびオピオイド受容体結合試験結果	34
第三節 小括	37
第三章 オピオイド $\delta$ 受容体選択的ナリガンドを志向した化合物の設計 と合成	39
第一節 序論	41
第二節 合成法の検討	42
第三節 オピオイド受容体結合試験結果、および $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合試験結果	49
第四節 小括	54

第四章 オピオイドκ受容体選択的なリガンドを志向した化合物の設計 と合成	55
第一節 序論	57
第二節 合成法の検討	58
第三節 オピオイド受容体結合試験結果、および $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合試験結果	64
第四節 小括	71
総括	72
実験の部	73
化合物合成法および各種機器データ	75
薬理実験	132
引用文献および脚注	135
謝辞	142

## 略記号

Ac	acetyl
Ala	alanine
aq	aqueous solution
Ar	aryl (substituted aromatic ring)
$\beta$ -FNA	$\beta$ -funaltrexamine
Bn	benzyl
BNTX	( <i>E</i> )-7-benzylidenenaltrexone
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl
Bu	butyl
CAMDAS	conformational analyzer with molecular dynamics and sampling
Cbz	benzyloxycarbonyl
CHO	chinese hamster ovary
COSY	correlation spectroscopy
CPM	cyclopropylmethyl
CSA	camphor-10-sulfonic acid
DAMGO	[D-Ala <sup>2</sup> , MePhe <sup>4</sup> , Gly(ol) <sup>5</sup> ]-enkephalin
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
dec	decomposition
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DPDPE	cyclic [D-Pen <sup>2</sup> , D-Pen <sup>5</sup> ]-enkephalin
EC <sub>50</sub>	50% effective concentration
ED <sub>50</sub>	50% effective dose
EDCI	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
EGTA	ethyleneglycoltetraacetic acid
EI	electron impact
eq	equivalent
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
FAB	fast atom bombardment
Fig	figure
Gly	glycine

h	hour(s)
HR-MS	high resolution mass spectra
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IC <sub>50</sub>	50% inhibitory concentration
ICR	institute of cancer research
IR	infrared
HSQC	heteronuclear single quantum coherence
$K_i$	inhibition constant
LBDD	ligand-based drug design
Leu	leucine
Me	methyl
mp	melting point
MS	mass spectra
Ms	mesyl (methanesulfonyl)
<i>n</i>	normal
NMR	nuclear magnetic resonance
nor-BNI	nor-binaltorphimine
NTB	naltriben
NTI	naltrindole
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
Pen	penicillamine
pH	power of hydrogen ion concentration
Ph	phenyl
Phe	phenylalanine
ppm	parts per million
rt	room temperature
SBDD	structure-based drug design
SM	starting material
<i>t</i>	tertiary
temp	temperature
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TosMIC	<i>p</i> -toluenesulfonylmethyl isocyanide

Troc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl
Tyr	tyrosine





## 序 章



ケシ *Papaver somniferum* の煮汁に苦痛を和らげる作用があることは早くから知られており、その使用は紀元前 3500 年頃のエジプトにまで遡る。ケシの液汁を自然乾燥させ凝固させたものが生アヘン (opium) であり、約 20 種類のアлкаロイドが含まれている。このアヘン由来のアлкаロイドの総称がオピエートである。1803 年に、薬剤師の Friedrich Sertürner が初めてアヘンの薬効成分の本体を単離し、ギリシャの夢の神「モルフェウス (Morpheus)」にちなんで、モルヒネ (morphine) と命名した<sup>1</sup>。以来、多くの科学者がモルヒネの構造決定に挑戦し、様々な推定構造式が提出された。1952 年に米国ロチェスター大学教授 Gates がモルヒネの全合成を報告し、1925 年に提出された Gulland と Robinson の推定構造式が正しいことを証明した<sup>2</sup>。証明されたモルヒネの構造は、A 環 (芳香環)、B 環 (シクロヘキセン環)、C 環 (シクロヘキセン環)、D 環 (ピペリジン環)、E 環 (ジヒドロフラン環) の 5 つの環が縮合した 4,5-エポキシモルヒナン骨格を有するベンジルイソキノリン型アルカロイドであった (Fig. 1)。

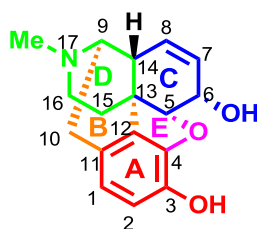


Fig. 1 モルヒネの構造

モルヒネの構造が決定されたのを契機に、モルヒネの鎮痛作用と麻薬性の分離を目指し、多くの誘導体合成とその薬理作用の検討が行われた。しかし、それらの研究は困難を極め、1970 年頃は、鎮痛作用と薬物依存性の分離は不可能であると思われていた。

その一方で、1975 年に、我々の体内に内因性のオピエートが存在することが発見され<sup>3</sup>、エンケファリン、ダイノルフィン、エンドルフィン等の構造が決定された。1976 年に Martin らは慢性脊髄犬 (chronic spinal dog) を用いて、 $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\sigma$  の 3 タイプを想定したが<sup>4</sup>、後に  $\sigma$  受容体はオピオイド受容体とは異なる受容体とされた。また、1977 年には、Lord らにより、マウス輸精管に  $\delta$  受容体が存在することが提唱され<sup>5</sup>、現在ではオピオイド受容体は  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  の三種に分類することが最も一般的である。以下に、現在知られている、各受容体タイプに選択性を示す代表的なリガンドを示す。

Table 1  $\mu$ ,  $\delta$ および $\kappa$ 受容体におけるオピオイドの作用とその選択性

オピオイドリガンド	受容体タイプ		
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
Etorphine	+++	+++	+++
Fentanyl	+++		
Hydromorphone	+++		+
Methadone	+++		
Morphine	+++	+	+
DAMGO	+++		
DPDPE		++	
[D-Ala <sup>2</sup> , Glu <sup>4</sup> ]deltorphine		++	
DSLET (Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-Thr)	+	++	
SNC80		++	
TAN-67		++	
KNT-127		+++	
Bremazocine	+++	++	+++
Buprenorphine	Partial		--
Ethylketocyclazocine	Partial	+	+++
U50,488			+++
U69,593			+++
TRK-820*			+++
Met-enkephalin (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met)	++	+++	
Leu-enkephalin (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met)	++	+++	
$\beta$ -Endorphin (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-Phe-Lys-Asn-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly-Glu)	+++	+++	
Dynorphin A (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln)	++		+++
Endomorphin-1 (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH <sub>2</sub> )	+++		
Naloxone	---	-	--
Naltrexone	---	-	---
CTOP	---		
Diprenorphine	---	--	---
$\beta$ -FNA	---	-	++
nor-BNI	-	-	---
NTI	-	---	-

+, 作動薬 ; -, 拮抗薬 ; Partial, 部分作動薬

記号の数は効力の指標を示す

記号の数の比は選択性を示す

\*作動活性における選択性を示す

グッドマン・ギルマン薬理書第12版一部改変

モルヒネは $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ のいずれのオピオイド受容体に対しても作動活性があり、鎮痛効果とともに非疼痛時の薬物依存性や呼吸抑制、縮瞳、便秘などの副作用がある。1984年にミネソタ大学のPortogheseらによって発見された不可逆的 $\mu$ 受容体拮抗薬 $\beta$ -FNAを用いた研究により<sup>6</sup>、問題となる副作用は主に $\mu$ 受容体を介していることが報告された。Portogheseらが $\beta$ -FNAを前処置したラットにモルヒネを投与したところ、鎮痛作用は発現するものの依存性はほとんど発現しなかった (Fig. 2)。この結果から、モルヒネ様副作用は主に $\mu$ 受容体に起因することが明らかとなり、選択的な $\delta$ および $\kappa$ 受容体作動薬は副作用の少ない鎮痛薬となることが期待され、注目を集めた。現在、副作用によりオピオイドの増量や継続が困難な場合や、鎮痛効果が十分でない場合には、オピオイドローテーションが適応となる<sup>7</sup>。これまでに、上市されたオピオイド系鎮痛薬の大部分は $\mu$ 受容体作動薬であるため、薬理的な特徴が異なる $\delta$ および $\kappa$ 受容体作動薬がオピオイドローテーションにおける新たな選択肢の1つに加われば、治療の幅が広がるだけでなく、治療方針の立て方にも影響を与えることが期待される。また、2009年に上市された世界初の $\kappa$ 受容体作動薬であるナルフラフィン塩酸塩は、精神依存性はないと考えられており、麻薬にも向精神薬にも分類されていない。そのため、選択的な $\delta$ および $\kappa$ 受容体作動薬は、これまでのオピオイド系鎮痛薬と比較して取り扱いやすく、汎用性の高い鎮痛薬になる可能性がある。さらに、ナルフラフィン塩酸塩が止痒薬として認可を受けているように、 $\delta$ および $\kappa$ 受容体は $\mu$ 受容体とは異なる薬理作用を発現するが、その研究は十分ではない。受容体そのものの機能を明らかにする上でも受容体選択的な化合物の創出は必要であり、このことによって、新たな創薬のターゲットを見出すことができると考えられる。

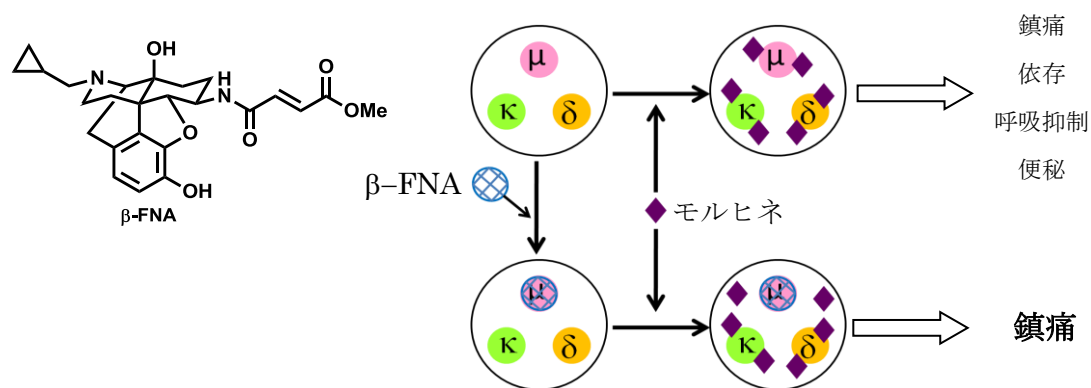


Fig. 2  $\beta$ -FNA によるオピオイド  $\mu$  受容体選択的ブロックの研究

オピオイド $\delta$ および $\kappa$ 受容体選択的なリガンドを創出する上で重要な指針となるのが、メッセージ-アドレス概念である。メッセージ-アドレス概念は元来 Schwyzer がペプチドホルモンの認識要素の説明に用いた概念であったが<sup>8</sup>、Goldstein らは内因性オピオイドペプチドの *N* 末端に共通のペプチド配列 (Tyr-Gly-Gly-Phe) があることに着目し、オピオイド $\kappa$ 受容体に比較的高い選択性の高いダイノルフィン (1-8) OMe を用いてメッセージ-アドレス概念をオピオイドペプチドに適用した<sup>9</sup>。Portoghese らは、モルヒネに代表される既存の非ペプチド性オピオイドは、オピオイドペプチドの *N* 末端の共通構造であるチロシン残基に対応する構造単位をもつため、非ペプチド性のオピオイドリガンドにもメッセージ-アドレス概念を適用できると考えた<sup>10</sup>。この仮説を証明するために、チロシン残基と同様の構造単位を活性発現に必須であるメッセージ部位として、アルカロイド-ペプチド複合体を合成し、その選択性を評価した (Fig. 3)。その結果、アルカロイド-ペプチド複合体においても側鎖の長さが最も短いと $\mu$ 、やや長いと $\delta$ 、最も長いと $\kappa$ 受容体を選択性がみられた<sup>11</sup>。このことは、4,5-エポキシモルヒナン骨格が *N* 末端のチロシン部分に相当し、本来活性の発現に必須となるメッセージ部位であるという仮説が正しく、またアドレス部位に相当する側鎖部分の長さが、受容体タイプ選択性を決定することを示唆している。

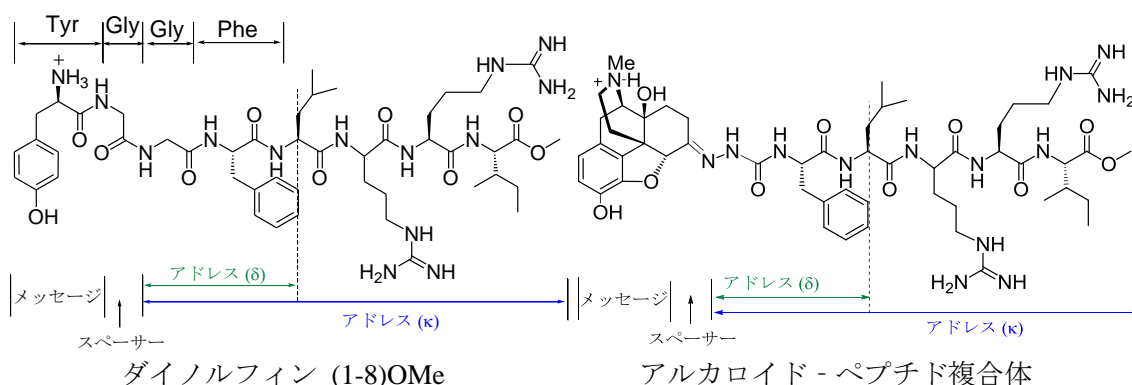


Fig. 3 内因性オピオイドペプチド、およびアルカロイド-ペプチド複合体に適用されたメッセージ-アドレス概念

Portoghese、長瀬らは、このメッセージ-アドレス概念を基に、オピオイド $\delta$ 受容体拮抗薬 NTI およびオピオイド $\kappa$ 受容体拮抗薬 nor-BNI の合成に成功している<sup>12, 13</sup>。NTI は $\mu$ 受容体拮抗薬のナルトレキソンのアドレス部位に比べてやや長いアドレス部位を有し、nor-BNI は最も長いアドレス部位を有していることが理解できる (Fig. 4)。

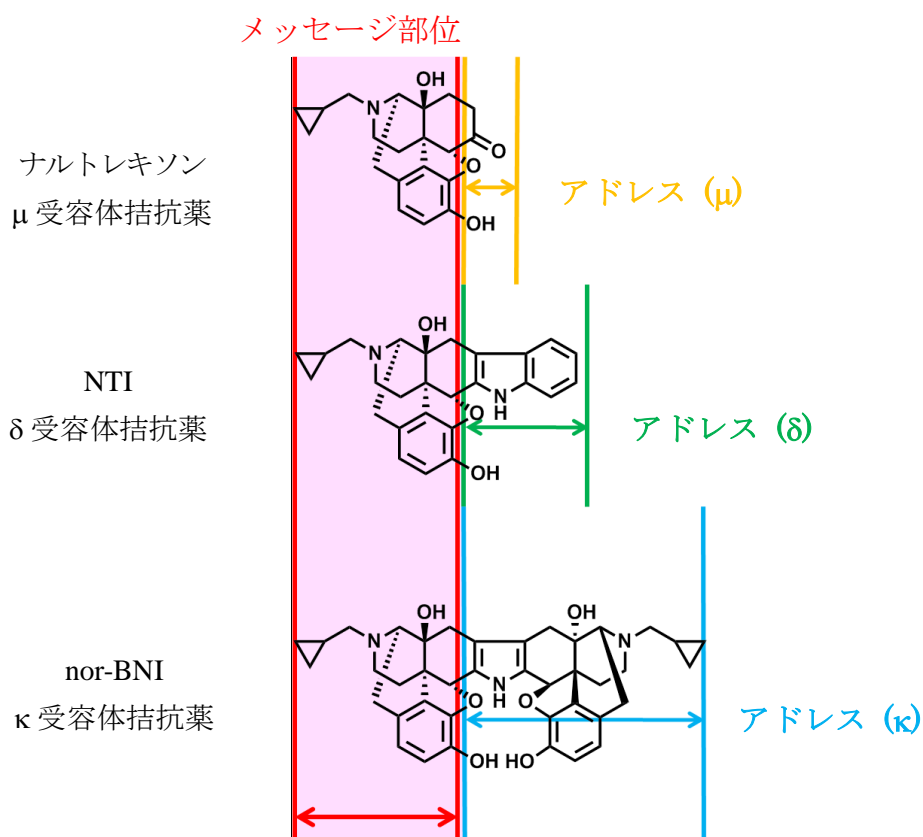
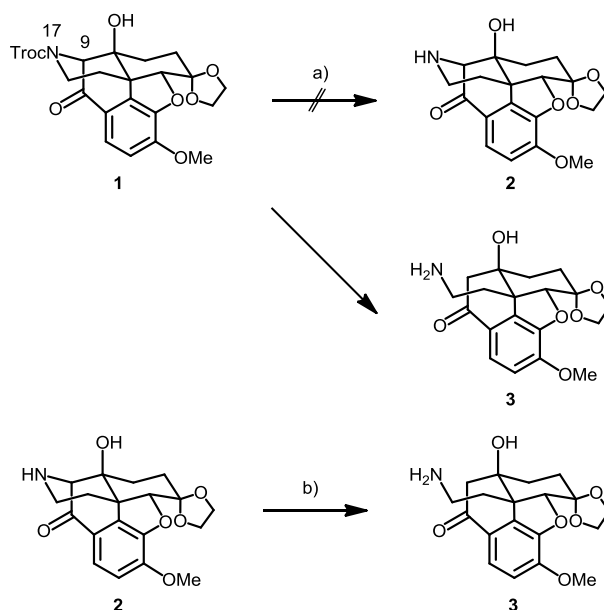


Fig. 4 オピオイド受容体タイプ選択的拮抗薬とメッセージ-アドレス概念

現在では、三タイプ全ての受容体 ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) のクローニングが達成され、分子生物学的的手法によってもその存在が証明されている<sup>14</sup>。2012年には、3種類のオピオイド受容体とそれぞれの選択的拮抗薬との共結晶のX線結晶構造解析が報告され、それぞれの受容体の三次元構造が明らかとなった<sup>15</sup>。実際に受容体にはメッセージ部位が結合する箇所とアドレス部位が結合する箇所があり、アドレス部位が結合する箇所は受容体タイプによって構造が異なっており、メッセージ-アドレス概念に基づくリガンド合成の正しさが担保された。今後はこれらの三次元構造を元にしたSBDD (structure-based drug design) の進展が期待される。その一方で、X線結晶構造解析によって得られた構造は拮抗薬が結合した時の状態であるため、直接的に作動薬の設計に利用することは困難であると予想されることや、スプライスバリエント<sup>16</sup>、バイアスリガンドの存在<sup>17</sup>、受容体がモノマーではなくダイマーやその他のオリゴマーを形成している可能性も示唆されているため<sup>18</sup>、LBDD (ligand-based drug design) の果たす役割は今尚大きいと考えられる。

当研究室では、オピオイド受容体タイプ選択的な化合物の創出を志向して、種々の誘導体を合成してきた<sup>19</sup>。その研究の過程において、興味深い反応が見出されている。化

化合物 **1** の 17 位の Troc 基を亜鉛-酢酸条件により脱保護しようとしたところ、予期に反して目的の化合物 **2** は全く得られず 9 位炭素と 17 位窒素間の結合が開裂した化合物 **3** が得られた<sup>20</sup> (Scheme 1)。また、別の方法で合成した化合物 **2** に対し、同じ反応条件に付したところ、化合物 **3** が得られた。このような知見を基に、単純な構造の $\alpha$ -アミノケトンにおいて本反応の適用範囲を検討することにした。



Scheme 1 Reagents and conditions: a) Zn, AcOH, rt, 84%; b) Zn, AcOH, rt, 91%.

また多くのオピオイドリガンドにおいて C 環上にアドレス部位が導入されている。D 環の構造が 17 位窒素の強化されたイオン性結合に大きな影響を与えたように<sup>21</sup>(詳細は第二章 第一節で述べる)、C 環の構造はアドレス部位における相互作用に大きな影響を与えることが予測される。しかし、これまでの研究では、アドレス部位についての研究は多いものの、C 環の構造変換はあまり検討が行われていない。そこで、C 環の員環数の変化によりそれぞれの受容体との親和性や選択性がどのように変化するかを検討した。さらに新規骨格が及ぼす受容体選択性についても検討を行い、高い受容体選択性を示す化合物の創出を試みた。

本論文は、 $\alpha$ -アミノケトンにおける C-N 結合の亜鉛-酢酸による還元的開裂反応の検討と C 環が 7 員環である C-ホモモルヒナンを基本骨格としたオピオイドリガンドの設計と合成から成る。



第一章では $\alpha$ -アミノケトンにおける還元的開裂反応の適応範囲について述べる。また類似の反応を引き起こすヨウ化サマリウムとの反応性の違いについても示す。

第二章では、C-ホモモルヒナンの合成とオピオイド受容体結合試験結果を示す。

第三章では、C-ホモモルヒナン骨格を利用した $\delta$ 受容体選択的なリガンドを志向した化合物合成と薬理試験結果について述べる。また、C環が6員環であるモルヒナン誘導体との比較を行う。

第四章では、C-ホモモルヒナン骨格を用いた $\kappa$ 受容体選択的なリガンド合成とその薬理試験結果について述べる。



## 本論



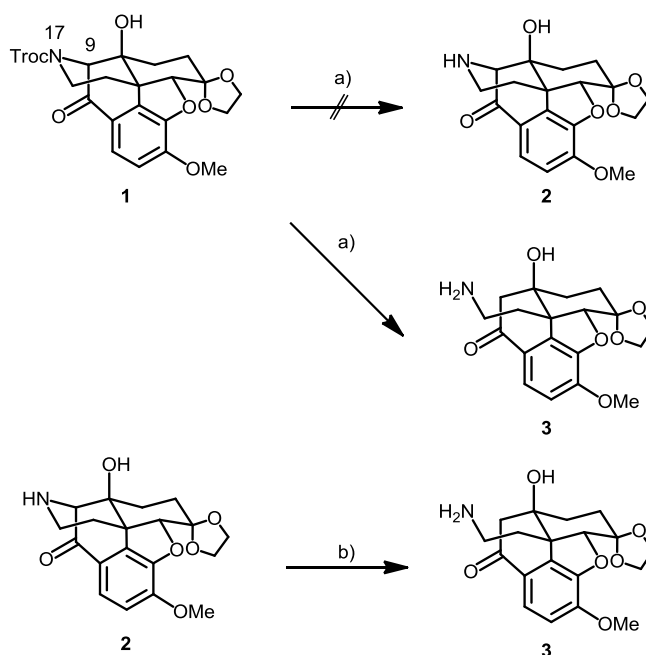
## 第一章

$\alpha$ -アミノケトンにおける C-N 結合の亜鉛-酢酸による還元的開裂反応



## 第一節 序論

序章で述べたように、化合物 **1** の 17 位の Troc 基を亜鉛-酢酸条件により脱保護しようとしたところ、目的の化合物 **2** は全く得られず、9 位炭素と 17 位窒素間の結合が開裂した化合物 **3** が得られた (Scheme 2)。そこで、別の方法で合成した化合物 **2** に対し同様の反応を行った結果、化合物 **3** を高収率で得ることができた。これらの結果は、 $\alpha$ -アミノケトンの炭素-窒素結合が還元的に開裂したことを意味する。



Scheme 2 Reagents and conditions: a) Zn, AcOH, rt, 84%; b) Zn, AcOH, rt, 91%.

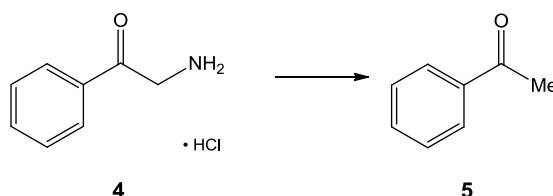
$\alpha$ -アミノケトンの還元的開裂反応の報告例は数多く存在するが<sup>22-25</sup>、その大半はアジリジン環の開裂反応であり適用範囲は限定されている<sup>22</sup>。亜鉛-酢酸を用いた反応例としては、窒素部分がピリジニウム塩である化合物<sup>24b</sup>、第三級アミンであるアルカロイド<sup>24i</sup> および第四級アンモニウム塩であるアルカロイド<sup>24f</sup> の還元反応などがある (Scheme 3)。しかし、これらの反応例は全て $\alpha$ -アミノケトンの窒素部分が 5 または 6 員環からなる縮環型化合物の橋頭位、または良好な脱離基である第四級のアンモニウム塩の場合のみであり、単純な第一級、第二級、第三級アミノケトンの報告例はない。





## 第二節 結果および考察

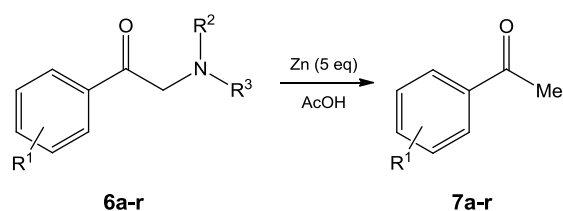
始めに、単純な $\alpha$ -アミノアセトフェノン **4** を本反応条件に付したところ、アセトフェノンが高い収率で得られた (Scheme 5)。



Scheme 5 Reagents and conditions: Zn, AcOH, rt, 1 h, 80%.

そこで、まずはベンゼン環上の置換基と窒素置換基の影響について検討を行なった (Table 2)。ベンゼン環上に電子供与性基、電子求引性基のいずれの置換基を有する基質を用いた場合においても目的とする反応が進行した (entries 2-5, 8, 9)。また、芳香環上の置換基の位置も反応には影響しなかった (entries 3, 6, 7)。次に $\alpha$ -アミノケトンの窒素置換基の検討を行なった。第一級、第二級、および第三級アミンのいずれにおいても反応は進行した (entries 1-15)。しかし、フェニルアミン **6l** においては室温では反応が進行しにくく、より高い反応温度が必要であった (entry 12)。ジベンジルアミン **6n** の反応では、*p*-methoxyacetophenone の他にジベンジルアミン (収率 90%) を単離することができた (entry 14)。従って、炭素-窒素結合が直接的に開裂し対応するアミンが生成することが分かった。一方、アセチル基、Cbz 基で保護された化合物 **6p** および **6q** においては、反応温度を高温にしても反応は全く進行しなかった (entries 16, 17)。Boc 基で保護された化合物 **6r** は室温では反応しなかったが、反応温度を上昇することにより反応は進行した (entries 18, 19)。また、酢酸の代わりにトリフルオロ酢酸を用いると室温でも反応が進行した (entry 20)。このことから、窒素部分がカルバマート体またはアミド体においては本反応は進行しないが、*N*-Boc 体では、系中で脱保護反応が進行しアミノ基が生じたために還元的開裂反応が進行したと考えられる。これは序論で述べた様に 4,5-エポキシモルヒナン誘導体 **1** の反応における中間体が化合物 **2** であるという見解とも一致する。以上の結果より、本反応を進行させるためには塩基性窒素の存在が重要であり、かつアミノ基がより脱離能の高いアンモニウム塩になることで反応が進行すると考えられる。このことは、脂肪族アミンと比較してより塩基性の低いアニリン誘導体において反応が進行しにくかったことによっても支持される (entry 12)。

Table 2 ベンゼン環上の置換基と窒素置換基の検討



Entry	SM	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	<b>6a</b>	H	Me	Me	rt	1.0	85
2	<b>6b</b>	<i>p</i> -Me	Me	Me	rt	1.0	94
3	<b>6c</b>	<i>p</i> -OMe	Me	Me	rt	1.5	78
4	<b>6d</b>	<i>p</i> -F	Me	Me	rt	1.0	68
5	<b>6e</b>	<i>p</i> -CF <sub>3</sub>	Me	Me	rt	1.0	33
6	<b>6f</b>	<i>m</i> -OMe	Me	Me	rt	1.0	71
7	<b>6g</b>	<i>o</i> -OMe	Me	Me	rt	1.0	68
8	<b>6h</b>	<i>p</i> -CO <sub>2</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		rt	1.0	86
9	<b>6i</b>	<i>p</i> -CN	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		rt	1.5	57
10	<b>6j</b>	<i>p</i> -OMe	H	H	rt	1.0	86
11	<b>6k</b>	<i>p</i> -OMe	H	Me	rt	3.0	69
12	<b>6l</b>	<i>p</i> -OMe	H	Ph	reflux	1.0	75
13	<b>6m</b>	<i>p</i> -OMe	Me	Bn	rt	2.0	75
14	<b>6n</b>	<i>p</i> -OMe	Bn	Bn	rt	1.0	84
15	<b>6o</b>	<i>p</i> -OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		rt	1.0	92
16	<b>6p</b>	<i>p</i> -OMe	H	Ac	reflux	24	NR
17	<b>6q</b>	<i>p</i> -OMe	H	Cbz	reflux	24	NR
18	<b>6r</b>	<i>p</i> -OMe	H	Boc	rt	24	NR
19	<b>6r</b>	<i>p</i> -OMe	H	Boc	reflux	1.0	65
20 <sup>*</sup>	<b>6r</b>	<i>p</i> -OMe	H	Boc	rt	1.0	67

\* Trifluoroacetic acid was used instead of acetic acid.

NR: no reaction.

次に、カルボニルの $\alpha$ -炭素上の置換基の検討を行なった (Table 3)。 $\alpha$ -炭素が二置換 (Table 2)、三置換 (Table 3, entries 1, 2) の場合は室温で反応が進行した。 $\alpha$ 位が四置換の場合は室温では全く反応は進行しなかったが、反応温度を上昇させるか亜鉛を過剰量用いることにより、対応するケトンが高収率で得られた (entries 3, 4)。

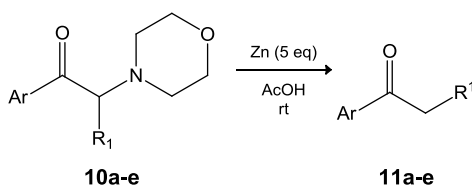
Table 3 カルボニルの $\alpha$ -炭素上の置換基の検討

$\text{8a-c} \xrightarrow[\text{AcOH}]{\text{Zn}} \text{9a-c}$

Entry	SM	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	NR <sup>4</sup> R <sup>5</sup>	Time (h)	Zn (eq)	Temp. (°C)	Yield (%)
1	<b>8a</b>	OMe	H	Me	NMe <sub>2</sub>	1.0	5.0	rt	77
2	<b>8b</b>	H	H	Ph	morpholino	1.0	5.0	rt	92
3	<b>8c</b>	morpholino	Et	Bn	NMe <sub>2</sub>	1.0	20	rt	99
4	<b>8c</b>	morpholino	Et	Bn	NMe <sub>2</sub>	2.0	8.5	reflux	96

次にベンゼン以外の芳香環を持つ化合物について検討を行った (Table 4)。2-ナフチルケトン **10a** の場合は、フェニルケトンの場合と同様に反応が進行した (entry 1)。一方、3-ピリジルケトン **10b** の場合は、目的のケトンではなく第二級アルコールである 1-(ピリジン-3-イル)エタン-1-オールが得られた (entry 2)。芳香環がベンゼン環の場合は 24 時間反応を継続させてもアルコールの生成を確認できなかったことから、ピリジン環がベンゼン環と比較して電子不足であることに加えて、ピリジンの窒素がプロトン化されて更に電子求引性が向上したため、中間体であるケトンの反応性が高く、アルコールまで還元されたと考えられる。その他の複素環を有する化合物 **10c-10f** については低収率ながらも反応は進行した (entries 3-5)。インドール基が導入された化合物 **10e** では、目的物の他に原料 **10e** が 34% 回収された。またインダゾール基が導入された化合物 **10f** においては、Ts 基の脱離反応も同時に進行した (entry 5)。

Table 4  $\alpha$ -アミノ複素環式ケトンを用いた反応

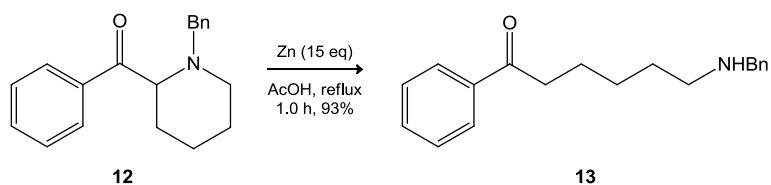


Entry	SM	Ar	R <sup>1</sup>	Time (h)	Yield (%)
1	<b>10a</b>	2-naphthyl	H	2.0	79
2	<b>10b</b>	3-pyridyl	H	1.0	54 <sup>a</sup>
3	<b>10c</b>	2-furyl	H	1.0	39
4	<b>10d</b>	2-benzofuranyl	H	1.0	35
5	<b>10e</b>	1-tosyl-1 <i>H</i> -indol-2-yl	H	13.5	40 <sup>b</sup>
6	<b>10f</b>	1-tosyl-1 <i>H</i> -indazol-3-yl	Me	1.0	33 <sup>c</sup>

a: yield of 1-(pyridin-3-yl)ethan-1-ol; b: recovery of SM (34%).

c: yield of 1-(1*H*-indazol-3-yl)propan-1-one.

化合物 **1** の構造の一部を抜き出したベンゾイルピペリジン **12** の反応性を検討した (Scheme 6)。化合物 **2** は室温において反応が一部進行したが化合物 **12** は室温では反応は全く進行せず、高温条件に付すことにより初めて反応が進行し高収率でケトン **13** を得た。



Scheme 6 ベンゾイルピペリジンの反応性の検討

この差が生じた原因の 1 つとして化合物 **13** では逆反応が起こっている可能性が考えられる (Fig. 5)。本反応は一電子還元反応であり、酸性条件によりプロトン化されたカルボニルの炭素に対し亜鉛が一電子供与することから反応が始まると考えられる。生成した炭素ラジカルの軌道と C-N 結合がアンチペリプラナーの関係にある時、開裂反応

が進行すると考えられる。化合物 **2** は環構造によりカルボニル基と C-N 結合の向きが固定されており、生じたラジカル軌道と C-N 結合がアンチペリプラナーの関係に固定されている。そのため、開裂反応は円滑に進行し、かつ化合物の歪みが大きいために、逆反応は進行しにくいと考えられる。一方、化合物 **12** においては、開裂する C-N 結合を含む環が 6 員環であるために、比較的環化を起こしやすい可能性がある。また、化合物 **12** においては生成したラジカル **A** は電子供与性基であるヒドロキシ基と電子求引性基であるフェニル基による *captodative* 効果により安定化されるために<sup>26</sup>、より逆反応を起こしやすくなっているのではないかと考えられる。

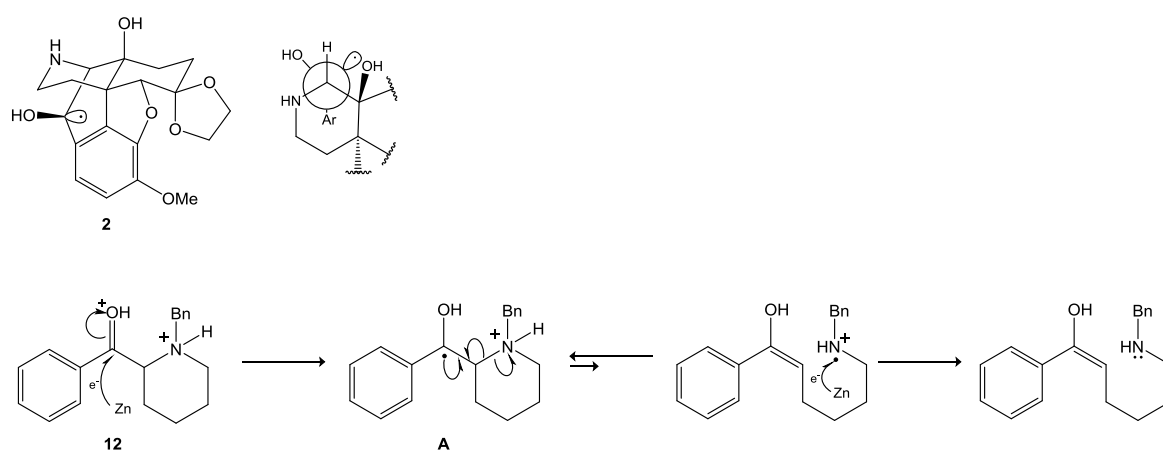
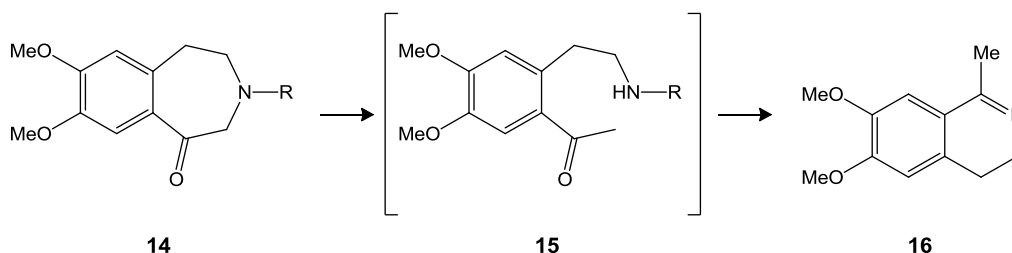


Fig. 5 化合物 **2** のニューマン投影式および化合物 **12** における平衡反応

次に、環状ケトンについて検討を行った (Table 5)。N-Ac 体 **6p** および N-Cbz 体 **6q** の場合と同様に窒素が Tf 基で保護された化合物では、反応は進行しなかった (entries 1, 2)。窒素が無保護の基質を用いた場合は、室温では 4 時間反応させても原料が残存したが、反応温度をより高温にすることで反応速度は加速した (entries 3, 4)。いずれの場合においても C-N 結合が開裂した化合物 **15** ではなく、更に反応が進行してイミン **16** が得られた。

Table 5 環化ケトンにおける検討

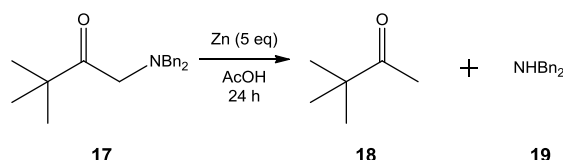


Entry	SM	R	Temperature (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	<b>14a</b>	-Tf	rt	41	NR
2	<b>14a</b>	-Tf	reflux	23	NR
3	<b>14b</b>	-H	rt	4	35*
4	<b>14b</b>	-H	reflux	1	47*

\* yield of 6,7-dimethoxy-1-methyl-3,4-dihydroisoquinoline **16**. NR: no reaction.

次にアルキルケトンの検討を行った (Table 6)。*t*-Bu ケトン **17** においては室温では反応が進行しなかったが、高温にすることで反応は進行した。

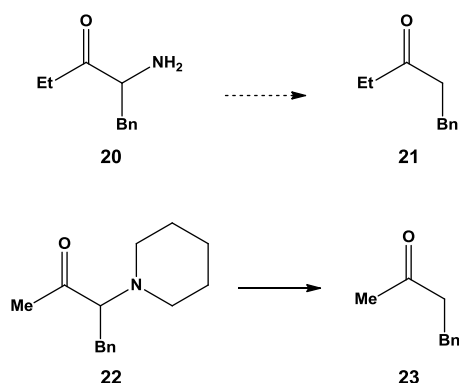
Table 6 アルキルケトンにおける検討



Entry	Temperature (°C)	Yield of <b>19</b> (%)
1	rt	NR
2	reflux	45

NR: no reaction

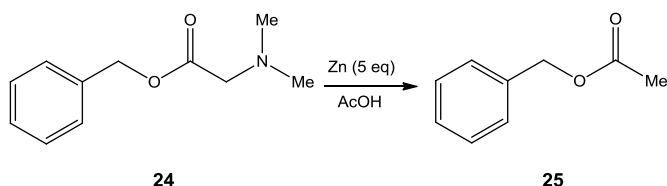
$\alpha'$ 位にプロトンをもつ化合物 **20** および **22** においては、室温では全く反応は進行せず、反応温度を高温にすると分解反応が起こった (Scheme 7)。しかし化合物 **22** においては亜鉛の量を 5 等量から 68 等量に増加することにより、室温、12 時間で対応するケトン体 **23** が収率 77% で得られた。化合物 **20** については同様の反応条件に付したが、TLC 上で痕跡量のケトン体が検出されたのみであり、反応はほとんど進行しなかった。



Scheme 7 Reagents and conditions: Zn, AcOH, rt, 12 h, 77%.

次に、エステルの検討を行なった (Table 7)。エステル **24** は室温では全く反応しなかった (entry 1)。酢酸還流条件では反応の進行は認められたが、反応の進行は遅く 12 時間後においても原料 46% が回収された (entry 2)。なお、ヨウ化サマリウムを用いる場合は、ケトンの場合と同様、高収率で反応が進行することが報告されている<sup>23</sup>。そのため、亜鉛-酢酸による還元的開裂反応は $\alpha$ -アミノケトンと $\alpha$ -アミノエステルを区別して還元的開裂反応できると考えられる。

Table 7 エステルの検討

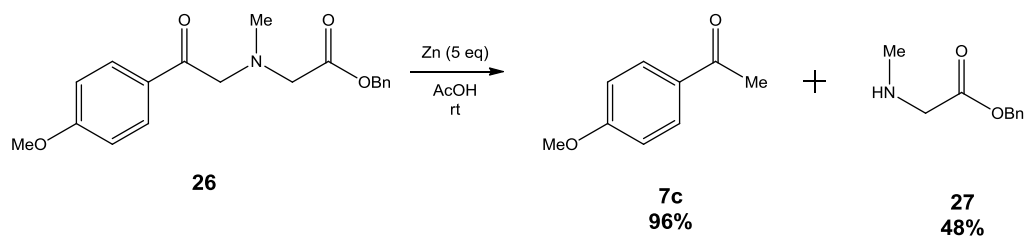


Entry	Temperature (°C)	Time (h)	Isolated yield (%) (Product:SM)
1	rt	24	NR
2	reflux	12	51 : 46

NR: no reaction.

実際、同一の分子内に $\alpha$ -アミノケトンと $\alpha$ -アミノエステルを有する化合物 **26** を合成し (合成法は実験項を参照) 検討を行ったところ、ケトン **7c** とアミノエステル **27** が単離できたが、酢酸ベンジルは単離されず、その生成は TLC においても確認できなかった。

た (Scheme 8)。このように、本反応は官能基選択的な C-N 結合の開裂反応が可能といえる。



Scheme 8 同一分子内にα-アミノケトンとα-アミノエステルを有する化合物の検討



### 第三節 小括

亜鉛-酢酸を用いた $\alpha$ -アミノケトンの還元的開裂反応について、基質一般性の検討を行った。その結果、窒素、ベンゼン環、カルボニル基の $\alpha$ 位の炭素上に置換基を有する $\alpha$ -アミノアセトフェノン誘導体や、ベンゼン環を他の芳香族に置き換えた $\alpha$ -アミノアルキルアリールケトンに適用可能であることを見出した。また、*t*-Bu ケトンや一部の $\alpha$ -アミノアルキルアルキルケトンにおいても反応が進行することを見出した。

本反応が進行する上で窒素の塩基性は重要であり、窒素部分がアミドやカルバマートの場合は反応温度を高温にしても反応は進行しなかった。しかし、亜鉛-酢酸条件で脱保護可能な Troc 基、Boc 基の場合は、反応系中で脱保護反応が進行することにより、C-N 開裂反応が進行した。

また、 $\alpha$ -アミノエステルにおける C-N 開裂反応は非常に遅く、 $\alpha$ -アミノケトンおよび $\alpha$ -アミノエステルの C-N 結合の開裂反応にも適用可能なヨウ化サマリウムを用いた反応条件とは、官能基選択性が異なった。実際に、同一分子内に $\alpha$ -アミノケトンと $\alpha$ -アミノエステルを有する化合物では、予想通り官能基選択的な開裂反応が進行した。よって、ヨウ化サマリウムとの反応性の違いを活用することにより、創薬を始めとする化合物合成において、より幅広い合成経路の立案が可能になると考える。



## 第二章

### C-ホモモルヒナンの合成と薬理評価結果



## 第一節 序論

モルヒネを代表とするオピオイド系鎮痛薬は、がん性疼痛や慢性の非がん性疼痛に用いられる。その一方で、吐き気や便秘などの副作用や非疼痛時の薬物依存性のために、使い方は限定的である。序章で述べたように、オピオイド受容体の $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ の3つのタイプはいずれも鎮痛作用に関与するが、薬物依存性などのモルヒネ様副作用は主に $\mu$ 受容体に起因することから、選択的な $\delta$ または $\kappa$ 受容体作動薬に注目が集まっている。

非ペプチド性のオピオイドリガンドの多くは、モルヒネの構造から派生した4,5-エポキシモルヒナン、モルヒナン、ベンゾモルファン、フェニルピペリジン、アリールモルファンに分類できる (Fig. 6)。これらの中で、モルヒナンや4,5-エポキシモルヒナンはC環とD環からなる共通のイソキノリン骨格を有している。

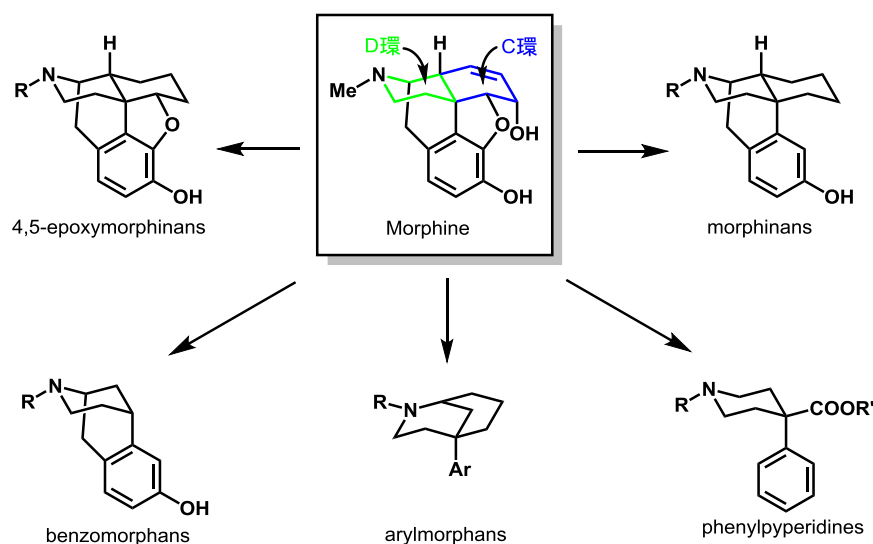
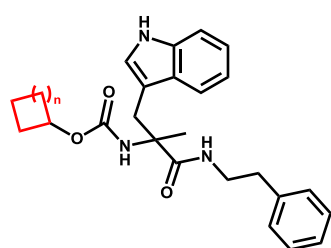


Fig. 6 モルヒネ誘導体の基本骨格による分類

一般的に活性体の構造中に環構造が含まれる場合、その環の大きさを拡大、縮小したり、異なる環構造へ変換することはメディシナルケミストリーの基本的な手法の一つである<sup>27</sup>。環拡大が受容体親和性に影響をもたらした一例にコレシストキニン誘導体のジペプチド類縁体がある<sup>28</sup> (Fig. 7)。これらの化合物は $\alpha$ -メチルトリプトファン誘導体であり、シクロブタン環からシクロウンデカン環に員環数を変化させた脂環式アルコールのカルバマートが末端窒素に結合したものである。脂環式アルコール部位の員環数を変化させると CCK-B 受容体に対する  $IC_{50}$  値が変化することが見出され、最も親和性の低

い4員環と最も親和性の高い9員環の間には約 142 倍の差があったことが報告されている。



n	IC <sub>50</sub> (nM)
1	12100
2	5170
3	520
4	190
5	125
6	85
7	247
8	1437

Fig. 7 コレシストキニン誘導体の CCK-B 受容体結合試験

また他の例として、メラトニン誘導体がある<sup>29</sup>。化合物 **28**, **29**, **30** は、メラトニン MT<sub>2</sub> 受容体に対しメラトニンと同程度の親和性を有している。しかし、インドールに縮環した、窒素を含む環の大きさを 5 員環から 6 員環へ拡張すると potency が低下し、さらに 7 員環へ拡張すると作動活性は消失し、拮抗薬として作用するようになったと報告されている (Fig. 8)。

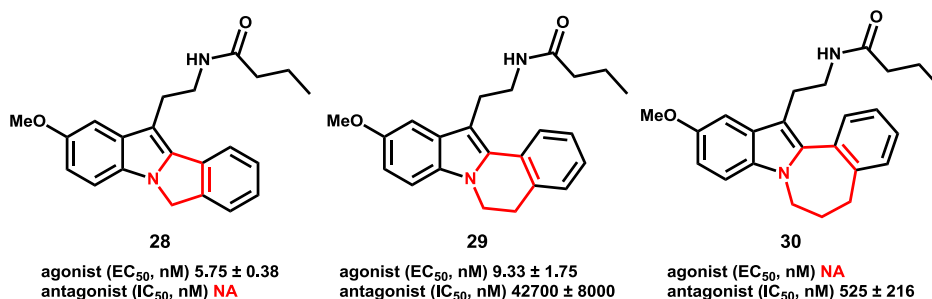


Fig. 8 メラトニン誘導体における環拡大に伴う薬理活性の変化

このように、同じ側鎖を有する化合物において環の大きさの変化は化合物と受容体の結合親和性や薬理活性に大きな影響を与える可能性があり、オピオイドリガンドも例外ではない。モルヒナン骨格における環構造のうち、D 環においては環を開裂させた化合物が合成されている他に、5 員環および 7 員環の誘導体が合成されている<sup>21</sup> (Fig. 9)。

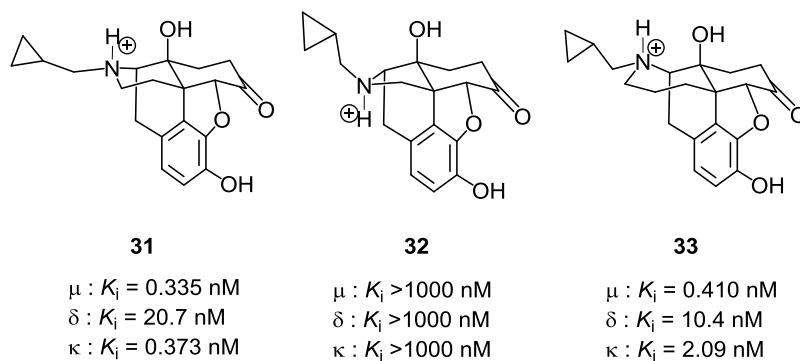


Fig. 9 D 環の大きさを变化させた誘導體

D 環が 6 員環であるナルトレキソン **31** と 7 員環である化合物 **33** がオピオイド受容体に対して同等の結合親和性を示したのに対し、D 環を 5 員環に変換した化合物 **32** は、オピオイド受容体に全く結合しなかった。この差は、プロトン化された窒素における N-H 結合の配向により説明されている。すなわち、N-H 結合が上方に配向する **31** および **33** はオピオイド受容体に対して親和性を示すが、下方に配向した **32** は親和性を示さない。このため、窒素と受容体間には、方向性のある強化されたイオン結合 (イオン結合+水素結合) があると考えられている。なお、化合物 **31-33** の立体配座については、2D-NMR の解析および CAMDAS を用いた立体配座解析からも支持されている。

一方、C 環の員環数を変化させた例は少ない。モルヒナン骨格の C 環を 5 員環に変換した化合物 **34** は当研究室において合成済みであり<sup>30</sup>、オピオイド受容体に対する結合能を保持していることを報告している。しかし、6 位のスピロ環も受容体との結合親和性に影響を与えていると考えられる。

Table 8 オピオイド受容体結合試験

	Affinity ( $K_i$ , nM)		
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
<b>34</b>	0.750	2.90	13.4
<b>morphinan</b>	0.179	0.890	0.144

他の例では、化合物 **35** の窒素置換基を種々変換し、鎮痛作用を評価した報告がある<sup>31</sup>。この例では、窒素置換基を変化させた時の化合物の活性の傾向はモルヒナンの場合と似ていたと結論づけられている (Fig. 10)。

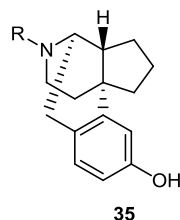
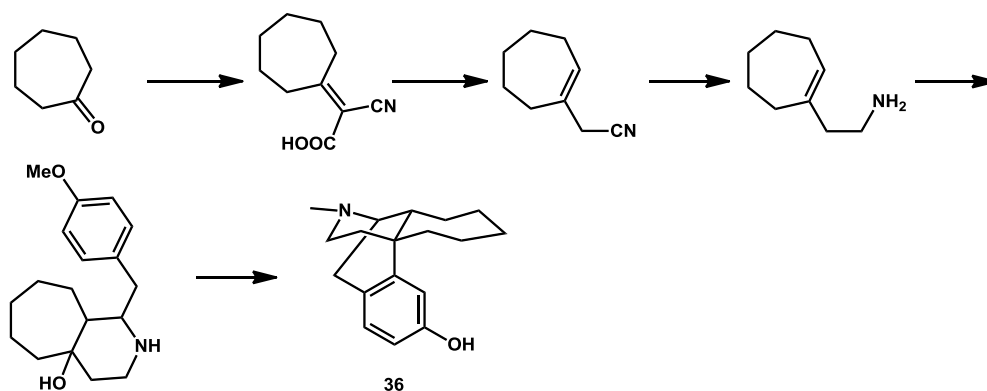


Fig. 10 C-normorphinan 誘導体

また、C環を7員環に拡張した例として、C-ホモモルヒナン **36** の合成例はあるが、薬理活性は検討されていない (Scheme 9)<sup>32</sup>。



Scheme 9 Synthesis of C-homomorphinan

その他、3員環が縮環しており見かけ上、7員環になっている化合物 **37** がある<sup>33</sup>。しかし、化合物 **37** は C-ホモモルヒナンというより、C環の立体配座が固定化されたモルヒナン骨格と捉えるべきであると考えられる (Fig. 11)。

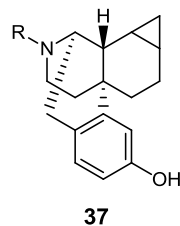
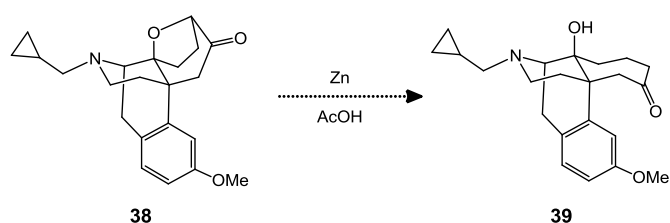


Fig. 11 ビシクロヘプタンの例



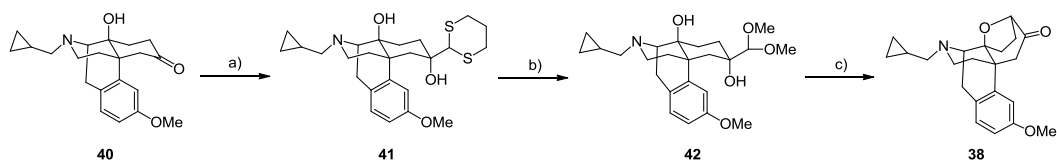
このように、*C* -ホモモルヒナンの合成例は少なく、またその薬理作用についても報告されていない。そこで *C* 環の員環数の変化がオピオイド受容体との結合親和性や選択性にどのような影響を与えるかを検討するため、新規の *C* -ホモモルヒナンを合成することにした。*C* -ホモモルヒナンを合成するにあたり、既知の化合物 **38** に着目した<sup>34</sup>。前章の亜鉛-酢酸の還元的開裂反応は *C*-*N* 結合だけでなく *C*-*O* 結合にも適用できることから<sup>35</sup>、化合物 **38** のエーテル架橋を同手法により開裂させることで目的の *C* -ホモモルヒナンが合成できると考えた (Scheme 10)。



Scheme 10 *C* -ホモモルヒナンの合成法の検討

## 第二節 合成法の検討およびオピオイド受容体結合試験結果

C-ホモボルヒナンを合成するにあたり、原料である化合物 **38** を合成することにした。従来の方法では<sup>34</sup>、化合物 **40** に対しリチオ化した 1,3-ジチアンを付加させ、塩化銅(II) 存在下、アセタール交換反応を行った後に酸性条件下、Dean-Stark 装置を用いた還流により化合物 **38** を得ていた (Scheme 11)。



Scheme 11 Reagents and conditions: a) *n*-BuLi, 1,3-dithiane, THF, -78 °C to -40 °C, 90%; b) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O, CSA, CH(OMe)<sub>3</sub>, MeOH, reflux, 55%; c) *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O, toluene, azeotropy, 91%.

化合物 **42** から化合物 **38** が生成する反応は、14 位ヒドロキシ基による環化反応とピナコール型の転位反応が一挙に起こっていると考えられる (Fig. 12)

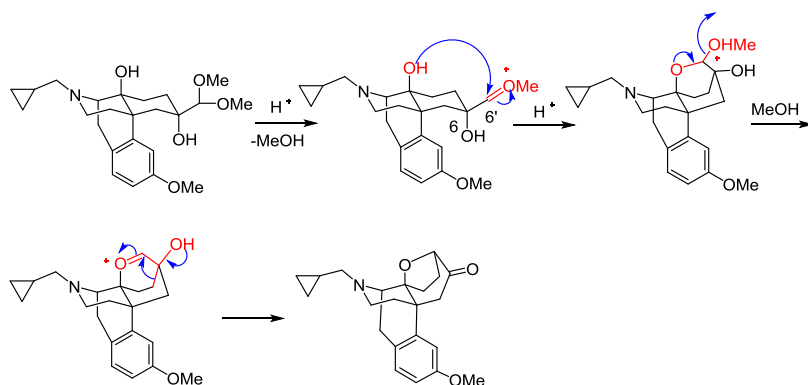
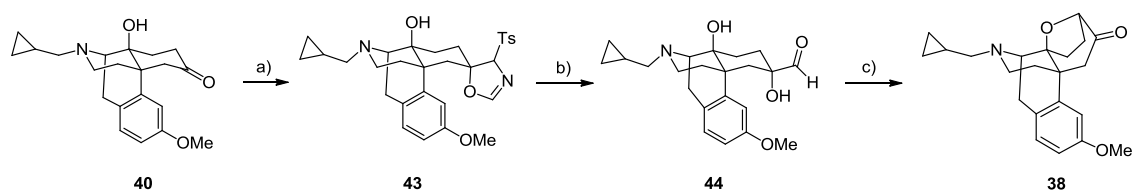


Fig. 12 化合物 **42** から化合物 **38** の反応機構

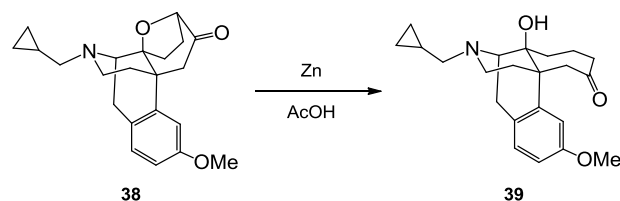
この合成法において、アセタール交換反応は種々の条件検討が行われたにも関わらず収率が向上せず、結果として化合物 **40** から化合物 **38** までの全収率は 45%と低く、原料合成に用いる上では不十分であった。そこで、1,3-ジチアンの代替試薬として TosMIC (*p*-toluenesulfonylmethyl isocyanide) を用い、アセタール交換反応を回避することで、化合物 **40** から **38** の全収率を 45%から 80%に向上することができた (Scheme 12)。



Scheme 12 Reagents and conditions: a) TosMIC,  $K_2CO_3$ , MeOH, rt; b) 2 M HCl aq., THF, rt; c) *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O, toluene, azeotropy, 80% (3 steps).

次に、得られた化合物 **38** のエーテル架橋の亜鉛-酢酸条件による還元的開裂反応の検討を行った (Table 9)。室温条件で反応を行った場合は、亜鉛の量を 20 等量から大過剰量である 68 等量に増加させることにより、目的の反応を完全に進行させることができた (entries 2, 3)。また酢酸還流条件とすることで、亜鉛の量を 68 等量から 20 等量に減少しても反応を完了させることができた (entries 3, 4)。そこで、20 等量の亜鉛を用いて酢酸還流する条件を最適条件とし、原料合成に用いることにした。

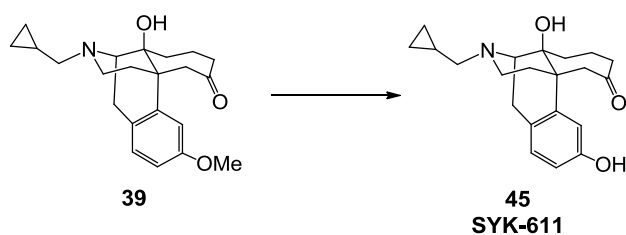
Table 9 亜鉛酢酸による還元的開裂反応の検討



Entry	Zn (eq.)	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	5	reflux	13	—*
2	20	rt	16	—*
3	68	rt	15.5	83
4	20	reflux	16	90

\* 原料回収あり

得られた化合物 **39** に対し、 $BBr_3$  による脱メチル化反応を行い、目的の C-ホモボルヒナン **45** (SYK-611) を得た (Scheme 13)。



Scheme 13 Reagents and conditions: BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C to rt, 62%

続いて、*C*-ホモモルヒナン **45** (SYK-611) のオピオイド受容体結合試験を行った。オピオイド受容体結合試験の結果、*C*-ホモモルヒナン **45** (SYK-611) は、いずれのオピオイド受容体タイプに対しても結合能を保持しており (Table 10)、メッセージ部位として十分に機能することが期待された。そこで、受容体タイプ選択的なリガンド創出における本骨格の適用性を検討することにした (第三、四章)。

Table 10 *C*-ホモモルヒナン **45** (SYK-611) のオピオイド受容体結合試験結果

	Affinity ( $K_i$ , nM)		
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
morphinan <sup>a</sup>	0.179	0.890	0.144
SYK-611 <sup>b</sup>	0.692	12.1	0.748

a; Evaluated by ability of the compound to displace [<sup>3</sup>H] DAMGO ( $\mu$ ), [<sup>3</sup>H] DPDPE ( $\delta$ ), and [<sup>3</sup>H] U-69,593 ( $\kappa$ ) binding to membranes of mouse whole brain without cerebellum ( $\mu$  and  $\delta$ ) or the guinea pig cerebellum ( $\kappa$ ).

b; Evaluated by ability of the compound to displace [<sup>3</sup>H] DAMGO ( $\mu$ ), [<sup>3</sup>H] DPDPE ( $\delta$ ), and [<sup>3</sup>H] U-69,593 ( $\kappa$ ) binding to human  $\mu$ ,  $\delta$ , or  $\kappa$  opioid receptor expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.

### 第三節 小括

C-ホモモルヒナン **45** (SYK-611) の合成に先立って、化合物 **40** から化合物 **38** までの合成法を見直し、全収率を 45% から 80% に改善した。化合物 **38** の構造に着目し、エーテル架橋を亜鉛-酢酸条件にて開裂させることで、C-ホモモルヒナン **45** (SYK-611) を得た。合成した C-ホモモルヒナン **45** (SYK-611) はオピオイド受容体結合試験の結果、いずれの受容体タイプとも結合能を保持していることが見出され、メッセージ部位として利用できることが期待された。

そこで、オピオイド受容体タイプ選択的なリガンド合成における本骨格の適用性を検討することにした (第三、四章)。



### 第三章

オピオイド $\delta$ 受容体選択的なリガンドを志向した化合物の設計と合成





## 第一節 序論

前章で合成した *C* -ホモモルヒナンの受容体タイプ選択的なリガンド創出への適用性を検討するために、まずはオピオイドδ受容体選択的なリガンドを志向した化合物の合成を行った。オピオイドδ受容体は鎮痛作用の他に情動系に作用することが知られているが、3つのタイプの中で最も研究が遅れており、未だに上市された化合物はない。これまでの研究により、NTI、SYK-59、および BNTX はδ受容体に対する選択性が高いことが知られている (Fig. 13)<sup>36</sup>。

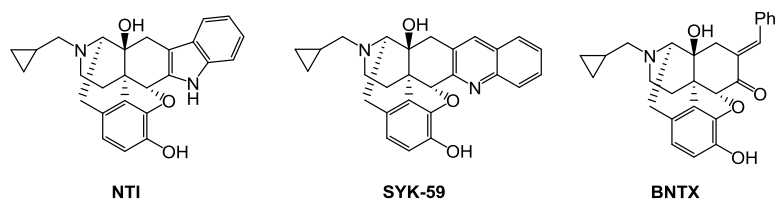


Fig. 13 オピオイドδ受容体選択的なリガンド

そこで同様の側鎖を有する誘導体として SYK-610、SYK-612、および SYK-741 を設計した。これらの化合物に対応するモルヒナン誘導体 (C 環は 6 員環) の受容体結合親和性や種々の受容体における活性を比較し、C 環の大きさが薬理評価に与える影響を検討することにした (Fig. 14)。

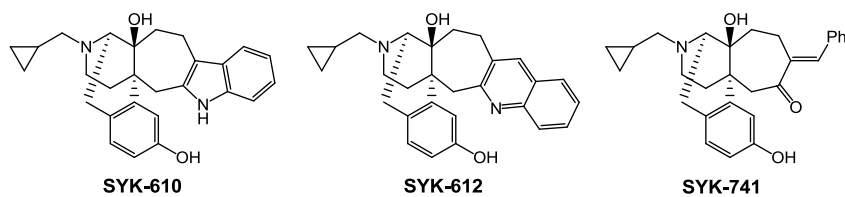
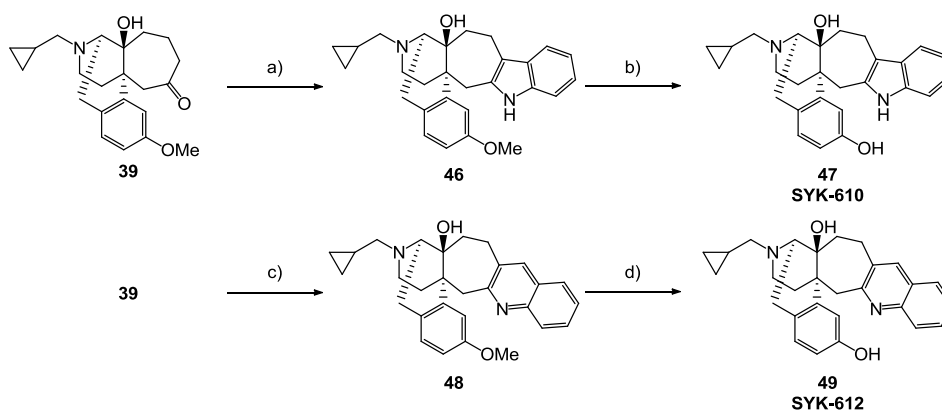


Fig. 14 設計化合物

## 第二節 合成法の検討

前章にて合成したC-ホモモルヒナンを原料として設計化合物の合成を行った (Scheme 14)。化合物**39**に対してFischerインドール合成を行い、インドール環を合成したのち、3位の脱メチル化を行いSYK-610とした。また化合物**39**に対してFriedländerキノリン合成を用いてキノリン環を構築し、脱メチル化を行いSYK-612とした。



Scheme 14 Reagents and conditions: a) phenylhydrazine·HCl, AcOH, reflux, 86%; b) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to rt, 72%; c) 2-aminobenzaldehyde, MsOH, EtOH, reflux, 45% (SM 39%); d) BBr<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to rt, 95%.

これらの2つの反応では2種類の位置異性体が生成する可能性があるが、反応は位置選択的に進行し、他方の異性体の生成を確認することはできなかった。インドール体**46**およびキノリン体**48**の置換位置はHSQC、COSYおよびケミカルシフトを用いて推定した (Fig. 14)。キノリン環の縮環は、6, 7位あるいは5, 6位で起こると予想されるが、HSQCにおいて、5位の3.44 ppm (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H) と4.22 ppm (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H) のジェミナルカップリングが観測された。インドール体**46**においても同様のカップリングが観測されたことから6, 7位で環化が進行したと推定した。

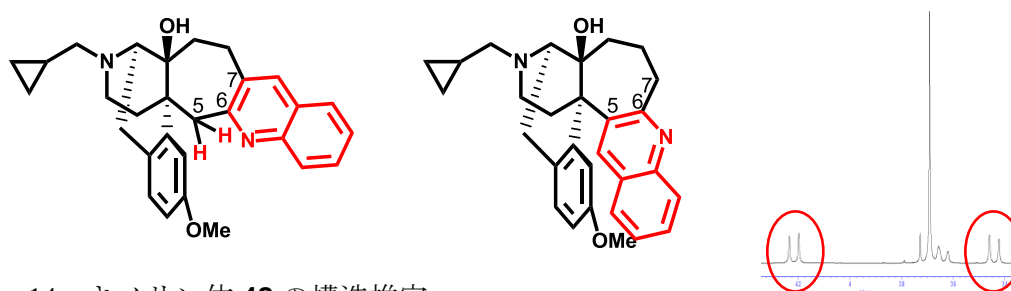


Fig. 14 キノリン体 **48** の構造推定

6, 7 位における縮環が優先した原因としては A 環との立体障害の他に、分子内で 15 位ヒドロキシ基が 7 位のプロトンを引き抜き、エンヒドラジンが生成し、[3,3]シグマトロピー転位反応が促進された可能性が考えられる (Fig. 16)。

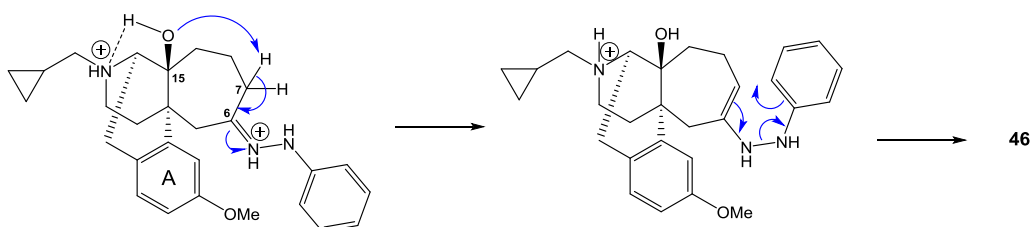
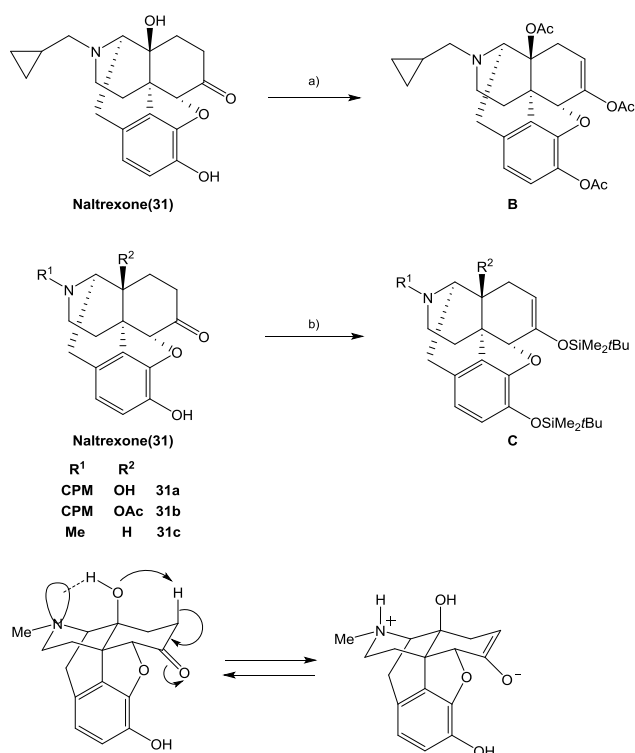


Fig. 16 39 を用いた Fischer のインドール合成における位置選択性の発現推定機構

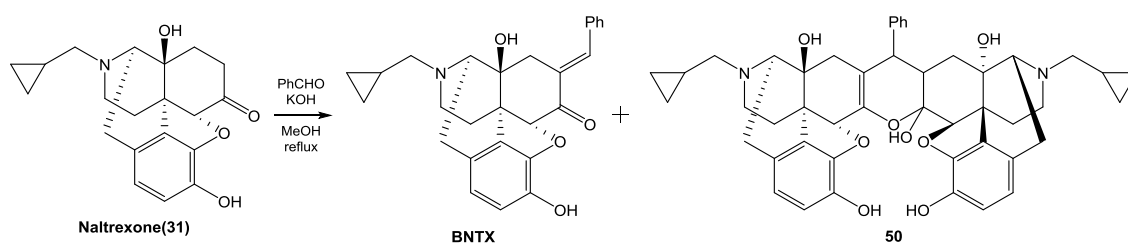
15 位ヒドロキシ基の関与については、ナルトレキソン (31) などの C 環が 6 員環である 4,5-エポキシモルヒナン誘導体において報告例がある<sup>37</sup>。ナルトレキソン (31) をピリジン溶媒中、室温にて無水酢酸で処理するとトリアセタート **B** が定量的に得られる。通常、このような温和な反応条件下ではケトンからエノールアセタートは生成しないことから、ナルトレキソン (31) は非常にエノール化しやすい化合物と考えられる。同様に、ナルトレキソン (31) を DMF 溶媒中、イミダゾール存在下、*tert*-ブチルクロロジメチルシランと反応させると、エノールシリルエーテル **C** が得られるが、同条件では 2-メチルシクロヘキサノン、フェニルエチルケトン、 $\alpha$ -テトラロンは反応が全く進行しない。これらの反応性はナルトレキソンにおいて 14 位ヒドロキシ基の関与により 7 $\beta$ -水素の脱プロトン化が起こりやすく、容易にエノール化しやすいことが原因であると考えられている (Scheme 15)<sup>37</sup>。

実際、14 位ヒドロキシ基がアセチル化されたナルトレキソン (31b) や 14 位が水素であるヒドモルホン (31c) においてもシリルエノール化が進行するが、各々 35 時間、4 日間の反応時間を要すると報告されており<sup>37</sup>、エノール化の促進に 14 位ヒドロキシ基が関与しているということを強く支持している。



Scheme 15 Reagents and conditions: a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine, rt, 2 days, 100%; b) *tert*-butylchlorodimethylsilane, imidazole, DMF, 75-80%.

次に BNTX 型誘導体の合成を検討した。ナルトレキソン (31) とベンズアルデヒドを塩基性条件下にてアルドール縮合させると、生成物である BNTX に対するナルトレキシソンのエノラートアニオンによるマイケル付加反応が進行し、ダイマー体 50 が生成するため BNTX の収率は 50%に低下する<sup>38</sup> (Scheme 16)。

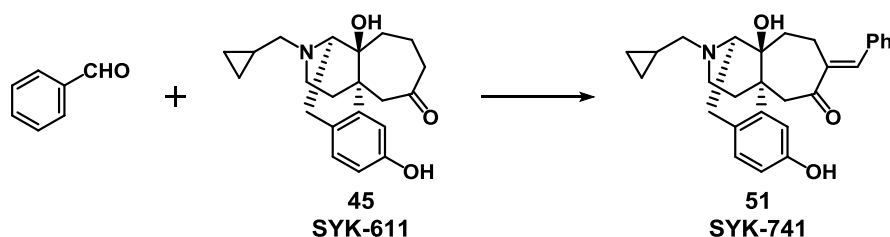


Scheme 16 塩基性条件での BNTX 合成におけるダイマー化

その後、改良法として酸性条件下における BNTX の合成が見出され、BNTX の収率は 77%に向上した<sup>38</sup>。そこで、化合物 39 に対してまずは改良法での合成を試みたが、反応の進行が遅く 20 時間後においても原料は消失せず、目的の化合物 51 は 14%しか得られなかった (Table 11, entry 1)。次に、塩基性条件でのアルドール縮合を試みたところ

ろ、12.5 時間後には原料が完全に消失し、収率も 76%に改善された。この反応もインドール誘導体やキノリン誘導体の場合と同様に位置選択的かつ立体選択的に進行した。また、本基質の場合ダイマー化などは進行しなかった。

Table 11 BNTX 型誘導体の合成法の検討



Entry	Reagent	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)
1	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine	toluene/DMF	140	20	14
2	KOH	MeOH	reflux	12.5	76

SYK-741 の構造は X 線結晶構造解析により決定した (Fig. 17)。また  $^1\text{H}$  NMR においても、5 位由来とされる 3.81 ppm (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H) と 2.82 ppm (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H) のジェミナルカップリングが観測された。

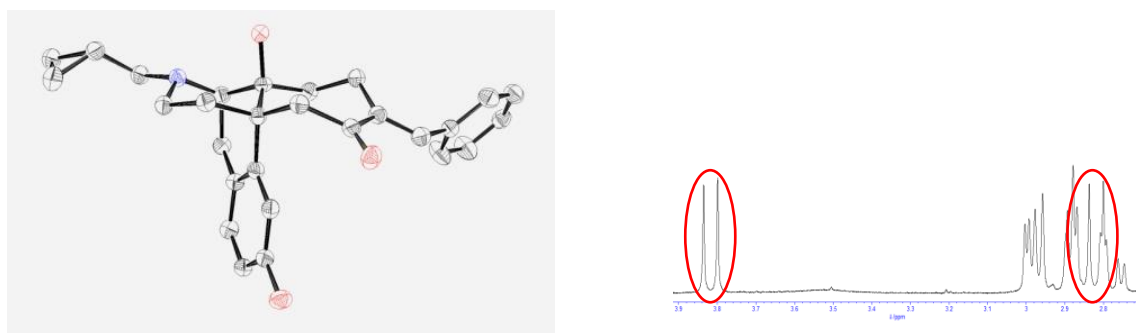
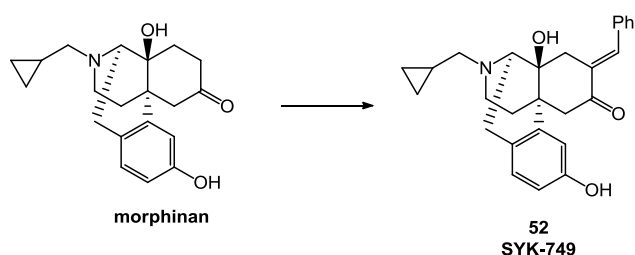


Fig. 17 BNTX 型化合物の構造決定

BNTX の誘導体において、これまでベンゼン環に種々の置換基を有する誘導体は合成されてきたが、4,5-エポキシ環が除去された誘導体は合成例がない。4,5-エポキシ環の有無は、化合物のフレキシビリティに大きな影響を与えることが予想される。また、インドール誘導体やキノリン誘導体において 4,5-エポキシ環は誘導適合を妨げていると報告されている<sup>39</sup>。そこで、BNTX の 4,5-エポキシ基を除去した SYK-749 を合成することにした。モルヒナンに対して先ほどと同様の塩基性条件におけるアルドール縮合反応を行ったところダイマー化はほとんど進行せず、収率 84%で目的の化合物 **52** を得ることができた (Scheme 17)。

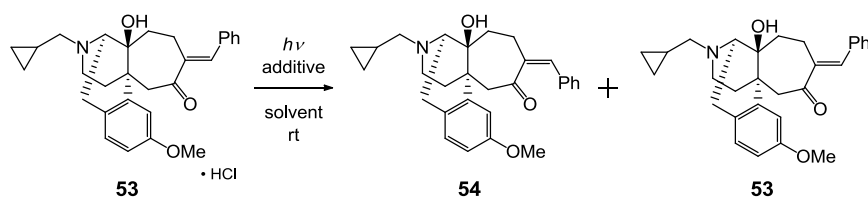


Scheme 17 Reagents and conditions: benzaldehyde, KOH, MeOH, reflux, 84%.

モルヒナンにおいてほとんどダイマー化が進行しなかった理由として、分子内でのヘミアセタールの形成が考えられる。塩基性条件により脱プロトン化された 14 位の酸素アニオンはエノール化を促進するだけでなく、6 位カルボニル炭素とのヘミアセタール形成を起こすことができる。ナルトレキソン (**31**) においては、生成したオキサビシクロ[2.2.2]オクタン骨格は 4,5-エポキシ環により歪みが大きくなり、逆反応が進行して元のナルトレキソン (**31**) に戻り易いと考えられる。一方、モルヒナンにおいても同様の効果があると考えられるが、4,5-エポキシ環がなくフレキシブルであるため、ヘミアセタール形成が起こり易く、かつ歪みも少なく元に戻りにくいため、エノラートアニオンの相対比率が小さくなりダイマー化が抑えられたのではないかと考えられる。また、生成物においてもヘミアセタールの形成は可能であるため、マイケル付加反応が起こらず、ダイマー化が抑制された可能性も考えられる。

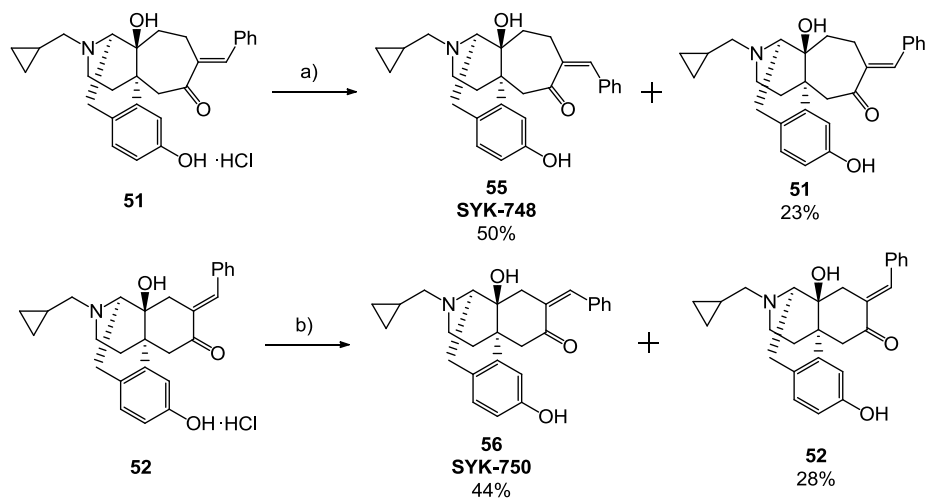
ところで、BNTX の二重結合部分 (*E*)-体) を異性化させた (*Z*)-異性体においてδ受容体に対する結合親和性および選択性が向上したことが報告されている<sup>40</sup>。そこで、SYK-741 および SYK-749 においても共役二重結合の異性化を行うことにした。既報では、BNTX の光異性化はジクロロメタン溶媒を用いて行われていた。しかし化合物 **51** は有機溶媒に対する溶解性が低く、ジクロロメタンを溶媒として用いることは困難であった。そこで、溶解性を向上させる目的で塩酸塩とし、溶媒の検討を行うことにした。また、化合物 **51** の塩酸塩に対し UV-Vis による吸光波長の測定を行った結果、280 nm の光を吸収していることが明らかとなったため、光源として高圧水銀ランプを用いることにした。

化合物 **53** の塩酸塩を用いて異性化反応に用いる溶媒の検討を行った (Scheme 18)。<sup>1</sup>H NMR を用いて反応のモニタリングするため、各種重溶媒を用いた。しかし、反応開始 1 時間後の <sup>1</sup>H NMR では、7-8 ppm の領域においてピークの重なりが激しく反応の追跡は困難であった。そのため、TLC にて反応を観察することにした。反応開始後 4 時間では、重アセトニトリルを溶媒に用いた場合はほぼ原料であった。一方、重メタノールおよび重水を用いた場合は反応の進行が確認された。特に重水条件においては、重メタノールの場合と比較して副成性物のスポットが少なかった。また光増感剤としてベンゾフェノンを追加した反応条件も検討したが、添加しなかった場合と比較して TLC 分析においてスポットの濃さや量に差が見られなかった。そこで、重水を溶媒として用いるのが最適であると判断した。



Scheme 18 光異性化反応の条件検討

化合物 **51** の塩酸塩に対し、水中、高圧水銀ランプを照射することで光異性化反応を行い SYK-748 を得た (Scheme 19)。化合物 **52** の塩酸塩に対しても同様に光異性化反応を行い、SYK-750 を得た。



Scheme 19 Reaction Reagents and conditions: a) hv (high pressure Hg lamp 150W), H<sub>2</sub>O, rt, 50%; b) hv (high pressure Hg lamp 150W), H<sub>2</sub>O, rt, 44%.

化合物 **52** と化合物 **56** の立体構造は化合物 **51** と化合物 **55** との比較により推定した。化合物 **51** と化合物 **55** のビニルプロトンのピークはそれぞれ 7.35 ppm および 6.47 ppm に観測された。一方、化合物 **52** と化合物 **56** はビニルプロトンのピークが 7.44 ppm および 6.45 ppm に観測された。そのため、より低磁場側にピークが観測されるのが *E* 体であると推測した。

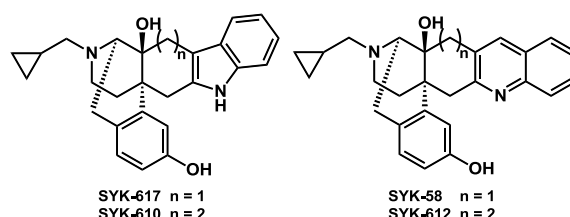


### 第三節 オピオイド受容体結合試験結果、および $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合試験結果

前節で合成した化合物についてオピオイド受容体結合試験および $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  結合試験を行い、C 環が 6 員環から 7 員環に拡張されたことによるオピオイド受容体との結合親和性、選択性および薬理活性に対する効果を検討した。

インドール誘導体である SYK-610 とキノリン誘導体である SYK-612 は、いずれも 3 つの受容体タイプの中で $\delta$ 受容体に対して最も高い親和性を示した (Table 12)。しかし、対応する 6 員環の誘導体である SYK-617 および SYK-58 と比較すると、 $\delta$ 受容体に対する親和性と選択性の両方が低下した。

Table 12 オピオイド受容体結合試験



	Affinity ( $K_i$ , nM)			Selectivity	
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$	$\mu/\delta$	$\kappa/\delta$
SYK-617 <sup>b</sup>	24.7	0.0945	2.97	261	31.4
SYK-610 <sup>b</sup>	5.75	0.531	6.63	10.8	12.5
SYK-58 <sup>a</sup>	3.55	0.14	1.95	25.4	13.9
SYK-612 <sup>b</sup>	17.6	2.30	4.30	7.62	1.87

a; Evaluated by ability of the compound to displace  $[^3\text{H}]$  DAMGO ( $\mu$ ),  $[^3\text{H}]$  DPDPE ( $\delta$ ), and  $[^3\text{H}]$  U-69,593 ( $\kappa$ ) binding to membranes of mouse whole brain without cerebellum ( $\mu$  and  $\delta$ ) or the guinea pig cerebellum ( $\kappa$ ).

b; Evaluated by ability of the compound to displace  $[^3\text{H}]$  DAMGO ( $\mu$ ),  $[^3\text{H}]$  DPDPE ( $\delta$ ), and  $[^3\text{H}]$  U-69,593 ( $\kappa$ ) binding to human  $\mu$ ,  $\delta$ , or  $\kappa$  opioid receptor expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.

7 員環のキノリン体およびインドール体において $\delta$ 受容体に対する親和性が低下した原因の一つとして複素環の配向の違いが考えられる。 $\delta$ 受容体選択的拮抗薬である NTI と $\delta$ 受容体との主な相互作用は、メッセージ部位の塩基性窒素によるイオン結合、A 環の疎水性相互作用、フェノール性ヒドロキシ基による水素結合に加え、 $\delta$ 受容体特有の結合としてアドレス部位であるインドール環の疎水性相互作用だと考えられている<sup>15c</sup> (Fig. 18)。その中でもインドール環の疎水性相互作用に着目すると、C 環を 6 員環から 7 員環に拡張したことにより、芳香環の配向が $\delta$ 受容体との相互作用に適した位置からずれてしまい、親和性が低下したのではないかと考えられる。

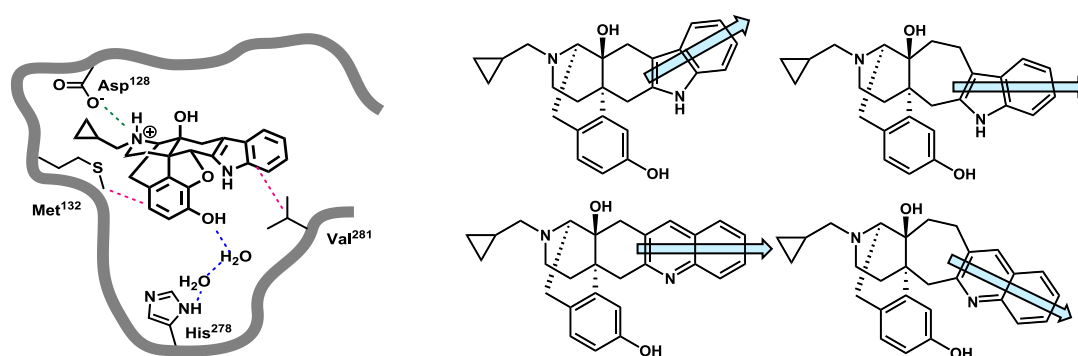
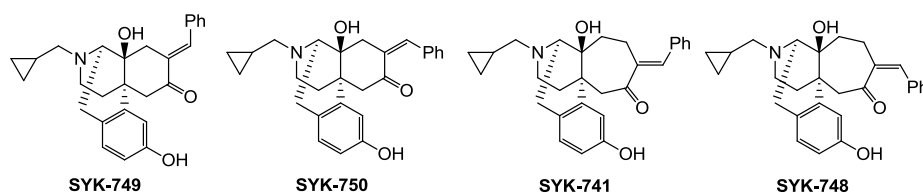


Fig. 18  $\delta$ 受容体と NTI の結合モデルと複素環の配向

BNTX 型誘導体においては、異なる傾向が見られた (Table 13)。6 員環の *E* 体において 4,5-エポキシ環を有する BNTX と SYK-749 を比較すると、 $\delta$ 受容体に対する親和性にはほとんど差がなかったが、4,5-エポキシ環のない、SYK-749 の方が $\mu$ および $\kappa$ 受容体に対する親和性が僅かに低下し、 $\delta$ 受容体選択性が向上した。また *E* 体の 6 員環化合物である SYK-749 と 7 員環化合物である SYK-741 を比較すると、SYK-741 の方が $\delta$ 受容体に対して高い親和性を示した。また、SYK-741 は他の受容体に対する親和性も向上したが、選択性は維持された。4,5-エポキシ環のない 6 員環化合物の *E* 体である SYK-749 と *Z* 体である SYK-750 を比較すると、*Z* 体の方が $\delta$ 受容体に対する親和性は高かったが、選択性は維持された。しかし、7 員環の *Z* 体である SYK-748 は、*E* 体である SYK-741 と比較して親和性、選択性ともに低下した。また、6 員環の *Z* 体である SYK-750 と比較してもいずれの受容体タイプに対する親和性も低下した。

Table 13 オピオイド受容体結合試験



	Affinity ( $K_i$ , nM)			Selectivity	
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$	$\mu/\delta$	$\kappa/\delta$
BNTX	10.5	3.53	28.3	2.97	8.02
SYK-749	22.0	2.76	39.1	7.97	14.2
SYK-750	4.61	0.585	9.65	7.88	16.5
SYK-741	5.81	0.644	9.11	9.02	14.1
SYK-748	52.2	9.81	17.5	5.32	1.78

Evaluated by ability of the compound to displace [ $^3\text{H}$ ] DAMGO ( $\mu$ ), [ $^3\text{H}$ ] DPDPE ( $\delta$ ), and [ $^3\text{H}$ ] U-69,593 ( $\kappa$ ) binding to human  $\mu$ ,  $\delta$ , or  $\kappa$  opioid receptor expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.

BNTX 型誘導体の中で  $\delta$  受容体に対する親和性が高かった SYK-750 と SYK-741 の立体構造を分子模型により比較すると、両者のフェニル基の空間的配置はほぼ同じであると推測された (Fig. 19)。このことから、 $\delta$  受容体に対して高い親和性を示すにはインドールやキノリンの場合と同様に芳香環の空間的配置が重要であると考えられる。その中でも、6 員環同士の比較において 4,5-エポキシ環の有無は  $\delta$  受容体に対する親和性にはあまり影響を与えなかったことから、C 環に対して垂直方向の動きはさほど重要ではなく、水平方向のずれが大きな効果を生み出すと考えられる。以上より、環拡大が与える影響の中でも置換基の配向の変化が  $\delta$  受容体に対する親和性に最も大きな影響を与えると考えられる。

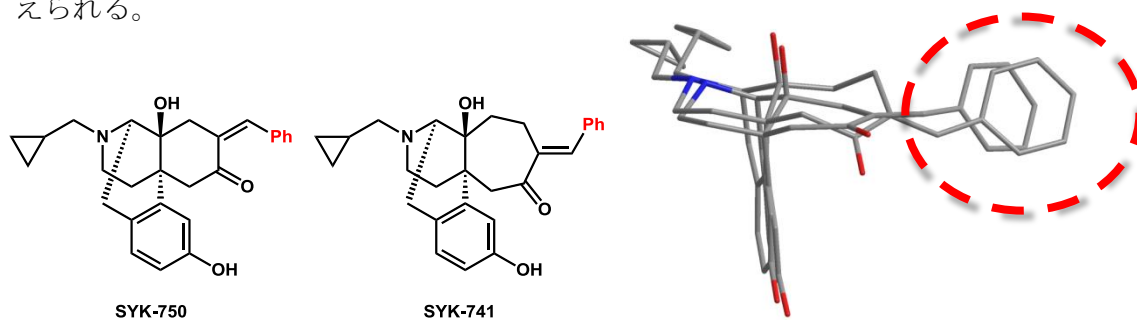
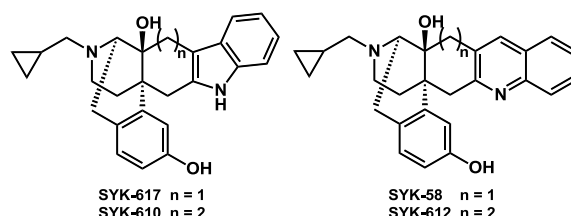


Fig. 19 SYK-750 と SYK-741 の立体構造の比較

次に、 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  結合試験を行い、オピオイド受容体に対する活性を評価した。

6 員環においてインドール誘導体、キノリン誘導体はともに 4,5-エポキシ環を除去すると  $\delta$  受容体に対して部分作動薬および作動薬になることが知られている<sup>41</sup>。7 員環のインドール誘導体である SYK-610、およびキノリン誘導体である SYK-612 においても同様の傾向が見られた (Table 14)。いずれの誘導体においても 6 員環の対応する化合物と比較して efficacy が向上した。特にキノリン誘導体の SYK-612 においては芳香環の配向により親和性が低下したにも関わらず、完全作動活性を示した。

Table 14  $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  結合試験

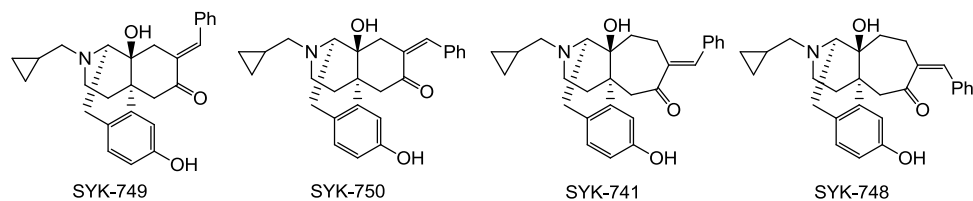


	EC <sub>50</sub> ; nM (E <sub>max</sub> )		
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
SYK-617	10000 (33.0%)	1.40 (38.9%)	3.76 (15.4%)
SYK-610	6.23 (23.5%)	1.06 (64.8%)	3.19 (10.0%)
SYK-58	10000 (20.8%)	0.813 (82.6%)	10000 (28.1%)
SYK-612	11.7 (31.2%)	7.32 (103.6%)	28.4 (43.9%)

$[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$  binding assays were carried out in duplicate using human  $\mu$ ,  $\delta$ , or  $\kappa$  opioid receptor expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells. DAMGO, DPDPE, or U-69,593 was used as the standard  $\mu$ ,  $\delta$ , or  $\kappa$  opioid receptor agonist, respectively.

一方、BNTX 型の誘導体においても 4,5-エポキシ環の除去により部分作動活性を示す傾向は認められた (Table 15)。しかし、7 員環の SYK-741 は拮抗薬のままであった。ベンゼン環が受容体と相互作用する時、誘導適合を妨げられるような立体障害となり得るのはケトン部分と考えられる。6 員環と 7 員環では 7 員環の方がフレキシビリティが高いため、ケトンの可動域が広がったことが誘導適合の妨げに繋がったと推測される。

Table 15 [<sup>35</sup>S]GTPγS 結合試験



	EC <sub>50</sub> ; nM (Emax)		
	μ	δ	κ
BNTX( <i>E</i> )	10000 (11.68%)	ND	ND
SYK-749	10000 (25.6%)	12.5 (37.0%)	8.02 (20.2%)
SYK-750	54.6 (31.8%)	3.17 (40.8%)	10000(30.0%)
SYK-741	ND	10000(8.89%)	14.7 (18.4%)
SYK-748	19.2 (38.6%)	1.83 (27.0%)	21.4 (39.4%)

[<sup>35</sup>S]GTPγS binding assays were carried out in duplicate using human μ, δ, or κ opioid receptor expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells. DAMGO, DPDPE, or U-69,593 was used as the standard μ, δ, or κ opioid receptor agonist, respectively.

N.D.: not determined.

#### 第四節 小括

前章にて得られた C-ホモモルヒナン骨格を基に、 $\delta$ 受容体選択的なリガンドを志向した誘導体の合成を行った。

インドールおよびキノリン誘導体においては対応する 6 員環の化合物と比較して $\delta$ 受容体に対する親和性、選択性ともに低下した。 $\delta$ 受容体作動活性は 6 員環の化合物と比較して efficacy が高かった。これらの結果から、 $\delta$ 受容体親和性に対しては 6 員環が適しており、 $\delta$ 受容体作動活性には 7 員環が適していた。

一方、BNTX 型誘導体においては 7 員環の SYK-741 が BNTX と比較して $\delta$ 受容体に対して高い親和性と選択性を示した。BNTX 型誘導体の検討では、7 員環の誘導体の他に 4,5-エポキシ環をもたない 6 員環の誘導体や共役二重結合を光異性化させた誘導体を合成した。これらの化合物の比較により、フェニル基の空間的配置が $\delta$ 受容体との親和性に大きな影響を与えたと考えられた。また、SYK-741 は 4,5-エポキシ環を持たないにも関わらず、 $\delta$ 受容体に対して作動活性は示さず拮抗薬であった。SYK-741 は $\kappa$ 受容体に対して僅かに作動活性を有していることから、BNTX とは異なる特徴を有する $\delta$ 受容体拮抗薬として今後の研究に利用されることを期待する。

## 第四章

オピオイド $\kappa$ 受容体選択的なリガンドを志向した化合物の設計と合成





## 第一節 序論

2009年に世界で初めて $\kappa$ 受容体選択的作動薬としてTRK-820(ナルフラフィン塩酸塩)が上市された (Fig. 20)。TRK-820 は構造活性相関研究や配座解析の結果から、 $\kappa$ 受容体に結合して作動活性を示す際に、アミド側鎖が上方に配向した活性型立体配座をとるといふ仮説が立てられた。この仮説に基づき当研究室では側鎖が上方に配向した KNT-63 が設計・合成され TRK-820 と同程度の $\kappa$ 受容体親和性を示すことが報告されている<sup>42</sup>。一方、化合物 **39** の 15 位ヒドロキシ基と 6 位ケトンを環化させた化合物 **57** は、KNT-63 と同様に側鎖が上方に配向することが予想される。そこで、化合物 **57** が KNT-63 と同様に $\kappa$ 受容体に対して高い親和性を有することを期待し、誘導体合成に着手した。

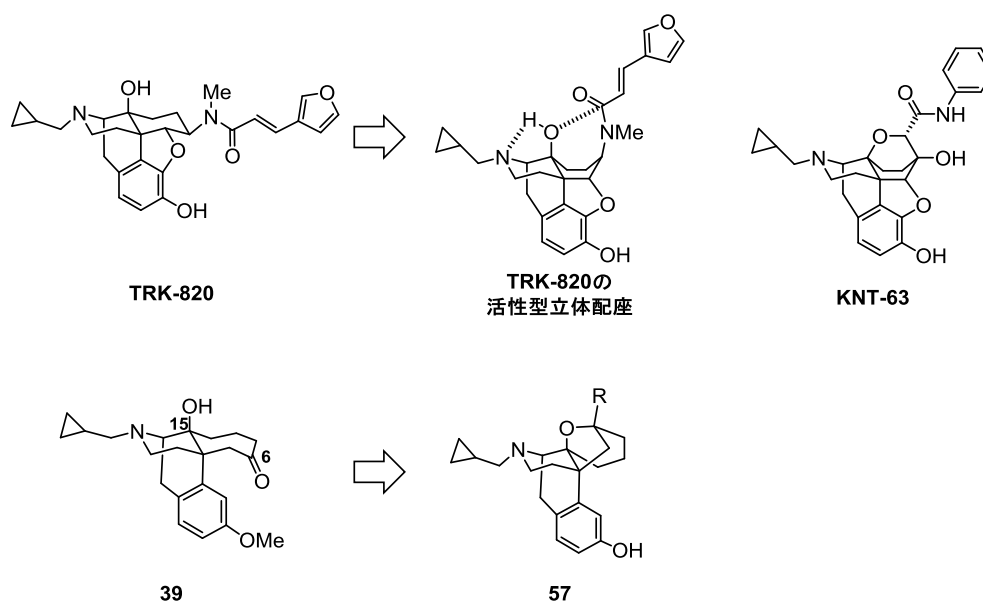
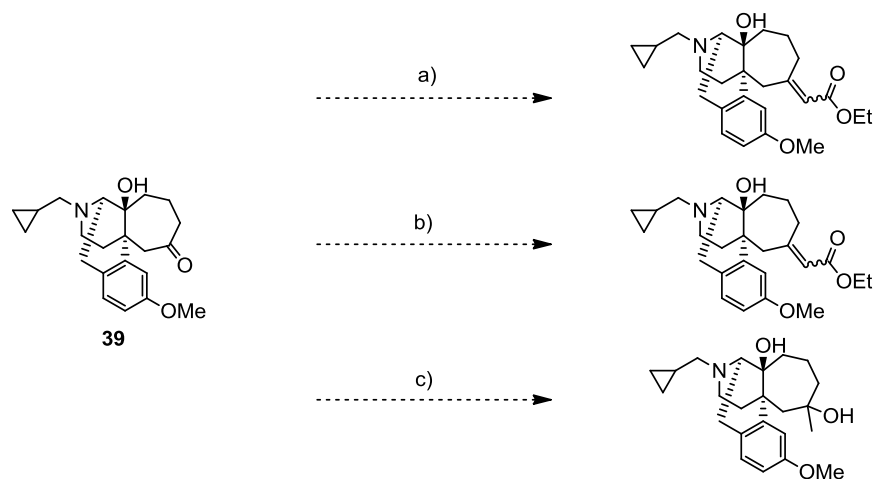


Fig. 20  $\kappa$ 受容体選択的なりガンドを志向した誘導体の設計

## 第二節 合成法の検討

化合物 **57** を合成するにあたり、6 位ケトンに置換基を導入する目的で化合物 **39** に対して、HWE (Horner-Wadsworth-Emmons) 反応、Wittig 反応、Grignard 反応を検討したが、いずれの反応も進行せず原料回収に終わった (Scheme 20)。



Scheme 20 Reagents and conditions: a) NaH (60% dispersion in mineral oil), triethyl phosphonoacetate, DME, reflux; b) *n*-BuLi, ethoxycarbonylmethyl(triphenyl)phosphonium bromide, THF, -78 °C to rt; c) MeMgI, THF, 0 °C.

塩基性条件における 3 つの反応が原料回収に終わった原因として、前章で述べたエノール化とヘミアセタール化が系中で起こっている可能性が考えられる (Fig. 21)。

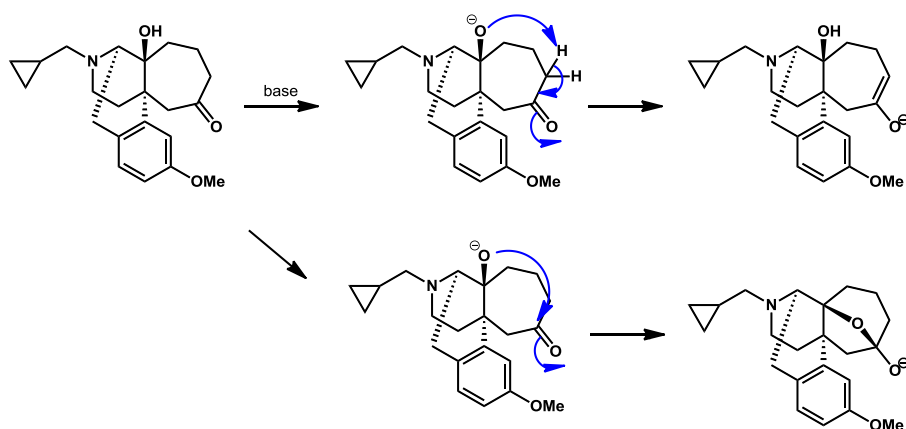
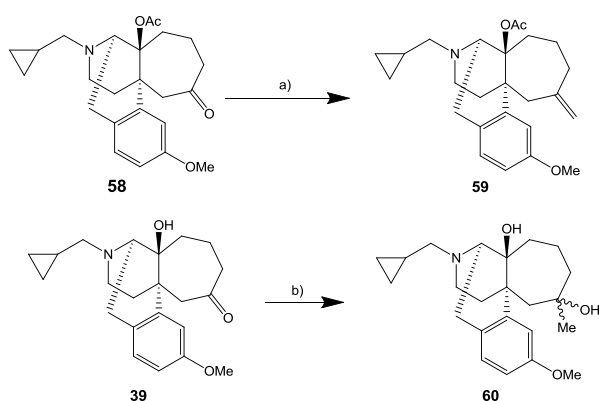


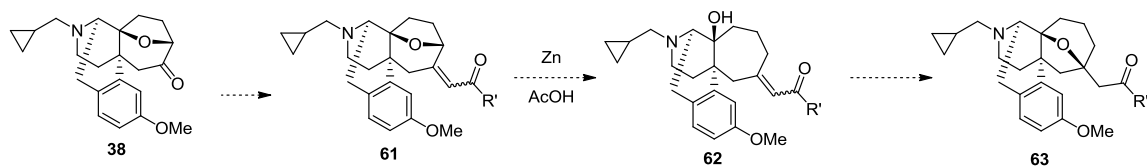
Fig. 21 塩基性条件下におけるエノール化とヘミアセタール化

この考察をもとに、15 位ヒドロキシ基をアセチル基で保護した化合物 **58** に対し、高井オレフィン化反応を行うと、原料は完全に消失し目的の化合物 **59** が得られた (Scheme 21)。また、Grignard 試薬を有機セリウム試薬に変換すると、反応が進行し、メチル基が導入された化合物 **60** が得られた。



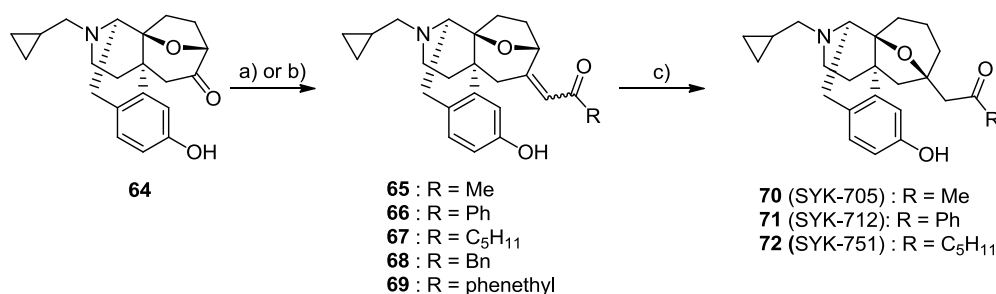
Scheme 21 Reagents and conditions: a) Zn, Dibromomethane,  $\text{TiCl}_4$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , quant; b)  $\text{CeCl}_3$ ,  $\text{MeMgI}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 77%.

これらの知見をもとに、前章の C-ホモボルヒナン合成の中間体である化合物 **38** に着目した。化合物 **38** は、15 位ヒドロキシ基部分が環化しているため、保護基を導入しなくてもエノール化およびヘミアセタール化を抑えることができると考えた。また、置換基として  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンを導入することにより、亜鉛-酢酸条件によるエーテル結合の還元的開裂反応が可能になり、続く oxy-Michael 付加反応により、目的の骨格を得ることができる考えた (Scheme 22)。



Scheme 22 合成経路の検討

化合物 **64** に対して HWE 反応を行うと、期待通り 6 位ケトンに側鎖が導入された化合物 **65-69** が得られた (Scheme 23)。その後、亜鉛-酢酸条件による還元的開裂反応を行ったところ、還元的開裂反応に続き oxy-Michael 付加反応も進行し、ケトン体 SYK-705、SYK-712 および SYK-751 が得られた。



Scheme 23 Reagents and conditions; a) LiCl, HWE reagent, DIPEA, THF, 65 °C; b) HWE reagents, 8 M KOH aq., EtOH, rt; c) Zn, AcOH, reflux, 7-54% (2 steps).

しかし、化合物 **68** および **69** においては、質量分析により目的物の生成は確認できたものの複雑な混合物となった。その原因の一つとして、置換基が嵩高くなったことによるコンフォメーションの変化が考えられる。亜鉛-酢酸による還元的開裂反応は、亜鉛から一電子を供与されて生じた炭素ラジカルの軌道と二重結合の $\pi$ 軌道および C-O の $\sigma$ 軌道が平行になった時に進行すると考えられる。置換基がメチルの場合は立体障害が比較的少ないため、炭素ラジカルの軌道が望ましい方向に向いたときに反応が進行すると考えられる。その一方でベンジル基とフェネチル基の場合は、置換基が嵩高いために、炭素ラジカルの軌道と共役二重結合の $\pi$ 電子の軌道が平行になるようなコンフォメーションをとりにくくなり、開裂反応が進行しにくくなるとともに副反応が進行して複雑な混合物となった可能性が考えられる (Fig. 22, **E** は Z 体で示した)。

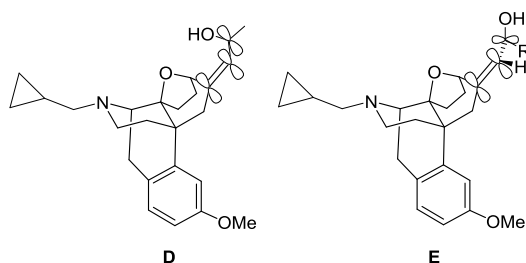
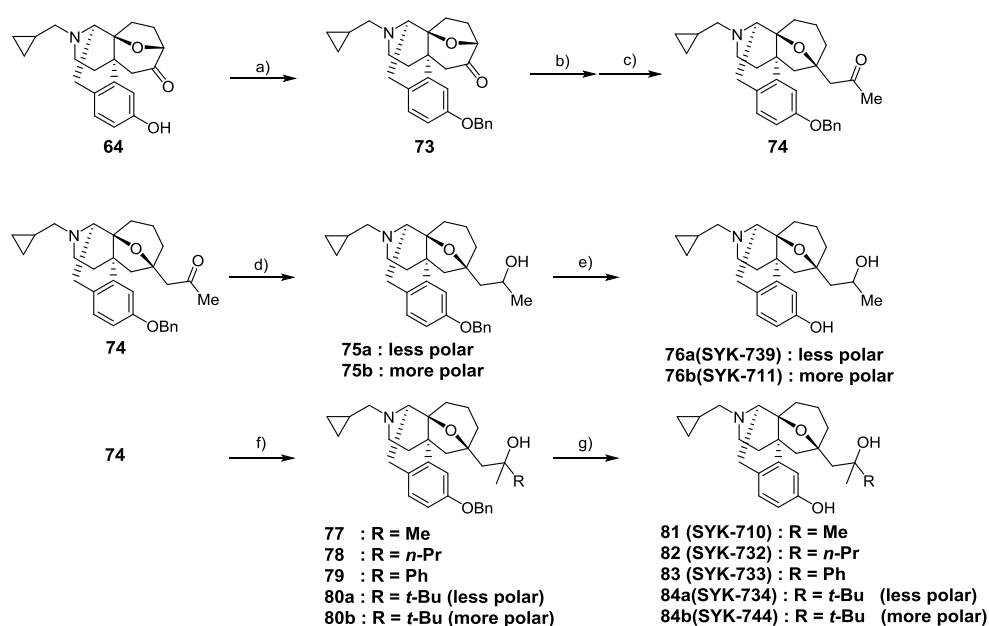


Fig. 22 炭素ラジカルの軌道と共役二重結合の $\pi$ 電子の軌道

TRK-820 はアミド側鎖を有しているが、アミド側鎖は 14 位のヒドロキシ基と相互作用することにより、側鎖を上方に配向させる役割を担っていると考えられている。その仮説が正しいのであれば、既に置換基が上方に配向されている化合物 **57** においては、アミド基よりも適した官能基が存在する可能性がある。そこで、最適な官能基を検討するにあたり、まずはケトンおよびアルコール誘導体を合成し、薬理評価を行うことにした (Scheme 24)。化合物 **64** より 3 工程を経て調製した化合物 **74** を NaBH<sub>4</sub> にて還元し、Pearlman 触媒を用いた水素添加反応によりベンジル基を脱保護し SYK-739 および SYK-711 とした。また、化合物 **74** を種々の Grignard 試薬と反応させたところ、*t*-BuMgBr を用いた反応では 2 種類のジアステレオマー **80a** および **80b** が得られたが、*n*-PrMgBr および PhMgBr を用いた反応では化合物 **78** および **79** を主生成物として与え、ジアステレオマーと思われる生成物は痕跡量しか生成しなかった。得られた化合物 **77-80a,b** のベンジル基も同様に脱保護を行った。



Scheme 24 Reagents and conditions: a) BnBr, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, rt; b) LiCl, HWE reagent, DIPEA, THF, 65 °C; c) Zn, AcOH, reflux, 33%(3 steps); d) NaBH<sub>4</sub>, MeOH, 0 °C, 38-41%; e) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>, MeOH, rt, 33-79%; f) RMgX, THF, rt, 54%-quant.; g) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>, MeOH, rt, 16-66%.

第三級アルコールの立体配置の決定は現在検討中であるが、Grignard 反応剤の種類によって立体選択性が現れた原因として、キレーションコントロールが考えられる (Fig. 23)。*n*-PrMgBr および PhMgBr の場合はキレート进行した状態で反応が進行するため、

立体障害の少ない方向から置換基が導入されたと考えられる。化合物 **74** の[3.2.1]オキサビシクロオクタン環は、紙面手前側は 5 員環であり、紙面奥側は 6 員環であるため、比較的立体障害の少ない 6 員環側から置換基が導入されたのではないかと考えられる。その一方でさらに嵩高い置換基である *t*-ブチル基の場合は、Mg がキレートを形成した状態ではどちらからも求核攻撃を行うことができず、キレートを形成していない時に置換基が導入されたために、両ジアステレオマーが得られたのではないかと推測している。

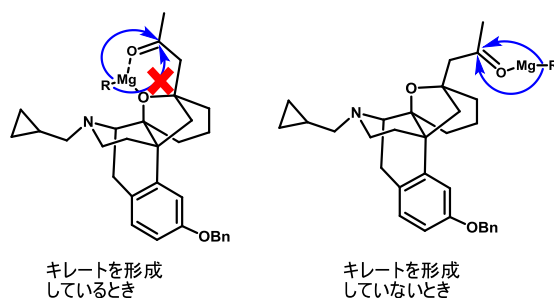
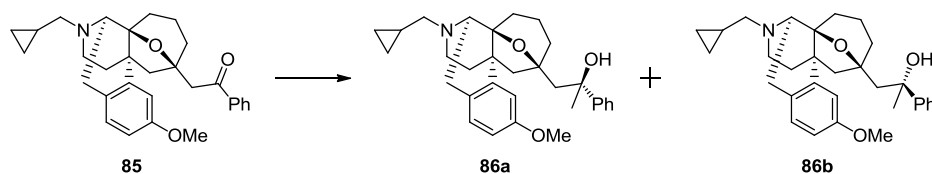


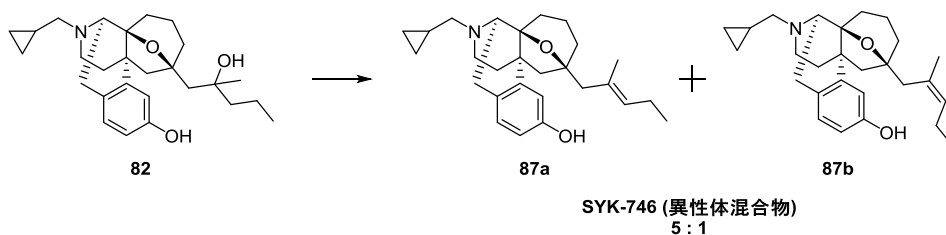
Fig. 23 Grignard 反応の立体制御

また、化合物 **85** に対して MeMgI を反応させると TLC 分析において両ジアステレオマーの生成が確認された (Scheme 25)<sup>43</sup>。これは、メチル基の場合は立体的に小さいため、キレートを形成した状態であってもカルボニル炭素の *re* 面、*si* 面のいずれからでも攻撃が可能であったためだと考えている。



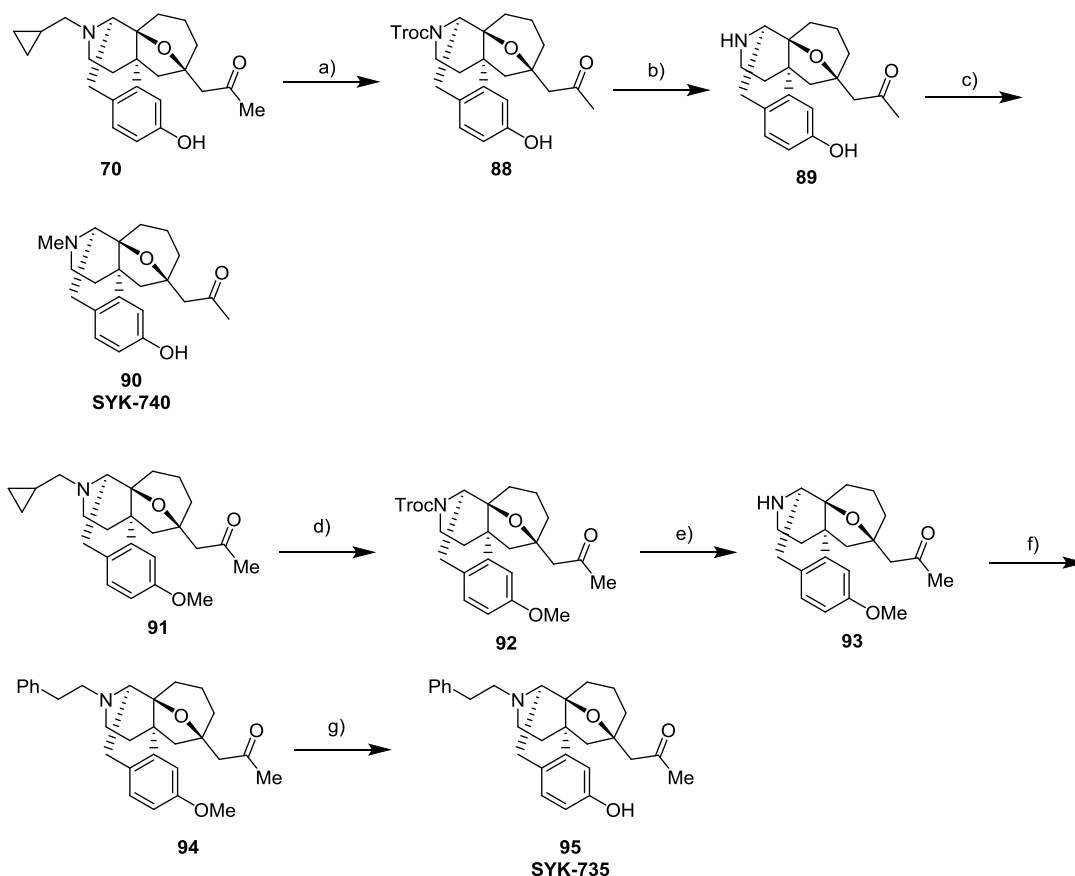
Scheme 25 Grignard 反応の検討

また、SYK-732 の脱水反応を行うと、2 種類の異性体の混合物が得られた (Scheme 26)。化合物 **87a** および **87b** は、TLC 上での分離が困難だったため、混合物のまま薬理評価を行うことにした。なお、異性体比は <sup>1</sup>H NMR により 5:1 であると判明した。



Scheme 26 Reagents and conditions: 2 M HCl aq., THF, 60 °C, 65%.

また、モルヒナン誘導体においては、窒素置換基の変換は受容体への親和性や活性に大きな影響を与えることが知られている。そこで、窒素置換基をメチル基に変換した **SYK-740** とフェネチル基に変換させた **SYK-735** を合成した (Scheme 27)。

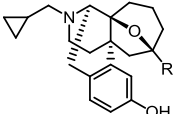
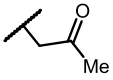
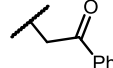
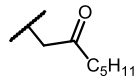
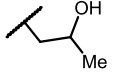
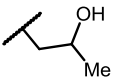


Scheme 27 Reagents and conditions: a) TrocCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 150 °C; b) Zn, AcOH, rt; c) (HCHO)<sub>n</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, AcOH, 1,2-dichloroethane, rt, 6% (3 steps); d) TrocCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, 150 °C; e) Zn, AcOH, rt, 59% (2 steps); f) phenethyl bromide, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, rt; g) pyridinium chloride, 180 °C, 16% (2 steps).

### 第三節 オピオイド受容体結合試験結果、および<sup>[35S]</sup>GTPγS 結合試験結果

前節にて合成した種々の誘導体に対してオピオイド受容体結合試験および<sup>[35S]</sup>GTPγS 結合試験を行った。ケトン体および第二級アルコールにおけるオピオイド受容体結合試験の結果、メチルケトン体である SYK-705 は、TRK-820 と比較してκ受容体に対する親和性は向上したが、選択性は低下した (Table 17)。また、フェニルケトン体である SYK-712 は、TRK-820 と比較してκ受容体に対する親和性が低下した。ペンチルケトン体である SYK-751 はさらに全ての受容体に対する親和性が低下したが、κ受容体に対する親和性の低下が緩やかであったために、μ受容体に対するκ受容体の選択性が向上した。そのため、さらに大きな側鎖を導入すると選択性が向上する可能性がある。

Table 16 オピオイド受容体結合試験

		Affinity ( $K_i$ , nM)			Selectivity	
		μ	δ	κ	μ/κ	δ/κ
TRK-820		0.580	96.5	0.230	2.59	429
SYK-705		0.254	0.540	0.119	2.14	4.54
SYK-712		0.453	0.532	0.635	0.714	0.837
SYK-751		4.68	3.05	0.887	5.28	3.44
SYK-739 (less polar)		0.259	0.848	0.0777	3.33	10.9
SYK-711 (more polar)		0.421	11.3	0.135	3.11	83.7

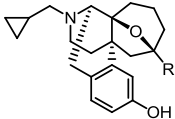
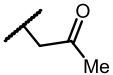
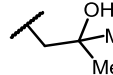
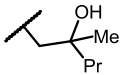
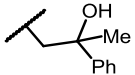
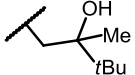
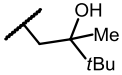
Evaluated by ability of the compound to displace [<sup>3</sup>H] DAMGO (μ), [<sup>3</sup>H] DPDPE (δ), and [<sup>3</sup>H] U-69,593 (κ) binding to human μ, δ, or κ opioid receptor expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.



第二級アルコール体の SYK-739 は、メチルケトン体の SYK-705 と比較してオピオイドκ受容体に対する親和性がさらに向上した。また SYK-739 のジアステレオマーである SYK-711 は、メチルケトン体である SYK-705 と比較して、κ受容体に対する親和性は同等であったが、δ受容体に対する親和性が低下し、δ受容体に対するκ受容体の選択性が向上した。

第三級アルコール体のオピオイド受容体結合試験の結果、置換基がフェニル基である SYK-733 と *t*-ブチル基である SYK-744 を除き、TRK-820 と比較してκ受容体への親和性が向上した (Table 17)。特に置換基が *n*-プロピル基である SYK-732 は最も高いκ受容体親和性を示した。*t*-ブチルを置換基にもつジアステレオマーである SYK-734 と SYK-744 を比較すると、高極性の SYK-744 は、いずれの受容体に対する結合親和性も低下した。

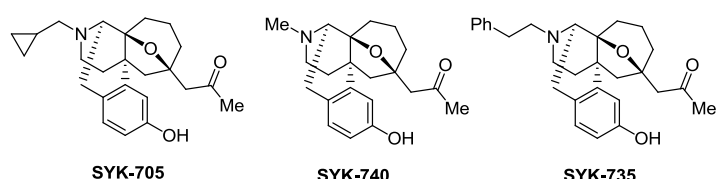
Table 17 オピオイド受容体結合試験

		Affinity ( $K_i$ , nM)			Selectivity	
		μ	δ	κ	μ/κ	δ/κ
TRK-820		0.580	96.5	0.230	2.59	429
SYK-705		0.254	0.540	0.119	2.14	4.54
SYK-710		0.317	4.27	0.179	1.77	23.8
SYK-732		0.722	0.923	0.0991	7.29	9.31
SYK-733		0.992	1.73	0.802	1.24	2.15
SYK-734 (less polar)		0.569	0.750	0.111	5.14	6.78
SYK-744 (more polar)		1.13	2.03	0.953	1.19	2.13

Evaluated by ability of the compound to displace [ $^3\text{H}$ ] DAMGO (μ), [ $^3\text{H}$ ] DPDPE (δ), and [ $^3\text{H}$ ] U-69,593 (κ) binding to human μ, δ, or κ opioid receptor expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.

窒素置換基については、メチル基およびフェネチル基は $\mu$ 受容体作動活性を示しやすく<sup>44a</sup>、また、シクロプロピルメチル基は $\kappa$ 受容体選択的なリガンドの創出に適しているとされている<sup>44b,c,d</sup>。メチル基をもつ **SYK-740** およびフェネチル基を有する **SYK-735** はいずれの受容体に対する親和性も低下したが、 $\mu$ 受容体に対して最も高い親和性を示し結果として、 $\mu$ 受容体に対する選択性が向上した (Table 18)。

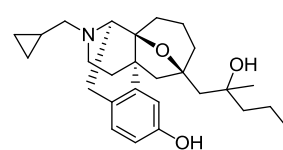
Table 18 オピオイド受容体結合試験結果

					
	Affinity ( $K_i$ , nM)			Selectivity	
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$	$\mu/\kappa$	$\delta/\kappa$
nalfurafine	0.58	96.5	0.23	2.59	429
SYK-705	0.254	0.540	0.119	2.14	4.54
SYK-740	1.29	10.2	7.36	0.176	1.392
SYK-735	0.675	1.49	4.33	0.156	0.345

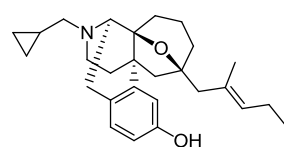
Evaluated by ability of the compound to displace [ $^3$ H] DAMGO ( $\mu$ ), [ $^3$ H] DPDPE ( $\delta$ ), and [ $^3$ H] U-69,593 ( $\kappa$ ) binding to human  $\mu$ ,  $\delta$ , or  $\kappa$  opioid receptor expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.

第三級アルコールの **SYK-732** を脱水させた **SYK-746** においては、オピオイド受容体特に $\kappa$ 受容体に対する親和性が大きく低下した (Table 19)。このことから、ヒドロキシ基は $\kappa$ 受容体との結合に重要であると考えられる。

Table 19 オピオイド受容体結合試験



**SYK-732**



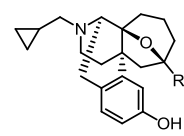
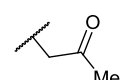
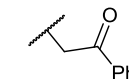
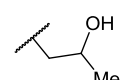
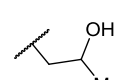
**SYK-746**

**5 : 1**

	Affinity ( $K_i$ , nM)			Selectivity	
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$	$\mu/\kappa$	$\delta/\kappa$
SYK-732	0.722	0.923	0.0991	7.29	9.31
SYK-746	1.30	1.80	1.13	1.15	1.59

Evaluated by ability of the compound to displace [ $^3\text{H}$ ] DAMGO ( $\mu$ ), [ $^3\text{H}$ ] DPDPE ( $\delta$ ), and [ $^3\text{H}$ ] U-69,593 ( $\kappa$ ) binding to human  $\mu$ ,  $\delta$ , or  $\kappa$  opioid receptor expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.

Table 20 [ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma$ S 結合試験結果

		EC <sub>50</sub> , nM (E <sub>max</sub> )		
		$\mu$	$\delta$	$\kappa$
nalfurafine		0.72 (70.4%)	74.1 (55.2%)	0.050 (98.1%)
SYK-705		4.95 (52.5%)	0.491 (96.2%)	1.58 (60.0%)
SYK-712		2.96 (64.8%)	1.30 (48.5%)	4.86 (21.2%)
SYK-739 (less polar)		1.47 (68.0%)	1.24 (31.5%)	0.0888 (23.0%)
SYK-711 (more polar)		1.99 (37.4%)	73.9 (21.1%)	1.21 (28.9%)

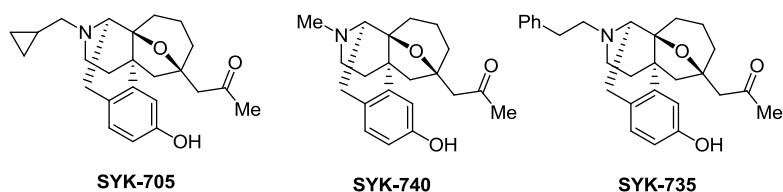
[ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma$ S binding assays were carried out in duplicate using human  $\mu$ ,  $\delta$ , or  $\kappa$  opioid receptor expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells. DAMGO, DPDPE, or U-69,593 was used as the standard  $\mu$ ,  $\delta$ , or  $\kappa$  opioid receptor agonist, respectively.

次に [ $^{35}\text{S}$ ]GTP $\gamma$ S 結合試験による活性の評価を行った。TRK-820 と比較すると、ケトン体である SYK-705 と SYK-712 はともに、 $\kappa$ 受容体に対する efficacy が低く部分作動薬であった (Table 20)。また、メチルケトン体である SYK-705 は、 $\delta$ 受容体の完全作動薬であった。一方、第二級アルコール体である SYK-739 と SYK-711 は、メチルケトン体で

ある SYK-705 と比較して $\delta$ 受容体に対する efficacy は低下したが、同時に $\kappa$ 受容体に対する efficacy も低下した。

窒素置換基を変換させた化合物においては、メチル基が導入された SYK-740 は、シクロプロピルメチル基の SYK-705 と比較して、 $\mu$ 受容体に対する作動活性が向上した (Table 21)。フェネチル基を有する SYK-735 は、 $\mu$ 受容体に対しては部分作動薬であったが、その efficacy は、シクロプロピルメチル基を有する SYK-705 より大きかった。また、SYK-735 は $\kappa$ 受容体に対して拮抗作用を示した。一方、シクロプロピルメチル基が導入された SYK-705 は $\delta$ 受容体に対して完全作動活性を示した。 $\kappa$ 受容体に着目すると、部分作動薬であり、ナルフラフィンの $\kappa$ 受容体に対する efficacy と比較すると efficacy が低下したが、同様の構造を有する SYK-705、740 および 735 の中では、最も efficacy が高かった。

Table 21 [ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S 結合試験結果

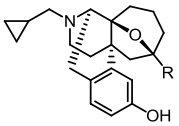
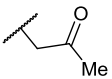
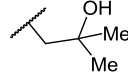
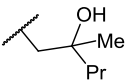
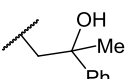
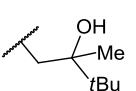
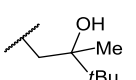


	EC <sub>50</sub> ;nM (E <sub>max</sub> )		
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
nalfurafine	0.72 (70.4%)	74.1 (55.2%)	0.050 (98.1%)
SYK-705	4.95 (52.5%)	0.491 (96.2%)	1.58 (60.0%)
SYK-740	1.17 (82.1%)	14.4 (110%)	18.3 (41.6%)
SYK-735	0.319 (63.9%)	5.94 (75.3%)	N.D.

[ $^{35}$ S]GTP $\gamma$ S binding assays were carried out in duplicate using human  $\mu$ ,  $\delta$ , or  $\kappa$  opioid receptor expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells. DAMGO, DPDPE, or U-69,593 was used as the standard  $\mu$ ,  $\delta$ , or  $\kappa$  opioid receptor agonist, respectively. N.D.: not determined.

第三級アルコール体では、置換基が *n*-プロピルである SYK-732 と *t*-ブチルである SYK-734 が $\kappa$ 受容体に対する部分作動活性を示した (Table 22)。特に SYK-732 は合成した化合物の中で $\kappa$ 受容体に対して最も高い efficacy を示した。*t*-ブチル基を置換基にもつジアステレオマーである SYK-734 と SYK-744 を比較すると、低極性の SYK-734 が部分作動薬であるのに対し、高極性である SYK-744 は拮抗薬となった。

Table 22 オピオイド受容体結合試験

		EC <sub>50</sub> , nM (E <sub>max</sub> )		
		μ	δ	κ
nalfurafine		0.72 (70.4%)	74.1 (55.2%)	0.050 (98.1%)
SYK-705		4.95 (52.5%)	0.491 (96.2%)	1.58 (60.0%)
SYK-710		2.81 (14.8%)	N.D.	N.D. (5.40%)*
SYK-732		2.25 (65.8%)	112 (60.0%)	0.639 (77.5%)
SYK-733		115 (15.8%)	N.D. (31.4%)*	N.D. (30.7%)*
SYK-734 (less polar)		0.790 (52.4%)	54.3 (59.4%)	4.81 (65.9%)
SYK-744 (more polar)		15.7 (19.2%)	N.D.	N.D.

[<sup>35</sup>S]GTPγS binding assays were carried out in duplicate using human μ, δ, or κ opioid receptor expressed in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells. DAMGO, DPDPE, or U-69,593 was used as the standard μ, δ, or κ opioid receptor agonist, respectively. N.D.: not determined. \*: @10μM

第三級アルコールのジアステレオマー間で、κ受容体親和性およびκ受容体活性に大きな差が生じたことから、ヒドロキシ基と脂溶性置換基との間には好ましい相対配置が存在すると考えられる。脂溶性置換基が好ましくない方向に伸びた場合には立体障害となり結合親和性が低下するとともに、誘導適合が妨げられるのではないかと考えられる (Fig. 24)。このことは、ヒドロキシ基と受容体間に相互作用が存在することを示唆している。これはアルケンである SYK-746 においてκ受容体に対する親和性が低下したことによっても支持される。しかし、その一方で sp<sup>3</sup> 炭素と sp<sup>2</sup> 炭素では受容体との相互作用に差が出るため、アルキル誘導体を合成し、比較を行う必要がある。また、受容体との相互作用が水素結合であるならば、生物学的等価体としてヒドロキシ基をフッ素やアミノ基に置換することも可能と考えられる。

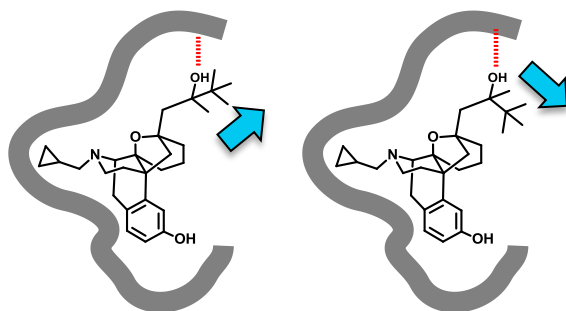


Fig. 24  $\kappa$ 受容体と SYK-734 および SYK-744 との相互作用

弱オピオイドとして知られているブプレノルフィンも第三級アルコールを有しており、分子模型による重ね合わせを行うと、SYK-734 または SYK-744 と側鎖のヒドロキシ基が重なり、類似の結合様式で $\kappa$ 受容体と相互作用しているのではないかと推測された (Fig. 25)。2つのジアステレオマーの立体構造は現在検討中だが、ブプレノルフィンが $\kappa$ 受容体に対して拮抗作用を示すのに対し、活性の高かった SYK-734 は $\kappa$ 受容体に対する部分作動薬であったことから、設計した化合物は $\kappa$ 受容体作動薬としてのポテンシャルを持っていると考えている。

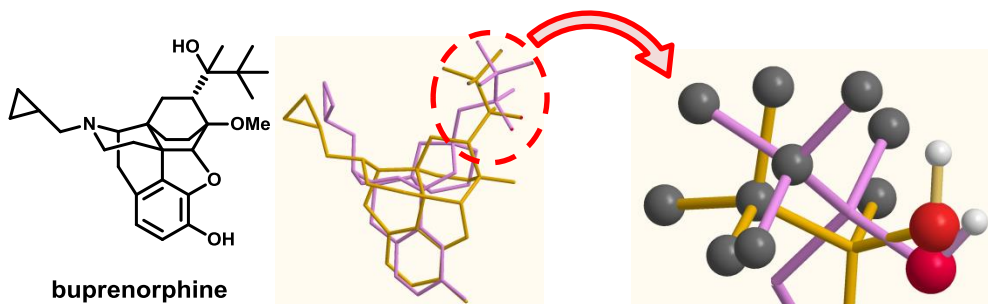


Fig. 25 ブプレノルフィンと SYK-734 (または SYK-744) の構造の重ね合わせ

#### 第四節 小括

$\kappa$ 受容体選択的作動薬である TRK-820 の活性型立体配座を模倣し、化合物 **57** を設計した。化合物 **57** を合成するにあたり、C-ホモボルヒナンの 6 位ケトンに置換基の導入を試みたが、反応性が乏しかったため、15 位のヒドロキシ基が環状エーテルとなった化合物 **64** を原料とした。合成した誘導体の多くは設計時の予想通り  $\kappa$ 受容体に対して高い親和性を示したが、 $\mu$ 受容体に対する選択性は低かった。また、合成した多くの誘導体が  $\kappa$ 受容体に対する部分作動薬であり、その中で最も高い efficacy を示したのは SYK-732 であった。

これらの知見と、ナルフラフィンの構造活性相関を参考に、今後は、長い直鎖をもつ化合物を合成する他、アミド基やフッ素などの他の官能基を導入することで、最適化を行いたいと考えている。

## 総括

本研究では、 $\alpha$ -アミノケトンにおける C-N 結合の亜鉛-酢酸による還元的開裂反応の検討と新規の C-ホモモルヒナン骨格を有する誘導体を合成し、C 環を 6 員環から 7 員環に環拡大した際の受容体に対する親和性や選択性の変化を検討した。

第一章では、亜鉛-酢酸による還元的開裂反応の適用範囲を検討した。その結果、様々な置換基を有する  $\alpha$ -アミノケトンに幅広く適用可能であることを見出した。また、類似の反応性を示すヨウ化サマリウムとの反応性の違いを明らかにしたことにより、今後の他分野における化合物合成において貢献できると考える。

第二章においては、新規の C-ホモモルヒナン骨格の合成法を確立するとともに、C-ホモモルヒナンがオピオイド受容体に対して十分な親和性を有することを見出した。

第三章においては、オピオイド  $\delta$  受容体選択的なリガンドを志向した誘導体を設計・合成し、C 環の環拡大が受容体親和性や活性に及ぼす影響を検討した。その誘導体合成の中で BNTX よりも高い  $\delta$  受容体親和性と選択性を有する SYK-741 を見出した。また、C 環の大きさの変化に伴う置換基の位置の変化が  $\delta$  受容体の親和性に大きな影響をもたらすことを見出した。

第四章においては、 $\kappa$  受容体選択的なリガンドを志向して合成した化合物の多くは、TRK-820 と同程度の  $\kappa$  受容体親和性を示したが  $\delta$  受容体に対する  $\kappa$  受容体選択性 ( $\delta/\kappa$ ) は高くなかった。その一方で、構造が類似しているブプレノルフィンが  $\kappa$  受容体に対して拮抗作用を示すのに対して、SYK-734 は  $\kappa$  受容体に対して部分作動活性を示した。そのため、本骨格は  $\kappa$  受容体作動薬としてポテンシャルをもつ骨格であり、今後アミド基などの他の官能基を導入して最適化を進めることにより、高い  $\kappa$  受容体作動活性を有する化合物を合成できると考えられる。

これらの知見が、 $\delta$  および  $\kappa$  受容体選択的な作動薬の創出の一助となり、疼痛治療における選択肢を増やすとともに、受容体そのものの機能解明にも寄与し、新たな創薬ターゲットの発見に繋がり、一人でも多くの人の QOL の向上に役立つことが期待される。



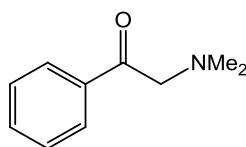
## 実験の部



## 化合物合成法及び各種機器データ

各化合物の融点は、Yanaco MICRO MELTING POINT APPARATUS type MP-500P を用いて測定し、融点の補正は行っていない。また NMR スペクトルは、Varian VXR-300 NMR および、Agilent VXR-300NMR・400NMR を使用して測定し、溶媒には重クロロホルム、重メタノールを用い、測定の基準値として TMS の 0 ppm を使用し補正した。質量スペクトルには JMS-700MAStation および JMS-T100LP、元素分析は Yanaco CHN CORDER MT-5 および MT-10 を用いて測定した。IR スペクトルは、JASCO FT/IR-460 Plus spectrometer を使用して測定した。薄層クロマトグラフィー (TLC) は、メルク社 TLC ガラスプレートシリカゲル 60 F<sub>254</sub> (0.25 mm) を、分取 TLC は、メルク社 PLC ガラスプレートシリカゲル 60 F<sub>254</sub> (0.5 mm, 1 mm) を用いた。検出は、紫外線 (254 nm) 照射、および硫酸を加えたリンモリブデン酸、ニンヒドリン試薬、アニスアルデヒド、ヨウ素による発色によって行った。シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、関東化学社シリカゲル 60 N (球状、中性) (particle size 40-50  $\mu$ m, 40-100  $\mu$ m) および富士シリシア化学株式会社 PSQ60B を用いた。亜鉛末は塩酸中で攪拌した後、精製水、メタノール、ジエチルエーテル、クロロホルムで洗浄した後、乾燥させたものを使用した。特に断りがない場合、反応はアルゴン雰囲気下で行った。

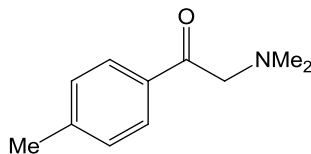
### 2-(Dimethylamino)-1-phenylethanone (6a)



氷冷下、ジメチルアミン水溶液 (3.0 mL) に、2-bromoacetophenone (0.50 mg, 2.5 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液を加え、1 時間攪拌した。反応液に精製水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) により精製し、表題化合物 **6a** (0.35 mg, 86%) を褐色油状物質として得た。

生成物の <sup>1</sup>H NMR は、文献報告値と一致した<sup>46</sup>。

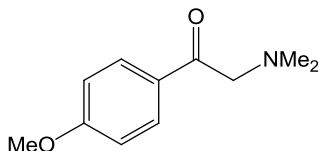
### 2-(Dimethylamino)-1-(*p*-tolyl)ethanone (**6b**)



化合物 **6a** の合成法に従い、2-bromo-4'-methylacetophenone を用い、表題化合物 **6b** (0.36 mg, 85%) を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.39 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 7.26 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H).

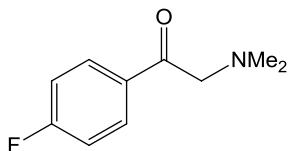
### 2-(Dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone (**6c**)



化合物 **6a** の合成法に従い、2-bromo-4'-methoxyacetophenone を用い、表題化合物 **6c** (0.37 g, 89%) を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.38 (s, 6H), 3.71 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.91-6.96 (m, 2H), 7.98-8.02 (m, 2H).

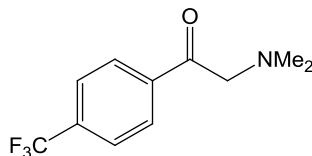
### 2-(Dimethylamino)-1-(4-fluorophenyl)ethanone (**6d**)



化合物 **6a** の合成法に従い、2-bromo-4'-fluoroacetophenone を用いて、表題化合物 **6d** (0.29 g, 69%) を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.37 (s, 6H), 3.71 (s, 2H), 7.09-7.16 (m, 2H), 8.02-8.09 (m, 2H).

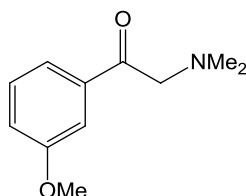
**2-(Dimethylamino)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethanone (6e)**



化合物 **6a** の合成法に従い、2-bromo-4'-(trifluoromethyl)acetophenone を用い、表題化合物 **6e** (94 mg, 36%) を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.40 (s, 6H), 3.79 (s, 2H), 7.64-7.78 (m, 2H), 8.06-8.16 (m, 2H).

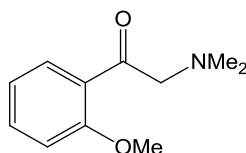
**2-(Dimethylamino)-1-(3-methoxyphenyl)ethanone (6f)**



化合物 **6a** の合成法に従い、2-bromo-3'-methoxyacetophenone を用い、表題化合物 **6f** (0.35 g, 82%) を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.40 (s, 6H), 3.78 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.11 (ddd,  $J = 1.0, 2.8, 8.2$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 1.5, 2.7$  Hz, 1H), 7.57 (ddd,  $J = 1.1, 1.5, 7.7$  Hz, 1H).

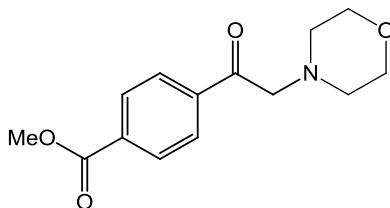
**2-(Dimethylamino)-1-(2-methoxyphenyl)ethanone (6g)**



化合物 **6a** の合成法に従い、2-bromo-2'-methoxyacetophenone を用い、表題化合物 **6g** (0.41 mg, 97%) を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.38 (s, 6H), 3.78 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.95-7.04 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 1H), 7.75 (dd,  $J = 1.5, 6.0$  Hz, 1H).

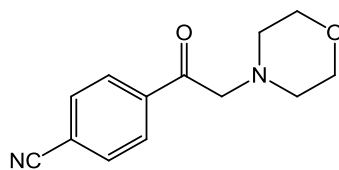
#### Methyl 4-(2-morpholinoacetyl)benzoate (**6h**)



Methyl 4-acetylbenzoate (0.51 g, 2.9 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、ヨードベンゼン (64  $\mu$ L, 0.57 mmol)、*m*-CPBA (65%, 0.95 g, 3.6 mmol) および *p*-TsOH $\cdot$ H<sub>2</sub>O (0.68 g, 3.6 mmol) を加え、50  $^{\circ}$ C で 4.5 時間攪拌した<sup>46</sup>。反応液に氷冷下、炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 – 3 : 1) により精製した。これを THF (6.0 mL) に溶解させ、モルホリン (1.5 mL, 18 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に精製水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 – 3 : 1) により精製し、表題化合物 **6h** (0.23 g, 43%) を淡黄色固形物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.63 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.78 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H).

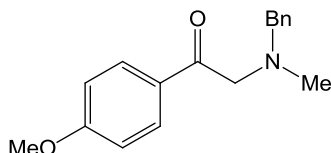
#### 4-(2-Morpholinoacetyl)benzonitrile (**6i**)



2-Bromo-4'-cyanoacetophenone (0.50 g, 2.2 mmol) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (1.6 mL, 11 mmol)、モルホリン (0.60 mL, 6.7 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応液に精製水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) により精製し、表題化合物 **6i** (0.33 mg, 64%) を褐色固形物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  2.58-2.61 (m, 4H), 3.75-3.79 (m, 6H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H).

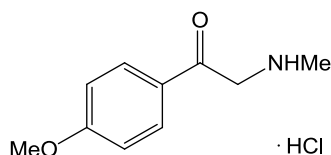
## 2-(Benzyl(methyl)amino)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone (**6m**)



2-Bromo-4'-methoxyacetophenone (0.50 mg, 2.2 mmol) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (1.5 mL, 11 mmol)、*N*-ベンジル-*N*-メチルアミン (0.80 mL, 6.5 mmol) を加え、1 時間攪拌した。反応液に精製水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) により精製し、表題化合物 **6m** (0.38 g, 65%) を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.36 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.90 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 7.36-7.23 (m, 5H), 7.97 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H).

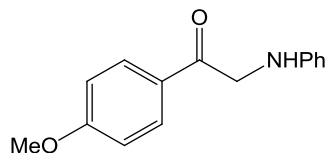
## 1-(4-Methoxyphenyl)-2-(methylamino)ethanone hydrochloride (**6k**)



2-(Benzyl(methyl)amino)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone (0.47 g, 1.7 mmol), 1,8-bis (dimethylamino) naphthalene (0.56 g, 2.6 mmol) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液に、氷冷下、クロロギ酸 1-クロロエチル (0.26 mL, 2.4 mmol) を加え、室温で 4 時間攪拌した。氷冷下、反応液に 2 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた粗生成物のメタノール (6.0 mL) 溶液を 3 時間還流した。塩酸-メタノール (21%, 5.0 mL) を加え、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジオールシリカゲル、クロロホルム : メタノール = 100 : 0 - 10 : 1) により精製し、表題化合物 **6k** (0.12 g, 29%) を無色固形物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.81 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.67 (s, 2H), 7.08 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H), 8.00 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 2H).

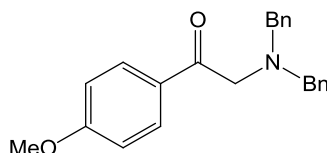
### 1-(4-Methoxyphenyl)-2-(phenylamino)ethanone (**6l**)



2-Bromo-4'-methoxyacetophenone (0.50 g, 2.2 mmol) のエタノール (3.0 mL) 溶液に、炭酸水素ナトリウム (0.92 g, 11 mmol)、アニリン (0.60 mL, 6.5 mmol) を加えて、室温で 17 時間攪拌した。反応液に精製水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) により精製し、表題化合物 **6l** (0.39 g, 73%) を黄色固形物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.89 (s, 3H), 4.56 (s, 2H), 4.95 (br s, 1H), 6.67-6.81 (m, 3H), 6.98 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.15-7.26 (m, 2H), 8.01 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H).

### 2-(Dibenzylamino)-1-(4-methoxyphenyl)ethanone (**6n**)

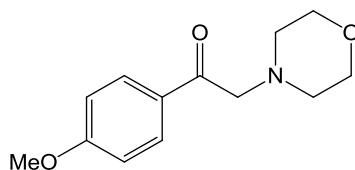


2-Bromo-4'-methoxyacetophenone (0.50 g, 2.2 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (5.0 mL) 溶液に、ジベンジルアミン (2.1 mL, 11 mmol) を加え、4.5 時間加熱還流した。反応液に精製水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 10 : 1) により精製し、表題化合物 **6n** (0.56 g, 74%) を淡黄色固形物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.75 (s, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.86 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.21-7.37 (m, 10H), 7.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H).



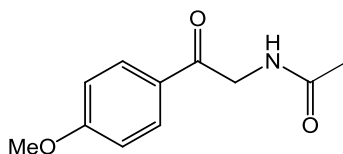
### 1-(4-Methoxyphenyl)-2-morpholinoethanone (**6o**)



化合物 **6i** の合成法に従い、2-bromo-4'-methoxyacetophenone を用いて、表題化合物 **6o** (0.51 g, 98%) を無色固形物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.61 (t,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.77-3.82 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 6.93 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 8.00 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H).

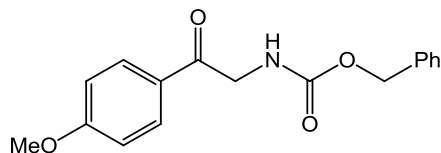
### *N*-(2-(4-Methoxyphenyl)-2-oxoethyl)acetamide (**6p**)



2-Amino-4'-methoxyacetophenone hydrochloride (0.30 g, 1.5 mmol) のピリジン溶液 (5.0 mL) に、無水酢酸 (0.20 mL, 2.2 mmol)、DMAP (18 mg, 0.15 mmol) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) により精製し、表題化合物 **6p** (0.20 g, 64%) を淡黄色油状物質として得た。

生成物の  $^1\text{H}$ NMR は文献報告値と一致した<sup>48</sup>。

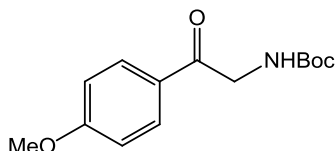
### Benzyl (2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)carbamate (**6q**)



2-Amino-4'-methoxyacetophenone hydrochloride (0.30 g, 1.5 mmol) のジクロロメタン (5.0 mL) 溶液に、1, 8-bis(dimethylamino)naphthalene (0.47 g, 2.2 mmol) を加え、氷冷下、クロロギ酸ベンジル (0.28 mL, 2.0 mmol) を加えた。20 分後室温に昇温し、4.5 時間攪拌した。氷冷下、2 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) により精製し、表題化合物 **6q** (0.35 g, 78%) を無色固形物質として得た。

生成物の  $^1\text{H NMR}$  は文献報告値と一致した<sup>48</sup>。

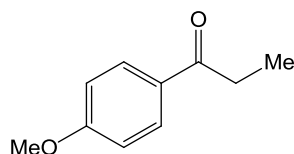
### *t*-Butyl (2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)carbamate (**6r**)



2-Amino-4'-methoxyacetophenone hydrochloride (0.20 g, 0.99 mmol) の 0.48 M 水酸化ナトリウム水溶液 (3.3 mL) に、(Boc)<sub>2</sub>O (0.32 g, 1.5 mmol) 、1,4-ジオキサン (3.3 mL) を加え、室温で 12 時間攪拌した。氷冷下、2 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) により精製し、表題化合物 **6r** (0.21 g, 81%) を無色固形物質として得た。

生成物の  $^1\text{H NMR}$  は、文献報告値と一致した<sup>48</sup>。

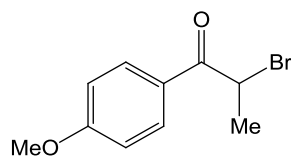
### 1-(4-Methoxyphenyl)propan-1-one (Int-1)



4-Hydroxypropiophenone (2.0 g, 13 mmol) の DMF (20 mL) 溶液に、微粉末状の炭酸カリウム (4.6 g, 33 mmol)、ヨウ化メチル (1.0 mL, 16 mmol) を加え、遮光下、室温で 1 時間攪拌した。反応液に精製水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 20 : 1) にて精製し、表題化合物 **Int-1** (定量的) を無色油状物質として得た。

生成物の  $^1\text{H}$  NMR は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

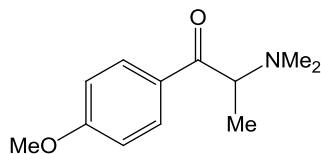
### 2-Bromo-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-one (Int-2)



化合物 **Int-1** (1.3 g, 7.8 mmol) の酢酸 (20 mL) 溶液に、臭素 (0.42 mL, 8.2 mmol) を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、反応液に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 20 : 1) にて精製し、表題化合物 **Int-2** (1.4 g, 74%) を無色固形物質として得た。

生成物の  $^1\text{H}$  NMR は文献報告値と一致した<sup>50</sup>。

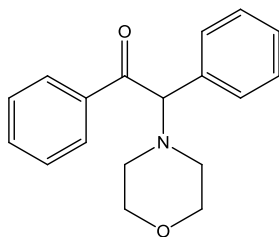
### 2-(Dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-one (**8a**)



化合物 **6a** の合成法に従い、化合物 **Int-2** を用い、表題化合物 **8a** (0.39 g, 90%) を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.25 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 2.31 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.99 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 8.08 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H).

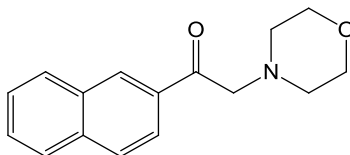
### 2-Morpholino-1,2-diphenylethanone (**8b**)



化合物 **6i** の合成法に従い、2-bromo-1,2-diphenylethan-1-one を用い、表題化合物 **8b** (定量的) を橙色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.43-2.60 (m, 4H), 3.69-3.83 (m, 4H) 4.92 (s, 1H), 7.22-7.56 (m, 8H), 7.98-8.05 (m, 2H).

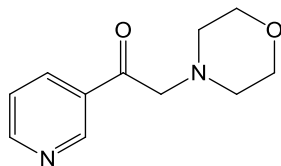
### 2-Morpholino-1-(naphthalen-2-yl)ethanone (**10a**)



化合物 **6i** の合成法に従い、2-bromoacetylnaphthalen を用い、表題化合物 **10a** (0.37 g, 69%) を淡黄色固形物質として得た。

生成物の  $^1\text{H}$  NMR は文献報告値と一致した<sup>51</sup>。

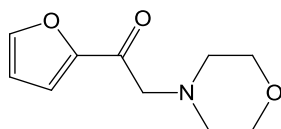
### 2-Morpholino-1-(pyridin-3-yl)ethanone (**10b**)



化合物 **6i** の合成法に従い、3-(bromoacetyl)pyridine·HBr を用いて、表題化合物 **10b** (0.36 g, 98%) を褐色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.58-2.65 (m, 4H), 3.73-3.83 (m, 6H), 7.43 (ddd,  $J = 0.8, 4.8, 8.0$  Hz, 1H), 8.30 (td,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, 1H), 8.79 (dd  $J = 1.7, 4.8$  Hz, 1H), 9.26-9.28 (m, 1H).

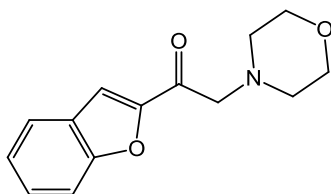
### 1-(Furan-2-yl)-2-morpholinoethanone (**10c**)



化合物 **6h** の合成法に従い、2-acetylfuran を用いて、表題化合物 **10c** (89 mg, 49%) を茶色固形物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.62 (t,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.78 (t,  $J = 4.7$  Hz, 4H), 6.55 (q,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.34 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H).

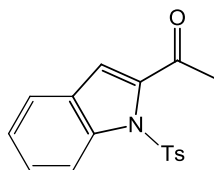
### 1-(Benzofuran-2-yl)-2-morpholinoethanone (**10d**)



化合物 **6i** の合成法に従い、2-(bromoacetyl)benzofuran を用いて、表題化合物 **10d** (69 mg, 22%) を橙色固形物質として得た。

生成物の  $^1\text{HNMR}$  は文献報告値と一致した<sup>52</sup>。

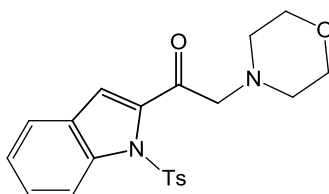
### 1-(1-Tosyl-1*H*-indol-2-yl)ethanone (**Int-3**)



2-Acetylindole (0.20 g, 1.3 mmol) のジクロロメタン溶液 (5.0 mL) に *p*-TsCl (0.72 g, 3.8 mmol)、トリエチルアミン (0.87 mL, 6.3 mmol) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応液に精製水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1 – 3 : 1) にて精製し、表題化合物 **Int-3** (0.39 g, 98%) を白色固形物質として得た。

生成物の  $^1\text{H}$ NMR は文献報告値と一致した<sup>53</sup>。

### 2-Morpholino-1-(1-tosyl-1*H*-indol-2-yl)ethanone (**10e**)



化合物 **6h** の合成法に従い、化合物 **Int-3** を用い、表題化合物 **10e** (98 mg, 20%) を褐色非晶質として得た。

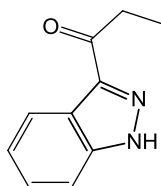
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.37 (s, 3H), 2.61 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.78 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 7.24-7.40 (m, 4H), 7.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.94 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 8.31-8.35 (m, 1H), 8.66 (s, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.6, 53.8 (2C), 66.75, 66.85 (2C), 113.0, 119.3, 123.0, 124.8, 125.7, 127.1, 127.3, 127.8, 129.8, 130.2, 132.7, 134.4, 134.5, 146.0, 192.9.

HR-MS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$ : 421.1198. Found: 421.1233

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2854, 1661, 1596, 1535, 1445, 1379, 1296, 1173, 1135, 1117, 1089.

#### 1-(1*H*-Indazol-3-yl)propan-1-one (Int-4)



1*H*-Indazol-3-carboxylic acid (0.50 g, 3.0 mmol) の THF (20 mL) 溶液に氷冷下、ピリジン (0.52 mL, 6.6 mmol) 、*N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.32 g, 3.3 mmol) を加え、1.5 時間攪拌した。その後室温へ昇温させ 1 時間攪拌した。EDCI・HCl (1.2 g, 6.0 mmol) 、ピリジン (0.48 mL, 6.0 mmol) を加え 14.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に精製水を加え、氷冷下で攪拌し析出した淡黄色固形物を濾取した。これを THF (10 mL) に溶解させ、氷冷下、調製した 1.04 M EtMgBr のジエチルエーテル溶液 (18 mL, 19 mmol) を滴下した。室温に昇温し、18.5 時間攪拌した。氷冷下、反応液に 0.5 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 – 1 : 1) にて精製し、原料 (0.31 g) および表題化合物 (0.15 g, 29%) を得た。原料を再度 THF (5.00 mL) に溶解させ、調製した 1.14 M EtMgBr のジエチルエーテル溶液を用いて同様の反応を行い表題化合物 **Int-4** (0.23 g, 44%) を無色固形物質として得た。

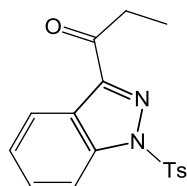
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 3.23 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.31-7.38 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.2, 32.3, 109.8, 122.8, 123.7, 127.1, 127.5, 130.2, 141.1, 198.1.

HR-MS (EI): Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O [M]<sup>+</sup>: 174.0795. Found: 174.0795.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν 3292, 2929, 1724, 1677, 1465, 1380, 1287, 1179, 1129, 1073.

### 1-(1-Tosyl-1*H*-indazol-3-yl)propan-1-one (Int-5)



化合物 **Int-3** の合成法に従い、化合物 **Int-4** を用い、表題化合物 **Int-5** (0.82 g, 90%) を無色固形物質として得た。

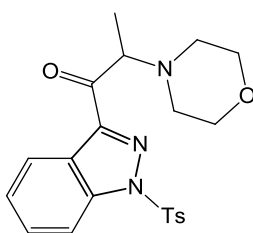
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.23 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.21 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.42 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.58 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.92 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.3, 22.3, 33.2, 113.5, 123.8, 124.1, 126.2, 128.3, 130.1, 130.6, 134.8, 141.9, 146.6, 147.5, 198.4.

HR-MS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_3\text{S}$ : 351.0779. Found: 351.0756.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2982, 2940, 1693, 1594, 1491, 1476, 1413, 1380, 1253, 1192, 1175, 1128, 1090, 1015.

### 2-Morpholino-1-(1-tosyl-1*H*-indazol-3-yl)propan-1-one (**10f**)



化合物 **6h** の合成法に従い、化合物 **Int-5** を用いて、表題化合物 **10f** (99 mg, 55%) を黄色非晶質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.52-2.69 (m, 4H), 3.57-3.70 (m, 4H), 4.63 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.57-7.66 (m, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.23 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H).

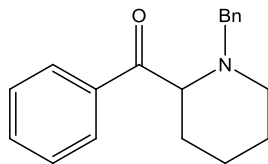
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 13.4, 22.3, 50.7, 63.4, 67.9, 113.6, 123.8, 124.3, 126.4, 128.4, 130.6, 134.8, 141.9, 146.7, 197.2.

HR-MS (ESI):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$ : 436.1307. Found: 436.1312.

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2855, 1692, 1596, 1474, 1386, 1292, 1253, 1193, 1179, 1118, 1078, 1000.



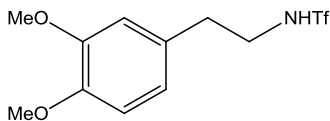
### (1-Benzylpiperidin-2-yl)(phenyl)methanone (**12**)



化合物 **Int-4** の合成法に従い、1-(*t*-butoxycarbonyl)piperidine-2-carboxylic acid から合成した、*t*-butyl 2-benzoylpiperidine-1-carboxylate を TFA (3.0 mL) に溶解させ、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 10% アンモニアメタノール = 100 : 0 – 10 : 1) にて脱塩した。これを 1,2-ジクロロエタン (5.0 mL) に溶解させ、酢酸 (70  $\mu$ L, 1.3 mmol) 、NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.39 g, 1.8 mmol) 、ベンズアルデヒド (0.33 mL, 3.3 mmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液に氷冷下、4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 – 5 : 1) にて精製し、表題化合物 **12** (58 mg, 12%) を褐色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.28-1.47 (m, 1H), 1.56-1.69 (m, 2H), 1.69-1.94 (m, 3H), 2.03-2.15 (m, 1H), 3.01-3.11 (m, 1H), 3.28 (d,  $J$  = 13.1 Hz, 1H), 3.72-3.85 (m, 2H), 7.16-7.30 (m, 5H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.52-7.61 (m, 1H), 8.23 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 2H).

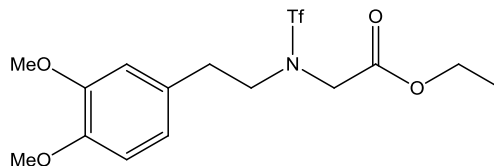
### *N*-(3,4-Dimethoxyphenethyl)-1,1,1-trifluoromethanesulfonamide (**Int-6**)



2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethanamine (4.0 mL, 24 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に -78 °C 下、トリエチルアミン (3.2 mL, 24 mmol) を加えて 5 分間攪拌した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (3.4 mL, 20 mmol) を滴下し、攪拌を継続した。75 分後、反応液に氷冷下で、精製水を加えジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 – 3 : 1) にて精製し、表題化合物 **Int-6** (5.7 g, 90%) を無色固形物質として得た。

生成物の <sup>1</sup>HNMR は文献報告値と一致した<sup>54</sup>。

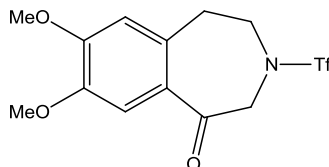
**Ethyl *N*-(3,4-dimethoxyphenethyl)-*N*-((trifluoromethyl)sulfonyl)glycinate (Int-7)**



化合物 **Int-6** (4.8 g, 15 mmol) のアセトン (25 mL) 溶液に氷冷下、微粉末状の炭酸カリウム (4.2 g, 30 mmol) を加えて30分間撹拌した。ブロモ酢酸エチル (2.0 mL, 18 mmol) を加え、室温に昇温させ、3時間撹拌した。反応液に精製水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 – 3 : 1) にて精製し、表題化合物 **Int-7** (5.9 g, 97%) を無色油状物質として得た。

生成物の  $^1\text{H}$ NMR は文献報告値と一致した<sup>54</sup>。

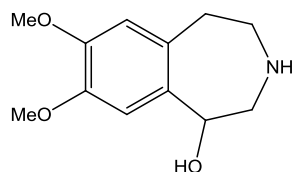
**7,8-Dimethoxy-3-((trifluoromethyl)sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-1-one (14a)**



化合物 **Int-7** (5.9 g, 15 mmol) の1,4-ジオキサン (20 mL) 溶液に2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (11 mL, 22 mmol) を加え、65 °C で2時間撹拌した。氷冷下、反応液に2 M 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。これを1,2-ジクロロエタン (130 mL) に溶解させ、0 °C 下、五酸化二リン (9.6 g, 68 mmol) の1,2-ジクロロエタン (50 mL) 懸濁液に滴下し、23.5時間撹拌した。反応液に氷冷下、4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、表題化合物 **14a** (4.3 g, 90%) を淡黄色固形物質として得た。

生成物の  $^1\text{H}$ NMR は文献報告値と一致した<sup>54</sup>。

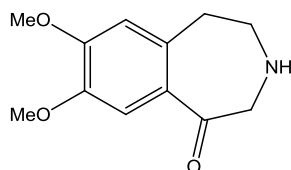
### 7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H -benzo[d]azepin-1-ol (Int-8)



化合物 **14a** (0.98 g, 2.8 mmol) の THF (15 mL) 溶液を、氷冷下、Red-Al のトルエン溶液 (65 wt%, 8.7 mL, 28 mmol) にゆっくりと滴下した後、室温に昇温し、9.5 時間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルム：エタノール = 3 : 1 にて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アミンシリカゲル, クロロホルム：メタノール = 20 : 1) にて精製し、表題化合物 **Int-8** (0.58 g, 95%) を淡黄色固形物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.60-2.71 (m, 1H), 2.75-2.88 (m, 1H), 2.89-2.98 (m, 1H), 3.15-3.35 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.60 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.80 (s, 1H).

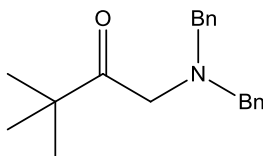
## 7, 8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H -benzo[d]azepin-1-ol (14b)



化合物 **Int-8** (0.37 g, 1.7 mmol) の 1,4-ジオキサン (6.6 mL) 溶液に精製水 (5.8 mL)、4 M 水酸化ナトリウム水溶液 (0.80 mL)、(Boc)<sub>2</sub>O (0.55 g, 2.5 mmol) を加え、室温で 13 時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 – 1 : 1) にて精製し、淡黄色固形物質 (0.49 g, 91%) を得た。これをジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、二酸化マンガン (0.66 g, 7.6 mmol) を加え、室温で撹拌した。1 時間後、および 2 時間後に二酸化マンガン (0.66 g, 0.66 g) を追加した。さらに反応開始から 8 時間後に二酸化マンガン (0.81 g) を追加した。反応開始から 19.5 時間後、反応液をセライト濾過し、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、白色固形物質 (0.19 g) を得た。これをメタノール (3.0 mL) に溶解させ、10% 塩化水素メタノール溶液 (3.0 mL) を加え、室温で 11 時間撹拌した。反応液を濃縮し析出した固体をを濾取し、表題化合物 **14b** (0.12 g, 32%) を黄色固形物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.12-3.19 (m, 2H), 3.51-3.59 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 4.05 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.35 (s, 1H).

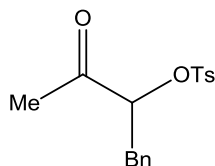
## 1-(Dibenzylamino)-3,3-dimethylbutan-2-one (17)



化合物 **6n** の合成法に従い、1-bromo-3,3-dimethylbutan-2-one を用い、表題化合物 **17** (0.47 g, 80%) を淡黄色固形物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.02 (s, 9H), 3.47 (s, 2H), 3.79 (s, 4H), 7.19-7.41 (m, 10H).

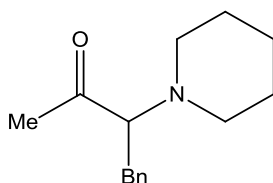
### 3-Oxo-1-phenylbutan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate (Int-9)



4-Phenyl-2-butanone (0.90 mL, 6.0 mmol) のアセトニトリル (20 mL) 溶液にヨードベンゼン (0.14 mL, 1.2 mmol) 、*m*-CPBA (65%, 2.3 g, 8.6 mmol) 、*p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (2.5 g, 13 mmol) を加え、50 °Cで25時間攪拌した<sup>46</sup>。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 – 10 : 1) にて精製し、表題化合物**Int-9** (0.97 g, 51%) を白色固形物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.20 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.86-3.05 (m, 2H), 4.72 (dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.11-7.20 (m, 5H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H).

### 4-Phenyl-3-(piperidin-1-yl)butan-2-one (22)



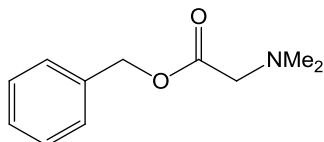
**Int-9** (0.72 g, 2.3 mmol) のTHF (5.0 mL) 溶液にピペリジン (1.1 mL, 11 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 – 10 : 1) にて精製し、表題化合物**22** (0.42 g, 81%) を淡黄色油状物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40-1.48 (m, 2H), 1.51-1.62 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.48-2.61 (m, 4H), 2.83 (dd, *J* = 4.2, 13.3 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 9.3, 13.3 Hz, 1H), 3.37 (dd, *J* = 4.2, 9.3 Hz, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 7.22-7.27 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz CDCl<sub>3</sub>): δ 24.4, 26.5, 29.3, 31.0, 51.1, 76.3, 125.9, 128.3, 129.3, 139.8, 209.2.

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): ν 2933, 2852, 2805, 1715, 1603, 1495, 1453, 1352, 1156, 1113.

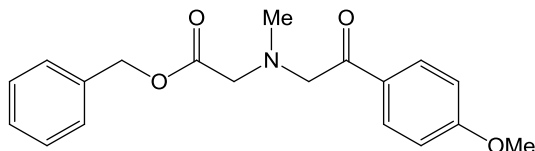
### Benzyl 2-(dimethylamino)acetate (**24**)



氷冷下、ジメチルアミン水溶液 (3.0 mL) に、ブromo酢酸ベンジル (0.30 mL, 2.0 mmol) を加えて 1 時間攪拌した。反応液に精製水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 5 : 1 - 1 : 1) により精製し、表題化合物 **24** (0.37 g, 97%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.35 (s, 6H), 3.22 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 7.39-7.29 (m, 5H).

### Benzyl 2-((2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)(methyl)amino)acetate (**26**)



Methylglycine (2.0 g, 23 mmol) のトルエン (22 mL) 溶液にベンジルアルコール (11 mL, 0.10 mol) 、*p*-TsOH $\cdot$ H $_2$ O (5.1 g, 27 mmol) を加え、Dean-Stark 装置を用いて 11 時間還流した。反応液に精製水を加え、クロロホルムで洗浄した。その後水層に氷冷下、炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた残渣を THF (20 mL) に溶解させ、氷冷下、4'-methoxyphenacyl bromide (0.90 g, 3.9 mmol) 、トリエチルアミン (4.0 mL, 30 mmol) を加え、室温に昇温して 4 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1 - 3 : 1) により精製し、表題化合物 **26** (0.98 g, 76%) を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.56 (s, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.10 (s, 2H), 5.17 (s, 2H),

6.89-6.94 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 5H), 7.98 (td,  $J = 2.4$  Hz, 9.0 Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  42.5, 55.5, 57.5, 61.6, 66.3, 113.7, 128.3, 128.6, 130.4, 132.1, 135.6, 163.6, 170.7, 195.5.

HR-MS (FAB):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ : 328.1543. Found: 328.1545.

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2937, 1742, 1681, 1600, 1511, 1455, 1257, 1171, 1027.

#### $\alpha$ -アミノケトンの C-N 結合開裂反応における一般的な手法

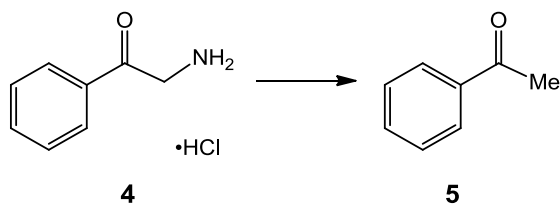
##### 方法 1

$\alpha$ -アミノケトンの酢酸 (2.0 mL) 溶液に亜鉛 (5 eq.) を加え、室温で攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧下濃縮した。氷冷下、残渣に 4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。

##### 方法 2

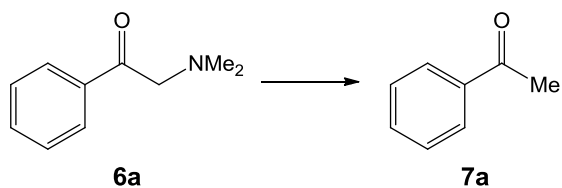
$\alpha$ -アミノケトンの酢酸 (2.0 mL) 溶液に亜鉛 (5 eq.) を加え、加熱還流した。反応液をセライト濾過し、減圧下濃縮した。氷冷下、残渣に 4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。

#### Reaction of 4



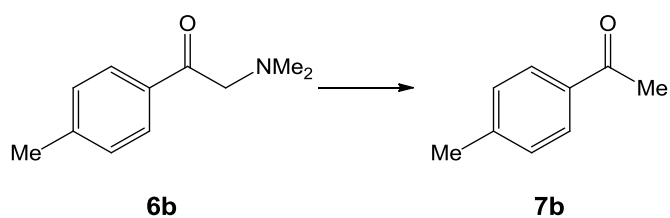
方法 1 に従い、化合物 **4** を用い、無色油状物質として化合物 **5** (58 mg, 80%) を得た。生成物の  $^1\text{H}$  NMR は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

### Reaction of 6a



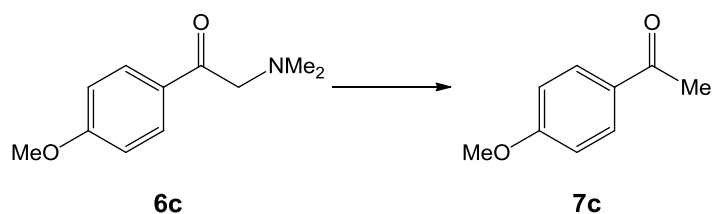
方法 1 に従い、化合物 **6a** を用い、淡黄色油状物質として化合物 **7a** (0.10 g, 85%) を得た。生成物の  $^1\text{H NMR}$  は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

### Reaction of 6b



方法 1 に従い、化合物 **6b** を用い、無色油状物質として化合物 **7b** (76 mg, 94%) を得た。生成物の  $^1\text{H NMR}$  は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

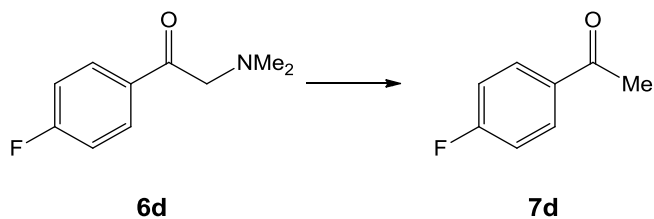
### Reaction of 6c



方法 1 に従い、化合物 **6c** を用い、無色固形物質として化合物 **7c** (60 mg, 78%) を得た。生成物の  $^1\text{H NMR}$  は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

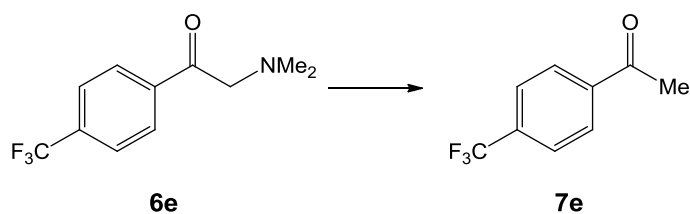


### Reaction of 6d



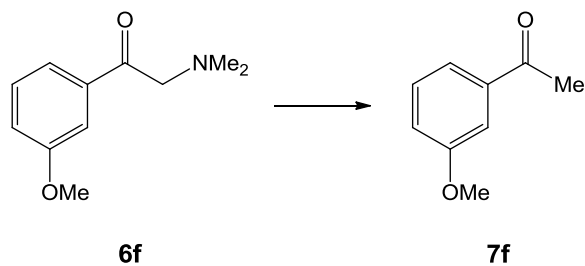
方法 1 に従い、化合物 **6d** を用い、化合物 **7d** (71 mg, 68%) を黄色針状物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$  NMR は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

### Reaction of 6e



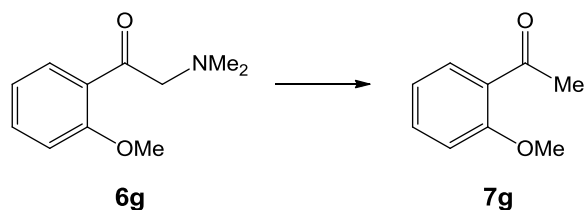
方法 1 に従い、化合物 **6e** を用い、化合物 **7e** (25 mg, 33%) を無色油状物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$  NMR は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

### Reaction of 6f



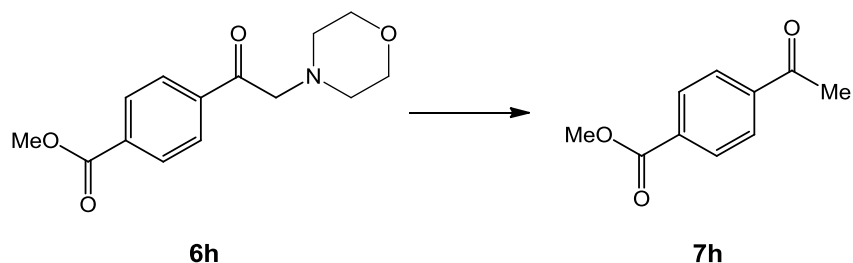
方法 1 に従い、化合物 **6f** を用い、化合物 **7f** (63 mg, 71%) を無色油状物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$  NMR は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

### Reaction of 6g



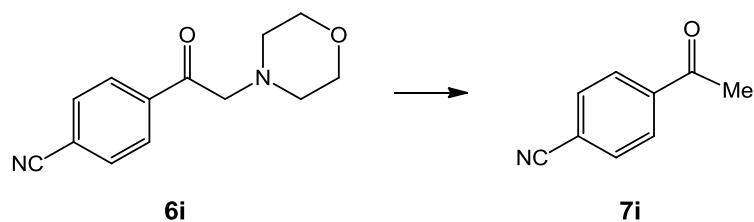
方法 1 に従い化合物 **6g** を用いて、化合物 **7g** (57 mg, 68%) を無色油状物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$ NMR は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

### Reaction of 6h



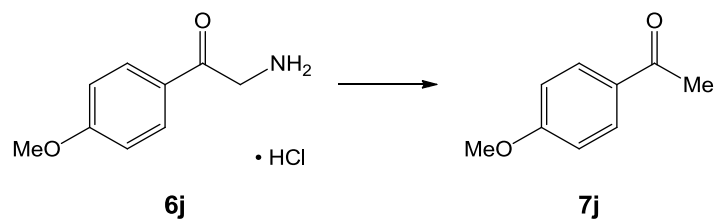
方法 2 に従い、化合物 **6h** を用いて、化合物 **7h** (49 mg, 86%) を無色固形物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$ NMR は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

### Reaction of 6i



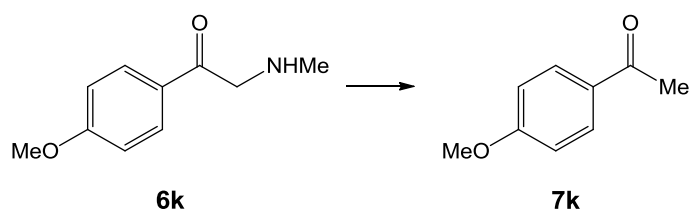
方法 1 に従い、化合物 **6i** を用いて、化合物 **7i** (24 mg, 57%) を黄色針状物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$ NMR は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

### Reaction of 6j



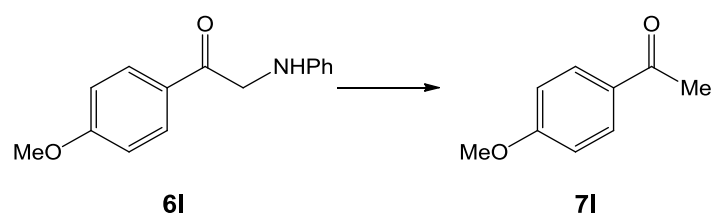
方法 1 に従い、化合物 **6j** を用い、化合物 **7j** (12 mg, 86%) を無色固形物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$  NMR は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

### Reaction of 6k



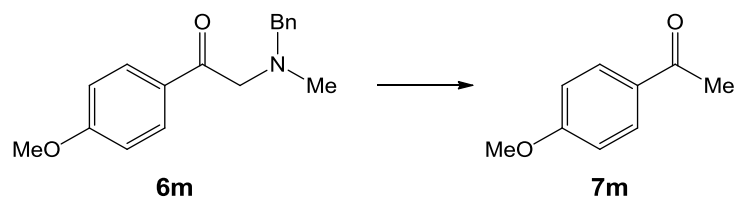
方法 1 に従い、化合物 **6k** を用いて、化合物 **7k** (59 mg, 69%) を無色固形物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$  NMR は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

### Reaction of 6l



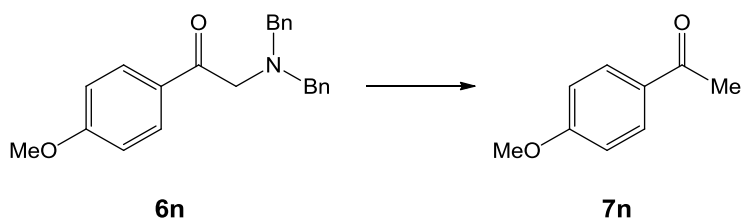
方法 2 に従い、化合物 **6l** を用いて、化合物 **7l** (82 mg, 75%) を褐色油状物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$  NMR は、文献報告値と一致した<sup>50</sup>。

### Reaction of 6m



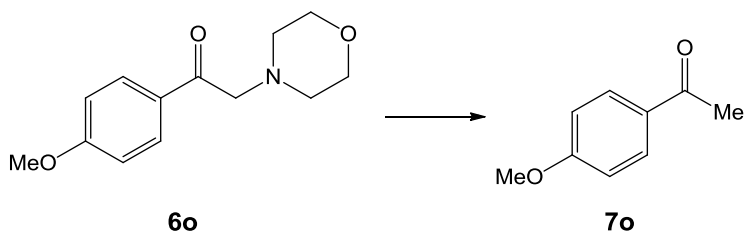
方法 1 に従い、化合物 **6m** を用いて、化合物 **7m** (44 mg, 75%) を無色固形物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$  NMR は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

### Reaction of 6n



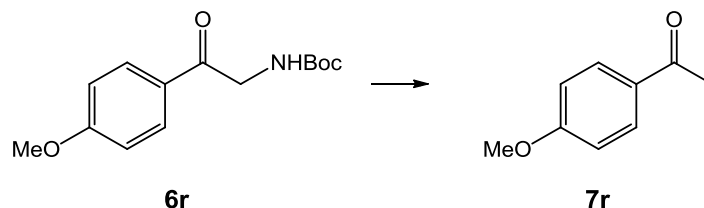
方法 1 に従い、化合物 **6n** を用い、化合物 **7n** (44 mg, 82%) を無色固形物質として、Dibenzylamine (60 mg, 85%) を無色油状物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$  NMR は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

### Reaction of 6o



方法 1 に従い、化合物 **6o** を用いて、化合物 **7o** (58 mg, 92%) を無色固形物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$  NMR は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

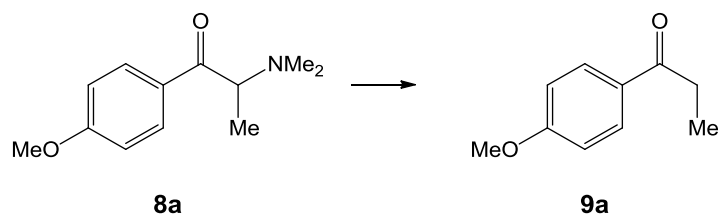
### Reaction of 6r



化合物 **6r** (0.11 mg, 0.42 mmol) の TFA (3.0 mL) 溶液に、Zn (0.55 g, 8.4 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、氷冷下、4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) にて精製し、化合物 **7r** (42 mg, 67%) を無色油状物質として得た。

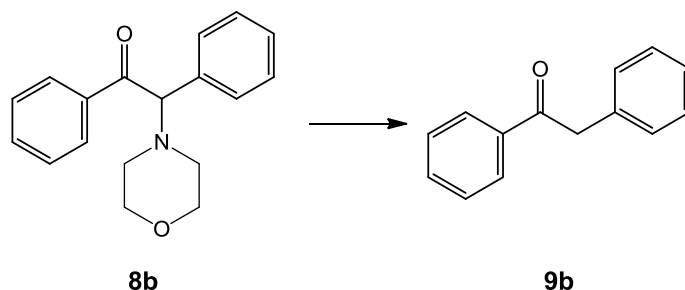
生成物の  $^1\text{H NMR}$  は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

### Reaction of 8a



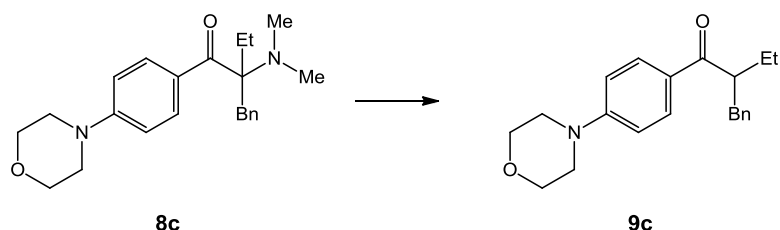
方法 1 に従い、化合物 **8a** を用い、化合物 **9a** (75 mg, 77%) を淡黄色固形物質として得た。生成物の  $^1\text{HNMR}$  は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

### Reaction of 8b



方法 1 に従い、化合物 **8b** を用い、化合物 **9b** (79 mg, 92%) を無色固形物質として得た。生成物の  $^1\text{HNMR}$  は文献報告値と一致した<sup>55</sup>。

### Reaction of **8c**



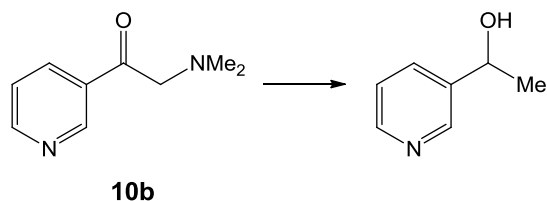
化合物 **8c** (0.20 g, 0.55 mmol) の酢酸 (5.0 mL) 溶液に、亜鉛 (0.72 g, 11 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、氷冷下、4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、化合物 **9c** (0.18 mg, 99%) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.86 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 1.50-1.66 (m, 1H), 1.70-1.88 (m, 1H), 2.74 (dd,  $J = 6.8, 13.7$  Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J = 7.4, 13.7$  Hz, 1H), 3.28 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 3.55-3.64 (m, 1H), 3.84 (t,  $J = 5.0$  Hz, 4H), 6.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.10-7.26 (m, 5H), 7.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.0, 25.7, 38.2, 47.7, 49.2, 66.8, 113.5, 126.2, 128.5, 128.6, 129.3, 130.5, 140.6, 154.3, 202.1.

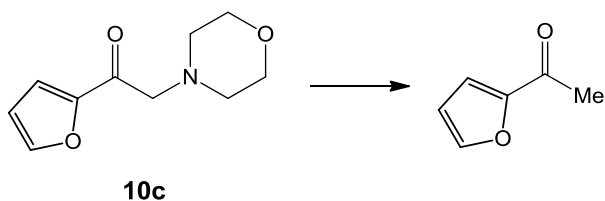
IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2962, 2926, 2856, 1661, 1598, 1517, 1451, 1383, 1267, 1223, 1193, 1123.

### Reaction of **10b**



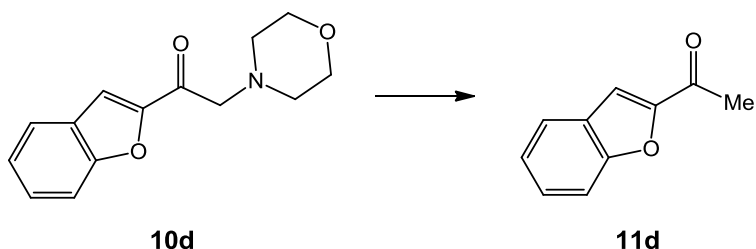
化合物 **10b** (0.11 g, 0.55 mmol) の酢酸 (2.0 mL) 溶液に、亜鉛 (0.18 g, 2.8 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (酢酸エチル：エタノール = 10 : 1) により精製し、1-(pyridin-3-yl)ethanol (36 mg, 54%) を褐色油状物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$  NMR は文献報告値と一致した<sup>56</sup>。

### Reaction of 10c



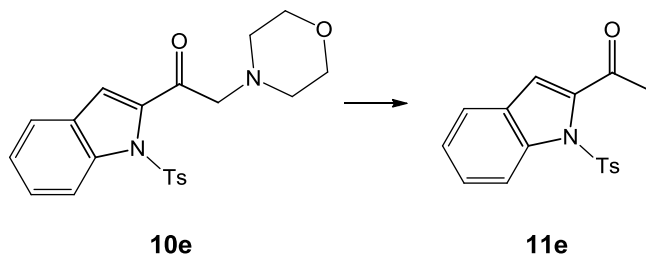
方法 1 に従い、化合物 **10c** を用い、1-(furan-2-yl)ethanone (38 mg, 39%) を褐色油状物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$ NMR は文献報告値と一致した<sup>57</sup>。

### Reaction of 10d



方法 1 に従い、化合物 **10d** を用い、化合物 **11d** (16 mg, 35%) を褐色油状物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$ NMR は文献報告値と一致した<sup>58</sup>。

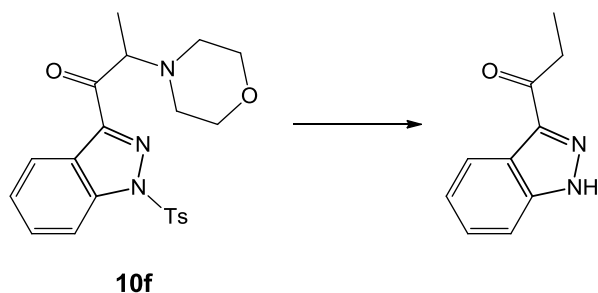
### Reaction of 10e



化合物 **10e** (98 mg, 0.25 mmol) の酢酸 (3.0 mL) 溶液に、亜鉛 (80 mg, 1.2 mmol) を加え、室温で 13.5 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、氷冷下、4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、化合物 **10e** (34 mg, 34%) を回収するとともに化合物 **11e** (31 mg, 40%) を無色固形物質として得た。

生成物の  $^1\text{H}$ NMR は **Int-3** のスペクトルデータと一致した。

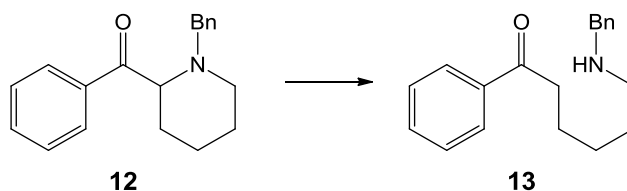
## Reaction of 10f



化合物 **10f** (62 mg, 0.15 mmol) の酢酸 (3.0 mL) 溶液に、亜鉛 (49 mg, 0.75 mmol) を加え、室温で 1 時間撹拌した。反応液をセライト濾過した後、氷冷下、0.5 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、1-(1*H*-indazol-3-yl)propan-1-one (8.5 mg, 33%) を無色固形物質として得た。

生成物の  $^1\text{H}$ NMR は **Int-4** のスペクトルデータと一致した。

## Reaction of 12



方法 2 に従い、化合物 **12** を用い、化合物 **13** (8.6 mg, 93%) を茶色固形物質として得た。

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1.33-1.47 (m, 2H), 1.57-1.80 (m, 4H), 2.70 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.95 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 7.22-7.63 (m, 8H), 7.94 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H).

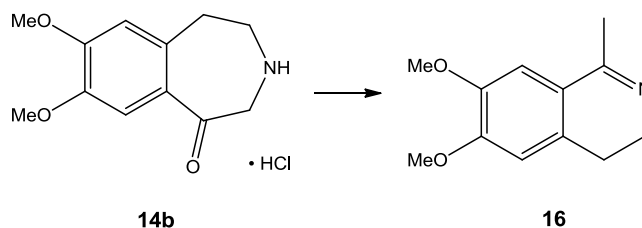
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23.8, 26.7, 28.1, 38.3, 47.6, 52.4, 127.9, 128.0, 128.6, 128.7, 128.9, 133.0, 136.4, 137.0, 200.2.

HR-MS (ESI):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}$ : 282.1858. Found: 282.1869.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3905, 3855, 3842, 3822, 3752, 3737, 3713, 3691, 3678, 3651, 3400, 3061, 3029, 2944, 2801, 2572, 2411, 1813, 1736, 1689, 1655, 1579, 1498, 1449, 1435, 1410.



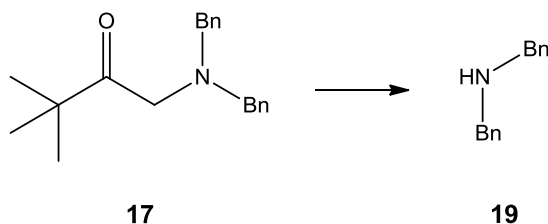
### Reaction of 14b



化合物 **14b** (74 mg, 0.29 mmol) の酢酸 (3.0 mL) 溶液に亜鉛 (93 mg, 1.4 mmol) を加え、1 時間還流した。反応液をセライト濾過した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アンモニア飽和クロロホルム：メタノール = 20 : 1) および分取 TLC (アンモニア飽和クロロホルム：メタノール = 20 : 1) にて精製し、化合物 **16** (27 mg, 47%) を茶色固形物質として得た。

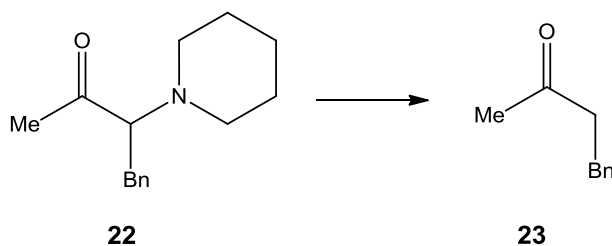
生成物の  $^1\text{H}$  NMR は文献報告値と一致した<sup>59</sup>。

### Reaction of 17



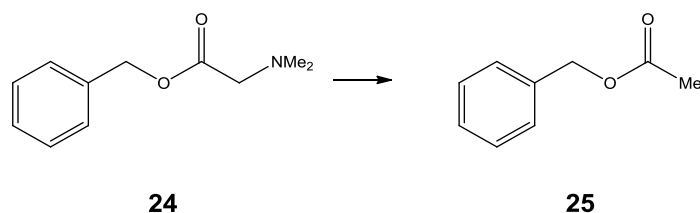
方法 2 に従い、化合物 **17** を用いて、dibenzylamine **19** (62 mg, 45%) を黄色油状物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$  NMR は文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

### Reaction of 22



化合物 **22** (33 mg, 0.14 mmol) の酢酸 (2.0 mL) 溶液に亜鉛 (0.62 mg, 9.5 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、減圧下濃縮した。残渣に 4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：ジエチルエーテル = 100 : 0 – 3 : 1) にて精製し、化合物 **23** (16 mg, 77%) を淡黄色油状物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$  NMR は、文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

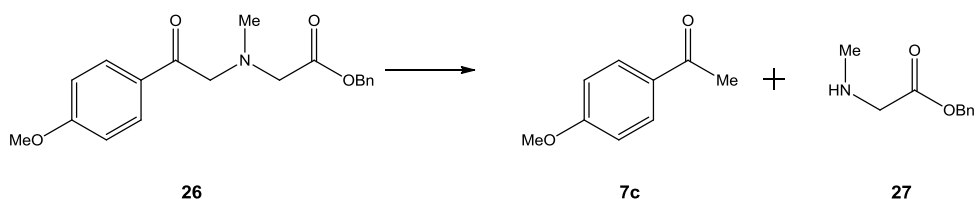
## Reaction of **24**



化合物 **24** (0.12 g, 0.60 mmol) の酢酸 (10 mL) 溶液に亜鉛 (0.20 g, 3.0 mmol) を加えて、12 時間還流した。反応液をセライト濾過した後、4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) により精製し、化合物 **24** (54 mg, 46%) を回収するとともに benzyl acetate (**25**) (46 mg, 51%) を無色油状物質として得た。

生成物の  $^1\text{H}$  NMR は文献報告値と一致した<sup>49</sup>。

## Reaction of **26**

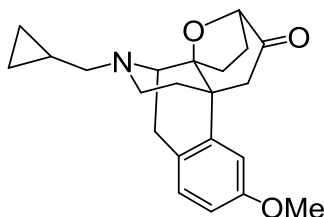


化合物 **26** (0.10 g, 0.31 mmol) の酢酸 (3.0 mL) 溶液に亜鉛 (0.41 g, 6.2 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧下濃縮した。残渣に氷冷下、炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 – 20 : 1) にて精製し、化合物 **7c** (45 mg, 96%) を褐色油状物質として、化合物 **27** (27 mg, 48%) を褐色油状物質として得た。

## 化合物 **27**

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.43 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.31-7.38 (m, 5H).

**(7R,15S)-18-(Cyclopropylmethyl)-7,15-epoxy-3-methoxy-C-homomorphinan-6-one (38)**



化合物 **40** (99 mg, 0.29 mmol) のメタノール (5.0 mL) 溶液に TosMIC (0.45 g, 2.3 mmol)、微粉末状の炭酸カリウム (0.64 g, 4.6 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に精製水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を THF (1.3 mL)、2 M 塩酸 (2.6 mL) に溶解させ、室温で 2 時間攪拌した。氷冷下、反応液に炭酸カリウムを加え、クロロホルム：エタノール = 3 : 1 にて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をトルエン (2.1 mL) に溶解させ、*p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (0.11 g, 0.58 mmol) を加え、Dean-Stark 装置を用いて 4 時間還流した。反応液を濃縮し、氷冷下、残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 100 : 0 – 100 : 1) により精製し、黄色油状物として表題化合物 **38** (81 mg, 80%) を得た。

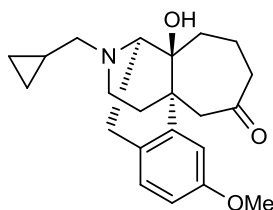
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 0.04-0.17 (m, 2H), 0.43-0.60 (m, 2H), 0.84-1.00 (m, 1H), 1.21 (ddd, *J* = 1.8, 3.0, 12.9 Hz, 1H), 1.70-1.86 (m, 2H), 1.94-2.11 (m, 2H), 2.19-2.35 (m, 1H), 2.37 (dd, *J* = 6.9, 12.6 Hz, 1H), 2.44-2.58 (m, 2H), 2.64-2.78 (m, 4H), 3.17 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.47 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.4, 4.2, 9.2, 25.6, 28.0, 31.1, 35.7, 44.6, 45.0, 45.2, 55.2, 57.7, 59.4, 82.58, 82.61, 110.3, 112.0, 123.6, 128.1, 142.3, 158.4, 205.9.

HR-MS (FAB): Calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 354.2069. Found: 354.2061.

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): ν 1730, 1610, 1577, 1502, 1468, 1427.

**(10*R*,14*R*,15*S*)-18-(Cyclopropylmethyl)-15-hydroxy-3-methoxy-*C*-homomorphinan-6-one  
(**39**)**



化合物 **38** (0.50 g, 1.4 mmol) を酢酸 (15 mL) に溶解させ、亜鉛 (1.8 g, 28 mmol) を加え、16 時間還流した。反応液をセライト濾過した後、減圧下濃縮した。氷冷下、残渣に 1 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をジエチルエーテルにて再結晶し、表題化合物 **39** (0.45 g, 90%) を淡黄色プリズム晶として得た。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.09-0.14 (m, 2H), 0.50-0.56 (m, 2H), 0.80-0.88 (m, 1H), 1.06-1.11 (m, 1H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.64-1.84 (m, 3H), 2.03-2.10 (m, 2H), 2.14-2.27 (m, 1H), 2.34-2.38 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 1H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.66 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.96-3.00 (m, 2H), 3.64 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 6.66-6.73 (m, 2H), 6.99 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H). An exchangeable OH proton was not observed.

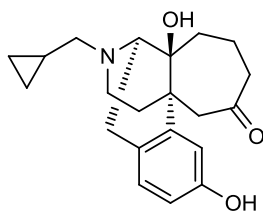
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.8, 3.9, 9.4, 17.9, 24.3, 38.3, 38.7, 43.4, 43.8, 44.3, 50.2, 55.2, 59.0, 61.5, 70.7, 110.3, 113.1, 126.9, 128.4, 141.5, 158.2, 214.8.

HR-MS (ESI): Calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 356.2226. Found: 356.2236.

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3384, 2955, 2917, 2819, 1688, 1610, 1499, 1273, 1237, 1036.

mp: 101.8-102.8 °C.

**(10R,14R,15S)-18-(Cyclopropylmethyl)-3,15-dihydroxy-C-homomorphinan-6-one (45)**



化合物 **39** (49 mg, 0.14 mmol) をジクロロメタン (3.0 mL) に溶解させ、-78 °C 下、1 M BBr<sub>3</sub> ジクロロメタン溶液 (0.82 mL, 0.82 mmol) を滴下した。室温に昇温させ、1 時間攪拌した。氷冷下、反応液に 25% アンモニア水溶液を加え、室温で 20 分間攪拌し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (クロロホルム：メタノール = 10 : 1) により精製し、無色非晶質として表題化合物 **45** (29 mg, 62%) を得た。

得られた化合物 **45** を 10% 塩化水素メタノール溶液で塩化し、**45**·HCl (SYK-611) とした。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.10-0.15 (m, 2H), 0.50-0.56 (m, 2H), 0.80-0.89 (m, 1H), 1.06-1.17 (m, 1H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.78-1.92 (m, 2H), 2.03-2.14 (m, 2H), 2.14-2.27 (m, 1H), 2.32-2.43 (m, 2H), 2.44-2.53 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.72 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 3.66 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, *J* = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H). Exchangeable two OH protons were not observed.

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.8 (2C), 9.3, 17.8, 24.3, 38.2, 38.6, 43.4, 43.8, 44.1, 50.1, 59.0, 61.5, 70.8, 112.2, 113.9, 126.0, 128.7, 141.2, 155.2, 217.2.

HR-MS (ESI): Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 342.2069. Found: 342.2065.

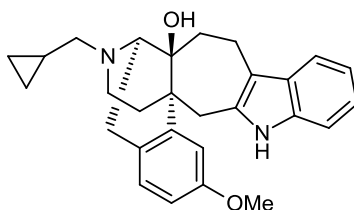
IR (KBr, cm<sup>-1</sup>): ν 3277, 2934, 2830, 1688, 1620, 1584, 1500, 1460, 1431, 1327, 1286, 1224, 1185, 1103, 1076.

**45**·HCl (SYK-611)

mp (dec.): 190.2-193.6 °C.

Anal. Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>·HCl·0.8H<sub>2</sub>O·0.5toluene: C, 67.12; H, 7.73; N, 3.20. Found: C, 66.93; H, 8.04; N, 3.51.

**(10*R*,14*R*,15*S*)-18-(Cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-3-methoxyindolo[2',3':6,7]-*C*-homomorphinan-15-ol (46)**



化合物 **39** (39 mg, 0.11 mmol) の酢酸 (3.0 mL) 溶液に、PhNHNH<sub>2</sub>·HCl (32 mg, 0.22 mmol) を加え、1 時間還流した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (クロロホルム : アンモニア-メタノール = 100 : 3) により精製し、表題化合物 **46** (41 mg, 86%) を褐色油状物として得た。

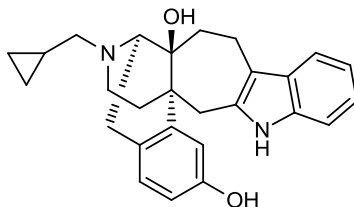
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.11-0.17 (m, 2H), 0.51-0.57 (m, 2H), 0.85-0.93 (m, 1H), 1.14-1.20 (m, 1H), 1.72-1.78 (m, 2H), 2.08-2.17 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.40 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.62-2.83 (m, 4H), 2.94-3.01 (m, 2H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.75 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (dq, *J* = 1.5, 7.0 Hz, 2H), 7.2-7.3 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H). An exchangeable OH proton was not observed.

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.86, 3.93, 9.3, 17.7, 24.3, 33.1, 35.3, 38.2, 44.2, 44.4, 55.1, 59.1, 63.3, 72.0, 110.3, 110.4, 111.9, 113.9, 117.3, 118.8, 120.2, 127.9, 128.0, 128.6, 134.4, 134.5, 141.8, 157.8.

HR-MS (ESI): Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 429.2542. Found: 429.2543.

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): ν 3399, 2920, 1611, 1498, 1467, 1322, 1259, 1105, 1042.

**(10R,14R,15S)-18-(Cyclopropylmethyl)-6,7-didehydroindolo[2',3':6,7]-C-homomorphinan-3,15-diol (47)**



化合物 **45** の合成法に従い、化合物 **46** を用い、表題化合物 **47** (28 mg, 72%) を黄色油状物として得た。

得られた化合物 **47** を(-)-CSA で塩化し、**47**·(-)-CSA (SYK-610) とした。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.03-0.12 (m, 2H), 0.44-0.52 (m, 2H), 0.75-0.85 (m, 1H), 0.96-1.04 (m, 1H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.97-2.14 (m, 2H), 2.29 (brs, 2H), 2.47-2.56 (m, 1H), 2.64-2.94 (m, 5H), 3.04-3.14 (m, 1H), 3.59 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 4.91 (brs, 1H), 6.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.75-6.81 (m, 2H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.11 (brs, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 8.32 (brs, 1H). An exchangeable OH proton was not observed.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.9 (2C), 9.3, 17.8, 24.3, 32.9, 35.3, 36.9, 38.0, 44.1, 44.2, 59.0, 63.4, 72.2, 110.5, 112.4, 113.5, 113.6, 117.3, 118.6, 120.1, 128.2, 128.4, 134.5, 134.6, 141.9, 154.3.

HR-MS (ESI): Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 415.2386. Found: 415.2375.

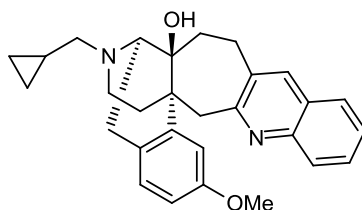
IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3398, 2921, 1468, 1239.

**47**·(-)-CSA (SYK-610)

*Anal.* Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{CSA} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.48; H, 7.30; N, 4.19. Found: C, 66.42; H, 7.21; N, 4.18.

mp (dec.): 198.3-201.1 °C.

**(10*R*,14*R*,15*S*)-18-(Cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-3-methoxyquinolino[2',3':6,7]-C-homomorphinan-15-ol (48)**



化合物 **39** (0.10 g, 0.29 mmol) のエタノール (3.0 mL) 溶液に、2-aminobenzaldehyde (0.17 g, 1.4 mmol) および MeSO<sub>3</sub>H (74  $\mu$ L, 1.1 mmol) を加え、4 時間加熱還流した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アミンシリカゲル, ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 – 10 : 1) および分取 TLC (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) により精製し、化合物 **39** (40 mg, 39%) を回収するとともに表題化合物 **48** (57 mg, 45%) を無色固形物質として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  0.09-0.16 (m, 2H), 0.49-0.57 (m, 2H), 0.82-0.92 (m, 1H), 1.27-1.33 (m, 1H), 1.71-1.89 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 1H), 2.28-2.44 (m, 3H), 2.59-2.77 (m, 3H), 2.91-3.01 (m, 2H), 3.44 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 3.60-3.75 (m, 4H), 4.22 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 6.46 (dd,  $J$  = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d,  $J$  = 2.6 Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H). An exchangeable OH proton was not observed.

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3.8, 3.9, 9.4, 24.3, 28.7, 35.1, 38.6, 44.0, 44.1, 45.0, 55.2, 59.0, 62.1, 70.9, 111.8, 114.0, 125.6, 126.8, 127.1, 127.2, 127.6, 128.0, 128.4, 134.2, 135.7, 141.1, 146.1, 157.5, 161.8.

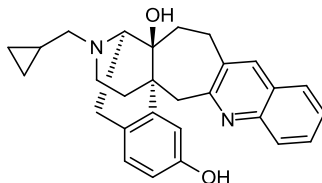
HR-MS (ESI): Calcd for C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 441.2542. Found: 441.2541.

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>):  $\nu$  3449, 2920, 2830, 1609, 1499, 1445, 1274, 1239, 1041.

mp: 174.5-175.2 °C.



**(10*R*,14*R*,15*S*)-18-(Cyclopropylmethyl)-6,7-didehydroquinolino[2',3':6,7]-*C*-homomorphinan-3,15-diol (**49**)**



化合物 **45** の合成法に従い、化合物 **48** を用い、表題化合物 **49** (38 mg, 95%) を得た。  
得られた化合物 **49** を 10% 塩化水素メタノール溶液で塩化し、**49**·HCl (SYK-612) とした。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.07-0.15 (m, 2H), 0.47-0.56 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.19 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 1.79-1.95 (m, 2H), 2.01-2.17 (m, 2H), 2.32-2.44 (m, 2H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.63-2.80 (m, 2H), 2.91-3.01 (m, 2H), 3.35 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 3.63 (t,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 6.49 (dd,  $J = 2.5, 8.2$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.49 (d, 2.5 Hz, 1H), 7.60-7.64 (m, 1H), 7.68(d, 7.2 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H). Exchangeable two OH protons were not observed.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.8, 3.9, 9.5, 24.4, 28.8, 35.1, 39.0, 43.5, 44.0, 44.9, 58.9, 62.1, 70.9, 114.1, 114.6, 126.0, 126.3, 126.6, 127.3, 127.7, 128.3, 128.7, 135.3, 135.9, 141.2, 145.3, 155.1, 161.8.

HR-MS (ESI): Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 427.2386. Found: 427.2387.

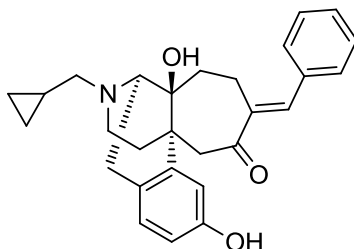
IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3388, 3005, 2925, 2834, 1608, 1498, 1450, 1324, 1276, 1238, 1199, 1100, 1050.

**49**·HCl (SYK-612)

mp (dec.): 206.0-206.4 °C.

*Anal.* Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O} \cdot 0.4\text{toluene}$ : C, 66.30; H, 6.79; N, 5.02. Found: C, 66.59; H, 7.07; N, 5.32.

**(7*E*,10*R*,14*R*,15*S*)-7-Benzylidene-18-(cyclopropylmethyl)-3,15-dihydroxy-*C*-homomorphinan-6-one (51)**



化合物 **45** (0.11 g, 0.32 mmol) と粉末状にした KOH (0.15 g, 2.7 mmol) をメタノール (3.0 mL) に溶解し、benzaldehyde (0.20 mL, 1.9 mmol) を加え 12.5 時間還流した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 – 10 : 1) および分取 TLC (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) により精製し、化合物 **45** (1.9 mg, 2%) を回収するとともに表題化合物 **51** (0.11 g, 76%) を無色固体として得た。

得られた化合物 **51** を(-)-CSA で塩化し、**51**·(-)-CSA (SYK-741) とした。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.10-0.13 (m, 2H), 0.50-0.54 (m, 2H), 0.79-0.89 (m, 1H), 1.12 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H), 2.05 (td,  $J = 12.4, 3.0$  Hz, 1H), 2.16 (td,  $J = 12.7, 4.7$  Hz, 1H), 2.37 (dd,  $J = 6.4, 1.9$  Hz, 2H), 2.58 (dd,  $J = 11.3, 3.9$  Hz, 1H), 2.77 (dd,  $J = 6.3, 18.6$  Hz, 1H), 2.82 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 2.87-2.89 (m, 2H), 2.95-3.00 (m, 2H), 3.81 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 6.61 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 7.22-7.31 (m, 3H), 7.35 (s, 1H). Exchangeable two OH protons were not observed.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.8, 3.9, 9.4, 21.3, 24.2, 37.1, 38.7, 43.5, 45.1, 49.0, 58.9, 61.4, 70.3, 113.4, 113.8, 126.6, 128.0, 128.2, 128.4, 129.3, 135.7, 136.2, 139.6, 141.0, 154.2, 203.8.

HR-MS (ESI): Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 430.2382. Found: 430.2388.

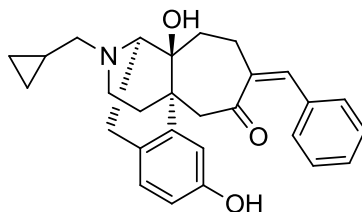
IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3250, 1678, 1616, 1462, 1237.

mp (dec.): 251.8-252.2 °C.

**51·(-)-CSA (SYK-741)**

*Anal.* Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot \text{CSA} \cdot 0.5\text{CHCl}_3$ : C, 61.04; H, 6.85; N, 1.85. Found: C, 61.13; H, 7.05; N, 1.75.

**(7Z,10R,14R,15S)-7-Benzylidene-18-(cyclopropylmethyl)-3,15-dihydroxy-C-homomorphinan-6-one (55)**



化合物 **51** の塩酸塩 (22 mg, 0.046 mmol) を精製水 (3.2 mL) に溶解させ、アルゴンガスを 20 分間バブリングさせて脱気した。その後、反応液に外部から高圧水銀ランプを 4 時間照射した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (ジエチルエーテル：メタノール = 20 : 1) により精製し、化合物 **51** (4.5 mg, 23%) を回収するとともに表題化合物 **55** (9.9 mg, 50%) を淡黄色固体として得た。

得られた化合物 **55** を(-)-CSA で塩化し、**55**·(-)-CSA (SYK-748) とした。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.09-0.16 (m, 2H), 0.50-0.56 (m, 2H), 0.80-0.89 (m, 1H), 1.02-1.11 (m, 1H), 1.82-2.14 (m, 4H), 2.22-2.43 (m, 3H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.65 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J = 6.5, 18.5$  Hz, 1H), 2.95-3.04 (m, 3H), 3.72 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H) 6.55-6.62 (m, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.15-7.27 (m, 3H). Exchangeable two OH protons were not observed.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.8 (2C), 9.4, 24.3, 30.8, 38.7, 39.5, 43.4, 44.3, 50.2, 59.1, 61.1, 70.5, 113.1, 113.8, 126.6, 127.5, 127.8, 128.6, 128.8, 136.5, 138.3, 140.7, 141.3, 154.6, 204.2.

HR-MS (ESI): Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 430.2382. Found: 430.2376.

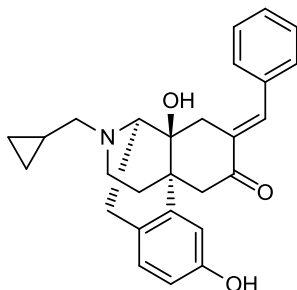
IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3304, 2924, 2819, 1680, 1612, 1497, 1443, 1282, 1221, 1183, 1106, 1049.

mp : 204.3-204.9 °C.

**55**·(-)-CSA (SYK-748)

Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot \text{CSA} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.60; H, 7.30; N, 2.04. Found: C, 66.76; H, 7.59; N, 2.23.

**(7*E*,9*R*,13*R*,14*S*)-7-Benzylidene-17-(cyclopropylmethyl)-3,14-dihydroxymorphinan-6-one**  
**(52)**



化合物 **45** の合成法に従い、morphinan を用い、表題化合物 **52** (0.21 g, 84%) を黄色油状物質として得た。

得られた化合物 **52** を(-)-CSA で塩化し、**52**·(-)-CSA (SYK-749)とした。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.09-0.17 (m, 2H), 0.50-0.57 (m, 2H), 0.79-0.90 (m, 1H), 1.27 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 2.07-2.22 (m, 2H), 2.34-2.46 (m, 2H), 2.62 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 2.71 (dd,  $J = 3.1, 16.4$  Hz, 1H), 2.90 (dd,  $J = 6.8, 18.8$  Hz, 1H), 2.97 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.06-3.23 (m, 4H), 6.68 (dd,  $J = 2.5, 8.3$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H), 7.41-7.44 (m, 1H). Exchangeable two OH protons were not observed.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.8, 4.1, 9.3, 24.5, 35.8, 36.6, 42.5, 43.4, 46.0, 59.2, 59.4, 69.3, 112.4, 114.3, 126.5, 128.2, 128.5, 128.9, 130.4, 134.1, 135.3, 136.7, 140.5, 155.1, 201.6.

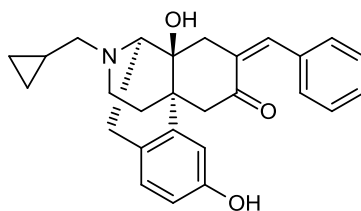
HR-MS (ESI): Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 416.2226. Found: 416.2234.

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3365, 3006, 2923, 1680, 1609, 1502, 1446, 1277, 1238, 1113, 1058.

**52**·(-)-CSA (SYK-749)

*Anal.* Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{CSA} \cdot 3.8\text{H}_2\text{O}$ : C, 62.04; H, 7.40; N, 1.96. Found: C, 61.96; H, 7.08; N, 1.62.

**(7Z,9R,13R,14S)-7-Benzylidene-17-(cyclopropylmethyl)-3,14-dihydroxymorphinan-6-one**  
**(56)**



化合物 **55** の合成法に従い、化合物 **52** を用い、表題化合物 **56** (8.0 mg, 44%) を無色油状物質として得た。

得られた化合物 **56** を(-)-CSA で塩化し、**56**·(-)-CSA (SYK-750) とした。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.11-0.19 (m, 2H), 0.50-0.61 (m, 2H), 0.82-0.93 (m, 1H), 1.20-1.30 (m, 1H), 2.09-2.22 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 2H), 2.49 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.74-2.85 (m, 2H), 2.94 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 3.04-3.14 (m, 1H), 3.19-3.29 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.64 (dd,  $J = 2.5, 8.2$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.18-7.29 (m, 3H), 7.34-7.40 (m, 2H). Exchangeable two OH protons were not observed.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.7, 4.1, 9.4, 24.5, 36.5, 43.4, 43.5, 45.3, 48.5, 59.23, 59.25, 70.4, 112.7, 114.3, 126.5, 127.76, 127.85, 128.8, 129.1, 133.7, 135.5, 136.4, 140.1, 154.7, 203.0.

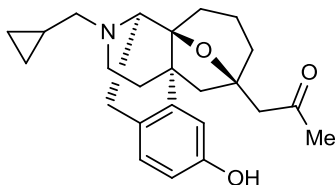
HR-MS (ESI): Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 416.2226. Found: 416.2229.

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3348, 2924, 1693, 1612, 1501, 1446, 1270, 1231, 1046, 1031.

**56**·(-)-CSA (SYK-750)

*Anal.* Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{CSA} \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$ : C, 64.14; H, 7.27; N, 2.02. Found: C, 63.91; H, 7.14; N, 1.93.

**(6R,6aS,11aR)-1-(14-(Cyclopropylmethyl)-2-hydroxy-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-6,11a-(epiminoethano)-6a,10-epoxycyclohepta[a]naphthalen-10-yl)propan-2-one (70)**



氷冷下、THF (1.0 mL) に無水塩化リチウム (0.19 g, 4.5 mmol)、DIPEA (0.95 mL, 5.6 mmol) および dimethyl (2-oxopropyl)phosphonate (0.39 mL, 2.2 mmol) を加え 15 分間撹拌した。化合物 **64** (0.19 g, 0.56 mmol) の THF (4.0 mL) 溶液を加え、65 °C で 25 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を酢酸 (6.0 mL) に溶解させ、亜鉛 (1.9 g, 29 mmol) を加え、14.5 時間還流した。反応液をセライト濾過した後、減圧下濃縮した。残渣に 4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 100 : 0 – 20 : 1) にて精製し、表題化合物 **70** (0.11 g, 54%) を黄色油状物質として得た。

得られた化合物 **70** を (-)-CSA にて塩化し、**70**·(-)-CSA (SYK-705) とした。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.07-0.14 (m, 2H), 0.49 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 0.87-0.99 (m, 1H), 1.18-1.26 (m, 1H), 1.40-1.58 (m, 5H), 1.66-1.71 (m, 1H), 1.83 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 2.09-2.15 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.37-2.56 (m, 3H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.68-2.77 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 3.00-3.08 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.66 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 6.94 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H). An exchangeable OH proton was not observed.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.7, 4.0, 8.9, 18.2, 27.2, 31.7 (2C), 34.4, 39.6, 43.5, 43.6, 47.9, 54.5, 57.9, 59.5, 81.4, 81.8, 112.7, 113.5, 127.8, 128.0, 143.1, 154.5, 207.5

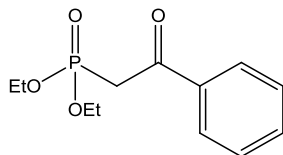
HR-MS (ESI): Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 382.2382. Found: 382.2381.

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3584, 2925, 1706, 1611, 1579, 1453, 1362, 1300, 1223, 1161, 1074, 1049.

**70·(-)-CSA (SYK-705)**

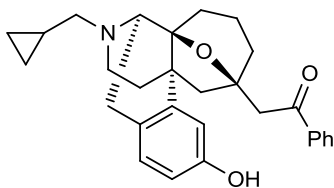
Anal. Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_3 \cdot \text{CSA} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$ : C, 63.90; H, 7.86; N, 2.19. Found: C, 63.84; H, 7.84; N, 2.47.

## Diethyl (2-oxo-2-phenylethyl)phosphonate



Bromoacetophenone (1.6 g, 8.2 mmol) と triethyl phosphite (2.0 mL, 12 mmol) を 120 °C で 1 時間攪拌した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 – 1 : 1) により精製し、表題化合物 (1.7 g, 82%) を無色油状物質として得た。生成物の  $^1\text{H}$  NMR は文献報告値と一致した<sup>60</sup>。

## (6*R*,6*aS*,10*R*,11*aR*)-2-(14-(Cyclopropylmethyl)-2-hydroxy-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5*H*-6,11*a*-(epiminoethano)-6*a*,10-epoxycyclohepta[*a*]naphthalen-10-yl)-1-phenylethanone (71)



化合物 **64** (22 mg, 0.065 mmol) のエタノール (0.11 mL) 溶液に精製水 (18  $\mu\text{L}$ )、12 M 水酸化カリウム水溶液 (16  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol)、diethyl (2-oxo-2-phenylethyl)phosphonate (25 mg, 0.098 mmol) を加えて室温で 2 日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) により精製し、褐色油状物質として化合物 **66** (28 mg, 97%) を得た。これを酢酸 (0.66 mL) に溶解させ、亜鉛 (0.22 g, 3.3 mmol) を加え、70 °C で 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧下濃縮した。氷冷下、残渣に 4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた粗生成物を分取 TLC (アンモニア飽和クロロホルム : メタノール = 50 : 1) にて精製し、化合物 **66** (2.7 mg, 9%) を回収するとともに表題化合物 **71** (2.0 mg, 7%) を無色油状物質として得た。

得られた生成物 **71** を (-)-CSA にて塩化し、**71**·(-)-CSA (SYK-712) とした。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.06-0.17 (m, 2H), 0.41-0.56 (m, 2H), 0.83-1.03 (m, 1H), 1.14-1.29 (m, 1H), 1.35-1.58 (m, 5H), 1.63-1.78 (m, 2H), 1.97-2.16 (m, 2H), 2.16-2.36 (m, 3H), 2.44-2.63 (m, 1H), 2.63-2.86 (m, 3H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.49 (b r s, 1H), 6.66 (d,  $J = 6.7$  Hz,

2H), 6.93 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 3H), 7.22-7.29 (m, 2H). An exchangeable OH proton was not observed.

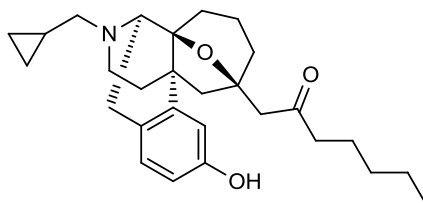
HR-MS (ESI): Calcd for  $C_{29}H_{34}NO_3$   $[M+H]^+$ : 444.2539. Found: 444.2531.

IR (neat,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  2917, 2849, 1733, 1611, 1454, 1260, 1032.

**71**·(-)-CSA (SYK-712)

*Anal.* Calcd for  $C_{29}H_{33}NO_3 \cdot CSA \cdot 1.5H_2O$ : C, 66.64; H, 7.46; N, 1.99. Found: C, 66.70; H, 7.71; N, 2.05.

**(6R,6aS,10R,11aR)-1-(14-(Cyclopropylmethyl)-2-hydroxy-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-6,11a-(epiminoethano)-6a,10-epoxycyclohepta[a]naphthalen-10-yl)heptan-2-one (72)**



化合物 **71** の合成法に従い、化合物 **64** を用い、表題化合物 **72** (39.1 mg, 20%) を淡黄色油状物質として得た。

得られた化合物 **72** を(-)-CSA を用いて塩化し、**72**·(-)-CSA (SYK-751) とした。

$^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.09-0.32 (m, 2H), 0.45-0.62 (m, 2H), 0.79-0.94 (m, 6H), 1.18-1.38 (m, 8H), 1.38-1.70 (m, 6H), 1.84 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 2.04-2.21 (m, 1H), 2.43-2.52 (m, 4H), 2.65-2.85 (m, 1H), 2.85-2.97 (m, 2H), 3.11-3.28 (m, 1H), 3.60-3.68 (m, 1H), 6.60 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 6.68 (dd,  $J = 2.4, 8.3$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H). An exchangeable OH proton was not observed.

$^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  4.0, 4.3, 9.4, 13.89, 13.92, 18.0, 22.5, 23.4, 28.7, 29.6, 29.7, 31.3, 31.5, 32.2, 34.3, 43.06, 43.08, 44.6, 44.7, 47.6, 82.4, 93.1, 100.1, 112.5, 113.9, 128.4, 157.1, 206.5.

HR-MS (ESI): Calcd for  $C_{28}H_{40}NO_3$   $[M+H]^+$ : 438.3008. Found: 438.3001.

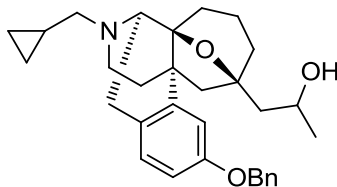
IR (neat,  $cm^{-1}$ ):  $\nu$  2927, 1709, 1611, 1457.

**72**·(-)-CSA (SYK-751)

*Anal.* Calcd for  $C_{28}H_{39}NO_3 \cdot CSA \cdot 1.5H_2O$ : C, 64.98; H, 8.41; N, 1.99. Found: C, 64.91; H, 8.24; N, 1.81.



**(6*R*,6*aS*,10*R*,11*aR*)-1-(2-(Benzyloxy)-14-(cyclopropylmethyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5*H*-6,11*a*-(epiminoethano)-6*a*,10-epoxycyclohepta[*a*]naphthalen-10-yl)propan-2-ol (75)**



化合物 **64** (0.17 g, 0.49 mmol) の DMF (2.0 mL) 溶液に、benzyl bromide (0.063 mL, 0.53 mmol)、炭酸カリウム (0.17 g, 1.2 mmol) を加え、室温で 11 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン；酢酸エチル = 5 : 1 - 1 : 1) にて精製した。得られた化合物 **73** を用い、化合物 **70** の合成法に従い化合物 **74** (77 mg, 33%) を黄色油状物質として得た。得られた化合物 **74** (0.20 g, 0.42 mmol) のメタノール (5.0 mL) 溶液に氷冷下、NaBH<sub>4</sub> (39 mg, 1.0 mmol) を加え、1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、30 分間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール = 100 : 0 - 50 : 1) および分取 TLC (クロロホルム：メタノール = 20 : 1) にて精製し、表題化合物 **75a** (81 mg, 41%) および **75b** (75 mg, 38%) をいずれも淡黄色油状物質として得た。

**75a**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.02-0.09 (m, 2H), 0.40-0.48 (m, 2H), 0.79-0.89 (m, 1H), 1.18-1.26 (m, 3H), 1.26-1.57 (m, 7H), 1.59-1.72 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 2H), 2.02-2.13 (m, 1H), 2.23-2.41 (m, 3H), 2.56-2.73 (m, 2H), 3.04 (d, *J* = 18.1 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.31-4.41 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 6.73-6.80 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 2H). An exchangeable OH proton was not observed.

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.6, 3.9, 9.5, 17.9, 23.6, 26.8, 31.9, 37.3, 40.2, 41.7, 43.4, 46.9, 48.0, 58.3, 59.5, 64.3, 70.1, 82.0, 85.5, 111.8, 111.9, 127.6, 128.0, 128.1, 128.6, 129.4, 137.1, 144.0, 157.1.

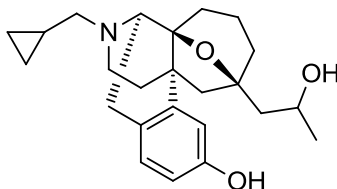
**75b**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.05-0.12 (m, 2H), 0.35-0.51 (m, 2H), 0.74-0.92 (m, 1H), 1.11-1.30 (m, 5H), 1.30-1.58 (m, 4H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.71-1.84 (m, 1H), 1.84-2.07 (m, 2H),

2.07-2.21 (m, 1H), 2.21-2.34 (m, 1H), 2.34-2.46 (m, 3H), 2.46-2.62 (m, 1H), 2.69-2.81 (m, 1H), 2.81-3.08 (m, 1H), 3.29-3.38 (m, 1H), 4.20-4.32 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.71 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 2.5, 8.4$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.29-7.49 (m, 5H). An exchangeable OH proton was not observed.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.6, 3.8, 9.4, 18.3, 23.6, 28.0, 31.3, 33.0, 39.2, 43.4, 46.0, 48.0, 49.8, 57.9, 59.3, 64.6, 70.1, 82.7, 84.3, 111.9, 112.3, 127.6, 127.9, 128.0, 128.5, 129.1, 137.0, 143.2, 157.1.

**(6R,6aS,10R,11aR)-14-(Cyclopropylmethyl)-10-(2-hydroxypropyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-6,11a-(epiminoethano)-6a,10-epoxycyclohepta[*a*]naphthalen-2-ol (less polar diastereomer) (76a)**



化合物 **75a** (20 mg, 0.042 mmol) のメタノール (1.0 mL) 溶液に  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (12 mg, 0.017 mmol) を加え、水素雰囲気下、室温で 24 時間撹拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。分取 TLC (アンモニア飽和クロロホルム：メタノール = 50 : 1) にて精製し、表題化合物 **76a** (13 mg, 79%) を淡黄色油状物質として得た。

得られた化合物 **76a** を(-)-CSA にて塩化し、**76a**·(-)-CSA とした。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.06-0.17 (m, 2H), 0.42-0.53 (m, 2H), 0.79-0.97 (m, 2H), 1.21-1.36 (m, 6H), 1.36-1.58 (m, 5H), 1.62-1.79 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 2H), 2.30 (d,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 2.36-2.53 (m, 1H), 2.62-2.83 (m, 1H), 3.01-3.18 (m, 1H), 3.38 (br s, 1H), 4.26-4.40 (m, 1H), 6.61-6.68 (m, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H). Exchangeable two OH protons were not observed.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4.2, 5.4, 7.1, 18.7, 25.5, 32.1, 34.5, 43.8, 48.36, 48.40, 48.8, 49.3, 50.7, 58.9, 59.5, 65.2, 80.8, 86.6, 113.3, 115.4, 124.8, 129.9, 142.2, 157.9.

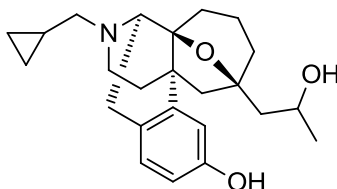
HR-MS (ESI): Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 384.2539. Found: 384.2528.

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3584, 3303, 2925, 1611, 1452, 1329, 1299, 1137, 1053.

**76a**·(-)-CSA (SYK-739)

*Anal.* Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_3 \cdot \text{CSA} \cdot 3.3\text{H}_2\text{O}$ : C, 60.47; H, 8.30; N, 2.07. Found: C, 60.35; H, 8.07; N, 2.06.

**(6R,6aS,10R,11aR)-14-(Cyclopropylmethyl)-10-(2-hydroxypropyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-6,11a-(epiminoethano)-6a,10-epoxycyclohepta[*a*]naphthalen-2-ol**  
**(more polar diastereomer) (76b)**



化合物 **76a** の合成法に従い、化合物 **75b** を用い、淡黄色油状物質として表題化合物 **76b** (6.6 mg, 33%) を得た。

得られた化合物 **76b** を(-)-CSA で塩化し、**76b**·(-)-CSA (SYK-711) とした。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.08-0.15 (m, 2H), 0.42-0.53 (m, 2H), 0.84-0.94 (m, 1H), 1.20 (d,  $J = 6.2$  Hz, 4H), 1.24-1.31 (m, 1H), 1.31-1.47 (m, 1H), 1.47-1.58 (m, 3H), 1.67 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 1.81 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 1.93-2.08 (m, 2H), 2.16-2.32 (m, 3H), 2.40-2.54 (m, 2H), 2.61 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J = 6.5, 18.3$  Hz, 1H), 3.04 (d,  $J = 18.1$  Hz, 1H), 3.42 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.21-4.32 (m, 1H), 6.59 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.65 (dd,  $J = 2.6, 8.2$  Hz, 1H), 6.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H). Exchangeable two OH protons were not observed.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.7, 4.0, 8.9, 18.2, 23.6, 28.0, 31.3, 32.8, 38.8, 43.4, 45.8, 47.7, 49.8, 57.7, 59.2, 64.7, 82.8, 84.4, 112.5, 113.4, 127.6, 128.1, 142.8, 154.6.

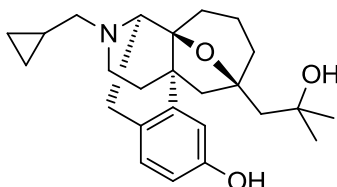
HR-MS (ESI): Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 384.2539. Found: 384.2544.

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3315, 2926, 1612, 1455, 1327, 1295, 1133, 1045.

**76b**·(-)-CSA (SYK-711)

*Anal.* Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{NO}_3 \cdot \text{CSA} \cdot 2.7\text{H}_2\text{O}$ : C, 61.46; H, 8.25; N, 2.11. Found: C, 61.45; H, 8.03; N, 1.87.

**(6*R*,6*aS*,10*R*,11*aR*)-14-(Cyclopropylmethyl)-10-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5*H*-6,11*a*-(epiminoethano)-6*a*,10-epoxycyclohepta[*a*]naphthalen-2-ol (**81**)**



化合物 **74** (0.11 g, 0.23 mmol) を THF (3.0 mL) に溶解させ、氷冷下にて MeMgI のジエチルエーテル溶液 (1.1 mL, 1.1 mmol) を滴下した。その後、室温に昇温させ攪拌した。12 時間後、氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (クロロホルム：メタノール = 20 : 1) により精製し、淡黄色油状物として化合物 **77** (59 mg, 54%) を得た。

化合物 **76a** の合成法に従い、化合物 **77** を用い、淡黄色油状物質として表題化合物 **81** (3.9 mg, 66%) を得た。

得られた化合物 **81** を(-)-CSA で塩化し、**81**·(-)-CSA (SYK-710) とした。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.51-0.63 (m, 2H), 0.71-0.81 (m, 2H), 1.20-1.84 (m, 16H), 1.97-2.12 (m, 3H), 2.12-2.27 (m, 1H), 2.42-2.54 (m, 1H), 2.87-3.05 (m, 2H), 3.13-3.35 (m, 2H), 3.61-3.85 (m, 2H), 4.03-4.13 (m, 1H), 6.60-6.65 (m, 1H), 6.87-6.95 (m, 2H).

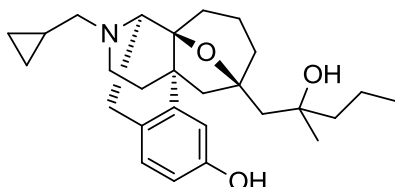
HR-MS (ESI): Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 398.2695. Found: 398.2681.

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3315, 2925, 1611, 1452, 1098.

**81**·(-)-CSA (SYK-710)

*Anal.* Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{NO}_3 \cdot \text{CSA} \cdot 1.8\text{H}_2\text{O}$ : C, 63.47; H, 8.31; N, 2.11. Found: C, 63.51; H, 8.19; N, 2.04.

**(6*R*,6*aS*,10*R*,11*aR*)-14-(Cyclopropylmethyl)-10-(2-hydroxy-2-methylpentyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5*H*-6,11*a*-(epiminoethano)-6*a*,10-epoxycyclohepta[*a*]naphthalen-2-ol (**82**)**



化合物 **81** の合成法に従い、化合物 **74** を用い、無色油状物質として表題化合物 **82** (19 mg, 64%) を得た。

得られた化合物 **82** を(-)-CSA で塩化し、**82**·(-)-CSA (SYK-732) とした。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0.02-0.10 (m, 2H), 0.36-0.47 (m, 2H), 0.79-0.94 (m, 4H), 1.21 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 1.33-1.54 (m, 12H), 1.72 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 1.89 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H), 2.04-2.22 (m, 3H), 2.23-2.51 (m, 4H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.66-2.75 (m, 1H), 2.96-3.06 (m, 1H), 3.35 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.64 (dd,  $J = 2.5, 8.2$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H). Exchangeable two OH protons were not observed.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.7, 3.9, 9.2, 14.7, 17.2, 18.7, 27.3, 27.5, 31.4, 35.2, 43.4, 47.8 (2C), 48.0, 51.3, 58.2 (2C), 59.4, 73.4, 82.4, 84.9, 112.5, 113.3 (2C), 128.0, 143.2, 154.6.

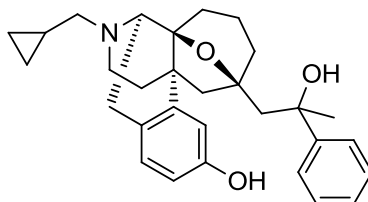
HR-MS (ESI): Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 426.3008. Found: 426.3001.

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3465, 2927, 1610, 1492, 1455, 1381, 1234, 1026.

**82**·(-)-CSA (SYK-732)

*Anal.* Calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_3 \cdot \text{CSA} \cdot 0.3\text{CHCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : C, 62.95; H, 8.12; N, 1.97. Found: C, 62.97; H, 8.19; N, 2.19.

**(6*R*,6*aS*,10*R*,11*aR*)-14-(Cyclopropylmethyl)-10-(2-hydroxy-2-phenylpropyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5*H*-6,11*a*-(epiminoethano)-6*a*,10-epoxycyclohepta[*a*]naphthalen-2-ol (**83**)**



化合物 **81** の合成法に従い、化合物 **74** を用い、無色油状物質として表題化合物 **83** (15 mg, 53%) を得た。

得られた化合物 **83** を(-)-CSA で塩化し、**83**·(-)-CSA (SYK-733) とした。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.04-0.16 (m, 2H), 0.40-0.52 (m, 2H), 0.84-0.98 (m, 1H), 1.05 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.23-1.29 (m, 1H), 1.31-1.65 (m, 5H), 1.90 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.03-2.23 (m, 4H), 2.41-2.67 (m, 3H), 2.69-2.82 (m, 1H), 2.84-3.10 (m, 2H), 3.37-3.47 (m, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 2.5, 8.2 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.14-7.30 (m, 5H). Exchangeable two OH protons were not observed.

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.8, 4.0, 8.8, 18.3, 25.0, 31.8, 33.6, 36.3, 43.5(2C), 43.8, 48.0, 49.9, 57.9 (2C), 59.5, 80.9, 84.3, 112.6, 113.3, 125.9, 127.1, 127.9, 128.4, 148.1, 154.6.

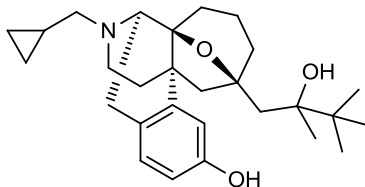
HR-MS (ESI): Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 460.2852. Found: 460.2871.

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): ν 2924, 1611, 1579, 1494, 1452, 1363, 1299, 1244, 1074, 1049.

**83**·(-)-CSA (SYK-733)

*Anal.* Calcd for C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub>·CSA·0.3H<sub>2</sub>O: C, 68.90; H, 7.75; N, 2.01. Found: C, 69.01; H, 7.98; N, 1.99.

**(6*R*,6*aS*,10*R*,11*aR*)-14-(Cyclopropylmethyl)-10-(2-hydroxy-2,3,3-trimethylbutyl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5*H*-6,11*a*-(epiminoethano)-6*a*,10-epoxycyclohepta[*a*]naphthalen-2-ol (84)**



化合物 **81** の合成法に従い、化合物 **74** を用いて、表題化合物 **84a** (6.2 mg, 9%) および化合物 **84b** (6.2 mg, 8%) をいずれも無色油状物質として得た。

得られた化合物を **84a** および **84b** を(-)-CSA にて塩化し、**84a**·(-)-CSA (SYK-734) および **84b**·(-)-CSA (SYK-744) とした。

**84a**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.02-0.13 (m, 9H), 0.41-0.49 (m, 2H), 0.79-1.00 (m, 2H), 1.18-1.35 (m, 7H), 1.35-1.58 (m, 4H), 1.58-1.76 (m, 2H), 1.87-2.00 (m, 2H), 2.24-2.46 (m, 3H), 2.58-2.75 (m, 1H), 3.04 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 4.26-4.43 (m, 1H), 6.60-6.65 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H). Exchangeable two OH protons were not observed.

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): ν 3282, 2922, 1613, 1405, 1053.

HR-MS (ESI): Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 440.3165. Found: 440.3147.

**84a**·(-)-CSA (SYK-734)

*Anal.* Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>3</sub>·CSA·H<sub>2</sub>O·0.4CHCl<sub>3</sub>: C, 62.52; H, 8.12; N, 1.90. Found: C, 62.27; H, 7.98; N, 1.89.

**84b**

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.02-0.18 (m, 5H), 0.43-0.61 (m, 2H), 0.77-1.05 (m, 3H), 1.05-1.66 (m, 12H), 1.66-1.89 (m, 1H), 1.95-2.37 (m, 5H), 2.37-2.93 (m, 3H), 2.93-3.18 (m, 2H), 3.36-3.79 (m, 3H), 6.58-6.72 (m, 2H), 6.85-6.96 (m, 1H). Exchangeable two OH protons were not observed.

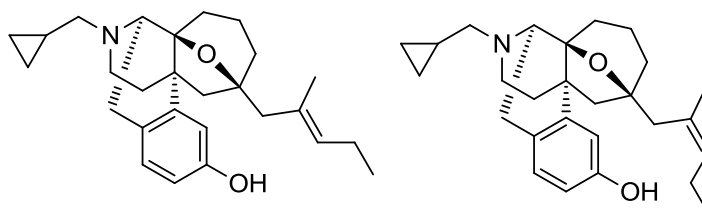
IR (neat, cm<sup>-1</sup>): 3458, 2923, 1710, 1611, 1577, 1455, 1376, 1297, 1021.

HR-MS (ESI): Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 440.3165. Found: 440.3147.

**84b**·(-)-CSA (SYK-744)

*Anal.* Calcd for C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>3</sub>·CSA·1.1H<sub>2</sub>O·0.4CHCl<sub>3</sub>: C, 62.37; H, 8.12; N, 1.89. Found: C, 62.16; H, 7.87; N, 2.26.

**(6*R*,6*aS*,10*S*,11*aR*)-14-(Cyclopropylmethyl)-10-(2-methylpent-2-en-1-yl)-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5*H*-6,11*a*-(epiminoethano)-6*a*,10-epoxycyclohepta[*a*]naphthalen-2-ol (87*a*,87*b*) (5 : 1 の異性体混合物)**



化合物 **82** (26 mg, 0.060 mmol) を THF (0.50 mL) と 2 M 塩酸 (1.0 mL) に溶解させ、60 °C で 21.5 時間攪拌した。氷冷下、反応液に炭酸カリウムを加え、クロロホルム : エタノール = 3 : 1 で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) により精製し、表題化合物 **87** (異性体比 5 : 1, 16 mg, 65%) を白色油状物質として得た。

2 異性体のうち主たる化合物のスペクトルデータを以下に示す。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0.07-0.17 (m, 2H), 0.44-0.52 (m, 2H), 0.88-0.99 (m, 4H), 1.12-1.19 (m, 1H), 1.32-1.61 (m, 6H), 1.69 (s, 3H), 1.78 (s, 1H), 1.84 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 1.96-2.09 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 3H), 2.38-2.71 (m, 4H), 2.74-2.86 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.60-6.67 (m, 2H), 6.88-6.94 (m, 1H).

An exchangeable OH proton was not observed.

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.8, 3.9, 8.9, 14.2, 14.4, 17.8, 18.4, 21.3, 21.8, 25.6, 31.8, 34.3, 43.2, 43.3, 48.0, 51.1, 57.9, 59.4, 81.4, 84.3, 112.6, 113.4, 128.0, 130.9, 131.0, 143.3, 154.6.

HR-MS (ESI): Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>1</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 408.2903. Found: 408.2902.

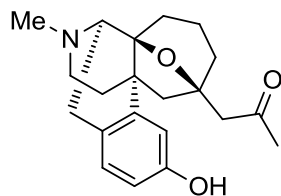
IR (neat, cm<sup>-1</sup>): ν 3435, 2928, 2116, 1643, 1455, 1328, 1300, 1242, 1148, 1074, 994, 753.

#### **87·(-)-CSA (SYK-746)**

*Anal.* Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>·CSA·1.5H<sub>2</sub>O: C, 66.64; H, 8.46; N, 2.10. Found: C, 66.62; H, 8.36; N, 1.92.



**(6R,6aS,10R,11aR)-1-(2-Hydroxy-14-methyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5H-6,11a-(epiminoethano)-6a,10-epoxycyclohepta[a]naphthalen-10-yl)propan-2-one (90)**



化合物 **70** (87 mg, 0.23 mmol) のテトラクロロエタン (1.0 mL) 溶液に TrocCl (0.13 mL, 0.92 mmol) および炭酸カリウム (0.13 g, 0.92 mmol) を加え、150 °C で 17 時間攪拌した。氷冷下、反応液に 2 M 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を酢酸 (2.0 mL) に溶解し、亜鉛 (0.49 g, 7.6 mmol) を加え、室温で 12.5 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧下濃縮した。氷冷下、残渣に 4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アンモニア飽和クロロホルム: メタノール = 100 : 0 – 50 : 1) にて精製し、淡黄色固形物質として化合物 **89** を得た。得られた化合物 **89** を 1,2-ジクロロエタン (2.5 mL) に溶解し、パラホルムアルデヒド (0.17 g, 5.6 mmol)、酢酸 (0.064 mL, 1.1 mmol) および NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0.29 g, 1.4 mmol) を加え、室温で 13 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (クロロホルム : 10% アンモニア-メタノール = 10 : 1) にて精製し、表題化合物 **90** (4.8 mg, 6%) を白色油状物質として得た。

得られた化合物 **90** を (-)-CSA にて塩化し、**90**·(-)-CSA (SYK-740) とした。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 1.22-1.32 (m, 1H), 1.37-1.59 (m, 5H), 1.69-1.76 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.11-2.26 (m, 5H), 2.32-2.53 (m, 5H), 2.72 (dd, *J* = 6.2, 18.2 Hz, 1H), 2.95-3.20 (m, 4H), 6.61-6.68 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H). An exchangeable OH proton was not observed.

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 18.1, 26.3, 31.5, 31.6, 34.2, 42.8, 42.9, 43.4, 45.3, 47.2, 54.8, 60.5, 81.2, 81.8, 112.5, 113.3, 128.1, 128.2, 140.6, 154.3, 207.2.

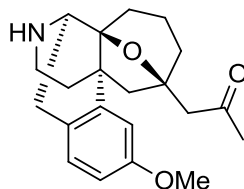
HR-MS (ESI): Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 342.2069. Found: 342.2061.

IR (neat, cm<sup>-1</sup>): ν 3583, 2925, 1705, 1612, 1451, 1360, 1299, 1243, 1158.

**90**·(-)-CSA (SYK-740)

*Anal.* Calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>·CSA·3.0H<sub>2</sub>O: C, 59.31; H, 7.87; N, 2.23. Found: C, 59.21; H, 7.73; N, 2.22.

**(6*R*,6*aS*,10*R*,11*aR*)-1-(2-Methoxy-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5*H*-6,11*a*-(epiminoethano)-6*a*,10-epoxycyclohepta[*a*]naphthalen-10-yl)propan-2-one (93)**



化合物 **90** の合成法に従い、最後の還元的アミノ化反応は行わなかった。化合物 **91** を用いて、表題化合物 **93** (99 mg, 59%) を褐色油状物質として得た。

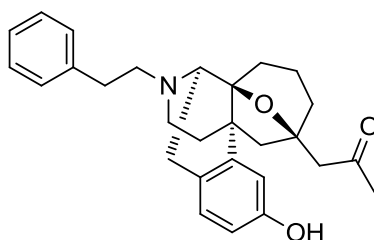
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.16-1.23 (m, 1H), 1.26-1.38 (m, 1H), 1.43-1.60 (m, 3H), 1.65-1.72 (m, 1H), 1.78-1.88 (m, 2H), 2.23-2.39 (m, 4H), 2.42-2.66 (m, 3H), 2.90-3.06 (m, 3H), 3.19-3.29 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.64 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 2.7, 8.4$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H). An exchangeable NH proton was not observed.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  18.2, 30.9, 31.9, 34.4, 34.8, 37.2, 40.5, 43.9, 48.3, 53.7, 54.5, 55.2, 80.4, 82.1, 110.9, 111.6, 128.2, 128.6, 142.8, 158.0, 207.0.

HR-MS (ESI): Calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_1\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 342.2069. Found: 342.2059.

IR (neat,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  2934, 1706, 1611, 1492, 1432, 1302, 1221, 1162.

**(6*R*,6*aS*,10*R*,11*aR*)-1-(2-Hydroxy-14-phenethyl-6,7,8,9,10,11-hexahydro-5*H*-6,11*a*-(epiminoethano)-6*a*,10-epoxycyclohepta[*a*]naphthalen-10-yl)propan-2-one (95)**



化合物 **93** (75 mg, 0.22 mmol) の DMF (1.0 mL) 溶液に(2-ブロモエチル) ベンゼン (89  $\mu\text{L}$ , 0.66 mmol) と炭酸カリウム (0.15 g, 1.1 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に精製水を加え、ジエテルエーテルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製した。これに塩化ピリジニウム (3.0 g) を加え、180  $^{\circ}\text{C}$  で7時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

を加え、クロロホルム：エタノール = 3 : 1 で抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (アンモニア飽和クロロホルム：メタノール = 50 : 1) にて精製し、表題化合物 **95** (15 mg, 16%) を淡黄色非晶質として得た。

得られた化合物 **95** を(-)-CSA にて塩化し、**95**·(-)-CSA とした。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1.18-1.28 (m, 2H), 1.34-1.59 (m, 4H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.85 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 2.08-2.23 (m, 5H), 2.47 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.67-2.89 (m, 5H), 2.96-3.02 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 1H), 3.27-3.35 (m, 1H), 6.63-6.71 (m, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.23-7.30 (m, 2H). An exchangeable OH proton was not observed.

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  18.1, 31.6, 31.9 (2C), 34.0, 34.4, 43.2, 43.4, 47.8 (2C), 54.4, 56.8, 58.9, 81.3, 82.0, 112.5, 112.6, 113.5, 113.6, 126.0, 126.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.7 (2C), 154.6, 207.5.

HR-MS (ESI): Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_1\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 432.2539. Found: 432.2546.

IR (film,  $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu$  3584, 3282, 2924, 1704, 1610, 1450, 1362.

#### **95**·(-)-CSA (SYK-735)

*Anal.* Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_3 \cdot \text{CSA} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ : C, 66.41; H, 7.57; N, 2.04. Found: C, 66.51; H, 7.84; N, 2.20.

## 薬理実験

オピオイド受容体結合試験は以下の様に行った。morphinan および SYK-58 のみプロトコール①に従って評価し、その他の化合物はプロトコール②に従い評価した。

### プロトコール①

#### 使用動物

本研究には、ICR 系雄性マウス (20-25 g) と Hartley 系雄性モルモット (250-300 g) (Tokyo Laboratory Animals Science Co., Ltd, Tokyo) を使用した。動物は室温 22±1 °C の施設において飼育し。明暗条件は 12 時間サイクルとした。なお、摂餌および飲水はともに自由摂取とした。

#### オピオイド受容体結合試験

細胞膜分画標本は、頭部より全脳を摘出し、マウスの小脳を取り除いた全脳およびモルモットの小脳より作製した。摘出した組織は氷冷した 320 mM sucrose 溶液 (10 volume/g) 中、テフロンガラスホモジナイザーにてホモジナイズし、高速遠心分離機にて 1,000 x g (3,500 rpm) 、10 分間 4 °C で遠心分離し、得られた上清をさらに超高速遠心機にて 48,000 x g (24400 rpm) で 20 分間遠心分離した。得られた沈渣を氷冷した 5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EDTA を含む 50 mM Tris-塩酸緩衝液 (pH 7.4)(10 volume/g) 中でホモジナイズし、懸濁させた後、再度 48,000 x g (24400 rpm) で 20 分間遠心分離することで得られた沈渣を細胞膜分画標本とした。

得られた沈渣を氷冷した 5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EDTA を含む 50 mM Tris-塩酸緩衝液 (pH7.4)(50 volume/g) を用いて再度懸濁し、使用するまで-80 °C で保存した。

μならびにδ受容体への結合親和性はマウスの小脳を取り除いた全脳より作製した膜標本を、κ受容体への結合親和性はモルモット小脳より作製した膜標本を用いた。放射性リガンドとして、<sup>3</sup>H]DAMGO、<sup>3</sup>H]DPDPE ならびに<sup>3</sup>H]U-69,593 を用い、被験化合物との置換実験を行い、測定した。既報<sup>62</sup>に準じて作製した膜標本 (90-140 μg の protein/assay) を各種濃度の被験化合物と放射性化合物 (2.0 nM [<sup>3</sup>H]DAMGO, 2.0 nM [<sup>3</sup>H]DPDPE または 2.0 nM [<sup>3</sup>H]U-69,593) を含む 50 mM Tris-塩酸緩衝液 (全量 0.5 mL) 中、25 °C で 1 時間インキュベーションした。インキュベーション終了後、Brandel cell harvester (Model M-24; (Brandel, Gaithersburg, MD, USA) を使用し、5 mM MgCl<sub>2</sub> を含む 50 mM Tris-塩酸緩衝液 (pH 7.4) にて予め 4 °C で浸しておいた Whatman GF/B glass filter (Brandel Inc.) 上で濾過した。フィルターは 5 mL の 50 mM Tris-塩酸緩衝液 (pH 7.4) にて 3 回洗浄した後、Creasol II (4 mL :Nacalai tesque (INC). 京都) を含む scintillation

counting vial (PerkinElmer, Inc, MA, USA) に移し、室温で 12 時間インキュベーションした。膜標本の放射活性は液体シンチレーションカウンター (ALOKA) により測定し、非特異的結合は非放射性リガンド ( $\mu$ : DAMGO,  $\delta$ : DPDPE,  $\kappa$ : U-69,593 (各 1  $\mu$ M)) 存在下、および非存在下における結合能の差として求めた。

計算した  $IC_{50}$  値を Cheng & Prusoff 式 ( $K_i = IC_{50}/(1+L/K_d)$  ( $L$  は放射性リガンドの濃度)) により  $K_i$  値 (平衡阻害定数) に変換した<sup>63</sup>。 $K_d$  値は特定の非放射性リガンドと放射性リガンドの置換実験により求め、飽和の結合実験から得られた  $K_d$  値と比較した。

## プロトコール②

### オピオイド受容体結合試験

オピオイド  $\mu$ 、 $\delta$  および  $\kappa$  受容体各々を安定に発現している Chinese Hamster Ovary (CHO) cell を用い、細胞膜標本を作製した。CHO cell は氷冷した 5 mM  $MgCl_2$ 、1 mM EGTA を含む 50 mM Tris-塩酸緩衝液 (pH 7.4)(10 volume/g) 中、テフロンガラスホモジナイザーにてホモジナイズし、懸濁させた後、48,000 x g (24400 rpm) で 20 分間遠心分離することで得られた沈渣を細胞膜分画標本とした。得られた沈渣を氷冷した 5 mM  $MgCl_2$ 、1 mM EGTA を含む 50 mM Tris-塩酸緩衝液 (pH 7.4)(50 volume/g) を用いて再度懸濁し、使用するまで -80 °C で保存した。

放射性リガンドとして、 $[^3H]$ DAMGO、 $[^3H]$ DPDPE および  $[^3H]$ U-69,593 (PerkinElmer Inc, MA, USA) を用い、被験化合物との置換実験を行った。膜標本 (8-11  $\mu$ g protein/assay) を各種濃度の被験化合物と放射性化合物 (2.0 nM  $[^3H]$ DAMGO, 2.0 nM  $[^3H]$ DPDPE または 2.0 nM  $[^3H]$ U-69,593) を含む 50 mM Tris-塩酸緩衝液 (全量 0.25 mL) 中、25 °C で 2 時間インキュベーションした。インキュベーション終了後、perkinermer cell harvester (FilterMate™) を使用し、5 mM  $MgCl_2$  を含む 50 mM Tris-塩酸緩衝液 (pH 7.4) にて予め 4 °C で浸しておいた GF/B glass filter (Filtermat B) 上で濾過した。フィルターは 0.30 mL の 50 mM Tris-塩酸緩衝液 (pH 7.4) にて 3 回洗浄した後、乾燥させ、固体シンチレーション剤 (MeltiLex B) を加熱しながら染み込ませた。膜標本の放射活性はマイクロプレートシンチレーションカウンターにてフィルター上に残存する放射エネルギーを測定し、非特異的結合は非放射性リガンド ( $\mu$ : DAMGO,  $\delta$ : DPDPE,  $\kappa$ : U-69,593 (Sigma-Aldrich Co., 各 1  $\mu$ M)) 存在下、および非存在下における結合能の差として求めた。

計算した  $IC_{50}$  値を Cheng & Prusoff 式 ( $K_i = IC_{50}/(1+L/K_d)$  ( $L$  は放射性リガンドの濃度)) により  $K_i$  値 (平衡阻害定数) に変換した<sup>63</sup>。 $K_d$  値は特定の非放射性リガンドと放射性リガンドの置換実験により求め、飽和の結合実験から得られた  $K_d$  値と比較した。

## [<sup>35</sup>S]GTPγS 結合試験

オピオイドμ、δおよびκ受容体各々を安定に発現している Chinese Hamster Ovary (CHO) cell を用い、細胞膜標本を作製した。各受容体を発現した CHO cell は 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) 、5 mM MgCl<sub>2</sub> および 1 mM EGTA を含む氷冷した Tris-Mg<sup>2+</sup> buffer (pH 7.4) 中、テフロンガラスホモジナイザーにてホモジナイズし、超高速遠心機にて 48,000 g で 20 分間、4 °C の条件下で遠心分離した。得られた沈渣を 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) 、5 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EGTA および 100 mM NaCl を含む guanosine-5'-triphosphate (GTP)γS binding assay buffer を加えて懸濁したものを細胞膜標本とし、-80 °C にて冷凍保存した。

膜標本 (8-11 μg protein/assay) は各試験化合物、作動薬ならびに拮抗薬、30 μM guanosine-5'-diphosphate (GDP) および 100 pM [<sup>35</sup>S]GTPγS を含む 250 μL の assay buffer にて 25 °C で 2 時間インキュベーションした。インキュベーション終了後、perkinermer cell harvester (FilterMate™) を使用し、50 mM Tris-HCl (pH 7.4) にて予め 4 °C で浸しておいた GF/B glass filter (Filtermat B) 上で濾過した。Filter は 300 μL の 50 mM Tris-塩酸塩緩衝液 (pH 7.4) にて 3 回洗浄した後、乾燥させ、固体シンチレーション剤 (MeltiLex B) を加熱しながら染み込ませた。膜標本の放射活性はマイクロプレートシンチレーションカウンターにて Filter 上に残存する放射エネルギーを測定し、被験化合物の作動活性 (EC<sub>50</sub> 値) を算出した。非特異的結合は非放射性の 10 μM GTPγS を共存させることにより測定した。各オピオイド受容体標準薬として DAMGO(μ)、DPDPE(δ)、U-69,593(κ)を用いた。

引用文献および脚注

1. Sertürner, F. W. *Trommsdorf's J. Pharmazie* **1805**, 13, 234.
2. 兼松顕, 有機合成化学, **1972**, 30, 709.
3. Hughes, J.; Smith, T. W.; Kosterlitz, H. W.; Fothergill, L. A.; Morgan, B. A.; Morris, H. R. *Nature* **1975**, 258, 577.
4. (a) Martin, W. R.; Eades, C. G.; Thompson, J. A.; Huppler, R. E.; Gilbert, P. E. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1976**, 197, 517. (b) Gilbert, P. E.; Martin, W. R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1976**, 198, 66.
5. Lord, J. A. H.; Waterfield, A. A.; Hughes, J.; Kosterlitz, H.W. *Nature* **1977**, 267, 495.
6. (a) Delander, G. E.; Portoghese, P. S.; Takemori, A. E. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1984**, 231, 91. (b) 長瀬博, 山本尚, 「創薬, 薬物分子設計のコツ」, ミクス, **2001**, 248.
7. 日本緩和医療学会緩和医療ガイドライン作成委員会: がん疼痛の薬物療法に関するガイドライン 2010 年版: 2010.
8. Schwyzer, R. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1977**, 297, 3.
9. Chavkin, C.; Goldstein, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1981**, 78, 6543.
10. Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Nagase, H.; Takemori, A. E. *Recent Advances in Receptor Chemistry*, Ed. by Melchiorre, C.; Giannella, Elsevier Science Publishers B. V., 1988, 307.
11. (a) Portoghese, P. S. *Trend. Pharmacol. Sci.* **1989**, 10, 230. (b) Portoghese, P. S. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1757.
12. (a) Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Takemori, A. E. *Eur. J. Pharmacol.* **1988**, 146, 185. (b) Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Nagase, H.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 281. (c) Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1714.
13. (a) Portoghese, P. S.; Takemori, A. E. *Life Sci.* **1985**, 36, 801. (b) Lipkowski, A. W.; Nagase, H.; Portoghese, P. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4257. (c) Portoghese, P. S.; Nagase, H.; Lipkowski, A. W.; Larson, D. L.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 836.
14. (a) Evans, C. J.; Keith, D. E.; Morrison Jr., H.; Magendzo, K.; Edwards, R. H. *Science* **1992**, 258, 1952. (b) Kieffer, B. L.; Befort, K.; Gavériaux-Ruff, C.; Hirth, C.G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, 91, 1193. (c) Minami, M.; Toya, T.; Katao, Y.; Maekawa, K.; Nakamura, S.; Onogi, T.; Kaneko, S.; Satoh, M.; *FEBS Lett.* **1993**, 329, 291. (d) Minami, M.; Onogi, T.; Toya, T.; Katao, Y.; Hosoi, Y.; Maekawa, K.; Katsumata, S.; Yabuuchi, K.; Satoh, M. *Neurosci. Res.* **1994**, 18, 315.
15. (a)  $\mu$  receptor: Manglik, A.; Krusel, A. C.; Kobilka, T. S.; Thian, F. S.; Mathiesen, J. M.; Sunahara, R. K.; Pardo, L.; Weis, W. I.; Kobilka, B. K.; Granier, S.

- Nature* **2012**, 485, 321. (b)  $\kappa$  receptor: Wu, H.; Wacker, D.; Mileni, M.; Katritch, V.; Han, G. W.; Vardy, E.; Liu, W.; Thompson, A. A.; Huang, X.-P.; Carroll, F. I.; Mascarella, S. W.; Westkaemper, R. B.; Mosier, P. D.; Roth, B. L.; Cherezov, V.; Stevens, R. C. *Nature* **2012**, 485, 327. (c)  $\delta$  receptor: Granier, S.; Manglik, A.; Kruse, A. C.; Kobilka, T. S.; Thian, F.S.; Weis, W. I.; Kobilka, B.K. *Nature* **2012**, 485, 400.
16. Patrick, C.; Kirk, J. M.; George, B. S. *J. Immunol.* **2003**, 170, 5118.
  17. Correll, C. C.; Mckittrick, B. A. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 6887.
  18. (a) Jordan, A. B.; Devi, A. L. *Nature* **1999**, 399, 697. (b) George, R. S.; Fan, T.; Xie, Z.; Tse, R.; Tam, T.; Varghese, G.; O'Dowd, F. B. *J. Biol. Chem.* **2000**, 275, 26128. (c) Gomes, I.; Jordan, A. B.; Gupta, A.; Trapaidze, N.; Nagy, V.; Devi, A. L. *J. Neurosci.* **2000**, 20, RC110.
  19. (a) Nagase, H.; Fujii, H. *Top. Curr. Chem.* **2011**, 299, 187. (b) Opioid, Analgesics, Ed. by Casy, A. F.; Parfitt, R. T., Plenum Press, New York, **1986**.
  20. 北里大学薬学部生命薬化学教室, 戸松美有季, 2009 年度, 第 1242 号, 修士論文.
  21. (a) Fujii, H.; Imaide, S.; Watanabe, A.; Nemoto, T.; Nagase, H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6293. (b) Imaide, S.; Fujii, H.; Watanabe, A.; Nemoto, T.; Nakajima, M.; Nakao, K.; Mochizuki, H.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1055. (c) Nagase, H.; Imaide, S.; Tomatsu, M.; Nemoto, T.; Nakajima, M.; Nakao, K.; Mochizuki, H.; Fujii, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3726. (d) Nagase, H.; Imaide, S.; Tomatsu, M.; Hirayama, S.; Nemoto, T.; Sato, N.; Nakajima, M.; Nakao, K.; Mochizuki, H.; Gouda, H.; Hirono, S.; Fujii, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3801. (e) Fujii, H.; Imaide, S.; Watanabe, A.; Yoza, K.; Nakajima, M.; Nakao, K.; Sato, N.; Nemoto, T.; Nagase, H. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 995.
  22. (a) Padwa, A.; Hamilton, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1821. (b) Padwa, A.; Eastman, D.; Hamilton, L. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1317. (c) Padwa, A.; Eisenhardt, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2442. (d) Satake, K.; Kimura, M.; Morosawa, S. *Chem. Lett.* **1980**, 1389. (e) Hanaoka, M.; Kim, S. K.; Inoue, M.; Nagami, K.; Shimada, Y.; Yasuda, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 1434. (f) Weber, F. G.; Liepert, H.; Koppel, H. *J. Prakt. Chem.* **1986**, 328, 612. (g) Hanaoka, M.; Inoue, M.; Kobayashi, N.; Yasuda, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 980. (h) Dallemagne, P.; Rault, S.; Maume, D.; Robba, M. *Heterocycles* **1987**, 26, 1449. (i) Pilo, J. C.; Rault, S.; Dallemagne, P.; Robba, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1991**, 207. (j) Alsaidi, A.; Shargapi, S. A.; Dallemagne, P.; Carreiras, F.; Gauduchon, P.; Rault, S.; Robba, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1605. (k) Molander, G. A.; Stengel, P. J. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6660. (l) Molander, G. A.; Stengel, P. J. *Tetrahedron* **1997**, 53, 8887. (m) Pak, C. S.; Kim, T. H.; Ha, S. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 10006. (n) Kim, Y.; Ha, H. J.; Han, K.; Ko, S. W.; Yun, H.; Yoon, H. J.; Kim, M. S.; Lee,



- W. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4407. (o) Ogawa, Y.; Kuroda, K.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 1309. (p) Samimi, H. A.; Mamaghani, M.; Tabatabaeian, K. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, 45, 1765. (q) Dai, X.; Miller, M.W.; Stamford, A.W. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2718. (r) Cruz, D. C.; Sanchez-Murcia, P. A.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6112.
23. (a) Honda, T.; Ishikawa, F. *Chem. Commun.* **1999**, 1065. (b) Gao, P.; Liu, Y.; Zhang, L.; Xu, P. F.; Wang, S.; Lu, Y.; He, M.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9495. (c) Honda, T.; Hisa, C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4654. (d) Honda, T.; Hisa, C. *Heterocycles* **2010**, 80, 1381. (e) Honda, T. *Heterocycles* **2011**, 83, 1. (f) Li, H.; Wang, X.; Lei, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 491.
24. (a) Kröhnke, F. *Ber.* **1934**, 67, 656. (b) Euw, J.; Neher, R.; Reichstein, T. *Helv. Chim. Acta.* **1955**, 38, 1423. (c) Henrick, C. A.; Ritchie, E.; Taylor, W. C. *Aust. J. Chem.* **1967**, 20, 2441. (d) Henrick, C. A.; Ritchie, E.; Taylor, W. C. *Aust. J. Chem.* **1967**, 20, 2455. (e) Yamazaki, M.; Noda, K.; Hamana, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, 18, 908. (f) Ishii, H.; Yasui, B.; Nishino, R.; Harayama, T.; Inubushi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, 18, 1880. (g) Ratner, V. G.; Pashkevich, K. I. *Russ. Chem. Bull.* **1994**, 43, 826. (h) Nogami, Y.; Koga, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 36, 2274. (i) Katakawa, K.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Seki, H.; Yamaguchi, K.; Furihata, K.; Harayama, T.; Takayama, H. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 658.
25. (a) Bentley, K. W.; Murray, A. W. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2501. (b) Arata, Y.; Yasuda, S.; Tokuno, K.; Hanaoka, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 1879. (c) Ono, N.; Miyake, H.; Tamura, R.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1705. (d) Nitta, M.; Kobayashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3925. (e) Hill, J.; Zakaria, M. M.; Mumfoed, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 2455. (f) Maruyama, K.; Ogawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, 56, 3526. (g) Rosini, G.; Ballini, R.; Petrini, M. *Synthesis* **1985**, 269. (h) Sauers, R. R.; Van Arnum, S. D. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5797. (i) Calazza, M. I.; Paleo, M. R.; Sardina, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2095. (j) Singh, P. N. D.; Mandel, S. M.; Robinson, R. M.; Zhu, Z.; Franz, R.; Ault, B. S.; Gudmundsdóttir, A.D. *J. Org. Chem.* **2003**, 58, 7951. (k) Muthukrishnan, S.; Mandel, S. M.; Hackett, J. C.; Singh, P. N. D.; Hadad, C. M.; Krause, J. A.; Gudmundsdóttir, A. D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2757. (l) Tang, P.; Wang, L.; Chen, Q. H.; Wang, F. P. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1076.
26. Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*, Springer, **2007**, 316.
27. Wermuth, C. G. 長瀬博 監訳「最新創薬化学 上巻」, テクノミック, 2006, 287.
28. Eden, J. M.; Higginbottom, M.; Hill, D. R.; Horwell, D. C.; Hunter, J. C.; Martin, K.; Pritchard, M. C.; Rahman, S.S.; Richardson, R. S.; Roberts, E. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**,

28, 37.

29. Faust, R.; Garratt, P. J.; Jones, R.; Yeh, L.-K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 1050.
30. Fujii, H.; Ogawa, R.; Ohata, K.; Nemoto, T.; Nakajima, M.; Hasebe, K.; Mochizuki, H.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5983.
31. Takeda, M.; Inoue, H.; Noguchi, K.; Honma, Y.; Okamura, K.; Date, T.; Nurimoto, S.; Yamamura, M.; Saito, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 1186.
32. Sugasawa, S.; Saito, S. *Pharm. Bull.* **1956**, *4*, 237.
33. Kotick, M. P. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 722.
34. Watanabe, A.; Fujii, H.; Nakajima, M.; Hasebe, K.; Mochizuki, H.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2416.
35. Ida, Y.; Nemoto, T.; Hirayama, S.; Fujii, H.; Osa, Y.; Imai, M.; Nakamura, T.; Kanemasa, T.; Kato, A.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 949.
36. (a) Portoghese, P. S.; Nagase, H.; MaloneyHuss, K. E.; Lin, C. E.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1715. (b) Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Nagase, H.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 281. (c) Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1714. (d) Raynor, K.; Kong, H.; Chen, Y.; Yasuda, K.; Yu, L.; Bell, G. I.; Reisine, T. *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45*, 330. (e) Portoghese, P. S.; Garzon-Aburbeh, A.; Nagase, H.; Lin, C. E.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1292. (f) Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Nagase, H.; Takemori, A. E. *Eur. J. Pharmacol.* **1992**, *218*, 195.
37. Nagase, H.; Abe, A.; Portoghese, P. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4120.
38. (a) Portoghese, P. S. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 1292. (b) Miyata, Y.; Fujii, H.; Uenohara, Y.; Kobayashi, S.; Takeuchi, T.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5174.
39. (a) JP04275288 (1992) (b) Nagase, H.; Kawai, K.; Hayakawa, J.; Wakita, H.; Mizusuna, A.; Matsuura, H.; Tajima, C.; Takezawa, Y.; Endo, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1695. (c) Nagase, H.; Yajima, Y.; Fujii, H.; Kawamura, K.; Narita, M.; Kamei, J.; Suzuki, T. *Life Sci.* **2001**, *68*, 2227. (d) Nagase, H.; Nemoto, T.; Matsubara, A.; Saito, M.; Yamamoto, N.; Osa, Y.; Hirayama, S.; Nakajima, M.; Nakao, K.; Mochizuki, H.; Fujii, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6302.
40. Palmer, R. B.; Uthagrove, A. L.; Nelson, W. L. *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 749.
41. Nagase, H.; Osa, Y.; Nemoto, T.; Fujii, H.; Imai, M.; Nakamura, T.; Kanemasa, T.; Kato, A.; Gouda, H.; Hirono, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2792.
42. Nagase, H.; Watanabe, A.; Nemoto, T.; Yamaotsu, N.; Hayashida, K.; Nakajima, M.; Hasebe, K.; Nakao, K.; Mochizuki, H.; Hirono, S.; Fujii, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 121.
43. 氷冷下、化合物 **85** (46 mg, 0.10 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液に MeMgI のジエチル

エーテル溶液 (7.0 mL, 7.0 mmol) を加え、室温に昇温し、1 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (クロロホルム：メタノール = 20 : 1) にて精製を試みたが、純品としては単離できなかった。得られたフラクションのうち 2 種類から化合物 **86a** および **86b** に対応するマススペクトルが得られた。

44. (a) Williams, D. A.; Lemke, T. L. 長瀬博 監訳 「改良型新薬創製のための薬科学 神経伝達系・中枢神経系に作用する薬物 1 巻」, テクノミック, 2005 年, 411. (b) Nemoto, T.; Yamamoto, N.; Watanabe, A.; Fujii, H.; Hasebe, K.; Nakajima, M.; Mochizuki, H.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 1205. (c) Kawai, K.; Hayakawa, J.; Miyamoto, T.; Imamura, Y.; Yamane, S.; Wakita, H.; Fujii, H.; Kawamura, K.; Matsuura, H.; Izumimoto, N.; Kobayashi, R.; Endo, T.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9188. (d) Yamamoto, N.; Fujii, H.; Nemoto, T.; Nakajima, R.; Momen, S.; Izumimoto, N.; Hasebe, K.; Mochizuki, H.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4104.
45. Soheili, A.; Tambar, U. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12956.
46. Yamamoto, Y.; Kawano, Y.; Patrick, H. T.; Togo, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4680.
47. Kobayashi, H.; Eickhoff, J. A.; Zakarian, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9989.
48. Tanaka, K.; Yoshifuji, S.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3125.
49. 「有機化合物のスペクトルデータベース SDBS」  
([http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct\\_frame\\_top.cgi](http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/direct_frame_top.cgi))
50. Lundin, P. M.; Esquivias, J.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 154.
51. Keskin, S.; Arsu, N. *Prog. in Org. Coat.* **2006**, *57*, 348.
52. Kosmalski, T.; Wojtczak, A.; Zaidlewicz, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1138.
53. Kuwano, R.; Kashiwabara, M.; Sato, K.; Ito, T.; Kaneda, K.; Ito, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 521.
54. Kawase, M.; Motohashi, N.; Niwa, M.; Nozaki, M. *Heterocycles* **1997**, *45*, 1121.
55. Zhao, B.; Lu, X. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5987.
56. Matsugi, M.; Itoh, K.; Nojima, M.; Hagimoto, Y.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3311.
57. Mu, X.-J.; Zou, J.-P.; Qian, Q.-F.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5291.
58. Chen, T.; Jiang, J.-J.; Xu, Q.; Shi, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 865.
59. Orito, K.; Matsuzaki, T.; Suginome, H.; Rodrigo, R. *Heterocycles* **1988**, *27*, 2403.
60. Dunny, E.; Doherty, W.; Evans, P.; Paul, J.; Malthouse, G.; Nolan, D.; Andrew, J. S. K. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 6638.
61. Narita, M.; Mizoguchi, H.; Suzuki, T.; Narita, M.; Dun, N. J.; Imai, S.; Yajima, Y.; Nagase, H.; Suzuki, T.; Tseng, L. F. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 15409.

62. Yung-Chi, C.; Prusoff, W. H. *Biochem. Pharmacol.* **1973**, 22, 3099.

本学位論文は以下のジャーナルに発表された

**Zinc-Acetic Acid Promoted Reductive Carbon-Nitrogen Bond Cleavage Reaction of  $\alpha$ -Aminoketones.**

Ishikawa, K.; Tomatsu, M.; Nagase, H.; Fujii, H. *Heterocycles* **2014**, *88*, 1051-1063.

(第一章)

**Synthesis and Evaluation of Novel Opioid Ligands with *C*-Homomorphinan Skeleton.**

Ishikawa, K.; Mochizuki, Y.; Hirayama, S.; Nemoto, T.; Nagai, K.; Itoh, K.; Fujii, H.  
manuscript in preparation

(第二章・第三章)

## 謝辞

本研究において、終始あたたかい御指導、御鞭撻を賜りました筑波大学国際総合睡眠医科学研究機構教授 長瀬博先生に深謝致します。

また、本研究の遂行及び本学位論文の執筆に際し、親身な御助言、御協力、御配慮を賜りました北里大学薬学部生命薬化学研究室教授 藤井秀明先生に深謝致します。

そして本研究において、終始熱心な御教示、御助言を賜りました北里大学薬学部生命薬化学教室准教授 伊藤謙之介先生に深謝致します。

さらに本研究における薬理評価を担当して頂き、終始温かい御指導、御助言を頂きました北里大学薬学部生命薬化学教室助教 平山重人先生に深謝致します。

本研究において御助言を頂きました北里大学薬学部生命薬化学教室助教 唐木文霞先生に深謝致します。

本研究における元素分析に御協力頂き、御指導、御助言を頂きました 根本徹先生に深謝致します。

本研究における各種物理化学的データの測定にご協力頂きました北里大学薬学部共有機器室助教 佐藤倫子先生、助教 長井賢一郎先生に感謝致します。

本研究を行うにあたり御協力を頂きました 望月雄介氏に感謝致します。

本研究を行うにあたり御協力を頂きました北里大学薬学部生命薬化学研究室内の学生の皆様方ならびに卒業研究生の方々に感謝致します。

最後に、研究に専念できるよう配慮し、応援し続けて頂きました家族に心より感謝致します。

2016 年 1 月 石川 響子