

オキサアザトリシクロデカン構造を有するオピオイド δ 受容体
選択的作動薬の設計と合成およびその構造活性相関研究

2013 年度

林 田 康 平

C

C

目次

序章	1
本論	
第一章 オキサアザトリシクロデカン骨格を与える転位反応と本骨格を利用したジオキシメチレン基を有する SYK-40 誘導体の合成と薬理評価結果	13
第一節 序論	15
第二節 オキサアザトリシクロデカン骨格を与える転位反応	17
第三節 ジオキシメチレン基を有する SYK-40 およびその誘導体の合成	21
第四節 ジオキシメチレン基を有する SYK-40 およびその誘導体の薬理評価結果	27
第五節 小括	29
第二章 SYK-40 誘導体の作動活性向上を指向した SYK-201 誘導体の合成と薬理評価結果	31
第一節 序論	33
第二節 4,6 位デヒドロキシ化と SYK-201 およびその誘導体の合成	34
第三節 SYK-201 およびその誘導体の薬理評価結果	37
第四節 小括	39
第三章 δ 受容体選択性向上を指向した SYK-399 の合成とその薬理評価結果	41
第一節 序論	43
第二節 ラクトン環を有する SYK-399 の合成とその薬理評価結果	44
第三節 小括	47

第四章 本骨格を利用したその他誘導体の合成	49
第一節 序論	51
第二節 SYK-201 の <i>in vivo</i> 活性の向上を指向した 15 位置換誘導体の合成	52
第三節 SYK-201 の <i>in vivo</i> 活性の向上を指向した 14'-メチレン体の合成とその薬理評価結果	54
第四節 オキサアザトリシクロデカン骨格を有する κ 受容体選択的リガンドを指向した化合物の設計と合成	56
総括	58
実験の部	59
化合物合成法及び各種機器データ	61
薬理実験	157
引用文献	159
謝辞	164

略記号

Ac	acetyl
Aib	α -aminoisobutyric acid
Ala	alanine
Arg	arginine
Asn	asparagine
Asp	aspartic acid
BBB	blood brain barrier
BINAP	(2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl)
Bn	benzyl
BNTX	7-benzylidenenaltrexone
Bz	benzoyl
β -FNA	β -funaltrexamine
cAMP	cyclic adenosine monophosphate
CPM	cyclopropylmethyl
CPME	cyclopentyl methyl ether
CSA	(+)-10-camphorsulfonic acid
Cys	cysteine
DAST	<i>N,N</i> -diethylaminosulfur trifluoride
dba	dibenzylideneacetone
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
ESI	electrospray ionization
Et	Ethyl
Gln	glutamine
Glu	glutamic acid
Gly	Glycine
GTP	guanosine triphosphate
HMBC	heteronuclear multiple bond coherence
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HR-MS	high resolution mass spectra
Ile	isoleucine
IR	infrared
Leu	Leucine
Lys	Lysine

Me	methyl
MePhe	<i>N</i> -methylphenylalanine
Met	methionine
mp	melting point
MS	mass spectra
MVD	mouse vas deferens
NalBzoH	naloxone benzoylhydrazone
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -butyl
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzenesulfonimide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
nor-BNI	nor-binaltrphimine
NTB	naltriben
NTI	naltrindole
Orn	ornithine
Pen	penicillamine
Ph	phenyl
pH	potential hydrogen
Phe	phenylalanine
ppm	part per million
Pro	proline
Rt	room temperature
Ser	Serine
SIOM	spiroindanyloxymorphone
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
Thr	threonine
TLC	thin layer chromatography
Troc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl
Trp	tryptophan
Tyr	tyrosine
Val	Valine

序章

C

C

アヘン (opium, オピウム) は、古くから鎮痛薬、睡眠薬、麻酔薬として使用されており、その歴史は古代メソポタミアの時代 (紀元前 3500 年頃) まで遡るとされ、人類にとって最も古い医薬品の一つである。アヘンは様々な物質からなる混合物で有り、モルヒネを始め、ノスカピン、コデイン、パパベリンやテバイン等 (Figure 1)、多くのアルカロイドが含まれており、アヘン由来のアルカロイドを総称してオピエートと呼ぶ。アヘンの薬効成分の本体であるモルヒネ (Morphine) は薬剤師の Sertürner によって天然有機化合物として 1805 年に単離され、ギリシャの夢の神、モルペウス (Morpheus) にちなんで命名された。

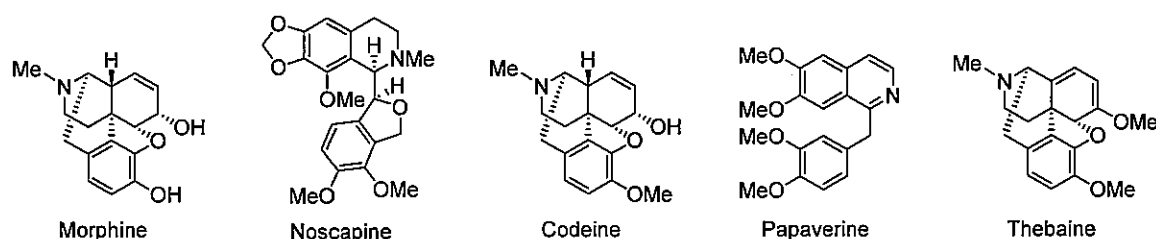
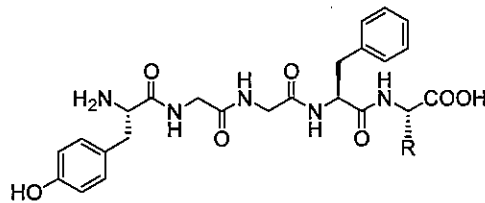


Figure 1 アヘンに含まれるアルカロイドの化学構造

モルヒネを初めとする天然由来のアルカロイドは鎮痛作用などの様々な薬理作用を示すことから、体内にそれらのアルカロイドと結合する部位、すなわち受容体が存在することが予想された。1971 年、Goldstein らは、放射性同位体で標識したオピエートを用いることにより、ラットの脳ホモジネートにオピエートの特異的結合部位が存在することを示した²⁾。それに続き、1973 年に、Snyder ら、Simon ら、および Terenius らの三つの独立したグループにより、哺乳類の脳内にオピエート受容体が存在することが証明された³⁾。哺乳類の脳内にオピエートが結合する受容体が存在することから、我々の生体内にもオピエート結合受容体に結合する内因性物質の存在が存在すると考えられるようになった。

脳内のオピエート結合受容体の存在が示されて以来、生体内に存在するはずのモルヒネ類似物質の探索が精力的に行われた。そのような背景の中、1975 年に Hughes、Kosterlitz らは、モルモットの回腸やマウス輸精管の摘出標本の収縮がモルヒネにより特異的かつ用量依存的に抑制されることを利用した、*in vitro* の評価系を確立し、ブタの脳内にモルヒネと同様の活性を有するペプチドを発見した⁴⁾。実際には、5 個のアミノ酸からなる 2 種の内因性ペプチドであり、それぞれメチオニンエンケファリン、ロイシンエンケファリンと名付けられた (Figure 2)。それ以来、ダイノルフィンや、 β -エンドルフィンの発見が続き、現在では 20 種を超える内因性ペプチドが知られている。



Met-Enkephalin (R = CH₂CH₂SCH₃): Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
 Leu-Enkephalin (R = CH₂CH(CH₃)₂): Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

Figure 2 メチオニンエンケファリン・ロイシンエンケファリンの構造

現在では天然由来のアルカロイド、内因性ペプチド、合成品および半合成品などはモルヒネ様物質という意味でオピオイド (opioid) とよばれる。また、オピオイド化合物とはモルヒネ様の薬理作用を持ちナロキソン (naloxone) のようなオピオイド拮抗薬によって拮抗される化合物をいう。

これまでは、オピオイド受容体の存在の解明、および内因性オピオイドペプチドに関する研究に焦点が当てられていたが、次第にオピオイド受容体そのものの性質に関しても、精力的に研究が成されるようになった。1976 年、Martin らは、種々のオピオイドにより作用が異なることから、神経系にはただ一つの受容体だけでなく、複数のタイプのオピオイド受容体が存在すると主張した⁵⁾。彼らにより、主にモルヒネに高い感受性をもつ μ 受容体、合成オピオイドであるケトシクラゾシンが作用する κ 受容体の存在が示唆され、1977 年に Lord らによって、内因性オピオイドペプチドであるエンケファリンが高い親和性を示し、マウス輸精管に高密度に存在する δ 受容体が提唱された⁶⁾。現在ではオピオイド受容体はこの μ 、 δ 、 κ の三つのタイプに分類するのが一般的である。

現在では、三タイプすべての受容体 (μ 、 δ 、 κ) のクローニングが達成され、分子生物学的手法によってもその存在が証明された⁷⁾。これらの三つの受容体は、いずれも鎮痛作用に関与しているが、モルヒネなどに代表される薬物依存性等の副作用は μ 受容体が深く関与している事が明らかとなっている⁸⁾。一方、 δ 、 κ 受容体は鎮痛作用を有するが μ 受容体において問題となる便秘、呼吸抑制、薬物依存性には関与しないと考えられており、 δ および κ 受容体を選択性の高い作動薬は、モルヒネ様副作用のない強力な鎮痛薬になりうると考えられ選択的リガンドの探索研究が世界中の研究者によって活発に行われた。

これまでに見出されてきた代表的なオピオイドについて、 μ 、 δ および κ 受容体におけるオピオイドの作用と選択性について、作動性、拮抗性とその効力を現した分類 (グッドマン・ギルマン薬理書第 12 版による)⁹⁾を以下に示す (Table 1)。

Table 1 μ , δ および κ 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		
	μ	δ	κ
Etorphine	+++	+++	+++
Fentanyl	+++		
Hydromorphone	+++		+
Levorphanol	+++		
Methadone	+++		
Morphine	+++		+
Sufentanil	+++	+	+
DAMGO	+++		
DPDPE		++	
[D-Ala ² , Glu ⁴]deltorphine		++	
DSLET (Tyr-D-Ser-Gly-Phe-Leu-Thr)	+	++	
SNC80		++	
TAN-67		++	
KNT-127		++	
Bremazocine	+++	++	+++
Buprenorphine	Partial		--
Butorphanol	Partial		+++
Ethylketocyclazocine	Partial	+	+++
Nalbuphine	--		++
Spiradoline	+		+++
U50,488			+++
U69,593			+++
TRK-820 (Nalfurafine·HCl)*			+++
Met-enkephalin (Tyr-Gly-Gly-Phe-Met)	++	+++	
Leu-enkephalin (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu)	++	+++	
β -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)	++		+++
Dynorphin B (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr)	+	+	+++
α -Neoendorphin (Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys)	+	+	+++
Endomorphin-1 (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH ₂)	+++		
Nociceptin (Phe-Gly-Gly-Phe-Thr-Gly-Ala-Arg-Lys-Ser-Ala-Arg-Lys-Leu-Ala-Asn-Gln)	-	-	-
Naloxone	----	-	----
Naltrexone	----	-	----
CTOP	----		
Diprenorphine	----	--	----
β -FNA	----	-	++
Naloxonazine	----	-	-
nor-BNI	-	-	----
NTI	-	----	-
Naloxone benzoylhydrazone	----	-	-
+, 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			

これまでの κ 受容体選択的作動薬の研究は、1982 年に Upjohn 社から U-50,488H¹⁰が報告されて以降活発になり、世界中の研究者がこの構造に着目し、様々な類縁体の合成を行ってきた。しかし、これらの化合物は、 μ 受容体由来の副作用は示さないが、薬物嫌悪作用が副作用として生じ、臨床使用には至らなかった。そのような状況の中 1990 年頃長瀬らは独自に設計合成した TRK-820¹¹が鎮痛作用を示す用量で薬物嫌悪作用を示さないことを見いだした。その後 TRK-820 は世界で初めての κ 受容体選択的作動薬として 2009 年に日本で上市された (Figure 3)。

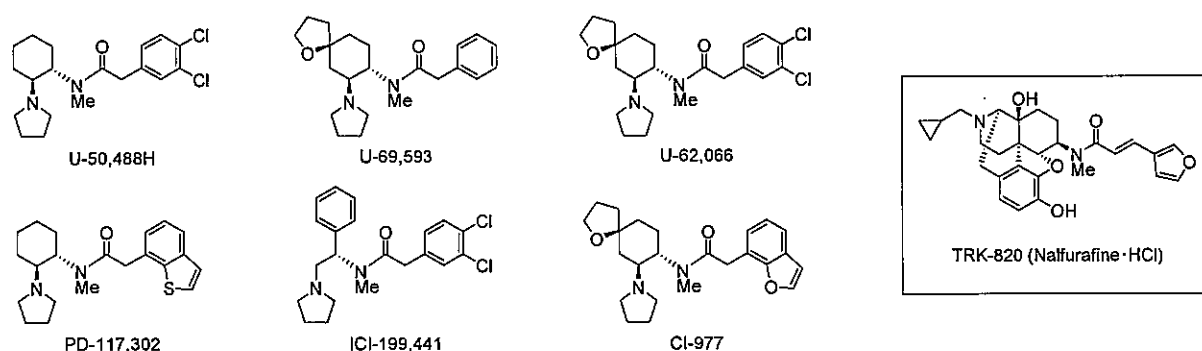


Figure 3 これまでに開発された κ 選択的作動薬の構造

一方で δ 受容体に関する研究は遅れており、1990 年代に TAN-67¹²、SNC-80¹³が報告されて以後ようやくいくつかの研究が進行し報告がされているが、未だ上市された化合物はない (Figure 4)。

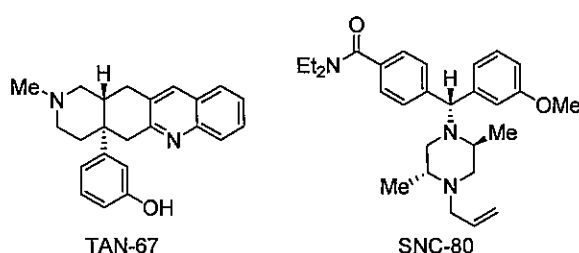


Figure 4 代表的な δ 選択的作動薬 TAN-67 と SNC-80 の構造

また、2012 年には 3 種類 (μ 、 δ 、 κ) 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 3 次元構造が明らかとなった¹⁴。今後、それらの 3 次元構造を基とした薬物設計・誘導体合成などの研究が進展することが期待される。

筆者らの研究室では κ 受容体に注目し、前述の κ 受容体選択的作動薬 TRK-820 (ナルフルフィン塩酸塩) が受容体結合時に側鎖のアミドが C 環の上方に配向する活性型立体配座をとるという仮説を立案した¹⁵⁾。そして、その仮説を基にアミド側鎖が C 環上方に固定されているオキサビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する KNT-63 を設計・合成した (Figure 5)¹⁶⁾。得られた KNT-63 は TRK-820 を上回る非常に高いオピオイド κ 受容体親和性ととともに、酢酸ライジング試験において TRK-820 と同程度の鎮痛作用を示した。その一方で、 κ 受容体に対するタイプ選択性は低く、さらなる選択性向上の必要があった。

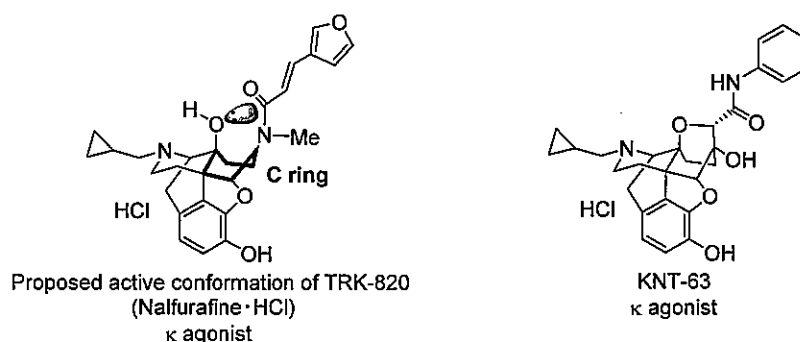
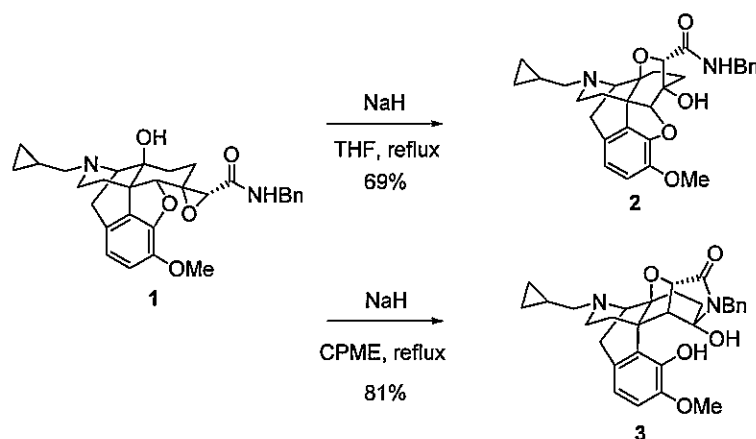


Figure 5 TRK-820 の活性型立体配座と KNT-63 の構造

そこで筆者は KNT-63 のさらなる κ 選択性の向上を指向して、誘導体合成を行うこととした。その誘導体合成の過程で、KNT-63 誘導体の骨格構築の鍵となる分子内環化反応において、収率向上を目的として種々の反応溶媒を検討した。その際に沸点 66 °C の THF から沸点 106 °C のシクロペンチルメチルエーテル (CPME) へ溶媒を変えて還流したところ、目的のオキサビシクロ[2.2.2]オクタン骨格 **2** は得られず、高度に縮環したオキサアザトリシクロデカン骨格を有する化合物 **3** が得られた (Scheme 1)。



Scheme 1 オキサアザトリシクロデカン骨格を有する化合物 **3** の生成反応

この化合物 **3** は通常通り分子内環化が起こり、オキサビシクロ[2.2.2]オクタン骨格となった後に 1,2-shift 型の転位反応が起こったため生成したものと考えられる。得られた化合物 **3** はオピオイド受容体結合試験において中程度の結合能を示し ($K_i(\mu)$ =47.7 nM, $K_i(\delta)$ =174.6 nM, $K_i(\kappa)$ =248.1 nM)、オピオイドリガンドとしてポテンシャルのある骨格であることが解った^{17a)}。また、化合物 **3** から誘導化した SYK-40 は予期せぬ δ 受容体作動活性を示したことから、本化合物をリード化合物とした選択的かつ高活性な δ 受容体作動薬の創出に取り組むこととした (Figure 6)。

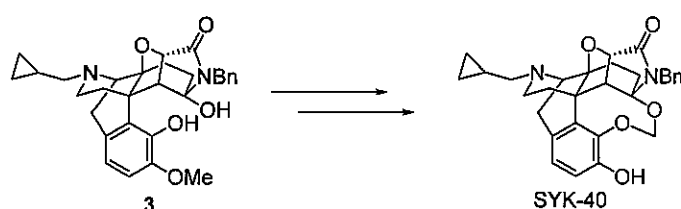
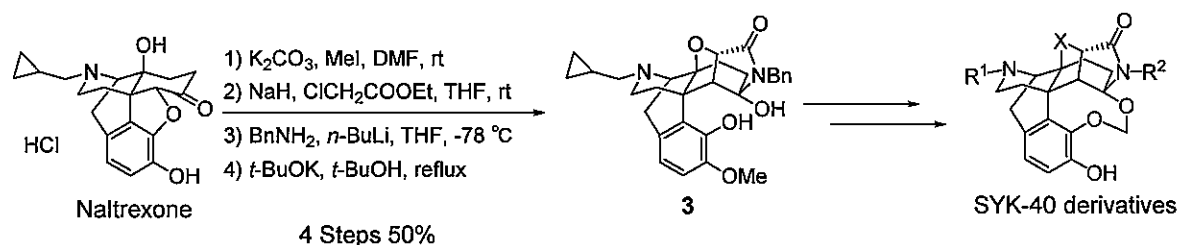


Figure 6 δ 作動薬 SYK-40 の合成

第一章ではオキサアザトリシクロデカン骨格を与える転位反応の反応機構・適応範囲・効率的な合成法について述べる。また本骨格とジオキシメチレン基を有する SYK-40 が δ 受容体に対して高い受容体親和性および選択性を示したこと、選択的かつ高活性な δ 受容体作動薬を指向した SYK-40 誘導体の合成とその薬理評価結果についても示す (Scheme 2)。



Scheme 2 オキサアザトリシクロデカン骨格有する化合物 **3** とその誘導体の合成

第二章では SYK-40 誘導体の作動活性向上を指向して設計・合成した SYK-201 およびその誘導体の合成とその薬理評価結果について述べる (Figure 7)。

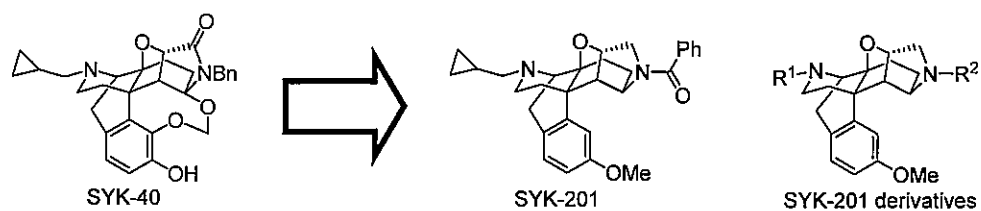


Figure 7 SYK-201 およびその誘導体の設計と合成

第三章では SYK-40 誘導体および SYK-201 誘導体の薬理評価結果を基に、 δ 受容体選択性と作動活性の両方を有する化合物を指向して設計した SYK-399 の合成と薬理評価結果について述べる (Figure 8)。

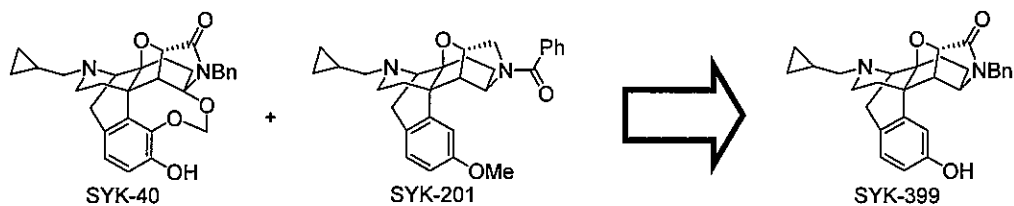


Figure 8 SYK-399 の設計と合成

第四章ではオキサアザトリシクロデカン骨格を有する化合物の *in vivo* 活性の向上を指向した誘導体合成や κ 選択性向上を意図した誘導体合成について述べる。

C

C

本論

C

C

第一章

オキサアザトリシクロデカン骨格を与える転位反応と本骨格を利用した
ジオキシメチレン基を有する SYK-40 誘導体の合成と薬理評価結果

C

C

第一節 序論

序章でも述べたように、オピオイド受容体の μ 、 δ 、 κ の三つのタイプはいずれも鎮痛作用を示す一方でモルヒネなどに見られる薬物依存性等の副作用は μ 受容体に起因することが知られており、モルヒネ様副作用の無い強力な鎮痛薬の開発には δ および κ 受容体が注目されている。

また、鎮痛作用以外では三つの受容体はそれぞれ異なる薬理作用に関与しており、 δ 受容体は抗うつ作用など、 κ 受容体は止痒作用などに関与している。実際 2009 年に上市された選択的 κ 受容体作動薬 TRK-820 (ナルフラフィン塩酸塩) は当初は鎮痛薬として開発されていたが、鎮痛作用と副作用である鎮静作用の分離が不十分であったことから、最終的に腎透析患者の重篤な痒みへと臨床適応を変えて上市された¹⁸⁾。

このように δ および κ 受容体は魅力的なドラッグターゲットであり、筆者らの研究室においても δ および κ 受容体選択的作動薬の設計と合成を行ってきた。その中で筆者らはオキサビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有するモルヒナン誘導体、KNT-63 が κ 受容体に非常に高い結合親和性を示すことを見出した。KNT-63 は、選択的 κ 受容体作動薬 TRK-820 が κ 受容体結合時に C 環が舟形をとることで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う仮説に基づき設計された。KNT-63 のアミド側鎖のフェニル基が TRK-820 のフラニルビニル基に対応しており、本置換基が κ 選択性発現に重要なファーマコフォアであると考えられる (Figure 9)。

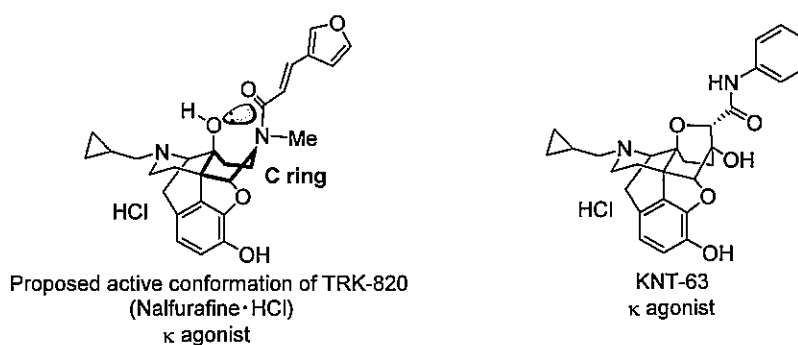
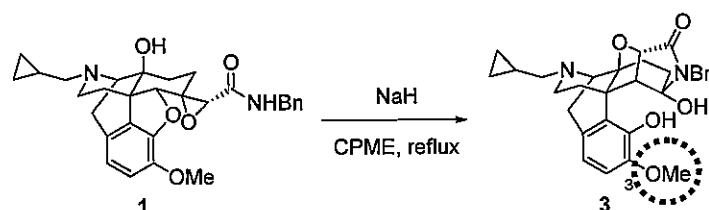


Figure 9 TRK-820 の活性型立体配座と KNT-63 の構造

KNT-63 は TRK-820 と同程度のオピオイド κ 受容体親和性と酢酸ライジング試験における鎮痛活性を示したが、受容体タイプ選択性に関しては TRK-820 よりも低く、さらなる κ 選択性の向上が望まれていた。そこで KNT-63 の κ 受容体選択性向上を志向した誘導体合成に着

手することとした。筆者はその KNT-63 誘導体合成の過程においてオキサアザトリシクロデカン骨格を与える予期せぬ転位反応を発見した (Scheme 3)。得られた転位生成物 3 がオピオイド受容体に対し、 $K_i(\mu)=47.7$ nM, $K_i(\delta)=174.6$ nM, $K_i(\kappa)=248.1$ nM の中程度の結合親和性を示した^{17a)}。

モルヒナン誘導体においては、3 位のヒドロキシ基がオピオイド受容体と水素結合することで大きく親和性が向上することが知られている。一方、オキサアザトリシクロデカン骨格を有する化合物 3 は 3 位がメトキシ基であるにもかかわらずオピオイド受容体に中程度の親和性を示すことから、3 位をヒドロキシ基に変換することでさらなる親和性の向上が期待でき、ポテンシャルの高い骨格であることが示唆される。



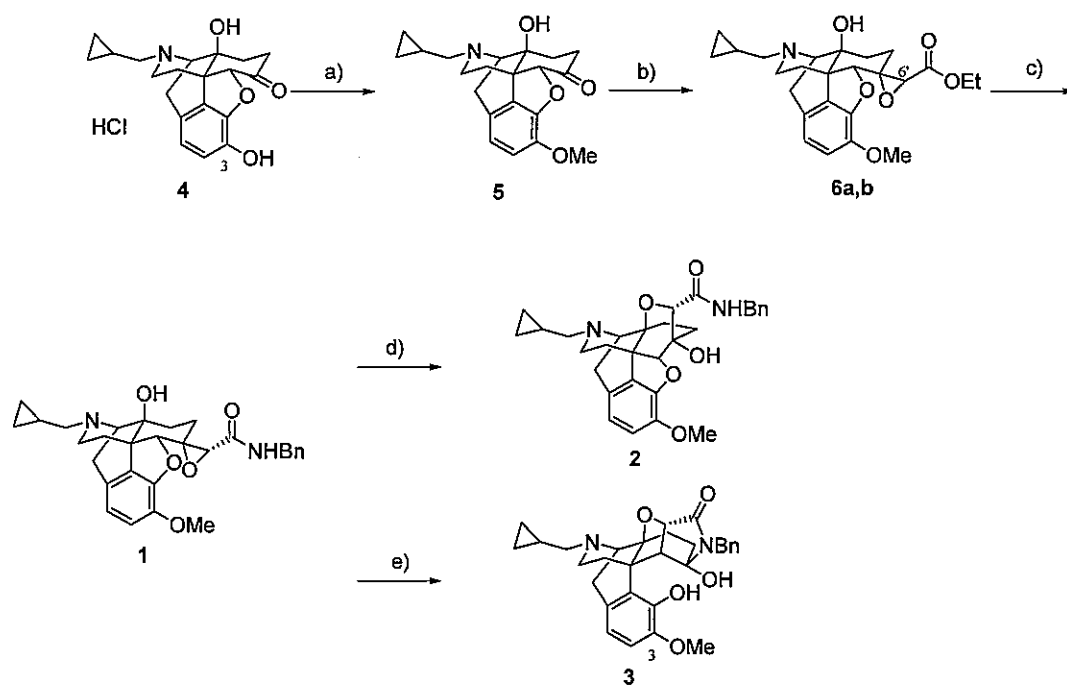
Scheme 3 オキサアザトリシクロデカン骨格を有する化合物 3 の生成

また本化合物はオピオイド κ 受容体親和性に重要であると考えられるラクタム窒素置換基の芳香環が TRK-820 や KNT-63 と同様に上方に配向しており、両化合物と同様の κ 選択性を示す可能性がある。

そこで、まずこのオキサアザトリシクロデカン骨格を与える転位反応の反応機構と適応範囲について精査した後、3 位にヒドロキシ基を有する誘導体を合成することとした。

第二節 オキサザトリシクロデカン骨格を与える転位反応

筆者は当初 KNT-63 の κ 選択性の向上を志向して、設計化合物であるオキサビシクロ [2.2.2]オクタン骨格を有する化合物 **2** を合成した。まず原料の Naltrexone(**4**)の 3 位ヒドロキシ基をメチル保護した後、Darzens 反応によってエポキシエステルのジアステレオマー**6a,b**とした。その後エポキシエステルの α 体 **6a** のエステル基をリチウムベンジルアミドを用いてアミド化し、鍵となる分子内環化を行うことで目的の化合物 **2** を 69% の収率で得た。この本骨格を構築する鍵反応である分子内環化の収率向上を目的として沸点 66 °C の THF から沸点 106 °C のシクロペンチルメチルエーテル (CPME) へ溶媒を変え還流したところ、予期せぬオキサザトリシクロデカン骨格を有する **3** が得られた (Scheme 4)。化合物 **3** の構造は 2 次元 NMR (Figure 10) と X 線結晶構造解析 (Figure 11) にて決定した。



Scheme 4. Reagents and conditions: (a) MeI, K₂CO₃, DMF, rt, 93%; (b) ClCH₂COOEt, NaH, THF, rt, 46% (**2a**), 21% (**2b**); (c) BnNH₂, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 99% (from **6a**); (d) NaH, THF, reflux, 69%; (e) NaH, CPME, reflux, 81%.

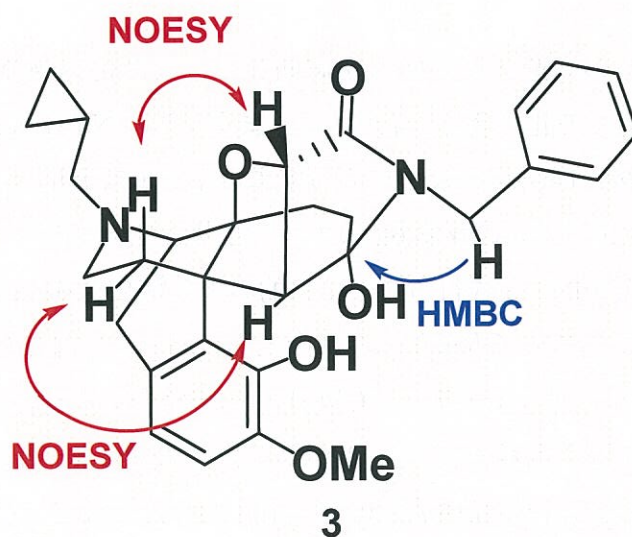


Figure 10 化合物 3 の二次元 NMR スペクトル解析

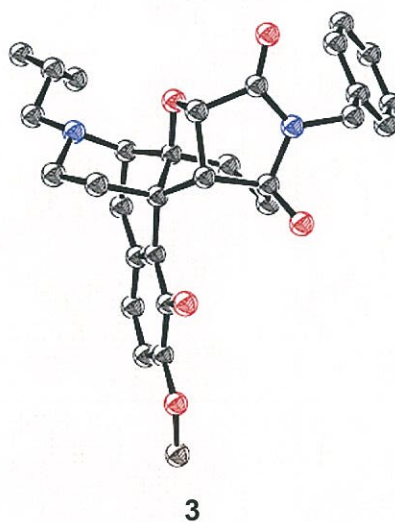
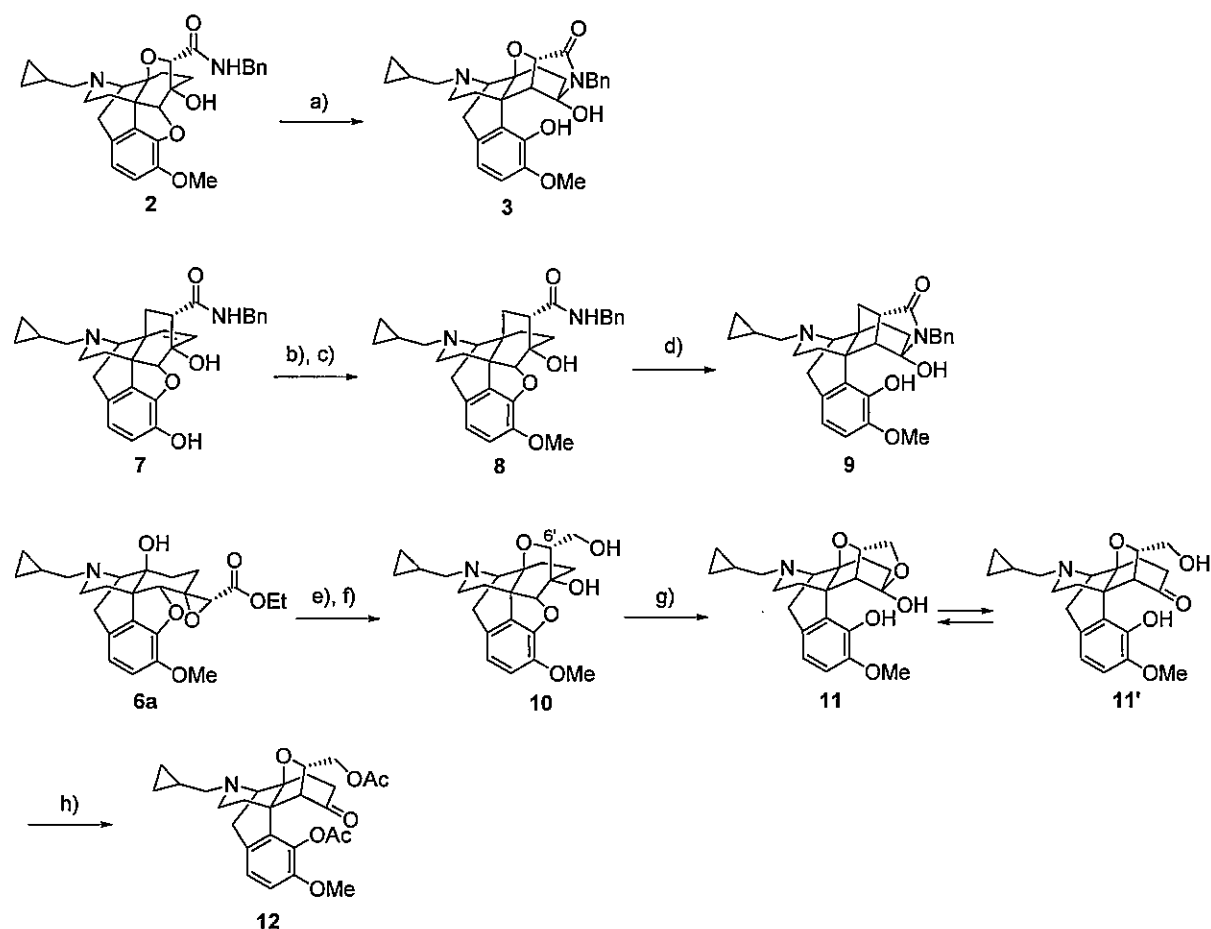


Figure 11 X 線結晶構造解析より得られた ORTEP 図

得られた化合物 **3** についてオピオイド受容体結合試験を行ったところ、一般的にモルヒナン誘導体において親和性が弱い傾向のある 3 位メトキシ体であるにもかかわらず、中程度の親和性を示した ($K_i(\mu)$ =47.7 nM, $K_i(\delta)$ =174.6 nM, $K_i(\kappa)$ =248.1 nM)。

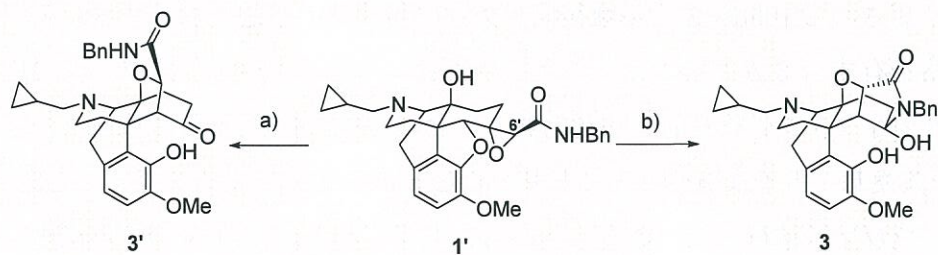
このことからオキサアザトリシクロデカン骨格を有する本化合物は、新規骨格を持つオピオイド受容体リガンドとして有用であると考えられる。そこで本骨格を与える反応について、反応機構、基質適応範囲、効率的な合成法を精査することとした。

本反応の予想される中間体 **2** を単離後同じ条件に附すと、予想どおりオキサアザトリシクロデカン骨格を有する **3** が得られた。また、ブプレノルフィンやエトルフィンに代表されるビスクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する化合物 **8** においても、同様に転位生成物 **9** が得られた。また、6'位の置換基を電子求引性のアミド基からヒドロキシメチル基に変換した化合物 **10** においても、転位反応は進行した。このことから、本反応は 1,2-shift 型の転位機構であることが示唆される (Scheme 5)。



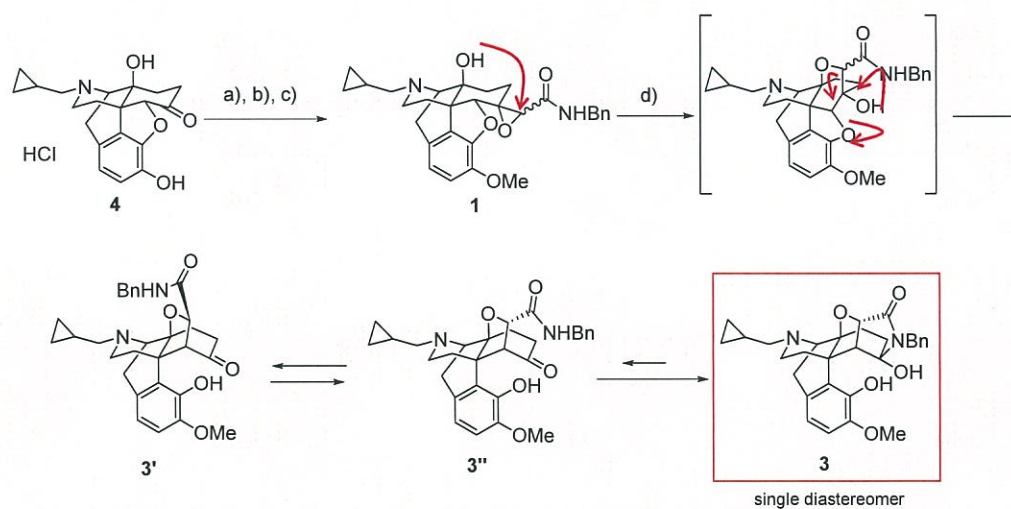
Scheme 5. Reagents and conditions: (a) NaH, CPME, reflux, 57%; (b) MeI, K₂CO₃, DMF, rt, 92%; (c) H₂ (0.5 MPa), Pd/C, MeOH, 50 °C, 90%; (d) NaH, CPME, reflux, 77%; (e) NaBH₄, MeOH, rt, 94%; (f) NaH, DMF, rt, 79%; (g) NaH, CPME, reflux; (h) Ac₂O, 60 °C, 85% (2steps).

6'位の立体が反転した6'β エポキシアミド **1'** に関しても CPME 溶媒で反応を行ったところ、立体保持で転位反応が進行し、β 転位体 **3'** となった。一方、本反応をプロトン性溶媒中で行ったところ、立体が反転した化合物 **3** となった (Scheme 6)。このように α 体と β 体の平衡が存在する条件で反応を行うと、最終的に熱力学的に安定なアミドアルコール体 **3** に収束することがわかった。



Scheme 6. Reagents and conditions: (a) NaH, CPME, reflux, 91%; (b) *t*-BuOK, *t*-BuOH, reflux, 89%.

このことを利用することで分離困難であったエポキシエステルのジアステレオマーの分離精製を経ずに、原料のナルトレキソン(4)から4段階 50%という良好な収率で化合物 3 を得ることができた (Scheme 7)。

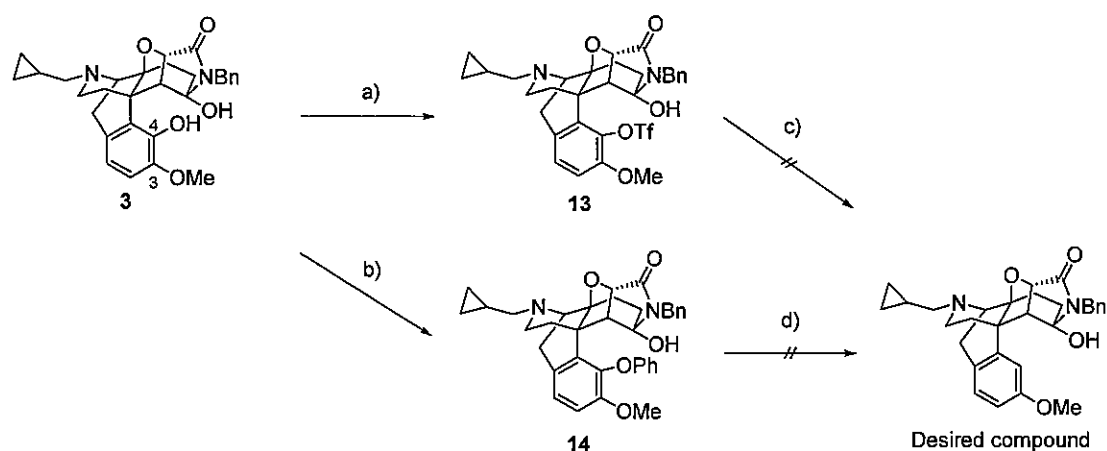


Scheme 7. Reagents and conditions: (a) MeI, K₂CO₃, DMF, rt; (b) ClCH₂COOEt, NaH, THF, rt; (c) BnNH₂, *n*-BuLi, THF, -78 °C; (d) *t*-BuOK, *t*-BuOH, reflux, 50% (4steps from 4).

第三節 ジオキシメチレン基を有する SYK-40 およびその誘導体の合成

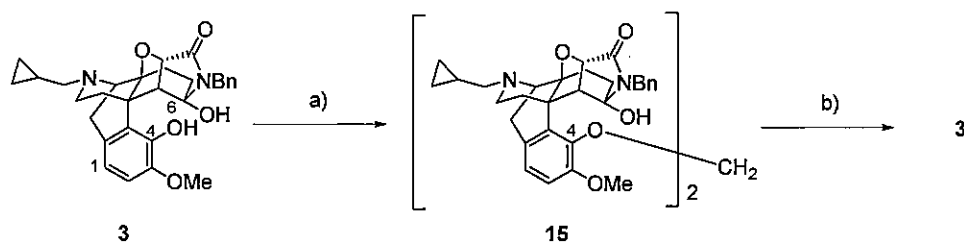
前節でも述べたようにモルヒナン誘導体において 3 位がヒドロキシ基であることは親和性発現に重要な役割を果たすことが知られており、化合物 3 も 3 位を脱メチル化することでさらなる親和性の向上が期待できる。しかし、本化合物は 4 位にヒドロキシ基を有しており化合物 3 の 3 位メトキシ基を単純に脱メチル化すると 3,4 位ジヒドロキシ構造となり酸化に非常に不安定であると予想される。そこで、4 位のヒドロキシ基を除去する方法を検討することとした。

4 位ヒドロキシ基をトリフイル化もしくはフェニル化した後に加水素分解による脱トリフレート化¹⁹⁾もしくは Birch 還元による脱フェノキシ化²⁰⁾を試みたが目的の化合物は得られず、前者の条件では全く反応は進行せず、後者の条件では複雑な混合物となった (Scheme 8)。



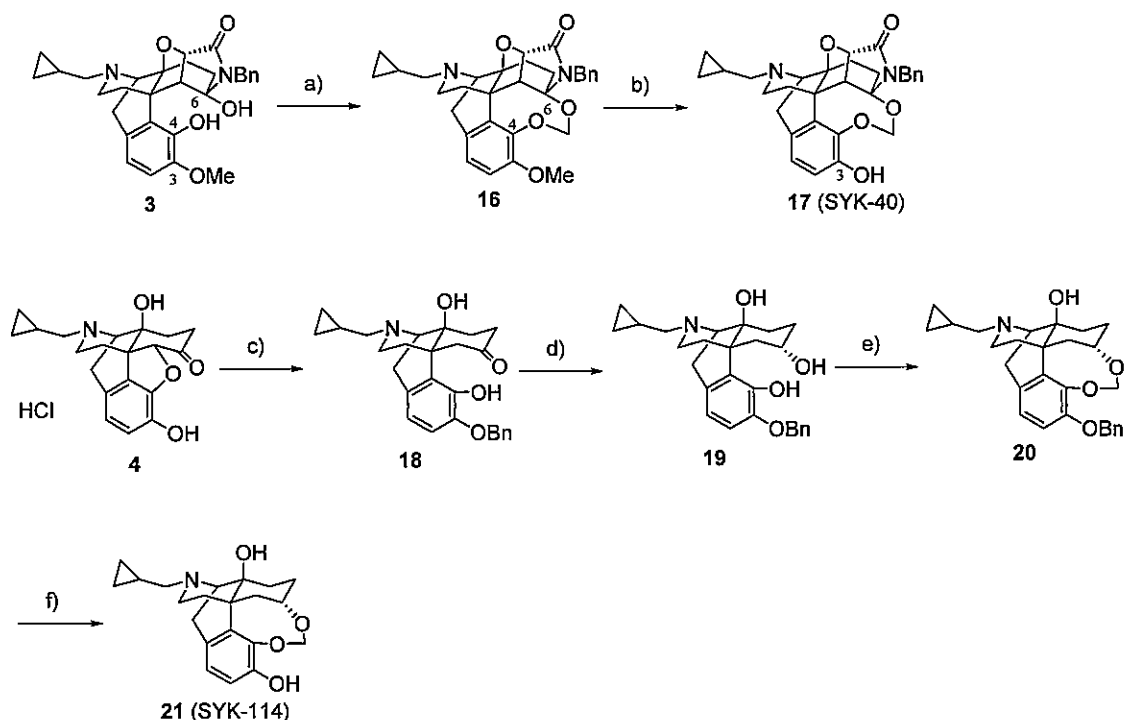
Scheme 8. Reagents and conditions: (a) PhNTf₂, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 89%; (b) PhBr, Cu, K₂CO₃, pyridine, reflux, 80%; (c) Pd(OAc)₂, dppp, Et₃SiH, DMF, 60 °C; (d) Na, NH₃, toluene, -78 °C.

そこで 6 位のヒドロキシ基に注目し、4, 6 位のヒドロキシ基をメチレンで架橋した後に 3 位を脱メチル化することとした。しかし、酸性条件でパラホルムアルデヒドと反応させたところ、Prins 反応型でパラホルムアルデヒドへの求核付加が 1 位で進行したと思われる化合物が得られた。一方、塩基性条件でジブロモメタンとの反応を行うと、4 位ヒドロキシ基同士がメチレン架橋されたダイマー 15 が得られた。得られた 15 は酸性条件で加水分解すると元の転位体 3 となり、目的の化合物は得られなかった (Scheme 9)。



Scheme 9. Reagents and conditions: (a) CH_2Br_2 , K_2CO_3 , DMF (0.05M), rt, 85%; (b) 6M HCl, EtOH, 60 °C, 93%.

ダイマーの生成を抑制するため、高希釈条件下で同様の反応（溶媒と試薬の比率は変えずに原料のみ高希釈とした）を行ったところ、目的化合物 16 を良好な収率で得られた。得られた化合物 16 を三臭化ホウ素による脱メチル化を行い、化合物 17 (SYK-40) とした。また、対照化合物としてオキサザトリシクロデカン部位を有さない化合物 21 (SYK-114) を以下に示すスキームのように合成した (Scheme10)。すなわち原料のナルトレキソン(4)をベンジル保護した後に亜鉛-酢酸によるエーテル環の開裂を行った。その後カルボニル基の還元とメチレン架橋、脱ベンジル化を行うことで化合物 21 とした。



Scheme 10. Reagents and conditions: (a) CH_2Br_2 , K_2CO_3 , DMF (0.0005 M), rt, 66%; (b) BBr_3 , CH_2Cl_2 , rt, 85%; (c) (i) BnBr , K_2CO_3 , rt; (ii) Zn , AcOH , reflux, quant. (2steps); (d) NaBH_4 , THF, rt, 88%; (e) CH_2BrCl , K_2CO_3 , DMF (0.0002 M), rt, 40%; (f) Pd/C , H_2 , EtOH, rt, 75%.

得られた SYK-40 と SYK-114 のオピオイド受容体結合試験の結果を以下に示す (Table 2)。

Table 2 化合物 3、SYK-40 および SYK-114 の受容体結合試験結果

Compounds	Affinity (K_i , nM)			Selectivity	
	δ	μ	κ	μ/δ	κ/δ
3	174	47.7	248	0.27	1.4
SYK-40	0.313	3.14	5.14	10	16
SYK-114	8.36	0.714	0.45	0.085	0.054

SYK-40 は当初の予想に反し、オピオイド δ 受容体に対して 1 nM 以下の非常に高い親和性を示し、選択性も μ/δ 、 κ/δ 比が 10 倍以上であった。また対照化合物 SYK-114 は δ 受容体選択性が低く、むしろ、 μ 受容体や κ 受容体を選択性を示したことから、SYK-40 の δ 受容体親和性および選択性はオキサアザトリシクロデカン骨格および側鎖のベンジル基に由来すると考えられる。

また、SYK-40 は cAMP 試験において δ 作動活性を示した ($EC_{50} = 8.0$ nM, $E_{max} = 39\%$)。 δ 受容体作動薬については TAN-67¹²⁾ および SNC-80¹³⁾ 発見以後今までいくつかの化合物の報告例があるが、いずれも *in vivo* での活性が不十分で有り、 δ 受容体の生体内での詳細な役割は未だに解明されていない。また、SNC-80 はけいれんなどの副作用が問題とされていたが²¹⁾、AZD2327²²⁾、ADL5747²³⁾、KNT-127²⁴⁾ などはけいれん等の副作用を示さないと報告されており、化合物由来の薬理作用の差が存在することが知られている。

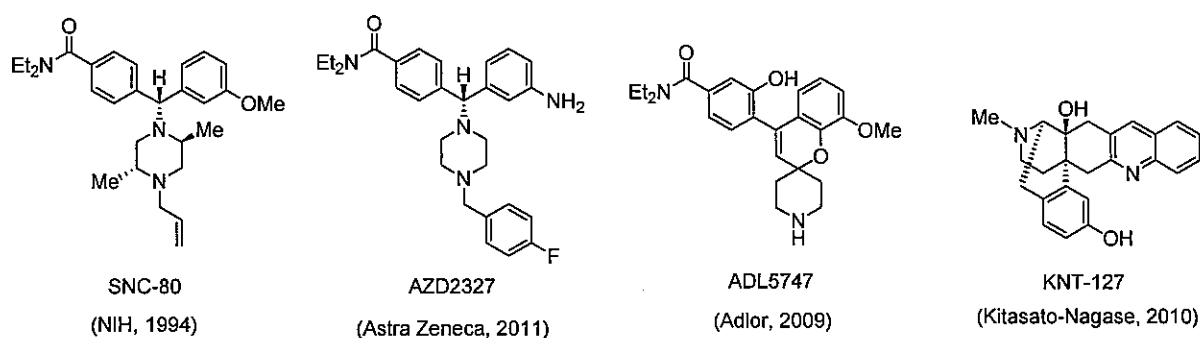
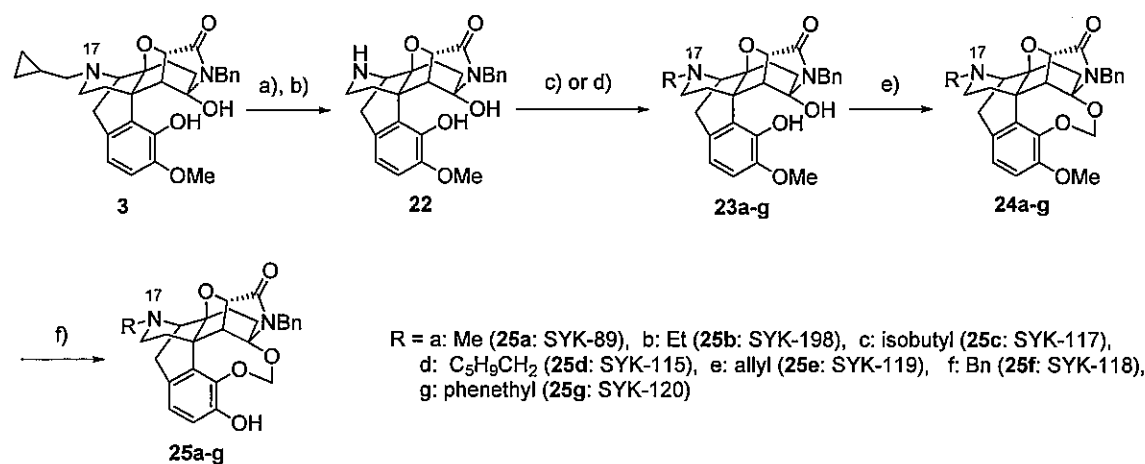


Figure 12 代表的なオピオイド δ 受容体選択的作動薬

このような理由から新たな骨格を持った δ 選択的作動薬は、 δ 受容体の生体内での機能解明のためのツールとして有用であると考えられる。そこで、モルヒネ様副作用の無い強力な鎮痛薬の開発と、 δ 受容体の機能解明を指向して、SYK-40 の誘導体合成に着手した。

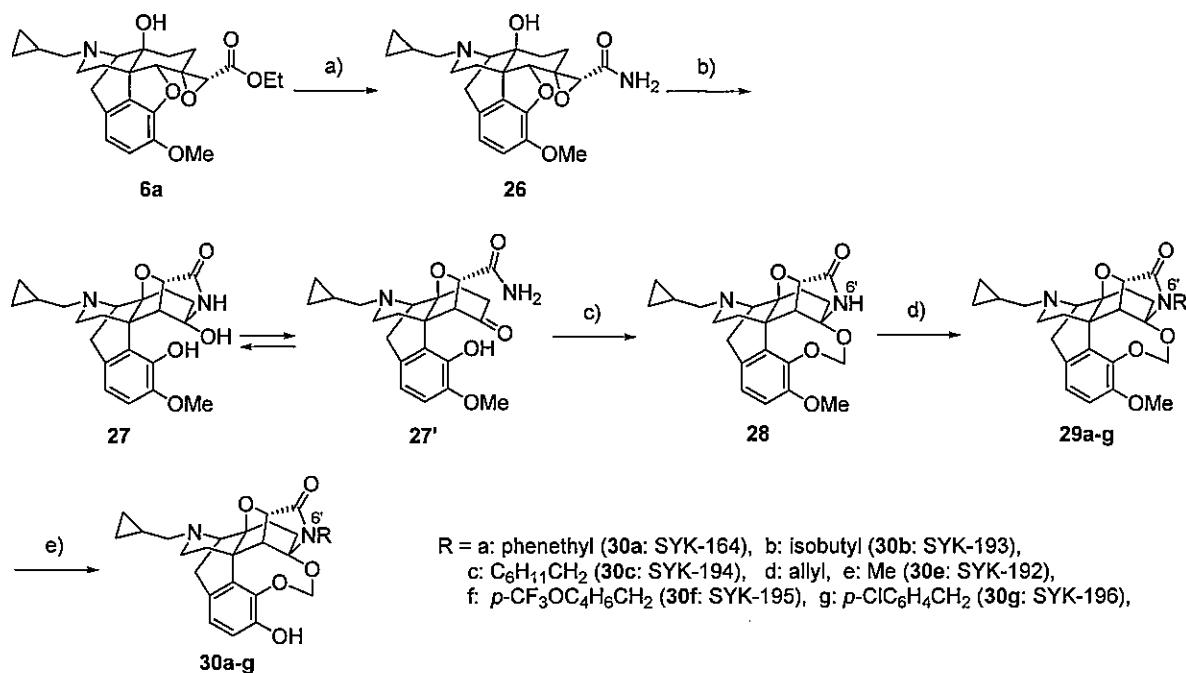
SYK-40 の 17 位窒素上置換基、6'位窒素置上換基および 3 位ヒドロキシ基を変換した化合物を合成したので以下に示す。

まず初めに、種々の 17 位窒素上置換誘導体を合成することとした。17 位のシクロプロピルメチル基を有する第三級アミン体 **3** を、Troc 化とそれに続く亜鉛-酢酸による脱 Troc 化により第二級アミン体 **22** とした。その後 S_N2 反応または還元的アルキル化により、種々の置換基を 17 位窒素に導入し、高希釈条件によりメチレン架橋を導入し、三臭化ホウ素による脱メチル化を行うことで **25** とした (Scheme 11)。



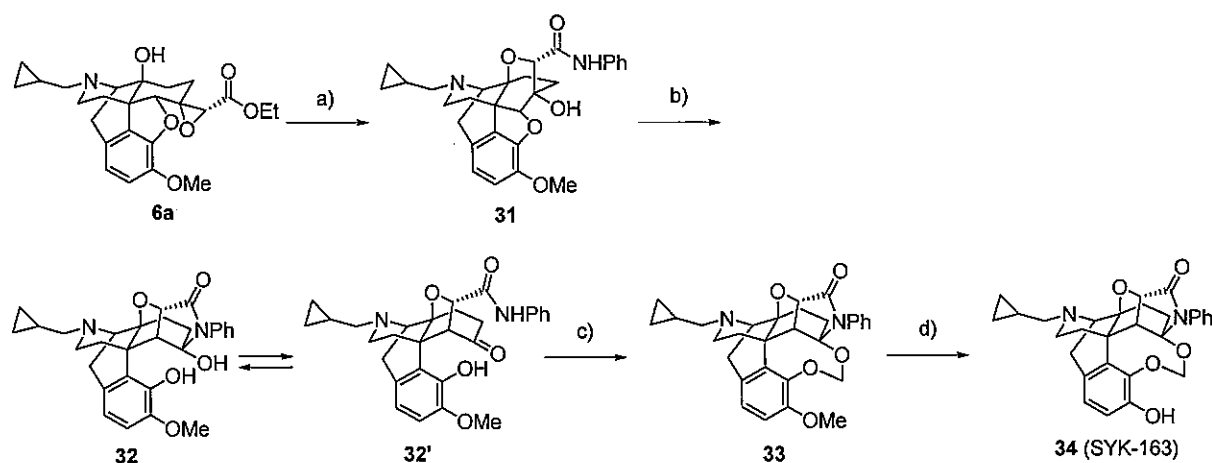
Scheme 11. Reagents and conditions: (a) TrocCl, K_2CO_3 , $\text{Cl}_2\text{HCCHCl}_2$, 150°C ; (b) Zn, AcOH, rt, 80% (2 steps); (c) ($\text{R}'\text{CH}_2 = \text{R}$) $\text{R}'\text{CHO}$, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH, $\text{ClH}_2\text{CCH}_2\text{Cl}$, 74%-quant.; (d) RBr , NaHCO_3 , DMF, rt, 48%-92%; (e) CH_2BrCl , K_2CO_3 , DMF (0.0004 M), rt, 69%-98%; (f) BBr_3 , CH_2Cl_2 , rt, 74%-95%.

次に 6'位アミド窒素に種々の置換基を導入した誘導体の合成を行った。化合物 **6a** をアンモニア水によりアミド化後、転位反応の条件に附したところ平衡混合物として **27** および **27'** が得られた。平衡混合物のままメチレン架橋導入の反応条件に附すと、メチレン架橋体 **28** に収束した。その後、 S_N2 反応で **28** の 6'位窒素に種々置換基を導入し、三臭化ホウ素による脱メチル化を行うことで化合物 **30** とした (Scheme 12)。



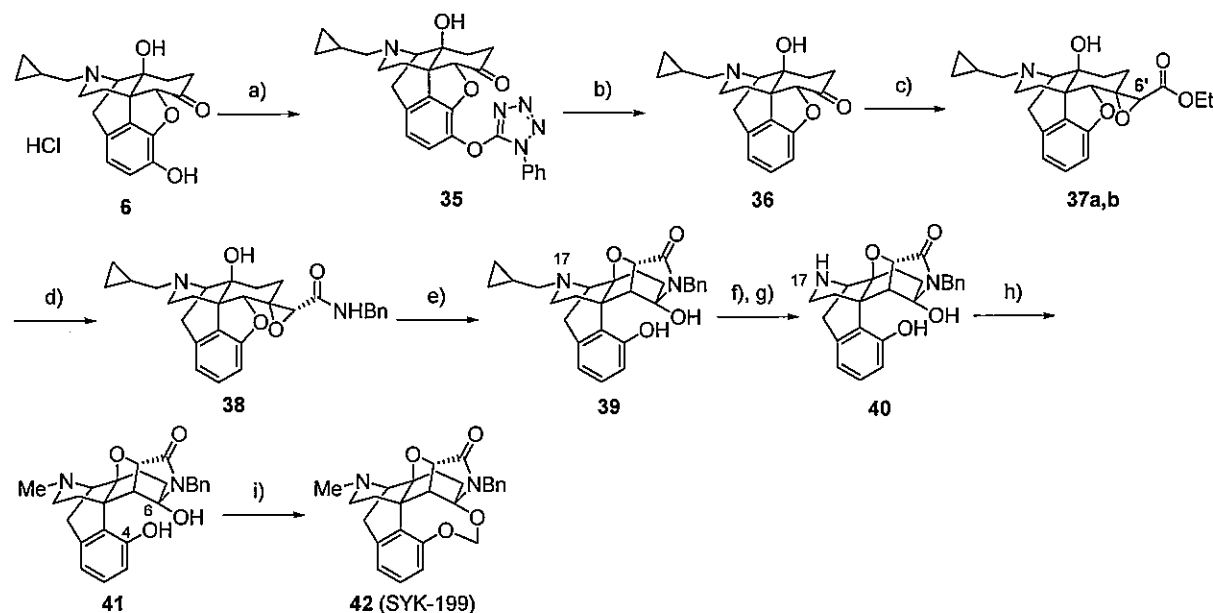
Scheme 12. Reagents and conditions: (a) 25% NH_3 aq, EtOH, rt, 73%; (b) $t\text{-BuOK}$, $t\text{-BuOH}$, reflux, quant.; (c) CH_2BrCl , K_2CO_3 , DMF (0.0004 M), rt, 93%; (d) RX , NaH , DMF, rt. 52%-87%; (e) BBr_3 , CH_2Cl_2 , rt, 27%-91%.

また、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応では合成できない N -フェニルアミド体 **34** は、以下のように合成した。すなわち、化合物 **6a** をリチウムフェニルアミドと共に加熱することで、アミド化と分子内環化を同時に行い化合物 **31** とし、続いて転位反応を行うことで平衡混合物 **32** および **32'** とした。得られた平衡混合物はメチレン架橋導入後、脱メチル化を行うことで化合物 **34** とした (Scheme 13)。



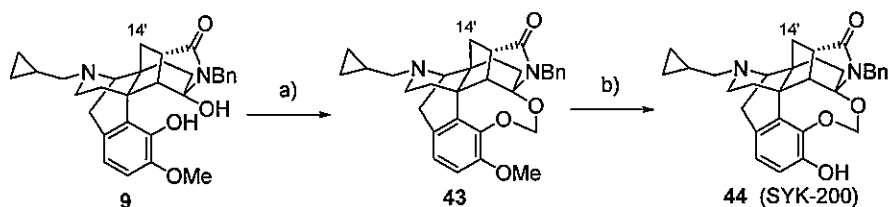
Scheme 13. Reagents and conditions: (a) PhNH_2 , $n\text{-BuLi}$, THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ to reflux, 73%; (b) NaH , CPME, reflux, 72%; (c) CH_2BrCl , K_2CO_3 , DMF (0.0004 M), rt, 73%; (d) BBr_3 , CH_2Cl_2 , rt, 89%.

更に、3 位ヒドロキシ基の受容体結合における影響を調べるために、3 位 H 体を合成した。ナルトレキソン(4)の 3 位ヒドロキシ基をフェニルテトラゾール化した後、加水素分解し化合物 36 とした。その後 Darzens 反応を行いジアステレオマー体 37a,b とした。これらの化合物の 6' の立体は化合物 6a,b の立体から推定した。その後 37a のアミド化、環化および転位反応を行い化合物 39 とした。得られた 39 の 17 位窒素上のシクロプロピルメチル基を除去した後メチル化し、4,6 位ヒドロキシ基をメチレン架橋して化合物 42 とした (Scheme 14)。



Scheme 14. Reagents and conditions: (a) 5-Cl-1-Ph-1*H*-tetrazole, K_2CO_3 , DMF, rt, 94%; (b) Pd/C, H_2 , AcOH, 40 °C, 73%; (c) $ClCH_2COOEt$, NaH, THF, rt, 58% (37a), 25% (37b); (d) $BnNH_2$, *n*-BuLi, THF, -78 °C, 66% (from 37a); (e) *t*-BuOK, *t*-BuOH, reflux, 46%; (f) TrocCl, K_2CO_3 , $Cl_2HCCHCl_2$, 150 °C; (g) Zn, AcOH, rt, 42% (2 steps); (h) Paraformaldehyde, $NaBH(OAc)_3$, AcOH, 76%; (i) CH_2BrCl , K_2CO_3 , DMF (0.0004 M), rt, quant.

14'位の酸素原子がメチレンになった時の薬理作用に与える影響を調べるため、14'位を酸素からメチレンに変換した化合物 44 を化合物 9 から同手法により合成した (Scheme 15)。

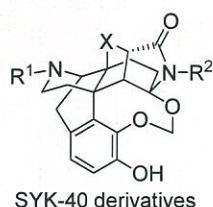


Scheme 15. Reagents and conditions: (a) CH_2BrCl , K_2CO_3 , DMF (0.0004 M), rt, quant., 60%; (b) BBr_3 , CH_2Cl_2 , rt, 34%.

第四節 ジオキシメチレン基を有する SYK-40 およびその誘導体の薬理評価結果

前節で合成したジオキシメチレン基を有する SYK-40 誘導体の一部についてオピオイド受容体結合試験および cAMP 試験を行い、 μ 、 δ 、 κ のそれぞれの受容体に対する親和性および作動活性を評価した。

Table 3 SYK-40 およびその誘導体の受容体結合試験結果

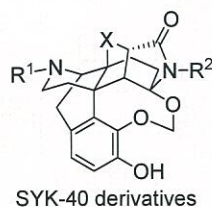


Compounds	R ¹	R ²	X	Affinity K _i ; nM			Selectivity	
				δ	μ	κ	μ/δ	κ/δ
SYK-40	CPM	Bn	O	0.313	3.14	5.14	10	16
SYK-89	Me	Bn	O	1.94	23.3	200	12	103
SYK-117	isobutyl	Bn	O	7	186	119	27	17
SYK-119	allyl	Bn	O	1.23	68.4	56.6	56	46
SYK-115	C ₅ H ₉ CH ₂	Bn	O	24.4	315	119	13	4.9
SYK-118	Bn	Bn	O	160	>1000	264	>6.3	1.7
SYK-120	phenethyl	Bn	O	2.6	45.9	588	18	230
SYK-192	CPM	Me	O	N.T.	N.T.	N.T.		
SYK-163	CPM	Ph	O	0.534	4.61	1.69	8.6	3.2
SYK-164	CPM	phenethyl	O	1.16	1.75	1.94	1.5	1.7
SYK-200	CPM	Bn	CH ₂	N.T.	N.T.	N.T.		

CPM; cyclopropylmethyl N.T.; not tested

ほとんどの化合物が δ 受容体に高い親和性と μ/δ 比において 10 倍以上の選択性を示した。また、R¹ 置換基が allyl の SYK-119 は μ/δ 比で 56 倍、R¹ 置換基が phenethyl の SYK-120 は κ/δ 比で 230 倍の高い選択性を示した。また、R² 置換基は Bn 基から Ph 基に変換 (SYK-163) しても親和性と選択性同程度であったが、Bn から phenethyl 基の変換 (SYK-164) は δ 受容体の親和性と選択性は大きく低下した (Table 3)。

Table 4 SYK-40 およびその誘導体の cAMP 試験結果



Compounds	R ¹	R ²	X	EC ₅₀ ; nM (Emax)		
				δ	μ	κ
SYK-40	CPM	Bn	O	8.0 (39%)	N.D. (-1.4%*)	56 (21%)
SYK-89	Me	Bn	O	204 (89%)	421 (102%)	N.D. (45%*)
SYK-117	isobutyl	Bn	O	103 (75%)	N.D. (0.99%*)	N.D. (23%*)
SYK-119	allyl	Bn	O	14 (27%)	N.D. (0.38%*)	N.D. (29%*)
SYK-115	C ₅ H ₉ CH ₂	Bn	O	N.T.	N.T.	N.T.
SYK-118	Bn	Bn	O	N.T.	N.T.	N.T.
SYK-120	phenethyl	Bn	O	121 (102%)	N.T.	N.T.
SYK-192	CPM	Me	O	N.D. (25%*)	N.D. (1.6%*)	39 (41%*)
SYK-163	CPM	Ph	O	1.7 (78%)	N.D. (1.3%*)	76 (41%*)
SYK-164	CPM	phenethyl	O	103 (75%)	N.D. (0.99%*)	N.D. (23%*)
SYK-200	CPM	Bn	CH ₂	N.D. (4.9%)	N.D. (-1.2%*)	N.D. (8.9%*)

CPM; cyclopropylmethyl N.T.; not tested

Control: SNC80(δ) 14 nM (100%), DAMGO(μ) 10nM(100%), U-69593(κ) 39nM(100%)

N.D.; not determined *; シグモイド曲線が得られなかったため、最高試験用量(10μM)におけるEmax値を記載 cAMP試験は共同研究先にて行われた

Emax(δ)=102%を示した SYK-120 を除き、SYK-40 誘導体の作動活性は全体的に弱く、δ 受容体部分作動活性を示した。また、ほとんどすべての化合物はμ、κ 受容体拮抗作用を示した。また 14'位を酸素からメチレンに変換した SYK-200 は、δ 受容体への作動活性は消失した (Table 4)。

δ 受容体の親和性、選択性、作動活性が全てが良好であった化合物は R¹ 側鎖が CPM、R² 側鎖が Ph の SYK-163 であった。

第五節 小括

誘導体合成の過程においてオキサアザトリシクロデカン骨格を与える新規転位反応を発見し、得られた化合物 3 がオピオイド受容体に結合親和性を示した。化合物 3 をリードとして SYK-40 を合成し薬理評価試験を行ったところ、SYK-40 は δ 受容体選択的な親和性を示した。しかし、SYK-40 およびその誘導体は δ 作動活性が低かったため、さらなる δ 作動活性の向上を指向した薬物設計が必要である。

C

C

第二章

SYK-40 誘導体の作動活性向上を指向した
SYK-201 誘導体の合成と薬理評価結果

C

C

第一節 序論

前章で述べたように、 κ 作動薬 KNT-63 の誘導体合成の過程で、オキサアザトリシクロデカン骨格を有する転位化合物 **3** を見出した。新規な骨格を有する化合物 **3** はオピオイド受容体に中程度の親和性を示したため、本化合物をリードとして、ジオキシメチレン基を有する SYK-40 を設計合成した。合成した SYK-40 およびその誘導体は δ 受容体に対する高い親和性と中程度の選択性を示す一方で、作動活性は低く、多くが部分作動薬であった。そこで更なる作動活性の向上を指向して新たな誘導体を設計・合成することとした。

筆者らの研究室では、以前代表的な δ 選択的拮抗薬である NTI と非ペプチド性 δ 受容体作動薬 TAN-67¹²⁾ の構造を基に δ 選択的作動薬 SN-28²⁵⁾、KNT-127²⁴⁾ を設計・合成している。これは NTI が δ 受容体に対し拮抗作用を示すのは 4,5 位のエーテル結合部位が作動活性を誘導する受容体の構造変化を阻害する立体障害になっているという仮説が基となっており、構造をスリム化することにより、 δ 受容体拮抗薬である NTI の構造から SN-28 や KNT-127 が合成された (Figure 13)。実際合成された SN-28 と KNT-127 は δ 受容体への選択性はそのままに、非常に高い作動活性を示した。

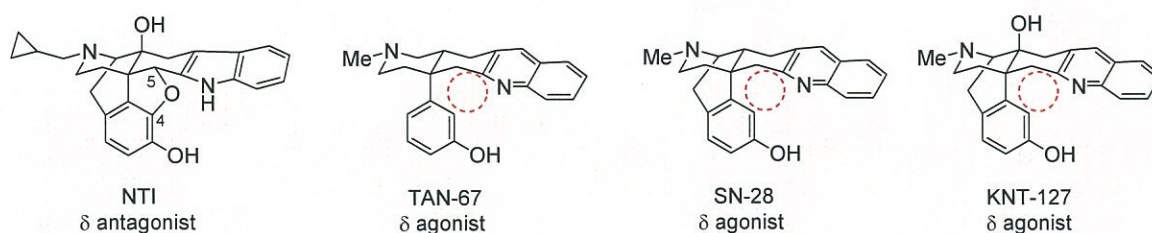


Figure 13 δ 受容体選択的作動薬 SN-28 および KNT-127 の設計

筆者はこの時の知見を基に SYK-40 誘導体の作動活性向上を指向した化合物設計を行った。すなわち、前章にて合成した SYK-40 誘導体もまたジオキシメチレン部位が作動活性発現を妨げる立体障害になっているのではないかと考え、ジオキシメチレン基を有さない化合物の設計と合成を行うこととした (Figure 14)。

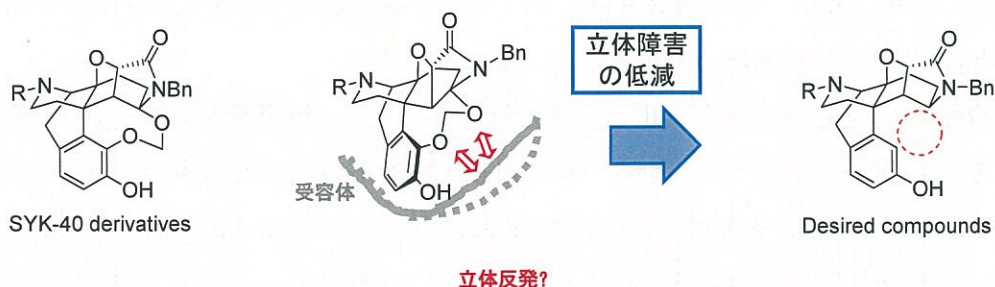
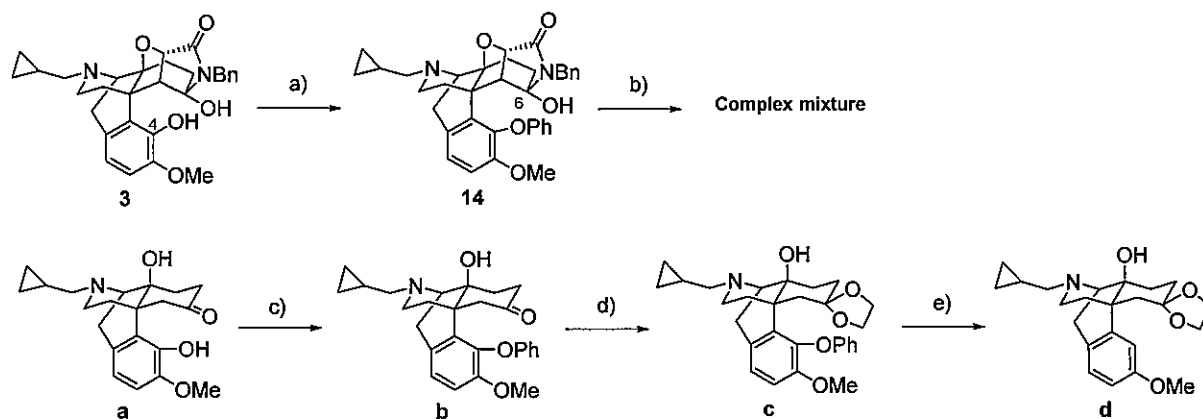


Figure 14 SYK-40 を基としたジオキシメチレン基を有さない化合物の設計

第二節 4,6 位デヒドロキシ化と SYK-201 およびその誘導体の合成

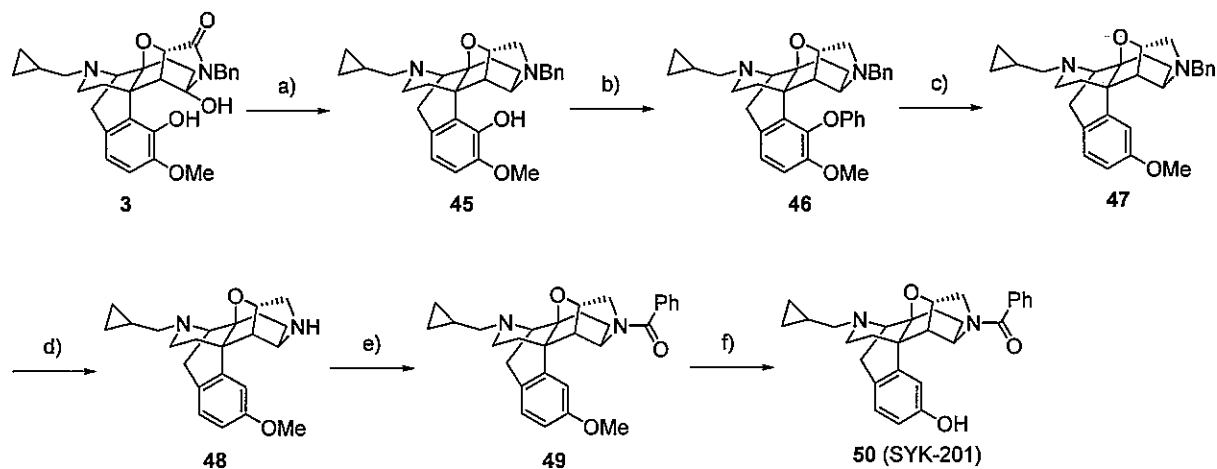
SYK-40 誘導体の作動活性の向上を指向し、ジオキシメチレン基を有さない化合物を合成することとした。そこでまず前章で行った 4 位のヒドロキシ基除去の条件検討について、再び精査することとした。化合物 3 の 4 位ヒドロキシ基を直接 Ullmann 反応でフェノキシ化した後に Birch 還元すると生成物は複雑な混合物となったが、粗生成物の NMR を精査するとわずかに 4 位フェノキシ基が除去されたと推察される 3 置換ベンゼンのピークが現れていることに気付いた。一般にモルヒナン誘導体の 4 位の脱フェノキシ化は非常に高収率で進行することが知られている (a→b→c→d) (Scheme 16)²⁰。従って、化合物 14 を基質とした場合に複雑な混合物を与えてしまうのは、6 位炭素上のアミドアルコール構造に由来するとの仮説を立てた。



Scheme 16. Reagents and conditions: (a) PhBr, Cu, K₂CO₃, pyridine, reflux, 80%; (b) Na, NH₃, toluene, -78 °C; (c) PhBr, Cu, K₂CO₃, pyridine, reflux, 84%; (d) *p*-TsOH, HOCH₂CH₂OH, toluene, reflux, 92%; (e) Na, NH₃, toluene, -78 °C, 67%.

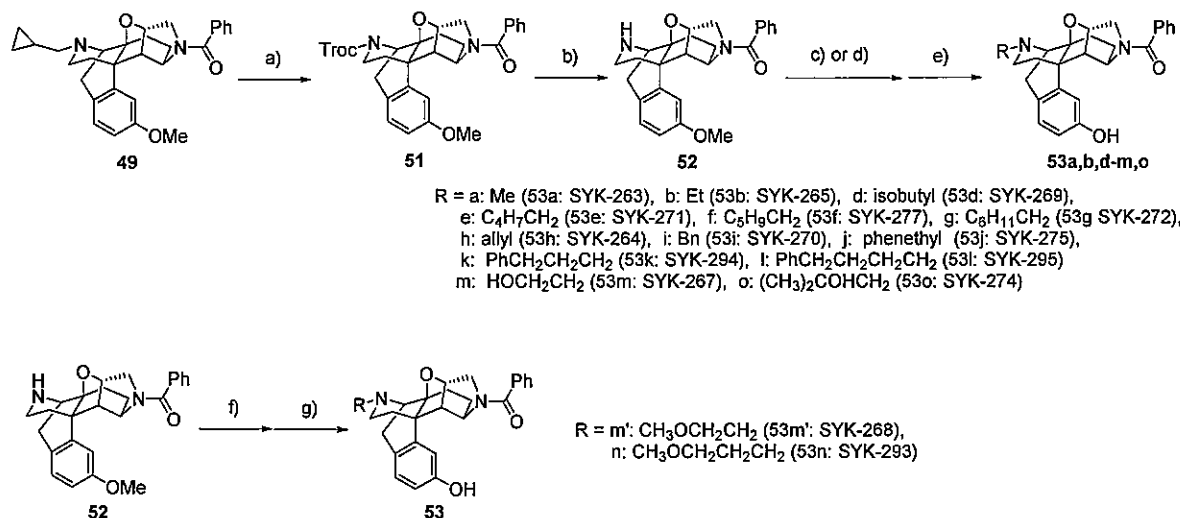
そこでアミドアルコール構造を Birch 還元で分解しない構造にした後、脱フェノキシ化を試みることにした。まず、化合物 3 を種々のヒドリド還元条件に附したところ、ボラン還元を行うと定量的に化合物 45 が得られることがわかった。

45 のヒドロキシ基をフェノキシ化した化合物 46 には、一電子還元で不安定であろうと推測したアミドアルコールはない。実際、46 に対し金属ナトリウムを改良した試薬であるナトリウムシリカゲル²⁶⁾を用いた Birch 還元条件に附したところ、良好な収率で化合物 47 が得られた。得られた化合物 47 を脱ベンジル化、ベンゾイル化、脱メチル化することで 50 (SYK-201)とした (Scheme 17)。



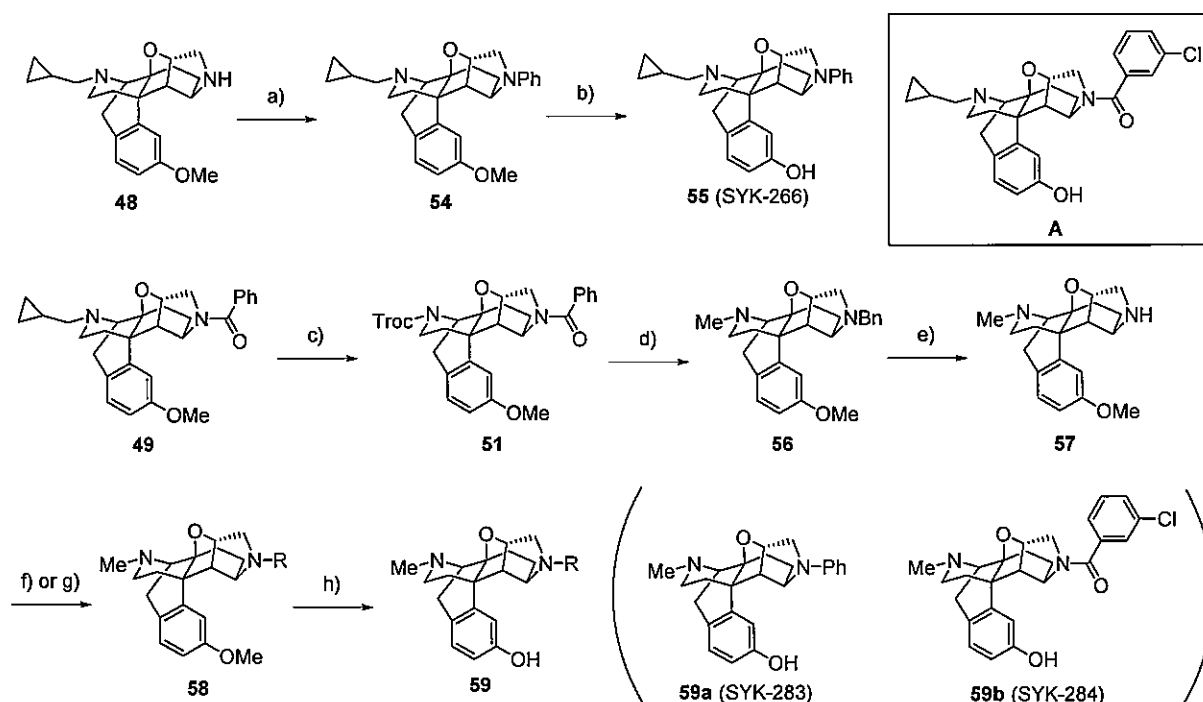
Scheme 17. Reagents and conditions: (a) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, reflux, 94%; (b) PhBr, Cu, K_2CO_3 , pyridine, reflux, 98%; (c) NaSG(I), $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, THF, rt, 90%; (d) Pd/C, H_2 , EtOH, 40 °C, 86%; (e) $(\text{PhCO})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 82%; (f) BBr_3 , CH_2Cl_2 , rt, 39%.

SYK-201 に関しても 17 位窒素、および 6' 位窒素に種々の置換基を導入した化合物を合成することにした。すなわち、17 位窒素の Troc 化とそれに続く脱 Troc 化、17 位窒素の $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応による 17 位窒素への置換基導入後に三臭化ホウ素による脱メチル化を行うことで 17 位窒素置換基を変換した化合物 53 とした (Scheme 18)。



Scheme 18. Reagents and conditions: (a) TrocCl, K_2CO_3 , $\text{Cl}_2\text{HCCHCl}_2$, 150 °C; (b) Zn, AcOH, rt, 70% (2 steps); (c) RX, K_2CO_3 , DMF, rt-80 °C; (d) $(\text{R}'\text{CH}_2 = \text{R}) \text{R}'\text{CHO}$, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH, $\text{ClH}_2\text{CCH}_2\text{Cl}$; (e) BBr_3 , CH_2Cl_2 , rt, 40%-88% (2 steps from 52); (f) RX, K_2CO_3 , DMF, rt; (g) dodecanethiol, *t*-BuOK, DMF, 150 °C, 50%-93% (2 steps from 52).

また、SYK-40 誘導体にて 6'位にフェニル基を有する SYK-163 が良好な結果を与えたので、本骨格においても 6'位にフェニル基を有する **55** および **59a** を合成した。また、共同研究先で合成・薬理評価された化合物 **A** が良好な δ 作動活性を示したため、同様の置換基を 6'窒素側鎖に有する化合物 **59b** も合成した。すなわち化合物 **48** を Buchwald-Hartwig クロスカップリングで 6'位第二級アミンをフェニル化した後、三臭化ホウ素で脱メチル化して化合物 **55** とした。また、化合物 **51** を水素化アルミニウムリチウムで還元後、脱ベンジル化、6'位への置換基の導入、三臭化ホウ素による脱メチル化を行い化合物 **59** とした (Scheme 19)。

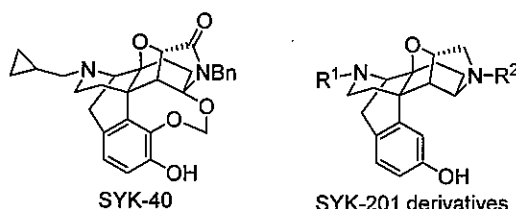


Scheme 19. Reagents and conditions: (a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, BINAP, PhBr, *t*-BuONa, toluene, 80 °C, 46%; (b) BBr_3 , CH_2Cl_2 , rt, 47%; (c) TrocCl, K_2CO_3 , $\text{Cl}_2\text{HCCHCl}_2$, 150 °C; (d) LiAlH_4 , THF, rt, 51% (2 steps from **49**); (e) Pd/C, H_2 , AcOH, 50 °C, 44%; (f) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, BINAP, PhBr, *t*-BuONa, toluene, 80 °C, 66% (**58a**); (g) *m*-Chlorobenzoyl chloride, Et_3N , CH_2Cl_2 , rt; (h) BBr_3 , CH_2Cl_2 , rt, 73% (**59a** from **58a**), 60% (**59b** from **57**; 2steps).

第三節 SYK-201 およびその誘導体の薬理評価結果

前節で合成した 4,6 位にヒドロキシ基を有さない SYK-201 誘導体の一部について cAMP 試験およびオピオイド受容体結合試験を行い、 μ 、 δ 、 κ のそれぞれの受容体に対する作動活性および親和性を評価した。

Table 5 SYK-201 およびその誘導体の cAMP 試験結果



Compounds	R ¹	R ²	EC ₅₀ , nM (Emax)		
			δ	μ	κ
SYK-40			8.0 (39%)	N.D. (-1.4%*)	56 (21%)
SYK-201	CPM	benzoyl	0.34 (127%)	N.D. (3.9%*)	N.D. (2.9%*)
SYK-263	Me	benzoyl	0.43 (94%)	5.9 (103%)	50 (96%)
SYK-264	allyl	benzoyl	0.43 (73%)	N.D. (2.2%*)	N.D. (4.2%*)
SYK-269	isobutyl	benzoyl	3 (99%)	N.D. (15%*)	98 (19%)
SYK-270	Bn	benzoyl	50 (91%)	321 (40%)	N.D. (16%*)
SYK-271	cyclobutylmethyl	benzoyl	0.52 (99%)	N.D. (33%*)	10 (42%)
SYK-275	phenethyl	benzoyl	0.61 (100%)	5.3 (109%*)	404 (56%)
SYK-293	MeOCH ₂ CH ₂ CH ₂	benzoyl	1.4 (120%)	22 (55%*)	N.D. (23%*)
SYK-294	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂	benzoyl	8.4 (113%)	454 (70%*)	N.D. (29%*)
SYK-295	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	benzoyl	25 (121%)	263 (75%)	N.D. (23%*)
SYK-266	CPM	Ph	2.8 (46%)	N.D. (14%*)	7.5 (23%)
A	CPM	<i>m</i> -Cl-benzoyl	0.1 (99%)	N.D. (8.9%*)	N.D. (19%*)
SYK-283	Me	Ph	2.2 (85%)	9.5 (111%)	304 (22%)
SYK-284	Me	<i>m</i> -Cl-benzoyl	0.54 (96%)	9.8 (113%)	401 (22%)

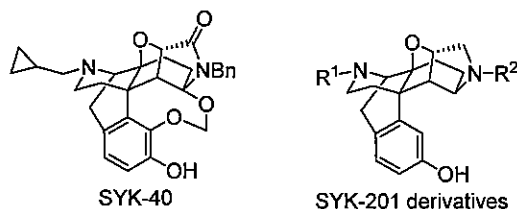
CPM; cyclopropylmethyl N.T.; not tested Control: SNC80(δ) 14 nM (100%), DAMGO(μ) 10nM(100%), U-69593(κ) 39nM(100%)

N.D.; not determined *; シグモイド曲線が得られなかったため、最高試験用量(10 μ M)におけるEmax値を記載 cAMP試験は共同研究先にて行われ

SYK-201 誘導体は SYK-40 と比べ大幅に δ 作動活性が向上し、完全作動薬と考えられる。特に化合物 A は EC₅₀=0.1 nM (Emax = 99%) と非常に高い δ 作動活性を示した。また、多くの化合物は μ および κ 受容体に対しては拮抗薬であったが、R¹ 置換基が Me 基である化合物 (SYK-263, 283, 284) は μ および κ 受容体に対しても作動活性を示した (Table 5)。

このことから筆者が立案した「SYK-40 誘導体のジオキシメチレン部位が δ 受容体作動活性発現を妨げる立体障害になっている。」という仮説は支持された。

Table 6 SYK-201 およびその誘導体の受容体結合試験結果



Compounds	R ¹	R ²	Affinity K _i , nM			Selectivity	
			δ	μ	κ	μ/δ	κ/δ
SYK-40			0.313	3.14	5.14	10	16
SYK-201	CPM	benzoyl	0.274	0.325	1.21	1.2	4.4
SYK-263	Me	benzoyl	0.301	0.383	31.3	1.3	104
SYK-264	allyl	benzoyl	0.109	0.833	2.54	7.6	23
SYK-269	isobutyl	benzoyl	0.76	4.48	6.25	5.9	8.2
SYK-270	Bn	benzoyl	8.06	36.6	20.7	4.5	2.6
SYK-271	cyclobutylmethyl	benzoyl	0.283	0.854	3.07	3	3.6
SYK-275	phenethyl	benzoyl	0.458	0.548	34.1	1.2	74
SYK-293	MeOCH ₂ CH ₂ CH ₂	benzoyl	0.368	3.94	20.3	11	55
SYK-294	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂	benzoyl	0.766	10	164	13	214
SYK-295	PhCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	benzoyl	0.75	7.37	646	9.8	860
SYK-266	CPM	Ph	0.72	0.157	0.546	0.22	0.546
A	CPM	<i>m</i> -Cl-benzoyl	0.475	0.405	1.56	0.85	3.3
SYK-283	Me	Ph	N.T.	N.T.	N.T.		
SYK-284	Me	<i>m</i> -Cl-benzoyl	N.T.	N.T.	N.T.		

CPM; cyclopropylmethyl N.T.; not tested

R¹ 置換基が Bn である SYK-270 を除き SYK-201 誘導体は SYK-40 誘導体と同様に強い δ 親和性を示した。一方で、ほとんどの誘導体が μ 受容体や κ 受容体にも高い親和性を示し、結果として選択性は低下した。また、例外的に R¹ 置換基がフェニルプロピル基および、フェニルブチル基である SYK-294 および SYK-295 は μ/δ 比は SYK-40 と同等以上で、かつ κ/δ 比で 100 倍を超える選択性を示した。δ 受容体に対して完全作動薬であったものの EC₅₀ は SYK-40 と同程度に低く、また、μ 受容体に対しても弱い作動活性を有していた (Table 6)。

第四節 小括

SYK-40 誘導体が高い親和性と中程度の選択性を示しながらも低い作動活性が問題となっていたことから、「ジオキシメチレン基が受容体との相互作用を阻害する立体障害となっている」という仮説を立案し、4,6 位のヒドロキシ基を除去した化合物 SYK-201 とその誘導体を合成した。

得られた SYK-201 誘導体は cAMP 試験において SYK-40 誘導体と比較して大幅な δ 作動活性の向上が見られ完全作動薬として働いた。一方で、受容体結合試験における δ 選択性は大きく低下したため、選択性を維持したまま作動活性を向上させる化合物設計が必要と考えられる。



第三章

δ 受容体選択性向上を指向した SYK-399 の合成とその薬理評価結果



第一節 序論

第一章ではジオキシメチレン基を有する SYK-40 誘導体を、第二章では作動活性の向上を指向して 4,6 位のヒドロキシ基を除去した SYK-201 誘導体を合成した。それらの多くの化合物は δ 受容体に対して高い親和性を示したが、SYK-40 誘導体は中程度の δ 受容体選択性を示すものの作動活性が低く、SYK-201 は高い作動活性を示したが逆に δ 受容体への選択性は低下した。

SYK-40 誘導体から SYK-201 誘導体へ変換することで δ 受容体に対する大幅な作動活性の向上が見られたことから、前章で筆者が立案した「SYK-40 誘導体のジオキシメチレン基が受容体の作動活性発現を妨げる立体障害となっている」という仮説は支持されたと考えられるが、一方で消失した δ 受容体選択性を向上させるという新たな課題が生まれた。

第二節 ラクトン環を有する SYK-399 の合成とその薬理評価結果

SYK-40 と SYK-201 の構造を比較すると 2 つの点で異なっていることが解る。すなわち、ジオキシメチレン基の有無と、ピロリジン環中のカルボニル基の有無（ラクタム構造であるか環状構造アミンであるか）である。

筆者は「SYK-40 のジオキシメチレン基は作動活性発現を妨げる立体障害である」と考え SYK-201 を合成したが、4 位ヒドロキシ基を除去する合成上の都合からラクタムはボランによって還元されアミンへと変換せざるを得なかった。そこで筆者は「ラクタムのカルボニル基が δ 受容体選択性発現に重要な役割を果たしている」可能性があると考え、以下のような化合物 (SYK-399) を設計・合成した (Figure 15)。

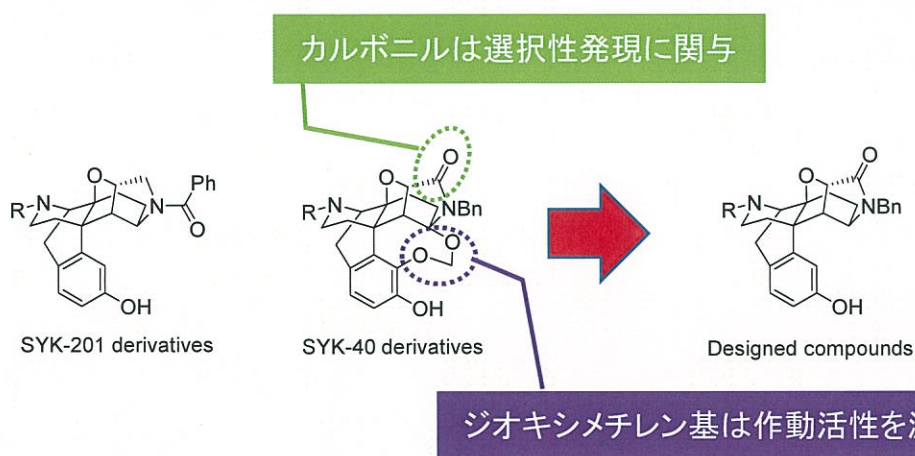
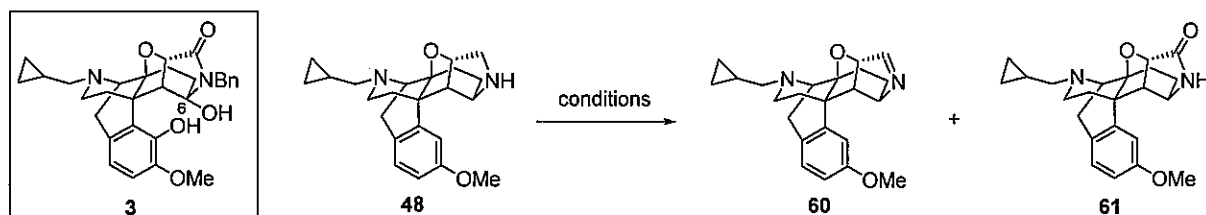


Figure 15 SYK-40・SYK-201 を基とした化合物の設計

4,6 位のヒドロキシ基が無く、ラクトン環のカルボニルを有する化合物は、中間体 3 の 6 位のヒドロキシ基を選択的に除去するか、第二級アミン 48 の酸化による合成が考えられるが、前者が立体障害などの理由から困難であったため後者の方法を検討することとした。種々の酸化剤と第二級アミン 48 を反応させたところ、 MnO_2 ²⁷⁾や PhIO ²⁸⁾を用いた時、高収率で安定なイミン体 60 が得られることが明らかとなった。そこでイミン体 60 が得られる条件において加温もしくは試薬の量を増やしてみたところ、中程度の収率であるものの目的のラクタム体 61 が得られた (Table 7)。

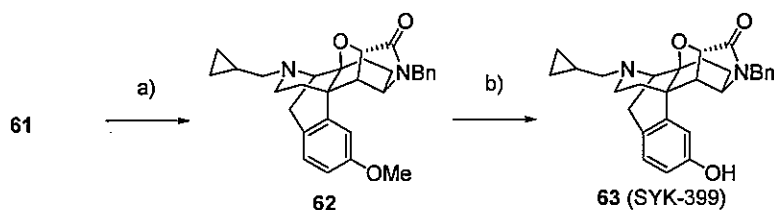
Table 7 第二級アミン 48 の酸化反応の条件検討



Entry	Reagent	eq.	Solvent	T[°C]	Time[hr]	Yield(60)	Yield(61)
1	MnO ₂	20	<i>t</i> -Amyl alcohol, H ₂ O	RT	72	90	Trace
2	MnO ₂	20	<i>t</i> -Amyl alcohol, H ₂ O	100	72	Trace	54
3	PhIO	1	CH ₂ Cl ₂	0	1	92	0
4	PhIO	4	CH ₂ Cl ₂	RT	1	8	54

本反応で予想外に得られたイミン体 60 は、6'位のアミンの α 位への置換基の導入を可能にする有用な合成中間体であると考えられる。

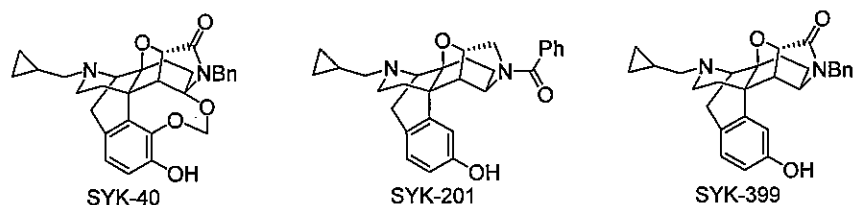
ラクタム体 61 は、その後アミドの側鎖にベンジル基を導入後、三臭化ホウ素による脱メチル化を行うことで設計化合物 63 (SYK-399) とした (Scheme 20)。



Scheme 20. Reagents and conditions: (a) BnBr, NaH, THF, rt, 75%; (b) BBr₃, CH₂Cl₂, rt, 40%.

今回合成した SYK-399 についてオピオイド受容体結合試験および cAMP 試験を行い、 μ 、 δ 、 κ のそれぞれの受容体に対する親和性および作動活性を評価した結果を SYK-40 と SYK-201 の薬理評価結果と合わせて示す (Table 8)。

Table 8 SYK-40、SYK-201 および SYK-399 の受容体結合試験および cAMP 試験結果



Compounds	Affinity (K_i , nM)			Selectivity		EC ₅₀ , nM (E _{max})*
	δ	μ	κ	μ/δ	κ/δ	δ
SYK-40	0.313	3.14	5.14	10	16	8.0 (39%)
SYK-201	0.274	0.325	1.21	1.2	4.4	0.34 (127%)
SYK-399	0.293	4.29	2.69	15	9.2	2.0 (69%)

*cAMP assay; Control: SNC80 14 nM (100%)

cAMP試験は共同研究先にて行われた

SYK-399 は SYK-40 および SYK-201 と比較して、オピオイド受容体結合試験において同程度の δ 親和性を示し、 δ 選択性 (μ/δ および κ/δ) は SYK-40 と同程度の約 10 倍の選択性を示した (Table 8)。

また cAMP 試験における作動活性においても、SYK-201 よりも低いものの SYK-40 以上の高い作動活性 (EC₅₀=2.0 nM, E_{max}=69%) を示した。過去の構造活性相関研究より、17 位の窒素置換基が CPM 基である化合物は E_{max} が低くなる傾向があり、拮抗薬となることが多い。SYK-399 の窒素置換基は CPM 基であることから、17 位窒素置換基を CPM からほかの置換基に変換することにより、E_{max} が向上する可能性があり、SYK-399 は非常に有望な化合物であると考えられる。

第三節 小括

SYK-40 誘導体および SYK-201 誘導体の薬理評価結果を基にジオキシメチレン基を有さず、かつラクタムのカルボニルを有する化合物 SYK-399 を設計・合成したところ、SYK-40 と同等の δ 受容体選択性と SYK-40 以上の δ 作動活性を有することがわかった。

SYK-399 が δ 受容体に対して選択性と作動活性を併せ持ち、SYK-40 誘導体および SYK-201 誘導体とは異なる *in vitro* プロファイルを示した。これらの *in vitro* プロファイルの異なる化合物群は、 δ 受容体の機能解明のツールとして有用であると考えられる。

また、SYK-399 は δ 受容体親和性・選択性・作動活性の面で非常にバランスの良い評価結果を示しており、モルヒネ様副作用の無い強力鎮痛薬の有望なリード化合物として、さらなる誘導体の合成が望まれる。

C

C

第四章

本骨格を利用したその他誘導体の合成



第一節 序論

前章までに SYK-40 誘導体、SYK-201 誘導体、SYK-399 などの異なる *in vitro* プロファイルを示す化合物を合成してきた。しかし、これらの誘導体の多くは窒素の側鎖置換基を変換したものであったので、本章ではその他の誘導体合成について示す。

第二節と第三節では *in vivo* での活性向上を指向した誘導体合成について示す。特に第二節では 15 位炭素へのフッ素原子およびヒドロキシ基の導入の検討について示す (Figure 16)。

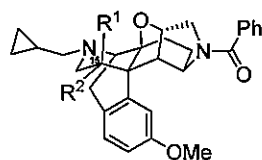


Figure 16 15 位に置換基を導入した化合物の設計

第三節では 14'位の酸素原子をメチレンへ変換した化合物の合成を示す (Figure 17)。

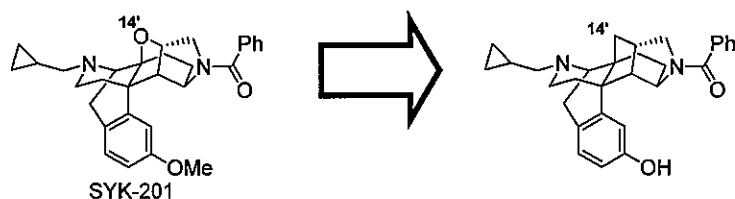


Figure 17 14'位のをメチレンに変換した化合物の設計

第四節では κ 受容体選択的作動薬を指向した誘導体合成について示す (Figure 18)。

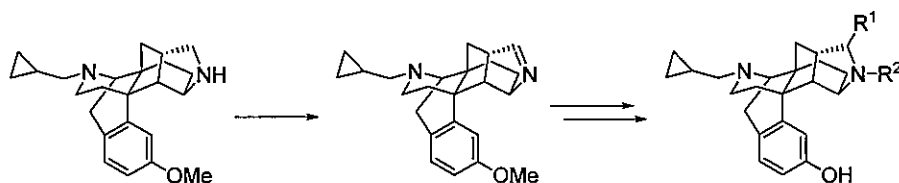


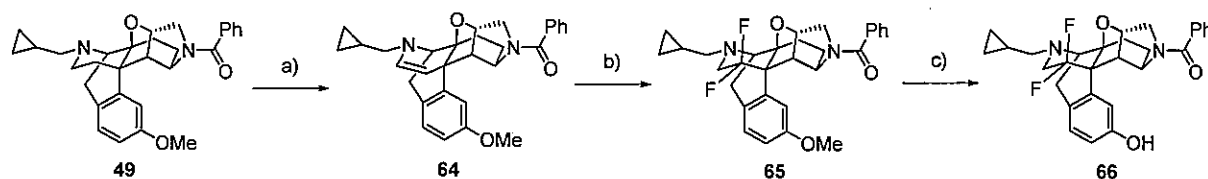
Figure 18 κ 受容体選択性を指向した化合物設計

第二節 SYK-201 の *in vivo* 活性の向上を指向した 15 位置換誘導体の合成

第二章で設計・合成した SYK-201 誘導体は非常に高い δ 受容体作動活性を有している一方で、共同研究先における検討から皮下投与における酢酸ライジング試験の鎮痛効果は低いことがわかった。また、*in vitro* の BBB (血液脳関門) 透過性試験の結果から SYK-201 の中枢移行性はとても低いという結果が得られたため、中枢移行性の低さが SYK-201 の弱い *in vivo* 活性の原因であると予想された。

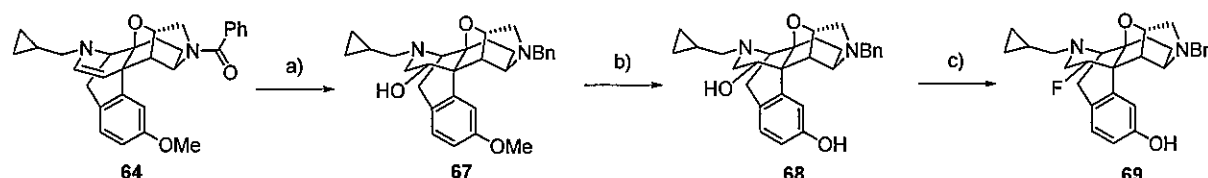
そこで 17 位塩基性窒素に注目し、15 位にフッ素やヒドロキシ基を導入した化合物の合成を試みた。これはフッ素の電子求引性による 17 位窒素の塩基性の低下や、ヒドロキシ基と 17 位窒素との分子内水素結合形成により、化合物の極性を下げ、BBB 透過性の向上を期待したものである。

化合物 49 に対して酢酸水銀を用いた酸化反応を行いエナミン体 64 とした²⁹⁾。得られたエナミン体に対して、NFSI でジフルオロ化し、生じたイミニウムを水素化ホウ素ナトリウムで還元して化合物 65 とした。ジフルオロ体 65 は三臭化ホウ素で脱メチル化することで化合物 66 とした (Scheme 21)。



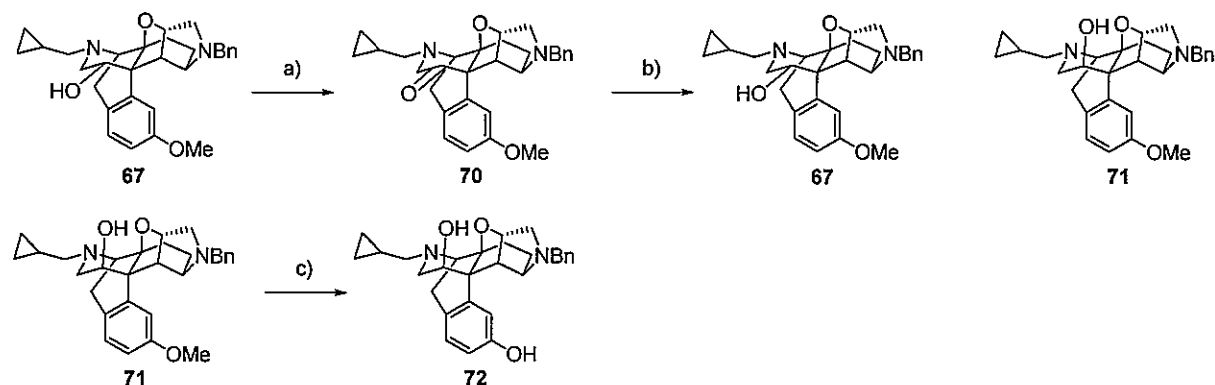
Scheme 21. Reagents and conditions: (a) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, AcOH , H_2O , reflux, 19%; (b) NFSI, THF, rt, then NaBH_4 , MeOH, rt, 26%; (c) BBr_3 , CH_2Cl_2 , rt, 48%.

また、エナミン 64 をヒドロホウ素化とそれに続く酸化を行うことで 15 位ヒドロキシ体 67 とした。得られたヒドロキシ体 67 は三臭化ホウ素で脱メチル化後、DAST を用いることで化合物 69 とした (Scheme 22)。



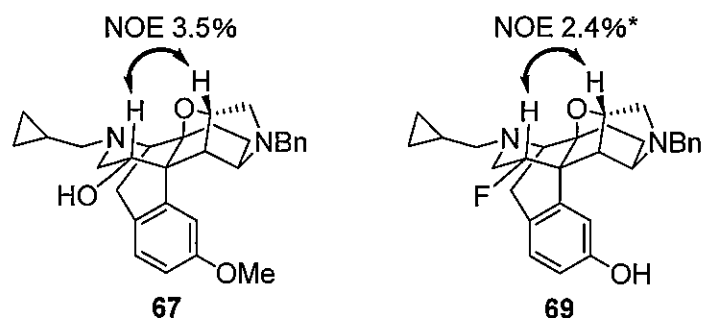
Scheme 22. Reagents and conditions: (a) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, reflux, then NaBO_3 , H_2O , rt, 43%; (b) BBr_3 , CH_2Cl_2 , rt, 74%; (c) DAST, THF, 0 °C, 71%.

化合物 **67** を Swern 酸化し、続いて水素化ホウ素ナトリウムで還元することで 15 位ヒドロキシ体 **67**, **71** を得た。得られた **71** は三臭化ホウ素で脱メチル化して **72** とした (Scheme 23)。



Scheme 23. Reagents and conditions: (a) (ClCO)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C, then Et₃N, rt, 70%; (b) NaBH₄, MeOH, rt, 18% (**67**), 45% (**71**); (c) dodecanethiol, *t*-BuOK, DMF, 150 °C, 39%.

化合物 **67** と **69** の 15 位におけるフッ素およびヒドロキシ基の立体配置は NOE スペクトルにより決定した (Figure 19)。



*スペクトルのピークが一部重なってしまったため概算値として記載

Figure 19 化合物 **67** と **69** の 15 位におけるフッ素およびヒドロキシ基の立体配置

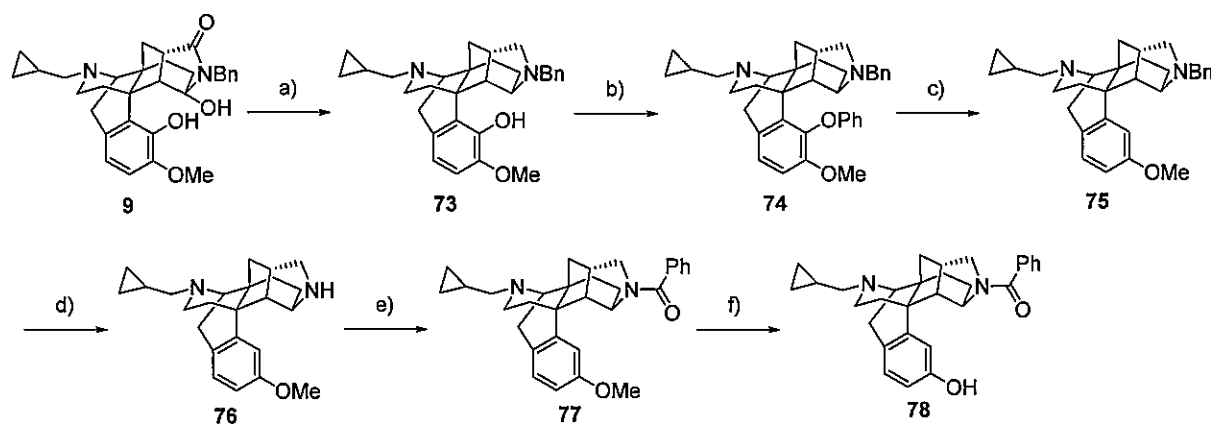
DAST を用いたヒドロキシ基のフッ素化反応は通常 S_N2 機構で進行することが知られている。しかし、モノヒドロキシ体 **68** からモノフルオロ体 **69** への変換では、立体保持で反応が進行した。これは、隣接基の窒素により一度アジリジニウム構造を経由して反応が進行したもの (2 回の立体反転による立体保持) と考えられる。

今後得られた化合物の薬理評価結果および BBB 透過性試験結果を基に更なる活性の向上を指向した誘導体合成を行う予定である。

第三節 SYK-201 の *in vivo* 活性の向上を指向した 14'-メチレン体の合成とその薬理評価結果³⁰⁾

本節では共同研究先にて行われた実験の結果について、参考として記載する。

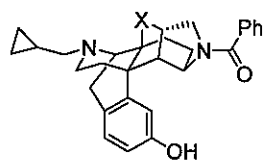
SYK-201 の *in vivo* 活性は低く、それは化合物の BBB 透過性が低いためであると推測している。そこで、SYK-201 の極性を低くすることで BBB 透過性を向上させようと考え、14'位の酸素原子をメチレンに変換することによる極性の低下を試みた。14'位メチレン体 78 は以下に示すスキームのように合成した。すなわち化合物 9 を 14'位酸素体と同様にボラン還元、Ullmann 反応、Birch 還元、脱ベンジル、ベンゾイル化、脱メチル化を行うことで化合物 78 とした (Scheme 24)。



Scheme 24. Reagents and conditions: (a) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, reflux, 94%; (b) PhBr, Cu, K_2CO_3 , pyridine, reflux, 98%; (c) NaSG(I), $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, THF, rt, 90%; (d) Pd/C, H_2 , EtOH, 40 °C, 86%; (e) $(\text{PhCO})_2\text{O}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 82%; (f) BBr_3 , CH_2Cl_2 , rt, 39%.

得られた化合物 78 は cAMP 試験において SYK-201 と同程度の δ 作動活性であったものの (78: $\text{EC}_{50} = 0.31 \text{ nM}$, $\text{Emax} = 93\%$; SYK-201: $\text{EC}_{50} = 0.54 \text{ nM}$, $\text{Emax} = 96\%$)、BBB 透過性が向上し、*in vivo* での鎮痛作用も大幅に向上した (Table 9)。 P_{app} は *in vitro* BBB 透過性試験における BBB 透過性の指標であり、数値が大きいほど BBB 透過性が高いことを示す。化合物 78 の評価結果より、14 位の酸素からメチレンへの変換は、*in vivo* 活性向上につながる重要な構造活性相関情報と考えられる。

Table 9 SYK-201 および化合物 78 の BBB 膜透過性および酢酸ライジング試験結果



No.	X	P _{app}	Acetic Acid Writting test
		(×10 ⁻⁶ cm/sec)	ED ₅₀ (mg/kg, s.c.)
SYK-201	O	2.4 (Low)	>10
78	CH ₂	18.5 (Good)	0.77

第四節 オキサザトリシクロデカン骨格を有する κ 受容体選択的リガンドを指向した化合物の設計と合成

前述のように、 κ 選択的作動薬 KNT-63 の誘導体合成の過程で発見したオキサザトリシクロデカン骨格を有する転位生成物から誘導化した化合物 SYK-40 が、 δ 受容体に対して高い親和性および選択性を示すことを見出した。そして、この知見を基に SYK-40 をリード化合物とした新規 δ 受容体作動薬の探索を展開してきた。

しかし、もともと SYK-40 は κ 受容体に対して選択性を有すると期待していた化合物である。SYK-40 が κ 受容体ではなく δ 受容体に対して高親和性を示した原因として、SYK-40 は KNT-63 と比べてアミド窒素が環に固定されることで側鎖の方向が上向きから横向きに変わってしまったためではないかと考えた (Figure 20)。

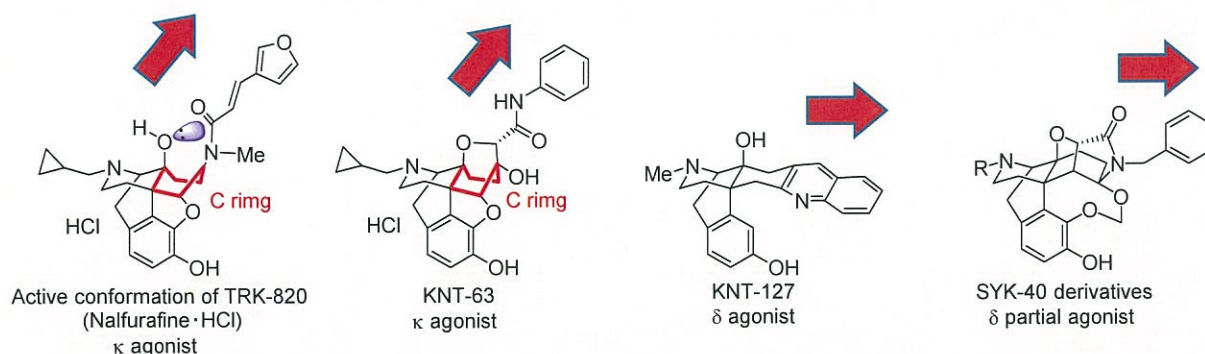


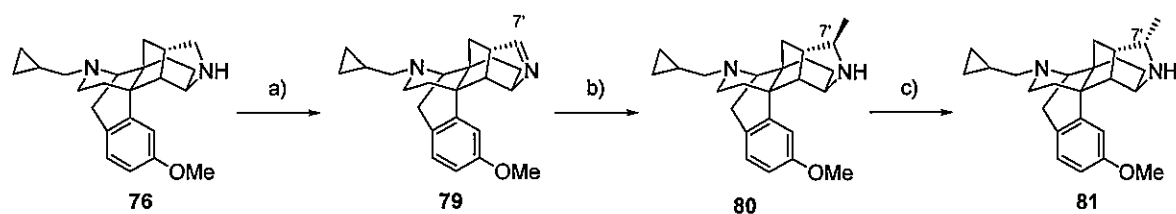
Figure 20 KNT-63、KNT-127 および SYK-40 の立体配座

κ 受容体に親和性を示すためには、TRK-820 の活性型立体配座や KNT-63 のように側鎖を C 環の上方に配向させる必要があると考えられる。そこで、前章において述べたイミン体 60 を利用し、6'位窒素の α 位に側鎖を導入することを考えた。6'位窒素の α 位に導入された側鎖は、SYK-40 誘導体の側鎖と比較して、C 環の上方に配向すると考えられるからである。

また、前節で述べたように 14'位は酸素原子であるよりメチレン基であるほうが、*in vivo* での活性が高いという知見が得られていたため、今回は 14'位が炭素であるイミン体を合成し、6'位窒素の α 位に官能基を導入することを計画した。

すなわち化合物 76 を PhIO で酸化しイミン体 79 とし、有機金属化合物と反応することを試みた。まずモデル反応としてメチルリチウムと反応させたところ、良好な収率で単一のジアステレオマーが得られた。これはイミン 79 に対して立体障害の少ない側から選択的に求核付加した β 体 80 であると推定している。TRK-820 や KNT-63 の側鎖の配向から、導入する側鎖の立体配置は β 体よりも α 体の方が好ましいと考えられたので、化合物 80 を PhIO によ

り再び酸化してイミンとした後、還元することで 81 とした (Scheme 25)。



Scheme 25. Reagents and conditions: (a) PhIO, CH₂Cl₂, rt, 74%; (b) MeLi, THF, -78 °C, 58%; (c) PhIO, CH₂Cl₂, rt, then NaBH₄, MeOH, rt, 56%.

このようにイミン体 79 に対し有機金属化合物を反応させることで 6'位窒素の α 位にアルキル側鎖を α 体選択的に導入することができることがわかった。また、その置換基の立体配置は酸化還元を経ることで β 体とすることが可能であった。

これらの知見を基にさらなる誘導体を合成する予定である。

総括

筆者は、選択的 κ 作動薬 KNT-63 の誘導体合成の過程で予期せぬ転位反応を発見した。その転位反応から得られたオキサアザトリシクロデカン骨格を有する化合物はオピオイド受容体に中程度の親和性を示した。そこで本化合物をリードとした誘導体合成に着手し、薬理評価プロファイルの異なる SYK-40 誘導体、SYK-201 誘導体および SYK-399 を見いだした。

SYK-40 誘導体はジオキシメチレン基を有する化合物であり、 δ 受容体に対し高い親和性と 10 倍程度の選択性を有する一方で、 δ 作動活性が低いという欠点があった。

そこで新たに「SYK-40 のジオキシメチレン部位が作動活性発現を妨げる立体障害になっている」という仮説の基、ジオキシメチレン基を有さない SYK-201 誘導体を設計・合成した。得られた SYK-201 誘導体は SYK-40 誘導体と同程度の δ 受容体親和性を示し、さらに、 δ 受容体に対する高い作動活性を示し、このことから前述の仮説は支持されたものと考えられる。しかし SYK-201 誘導体は SYK-40 が示していた δ 受容体に対する選択性は大きく低下したため、 δ 選択性を維持したまま作動活性を向上させる化合物設計が必要と考えられた。

SYK-40 と SYK-201 の構造の違いに着目してみると、ジオキシメチレン基の他にピロリジン環中のカルボニル基の有無という差が存在することが解る。「SYK-40 のジオキシメチレン基が作動活性発現を妨げる立体障害となっている」という仮説が正しいとすると、「カルボニル基の有無が δ 受容体選択性発現に重要な役割を果たしている」と考えられる。そこで SYK-40 のジオキシメチレン基を有さず、カルボニル基を有する化合物 SYK-399 を設計・合成した。得られた SYK-399 は SYK-40 と同程度の δ 受容体親和性と選択性および SYK-40 を超える δ 作動活性を示した。

このようにして得られた化合物群はそれぞれ異なる *in vitro* プロファイルを示し、 δ 受容体の機能解明のツールとして有用であると考えられる。また、SYK-399 はバランスのよい *in vitro* プロファイルを示し、モルヒネ様副作用の無い強力鎮痛薬の有望なリード化合物となることが期待される。

また、以上に述べた誘導体は酢酸ライジング試験において、その高い親和性に対し、満足のいく鎮痛作用をしめさなかった。そこで *in vivo* の活性向上を指向して種々の誘導体を合成した。その結果、14'位を酸素原子からメチレン基へ変換した化合物が BBB 透過性の向上とそれに付随した鎮痛活性向上を示したため、これら知見を基としたさらなる鎮痛活性向上を指向した誘導体合成が必要と考えられる。

実験の部

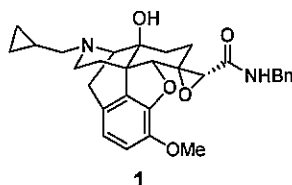
C

C

化合物合成法及び各種機器データ

各化合物の融点は、Yanako 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、Agilent VXR-300NMR・400NMR を使用して測定し、溶媒は重クロロホルム、重メタノール、重ピリジン、重 DMSO を用い、測定の基準値には重クロロホルム、重メタノール、重 DMSO はテトラメチルシランの 0.00 ppm、重ピリジンは 8.71 ppm を基準として補正した。質量スペクトルには JMS-700MAStation 及び 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 60F₂₅₄ (0.5 mm, 0.25 mm) を用いた。検出は、紫外線 (254 nm) 照射、及び硫酸を加えたリンモリブデン酸、ヨウ素による発色によって行った。カラムクロマトグラフィーは、関東化学社シリカゲル 60N (球状、中性) (particle size 40-50 µm, 40-100 µm) を用いた。

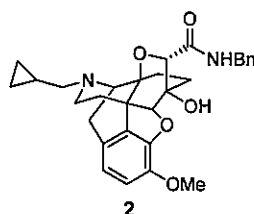
(5*R*,6*S*,6'*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-*N*-ベンジル-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-6,6'-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-メチルモルヒナン-6'-カルボキサミド (1)



アルゴン雰囲気下、ベンジルアミン (4.4 mL, 40 mmol) を THF (100 mL) に溶解し、-78 °C に冷却後 *n*-ブチルリチウム・ヘキサン溶液 (1.65 mol/L, 24.2 mL, 40 mmol) をゆっくりと加え、15 分攪拌した。その後 6a¹⁶⁾ (4.42 g, 10 mmol) の THF (50 mL) 溶液を 15 分かけて滴下し、1 時間攪拌した。反応液を氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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、白色アモルファスとして表題化合物 1 (4.97 g, 99 %) を得た。

化合物 1 のプロトン NMR の数値は文献値に一致した¹⁷⁾。

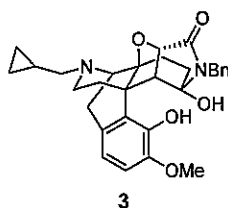
(5*R*,6*S*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-*N*-ベンジル-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-6-ヒドロキシ-3-メトキシ-8-オキサ-6,14-エタノールヒナン-7-カルボキサミド (2)



アルゴン雰囲気下、化合物 1 (400 mg, 0.80 mmol) を THF (20 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (50 % dispersion in mineral oil, 400 mg, 8.3 mmol) を加え、3 時間還流した。反応液を氷冷下、飽和塩化アンモニウム溶液にあげ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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、白色アモルファスとして表題化合物 2 (277 mg, 69 %) を得た。

化合物 2 のプロトン NMR の数値は文献値に一致した¹⁷⁾。

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-3*a*,11-ジヒドロキシ-10-メトキシ-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (3)



(A 法)

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60 % dispersion in mineral oil, 4.31 g, 110 mmol) を無水ヘキサンで洗浄し、シクロペンチルメチルエーテル (30 mL) に懸濁し、1 (4.32 g, 8.6 mmol) のシクロペンチルメチルエーテル (20 mL) 溶液を加え 3 時間還流した。反応液を氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物をメタノールで再結晶し白色結晶として表題化合物 3 (3.51 g, 81 %) を得た。

(B 法)

アルゴン雰囲気下、 1^{17}O (101mg, 0.20 mmol) を *t*-ブチルアルコール (2 mL) に溶解し、カリウム *t*-ブトキシド (224 mg, 2.0 mmol) を加え、1 時間還流した。反応液に氷冷下、2M 塩酸を加え酸性とした後、クロロホルム、炭酸カリウムを加え水層を pH = 11 とした。蒸留水を加えた後クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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、無色油状物として表題化合物 3 (89.4 mg, 89 %) を得た。

(C 法)

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60 % dispersion in mineral oil, 1.90 g, 48 mmol) をシクロペンチルメチルエーテル (15 mL) に懸濁し、2 (1.90 g, 3.8 mmol) のシクロペンチルメチルエーテル (15 mL) 溶液を加え 15 時間還流した。反応液を氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を精製後、メタノールで再結晶し白色結晶として表題化合物 3 (1.08 g, 57 %) を得た。

IR (KBr, cm^{-1}): 3338, 2933, 1689, 720.

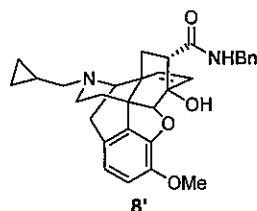
MS (ESI): m/z 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 503.2546. Found: 503.2530.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.02-0.14 (m, 2H), 0.40-0.58 (m, 2H), 0.87-1.00 (m, 2H), 1.32-1.42 (m, 3H), 1.63 (dd, $J = 7.8, 14.4$ Hz, 1H), 1.91 (dt, $J = 4.8, 12.6$ Hz, 1H), 2.10 (dt, $J = 3.0, 12.3$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 7.5, 12.6$ Hz, 1H), 2.63 (dt, $J = 3.6, 11.4$ Hz, 2H), 2.86 (dd, $J = 6.3, 18.6$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.40 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13-7.30 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.0, 4.5, 9.0, 27.3, 30.6, 31.2, 31.9, 42.0, 43.1, 43.5, 54.6, 55.5, 55.9, 59.9, 79.2, 82.2, 91.4, 109.1, 119.5, 126.4, 127.1, 128.2, 128.4, 130.0, 138.6, 140.5, 144.7, 170.4.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*R*)-*N*-ベンジル-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-6-ヒドロキシ-3-メトキシ-6,14-エテノモルヒナン-7-カルボキサミド (8')



アルゴン雰囲気下、7³¹) (402 mg, 0.83 mmol) を DMF (10 mL) に溶解し、炭酸カリウム (276 mg, 2.0 mmol) 、ヨウ化メチル (61.9 μ L, 1.0 mmol) を加え、遮光下室温で 24 時間攪拌した。その後ヨウ化メチル (20.6 μ L, 0.33 mmol) を加え 6 時間攪拌した。反応液を蒸留水にあけ、酢酸エチルで 3 回抽出し有機層を合わせ、蒸留水で 2 回洗浄した。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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より精製し、白色アモルファスとして表題化合物 8' (379 mg, 92%) を得た。

IR (KBr, cm^{-1}): 3376, 2922, 1638, 1499, 749, 698.

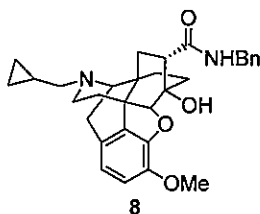
MS (ESI): m/z 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 499.2597. Found: 499.2584.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.06-0.21 (m, 2H), 0.43-0.57 (m, 2H), 0.76-0.90 (m, 1H), 1.65 (dd, $J = 6.0, 12.9$ Hz, 1H), 1.83 (dd, $J = 2.4, 13.2$ Hz, 1H), 2.00 (dt, $J = 5.7, 12.6$ Hz, 1H), 2.27-2.48 (m, 4H), 2.57 (dd, $J = 6.0, 9.6$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 4.8, 12.0$ Hz, 1H), 3.03-3.17 (m, 2H), 3.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.69-3.88 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.33 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.46-6.56 (m, 2H), 6.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19-7.35 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.4, 4.1, 9.4, 23.2, 30.0, 33.2, 42.9, 43.6, 43.9, 45.7, 47.4, 56.4, 57.1, 59.8, 76.0, 96.8, 112.9, 119.6, 127.3, 127.6, 128.2, 128.6, 129.0, 134.6, 136.4, 138.3, 141.8, 147.9, 172.6.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*R*)-*N*-ベンジル-17-(シクロプロピルメチル)-4,5 α -エポキシ-6 β -ヒドロキシ-3-メトキシ-6 α ,14 α -エタノールヒナン-7 α -カルボキサミド (8)



8' (99.7 mg, 0.20 mmol) をボンベンロール中メタノール (15 mL) に溶解し、パラジウム-活性炭素 (Pd 10%, 21.3 mg, 0.020 mmol) を加え、水素雰囲気下 (0.5 MPa) 50 °C で 24 時間攪拌した。反応液をセライトろ過後濃縮した。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より精製し、無色油状物として表題化合物 8 (89.6 mg, 90 %) を得た。

IR (Film, cm⁻¹): 3337, 2924, 1632, 1500, 1451, 731.

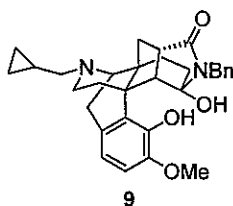
MS (ESI): *m/z* 501 [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): Calcd for C₃₁H₃₇N₂O₄ [M+H]⁺: 501.2753. Found: 501.2757.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.05-0.14 (m, 2H), 0.42-0.53 (m, 2H), 0.59-0.86 (m, 2H), 1.22-1.37 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 1H), 2.01-2.40 (m, 6H), 2.46-2.69 (m, 3H), 2.87 (ddd, *J* = 3.9, 11.4, 13.5 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.25 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 6.53 (br t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21-7.34 (m, 5H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 3.3, 4.1, 9.4, 22.2, 22.8, 28.9, 30.0, 35.0, 35.4, 43.7, 43.8, 45.4, 45.5, 56.4, 58.4, 59.8, 72.5, 95.6, 113.1, 119.5, 127.2, 127.6, 128.5, 128.8, 133.0, 138.5, 141.7, 146.5, 172.5.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bS*,11*cS*)-3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-3*a*,11-ジヒドロキシ-10-メトキシ-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-メタノナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (9)



化合物 3 の合成法 (A 法) に従い、化合物 1 の代わりに化合物 8 を用い、黄色油状物として表題化合物 9 (77%) を得た。

IR (Film, cm^{-1}): 3410, 2935, 1667, 1486, 1278, 733.

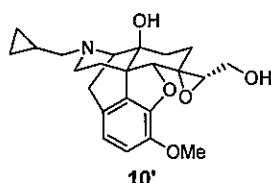
MS (ESI): m/z 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 501.2753. Found: 501.2752.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.02-0.18 (m, 2H), 0.37-0.56 (m, 2H), 0.71-1.07 (m, 3H), 1.20-1.64 (m, 4H), 1.73 (dt, $J = 4.8, 12.6$ Hz, 1H), 1.88-2.03 (m, 1H), 2.18-2.39 (m, 2H), 2.50-2.67 (m, 1H), 2.92 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 3.08-3.23 (m, 2H), 3.27-3.44 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.13-7.29 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.7, 9.5, 24.6, 30.5, 30.6, 32.6, 39.0, 42.0, 43.9, 44.2, 44.5, 55.4, 55.9, 56.8, 59.9, 92.5, 108.4, 119.4, 126.9, 128.1, 128.2, 129.0, 130.9, 139.3, 140.3, 144.6, 176.0.

(3'*R*,5*R*,6*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3'ヒドロキシメチル-3-メトキシスピロ[モルヒナン-6,2'-オキシラン]-14-オール (10')



アルゴン雰囲気下、化合物 6a (16.4 g, 36 mmol) を MeOH (200 mL) に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (6.85 g, 180 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。その後、反応液に水素化ホウ素ナトリウム (2.74 g, 73 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。その後 50% 酢酸水溶液を反応液に加えた後攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を MeOH にて再結晶し、無色針状結晶として表題化合物 10' (13.5 g, 94%) を得た。

Mp 140 $^{\circ}\text{C}$.

IR (KBr, cm^{-1}): 3388.

MS (FAB): m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

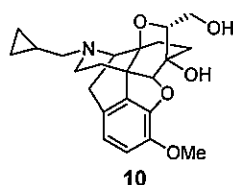
HR-MS (FAB): Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400.2124 Found: 400.2133.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.10-0.15 (m, 2H), 0.16-0.58 (m, 2H), 0.78-0.90 (m, 1H), 1.52-1.66 (m, 4H), 1.70-1.77 (m, 1H), 2.17-2.26 (m, 2H), 2.30-2.43 (m, 2H), 2.63 (dd, $J = 6.5$,

18.0 Hz, 2H), 3.08 (d, $J = 19.5$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 4.5, 8.0$ Hz, 1H), 3.27-3.29 (m, 1H), 3.54-3.61 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.25 (s, 1H), 5.41 (br s, 1H), 6.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.7, 4.0, 9.3, 18.6, 22.8, 29.1, 33.1, 43.2, 48.4, 56.8, 59.4, 59.7, 59.8, 60.4, 61.7, 70.5, 91.9, 114.8, 118.7, 125.9, 130.4, 141.9, 146.7.

(5*R*,6*S*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-(シクロプロピルメチル)-6,14-エタノ-7-ヒドロキシメチル-3-メトキシ-8-オキサボルヒナン-6-オール (10)



アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60 % dispersion in mineral oil, 8.52 g, 210 mmol) を DMF (100 mL) に懸濁し、10' (12.9 g, 32 mmol) の溶液を加え 22 時間室温で攪拌した。反応液に氷冷下、2M 塩酸を加え、エーテルで洗浄後、水層に 4M 水酸化ナトリウムを加え中和した。その後、クロロホルムで 3 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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後、MeOH にて再結晶し、無色結晶として表題化合物 10 (10.2 g, 79 %) を得た。

MP 211 °C.

IR (KBr, cm^{-1}): 3375.

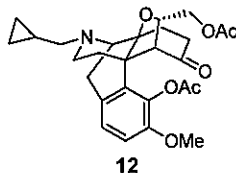
MS (FAB): m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (FAB): Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400.2124 Found: 400.2115.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 0.06-0.15 (m, 2H), 0.43-0.65 (m, 2H), 0.83-0.94 (m, 2H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.57-1.84 (m, 4H), 2.06 (dd, $J = 8.0, 13.0$ Hz, 1H), 2.24-2.44 (m, 3H), 2.66-2.71 (m, 1H), 2.75-2.80 (m, 2H), 3.18 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.82-4.04 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 2.4, 5.2, 8.6, 20.2, 24.5, 28.9, 34.6, 43.8, 46.7, 56.4, 56.7, 59.4, 61.9, 71.9, 73.2, 76.0, 94.6, 114.4, 119.8, 128.1, 132.7, 142.0, 147.4.

((4*R*,4*aR*,10*R*,10*aS*,12*S*)-5-アセトキシ-13-(シクロプロピルメチル)-6-メトキシ-3-オキソ-1,2,3,4,9,10-ヘキサヒドロ-10,4*a*-(イミノエタノ)-10*a*,4-(エポキシエタノ)フェノントレン-12イル)メチルアセテート (12)



化合物 3 の合成法 (A 法) に従い、化合物 1 の代わりに化合物 10 (799 mg, 2.0 mmol) を用い、平衡混合物 11 および 11' (704 mg) を得た。

アルゴン雰囲気下、無水酢酸 (2 mL) に得られた平衡混合物 (120 mg, 0.30 mmol) を加え 6 時間 60 °C で攪拌した。反応を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層をあわせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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、白色アモルファスとして表題化合物 12 (141 mg, 85 % from 10) を得た。

IR (Film, cm^{-1}): 2940, 1768, 1743, 1718, 1487, 1216, 1042, 753.

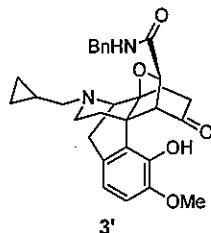
MS (ESI): m/z 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 484.2335 Found: 484.2334.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.06-0.19 (m, 2H), 0.45-0.63 (m, 2H), 0.84-1.02 (m, 1H), 1.28-1.44 (m, 1H), 1.64-1.81 (m, 1H), 1.91-2.28 (m, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.54-2.70 (m, 1H), 2.74 (dd, $J = 4.8, 12.6$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 6.6, 18.6$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 7.5, 12.0$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 3.6, 12.0$ Hz, 1H), 4.82 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 2.8, 4.9, 8.9, 20.8, 20.9, 26.7, 30.4, 31.4, 33.7, 43.4, 45.4, 54.0, 55.9, 59.7, 59.8, 64.5, 77.3, 82.0, 111.1, 125.6, 129.5, 132.0, 136.7, 149.5, 168.4, 170.5, 208.4.

(4*R*,4*aR*,10*R*,10*aS*,12*S*)-*N*-ベンジル-13-(シクロプロピルメチル)-5-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-オキソ-1,2,3,4,9,10-ヘキサヒドロ-10,4*a*-(エピミノエタノ)-10*a*,4-(エボキシメタノ)フェナントレン-12-カルボキサミド (3')



化合物 3 の合成法 (A 法) に従い、化合物 1 の代わりに化合物 1'¹⁷を用い、無色油状物として表題化合物 3' (91%) を得た。

IR (film, cm⁻¹): 3360, 2929, 1722, 1673, 1487, 1279, 754.

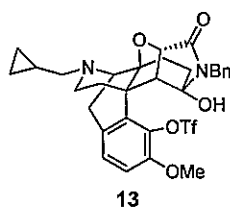
MS (ESI): *m/z* 503 [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): Calcd for C₃₀H₃₅N₂O₅ [M+H]⁺: 503.2546 Found: 503.2525.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.00-0.07 (m, 2H), 0.36-0.47 (m, 2H), 0.54-0.69 (m, 1H), 1.32 (dd, *J* = 2.1, 13.5 Hz, 1H), 1.82 (dt, *J* = 5.7, 12.3 Hz, 1H), 1.91-2.06 (m, 3H), 2.15 (dd, *J* = 6.6, 12.6 Hz, 1H), 2.30-2.66 (m, 3H), 2.77 (dd, *J* = 6.6, 18.3 Hz, 1H), 3.07 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.98 (s, 1H), 4.34 (dd, *J* = 4.8, 14.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.70 (dd, *J* = 7.2, 14.7 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H), 7.80-7.90 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 3.4, 4.0, 9.3, 27.0, 31.4, 32.2, 33.5, 42.5, 43.2, 45.4, 55.8, 56.0, 59.7, 60.8, 80.2, 84.1, 109.3, 118.1, 124.8, 127.3, 128.0, 128.5, 129.6, 138.0, 142.3, 144.9, 170.9, 207.7.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-3*a*-ヒドロキシ-10-メトキシ-11-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エボキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (13)



アルゴン雰囲気下、**3** (342 mg, 0.68 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (377 μ L, 2.7 mmol)、*N*-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (486 mg, 1.4 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあけ、クロロホルムで3回抽出し有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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より精製し、白色アモルファスとして表題化合物 **13** (384 mg, 89%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 3305, 2943, 1689, 1408, 1207, 757.

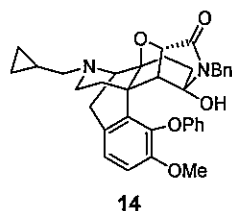
MS (ESI): m/z 635 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 635.2039. Found: 635.2068.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.02-0.14 (m, 2H), 0.41-0.58 (m, 2H), 0.62-0.78 (m, 1H), 0.85-1.00 (m, 1H), 1.32-1.66 (m, 4H), 1.95-2.17 (m, 2H), 2.27 (dd, $J = 7.2, 12.6$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 5.4, 12.6$ Hz, 1H), 2.70-2.79 (m, 1H), 2.92 (dd, $J = 6.6, 18.6$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.42 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.16-7.30 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.3, 4.3, 9.0, 27.6, 28.4, 30.9, 32.5, 41.8, 43.0, 43.7, 54.37, 54.41, 55.7, 59.9, 78.9, 81.8, 92.3, 111.3, 117.8 (q, $J = 320.0$ Hz), 127.4, 128.1, 128.5, 128.6, 130.5, 134.2, 135.2, 138.5, 149.1, 169.9.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-3-ヒドロキシ-10-メトキシ-11-フェノキシ-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (**14**)



アルゴン雰囲気下、**3** (553 mg, 1.1 mmol) をピリジン (5 mL) に溶解し、ブロモベンゼン (583 μ L, 5.5 mmol)、炭酸カリウム (456 mg, 3.3 mmol)、銅粉末 (69.9 mg, 1.1 mmol) を加え、還流下 24 時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、蒸留水にあけ、クロロホルムで3回抽出し有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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より精製し、無色油状物として表題化合物 **14** (510 mg,

80%) を得た。

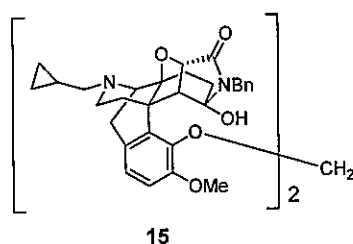
IR (film, cm^{-1}): 3314, 2934, 1687, 1487, 750.

MS (ESI): m/z 579 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 579.2859 Found: 579.2870.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.02-0.14 (m, 2H), 0.41-0.58 (m, 2H), 0.76-1.07 (m, 3H), 1.32-1.49 (m, 2H), 1.59 (dd, $J=7.8, 14.4$ Hz, 1H), 1.73 (dt, $J=5.1, 12.9$ Hz, 1H), 2.14 (dt, $J=3.3, 12.6$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J=7.2, 12.6$ Hz, 1H), 2.53-2.66 (m, 2H), 2.91 (dd, $J=6.6, 18.9$ Hz, 1H), 3.07-3.21 (m, 1H), 3.13 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.60-3.72 (m, 4H), 4.30-4.41 (m, 2H), 4.61 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 6.73-6.84 (m, 2H), 6.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.99-7.08 (m, 1H), 7.04 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.16-7.34 (m, 5H), 7.41-7.48 (m, 2H).
 ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.0, 4.5, 9.0, 27.4, 31.0, 31.2, 32.4, 42.1, 43.1, 43.6, 54.4, 55.3, 55.8, 59.8, 79.2, 82.1, 91.5, 111.2, 114.2, 122.3, 125.6, 127.1, 128.3, 128.6, 129.7, 130.4, 134.4, 137.9, 138.5, 150.8, 156.9, 170.1.

11,11'-(メチレンビス(オキシ))ビス((1*S*,1'*S*,3*aS*,3'*aS*,5*aS*,5'*aS*,6*R*,6'*R*,11*bR*,11'*bR*,11*cR*,11'*cR*)-3,3'-ジベンジル-14,14'-ビス(シクロプロピルメチル)-3*a*,3'*a*-ジヒドロキシ-10,10'-ジメトキシ-1,1',3,3',3*a*,3'*a*,4,4',5,5',6,6',7,7',11*c*,11'*c*-ヘキサデカヒドロ-4*H*-6,11*b*,6',11'*b*-ビス(イミノエタノ)-1,5*a*,1',5'*a*-ジエポキシナフト[1,2-*e*] [1',2'-*e*]ジインドール-2,2'-ジオン) (15)



アルゴン雰囲気下、化合物 3 (25.1 mg, 0.050 mmol) を DMF (1 mL) に溶解し、炭酸カリウム (20.7 mg, 0.15 mmol), ジプロモメタン (5.20 μL , 0.075 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を蒸留水にあげ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮、トルエン共沸した。得られた粗生成物を分取 TLC により精製し、無色油状物として表題化合物 15 (21.5 mg, 85 %) を得た。

IR (KBr, cm^{-1}): 3463, 2929, 1695, 1453, 1276.

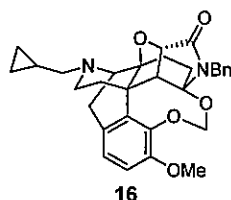
MS (ESI): m/z 1018 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{61}\text{H}_{69}\text{N}_4\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 1017.5014. Found: 1017.5027.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.03-0.17 (m, 4H), 0.42-0.60 (m, 4H), 0.72-1.01 (m, 4H), 1.17-1.51 (m, 6H), 1.54-1.71 (m, 2H), 1.90-2.36 (m, 6H), 2.57-2.75 (m, 4H), 2.83-2.98 (m, 2H), 3.11 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 3.32 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.53 (s, 6H), 3.72 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14-7.31 (m, 6H), 7.38-7.49 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.0, 4.5, 8.9, 27.1, 30.3, 31.1, 33.5, 41.9, 43.4, 43.5, 54.3, 55.0, 55.4, 59.8, 79.1, 82.1, 91.7, 99.4, 111.1, 124.4, 127.1, 128.1, 128.8, 129.7, 133.7, 138.6, 141.2, 149.7, 170.1.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-11-ベンジル-7-(シクロプロピルメチル)-1-メトキシ-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (16)



アルゴン雰囲気下、化合物 3 (25.1 mg, 0.050 mmol) を DMF (100 mL) に溶解し、炭酸カリウム (2.07 g, 15 mmol), ジブロモメタン (520 μL , 7.2 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮、トルエン共沸し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC により精製し、無色油状物として化合物 16 (16.8 mg, 66 %) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 2925, 1705, 1491, 1093, 730.

MS (ESI): m/z 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

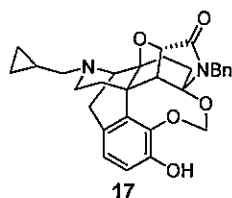
HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 515.2546. Found: 515.2556.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.06-0.19 (m, 2H), 0.44-0.63 (m, 2H), 0.90-1.12 (m, 2H), 1.27-1.41 (m, 2H), 1.46-1.65 (m, 2H), 1.93 (dt, J = 5.4, 12.9 Hz, 1H), 2.22-2.40 (m, 2H), 2.68-2.86 (m, 3H), 3.18-3.35 (m, 1H), 3.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.73-3.81 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.35 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.16-7.30 (m, 3H), 7.34-7.44 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.1, 4.8, 8.9, 22.1, 26.9, 30.5, 32.8, 42.1, 42.7, 43.1, 54.5,

55.85, 55.91, 59.9, 78.9, 82.6, 95.0, 96.4, 111.5, 124.5, 127.2, 128.3, 128.4, 128.8, 134.9, 138.1, 144.4, 150.3, 170.5.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-11-ベンジル-7-(シクロプロピルメチル)-1-ヒドロキシ-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (17)



アルゴン雰囲気下、化合物 16 (103 mg, 0.20 mmol) をジクロロメタン (7 mL) に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素・ジクロロメタン溶液 (1.00 mol/L, 1.0 mL, 1.0 mmol) を加え室温で 30 分撹拌した。氷冷下、反応液に飽和炭酸カリウム水溶液 (7 mL) を加え室温で 1 時間撹拌した。さらに、氷冷下 12M アンモニア水 (7 mL) を加え室温で 1 時間撹拌した。蒸留水を加え、クロロホルムで 3 回抽出し、有機層をあわせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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、無色油状物として表題化合物 17 (89.4 mg, 85 %) を得た。

得られた化合物 17 をカンファースルホン酸で塩化し、17·CSA (SYK-40) とした。

IR (film, cm^{-1}): 3287, 2925, 1695, 1453, 1092, 1027.

MS (ESI): m/z 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 501.2390. Found: 501.2382.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.03-0.20 (m, 2H), 0.41-0.62 (m, 2H), 0.86-1.16 (m, 2H), 1.21-1.72 (m, 4H), 1.89 (dt, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.20-2.40 (m, 2H), 2.58-2.83 (m, 3H), 3.23 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13-7.29 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.2, 4.6, 8.7, 22.9, 27.0, 30.4, 32.7, 41.9, 42.7, 43.0, 54.7, 55.7, 59.8, 78.9, 82.7, 95.2, 96.2, 116.1, 124.9, 127.2, 127.5, 128.2, 128.3, 133.7, 137.8, 143.0, 147.5, 170.8.

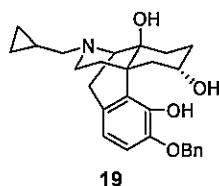
17·CSA (SYK-40)

Anal Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$: C 64.29; H 6.69; N 3.75. Found: C 64.27; H

6.73; N 3.81.

mp (dec): 208.0 °C.

(6*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-3-ベンゾキシ-17-(シクロプロピルメチル)-4,6 α ,14 β -トリヒドロキシ-モルヒナン (19)



アルゴン雰囲気下、化合物 18³²⁾ (2.30 g, 5.3 mmol) を THF (100 mL) に溶解し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (804 mg, 21 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。氷冷下反応液にアセトンを加え室温で 30 分攪拌し、濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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、無色油状物として表題化合物 19 (2.05 g, 88 %) を得た。

IR (film, cm⁻¹): 3409, 2926, 1482, 1221, 999, 755.

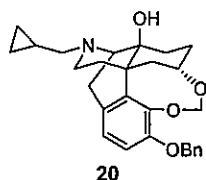
MS (ESI): *m/z* 436 [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): Calcd for C₂₇H₃₄NO₄ [M+H]⁺: 436.2488. Found: 436.2492.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.05-0.16 (m, 2H), 0.44-0.56 (m, 2H), 0.74-0.92 (m, 1H), 1.17-1.53 (m, 3H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.86-2.19 (m, 5H), 2.30 (dd, *J* = 6.9, 12.9 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 6.6, 12.9 Hz, 1H), 2.51-2.65 (m, 1H), 2.83-3.02 (m, 2H), 3.28-3.40 (m, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.32 (br s, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.29-7.43 (m, 5H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 3.8, 9.5, 25.5, 26.9, 28.0, 33.8, 35.1, 39.7, 44.5, 59.2, 60.6, 67.9, 69.4, 71.5, 110.1, 118.8, 127.8, 128.4, 128.6, 128.7, 130.2, 136.3, 143.8, 143.9.

(6*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-3-ベンゾキシ-17-(シクロプロピルメチル)-14β-ヒドロキシ-3,6α-エポキシメタノエポキシ-モルヒナン (20)



アルゴン雰囲気下、ブromocyclopropane (33.4 mL, 500 mmol) を DMF (1 L) に溶解し、炭酸カリウム (138.2 g, 1.0 mol) を加え攪拌した。室温で 19 (436 mg, 1.0 mmol) の DMF (5 mL) 溶液を 12 時間ごとに 5 回に分けて加え (1 mL×5)、さらに 12 時間攪拌した。反応液をセライトろ過後蒸留水にあげ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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より精製し、無色油状物として表題化合物 20 (178 mg, 40%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 3391, 2925, 1482, 1283, 1094, 753.

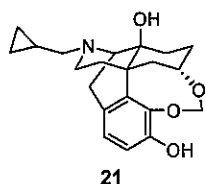
MS (ESI): m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 448.2488. Found: 448.2478.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.06-0.15 (m, 2H), 0.46-0.56 (m, 2H), 0.76-0.90 (m, 1H), 1.11-1.21 (m, 1H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.70-2.17 (m, 4H), 2.246 (dd, $J = 1.5, 14.4$ Hz, 1H), 2.248 (dt, $J = 3.3, 12.3$ Hz, 1H), 2.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.54 (dd, $J = 4.8, 12.0$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 6.3, 18.3$ Hz, 1H), 2.94 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.07-3.19 (m, 1H), 3.10 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 4.13 (br s, 1H), 4.996 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.000 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 7.24-7.44 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.7, 3.9, 9.5, 24.9, 27.7, 27.8, 35.1, 36.3, 40.0, 43.8, 59.3, 60.1, 70.0, 70.6, 75.5, 93.4, 111.7, 123.0, 127.2, 127.7, 128.2, 128.4, 137.3, 139.7, 140.8, 150.3.

(6*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-(シクロプロピルメチル)-3,14β-ヒドロキシ-3,6α-エポキシメタノエポキシ-モルヒナン (21)



アルゴン雰囲気下、20 (67.1 mg, 0.15 mmol) をメタノール (3 mL) に溶解し、10%パラジ

ウム-活性炭 (16.0 mg, 0.015 mmol) を加えた後水素置換し、室温で 12 時間攪拌した。反応液をセライトろ過後蒸留水にあげ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC により精製し、無色油状物として表題化合物 21 (64.7 mg, 75 %) を得た。

得られた化合物 21 をカンファースルホン酸で塩化し、21·CSA (SYK-114) とした。

IR (film, cm^{-1}): 3377, 2926, 1482, 1115, 978, 731.

MS (ESI): m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358.2018. Found: 358.2019.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.06-0.19 (m, 2H), 0.44-0.57 (m, 2H), 0.77-0.99 (m, 1H), 1.08 (dd, $J = 2.1, 13.5$ Hz, 1H) 1.32-1.44 (m, 1H) 1.72-1.98 (m, 3H), 2.09 (tt, $J = 3.9, 13.2$ Hz, 1H), 2.16-2.31 (m, 2H), 2.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.55 (dd, $J = 4.8, 12.0$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 6.3, 18.3$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 2.92-3.07 (m, 1H), 3.08 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 4.14 (br s, 1H), 4.91 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

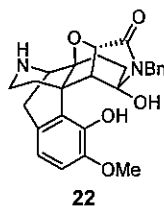
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.7, 3.9, 9.4, 25.0, 27.5, 27.7, 35.2, 36.0, 39.9, 43.8, 59.3, 60.2, 69.6, 76.1, 93.5, 113.1, 123.6, 127.0, 137.5, 138.2, 147.3.

21·CSA (SYK-114)

Anal Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$: C 60.89; H 7.53; N 2.37. Found: C 60.98; H 7.43; N 2.63.

mp (dec): 161.6 $^{\circ}\text{C}$.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-3-ベンジル-3*a*,11-ジヒドロキシ-10-メトキシ-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (22)



アルゴン雰囲気下、化合物 3 (787 mg, 1.6 mmol) を 1,1,2,2-テトラクロロエタン (30 mL) に溶解し、炭酸カリウム (865 mg, 6.3 mmol)、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (630 μL , 4.7 mmol) を加え 150 $^{\circ}\text{C}$ で 5 時間攪拌した。反応液を蒸留水にあげクロロホルムで 3 回抽出し、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物からシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィーにて過剰の試薬を除いた。得られた粗成生物を酢酸 (30 mL) に溶解し、亜鉛 (3.1 g, 47 mmol) を加え室温で 17 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濃縮、トルエン共沸した。その後、蒸留水を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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より精製し、白色固体として表題化合物 22 (563 mg, 80 %) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 3303, 2937, 1688, 1450, 1278, 754.

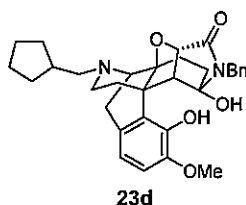
MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 449.2077. Found: 449.2069.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.88-1.03 (m, 1H), 1.22-1.44 (m, 3H), 1.46-1.66 (m, 2H), 2.53-2.76 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.25-3.45 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.37 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 30.3, 30.7, 32.9, 34.4, 36.4, 42.1, 43.2, 50.8, 55.9, 56.1, 79.7, 81.2, 91.4, 109.5, 119.5, 126.6, 127.2, 128.3, 128.4, 129.5, 138.4, 141.2, 145.4, 170.4.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-3-ベンジル-14-(シクロペンチルメチル)-3*a*,11-ジヒドロキシ-10-メトキシ-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (23d)



アルゴン雰囲気下、化合物 22 (224 mg, 0.50 mmol) を 1,2-ジクロロエタン (30 mL) に溶解し、シクロペンタンカルボアルデヒド (213 μL , 2.0 mmol)、酢酸 (240 μL , 4.0 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.06 g, 5.0 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷冷下 12M アンモニア水を加え室温で 30 分攪拌し、蒸留水を加えクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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より精製し、白色アモルファスとして表題化合物 23d (258 mg, 97 %) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 3388, 2949, 1685, 1488, 1279, 756.

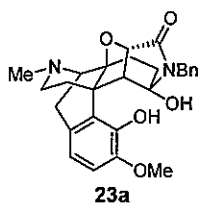
MS (ESI): m/z 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{32}H_{39}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 531.2859. Found: 531.2862.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.82-0.97 (m, 1H), 1.13-1.62 (m, 10H), 1.66-1.80 (m, 2H), 1.87 (dt, $J = 5.1, 12.6$ Hz, 1H), 1.91-2.09 (m, 1H), 2.16 (dt, $J = 3.3, 12.6$ Hz, 1H), 2.41-2.54 (m, 3H), 2.91 (dd, $J = 6.3, 18.3$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.38 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.685 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.694 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 3H), 7.36-7.44 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 25.1, 25.2, 28.9, 30.7, 31.2, 31.41, 31.44, 31.5, 38.2, 41.9, 43.2, 43.3, 55.7, 55.8, 55.9, 60.9, 79.2, 82.3, 91.5, 109.1, 119.6, 126.4, 127.1, 128.3, 128.4, 130.3, 138.6, 140.5, 144.6, 170.7.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-3-ベンジル-3*a*,11-ジヒドロキシ-10-メトキシ-14-メチル-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (23*a*)



化合物 23*d* の合成法に従い、シクロペンタンカルボアルデヒドの代わりにパラホルムアルデヒドを用い、白色アモルファスとして表題化合物 23*a* (定量的) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 3390, 2936, 1691, 1488, 1442, 1280, 708.

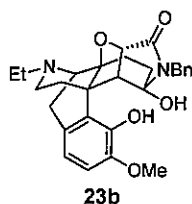
MS (ESI): m/z 463 $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{27}H_{31}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 463.2233. Found: 463.2210.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.84-1.02 (m, 1H), 1.31-1.47 (m, 3H), 1.55-1.66 (m, 1H), 1.87 (dt, $J = 5.1, 12.6$ Hz, 1H), 2.13 (dt, $J = 3.3, 12.3$ Hz, 1H), 2.34-2.49 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.86 (dd, $J = 6.3, 18.6$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.38 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.64-6.74 (m, 2H), 7.12-7.26 (m, 3H), 7.40 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 26.6, 30.4, 30.9, 32.1, 41.9, 42.3, 43.1, 44.7, 55.4, 55.9, 57.7, 79.2, 82.2, 91.4, 109.2, 119.4, 126.4, 127.0, 128.1, 128.4, 129.6, 138.5, 140.8, 145.0, 170.3.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-3-ベンジル-14-エチル-3*a*,11-ジヒドロキシ-10-メトキシ-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エボキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (23b)



化合物 23d の合成法に従い、シクロペンタンカルボアルデヒドの代わりにアセトアルデヒドを用い、白色アモルファスとして表題化合物 23b (99%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 3395, 2966, 2935, 1688, 1450, 1279, 751.

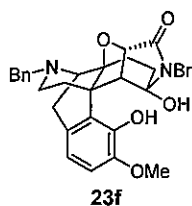
MS (ESI): m/z 477 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 477.2390 Found: 477.2408.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.84-1.02 (m, 1H), 1.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.32-1.47 (m, 3H), 1.56-1.76 (m, 1H), 1.89 (dt, $J = 5.1, 12.3$ Hz, 1H), 2.10 (dt, $J = 3.3, 12.3$ Hz, 1H), 2.46-2.68 (m, 3H), 2.85 (dd, $J = 6.3, 18.6$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.39 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13-7.27 (m, 3H), 7.37-7.44 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 12.9, 27.3, 30.9, 31.5, 32.3, 42.3, 43.4, 43.7, 48.7, 54.5, 55.8, 56.2, 79.4, 82.4, 91.8, 109.5, 119.8, 126.7, 127.4, 128.5, 128.7, 130.2, 138.9, 140.9, 145.1, 170.7.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-3,14-ジベンジル-3*a*,11-ジヒドロキシ-10-メトキシ-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エボキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (23f)



化合物 **23d** の合成法に従い、シクロペンタンカルボアルデヒドの代わりにベンズアルデヒドを用い、白色アモルファスとして表題化合物 **23f** (99%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 3402, 2934, 1685, 1488, 1279, 758.

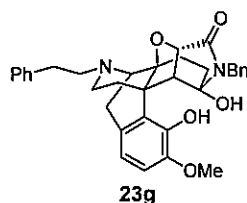
MS (ESI): m/z 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 539.2546. Found: 539.2550.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.82-0.98 (m, 1H), 1.25-1.42 (m, 3H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.90 (dt, $J = 5.4, 12.6$ Hz, 1H), 2.25 (dt, $J = 3.3, 12.3$ Hz, 1H), 2.45 (dt, $J = 4.5, 12.6$ Hz, 1H), 2.92 (dt, $J = 6.6, 18.6$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.38 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 7.13-7.34 (m, 6H), 7.35-7.44 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 29.1, 30.7, 31.1, 31.5, 41.9, 42.7, 43.3, 55.6, 55.7, 56.0, 59.3, 79.3, 82.4, 91.6, 109.1, 119.6, 126.3, 126.8, 127.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.6, 130.1, 138.6, 139.1, 140.5, 144.7, 170.7.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-3-ベンジル-3*a*,11-ジヒドロキシ-10-メトキシ-14-(2-フェネチル)-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (**23g**)



化合物 **23d** の合成法に従い、シクロペンタンカルボアルデヒドの代わりにフェニルアセトアルデヒドを用い、白色アモルファスとして表題化合物 **23g** (74%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 3389, 2934, 1685, 1488, 1279, 700.

MS (ESI): m/z 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

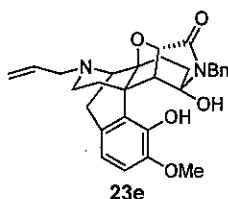
HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 553.2703. Found: 553.2684.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.84-1.00 (m, 1H), 1.33-1.49 (m, 3H), 1.62 (dd, $J = 7.8, 14.4$ Hz, 1H), 1.92 (dt, $J = 5.1, 12.6$ Hz, 1H), 2.19 (dt, $J = 3.3, 12.3$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 4.2, 12.3$ Hz, 1H), 2.68-2.86 (m, 4H), 2.91 (dd, $J = 6.3, 18.6$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.41 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H),

4.51 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.64-6.75 (m, 2H), 7.14-7.32 (m, 8H), 7.38-7.45 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 27.9, 30.6, 31.2, 31.8, 34.5, 42.0, 43.1, 43.5, 55.6, 56.0, 57.3, 79.2, 82.2, 91.4, 109.2, 119.6, 125.9, 126.2, 127.1, 128.27, 128.28, 128.4, 128.7, 129.9, 138.6, 140.4, 140.5, 144.7, 170.4.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*) -14-アリル-3-ベンジル-3*a*,11-ジヒドロキシ-10-メトキシ-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (23e)



アルゴン雰囲気下、化合物 22 (224 mg, 0.50 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (84.0 mg, 1.0 mmol)、臭化アリル (64.9 μL , 0.75 mmol) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を蒸留水にあげ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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より精製し、白色アモルファスとして表題化合物 23e (225 mg, 92 %) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 3388, 2932, 1685, 1488, 1279.

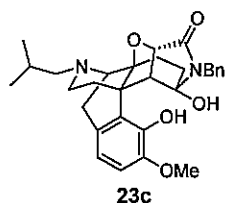
MS (ESI): m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 489.2390. Found: 489.2380.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.83-1.00 (m, 1H), 1.31-1.46 (m, 3H), 1.54-1.66 (m, 1H), 1.89 (dt, $J = 5.1, 12.6$ Hz, 1H), 2.12 (dt, $J = 3.3, 12.3$ Hz, 1H), 2.53 (dd, $J = 5.2, 12.3$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 6.3, 18.6$ Hz, 1H), 3.07-3.27 (m, 3H), 3.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.40 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J = 1.5, 10.2$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 1.5, 17.4$ Hz, 1H), 5.84-6.00 (m, 1H), 6.66-6.74 (m, 2H), 7.14-7.29 (m, 3H), 7.37-7.44 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 27.3, 30.6, 31.1, 31.9, 42.0, 43.1, 43.2, 54.8, 55.5, 56.0, 58.3, 79.2, 82.2, 91.5, 109.2, 117.4, 119.6, 126.3, 127.1, 128.2, 128.4, 129.9, 136.0, 138.5, 140.5, 144.7, 170.4.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-3-ベンジル-3*a*,11-ジヒドロキシ-14-イソブチル-10-メトキシ-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (23c)



化合物 23e の合成法に従い、臭化アリルの代わりに臭化イソブチルを用い、白色アモルファスとして表題化合物 23c (48%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 3393, 2953, 1684, 1488, 1279, 756.

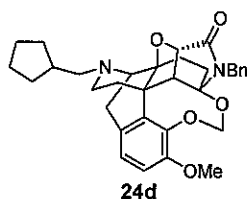
MS (ESI): m/z 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 505.2703. Found: 505.2711.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.82-0.98 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.24-1.41 (m, 3H), 1.50-1.80 (m, 2H), 1.86 (dt, $J = 5.1, 12.6$ Hz, 1H), 2.15-2.49 (m, 4H), 2.95 (dd, $J = 6.0, 18.3$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.24-3.32 (m, 1H), 3.30 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.36 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14-7.27 (m, 3H), 7.36-7.43 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 20.7, 20.9, 26.4, 29.5, 30.6, 31.1, 41.9, 43.2, 43.3, 55.7, 55.9, 56.4, 63.4, 79.2, 82.3, 91.6, 109.1, 119.5, 126.3, 127.1, 128.2, 128.4, 130.1, 138.6, 140.6, 144.7, 170.8.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-11-ベンジル-7-(シクロペンチルメチル)-1-メトキシ-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (24d)



アルゴン雰囲気下、ブロモクロロメタン (6.67 mL, 100 mmol) を DMF (200 mL) に溶解し、炭酸カリウム (27.6 g, 200 mmol) を加え攪拌した。混合物に室温で 23d (106 mg, 0.2 mmol) の DMF (10 mL) 溶液を 12 時間ごとに 5 回に分けて加え (2 mL×5)、さらに 12 時間攪拌した。反応液を蒸留水にあげ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC により精製し、白色アモルファスとして表題化合物 24d (106 mg, 98 %) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 2948, 1705, 1492, 1093, 731.

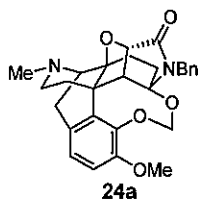
MS (ESI): m/z 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 543.2859. Found: 543.2867.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.94-1.07 (m, 1H), 1.15-1.83 (m, 12H), 1.87 (dt, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.04 (sept, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.28-2.59 (m, 4H), 2.80 (dd, $J = 6.6, 18.6$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.33 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14-7.31 (m, 3H), 7.33-7.42 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 22.1, 25.0, 25.2, 28.5, 30.5, 31.40, 31.43, 32.3, 38.2, 42.1, 42.6, 42.8, 55.8, 56.0, 60.9, 78.8, 82.7, 95.0, 96.3, 111.3, 124.4, 127.1, 128.2, 128.3, 129.1, 134.9, 138.2, 144.3, 150.1, 170.7.

(4b*R*,8*R*,8a*S*,9a*S*,11a*S*,11b*R*)-11-ベンジル-7-メチル-1-メトキシ-5,6,7,8,9a,11b-ヘキサヒドロ-8a,11a-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (24a)



化合物 24d の合成法に従い、化合物 23d の代わりに化合物 23a を用い、白色アモルファスとして表題化合物 24a (84%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 2935, 1705, 1491, 1269.

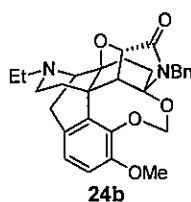
MS (ESI): m/z 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{28}H_{31}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 475.2233. Found: 475.2216.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.06 (dd, $J = 5.7, 14.1$ Hz, 1H), 1.27-1.42 (m, 2H), 1.46-1.64 (m, 2H), 1.90 (dt, $J = 5.7, 12.9$ Hz, 1H), 2.27 (dt, $J = 3.6, 12.3$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.50 (dd, $J = 5.1, 12.3$ Hz, 1H), 2.74 (dd, $J = 6.3, 18.6$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.36 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16-7.29 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 22.0, 25.9, 30.3, 33.3, 41.3, 42.7, 43.3, 44.4, 55.8, 55.9, 57.9, 79.0, 82.7, 95.0, 96.3, 111.4, 124.5, 127.2, 128.3, 128.4, 128.8, 134.8, 138.0, 144.3, 150.2, 170.4.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-11-ベンジル-7-エチル-1-メトキシ-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (24b)



化合物 24d の合成法に従い、化合物 23d の代わりに化合物 23b を用い、白色アモルファスとして表題化合物 24b (69%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 2936, 1705, 1492, 1092, 730.

MS (ESI): m/z 489 $[M+H]^+$.

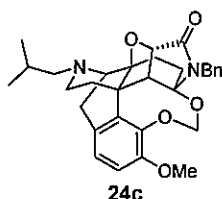
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{29}H_{33}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 489.2390. Found: 489.2375.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.05 (dd, $J = 5.7, 14.1$ Hz, 1H), 1.13 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.24-1.66 (m, 4H), 1.90 (dt, $J = 5.7, 12.9$ Hz, 1H), 2.30 (dt, $J = 3.3, 12.6$ Hz, 1H), 2.51-2.69 (m, 3H), 2.75 (dd, $J = 6.3, 18.9$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.35 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15-7.29 (m, 3H), 7.36-7.42 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 12.5, 22.0, 26.6, 30.4, 32.7, 42.0, 42.6, 42.9, 48.5, 54.2, 55.75, 55.81, 78.8, 82.4, 94.9, 96.3, 111.4, 124.4, 127.1, 128.2, 128.3, 128.7, 134.7, 138.0, 144.3,

150.2, 170.4.

(4b*R*,8*R*,8a*S*,9a*S*,11a*S*,11b*R*)-11-ベンジル-7-イソブチル-1-メトキシ-5,6,7,8,9a,11b-ヘキサヒドロ-8a,11a-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (24c)



化合物 24d の合成法に従い、化合物 23d の代わりに化合物 23c を用い、無色油状物として表題化合物 24c (69%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 2951, 1704, 1491, 1092, 754.

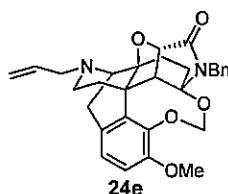
MS (ESI): m/z 517 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 517.2702. Found: 517.2716.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.94-1.04 (m, 1H), 1.17-1.57 (m, 4H), 1.61-1.78 (m, 1H), 1.87 (dt, $J = 6.0, 12.6$ Hz, 1H), 2.22-2.52 (m, 4H), 2.82 (dd, $J = 6.3, 18.6$ Hz, 1H), 3.18-3.32 (m, 2H), 3.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.32 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15-7.29 (m, 3H), 7.34-7.41 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 20.7, 20.9, 22.1, 26.6, 29.3, 30.5, 32.3, 42.2, 42.6, 42.8, 55.9, 56.1, 56.4, 63.4, 78.9, 82.8, 95.1, 96.4, 111.3, 124.4, 127.2, 128.2, 128.3, 129.3, 135.0, 138.3, 144.4, 150.1, 170.9.

(4b*R*,8*R*,8a*S*,9a*S*,11a*S*,11b*R*)-7-アリル-11-ベンジル-1-メトキシ-5,6,7,8,9a,11b-ヘキサヒドロ-8a,11a-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (24e)



化合物 24d の合成法に従い、化合物 23d の代わりに化合物 23e を用い、白色アモルファスとして表題化合物 24e (87%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 2926, 1705, 1491, 1093, 752.

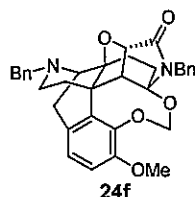
MS (ESI): m/z 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 501.2390. Found: 501.2387.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.98-1.10 (m, 1H), 1.23-1.63 (m, 4H), 1.90 (dt, $J = 5.7, 12.9$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J = 3.3, 12.6$ Hz, 1H), 2.57 (dd, $J = 4.8, 12.6$ Hz, 1H), 2.73 (dd, $J = 6.3, 18.6$ Hz, 1H), 3.17 (dd, $J = 7.5, 13.5$ Hz, 1H), 3.22-3.36 (m, 2H), 3.42 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.35 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 1.5, 17.4$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.86-6.02 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14-7.30 (m, 3H), 7.35-7.44 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 22.1, 26.8, 30.4, 32.8, 42.0, 42.7, 42.9, 54.7, 55.8, 55.9, 58.3, 78.9, 82.6, 95.0, 96.4, 111.4, 117.6, 124.4, 127.2, 128.28, 128.34, 128.8, 134.8, 135.8, 138.1, 144.4, 150.2, 170.5.

(4b*R*,8*R*,8a*S*,9a*S*,11a*S*,11b*R*)-7,11-ジベンジル-1-メトキシ-5,6,7,8,9a,11b-ヘキサヒドロ-8a,11a-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (24f)



化合物 24d の合成法に従い、化合物 23d の代わりに化合物 23f を用い、白色アモルファスとして表題化合物 24f (86%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 2924, 1704, 1491, 1093, 752.

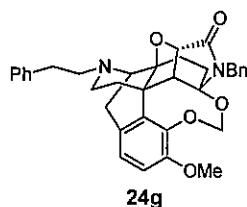
MS (ESI): m/z 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 551.2546. Found: 551.2554.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.94-1.06 (m, 1H), 1.21-1.56 (m, 4H), 1.92 (dt, $J = 6.3, 12.6$ Hz, 1H), 2.37-2.59 (m, 2H), 2.80 (dd, $J = 6.3, 18.6$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.51 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.71-3.91 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.34 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14-7.47 (m, 10H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 22.1, 28.6, 30.5, 32.4, 42.2, 42.4, 42.6, 55.4, 55.9, 56.0, 59.2, 79.0, 82.8, 95.1, 96.4, 111.4, 124.5, 126.9, 127.2, 128.2, 128.28, 128.32, 128.6, 129.0, 134.9, 138.2, 138.9, 144.4, 150.2, 170.8.

(4b*R*,8*R*,8a*S*,9a*S*,11a*S*,11b*R*)-11-ベンジル-1-メトキシ-7-(2-フェネチル)-5,6,7,8,9a,11b-ヘキサヒドロ-8a,11a-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (24g)



化合物 24d の合成法に従い、化合物 23d の代わりに化合物 23g を用い、表題化合物 24g (98%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 2935, 1704, 1492, 1093, 701.

MS (ESI): m/z 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

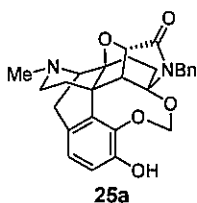
HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 565.2703. Found: 565.2679.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.99-1.11 (m, 1H), 1.22-1.64 (m, 4H), 1.92 (dt, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.30-2.47 (m, 1H), 2.66 (dd, $J = 4.8, 12.6$ Hz, 1H), 2.72-2.93 (m, 5H), 3.34 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.36 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 14.4$ Hz,

1H), 4.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.14-7.33 (m, 8H), 7.35-7.42 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 22.1, 27.6, 30.5, 32.5, 34.2, 42.0, 42.7, 42.9, 55.75, 55.81, 55.9, 57.3, 78.8, 82.6, 95.0, 96.4, 111.5, 124.5, 126.0, 127.2, 128.3, 128.6, 128.7, 134.6, 138.0, 140.1, 144.4, 150.3, 170.5.

(4b*R*,8*R*,8a*S*,9a*S*,11a*S*,11b*R*)-11-ベンジル-7-メチル-1-ヒドロキシ-5,6,7,8,9a,11b-ヘキサヒドロ-8a,11a-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (25a)



化合物 17 の合成法に従い、化合物 16 の代わりに化合物 24a を用い、黄色油状物として表題化合物 25a (76%) を得た。

得られた化合物 25a をカンファースルホン酸で塩化し、25a·CSA (SYK-89) とした。

IR (film, cm^{-1}): 3231, 2936, 1693, 1092, 1026, 752.

MS (ESI): m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 461.2077. Found: 461.2073.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.02-1.16 (m, 1H), 1.33 (br d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.39-1.71 (m, 3H), 1.87 (dt, $J = 5.4, 12.6$ Hz, 1H), 2.20-2.37 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.50 (dd, $J = 4.8, 14.7$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 6.3, 18.6$ Hz, 1H), 3.21-3.36 (m, 2H), 3.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.81-6.90 (m, 2H), 7.15-7.31 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H).

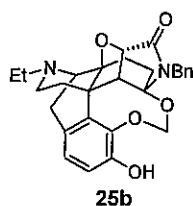
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 21.8, 26.1, 30.2, 33.2, 41.1, 42.7, 43.1, 44.4, 55.6, 58.0, 79.0, 82.9, 95.1, 96.2, 116.1, 124.9, 127.2, 127.5, 128.3, 133.7, 137.7, 142.9, 147.6, 170.7.

25a·CSA (SYK-89)

Anal Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot 2.3\text{H}_2\text{O}$: C 60.52; H 6.67; N 3.82. Found: C 60.56; H 6.41; N 4.11.

mp (dec): 209.0 °C.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-11-ベンジル-7-エチル-1-ヒドロキシ-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (25b)



化合物 17 の合成法に従い、化合物 16 の代わりに化合物 24b を用い、無色油状物として表題化合物 25b (74%)を得た。

得られた化合物 25b をカンファースルホン酸で塩化し、25b・CSA (SYK-198) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 3242, 2935, 1693, 1089, 1025, 750.

MS (ESI): m/z 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 475.2233. Found: 475.2217.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.02-1.16 (m, 1H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.29 (br d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.38-1.71 (m, 3H), 1.87 (dt, $J = 5.4, 12.6$ Hz, 1H), 2.29-2.34 (m, 1H), 2.49-2.74 (m, 3H), 2.74 (dd, $J = 6.3, 18.3$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.40-3.49 (m, 2H), 4.37 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.84-6.90 (m, 2H), 7.14-7.29 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H).

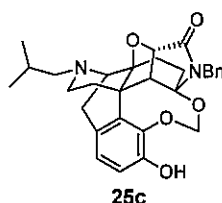
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 12.6, 21.9, 26.7, 30.4, 33.0, 42.0, 42.7, 42.9, 48.5, 54.4, 55.6, 78.9, 82.7, 95.2, 96.2, 115.8, 124.9, 127.2, 128.0, 128.3, 133.9, 137.8, 142.9, 147.3, 170.8.

25b・CSA (SYK-198)

Anal Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot 2.3\text{H}_2\text{O}$: C 60.52; H 6.67; N 3.82. Found: C 60.56; H 6.41; N 4.11.

mp (dec): 213.5 $^{\circ}\text{C}$.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-11-ベンジル-1-ヒドロキシ-7-イソブチル-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (25c)



化合物 17 の合成法に従い、化合物 16 の代わりに化合物 24c を用い、無色油状物として表題化合物 25c (92%) を得た。

得られた化合物 25c をカンファースルホン酸で塩化し、25c·CSA (SYK-117) とした。

IR (film, cm^{-1}): 3303, 2952, 1692, 1090, 1026, 753.

MS (ESI): m/z 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 503.2546. Found: 503.25440.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.97-1.12 (m, 1H), 1.14-1.24 (m, 1H), 1.35-1.77 (m, 4H), 1.84 (dt, $J = 6.0, 12.6$ Hz, 1H), 2.22-2.52 (m, 4H), 2.81 (dd, $J = 6.3, 18.3$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15-7.29 (m, 3H), 7.34-7.42 (m, 2H).

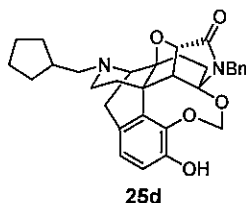
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 20.7, 20.9, 21.9, 26.5, 29.1, 30.4, 32.4, 42.1, 42.6, 42.9, 55.8, 56.3, 63.3, 78.9, 82.9, 95.4, 96.2, 115.6, 124.9, 127.3, 128.2, 128.3, 128.5, 133.9, 138.0, 142.8, 147.0, 171.2.

25c·CSA (SYK-117)

Anal Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$: C 63.51; H 6.98; N 3.70. Found: C 63.54; H 6.94; N 3.89.

mp (dec): 207.0 °C.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-11-ベンジル-7-(シクロペンチルメチル)-1-ヒドロキシ-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (25d)



化合物 17 の合成法に従い、化合物 16 の代わりに化合物 24d を用い、無色油状物として表題化合物 25d (81%) を得た。

得られた化合物 25d をカンファースルホン酸で塩化し、25d・CSA (SYK-115) とした。

IR (film, cm^{-1}): 3253, 2949, 1691, 1092, 1026, 753.

MS (ESI): m/z 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 529.2703. Found: 529.2697.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.98-1.11 (m, 1H), 1.13-1.29 (m, 3H), 1.36-1.67 (m, 7H), 1.68-1.84 (m, 2H), 1.87 (dd, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.02 (sept, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.26-2.60 (m, 4H), 2.79 (dd, $J = 6.6, 18.6$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.15-7.29 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 2H).

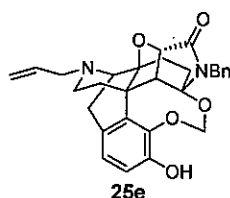
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 21.9, 25.1, 25.2, 28.5, 30.5, 31.5, 32.5, 38.1, 42.0, 42.7, 43.0, 55.75, 55.82, 60.9, 78.9, 82.9, 95.3, 96.2, 115.8, 124.9, 127.3, 128.2, 128.3, 133.9, 137.9, 142.8, 147.2, 171.1.

25d・CSA (SYK-115)

Anal Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C 64.76; H 6.99; N 3.60. Found: C 64.78; H 7.02; N 3.62.

mp (dec): 209.0 $^{\circ}\text{C}$.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-7-アリル-11-ベンジル-1-ヒドロキシ-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (25e)



化合物 17 の合成法に従い、化合物 16 の代わりに化合物 24e を用い、無色油状物として表題化合物 25e (89%) を得た。

得られた化合物 25e をカンファースルホン酸で塩化し、25e·CSA (SYK-119) とした。

IR (film, cm⁻¹): 3278, 2927, 1693, 1092, 1027, 753.

MS (ESI): *m/z* 487 [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): Calcd for C₂₉H₃₁N₂O₅ [M+H]⁺: 487.2220. Found: 487.2233.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.01-1.14 (m, 1H), 1.22-1.35 (m, 1H), 1.38-1.69 (m, 3H), 1.87 (dt, *J* = 5.4, 12.9 Hz, 1H), 2.30 (dt, *J* = 3.3, 12.3 Hz, 1H), 2.51-2.62 (m, 1H), 2.73 (dd, *J* = 6.6, 18.6 Hz, 1H), 3.10-3.32 (m, 3H), 3.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 1.2, 17.4 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.83-6.00 (m, 1H), 6.867 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.874 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.28 (m, 3H), 7.34-7.42 (m, 2H).

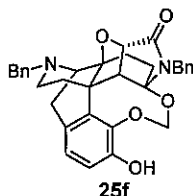
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 21.9, 26.9, 30.3, 32.9, 41.9, 42.7, 42.8, 54.8, 55.6, 58.3, 78.9, 82.8, 95.2, 96.2, 115.9, 117.9, 124.9, 127.3, 127.9, 128.28, 128.32, 133.8, 135.6, 137.8, 142.8, 147.3, 170.8.

25e·CSA (SYK-119)

Anal Calcd for C₂₉H₃₀N₂O₅·C₁₀H₁₆O₄S·1.1H₂O: C 63.41; H 6.58; N 3.79. Found: C 63.34; H 6.53; N 3.90.

mp (dec): 209.0 °C.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-7,11-ジベンジル-1-ヒドロキシ-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (25f)



化合物 17 の合成法に従い、化合物 16 の代わりに化合物 24f を用い、無色油状物として表題化合物 25f (95%) を得た。

得られた化合物 25f をカンファースルホン酸で塩化し、25f·CSA (SYK-118) とした。

IR (film, cm^{-1}): 3292, 2926, 1688, 1092, 1027, 751, 700.

MS (ESI): m/z 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 537.2390. Found: 537.2396.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.97-1.12 (m, 1H), 1.24 (br d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 1.36-1.61 (m, 3H), 1.87 (dt, $J = 6.0, 12.6$ Hz, 1H), 2.33-2.56 (m, 2H), 2.78 (dd, $J = 6.6, 18.9$ Hz, 1H), 3.23-3.38 (m, 2H), 3.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14-7.44 (m, 10H).

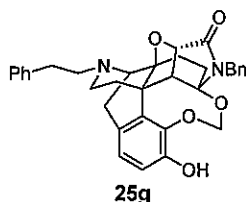
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 21.9, 28.5, 30.4, 32.5, 42.0, 42.4, 42.7, 55.4, 55.7, 59.1, 78.9, 83.0, 95.3, 96.2, 115.9, 124.9, 126.9, 127.3, 128.1, 128.2, 128.26, 128.32, 128.7, 133.9, 137.8, 138.7, 142.8, 147.2, 171.2.

25f·CSA (SYK-118)

Anal Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$: C 65.33; H 6.43; N 3.54. Found: C 65.30; H 6.41; N 3.75.

mp (dec): 219.9 $^{\circ}\text{C}$.

(4b*R*,8*R*,8a*S*,9a*S*,11a*S*,11b*R*)-11-ベンジル-1-ヒドロキシ-7-(2-フェネチル)-5,6,7,8,9a,11b-ヘキサヒドロ-8a,11a-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (25g)



化合物 17 の合成法に従い、化合物 16 の代わりに化合物 24g を使い、無色油状物として表題化合物 25g (89%) を得た。

得られた化合物 25g をカンファースルホン酸で塩化し、25g·CSA (SYK-120) とした。

IR (film, cm^{-1}): 3348, 2926, 1688, 1092, 1027, 750, 700.

MS (ESI): m/z 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 551.2546. Found: 551.2547.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.01-1.16 (m, 1H), 1.22-1.35 (m, 1H), 1.39-1.71 (m, 3H), 1.88 (dt, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.27-2.44 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 4.8, 12.3$ Hz, 1H), 2.69-2.87 (m, 5H), 3.28 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.37 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.14-7.30 (m, 8H), 7.36-7.41 (m, 2H).

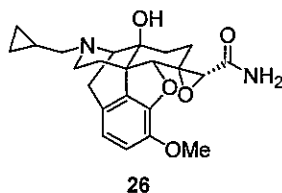
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 21.9, 27.5, 30.4, 32.8, 34.2, 41.9, 42.7, 43.0, 55.6, 55.7, 57.2, 78.9, 82.8, 95.2, 96.2, 116.0, 124.9, 126.0, 127.3, 127.8, 128.25, 128.30, 128.7, 133.8, 137.8, 140.1, 142.9, 147.4, 170.8.

25g·CSA (SYK-120)

Anal Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$: C 67.04; H 6.47; N 3.55. Found: C 67.08; H 6.44; N 3.58.

mp (dec): 255.0 $^{\circ}\text{C}$.

(5*R*,6*S*,6'*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-6,6'-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシ-6-メチルモルヒナン-6'-カルボキサミド (26)



アルゴン雰囲気下、化合物 6a¹⁶⁾ (2.0 g, 4.8 mmol) をエタノール (60 mL) に溶解し、12M アンモニア水 (20 mL) を加えて室温で 3 日撹拌した。反応液に 12M アンモニア水 (20 mL) を加えてさらに室温で 2 日撹拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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より精製し、白色アモルファスとして表題化合物 26 (1.36 g, 73 %) を得た。

IR (film, cm⁻¹): 3349, 2928, 1686, 1438, 1052, 750.

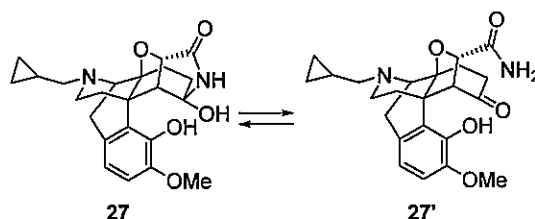
MS (ESI): *m/z* 413 [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): Calcd for C₂₃H₂₉N₂O₅ [M+H]⁺: 413.2077. Found: 413.2061.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.09-0.20 (m, 2H), 0.47-0.61 (m, 2H), 0.77-0.92 (m, 1H), 1.39 (td, *J* = 3.6, 14.4 Hz, 1H), 1.43-1.71 (m, 3H), 2.13 (dt, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 2.22-2.44 (m, 4H), 2.57-2.71 (m, 2H), 3.06 (d, *J* = 18.9 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 5.72 (br d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.12 (br d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 3.7, 3.9, 9.4, 21.3, 22.6, 28.6, 30.9, 44.0, 48.0, 56.8, 57.4, 59.1, 62.2, 62.8, 70.1, 85.6, 114.8, 118.8, 125.3, 130.3, 142.1, 145.7, 169.8.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-14-(シクロプロピルメチル)-3*a*,11-ジヒドロキシ-10-メトキシ-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (27) および (4*R*,4*aR*,10*R*,10*aS*,12*S*)-13-(シクロプロピルメチル)-5,6-ジヒドロキシ-3-オキソ-1,2,3,4,9,10-ヘキサヒドロ-10,4*a*-(イミノエタノ)-10*a*,4-(エポキシメタノ)フェナンスレン-12-カルボキサミド (27') の平衡混合物



化合物 3 の合成法 (B 法) に従い、化合物 1' の代わりに化合物 26 を用い、白色アモルファスとして平衡混合物 27 および 27' (定量的) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 3279, 2935, 1702, 1488, 1280, 755.

MS (ESI): m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

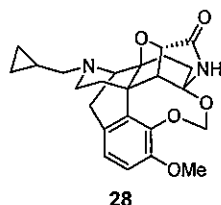
HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413.2077. Found: 413.2072.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.00-0.14 (m, 2H), 0.37-0.60 (m, 2H), 0.81-0.96 (m, 1H), 1.07-1.27 (m, 1H), 1.47-2.18 (m, 6H), 2.26 (dd, $J = 7.2, 12.6$ Hz, 1H), 2.51-2.72 (m, 2H), 2.77 (dd, $J = 6.3, 18.6$ Hz, 0.1H), 2.92 (dd, $J = 6.3, 18.6$ Hz, 0.9H), 3.10 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 5.4$ Hz, 0.9H), 3.69 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.01 (d, $J = 5.7$ Hz, 0.1H), 4.65 (d, $J = 5.7$ Hz, 0.9H), 5.09 (d, $J = 5.7$ Hz, 0.1H), 5.24 (br s, 1.9H), 6.56-6.76 (m, 2H), 6.96 (br s, 0.2H), 7.17 (br s, 0.9H).

(9:1 の平衡混合物)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.1, 4.5, 8.9, 27.3, 31.5, 32.0, 33.1, 43.5, 43.6, 54.7, 55.6, 55.9, 59.8, 80.1, 82.1, 88.7, 109.4, 119.0, 126.7, 129.8, 141.5, 145.5, 172.6.

(4*b**R*,8*R*,8*a**S*,9*a**S*,11*a**S*,11*b**R*)-7-(シクロプロピルメチル)-1-メトキシ-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (28)



化合物 24*d* の合成法に従い、化合物 23*d* の代わりに平衡混合物 27 および 27'を用い、白色アモルファスとして表題化合物 28 (93%) を得た。

IR (film, cm⁻¹): 3217, 2940, 1713, 1092, 754.

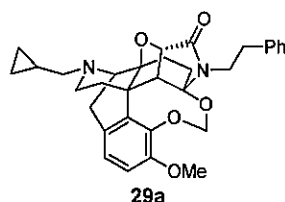
MS (ESI): *m/z* 425 [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): Calcd for C₂₄H₂₉N₂O₅ [M+H]⁺: 425.2077. Found: 425.2069.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.04-0.19 (m, 2H), 0.41-0.60 (m, 2H), 0.86-1.02 (m, 1H), 1.17-1.41 (m, 2H), 1.47-1.84 (m, 3H), 1.89 (dt, *J* = 5.7, 12.9 Hz, 1H), 2.16-2.48 (m, 2H), 2.61-2.89 (m, 3H), 3.28 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.68 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 2.8, 4.8, 8.8, 25.4, 26.8, 30.8, 32.9, 42.2, 43.2, 54.3, 55.8, 56.2, 59.8, 79.6, 82.4, 91.9, 96.2, 111.4, 124.4, 128.8, 134.6, 144.3, 150.2, 172.7.

(4*b**R*,8*R*,8*a**S*,9*a**S*,11*a**S*,11*b**R*)-7-(シクロプロピルメチル)-1-メトキシ-11-(2-フェネチル)-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (29*a*)



アルゴン雰囲気下、化合物 28 (118 mg, 0.28 mmol)を DMF (3 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60 % dispersion in mineral oil, 55.7 mg, 1.4 mmol) を加え室温で 10 分攪拌し、(2-

ブromoエチル)ベンゼン (381 μL , 2.8 mmol) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷下蒸留水にあけ、クロロホルム・エタノールの混合溶媒で2回、クロロホルムで2回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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より精製し、無色油状物として表題化合物 **29a** (122 mg, 83 %)を得た。

IR (film, cm^{-1}): 2935, 1703, 1092, 752.

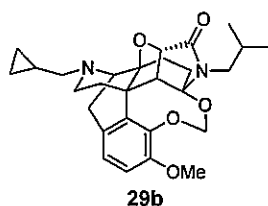
MS (ESI): m/z 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 529.2703. Found: 529.2708.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.04-0.17 (m, 2H), 0.42-0.60 (m, 2H), 0.86-1.04 (m, 1H), 1.18 (dd, $J = 6.6, 14.4$ Hz, 1H), 1.27-1.73 (m, 4H), 1.93 (dt, $J = 5.4, 13.2$ Hz, 1H), 2.18-2.37 (m, 2H), 2.60-3.15 (m, 6H), 3.27 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.52-3.66 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 5.4$, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.14-7.33 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.1, 4.7, 9.0, 21.9, 26.9, 30.6, 32.9, 35.3, 41.1, 42.2, 43.1, 54.5, 55.7, 55.9, 59.9, 79.0, 82.6, 95.1, 96.4, 111.5, 124.5, 126.2, 128.3, 128.8, 134.9, 139.3, 144.4, 150.3, 170.3.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-7-(シクロプロピルメチル)-11-イソブチル-1-メトキシ-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (**29b**)



化合物 **29a** の合成法に従い、(2-ブromoエチル) ベンゼンの代わりに、臭化イソブチルを用い、無色油状物として表題化合物 **29b** (76%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 2957, 1706, 1093, 729.

MS (ESI): m/z 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

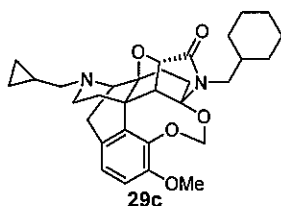
HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 481.2703. Found: 481.2714.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.06-0.14 (m, 2H), 0.44-0.58 (m, 2H), 0.82-1.00 (m, 1H), 0.87

(d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.18-1.47 (m, 3H), 1.51-1.74 (m, 2H), 1.93 (dt, $J = 5.7, 12.9$ Hz, 1H), 2.03-2.33 (m, 3H), 2.55-2.84 (m, 4H), 3.20-3.32 (m, 2H), 3.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.74 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.0, 4.7, 9.0, 20.3, 20.4, 21.5, 26.7, 27.8, 30.5, 33.0, 42.3, 43.2, 46.6, 54.5, 55.3, 55.9, 59.9, 78.7, 82.5, 95.1, 96.3, 111.4, 124.3, 129.0, 135.0, 144.5, 150.2, 170.7.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-11-(シクロヘキシルメチル)-7-(シクロプロピルメチル)-1-メトキシ-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (29c)



化合物 29a の合成法に従い、(2-ブロモエチル) ベンゼンの代わりに、ブロモメチルシクロヘキサンを用い、無色油状物として表題化合物 29c (71%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 2924, 1705, 1491, 1094, 730.

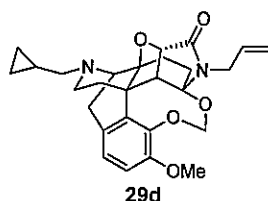
MS (ESI): m/z 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 521.3016. Found: 521.3021.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.02-0.16 (m, 2H), 0.42-0.58 (m, 2H), 0.78-1.01 (m, 3H), 1.04-1.48 (m, 6H), 1.51-2.00 (m, 9H), 2.17-2.33 (m, 2H), 2.54-2.73 (m, 3H), 2.76 (dd, $J = 6.6, 18.9$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 7.2, 12.9$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.69-4.80 (m, 2H), 5.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.0, 4.7, 9.0, 21.6, 25.8, 25.9, 26.5, 26.6, 30.6, 31.0, 31.2, 33.0, 36.9, 42.3, 43.3, 45.6, 54.4, 55.2, 55.9, 60.0, 78.7, 82.5, 95.0, 96.3, 111.4, 124.3, 129.0, 135.0, 144.5, 150.3, 170.8.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-11- アリル -7-(シクロプロピルメチル)-1-メトキシ-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン 29d



化合物 29a の合成法に従い、(2-ブロモエチル) ベンゼンの代わりに、臭化アリルを用い、無色油状物として表題化合物 29d (87%) を得た。

IR (film, cm⁻¹): 2923, 1707, 1491, 1092, 729.

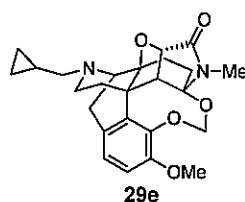
MS (ESI): *m/z* 465 [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): Calcd for C₂₇H₃₃N₂O₅ [M+H]⁺: 465.2390. Found: 465.2386.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.04-0.16 (m, 2H), 0.42-0.60 (m, 2H), 0.87-1.02 (m, 1H), 1.24-1.49 (m, 3H), 1.52-1.74 (m, 2H), 1.92 (dt, *J* = 5.4, 12.9 Hz, 1H), 2.18-2.35 (m, 2H), 2.68 (dd, *J* = 5.1, 12.3 Hz, 2H), 2.78 (dd, *J* = 6.6, 18.6 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.70-3.94 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.72 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 1.5, 10.5 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 1.5, 17.4 Hz, 1H), 5.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.84-5.99 (m, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 3.0, 4.7, 9.0, 21.9, 26.9, 30.6, 32.9, 41.7, 42.2, 43.2, 54.5, 55.8, 55.9, 59.9, 78.9, 82.7, 95.1, 96.4, 111.4, 117.1, 124.4, 129.0, 133.7, 135.0, 144.4, 150.2, 170.2.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-7-(シクロプロピルメチル)-1-メトキシ-11-メチル-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (29e)



化合物 **29a** の合成法に従い、(2-ブロモエチル) ベンゼンの代わりに、ヨウ化メチルを用い、無色油状物として表題化合物 **29e** (86%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 2925, 1712, 1092, 753.

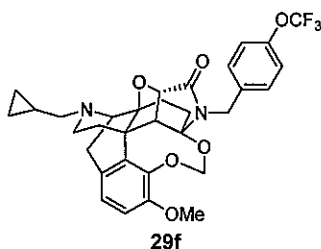
MS (ESI): m/z 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 439.2233. Found: 439.2236.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.05-0.15 (m, 2H), 0.44-0.59 (m, 2H), 0.86-1.01 (m, 1H), 1.22-1.46 (m, 3H), 1.50-1.75 (m, 2H), 1.92 (dt, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.22-2.34 (m, 2H), 2.62-2.86 (m, 3H), 2.76 (s, 3H), 3.26 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 6.3$, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.71 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.0, 4.6, 9.0, 20.3, 24.0, 27.0, 30.5, 32.9, 42.2, 43.1, 54.6, 55.6, 55.9, 59.9, 78.9, 82.7, 94.4, 96.4, 111.4, 124.4, 129.0, 134.9, 144.4, 150.2, 170.4.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-1-メトキシ-7-(シクロプロピルメチル)-11-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (**29f**)



化合物 **29a** の合成法に従い、(2-ブロモエチル) ベンゼンの代わりに、臭化 *p*-トリフルオロメトキシベンジルを用い、無色油状物として表題化合物 **29f** (52%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 2925, 1707, 1492, 1261, 732.

MS (ESI): m/z 599 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

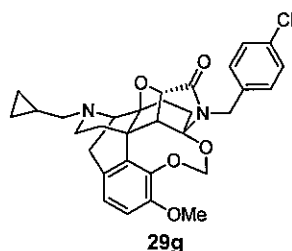
HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 599.2369. Found: 599.2353.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.04-0.16 (m, 2H), 0.41-0.60 (m, 2H), 0.86-1.02 (m, 1H), 1.10 (dt, $J = 6.3, 14.4$ Hz, 1H), 1.23-1.72 (m, 4H), 1.92 (dt, $J = 5.7, 12.9$ Hz, 1H), 2.17-2.34 (m, 2H), 2.60-2.83 (m, 3H), 3.25 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.33 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.96 (d,

$J = 8.7$ Hz, 1H), 7.06-7.16 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.0, 4.7, 9.0, 22.2, 26.7, 30.5, 32.9, 42.0, 42.2, 43.2, 54.5, 55.8, 55.9, 59.9, 78.7, 82.7, 95.0, 96.4, 111.5, 120.4 (q, $J = 255.6$ Hz), 120.7, 124.5, 128.9, 129.9, 134.8, 136.7, 144.4, 148.3, 150.2, 170.6.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-11-(4-クロロベンジル)-1-メトキシ-7-メチル-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (29g)



化合物 29a の合成法に従い、(2-ブロモエチル) ベンゼンの代わりに、塩化 *p*-クロロベンジルを用い、無色油状物として表題化合物 29g (71%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 2926 1707, 1491, 1093, 730.

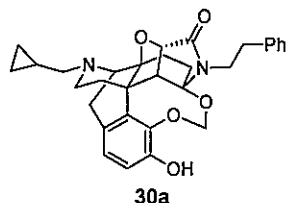
MS (ESI): m/z 549 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{ClN}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 549.2156. Found: 549.2132.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.03-0.18 (m, 2H), 0.41-0.62 (m, 2H), 0.83-1.02 (m, 1H), 1.07 (dd, $J = 6.6, 14.4$ Hz, 1H), 1.22-1.70 (m, 4H), 1.91 (dt, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.16-2.37 (m, 2H), 2.60-2.83 (m, 3H), 3.25 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 2.9, 4.7, 9.0, 22.1, 26.7, 30.5, 32.9, 42.0, 42.1, 43.1, 54.4, 55.8, 55.9, 59.9, 78.7, 82.6, 94.9, 96.3, 111.4, 124.4, 128.4, 128.9, 129.8, 132.9, 134.8, 136.5, 144.3, 150.1, 170.5.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-7-(シクロプロピルメチル)-1-ヒドロキシ-11-(2-フェネチル)-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (30*a*)



化合物 17 の合成法に従い、化合物 16 の代わりに化合物 29*a* を用い、無色油状物として表題化合物 30*a* (61%) を得た。

得られた化合物 30*a* をカンファースルホン酸で塩化し、30*a*·CSA (SYK-164) とした。

IR (film, cm^{-1}): 3230, 2927, 1687, 1092, 1027, 753.

MS (ESI): m/z 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 515.2546. Found: 515.2526.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.05-0.19 (m, 2H), 0.41-0.61 (m, 2H), 0.82-1.03 (m, 1H), 1.12-1.36 (m, 2H), 1.46-1.80 (m, 3H), 1.91 (dt, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.20-2.39 (m, 2H), 2.58-3.18 (m, 6H), 3.25 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.54-3.68 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 6.0$, 1H), 4.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.13-7.32 (m, 5H).

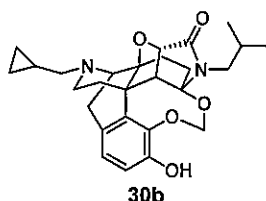
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.2, 4.6, 8.8, 21.7, 27.1, 30.5, 32.9, 35.3, 41.2, 42.0, 43.1, 54.7, 55.4, 59.9, 79.0, 82.8, 95.4, 96.2, 115.8, 125.0, 126.3, 128.1, 128.4, 128.8, 133.8, 139.1, 142.8, 147.3, 170.6.

30*a*·CSA (SYK-164)

Anal Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$: C 64.23; H 6.86; N 3.65. Found: C 64.25; H 6.87; N 3.98.

mp (dec): 187.0 °C.

(4b*R*,8*R*,8a*S*,9a*S*,11a*S*,11b*R*)-7-(シクロプロピルメチル)-11-イソブチル-1-ヒドロキシ-5,6,7,8,9a,11b-ヘキサヒドロ-8a,11a-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (30b)



化合物 16 の合成法に従い、化合物 29b の代わりに化合物 30b を用い、無色油状物として表題化合物 30b (78%) を得た。

得られた化合物 30b をカンファースルホン酸で塩化し、30b·CSA (SYK-193) とした。

IR (film, cm^{-1}): 3217, 2959, 1694, 1454, 1092, 755.

MS (ESI): m/z 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467.2546. Found: 467.2552.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.06-0.18 (m, 2H), 0.43-0.59 (m, 2H), 0.80-1.02 (m, 1H), 0.88 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.90 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.46-1.81 (m, 3H), 1.91 (dt, $J=5.4, 13.2$ Hz, 1H), 2.03-2.40 (m, 3H), 2.57-2.87 (m, 4H), 3.16-3.35 (m, 2H), 3.43 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 1H).

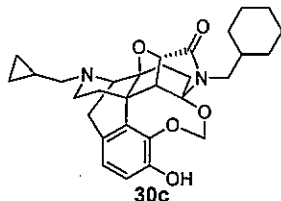
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.2, 4.6, 8.8, 20.3, 20.4, 21.3, 27.0, 27.7, 30.4, 32.9, 42.1, 43.1, 46.7, 54.6, 55.0, 59.9, 78.7, 82.6, 95.3, 96.1, 115.9, 124.9, 127.9, 133.9, 142.9, 147.4, 170.9.

30b·CSA

Anal Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot 1.0\text{H}_2\text{O}$: C 61.99; H 7.31; N 3.91. Found: C 61.78; H 7.25; N 4.09.

mp (dec): 206.0-207.0 $^{\circ}\text{C}$.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-11-(シクロヘキシルメチル)-7-(シクロプロピルメチル)-1-ヒドロキシ-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (30*c*)



化合物 17 の合成法に従い、化合物 16 の代わりに化合物 29*c* を用い、無色油状物として表題化合物 30*c* (91%) を得た。

得られた化合物 30*c* をカンファースルホン酸で塩化し、30*c*·CSA (SYK-194) とした。

IR (film, cm⁻¹): 3243, 2925, 1691, 1451, 1092, 754.

MS (ESI): *m/z* 507 [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): Calcd for C₃₀H₃₉N₂O₅ [M+H]⁺: 507.2859. Found: 507.2841.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.02-0.17 (m, 2H), 0.39-0.60 (m, 2H), 0.73-1.35 (m, 8H), 1.43-1.98 (m, 10H), 2.18-2.38 (m, 2H), 2.56-2.87 (m, 4H), 3.12-3.34 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.76 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

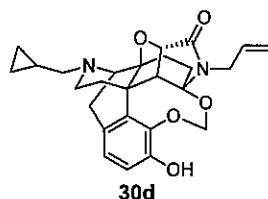
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 3.2, 4.6, 8.8, 21.4, 25.8, 25.9, 26.4, 26.9, 30.4, 31.0, 31.1, 33.0, 36.8, 42.1, 43.1, 45.6, 54.6, 55.0, 59.9, 78.7, 82.6, 95.2, 96.1, 115.7, 124.9, 128.1, 133.9, 142.9, 147.3, 170.9.

30*c*·CSA (SYK-194)

Anal Calcd for C₃₀H₃₈N₂O₅·C₁₀H₁₆O₄S·1.2H₂O: C 63.17; H 7.47; N 3.68. Found: C 63.12; H 7.34; N 3.79.

mp (dec): 228.0-229.0 °C.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-11-アリル-7-(シクロプロピルメチル)-1-ヒドロキシ-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (30d)



化合物 17 の合成法に従い、化合物 16 の代わりに化合物 29d を用い、無色油状物として表題化合物 30d (23%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 3412, 2927, 1691, 1092, 1026, 753.

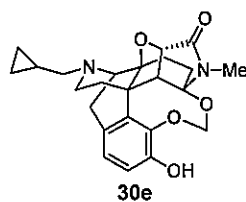
MS (ESI): m/z 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 451.2233. Found: 451.2234.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.18-0.32 (m, 2H), 0.48-0.73 (m, 2H), 0.86-1.04 (m, 1H), 1.25-1.63 (m, 4H), 1.73-1.99 (m, 2H), 2.49-2.78 (m, 4H), 2.97 (dd, $J = 6.3, 18.9$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.71-3.95 (m, 3H), 4.66 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 1.5, 10.2$ Hz, 1H), 5.22 (dd, $J = 1.5, 17.4$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.79-5.95 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 3.7, 5.4, 8.8, 22.6, 27.4, 31.5, 33.8, 42.7, 43.0, 44.8, 56.1, 57.1, 60.5, 80.4, 84.0, 96.7, 97.4, 117.6, 117.7, 126.3, 127.8, 134.7, 134.8, 144.5, 149.6, 172.3.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-7-(シクロプロピルメチル)-1-ヒドロキシ-11-メチル-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (30e)



化合物 17 の合成法に従い、化合物 16 の代わりに化合物 29e を用い、無色油状物として表題化合物 30e (27%) を得た。

得られた化合物 30e をカンファースルホン酸で塩化し、30e·CSA (SYK-192) とした。

IR (film, cm^{-1}): 3230, 2950, 1692, 1091, 1026, 753.

MS (ESI): m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425.2077. Found: 425.2077.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.07-0.17 (m, 2H), 0.44-0.60 (m, 2H), 0.84-1.02 (m, 1H), 1.22-1.38 (m, 2H), 1.44-1.82 (m, 3H), 1.90 (dt, $J = 5.7, 12.9$ Hz, 1H), 2.22-2.38 (m, 2H), 2.60-2.87 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.25 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

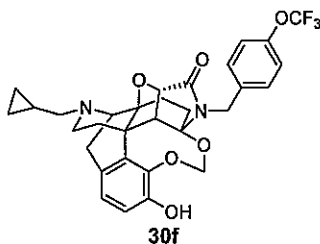
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.2, 4.6, 8.9, 20.2, 24.1, 27.2, 30.5, 32.9, 42.0, 43.0, 54.7, 55.4, 59.9, 79.0, 82.8, 94.6, 96.2, 115.8, 125.0, 128.1, 133.9, 142.9, 147.3, 170.6.

30e·CSA (SYK-192)

Anal Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$: C 59.72; H 6.93; N 4.10. Found: C 59.60; H 6.81; N 4.24.

mp (dec): 214.0-216.0 $^{\circ}\text{C}$.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-1-ヒドロキシ-7-(シクロプロピルメチル)-11-(4-トリフルオロメトキシベンジル)-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (30f)



化合物 17 の合成法に従い、化合物 16 の代わりに化合物 29f を用い、無色油状物として表題化合物 30f (73%) を得た。

得られた化合物 30f をカンファースルホン酸で塩化し、30f·CSA (SYK-195) とした。

IR (film, cm^{-1}): 3291, 2927, 1695, 1261, 913, 733.

MS (ESI): m/z 585 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{31}H_{32}F_3N_2O_6$ $[M+H]^+$: 585.2213. Found: 585.2200.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.03-0.16 (m, 2H), 0.40-0.60 (m, 2H), 0.84-1.00 (m, 1H), 1.06-1.37 (m, 2H), 1.44-1.78 (m, 3H), 1.90 (dt, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.16-2.35 (m, 2H), 2.54-2.84 (m, 3H), 3.22 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.81-6.92 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H).

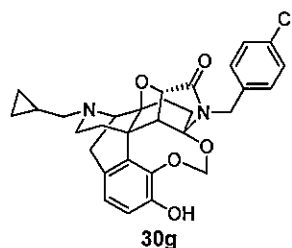
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 3.2, 4.6, 8.8, 22.0, 26.8, 30.5, 33.0, 42.0, 42.1, 43.1, 54.7, 55.6, 59.9, 78.8, 82.8, 95.2, 96.2, 111.5, 120.4 (q, $J = 255.6$ Hz, 1C), 120.7, 125.0, 128.0, 129.8, 133.8, 136.4, 142.9, 147.3, 148.3, 170.8.

30f CSA

Anal Calcd for $C_{31}H_{31}F_3N_2O_6 \cdot C_{10}H_{16}O_4S \cdot H_2O$: C 58.98; H 5.92; N 3.36. Found: C 58.88; H 5.92; N 3.40.

mp (dec): 206.0-207.0 $^{\circ}C$.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-11-(4-クロロベンジル)-1-ヒドロキシ-7-メチル-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (30g)



化合物 17 の合成法に従い、化合物 16 の代わりに化合物 29g を用い、表題化合物 30g (78%) を得た。

得られた化合物 30g をカンファースルホン酸で塩化し、30g \cdot CSA (SYK-196) とした。

IR (film, cm^{-1}): 3243, 2926, 1692, 1491, 1092, 730.

MS (ESI): m/z 535 $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{30}H_{32}ClN_2O_5$ $[M+H]^+$: 535.2000. Found: 535.1988.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.05-0.17 (m, 2H), 0.42-0.59 (m, 2H), 0.83-1.02 (m, 1H), 1.04-1.18 (m, 1H), 1.22-1.76 (m, 4H), 1.90 (dt, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.18-2.38 (m, 2H), 2.59-2.85 (m, 3H), 3.23 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 5.7$ Hz,

1H), 4.28-4.43 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.82-6.91 (m, 2H), 7.18-7.26 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H).

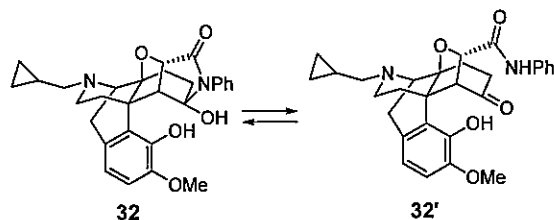
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.2, 4.6, 8.8, 21.9, 27.0, 30.5, 32.9, 42.0, 42.1, 43.1, 54.6, 55.6, 59.9, 78.8, 82.8, 95.2, 96.2, 115.9, 125.0, 128.0, 128.5, 129.8, 133.1, 133.7, 136.3, 142.8, 147.2, 170.8.

30g·CSA (SYK-196)

Anal Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$: C 61.46; H 6.27; N 3.58. Found: C 61.44; H 6.28; N 3.68.

mp (dec): 217.8 °C.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-14-(シクロプロピルメチル)-3*a*,11-ジヒドロキシ-10-メトキシ-3-フェニル-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (32) および *N*-フェニル-13-(シクロプロピルメチル)-5-ヒドロキシ-6-メトキシ-3-オキソ-1,2,3,4,9,10-ヘキサヒドロ-10,4*a*-(エピイミノエタノ)-10*a*,4-(エポキシメタノ)フェナントレン-12-カルボキサミド(32') の平衡混合物



化合物 3 の合成法 (A 法) に従い、化合物 1 の代わりに化合物 31¹⁶⁾を用い、無色油状物として表題化合物 32 および 32' (72%) を平衡混合物として得た。

IR (film, cm^{-1}): 3378, 2928, 1692, 1488, 1279, 752.

MS (ESI): m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 489.2390. Found: 489.2402.

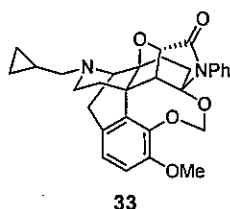
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.06-0.22 (m, 2H), 0.43-0.67 (m, 2H), 0.84-1.02 (m, 1.75H), 1.42-2.40 (m, 7.25H), 2.58-2.86 (m, 2.25H), 2.95 (dd, $J = 6.6, 18.3$ Hz, 0.75H), 3.09-3.19 (m, 1H), 3.50 (d, $J = 5.7$ Hz, 0.75H), 3.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 0.75H), 3.84 (s, 2.25H), 4.08 (d, $J = 5.7$ Hz, 0.25H), 4.83 (d, $J = 6.6$ Hz, 0.75H), 5.23 (d, $J = 6.0$ Hz, 0.25H), 6.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.25H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.25H), 6.72 (s, 1.5H), 7.08-7.16 (m, 0.25H), 7.24-7.42 (m, 4.25H), 7.55-7.61 (m, 0.5H), 8.73 (s, 0.25H).

(3:1 の平衡混合物)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.2, 3.6, 4.3, 8.9, 26.8, 27.8, 29.8, 31.1, 31.7, 33.8, 36.4, 43.1,

43.4, 43.5, 54.7, 54.8, 55.8, 56.0, 59.3, 59.8, 79.3, 80.7, 82.2, 84.3, 92.6, 109.4, 109.5, 118.2, 119.6, 123.6, 124.6, 126.3, 127.7, 128.4, 128.6, 129.0, 129.4, 129.7, 134.4, 136.9, 140.8, 142.6, 145.0, 162.5, 168.9, 170.3, 206.1.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-7-(シクロプロピルメチル)-1-メトキシ-11-フェニル-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (33)



化合物 24d の合成法に従い、化合物 23d の代わりに化合物 32 および 32' の平衡混合物を用い、無色油状物として表題化合物 33 (73%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 2950, 1714, 1492, 1043, 753.

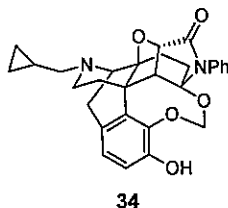
MS (ESI): m/z 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 501.2390. Found: 501.2412.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.05-0.20 (m, 2H), 0.42-0.62 (m, 2H), 0.82-1.03 (m, 1H), 1.11-1.44 (m, 3H), 1.66-1.85 (m, 2H), 1.98 (dt, $J=5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.23-2.41 (m, 2H), 2.72 (dd, $J=5.4, 12.6$ Hz, 2H), 2.82 (dd, $J=6.6, 18.6$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.68 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.24-7.41 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 2.9, 4.6, 9.0, 21.2, 27.1, 31.0, 32.8, 42.4, 43.1, 54.6, 55.4, 55.8, 59.8, 79.0, 82.6, 96.1, 96.3, 111.4, 124.4, 127.9, 128.5, 128.7, 129.0, 134.1, 134.8, 144.3, 150.2, 170.5.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-7-(シクロプロピルメチル)-1-ヒドロキシ-11-フェニル-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (34)



化合物 17 の合成法に従い、化合物 16 の代わりに化合物 33 を用い、無色油状物として表題化合物 34 (89%) を得た。

得られた化合物 34 をカンファースルホン酸で塩化し、34・CSA (SYK-163) とした。

IR (film, cm^{-1}): 3303, 2925, 1702, 1039, 730.

MS (ESI): m/z 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 487.2233. Found: 487.2237.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.06-0.18 (m, 2H), 0.44-0.60 (m, 2H), 0.87-1.01 (m, 1H), 1.13-1.27 (m, 1H), 1.29-1.49 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 2H), 1.96 (dt, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.24-2.40 (m, 2H), 2.62-2.77 (m, 2H), 2.82 (dd, $J = 6.6, 18.6$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.82-6.91 (m, 2H), 7.25-7.40 (m, 5H).

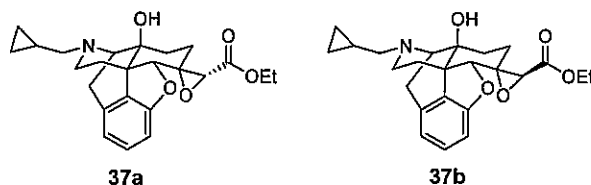
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.2, 4.7, 9.0, 21.1, 27.3, 30.9, 33.0, 42.3, 43.1, 54.8, 55.2, 59.9, 79.1, 82.7, 96.2, 96.3, 115.8, 125.0, 128.2, 128.7, 129.1, 133.9, 134.0, 142.8, 147.2, 170.7.

34・CSA (SYK-163)

Anal Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$: C 63.41; H 6.58; N 3.79. Found: C 63.39; H 6.58; N 3.89.

mp (dec): 229.0 $^{\circ}\text{C}$.

(5*R*,6*S*,6'*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-6,6'-エポキシ-14-ヒドロキシ-6-メチルモルヒナン-6'-カルボン酸エチル (37a) および(5*R*,6*S*,6'*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-6,6'-エポキシ-14-ヒドロキシ-6-メチルモルヒナン-6'-カルボン酸エチル (37b)



アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60 % dispersion in mineral oil, 40 mg, 1.0 mmol) を THF (1 mL) に懸濁し、-78 °C に冷却後クロロ酢酸エチル (1.07 mL, 1.0 mmol)、**36**³³⁾ (65.1 mg, 0.2 mmol) の THF (1 mL) 溶液を加え室温で 12 時間攪拌した。反応液を氷冷下、蒸留水にあげ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、無色油状物として表題化合物 **37a** (47.9 mg, 58 %)、**37b** (20.8 g, 25 %) を得た。

37a

IR (film, cm⁻¹): 3376, 2929, 1748, 1457, 1196, 1057, 748.

MS (ESI): *m/z* 412 [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): Calcd for C₂₄H₃₀NO₅ [M+H]⁺: 412.2124. Found: 412.2142.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.06-0.21 (m, 2H), 0.48-0.61 (m, 2H), 0.78-0.96 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.41-1.73 (m, 4H), 2.07-2.39 (m, 3H), 2.39 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.61-2.74 (m, 2H), 3.09 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 3.14 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.70 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 3.8, 3.9, 9.3, 14.2, 20.8, 23.3, 28.8, 30.8, 43.9, 47.5, 55.2, 59.1, 61.3, 62.3, 62.4, 70.2, 85.0, 107.0, 118.0, 128.4, 128.9, 133.0, 158.2, 167.9.

37b

IR (film, cm⁻¹): 3386, 2928, 1745, 1458, 1201, 747.

MS (ESI): *m/z* 412 [M+H]⁺.

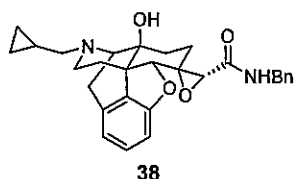
HR-MS (ESI): Calcd for C₂₄H₃₀NO₅ [M+H]⁺: 412.2124. Found: 412.2135.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.10-0.19 (m, 2H), 0.48-0.61 (m, 2H), 0.78-0.92 (m, 1H), 1.23-1.77 (m, 4H), 1.38 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.91 (ddd, *J* = 6.3, 7.8, 14.1 Hz, 1H), 2.12-2.26 (m, 2H), 2.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.60-2.72 (m, 2H), 3.11 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 4.37-4.49 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 3.7, 4.0, 9.4, 14.3, 23.4, 25.3, 29.1, 31.9, 43.5, 47.7, 58.1, 59.3,

61.3, 62.0, 62.1, 70.1, 85.4, 106.9, 118.1, 129.0, 129.1, 133.6, 158.7, 167.6.

(5*R*,6*S*,6'*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-*N*-ベンジル-17-(シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-6,6'-エポキシ-14-ヒドロキシ-6-メチルモルヒナン-6'-カルボキサミド (38)



化合物1の合成法に従い、6aの代わりに37aを用い、無色油状物として表題化合物38 (66%)を得た。

IR (KBr, cm^{-1}): 3408, 2927, 1664, 1456, 1056, 749.

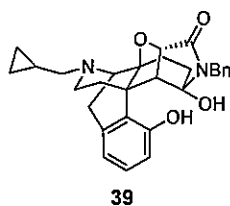
MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 473.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 473.2440. Found: 473.2450.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.08-0.18 (m, 2H), 0.48-0.60 (m, 2H), 0.77-0.92 (m, 1H), 1.26 (td, $J = 3.6, 14.4$ Hz, 1H), 1.41-1.66 (m, 3H), 2.11 (dt, $J = 3.9, 12.0$ Hz, 1H), 2.22-2.42 (m, 4H), 2.57-2.72 (m, 2H), 3.02-3.16 (m, 2H), 3.64 (s, 1H), 4.38 (dd, $J = 5.7, 14.4$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 6.0, 14.4$ Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 5.16 (br s, 1H), 6.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14-7.32 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.7, 3.9, 9.4, 21.3, 23.3, 28.6, 30.9, 43.0, 43.8, 47.4, 57.7, 59.1, 62.2, 63.5, 70.1, 85.2, 106.7, 118.1, 127.6, 127.8, 128.6, 128.7, 128.9, 133.1, 137.3, 158.4, 166.8.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-3*a*,11-ジヒドロキシ-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (39)



化合物 3 の合成法 (B 法) に従い、1'の代わりに 38 を用い、白色固体として表題化合物 39 (46%) を得た。

IR (KBr, cm^{-1}): 3381, 3139, 2954, 1673, 1459, 1010, 713.

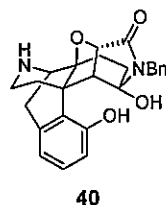
MS (ESI): m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 473.2440. Found: 473.2445.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.00-0.10 (m, 2H), 0.34-0.47 (m, 2H), 0.66-0.81 (m, 2H), 0.98-1.16 (m, 2H), 1.19-1.29 (m, 1H), 1.47-1.60 (m, 1H), 1.63-1.77 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H), 2.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.86-2.96 (m, 2H), 3.22-3.42 (m, 3H), 4.21 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.12-7.37 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.4, 3.8, 9.3, 28.1, 29.0, 30.9, 31.1, 40.8, 42.9, 43.0, 54.3, 55.2, 59.3, 78.3, 81.5, 91.8, 112.6, 118.1, 126.2, 126.5, 126.7, 127.8, 128.0, 138.4, 139.0, 154.2, 170.1.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-3-ベンジル-3*a*,11-ジヒドロキシ-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (40)



化合物 22 の合成法に従い、化合物 3 の代わりに化合物 39 を用い、表題化合物 40 (2 steps 42%) を得た。

IR (film, cm^{-1}): 3288, 2938, 1683, 1452, 750.

MS (ESI): m/z 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

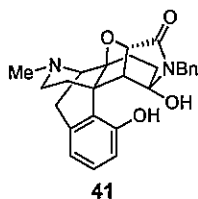
HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 419.1971. Found: 419.1961.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0.72-0.87 (m, 1H), 0.97-1.26 (m, 3H), 1.42-1.58 (m, 2H), 2.24-2.38 (m, 1H), 2.46-2.57 (m, 1H), 2.79 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.28-3.47 (m, 2H), 4.14 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.53-6.65 (m, 2H), 6.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12-7.37 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 29.0, 30.3, 31.9, 35.8, 36.5, 40.9, 43.1, 50.7, 54.9, 78.9,

80.3, 91.7, 112.7, 118.1, 126.2, 126.6, 126.8, 127.8, 128.0, 138.4, 138.9, 154.2, 169.9.

(1*S*,3*aS*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cR*)-3-ベンジル-3*a*,11-ジヒドロキシ-14-メチル-1,3,3*a*, 4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (41)



化合物 23*a* の合成法に従い、化合物 22 の代わりに化合物 40 を用い、白色固体として表題化合物 41 (76%) を得た。

IR (film, cm⁻¹): 3394, 2932, 1673, 1463, 713.

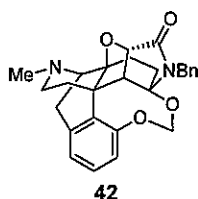
MS (ESI): *m/z* 433 [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): Calcd for C₂₆H₂₉N₂O₄ [M+H]⁺: 433.2127. Found: 433.2115.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0.68-0.82 (m, 1H), 1.01-1.18 (m, 2H), 1.22-1.33 (m, 1H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.83-3.11 (m, 3H), 3.40 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16-7.37 (m, 5H).

¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 27.1, 29.0, 31.0, 31.2, 40.8, 42.2, 42.6, 44.5, 54.3, 57.3, 78.4, 81.6, 91.8, 112.6, 118.1, 126.1, 126.5, 126.7, 127.8, 128.0, 138.4, 138.9, 154.1, 170.0.

(4*bR*,8*R*,8*aS*,9*aS*,11*aS*,11*bR*)-11-ベンジル-7-メチル-5,6,7,8,9*a*,11*b*-ヘキサヒドロ-8*a*,11*a*-エタノ-4,8-メタノ-9,12,14-トリオキサ-7,11-ジアザベンゾ[*a*]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (42)



化合物 24d の合成法に従い、化合物 23d の代わりに化合物 41 を用い、白色アモルファスとして表題化合物 42 (定量的) を得た。

得られた化合物 42 をカンファースルホン酸で塩化し、42·CSA (SYK-199) とした。

IR (film, cm^{-1}): 2932, 1707, 1231, 1012, 730.

MS (ESI): m/z 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 445.2127. Found: 445.2115.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.02-1.13 (m, 1H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.48-1.66 (m, 2H), 1.91 (dt, $J = 5.7, 12.9$ Hz, 1H), 2.26 (dt, $J = 5.7, 12.3$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.52 (dd, $J = 4.8, 12.3$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 6.3, 18.9$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 0.9, 7.8$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 0.9, 7.8$ Hz, 1H), 7.16-7.30 (m, 4H), 7.35-7.43 (m, 2H).

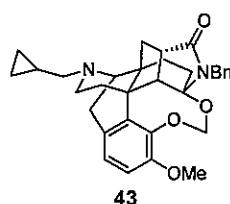
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 22.1, 26.8, 30.2, 33.3, 41.0, 42.6, 43.3, 44.3, 55.6, 58.0, 79.0, 82.6, 94.9, 96.6, 120.5, 124.6, 127.1, 128.2, 128.3, 128.4, 133.6, 137.8, 137.9, 156.1, 170.3.

42·CSA (SYK-199)

Anal Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$: C 64.29; H 6.65; N 4.05. Found: C 64.21; H 6.69; N 4.20.

mp (dec): 182.4 $^{\circ}\text{C}$.

(4b*S*,8*R*,8a*S*,9a*S*,11a*S*,11b*S*)-11-ベンジル-7-(シクロペンチルメチル)-1-メトキシ-5,6,7,8,9a,11b-ヘキサヒドロ-8a,11a-エタノ-4,8-メタノ-12,14-ジオキサ-7,11-ジアザベンゾ[a]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (43)



化合物 24d の合成法に従い、化合物 23d の代わりに化合物 9 を用い、無色油状物として表題化合物 43 (60%) を得た。

IR (Film, cm^{-1}): 2928, 1691, 1489, 1266, 1089, 1052.

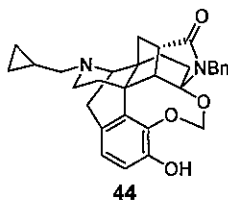
MS (ESI): m/z 513 $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{32}H_{37}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 513.2753. Found: 513.2737.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.04-0.17 (m, 2H), 0.39-0.54 (m, 2H), 0.72-0.89 (m, 1H), 0.91-1.59 (m, 6H), 1.73 (dt, $J = 5.7, 12.9$ Hz, 1H), 2.13 (dt, $J = 3.6, 12.3$ Hz, 1H), 2.23-2.41 (m, 2H), 2.59 (dd, $J = 5.1, 12.0$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 6.0, 18.6$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.06-3.23 (m, 2H), 3.34-3.49 (m, 1H), 3.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.29 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.12-7.30 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 3.7, 3.8, 9.5, 22.3, 24.4, 29.7, 33.8, 38.6, 42.7, 43.2, 43.5, 44.3, 45.0, 55.2, 55.8, 57.2, 60.0, 96.4, 96.6, 110.6, 124.0, 126.9, 128.0, 128.2, 129.7, 137.6, 138.9, 144.4, 150.2, 176.2.

((4b*S*,8*R*,8a*S*,9a*S*,11a*S*,11b*S*)-11-ベンジル-7-(シクロプロピルメチル)-1-ヒドロキシ-5,6,7,8,9a,11b-ヘキサヒドロ-8a,11a-エタノ-4,8-メタノ-12,14-ジオキサ-7,11-ジアザベンゾ[a]ベンゾ[4,5]シクロオクタ[1,2,3-*gh*]ペンタレン-10(11*H*)-オン (44)



化合物 17 の合成法に従い、化合物 16 の代わりに化合物 43 を用い、無色油状物として表題化合物 44 (34%) を得た。

得られた化合物 44 をカンファースルホン酸で塩化し、44・CSA (SYK-200) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 3244, 2926, 1670, 1088, 754.

MS (ESI): m/z 499 $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{31}H_{35}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 499.2597 Found: 499.2591.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.03-0.13 (m, 2H), 0.40-0.53 (m, 2H), 0.71-0.88 (m, 1H), 0.95-1.19 (m, 3H), 1.42-1.65 (m, 3H), 1.72 (dt, $J = 5.4, 12.9$ Hz, 1H), 2.11 (dt, $J = 3.6, 12.3$ Hz, 1H), 2.32-2.40 (m, 2H), 2.58 (dd, $J = 5.1, 12.0$ Hz, 1H), 2.72-2.84 (m, 1H), 3.04 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.11-3.26 (m, 2H), 3.34-3.49 (m, 2H), 4.32 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.14-7.31 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

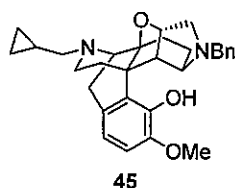
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.7, 3.8, 9.5, 22.0, 24.5, 29.6, 34.0, 38.6, 42.8, 43.2, 43.5, 44.4, 45.0, 55.3, 56.9, 60.0, 96.2, 96.9, 114.3, 124.7, 127.0, 128.0, 128.3, 129.3, 136.5, 138.7, 142.6, 146.9, 176.3.

44·CSA (SYK-200)

Anal Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$: C 65.60; H 7.01; N 3.73. Found: C 65.60; H 6.92; N 3.78.

mp (dec): 200.5 $^\circ\text{C}$.

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-2,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-11-オール (45)



アルゴン雰囲気下、化合物 3 (10.1 g, 20 mmol) を THF (100 mL) に溶解し、ボラン-THF 錯体・THF 溶液(1.0 mol/L, 100 mL, 100 mmol)を加え、2 時間還流した。反応液を減圧濃縮し、6M 塩酸 (200 mL) を加え 1 時間還流した。反応液を炭酸カリウムで pH11 とし、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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、白色アモルファスとして表題化合物 45 (8.84 g, 94%) を得た。

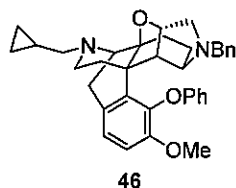
IR (Film, cm^{-1}): 2949, 1487, 1280, 752.

MS (ESI): m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 473.2804 Found: 473.2800.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.02-0.16 (m, 2H), 0.42-0.70 (m, 3H), 0.90-1.02 (m, 1H), 1.37-1.47 (m, 1H), 1.51 (dd, $J=7.6, 14.8\text{Hz}$, 1H), 1.66-1.89 (m, 2H), 1.97-2.12 (m, 2H), 2.22 (dd, $J=7.2, 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.55 (dd, $J=5.6, 12.8\text{Hz}$, 1H), 2.56-2.68 (m, 1H), 2.81-2.93 (m, 2H), 3.05 (d, $J=18.4\text{Hz}$, 1H), 3.31 (dd, $J=6.8, 10.8\text{Hz}$, 1H), 3.46-3.59 (m, 2H), 3.60 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.75 (d, $J=13.6\text{Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.91-4.98 (m, 1H), 6.25 (br s, 1H), 6.60 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.64 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.31 (m, 5H).

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-11-フェノキシ-2,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール (46)



アルゴン雰囲気下、化合物 45 (8.84 g, 19 mmol) をピリジン (100 mL) に溶解し、ブロモベンゼン (98.5 mL, 94 mmol)、炭酸カリウム (7.76 g, 56 mmol)、銅粉末 (1.19 g, 19 mmol) を加え、16 時間還流した。反応液にブロモベンゼン (4.92 g, 47 mmol)、炭酸カリウム (7.76 g, 56 mmol)、銅粉末 (1.19 g, 19 mmol) を追加し、さらに 24 時間還流した。反応液をセライトろ過後、蒸留水にあけ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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より精製し、黒色油状物として表題化合物 46 (10.1 g, 98%) を得た。

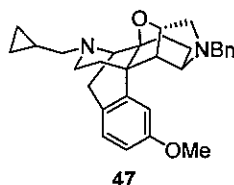
IR (Film, cm^{-1}): 2937, 1592, 1485, 1452, 732.

MS (ESI): m/z 549 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 549.3117 Found: 549.3127.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.00-0.16 (m, 2H), 0.40-0.78 (m, 3H), 0.86-1.02 (m, 1H), 1.04-1.14 (m, 1H), 1.41-1.53 (m, 1H), 1.68-1.93 (m, 3H), 2.06 (dt, $J = 3.0, 12.3$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 7.2, 12.3$ Hz, 1H), 2.49-2.61 (m, 2H), 2.86 (dd, $J = 2.4, 10.8$ Hz, 1H), 2.83-2.99 (m, 1H), 3.11 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 6.3, 11.1$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 6.0, 7.5$ Hz, 1H), 3.53-3.63 (m, 2H), 3.66 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.75 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.77-4.86 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.16-7.32 (m, 7H).

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-2,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール (47)



アルゴン雰囲気下、化合物 46 (90.7 mg, 0.17 mmol) を THF (2 mL) に溶解し、エチレンジアミン (333 μ L, 6.2 mmol) を加え、ナトリウムシリカゲルステージ I (900 mg) を 1 時間ごと 5 回にわけて加えながら、室温で 5 時間攪拌した。反応液を氷冷下蒸留水にあけ、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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より精製し、無色油状物として表題化合物 47 (68.2 mg, 90%) を得た。

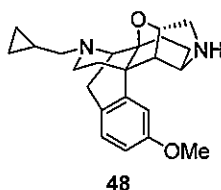
IR (Film, cm^{-1}): 2942, 1610, 1496, 1031, 699.

MS (ESI): m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457.2855 Found: 457.2835.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.00-0.16 (m, 2H), 0.41-0.59 (m, 3H), 0.87-1.03 (m, 1H), 1.13-1.30 (m, 1H), 1.51 (dd, $J = 6.9, 15.0$ Hz, 1H), 1.62-1.84 (m, 2H), 2.00-2.16 (m, 2H), 2.23 (dd, $J = 7.2, 12.3$ Hz, 1H), 2.54-2.67 (m, 1H), 2.55 (dd, $J = 5.4, 12.6$ Hz, 1H), 2.73-2.87 (m, 2H), 2.97-3.07 (m, 1H), 3.07 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 6.9, 10.8$ Hz, 1H), 3.47 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.93-5.02 (m, 1H), 6.66-6.74 (m, 2H), 6.88-7.07 (m, 1H), 7.17-7.34 (m, 5H).

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-2,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール (48)



化合物 47 (1.83 g, 4.0 mmol) をエタノール (20 mL) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (1.12 g) を加え、水素雰囲気下 40℃で 15 時間撹拌した。反応液をセライトろ過後、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より精製し、黄色油状物として表題化合物 48 (1.27 g, 86%) を得た。

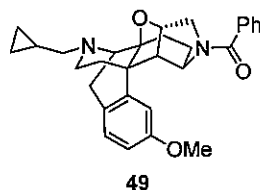
IR (Film, cm^{-1}): 2951, 1611, 1496, 750.

MS (ESI): m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 367.2386 Found: 367.2371.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.02-0.16 (m, 2H), 0.42-0.60 (m, 2H), 0.80-1.11 (m, 3H), 1.20-1.35 (m, 1H), 1.76 (dd, $J = 4.8, 10.8$ Hz, 2H), 1.96 (br s, 1H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.25 (dd, $J = 7.2, 12.3$ Hz, 1H), 2.55-2.70 (m, 1H), 2.56 (dd, $J = 5.4, 12.3$ Hz, 1H), 2.74-2.93 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 2.4, 12.6$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 6.3, 12.6$ Hz, 1H), 3.56-3.68 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.97 (dt, $J = 2.1, 6.3$ Hz, 1H), 6.66-6.77 (m, 2H), 6.99-7.08 (m, 1H).

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (49)



アルゴン雰囲気下、化合物 48 (1.27 g, 3.5 mmol) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、無水安息香酸 (1.17 g, 5.2 mmol)、トリエチルアミン (723 μL , 5.2 mmol) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液を蒸留水にあげ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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、白色アモルファスとして表題化合物 49 (1.34 g, 82%) を得た。

IR (Film, cm^{-1}): 2955, 1624, 1414, 1034, 751.

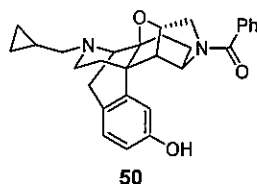
MS (ESI): m/z 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 471.2628 Found: 471.2645.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.01-0.18 (m, 2H), 0.43-0.79 (m, 2.3H), 0.83-1.04 (m, 1.7H), 1.14 (dd, $J = 6.9, 14.7$ Hz, 0.3H), 1.20-1.39 (m, 1H), 1.46-1.59 (m, 0.7H), 1.69-1.92 (m, 2H),

1.97-2.18 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 1H), 2.45-2.72 (m, 2H), 2.74-2.86 (m, 0.3H), 2.80 (dd, $J=6.3, 18.0$ Hz, 0.7H), 3.00-3.19 (m, 2H), 3.58-3.75 (m, 1.7H), 3.71 (s, 0.9H), 3.80 (s, 2.1H), 3.82-3.93 (m, 1H), 4.19-4.31 (m, 0.6H), 4.91-5.05 (m, 1.4H), 5.10 (t, $J=5.7$ Hz, 0.3H), 6.52 (d, $J=2.7$ Hz, 0.3H), 6.63-6.72 (m, 0.3H), 6.69 (d, $J=2.7$ Hz, 0.7H), 6.73 (dd, $J=2.7, 8.4$ Hz, 0.7H), 7.01 (d, $J=8.4$ Hz, 0.3H), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 0.7H), 7.31-7.50 (m, 5H).

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*c*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (50)



アルゴン雰囲気下、化合物 49 (47.1 mg, 0.10 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素・ジクロロメタン溶液 (1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.50 mmol) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液に氷冷下 6M アンモニア水 (3 mL) を加え室温で 30 分撹拌した。蒸留水を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、無色油状物として表題化合物 50 (18.0 mg, 39%) を得た。

得られた化合物 50 を 20% 塩化水素メタノール溶液で塩化し、50·HCl (SYK-201) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 3229, 1613, 1448, 1429, 752.

MS (ESI): m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457.2491 Found: 457.2501.

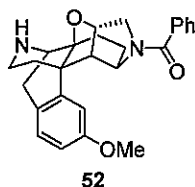
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.02-0.18 (m, 2H), 0.41-0.62 (m, 2H), 0.65-1.37 (m, 3.2H), 1.47-1.60 (m, 0.8H), 1.68-1.91 (m, 2H), 1.96-2.37 (m, 3H), 2.49-2.73 (m, 2H), 2.83 (dd, $J=6.3, 18.3$ Hz, 1H), 2.97-3.15 (m, 2H), 3.62 (dd, $J=6.0, 12.9$ Hz, 0.8H), 3.68 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 4.15-4.28 (m, 0.4H), 4.89-5.01 (m, 1.6H), 5.04 (t, $J=5.7$ Hz, 0.2H), 6.52 (d, $J=2.4$ Hz, 0.2H), 6.58 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 0.2H), 6.66 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 0.8H), 6.73 (d, $J=2.1$ Hz, 0.8H), 6.86-6.94 (m, 0.2H), 6.91 (d, $J=8.1$ Hz, 0.8H), 7.30-7.54 (m, 5H).

50·HCl (SYK-201)

Anal Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C 68.16; H 6.90; N 5.48. Found: C 68.27; H 6.93; N 5.38.

mp (dec): 202.8 °C.

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-10-メトキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (52)



アルゴン雰囲気下、化合物 49 (905 mg, 1.9 mmol) を 1,1,2,2-テトラクロロエタン (20 mL) に溶解し、炭酸カリウム (531 mg, 3.8 mmol)、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (517 μ L, 3.8 mmol) を加え 150 °C で 1 時間攪拌した。反応液を蒸留水にあげクロロホルムで 3 回抽出し、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物からシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて過剰の試薬を除いた。得られた粗成生物を酢酸 (20 mL) に溶解し、亜鉛 (1.00 g) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、濃縮、トルエン共沸した。その後、蒸留水を加え、炭酸カリウムで pH11 とし、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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より精製し、白色アモルファスとして表題化合物 52 (564 mg, 70%)を得た。

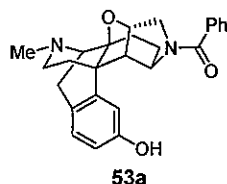
IR (Film, cm^{-1}): 2951, 1622, 1415, 752.

MS (ESI): m/z 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 417.2178 Found: 417.2166.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.65-1.29 (m, 2.3H), 1.47-1.59 (m, 0.7H), 1.63-1.86 (m, 3H), 2.10 (br s, 1H), 2.54-2.73 (m, 2H), 2.96-3.13 (m, 2H), 3.28-3.48 (m, 2H), 3.66 (dd, $J=6.3, 12.9$ Hz, 0.7H), 3.72 (s, 0.9H), 3.81 (s, 2.1H), 3.84 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.22-4.34 (m, 0.6H), 4.88-5.01 (m, 1.4H), 5.05 (t, $J=5.7$ Hz, 0.3H), 6.50 (d, $J=2.7$ Hz, 0.3H), 6.68 (d, $J=2.4$ Hz, 0.7H), 6.66-6.72 (m, 0.3H), 6.76 (dd, $J=2.7, 8.4$ Hz, 0.7H), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 0.3H), 7.10 (d, $J=8.7$ Hz, 0.7H), 7.30-7.54 (m, 5H).

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-10-ヒドロキシ-14-メチル-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (53a)



アルゴン雰囲気下、化合物 52 (41.7 mg, 0.10 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、ヨウ化メチル (9.30 μ L, 0.15 mmol)、炭酸カリウム (20.7 mg, 0.15 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を蒸留水にあけ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。アルゴン雰囲気下、得られた粗生成物をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素・ジクロロメタン溶液 (1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.50 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に氷冷下 6M アンモニア水 (10 mL) を加え室温で 30 分攪拌し、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、白色アモルファスとして表題化合物 53a (23.2 mg, 56%)を得た。

得られた化合物 53a を 20%塩化水素メタノール溶液で塩化し、53a·HCl (SYK-263) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 3206, 2938, 1613, 1446, 729.

MS (ESI): m/z 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 417.2178 Found: 417.2162.

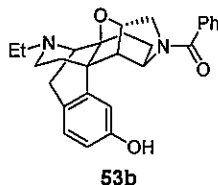
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.64-1.36 (m, 2.2H), 1.45-1.58 (m, 0.8H), 1.68-1.89 (m, 2H), 1.94-2.25 (m, 2H), 2.32-2.50 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.84 (dd, $J=6.3, 18.6$ Hz, 1H), 3.00-3.15 (m, 1H), 3.15 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J=6.0, 12.9$ Hz, 0.8H), 3.85 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 4.15-4.28 (m, 0.4H), 4.89-5.01 (m, 1.6H), 5.03 (t, $J=5.7$ Hz, 0.2H), 6.50 (d, $J=2.7$ Hz, 0.2H), 6.57 (dd, $J=2.7, 8.4$ Hz, 0.2H), 6.65 (dd, $J=2.7, 8.4$ Hz, 0.8H), 6.71 (d, $J=2.4$ Hz, 0.8H), 6.91 (d, $J=8.4$ Hz, 0.2H), 6.93 (d, $J=8.4$ Hz, 0.8H), 7.30-7.54 (m, 5H).

53a·HCl (SYK-263)

Anal Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}\cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$: C 65.30; H 6.70; N 5.80. Found: C 65.13; H 6.41; N 5.80.

mp (dec): 248.0 $^{\circ}\text{C}$.

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-14-エチル-10-ヒドロキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (53b)



化合物 53a の合成法に従い、ヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用い、無色油状物として表題化合物 53b (56%)を得た。

得られた化合物 53b を 20%塩化水素メタノール溶液で塩化し、53b·HCl (SYK-265) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 2964, 1612, 1448, 751.

MS (ESI): m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 431.2335 Found: 431.2324.

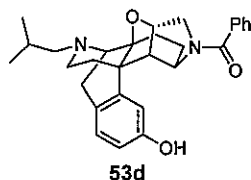
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.62-1.36 (m, 2.2H), 1.11 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H), 1.45-1.59 (m, 0.8H), 1.70-1.89 (m, 2H), 1.93-2.22 (m, 2H), 2.45-2.69 (m, 3H), 2.72-2.90 (m, 1H), 2.99-3.18 (m, 2H), 3.40 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 3.61 (dd, $J = 6.0, 12.9\text{Hz}$, 0.8H), 3.84 (d, $J = 13.2\text{Hz}$, 1H), 4.15-4.28 (m, 0.4H), 4.89-5.01 (m, 1.6H), 5.03 (t, $J = 5.7\text{Hz}$, 0.2H), 6.52 (d, $J = 2.1\text{Hz}$, 0.2H), 6.57 (dd, $J = 2.4, 8.4\text{Hz}$, 0.2H), 6.67 (dd, $J = 2.4, 8.4\text{Hz}$, 0.8H), 6.72 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 0.8H), 6.86-6.94 (m, 0.2H), 6.92 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 0.8H), 7.30-7.54 (m, 5H).

53b·HCl (SYK-265)

Anal Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$: C 65.40; H 6.95; N 5.65. Found: C 65.47; H 6.72; N 5.73.

mp (dec): 235.0 $^{\circ}\text{C}$.

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-10-ヒドロキシ-14-イソブチル-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (53d)



アルゴン雰囲気下、化合物 52 (41.7 mg, 0.10 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、1-ブromo-2-メチルプロパン (32.6 μ L, 0.30 mmol)、炭酸カリウム (41.4 mg, 0.30 mmol) を加え、80℃ で 18 時間攪拌した。反応液を蒸留水にあげ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。アルゴン雰囲気下、得られた粗生成物をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素・ジクロロメタン溶液 (1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.50 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に氷冷下 6M アンモニア水 (10 mL) を加え室温で 30 分攪拌し、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、白色アモルファスとして表題化合物 53d (18.6 mg, 41%) を得た。

得られた化合物 53d を 20%塩化水素メタノール溶液で塩化し、53d·HCl (SYK-269) とした

IR (Film, cm^{-1}): 3242, 2953, 1448, 754.

MS (ESI): m/z 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459.2648 Found: 459.2627.

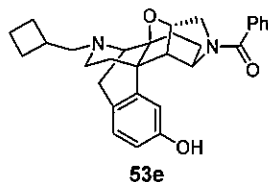
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.64-1.32 (m, 2.2H), 0.90 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.45-1.58 (m, 0.8H), 1.68-1.88 (m, 3H), 1.92-2.52 (m, 5H), 2.87 (dd, $J=6.3, 10.6$ Hz, 1H), 2.98-3.16 (m, 2H), 3.22-3.34 (m, 1H), 3.60 (dd, $J=6.0, 12.9$ Hz, 0.8H), 3.80-3.96 (m, 1H), 4.17-4.30 (m, 0.4H), 4.89-5.07 (m, 1.8H), 6.53 (d, $J=2.7$ Hz, 0.2H), 6.57 (dd, $J=2.7, 8.4$ Hz, 0.2H), 6.66 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 0.8H), 6.72 (d, $J=2.4$ Hz, 0.8H), 6.87-6.94 (m, 0.2H), 6.91 (d, $J=8.1$ Hz, 0.8H), 7.30-7.54 (m, 5H).

53d·HCl (SYK-269)

Anal Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}\cdot 0.8\text{H}_2\text{O}$: C 68.37; H 7.24; N 5.38. Found: C 68.36; H 7.50; N 5.38.

mp (dec): 229.0 $^{\circ}\text{C}$.

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-14-(シクロブチルメチル)-10-ヒドロキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル) メタノン (53e)



化合物 53d の合成法に従い、1-ブロモ-2-メチルプロパンの代わりに（プロモメチル）シクロブタンを用い、無色油状物として表題化合物 53e (58%) を得た。

得られた化合物 53e を 20% 塩化水素メタノール溶液で塩化し、53e·HCl (SYK-271) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 3232, 2954, 1672, 1447, 1227, 752.

MS (ESI): m/z 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 471.2648 Found: 471.2667.

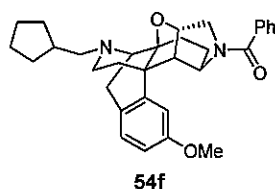
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.62-1.32 (m, 2.2H), 1.42-1.57 (m, 0.8H), 1.59-2.22 (m, 10H), 2.33-2.67 (m, 4H), 2.78 (dd, $J=6.6, 18.3$ Hz, 1H), 3.01 (dd, $J=5.1, 8.4$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J=6.0, 12.9$ Hz, 0.8H), 3.85 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 4.15-4.27 (m, 0.4H), 4.87-5.00 (m, 1.6H), 5.01 (t, $J=6.0$ Hz, 0.2H), 6.49 (d, $J=2.4$ Hz, 0.2H), 6.57 (dd, $J=2.7, 8.4$ Hz, 0.2H), 6.65 (dd, $J=2.7, 8.4$ Hz, 0.8H), 6.70 (d, $J=2.4$ Hz, 0.8H), 6.88-6.94 (m, 0.8H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 0.2H), 7.30-7.54 (m, 5H).

53e·HCl (SYK-271)

Anal Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}\cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$: C 67.24; H 7.18; N 5.23. Found: C 67.23; H 6.86; N 5.22.

mp (dec): 217.0 $^{\circ}\text{C}$.

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-14-(シクロペンチルメチル)-10-メトキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (54f)



アルゴン雰囲気下、化合物 52 (41.7 mg, 0.10 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、シクロペンタンカルボアルデヒド (43.0 μ L, 0.40 mmol)、酢酸 (48.0 μ L, 0.8 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (212 mg, 1.0 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 12 M アンモニア水 (5 mL) を加え室温で 30 分攪拌し、蒸留水にあげ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、白色アモルファスとして表題化合物 54f (43.7 mg, 88%) を得た。

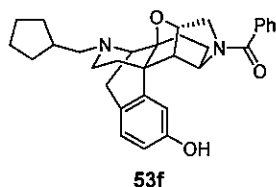
IR (Film, cm^{-1}): 2950, 1626, 1414, 1034, 753.

MS (ESI): m/z 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 499.2961 Found: 499.2976.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.59-1.02 (m, 1H), 1.07-1.23 (m, 3.3H), 1.42-1.90 (m, 8.7H), 1.96-2.27 (m, 3H), 2.40-2.60 (m, 3H), 2.79-2.98 (m, 1H), 3.02-3.22 (m, 2H), 3.32-3.45 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 6.0, 12.6$ Hz, 0.7H), 3.71 (s, 0.9H), 3.80 (s, 2.1H), 3.81-3.93 (m, 1H), 4.19-4.31 (m, 0.6H), 4.91-5.02 (m, 1.4H), 5.08 (t, $J = 5.7$ Hz, 0.3H), 6.51 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.3H), 6.62-6.70 (m, 0.3H), 6.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.7H), 6.74 (dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz, 0.7H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.3H), 7.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 0.7H), 7.32-7.50 (m, 5H).

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-14-(シクロペンチルメチル)-10-ヒドロキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (53f)



化合物 50 の合成法に従い、化合物 49 の代わりに化合物 54f を用い、無色油状物として表題化合物 53f (66%) を得た。

得られた化合物 53f を 20%塩化水素メタノール溶液で塩化し、53f·HCl (SYK-277) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 3250, 2949, 1612, 1449, 753.

MS (ESI): m/z 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485.2804 Found: 485.2824.

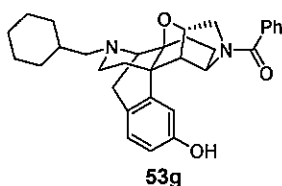
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.62-1.33 (m, 4.2H), 1.38-1.90 (m, 8.8H), 1.92-2.29 (m, 3H), 2.36-2.60 (m, 3H), 2.85 (dd, $J = 6.9, 12.3$ Hz, 1H), 2.97-3.18 (m, 2H), 3.32-3.44 (m, 1H), 3.60 (dd, $J = 6.0, 12.6$ Hz, 0.8H), 3.80-3.93 (m, 1H), 4.16-4.27 (m, 0.4H), 4.88-5.01 (m, 1.6H), 5.02 (t, $J = 5.7$ Hz, 0.2H), 6.52 (d, $J = 2.7$ Hz, 0.2H), 6.58 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 0.2H), 6.66 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 0.8H), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.8H), 6.86-6.93 (m, 0.2H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.8H), 7.28-7.53 (m, 5H).

53f·HCl (SYK-277)

Anal Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.4\text{H}_2\text{O}$: C 68.15; H 7.34; N 5.13. Found: C 68.20; H 7.13; N 5.18.

mp (dec): 224.0 $^{\circ}\text{C}$.

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-14-(シクロヘキシルメチル)-10-ヒドロキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (53g)



化合物 53d の合成法に従い、1-ブromo-2-メチルプロパンの代わりに (ブromoメチル) シクロヘキサンを用い、白色アモルファスとして表題化合物 53g (88%) を得た。

得られた化合物 53g を 20%塩化水素メタノール溶液で塩化し、53g·HCl (SYK-272) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 3246, 2993, 1612, 1448, 754.

MS (ESI): m/z 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 499.2961 Found: 499.2976.

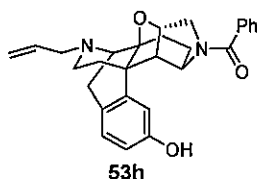
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.60-1.88 (m, 16H), 1.91-2.48 (m, 5H), 2.73-2.92 (m, 1H), 2.96-3.07 (m, 1H), 3.09 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J=5.7, 12.9$ Hz, 0.8H), 3.81-3.95 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 0.4H), 4.87-5.00 (m, 1.6H), 5.02 (t, $J=6.0$ Hz, 0.2H), 6.50 (d, $J=2.4$ Hz, 0.2H), 6.56 (dd, $J=2.7, 8.4$ Hz, 0.2H), 6.65 (dd, $J=2.7, 8.4$ Hz, 0.8H), 6.71 (d, $J=2.4$ Hz, 0.8H), 6.84-6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 0.2H), 6.90 (d, $J=8.1$ Hz, 0.8H), 7.30-7.54 (m, 5H).

53g·HCl (SYK-272)

Anal Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3\cdot\text{HCl}\cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$: C 69.26; H 7.48; N 5.05. Found: C 69.36; H 7.57; N 5.10.

mp (dec): 208.0 $^{\circ}\text{C}$.

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-14-アリル-10-ヒドロキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (53h)



化合物 53a の合成法に従い、ヨウ化メチルの代わりに臭化アリルを用い、白色アモルファスとして表題化合物 53h (88%) を得た。

得られた化合物 53h を 20%塩化水素メタノール溶液で塩化し、53h·HCl (SYK-264) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 3236, 2957, 1613, 1448, 729.

MS (ESI): m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{28}H_{31}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 443.2328 Found: 443.2335.

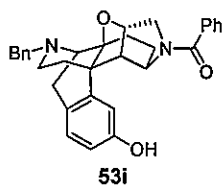
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.63-1.36 (m, 2.2H), 1.44-1.58 (m, 0.8H), 1.66-1.89 (m, 2H), 1.92-2.23 (m, 2H), 2.44-2.58 (m, 1H), 2.79 (dd, $J = 6.3, 18.3$ Hz, 1H), 2.98-3.27 (m, 4H), 3.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 6.0, 12.9$ Hz, 0.8H), 3.85 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.16-4.28 (m, 0.4H), 4.89-5.01 (m, 1.6H), 5.04 (t, $J = 6.0$ Hz, 0.2H), 5.13 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.84-6.02 (m, 1H), 6.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.2H), 6.57 (dd, $J = 2.7, 8.4$ Hz, 0.2H), 6.65 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 0.8H), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.8H), 6.86-6.94 (m, 0.2H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.8H), 7.28-7.52 (m, 5H).

53h·HCl (SYK-264)

Anal Calcd for $C_{28}H_{30}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0.9H_2O$: C 67.91; H 6.68; N 5.66. Found: C 68.04; H 6.89; N 5.55.

mp (dec): 204.0 °C.

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-14-ベンジル-10-ヒドロキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (53i)



化合物 53a の合成法に従い、ヨウ化メチルの代わりに臭化ベンジルを用い、白色アモルファスとして表題化合物 53i (52%) を得た。

得られた化合物 53i を 20%塩化水素メタノール溶液で塩化し、53i·HCl (SYK-270) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 3242, 2955, 1612, 1449, 762.

MS (ESI): m/z 493 $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{32}H_{33}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 493.2491 Found: 493.2500.

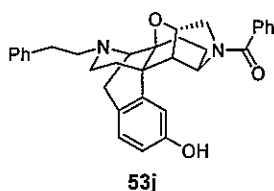
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.60-1.37 (m, 2.2H), 1.40-1.58 (m, 0.8H), 1.60-1.85 (m, 2H), 1.90-2.37 (m, 2H), 2.38-2.57 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 6.3, 18.6$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 5.4, 8.7$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 18.0$ Hz, 0.2H), 3.19 (d, $J = 18.3$ Hz, 0.8H), 3.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.55-3.86 (m, 2.8H), 3.90 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.14-4.31 (m, 0.4H), 4.89-5.00 (m, 1.6H), 5.06 (t, $J = 5.7$ Hz, 0.2H), 6.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.2H), 6.58 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 0.2H), 6.67 (dd, $J = 2.7, 8.7$ Hz, 0.8H), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.8H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.2H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.8H), 7.18-7.52 (m, 10H).

53i·HCl (SYK-270)

Anal Calcd for $C_{32}H_{32}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 1.7H_2O$: C 68.67; H 6.55; N 5.01. Found: C 68.61; H 6.29; N 4.92.

mp (dec): 219.0 °C.

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-10-ヒドロキシ-14-フェネチル-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (53j)



化合物 53d の合成法に従い、1-ブロモ-2-メチルプロパンの代わりに 2-（ブロモエチル）ベンゼンを用い、無色油状物として表題化合物 53j (70%) を得た。

得られた化合物 53j を 20%塩化水素メタノール溶液で塩化し、53j·HCl (SYK-275) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 3233, 2955, 1612, 1450, 752.

MS (ESI): m/z 507 $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{33}H_{35}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 507.2648 Found: 507.2633.

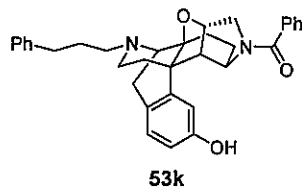
1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.63-1.39 (m, 2.2H), 1.42-1.62 (m, 0.8H), 1.67-1.93 (m, 2H), 1.95-2.36 (m, 2H), 2.51-2.97 (m, 6H), 3.04 (dd, $J = 5.4, 8.7$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 6.0, 12.9$ Hz, 0.8H), 3.87 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.14-4.33 (m, 0.4H), 4.87-5.05 (m, 1.6H), 5.06 (t, $J = 5.7$ Hz, 0.2H), 6.54 (d, $J = 2.1$ Hz, 0.2H), 6.60 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 0.2H), 6.67 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 0.8H), 6.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.8H), 6.85-6.94 (m, 0.2H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.8H), 7.08-7.54 (m, 10H).

53j·HCl (SYK-275)

Anal Calcd for $C_{33}H_{34}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$: C 69.52; H 6.72; N 4.91. Found: C 69.59; H 6.66; N 4.91.

mp (dec): 222.0 °C.

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-10-ヒドロキシ-14-(3-フェニルプロピル)-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (53k)



化合物 53d の合成法に従い、1-ブロモ-2-メチルプロパンの代わりに 3- (ブロモプロピル) ベンゼンを用い、白色アモルファスとして表題化合物 53k (82%) を得た。

得られた化合物 53k を 20%塩化水素メタノール溶液で塩化し、53k·HCl (SYK-294) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 3224, 2942, 1613, 731.

MS (ESI): m/z 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 521.2804 Found: 521.2786.

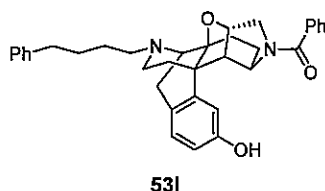
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.59-1.33 (m, 2.2H), 1.41-1.56 (m, 0.8H), 1.63-2.25 (m, 6H), 2.42-2.68 (m, 5H), 2.81 (dd, $J = 6.3, 18.3$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 5.1, 9.0$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 6.0, 12.9$ Hz, 0.8H), 3.84 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.14-4.26 (m, 0.4H), 4.87-4.99 (m, 1.6H), 5.01 (t, $J = 5.7$ Hz, 0.2H), 6.51 (d, $J = 2.1$ Hz, 0.2H), 6.57 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 0.2H), 6.65 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 0.8H), 6.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.8H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.2H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.8H), 7.11-7.51 (m, 10H).

53k·HCl (SYK-294)

Anal Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.9\text{H}_2\text{O}$: C 71.23; H 6.82; N 4.89. Found: C 71.17; H 6.81; N 4.95.

mp (dec): 214.0 $^{\circ}\text{C}$.

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-10-ヒドロキシ-14-(4-フェニルブチル)-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (53l)



化合物 53d の合成法に従い、1-ブロモ-2-メチルプロパンの代わりに (4-ブロモブチル) ベンゼンを用い、白色アモルファスとして表題化合物 53l (40%) を得た。

得られた化合物 53l を 20% 塩化水素メタノール溶液で塩化し、53l·HCl (SYK-295) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 3220, 2854, 1613, 700.

MS (ESI): m/z 535 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 535.2961 Found: 535.2940.

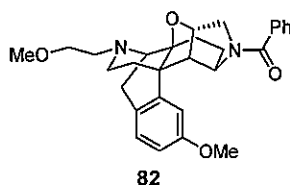
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.59-1.34 (m, 2.2H), 1.41-1.86 (m, 6.8H), 1.92-2.24 (m, 2H), 2.39-2.67 (m, 5H), 2.81 (dd, $J = 6.6, 18.6$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 6.6, 8.7$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 6.0, 12.9$ Hz, 0.8H), 3.85 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.14-4.27 (m, 0.4H), 4.88-5.00 (m, 1.6H), 5.02 (t, $J = 6.0$ Hz, 0.2H), 6.51 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.2H), 6.57 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 0.2H), 6.66 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 0.8H), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.8H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.2H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.8H), 7.11-7.52 (m, 10H).

53l·HCl (SYK-295)

Anal Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$: C 70.92; H 7.04; N 4.73. Found: C 70.92; H 7.16; N 4.95.

mp (dec): 194.0 $^{\circ}\text{C}$.

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-10-メトキシ-14-(2-メトキシエチル)-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (82)



アルゴン雰囲気下、化合物 52 (83.3 mg, 0.20 mmol) を DMF (5 mL) に溶解し、1-ブromo-2-メトキシエタン (188 μ L, 2.0 mmol)、炭酸カリウム (415 mg, 3.0 mmol)、ヨウ化ナトリウム (498 mg, 3.0 mmol) を加え、100 $^{\circ}$ C で 3 時間攪拌した。反応液を蒸留水にあげ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、白色アモルファスとして表題化合物 82 (79.9 mg, 88%) を得た。

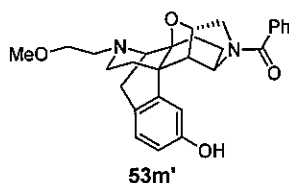
IR (Film, cm^{-1}): 2952, 1626, 1414, 729.

MS (ESI): m/z 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 475.2597 Found: 475.2599.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.61-0.80 (m, 0.3H), 0.82-1.02 (m, 0.7H), 1.07-1.33 (m, 1.3H), 1.44-1.58 (m, 0.7H), 1.67-1.90 (m, 2H), 1.95-2.33 (m, 2H), 2.46-2.58 (m, 1H), 2.63-3.00 (m, 3H), 3.02-3.13 (m, 1H), 3.19 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.39 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.48-3.68 (m, 2.7H), 3.71 (s, 0.9H), 3.80 (s, 2.1H), 3.85 (d, $J=12.6$ Hz, 1H), 4.18-4.30 (m, 0.6H), 4.89-5.01 (m, 1.4H), 5.07 (t, $J=5.7$ Hz, 0.3H), 6.52 (d, $J=2.4$ Hz, 0.3H), 6.61-6.71 (m, 0.3H), 6.68 (d, $J=2.7$ Hz, 0.7H), 6.74 (dd, $J=2.7, 8.7$ Hz, 0.7H), 7.03 (d, $J=8.7$ Hz, 0.3H), 7.08 (d, $J=8.4$ Hz, 0.7H), 7.30-7.50 (m, 5H).

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-10-ヒドロキシ-14-(2-メトキシエチル)-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (53*m'*)



アルゴン雰囲気下、化合物 82 (44.1 mg, 0.093 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、1-ドデカンチオール (334 μ L, 1.4 mmol)、カリウム *t*-ブトキシド (103 mg, 0.93 mmol) を加え、150 $^{\circ}$ C で 5 時間攪拌した。反応液に氷冷下 2 M 塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルを加え、2M 塩酸で 3 回抽出した。水層をあわせ、炭酸カリウムで pH10 としたのちにクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、無色油状物として表題化合物 53*m'* (24.5 mg, 57%) を得た。

得られた化合物 53*m'* を 20% 塩化水素メタノール溶液で塩化し、53*m'*·HCl (SYK-263) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 3227, 2930, 1613, 1448, 752.

MS (ESI): m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 461.2440 Found: 461.2445.

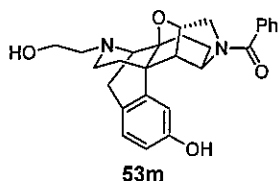
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.63-1.33 (m, 2.2H), 1.43-1.57 (m, 0.8H), 1.65-1.88 (m, 2H), 1.93-2.36 (m, 2H), 2.47-2.60 (m, 1H), 2.66-2.96 (m, 3H), 3.03 (dd, $J=5.1, 8.7$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.38 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.48-3.67 (m, 2.8H), 3.85 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 4.15-4.27 (m, 0.4H), 4.88-5.01 (m, 1.6H), 5.02 (t, $J=5.7$ Hz, 0.2H), 6.49 (d, $J=2.4$ Hz, 0.2H), 6.57 (dd, $J=2.7, 8.4$ Hz, 0.2H), 6.65 (dd, $J=2.4, 8.1$ Hz, 0.8H), 6.71 (d, $J=2.4$ Hz, 0.8H), 6.86-6.95 (m, 0.2H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 0.8H), 7.31-7.53 (m, 5H).

$53\text{m} \cdot \text{HCl}$ (SYK-268)

Anal Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$: C 64.62; H 6.89; N 5.38. Found: C 64.72; H 6.95; N 5.37.

mp (dec): 202.0 $^{\circ}\text{C}$.

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-10-ヒドロキシ-14-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (53m)



化合物 50 の合成法に従い、49 の代わりに 82 を用い、白色アモルファスとして表題化合物 53m (69%) を得た。

得られた化合物 53m を 20%塩化水素メタノール溶液で塩化し、 $53\text{m} \cdot \text{HCl}$ (SYK-267) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 3293, 2954, 1611, 1447, 751.

MS (ESI): m/z 447 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 447.2284 Found: 447.2267.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.65-1.34 (m, 2.2H), 1.44-1.58 (m, 0.8H), 1.66-1.85 (m, 2H), 1.89-2.09 (m, 1H), 2.17-2.83 (m, 4H), 2.92-3.13 (m, 3H), 3.24-3.34 (m, 1H), 3.53-3.69 (m, 2.8H), 3.79-3.92 (m, 1H), 4.17-4.29 (m, 0.4H), 4.84-5.00 (m, 1.6H), 5.03 (t, $J=5.7$ Hz, 0.2H), 6.51 (d, $J=2.1$ Hz, 0.2H), 6.59 (dd, $J=2.4, 8.1$ Hz, 0.2H), 6.67 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz,

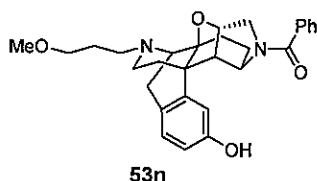
0.8H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 0.8H), 6.87-6.96 (m, 0.2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 0.8H), 7.31-7.54 (m, 5H).

53m·HCl (SYK-267)

Anal Calcd for $C_{27}H_{30}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 2.7H_2O$: C 61.00; H 6.90; N 5.27. Found: C 60.94; H 6.92; N 5.13.

mp (dec): 232.8 °C.

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-10-ヒドロキシ-14-(3-メトキシプロピル)-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (53n)



アルゴン雰囲気下、化合物 52 (41.7 mg, 0.10 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、1-ブロモ-3-メトキシプロパン (34.0 μ L, 0.30 mmol)、炭酸カリウム (41.4 mg, 0.3 mmol) を加え、80 °C で 1 時間攪拌した。反応液を蒸留水にあげ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。アルゴン雰囲気下、得られた粗生成物を DMF (2 mL) に溶解し、1-ドデカンチオール (334 μ L, 1.4 mmol)、カリウム *t*-ブトキシド (103 mg, 0.93 mmol) を加え、150 °C で 3 時間攪拌した。反応液に氷冷下 2 M 塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルを加え、2 M 塩酸で 3 回抽出した。水層をあわせ、炭酸カリウムで pH10 としたのちにクロロホルムで 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、無色油状物として表題化合物 53n (43.9 mg, 93%) を得た。

得られた化合物 53n を 20% 塩化水素メタノール溶液で塩化し、53n·HCl (SYK-293) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 3234, 2955, 1613, 753.

MS (ESI): m/z 475 $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{29}H_{35}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 475.2597 Found: 475.2585.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.63-1.35 (m, 2.2H), 1.42-1.58 (m, 0.8H), 1.65-2.27 (m, 6H), 2.44-2.68 (m, 3H), 2.73-2.92 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 5.1, 8.4 Hz, 1H), 3.13 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 3.24-3.48 (m, 6H), 3.60 (dd, J = 6.0, 12.9 Hz, 0.8H), 3.84 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.14-4.28 (m, 0.4H), 4.85-5.00 (m, 1.6H), 5.01 (t, J = 5.4 Hz, 0.2H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 0.2H), 6.56

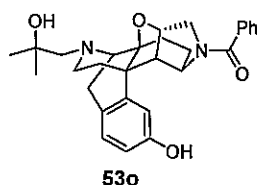
(dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 0.2H), 6.65 (dd, $J = 2.7, 8.4$ Hz, 0.8H), 6.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.8H), 6.84-6.93 (m, 0.2H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.8H), 7.23-7.54 (m, 5H).

53n·HCl (SYK-293)

Anal Calcd for $C_{29}H_{34}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 1.2H_2O$: C 65.39; H 7.08; N 5.26. Found: C 65.47; H 7.06; N 5.28.

mp (dec): 194.0 °C.

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-10-ヒドロキシ-14-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドル-3-イル](フェニル)メタノン (53o)



化合物 53d の合成法に従い、1-ブromo-2-メチルプロパンの代わりに 1-クロロ-2-メチル-2-プロパノールとヨウ化ナトリウムを用い、白色アモルファスとして表題化合物 53o (63%) を得た。

得られた化合物 53o を 20%塩化水素メタノール溶液で塩化し、53o·HCl (SYK-274) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 3243, 2966, 1613, 1448, 1432, 754.

MS (ESI): m/z 475 $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{29}H_{35}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 475.2597 Found: 475.2599.

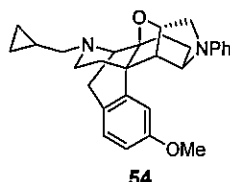
1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 0.63-1.29 (m, 2.2H), 1.15 (s, 6H), 1.43-1.57 (m, 0.8H), 1.60-1.84 (m, 2H), 1.91-2.12 (m, 1H), 2.33-2.73 (m, 4H), 2.92-3.17 (m, 3H), 3.24-3.37 (m, 1H), 3.61 (dd, $J = 5.7, 12.6$ Hz, 0.8H), 3.78-3.92 (m, 1H), 4.18-4.29 (m, 0.4H), 4.86-5.00 (m, 1.6H), 5.03 (t, $J = 6.0$ Hz, 0.2H), 6.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.2H), 6.60 (dd, $J = 2.7, 8.4$ Hz, 0.2H), 6.67 (dd, $J = 2.4, 8.1$ Hz, 0.8H), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 0.8H), 6.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.2H), 6.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.8H), 7.30-7.53 (m, 5H).

53o·HCl (SYK-274)

Anal Calcd for $C_{29}H_{34}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 1.4H_2O$: C 64.95; H 7.10; N 5.22. Found: C 64.95; H 7.03; N 5.09.

mp (dec): 205.0 °C.

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-3-フェニル-2,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エボキシナフト[1,2-*e*]インドール (54)



アルゴン雰囲気下、48 (55.0 mg, 0.15 mmol) をトルエン (2 mL) に溶解し、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (5.80 mg, 0.010 mmol)、2,2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1,1'-ビナフチル (12.5 mg, 0.020 mmol)、ブロモベンゼン (21.1 μ L, 0.20 mmol)、ナトリウム *t*-ブトキシド (24.0 mg, 0.25 mmol) を加え、80 $^{\circ}$ C で 12 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル (5 mL) を加え、セライトろ過後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC により精製し、無色油状物として表題化合物 54 (30.3 mg, 46%) を得た。

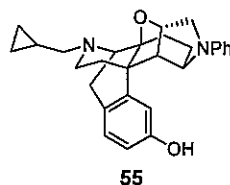
IR (Film, cm^{-1}): 2949, 1599, 1503, 1371, 748.

MS (ESI): m/z 443 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 443.2699 Found: 443.2709.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.03-0.18 (m, 2H), 0.43-0.76 (m, 3H), 0.90-1.05 (m, 1H), 1.23-1.51 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 2H), 2.02-2.35 (m, 3H), 2.58 (dd, $J = 5.7, 12.6$ Hz, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 6.3, 18.6$ Hz, 1H), 3.04-3.20 (m, 2H), 3.56-3.72 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.31 (dd, $J = 4.8, 8.1$ Hz, 1H), 5.13 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.71-6.78 (m, 2H), 7.04-7.12 (m, 1H), 7.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H).

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-3-フェニル-2,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エボキシナフト[1,2-*e*]インドール-10-オール (55)



化合物 50 の合成法に従い、49 の代わりに 54 を用い、白色アモルファスとして表題化合物 55 (47%) を得た。

得られた化合物 55 を 20%塩化水素メタノール溶液で塩化し、55·HCl (SYK-266)とした。

IR (Film, cm^{-1}): 2935, 1598, 1504, 1370, 747.

MS (ESI): m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 429.2542 Found: 429.2526.

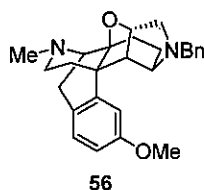
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.06-0.23 (m, 2H), 0.43-1.08 (m, 4H), 1.20-1.53 (m, 2H), 1.60-1.82 (m, 2H), 2.02-2.30 (m, 2H), 2.36 (dd, $J = 7.2, 12.3$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 5.4, 12.3$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 6.0, 18.3$ Hz, 1H), 3.01-3.18 (m, 2H), 3.48-3.72 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.22-4.37 (m, 1H), 5.00-5.13 (m, 1H), 6.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.58-6.81 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.12-7.30 (m, 2H).

55·HCl (SYK-266)

Anal Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.2\text{H}_2\text{O}$: C 69.11; H 7.33; N 5.76. Found: C 69.19; H 7.29; N 5.55.

mp (dec): 165.0 $^{\circ}\text{C}$.

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-3-ベンジル-10-メトキシ-14-メチル-2,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール (56)



アルゴン雰囲気下、化合物 49 (1.28 g, 2.7 mmol) を 1,1,2,2-テトラクロロエタン (20 mL) に溶解し、炭酸カリウム (732 mg, 5.4 mmol)、クロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (732 μL , 5.4 mmol) を加え 150 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した。反応液を蒸留水にあげクロロホルムで 3 回抽出し、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物からシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて過剰の試薬を除いた。得られた粗成生物の THF (10 mL) 溶液を THF (30 mL) と水素化アルミニウムリチウム (448 mg, 12 mmol) の懸濁液に氷冷下に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に氷冷下、酢酸エチル (50 mL)、飽和芒硝水 (10 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、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より精製し、無色油状物として表題化合物 56 (575 mg, 51%) を得た。

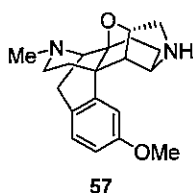
IR (Film, cm^{-1}): 2935, 1610, 1496, 1031, 747.

MS (ESI): m/z 417 $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{27}H_{33}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 417.2542 Found: 417.2554.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.43-0.60 (m, 1H), 1.18-1.31 (m, 1H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.62-1.83 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 2.34-2.49 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.77 (dd, $J = 2.7, 10.8$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 6.6, 18.6$ Hz, 1H), 3.03 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 6.9, 10.8$ Hz, 1H), 3.48 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.78 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.91-4.99 (m, 1H), 6.66-6.73 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.17-7.36 (m, 5H).

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-10-メトキシ-14-メチル-2,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エボキシナフト[1,2-*e*]インドール (57)



56 (572 mg, 1.4 mmol) を酢酸 (10 mL) に溶解し、10%パラジウム-炭素 (585 mg) を加え、水素雰囲気下 50 °C で 12 時間攪拌した。反応液をセライトろ過後、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より精製し、白色アモルファスとして表題化合物 57 (195 mg, 44%) を得た。

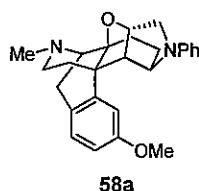
IR (Film, cm^{-1}): 3423, 2955, 2924, 1612, 1497, 1034.

MS (ESI): m/z 327 $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{20}H_{27}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 327.2073 Found: 327.2071.

1H NMR (CD_3OD , 300 MHz): δ 0.77-0.98 (m, 1H), 1.09 (dd, $J = 7.5, 10.5$ Hz, 1H), 1.22-1.35 (m, 1H), 1.58-1.86 (m, 2H), 1.96-2.20 (m, 2H), 2.27-2.42 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.83-3.01 (m, 2H), 3.07 (dd, $J = 2.4, 12.6$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.19 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 3.27-3.40 (m, 1H), 3.55 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.84-4.91 (m, 1H), 6.72-6.79 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-10-メトキシ-14-メチル-3-フェニル-2,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール (58a)



化合物 54 の合成法に従い、48 の代わりに 53 を用い、白色アモルファスとして表題化合物 58a (66%) を得た。

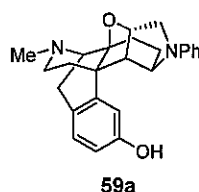
IR (Film, cm^{-1}): 2938, 1598, 1503, 747.

MS (ESI): m/z 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 403.2386 Found: 403.2383.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.59-0.77 (m, 1H), 1.27-1.50 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 2.11-2.27 (m, 1H), 2.37-2.57 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.88 (dd, $J = 6.3, 18.3$ Hz, 1H), 3.10-3.28 (m, 3H), 3.55-3.69 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.31 (dd, $J = 4.5, 8.1$ Hz, 1H), 5.07-5.14 (m, 1H), 6.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.72-6.78 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.14-7.23 (m, 2H).

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-14-メチル-3-フェニル-2,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-10-オール (59a)



化合物 50 の合成法に従い、49 の代わりに 58a を用い、白色アモルファスとして表題化合物 59a (73%)を得た。

得られた化合物 59a を 20%塩化水素メタノール溶液で塩化し、59a \cdot HCl (SYK-283) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 2939, 1598, 1504, 1371, 750.

MS (ESI): m/z 389 $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{25}H_{29}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 398.2229 Found: 389.2210.

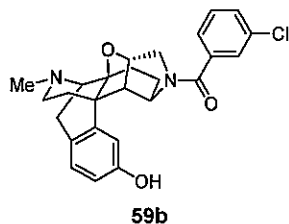
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.65-0.84 (m, 1H), 1.21-1.50 (m, 2H), 1.60-1.78 (m, 2H), 2.10-2.30 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.43-2.58 (m, 1H), 2.88 (dd, $J=6.3, 18.6$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J=5.1, 8.4$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.51-3.65 (m, 2H), 4.30 (dd, $J=4.5, 8.4$ Hz, 1H), 5.01-5.10 (m, 1H), 6.48 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.64 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.67-6.75 (m, 2H), 7.01 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.14-7.24 (m, 2H).

59a \cdot 2HCl (SYK-283)

Anal Calcd for $C_{25}H_{28}N_2O_2\cdot HCl\cdot 0.85H_2O$: C 68.20; H 7.03; N 6.36. Found: C 68.47; H 7.06; N 5.98.

mp (dec): 204.0 $^{\circ}C$.

(3-クロロフェニル)[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-10-ヒドロキシ-14-メチル-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル]メタノン (59b)



アルゴン雰囲気下、化合物 57 (32.6 mg, 0.10 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、塩化 3-クロロベンゾイル (15.3 μ L, 0.12 mmol)、トリエチルアミン (16.7 μ L, 0.12 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液を 2 M 水酸化ナトリウム水溶液にあげ、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。アルゴン雰囲気下、得られた粗成生物をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、氷冷下、三臭化ホウ素・ジクロロメタン溶液 (1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.50 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に氷冷下 6 M アンモニア水 (10 mL) を加え室温で 30 分攪拌し、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、白色アモルファスとして表題化合物 59b (26.9 mg, 60%)を得た。

得られた化合物 59b を 20%塩化水素メタノール溶液で塩化し、59b \cdot HCl (SYK-284) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 3224, 2958, 1615, 1436, 754.

MS (ESI): m/z 451 $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{26}H_{28}ClN_2O_3$ $[M+H]^+$: 451.1788 Found: 451.1793.

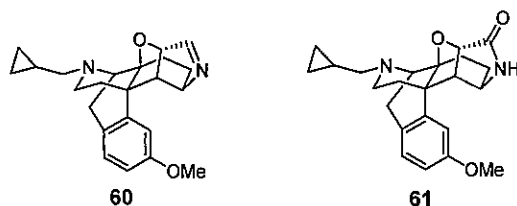
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 0.67-1.39 (m, 2.2H), 1.42-1.57 (m, 0.8H), 1.69-1.90 (m, 2H), 1.94-2.28 (m, 2H), 2.32-2.54 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.86 (dd, J = 6.3, 18.6 Hz, 1H), 2.99-3.23 (m, 2H), 3.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 6.0, 12.9 Hz, 0.8H), 3.75-3.88 (m, 1H), 4.11-4.26 (m, 0.4H), 4.85-5.01 (m, 1.6H), 5.03 (t, J = 6.0 Hz, 0.2H), 6.51 (d, J = 2.4 Hz, 0.2H), 6.59 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 0.2H), 6.65 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 0.8H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 0.8H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 0.2H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 0.8H), 7.18-7.85 (m, 4H).

59b·HCl (SYK-284)

Anal Calcd for $C_{26}H_{27}ClN_2O_3 \cdot HCl \cdot 1.8H_2O$: C 60.07; H 6.13; N 5.39. Found: C 60.16; H 5.98; N 5.46.

mp (dec): 232.0 °C.

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール (60) および (1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (61)



アルゴン雰囲気下、化合物 48 (147 mg, 0.40 mmol) をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、ヨードソベンゼン (440 mg, 2.0 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 (12 mL) を加え室温で 5 分攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、白色アモルファスとして表題化合物 60 (11.1 mg, 8%) および 61 (82.7 mg, 54%) を得た。

60

IR (Film, cm^{-1}): 2934, 1610, 1497, 730.

MS (ESI): m/z 365 $[M+H]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{23}H_{29}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 365.2229 Found: 365.2215.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.01-0.18 (m, 2H), 0.41-0.60 (m, 2H), 0.77-1.03 (m, 2H), 1.14-1.36 (m, 2H), 1.46 (ddd, $J = 7.6, 12.4, 15.6$ Hz, 1H), 1.62 (dd, $J = 7.2, 15.6$ Hz, 1H), 1.94-2.13 (m, 2H), 2.22 (dd, $J = 7.2, 12.8$ Hz, 1H), 2.48-2.69 (m, 2H), 2.81 (dd, $J = 6.8, 18.8$ Hz, 1H), 2.81 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 0.8, 6.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.72 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

61

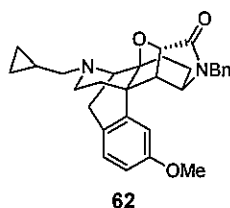
IR (Film, cm^{-1}): 2519, 1707, 731.

MS (ESI): m/z 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 381.2178 Found: 381.2170.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.03-0.17 (m, 2H), 0.42-0.58 (m, 2H), 0.77-0.99 (m, 2H), 1.16 (dd, $J = 6.8, 14.8$ Hz, 1H), 1.27 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.72-1.92 (m, 2H), 1.99 (dt, $J = 5.2, 12.8$ Hz, 1H), 2.08-2.24 (m, 1H), 2.22 (dd, $J = 7.6, 12.0$ Hz, 1H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.88 (dd, $J = 6.4, 18.4$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 6.4, 7.6$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.94 (dd, $J = 4.8, 7.6$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 2.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H).

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (62)



アルゴン雰囲気下、化合物 61 (237 mg, 0.62 mmol) を THF (5 mL) に溶解し、臭化ベンジル (297 μL , 2.5 mmol)、水素化ナトリウム (60% dispersion in mineral oil, 124 mg, 3.1 mmol) を加え、室温で 19 時間攪拌した。氷冷下、反応液に飽和重曹水 (10 mL) を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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、白色アモルファスとして表題化合物 62 (221 mg, 75%) を得た。

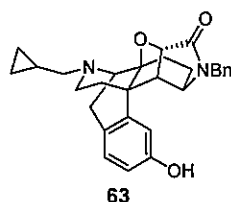
IR (Film, cm^{-1}): 2925, 1692, 1496, 1448, 752.

MS (ESI): m/z 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 471.2648 Found: 471.2645.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.03-0.17 (m, 2H), 0.42-0.60 (m, 2H), 0.63-0.77 (m, 1H), 0.82-1.04 (m, 1H), 1.18-1.33 (m, 2H), 1.66-1.83 (m, 2H), 2.01 (dt, $J = 5.2, 12.8$ Hz, 1H), 2.07-2.37 (m, 2H), 2.58-2.73 (m, 2H), 2.81-2.96 (m, 1H), 3.02-3.22 (m, 1H), 3.07 (dd, $J = 6.0, 7.6$ Hz, 1H), 3.65-3.83 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.94 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 2.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.19-7.42 (m, 5H).

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1,3,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-2*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-2-オン (63)



化合物 50 の合成法に従い、49 の代わりに 62 を用い、無色油状物として表題化合物 63 (40%) を得た。

得られた化合物 63 を 15%塩化水素メタノール溶液で塩化し、63·HCl (SYK-399) とした。

IR (Film, cm^{-1}): 2925, 1682, 1450, 965, 752.

MS (ESI): m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457.2491 Found: 457.2470.

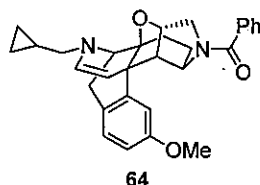
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.06-0.19 (m, 2H), 0.41-0.58 (m, 2H), 0.66-1.03 (m, 2H), 1.17-1.34 (m, 2H), 1.63-1.78 (m, 2H), 1.96 (dt, $J = 5.1, 12.9$ Hz, 1H), 2.14-2.45 (m, 2H), 2.61-2.77 (m, 2H), 2.81-2.96 (m, 1H), 2.98-3.23 (m, 2H), 3.68-3.83 (m, 2H), 3.95 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16-7.35 (m, 5H).

63·HCl (SYK-399)

Anal Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 1.6\text{H}_2\text{O}$: C 66.74; H 6.99; N 5.37. Found: C 66.64; H 6.74; N 5.05.

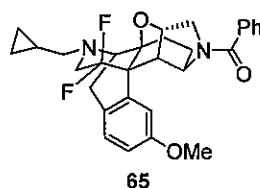
mp (dec): 206.0 $^{\circ}\text{C}$.

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエテノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (64)



アルゴン雰囲気下、化合物 49 (471 mg, 1.0 mmol) を酢酸 (4 mL)、水 (40 mL) に溶解し、酢酸水銀(II) (1.6 g, 5.0 mmol) を加え、1 時間還流下で撹拌した。反応液を室温に戻し、チオ硫酸ナトリウム五水和物 (5 g, 20 mmol) を加え室温で 1 時間撹拌した。反応液をセライトろ過後、炭酸カリウムで pH11 とし、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、セライトろ過後水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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、白色アモルファスとして化合物 64 (89.6 mg, 19%) を得た。得られた化合物はすぐに次の反応に用いた。

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bS*,11*cS*)-12,12-ジフルオロ-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (65)



アルゴン雰囲気下、化合物 64 (70.1 mg, 0.15 mmol) を THF (3 mL) に溶解し、*N*-フルオロベンゼンスルホンイミド (142 mg, 0.45 mmol) を氷冷下に加え、室温で 30 分撹拌した。反応液にメタノール (5 mL)、水素化ホウ素ナトリウム (57 mg, 1.5 mmol) を加え、室温で 30 分撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC に

て精製し、無色油状物として表題化合物 **65** (20.0 mg, 26%) を得た。

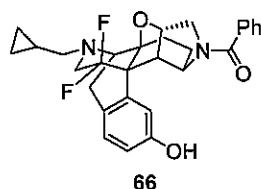
IR (Film, cm^{-1}): 2935, 1627, 1415.

MS (ESI): m/z 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 507.2459 Found: 507.2482.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.02-0.20 (m, 2H), 0.49-1.05 (m, 4H), 1.12-2.03 (m, 3H), 2.37-2.64 (m, 3H), 2.97-3.20 (m, 3H), 3.46-3.90 (m, 4.6H), 3.82 (s, 2.1H), 4.32 (t, $J=6.6$ Hz, 0.3H), 4.42 (dd, $J=7.8, 14.4$ Hz, 0.3H), 5.06-5.17 (m, 0.7H), 5.23-5.39 (m, 1H), 6.62 (br s, 0.3H), 6.75 (dd, $J=2.7, 8.7$ Hz, 0.3H), 6.77-6.90 (m, 1.4H), 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 0.3 H), 7.08 (d, $J=8.1$ Hz, 0.7H), 7.31-7.52 (m, 5H).

[(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bS*,11*cS*)-12,12-ジフルオロ-14-(シクロプロピルメチル)-10-ヒドロキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-3*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-3-イル](フェニル)メタノン (**66**)



化合物 **50** の合成法に従い、化合物 **49** の代わりに化合物 **65** を用い、無色油状物として表題化合物 **66** (48%)を得た。

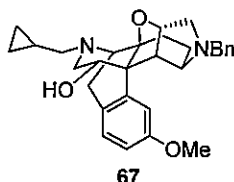
IR (Film, cm^{-1}): 3235, 2999, 2928, 1613, 1450, 752.

MS (ESI): m/z 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493.2303 Found: 493.2283.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.04-0.20 (m, 2H), 0.48-0.63 (m, 2H), 0.80-1.12 (m, 2H), 1.41 (dd, $J=7.2, 15.3$ Hz, 1H), 1.60-2.04 (m, 2H), 2.45-2.68 (m, 3H), 2.96-3.18 (m, 3H), 3.45-3.60 (m, 1H), 3.61-3.95 (m, 3H), 4.28-4.49 (m, 0.4H), 5.20-5.36 (m, 1.6H), 6.60-6.72 (m, 0.4H), 6.72 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 0.8H), 6.93-7.02 (m, 1.8H), 7.32-7.53 (m, 5H).

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*,12*S*)-3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-12-オール (67)



アルゴン雰囲気下化合物 64 (107 mg, 0.23 mmol) を THF (3 mL) に溶解し、ボラン-THF 錯体・THF 溶液 (0.9 mol/L, 1.3 mL, 1.2 mmol) を加え、1 時間還流した。反応液に水 (4 mL)、過ほう酸ナトリウム四水和物 (702 mg, 4.6 mmol) を加え、室温で 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、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、白色アモルファスとして表題化合物 67 (46.5 mg, 43%) を得た。

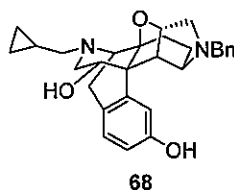
IR (Film, cm^{-1}): 3420, 2943, 1610, 1496, 752.

MS (ESI): m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 473.2804 Found: 473.2802.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.02-0.16 (m, 2H), 0.37-0.59 (m, 3H), 0.83-1.02 (m, 1H), 1.51 (dd, $J = 7.2, 15.3$ Hz, 1H), 1.63-1.87 (m, 3H), 2.34 (dd, $J = 6.9, 12.3$ Hz, 1H), 2.52 (dd, $J = 6.0, 12.6$ Hz, 1H), 2.76-2.93 (m, 2H), 2.88 (dd, $J = 5.4, 15.6$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 6.9, 10.8$ Hz, 1H), 3.43-3.53 (m, 2H), 3.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.98 (dd, $J = 5.7, 10.8$ Hz, 1H), 4.94-5.03 (m, 1H), 6.70-6.79 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.19-7.34 (m, 5H).

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bR*,11*cS*,12*S*)-3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-10,12-ジオール (68)



化合物 50 の合成法に従い、化合物 49 の代わりに化合物 67 を用い、無色油状物として表題化合物 68 (74%)を得た。

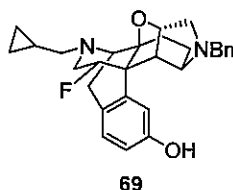
IR (Film, cm^{-1}): 3324, 2945, 1611, 1496, 1452.

MS (ESI): m/z 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459.2648 Found: 459.2652.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.06-0.14 (m, 2H), 0.37-0.63 (m, 3H), 0.79-0.97 (m, 1H), 1.50-1.89 (m, 4H), 2.07-2.20 (m, 1H), 2.50-2.80 (m, 3H), 2.81 (dd, $J = 6.0, 18.3$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.07 (br s, 1H), 3.32 (dd, $J = 7.5, 14.1$ Hz, 1H), 3.43 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.56-3.79 (m, 4H), 4.71-4.85 (m, 1H), 6.56-6.69 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.12-7.29 (m, 5H).

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bS*,11*cS*,12*S*)-3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-12-フルオロ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-10-オール (69)



アルゴン雰囲気下、化合物 68 (18.3 mg, 0.040 mmol) を THF (2 mL) に溶解し、氷冷下、ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄トリフルオリド・THF 溶液 (50%, 51 μL , 0.12 mmol) を加え、0 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、無色油状物として表題化合物 69 (13.0 mg, 71%)を得た。

IR (Film, cm^{-1}): 3313, 2926, 1612, 1452, 732.

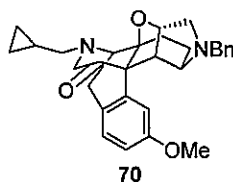
MS (ESI): m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 461.2604 Found: 461.2616.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.02-0.16 (m, 2H), 0.41-0.64 (m, 3H), 0.81-0.97 (m, 1H), 1.50-1.90 (m, 3H), 2.03-2.18 (m, 1H), 2.39 (dd, $J = 6.9, 12.3$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 6.3, 12.6$ Hz, 1H), 2.78-3.03 (m, 3H), 3.08 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 7.2, 11.1$ Hz, 1H), 3.41-3.60 (m, 3H), 3.62-3.79 (m, 2H), 4.81 (ddd, $J = 6.0, 10.5, 50.1$ Hz, 1H), 4.89-5.02 (m,

1H), 6.61-6.72 (m, 2H), 6.93-7.02 (m, 1H), 7.13-7.32 (m, 5H).

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bS*,11*cS*)-3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-12-オン (70)



アルゴン雰囲気下、塩化オキサリル (51 μ L, 0.60 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、-78 $^{\circ}$ C 冷下、ジメチルスルホキシド (64 μ L, 0.90 mmol) をゆっくりと滴下し、5 分間攪拌した。反応液に化合物 67 (94.5 mg, 0.20 mmol) のジクロロメタン (1.5 mL) 溶液を加え、-78 $^{\circ}$ C で 2 時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン (251 μ L, 1.8 mmol) を一気に加え、10 分間 -78 $^{\circ}$ C に保った後、徐々に室温まで昇温した。反応液にジクロロメタン (20 mL) を加えて反応液を薄め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、白色アモルファスとして表題化合物 70 (68.2 mg, 70%) を得た。

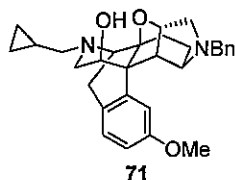
IR (Film, cm^{-1}): 2940, 1712, 1496, 733.

MS (ESI): m/z 471 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^{+}$: 471.2648 Found: 471.2662.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.03-0.19 (m, 2H), 0.47-0.66 (m, 3H), 0.85-1.04 (m, 1H), 1.37-1.49 (m, 1H), 1.76-1.89 (m, 2H), 2.42-2.57 (m, 2H), 2.89 (dd, $J = 2.1, 11.1$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.03-3.17 (m, 2H), 3.29 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 5.1, 8.4$ Hz, 1H), 3.68-3.86 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.94 (dd, $J = 5.4, 8.1$ Hz, 1H), 4.62-4.70 (m, 1H), 6.70 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 2.7, 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.18-7.36 (m, 5H).

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bS*,11*cS*,12*R*)-3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-12-オール (71)



アルゴン雰囲気下、化合物 70 (23.5 mg, 0.050 mmol) をメタノール (2 mL) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (9.5 mg, 0.25 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、無色油状物として表題化合物 71 (10.6 mg, 45%) および化合物 67 (4.2 mg, 18%) を得た。

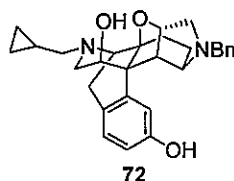
IR (Film, cm^{-1}): 3501, 2921, 1609, 1496, 1290, 1076.

MS (ESI): m/z 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 473.2804 Found: 473.2812.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.03-0.17 (m, 2H), 0.36-0.58 (m, 3H), 0.81-0.96 (m, 1H), 1.46-1.69 (m, 2H), 1.78-1.92 (m, 1H), 2.26-2.56 (m, 3H), 2.66-2.78 (m, 2H), 2.94 (dd, $J=6.0, 18.3$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 3.26-3.41 (m, 3H), 3.43-3.55 (m, 2H), 3.61-3.82 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 5.23-5.34 (m, 1H), 6.69 (dd, $J=2.7, 8.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.18-7.34 (m, 5H).

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bS*,11*cS*,12*R*)-3-ベンジル-14-(シクロプロピルメチル)-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-エポキシナフト[1,2-*e*]インドール-10,12-ジオール (72)



化合物 50 の合成法に従い、化合物 49 の代わりに化合物 71 を用い、無色油状物として表題化合物 72 (39%)を得た。

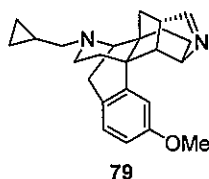
IR (Film, cm^{-1}): 3278, 2921, 1609, 1453, 1075.

MS (ESI): m/z 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459.2648 Found: 459.2632.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.03-0.17 (m, 2H), 0.41-0.63 (m, 3H), 0.78-0.96 (m, 1H), 1.53-1.71 (m, 2H), 1.91 (dd, $J = 9.9, 13.8$ Hz, 1H), 2.25-2.58 (m, 3H), 2.63-2.80 (m, 2H), 2.94 (dd, $J = 6.0, 18.3$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.20 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.31-3.48 (m, 3H), 3.53 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.60-3.74 (m, 2H), 5.20-5.29 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.12-7.33 (m, 5H).

(1*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bS*,11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-10-メトキシ-3*a*,4,5,6,7,11*c*-ヘキサヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-メタノナフト[1,2-*e*]インドール (79)



アルゴン雰囲気下、化合物 **76**^{30), 34)} (146 mg, 0.40 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶解し、ヨードソベンゼン (97 mg, 0.44 mmol) を加え、室温で1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、クロロホルムで3回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、無色油状物として表題化合物 **79** (108 mg, 74%)を得た。

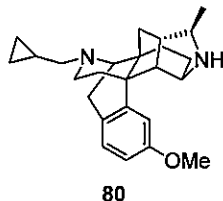
IR (Film, cm^{-1}): 2936, 729.

MS (ESI): m/z 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 363.2436 Found: 363.2446.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.03-0.15 (m, 2H), 0.41-0.53 (m, 2H), 0.73-0.89 (m, 2H), 1.07-1.30 (m, 4H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.83 (dt, $J = 5.2, 12.8$ Hz, 1H), 1.96-2.08 (m, 1H), 2.22-2.38 (m, 2H), 2.51-2.63 (m, 1H), 2.84-2.98 (m, 3H), 3.06-3.21 (m, 2H), 3.25-3.34 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.36-4.44 (m, 1H), 6.65-6.74 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

(1*S*,2*R*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bS*,11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-10-メトキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-メタノナフト[1,2-*e*]インドール (80)



アルゴン雰囲気下、化合物 **79** (36.3 mg, 0.10 mmol) を THF (2 mL) に溶解し、-78 °C に冷却しメチルリチウム・ジエチルエーテル溶液 (1.0 mol/L, 0.5 mL, 0.5 mmol) を加え、-78 °C で 2 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、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、無色油状物として表題化合物 **80** (21.8 mg, 58%)を得た。

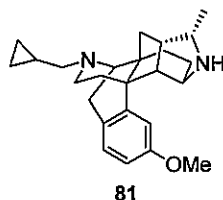
IR (Film, cm⁻¹): 3280, 2923, 1608, 1496, 1237, 753.

MS (ESI): *m/z* 379 [M+H]⁺.

HR-MS (ESI): Calcd for C₂₅H₃₅N₂O [M+H]⁺: 379.2749 Found: 379.2736.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.03-0.16 (m, 2H), 0.40-0.53 (m, 2H), 0.72-0.86 (m, 1H), 0.97-1.18 (m, 4H), 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.34-1.49 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.83-2.06 (m, 2H), 2.21 (dd, *J* = 6.3, 12.6 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 6.3, 12.6 Hz, 1H), 2.38-2.59 (m, 2H), 2.75-2.97 (m, 4H), 3.06-3.21 (m, 2H), 3.27-3.38 (m, 1H), 3.59 (dt, *J* = 2.7, 6.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 6.66 (dd, *J* = 2.7, 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H).

(1*S*,2*S*,3*aR*,5*aS*,6*R*,11*bS*,11*cS*)-14-(シクロプロピルメチル)-2-メチル-10-メトキシ-1,2,3*a*,4,5,6,7,11*c*-オクタヒドロ-1*H*-6,11*b*-(イミノエタノ)-1,5*a*-メタノナフト[1,2-*e*]インドール (81)



アルゴン雰囲気下、化合物 **80** (35.2 mg, 0.093 mmol) をジクロロメタン (2 mL) に溶解し、

ヨードソベンゼン (33 mg, 0.15 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液にメタノール (3 mL)、水素化ホウ素ナトリウム (19 mg, 0.50 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、クロロホルムで 3 回抽出した。有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC にて精製し、無色油状物として表題化合物 81 (19.6 mg, 56%) を得た。

IR (Film, cm^{-1}): 2923, 1608, 1496, 1239, 754.

MS (ESI): m/z 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 379.2749 Found: 379.2736.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.03-0.17 (m, 2H), 0.41-0.56 (m, 2H), 0.67-0.89 (m, 2H), 1.03 (dd, $J = 7.2, 15.0$ Hz, 1H), 1.11-1.32 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.45-1.73 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 2H), 2.31 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.45-2.58 (m, 1H), 2.66-2.79 (m, 1H), 2.82-3.00 (m, 4H), 3.11-3.19 (m, 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.40-3.54 (m, 1H), 3.61-3.71 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 6.62-6.69 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H).



薬理実験

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 g-300 g) (東京実験動物株式会社) を使用した。動物は室温 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 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、摂餌及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及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、高速遠心分離にて $1,000 \times g$ (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 $48,000 \times g$ (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_2 、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 $48,000 \times g$ (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 EDTA 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。

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、 $[^3\text{H}]\text{DAMGO}$ 、 $[^3\text{H}]\text{DPDPE}$ 及び $[^3\text{H}]\text{U-69,593}$ を用い、被験化合物との置換実験を行い、測定した。既報³⁵⁾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 $[^3\text{H}]\text{DAMGO}$, 2.0 nM $[^3\text{H}]\text{DPDPE}$ または 2.0 nM $[^3\text{H}]\text{U-69,593}$) を含む 50 mM Tris-塩酸緩衝液 (全量 1.0 mL) 中、 25°C で 1 時間インキュベートした。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_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 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 :Nacalaitesque(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 (PerkinElmer, Inc) により測定し、非特異的結合は非放射性リガン

ド (μ : DAMGO, δ : DPDPE, κ : U-69,593 (各 1 μ M)) 存在下、及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³⁶⁾。 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。

cAMP 試験

Lance Ultra cAMO kit (パーキンエルマー社) を用い、所定の方法に従って実施した。アゴニスト活性の評価では、各オピオイド受容体 (δ , μ および κ) 発現 CHO 細胞と被験化合物をそれぞれ 10 μ M フォルスコリン存在下にて、アッセイバッファー (1 \times HBSS, aMHEPES, pH 7.4, 250 mM IBMX (Isobutylmethylxanthine), 7.5% BSA) 中で 30 分間反応させた。続けて、キット中の cAMP 検出試薬を添加し、1 時間後に EnVision プレートリーダー (パーキンエルマー社) を用いて時間分解蛍光測定を行った。665 nm の蛍光値から被験化合物の用量反応曲線を求め、 EC_{50} 値および E_{max} 値を算出した。 E_{max} 値は各対照薬 (δ : SNC80, δ , μ : DAMGO, κ : U-69593) の最大反応を 100% とした時の、被験化合物の最大反応の割合で求めた。

鎮痛作用 (酢酸ライジング法)

ICR 系雄性マウスを 1 群 8 匹として用いた。被験化合物 (3 mg/kg) の皮下投与 20 分後に 0.6% 酢酸水溶液 (0.1 mL/10g 体重) を腹腔内投与し、その 5 分後から 20 分間に発現するライジング数を計測した。溶媒投与群のライジング数に対する被験化合物投与群のライジング抑制率 (% inhibition) により鎮痛作用を評価した。

引用文献

1. Sertürner, F. W. *Trommsdorf's Pharmazie*, 1805, 13, 234.
2. Goldstein, A.; Lowney, L. I.; Pal, B. K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1971, 68, 1742.
3. (a) Pert, C. B.; Snyder, S. H. *Science* 1973, 179, 1011. (b) Pert, C. B.; Snyder, S. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1973, 70, 2243. (c) Simon, E. J.; Hiller, J. M.; Edelman, I. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1973, 70, 1947. (d) Terenius, L. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 1973, 32, 317.
4. Hughes, J.; Smith, T. W.; Kosterlitz, H. W.; Forthergrill, L. A.; Morgan, B. A.; Morris, H. R. *Nature* 1975, 258, 577.
5. (a) Martin, W. R.; Eades, C. G.; Thomson, 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.
6. Lord, J. A. H.; Waterfield, A. A.; Hughes, J.; Kosterlitz, H. W. *Nature* 1977, 267, 495.
7. (a) Zukin, R. S.; Zukin, S. R. *Mol. Pharmacol.* 1981, 20, 246. (b) Mannalack, D. T.; Beart, P. M.; Gundlach, A. L. *Trends Pharmacol. Sci.* 1986, 7, 448.
8. Dhawan, B. N.; Cesselin, F.; Raghubir, R.; Reisine, T.; Bradley, P. B.; Portoghese, P. S.; Hamon, M., *Pharmacol. Rev.* 1996, 48, 567.
9. 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄 監訳“グッドマン・ギルマン薬理書[第12版] (上)”, 廣川書店, 東京, 2013, pp.603-604.
10. (a) Lahti, R. A.; Von Voigtlander, P. F.; Barsuhn, C. *Life Sci.* 1982, 31, 2257; (b) Szmuszkovicz, J.; Von Voigtlander, P. F. *J. Med. Chem.* 1982, 25, 1125; (c) Von Voigtlander, P. F.; Lahti, R. A.; Ludens, J. H. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983, 224, 7.
11. (a) Nagase, H.; Hayakawa, J.; Kawamura, K.; Kawai, K.; Takezawa, Y.; Matsuura, H.; Tajima, C.; Endo, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1998, 46, 366; (b) 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; (c) Nagase, H.; Fujii, H. *Top. Curr. Chem.* 2011, 299, 29. (d) Nakao, K.; Mochizuki, H. *Drug Today* 2009, 45, 323.
12. (a) JP04275288 (1992) (b) Nagase, H.; Kawai, K.; Hayakawa, J.; Wakita, H.; Mizusuna, A.; Matsuura, H.; Tajima, C.; Takezawa, Y.; Endoh, 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, 46, 2227.

13. Calderon, S. N.; Rothman, R. B.; Porreca, F.; Flippen-Anderson, J. L.; McNutt, R. W.; Xu, H.; Smith, L. E.; Bilsky, E. J.; Davis, P.; Rice, K. C. *J. Med. Chem.* 1994, *37*, 2125.
14. (a) μ 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) κ receptor: Wu, H.; Wacker, D.; Mileni, M.; Katritch, V.; Han, G. W.; Vardy, E.; Liu, W.; Thompson, A. A.; Huang, W. 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) δ receptor: Granier, S.; Manglik, A.; Kruse, A. C.; Kobilka, T. S.; Thian, F. S.; Weis, W. I.; Kobilka, B. K. *Nature* 2012, *485*, 400.
15. Nemoto, T.; Fujii, H.; Narita, M.; Miyoshi, K.; Nakamura, A.; Suzuki, T.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, *18*, 6398.
16. 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.
17. (a) Hayashida, K.; Fujii, H.; Hirayama, S.; Nemoto, T.; Nagase, H. *Tetrahedron* 2011, *67*, 6682. (b) 渡邊晃生, 著 “新規オルトエステル合成と窒素クランプを利用した新規トリマ一合成” 北里大学, 東京, 2009, pp. 122-168.
18. Nagase, H.; Fujii, H. *Top. Curr. Chem.* 2011, *299*, 29.
19. Hupp, C. D.; Neumeyer, J. L. *Tetrahedron Lett.* 2010, *51*, 2359.
20. Nagase, H.; Yamamoto, N.; Nemoto, T.; Yoza, K.; Kamiya, K.; Hirono, S.; Momen, S.; Izumimoto, N.; Hasebe, K.; Mochizuki, H.; Fujii, H. *J. Org. Chem.* 2008, *73*, 8093.
21. (a) Fujii, H.; Takahashi, T.; Nagase, H. *Expert Opin. Ther. Patents* 2013, *23*, 1181. (b) Hong, E. J.; Rice, K. C.; Calderon, S.; Woods, J. H.; Traynor, J. R. *Analgesia* 1998, *3*, 269. (c) Broom, D. C.; Jutkiewicz, E. M.; Folk, J. E.; Traynor, J. R.; Rice, K. C.; Woods, J. H. *Psychopharmacology* 2002, *164*, 42.
22. Hudzik, T. J.; Maciag, C.; Smith, M. A.; Caccese, R.; Pietras, M. R.; Bui, K. H.; Coupal, M.; Adam, L.; Payza, K.; Griffin, A.; Smagin, G.; Song, D.; Swedberg, M. D.; Brown, W. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* 2011, *338*, 195.
23. Le Bourdonnec, B.; Windh, R. T.; Leister, L. K.; Zhou, Q. J.; Ajello, C. W.; Gu, M.; Chu, G. H.; Tuthill, P. A.; Barker, W. M.; Koblish, M.; Wiant, D. D.; Graczyk, T. M.; Belanger, S.; Cassel, J. A.; Feschenko, M. S.; Brogdon, B. L.; Smith, S. A.; Derelanko, M. J.; Kutz, S.;

- Little, P. J.; DeHaven, R. N.; DeHaven-Hudkins, D. L.; Dolle, R. E. *J. Med. Chem.* 2009, **52**, 5685.
24. 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.
25. 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.
26. (a) Dye, J. L.; Cram, K. D.; Urbin, S. A.; Redko, M. Y.; Jackson, J. E.; Lefenfeld, M. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, **127**, 9339. (b) Nandi, P.; Redko, M. Y.; Petersen, K.; Dye, J. L.; Lefenfeld, M.; Vogt, P. F.; Jackson, J. E. *Org. Lett.* 2008, **10**, 5441.
27. Pratt, E. F.; McGovern, T. P. *J. Org. Chem.* 1964, **29**, 1540.
28. Moriarty, R. M.; Vaid, R. K.; Duncan, M. P.; Ochiai, M.; Inenaga, M.; Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* 1988, **29**, 6913.
29. Haddelsey, D. I.; Lewis, J. W.; Mayor, P. A.; Young, G. R. *J. Chem. Soc. Parkin Trans.* 1972, 872.
30. International Narcotics Reserch Conference (2013) Australia.
31. Fujii, H.; Narita, M.; Mizoguchi, H.; Murachi, M.; Tanaka, T.; Kawai, K.; Tseng, L. F.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, **12**, 4133.
32. Nemoto, T.; Fujii, H.; Narita, M.; Miyoshi, K.; Nakamura, A.; Suzuki, T.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, **16**, 4304.
33. 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**, 949-961.
34. WO2013035833A1 (2013)
35. 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.
36. Cer, R.Z.; Mubunuri, U.; Stephens, R.; Lebeda, F.J., *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

Rearrangement of 4,5 α -epoxymorphinan derivatives with carbamoylepoxo rings provide novel oxazatricyclodecane structures

Hayashida, K.; Fujii, H.; Hirayama, S.; Nemoto, T.; Nagase, H. *Tetrahedron* 2011, 67, 6682. (第一章第二節)

本学位論文に含まれない発表論文

1)

Drug design and synthesis of a novel opioid receptor agonist with an oxabicyclo [2.2.2] octane skeleton and its pharmacology

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.

2)

Application of SO₃H-silica gel to deprotection of silyl ethers

Fujii, H.; Yamada, T.; Hayashida, K.; Kuwada, M.; Hamasaki, A.; Nobuhara, K.; Ozeki, S.; Nagase, H. *Heterocycles*, 2012, *85*, 2685.

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統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研究室助教 根本徹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、御指導、御助言を頂きました北里大学薬学部生命薬化学研究室助教 平山重人先生および、北里大学薬学部薬理学研究室助教 岩井孝志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。

本研究はJSTA-STEP シーズ育成タイプ の援助の基、日本ケミファ株式会社との共同研究として実施されました。日本ケミファ株式会社の山川富雄創薬研究所長を始めとした研究所員の皆様に感謝致します。また、日本ケミファ株式会社の研究員であり、北里大学大学院生命薬化学研究室内の卒業生でもあります、渡邊義一博士には研究において多大なご協力を頂きました。心よりお礼申し上げます。

本研究を行うにあたり御協力頂きました北里大学大学院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。

2014年1月 林田 康平