

アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有するオピオイド受容体
リガンドの設計、合成およびその構造活性相関

2013 年度

渡 邊 義 一

1. The first part of the document discusses the importance of maintaining accurate records of all transactions and activities. It emphasizes that proper record-keeping is essential for ensuring transparency and accountability in financial reporting.

目次	
序章	1
本論	
第一章 アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の構築	17
第一節 序論	19
第二節 7位にアミド側鎖を有さないアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の合成	21
第三節 アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体のオピオイド受容体結合試験	26
第四節 14-アミノナルトレキソン誘導体の設計と合成	28
第五節 14-アミノナルトレキソン誘導体のオピオイド受容体結合試験	29
第六節 小括	31
第二章 7位にアミド側鎖を有するアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の合成	33
第一節 序論	35
第二節 Darzens 縮合反応によるアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の合成	36
第三節 Reformatsky 反応によるアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の合成	42
第四節 7位にアミド側鎖を有するアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体のオピオイド受容体結合試験	46
第五節 小括	49
第三章 適切な7位アミド側鎖の配向の検討	51
第一節 序論	53
第二節 8位窒素原子との環形成による配向の固定	54

第三節 架橋体のオピオイド受容体結合試験結果	56
第四節 α -イミノアミド体の設計と合成	57
第五節 α -イミノアミド誘導体のオピオイド受容体結合試験および $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合試験	59
第六節 小括	61
総括	62
実験の部	63
化合物合成法及び各種機器データ	65
薬理実験	157
引用文献	159
謝辞	166

略記号

Ac	acetyl
Aib	α -aminoisobutyric acid
Ala	alanine
Arg	arginine
Asn	asparagine
Asp	aspartic acid
Bn	benzyl
BNTX	7-benzylidenenaltrexone
Bz	benzoyl
β -FNA	β -funaltrexamine
CPM	cyclopropylmethyl
CSA	camphorsulfonic acid
Cys	cysteine
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
DMT-MM	4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid
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
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
TosMIC	<i>p</i> -toluenesulfonylmethyl isocyanide
Troc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl
Trp	tryptophan
Tyr	tyrosine
Val	valine

序章

アヘンあるいはケシ汁は、古くから鎮痛の目的に使用されており、その歴史は古代メソポタミアの時代まで遡るとされ、人類にとって最も古い医薬品の一つである。アヘンには、モルヒネを始め、コデインやテバイン等 (Figure 1)、多くのアルカロイドが含まれていることが現在までに知られているが、アヘンの鎮痛作用の本体であり、主成分 (約 10%) でもあるモルヒネが、Sertürner によって初めて単離されたのは 1805 年のことである。

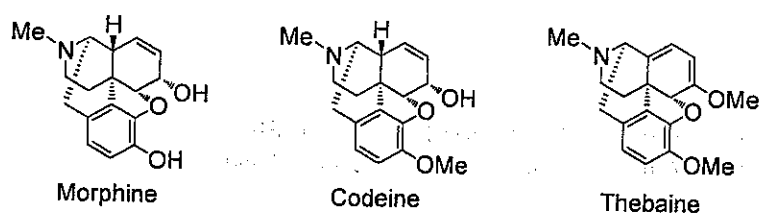


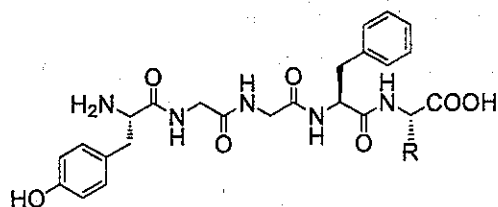
Figure 1 モルヒネ、コデイン、テバインの化学構造

モルヒネには中枢神経に対する抑制作用があり、強力な鎮痛、催眠作用を示す。その一方で、呼吸抑制、依存性、耐性、便秘等の副作用が問題となっているため、現在では麻薬に指定され、その使用はかなり制限されている。そのため、モルヒネのような強力な鎮痛作用を有し、かつ副作用のない夢の鎮痛薬の創出が期待されている。

生体由来でないモルヒネが、強力な鎮痛作用を示す原因として、体内にモルヒネと結合する部位、すなわち受容体が存在することが予想された。1971年、Goldsteinらにより、放射性同位体で標識したオピエート (アヘン由来のアルカロイドの総称) 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が示された²⁾。それに続き、1973年に、Snyderら、Simonら、および Tereniusらにより、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⁾。我々の脳内に存在するオピエート受容体が、もともとは植物成分であるモルヒネのために用意されていたはずもなく、我々の生体内にはモルヒネに似た構造あるいは機能をもった物質が存在しており、オピエート受容体はそれらのために用意されているのではないかと考えられるようになった。

脳内のオピエート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。1975年、Hughes、Kosterlitzらは、ブタの脳内にモルヒネと同様の活性を有するペプチド (Figure 2) 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 (ギリシャ語で「Kaphale (脳の中に)」という意味) と名付けられた。それ以来、ダイノルフィン (ギリシャ語で「Dynamis (力)」という意味) や、 β -エンドルフィン (「endogenous morphine (内因性モルヒネ)」という意味) の発見が続き、これらの内因性オピオイドペプチドを初め、天然のアヘンアルカロイド、合成薬および半合成薬等は、オピ

エート受容体に特異的に作用するものとして、オピオイド (opioid) と総称されるようになった。従って、現在ではオピエート受容体は、オピオイド受容体と呼ばれている。



Met-Enkephalin (R = CH₂CH₂SCH₃): Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

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

Dynorphin(1-8): Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile

β-Endorphin: Tyr¹-Gly-Gly-Phe-Met⁵-Thr-Ser-Glu-Lys-Ser¹⁰-Gln-Thr-Pro-Leu-Val¹⁵-
Thr-Leu-Phe-Lys-Asn²⁰-Ala-Ile-Ile-Lys-Asn²⁵-Ala-Tyr-Lys-Lys-Gly³⁰-Glu

Figure 2 内因性オピオイドペプチドの構造

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⁶⁾。彼らにより、主にモルヒネに高い感受性をもつμ受容体 (Morphineの頭文字が由来)、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 (Ketocyclazocineの頭文字が由来)、およびSKF10047が作用するσ受容体 (SKF10047の頭文字が由来)の存在が示唆された (Figure 3)。また、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 (Mouse Vas Deferens; MVD) に高密度に存在するδ受容体 (Deferensの頭文字が由来)が提唱された⁷⁾。その後の薬理研究により、σ受容体はオピオイド受容体とは異なる受容体として分類されるようになり⁷⁾、現在では、オピオイド受容体はμ、δ、κの3タイプに分類するのが一般的である⁸⁾。

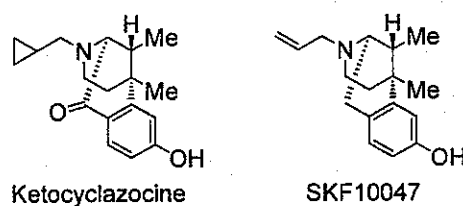


Figure 3 ケトサイクラゾシンおよびSKF10047の化学構造

現在では、すべての受容体タイプ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⁹⁾。これらの受容体は、全てが鎮痛作用に参与しているが、モルヒネが高い親和性を示す μ 受容体は、依存性等の副作用にも深く参与している事が明らかとなっている¹⁰⁾。一方、 δ 、 κ 受容体は鎮痛作用に参与しているが、 μ 受容体で見られる依存性や耽溺性はほとんどないと考えられている¹¹⁾。これらの知見から、 μ 受容体以外の δ 、 κ 受容体に選択性の高い作動薬は、依存性等の副作用のない鎮痛薬になりうると考えられ、 δ 、 κ 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。このような背景のもと合成されたオピオイドリガンドの多くは、モルヒネの構造を単純化したベンゾモルファン、アリールモルファン、フェニルピペリジン誘導体であった。しかし、これらの誘導体では依存性等の副作用と鎮痛作用の分離は達成できなかった (Figure 4)。

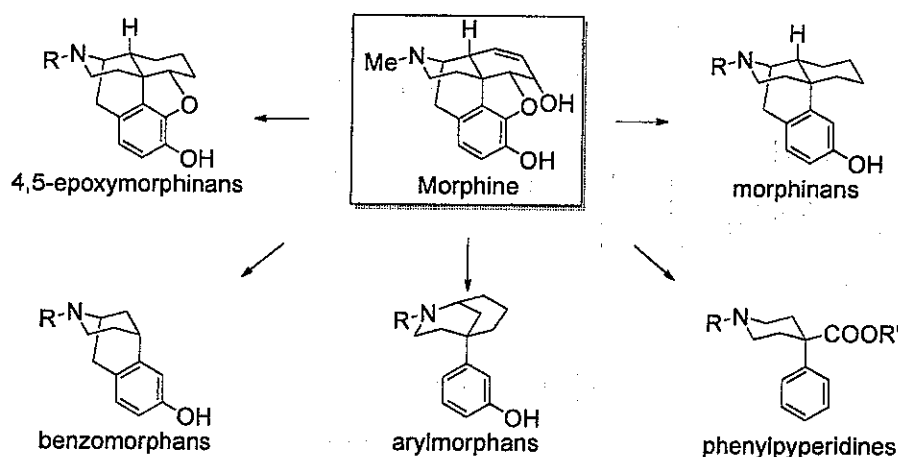


Figure 4 モルヒネ誘導体の基本骨格による分類

一方、ミネソタ大学の Portoghese、長瀬らは、内因性オピオイドペプチドのうち、 δ および κ 受容体に選択性を示すエンケファリンおよびダイノルフィンの分子サイズは、モルヒネよりも大きいことに着目した (Figure 5)。彼らは、これまで盛んに行われてきたモルヒネ構造の単純化は、むしろ μ 受容体に対する選択性を高めるデザインであったと考え、 δ および κ 選択性を発現するための構造的要因の一つとして、分子の大きさが重要であることを提唱した。上記のように、内因性オピオイドペプチドが受容体タイプ選択性を発現することを説明するために、彼らはメッセージアドレス概念を利用した。メッセージアドレス概念とは、もともと Schwyzer がペプチドホルモンの認識要素の説明に用いた方法論¹²⁾であり、細胞内情報伝達の引き金となるメッセージ成分を一方に、また、標的蛋白と二次的に相互作用するアドレス成分を他方に受け持たせることで、構造活性相関を別個に考察する概念である。Portoghese らは、この概念をオピオイドリガンドに適用することで¹³⁾、非ペプチド性オピオイドリガンドを合理的に設計することを試みた。彼らは、オピオイドペプチドの N 末端に存

在するチロシン残基と同様の構造単位が、モルヒネ等の非ペプチド性オピオイドにも存在することに着目し、この部分を活性発現に必須の部位、すなわちメッセージ部位であると仮定した。この仮説を証明するため、彼らは、オピオイドペプチドの N 末端部分を μ 受容体拮抗薬であるナルトレキソン由来の化合物に置き換えた、ペプチドハイブリッド型化合物を合成し、その受容体選択性を評価した (Figure 5)¹⁴。その結果、 δ 選択的なエンケファリンと同程度の長さを持つハイブリッド型化合物は、 δ 選択性を示し、また、 κ 選択性が比較的高いダイノルフィン (1-8) と同程度の長さを持つハイブリッド型化合物は、 κ 選択性を示すことが明らかとなった。この結果は、N 末端のチロシン部分が本来活性発現に必須となるメッセージ部位であり、また、アドレス部位に相当する側鎖部分の長さが、受容体タイプ選択性を決定する事を示唆している¹⁵。

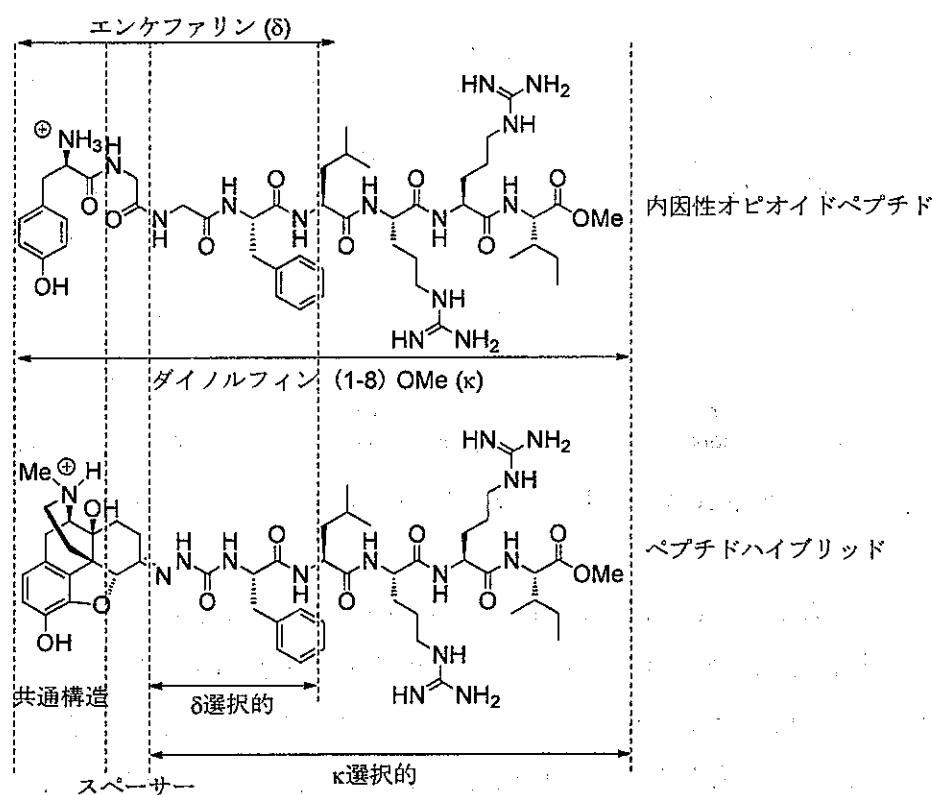


Figure 5 ペプチドハイブリッド型化合物の選択性

メッセージ部位においては、本来活性発現に必須となる 3 つのファーマコフォア結合 (17 位窒素原子とのイオン結合、芳香環 (A 環) との π - π 相互作用、3 位ヒドロキシ基との水素結合) が形成されていると考えられている (Figure 6)。

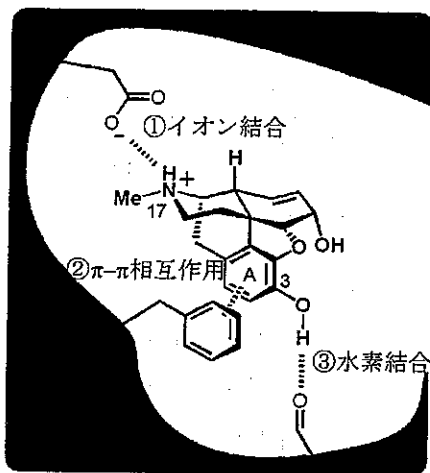


Figure 6 オピオイド本来活性発現に必須な 3 つのファーマコフォア結合

このような研究結果を基に、Portoghesi、長瀬らは、メッセージ部位として μ 受容体拮抗薬であるナルトレキソンを選択し、アドレス部位の長さを種々検討することで、 δ 拮抗薬である NTI (ナルトルインドール)¹⁶⁾、および κ 拮抗薬である nor-BNI (ノルビナルトルフィミン)¹⁷⁾を創出した。これらの拮抗薬では、 μ 、 δ 、 κ の順にアドレス部位が長くなっている (Figure 7)。つまり、過去盛んに行われていたモルヒネの構造の単純化という手法ではなく、むしろ構造を大きくするという独自のアプローチにより、初めて選択的拮抗薬を得ることに成功した。

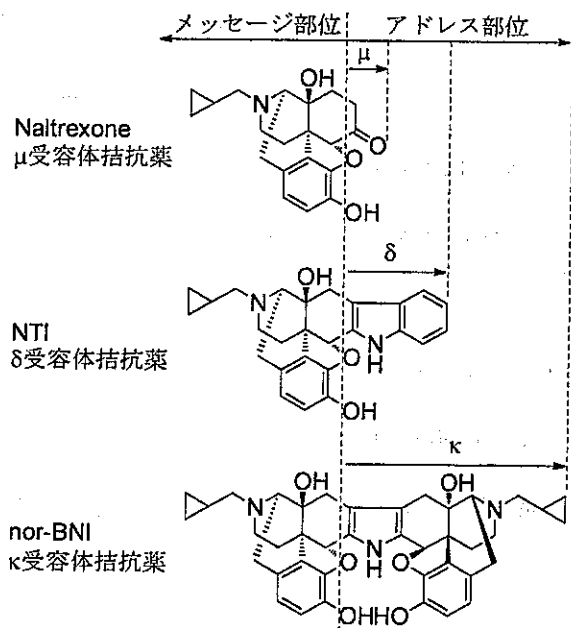


Figure 7 メッセージ-アドレス概念と見出された選択的拮抗薬

これまでに見出されてきたその他のオピオイドについて、その薬理的性質を考慮した上で、最新の知見に基づき、オピオイド選択的作動薬、拮抗薬、および推定上の内因性リガンドに分類したものを Table 1 に示す。

Table 1 最新の薬理的知見に基づくオピオイド受容体の分類

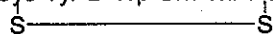
受容体タイプ	推定上の内因性リガンド	選択的作動薬	選択的拮抗薬
μ	Endomorphin β-Endorphin	Morphine DAMGO Methadone Fentanyl	CTOP β-FNA Naloxonazine (μ ₁) Cyprodime
δ	Met-Enkephalin	DPDPE (δ ₁) (-)-TAN-67 (δ ₁) Deltorphin II (δ ₂) SNC-80 SIOM (δ ₁) KNT-127	BNTX (δ ₁) NTI (δ ₂ >δ ₁) NTB (δ ₂) ICI-174,864
κ	Dynorphin A	U-50,488H (κ ₁) U-69,593 (κ ₁) Bremazocine Ethylketocyclazocine NalBzoH Nalfurafine (κ ₃) KNT-63	nor-BNI UPHIT (κ ₁) WIN-44,441 JDTic GNTI

Endomorphin-1: Tyr-Pro-Trp-Phe-NH₂

Endomorphin-2: Tyr-Pro-Phe-Phe-NH₂

DAMGO: Tyr-D-Ala-Gly-MePhe-Gly-ol


CTOP: D-Phe-Cys-Tyr-D-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH₂



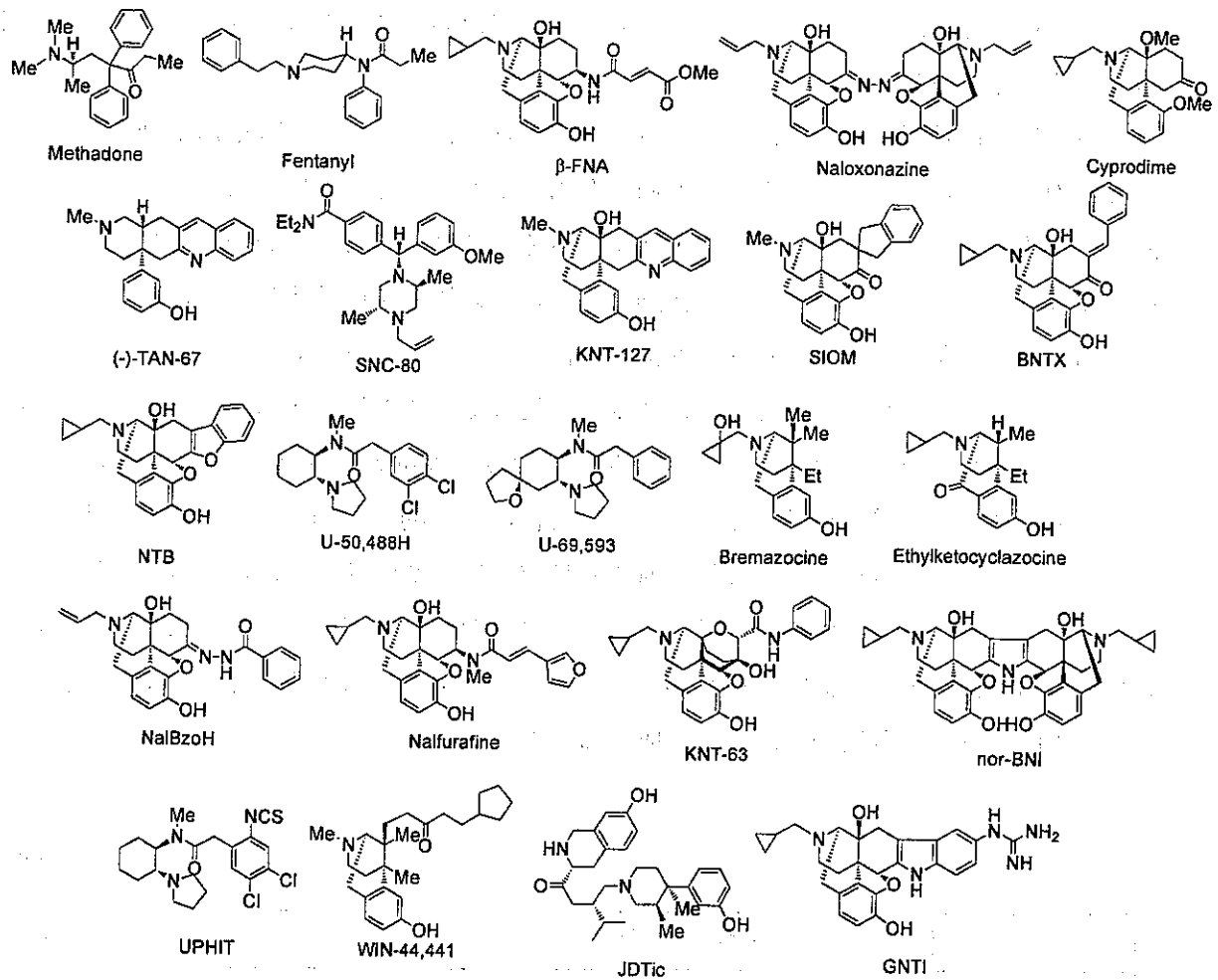
DPDPE: Tyr-D-Pen-Gly-Phe-D-Pen



Deltorphin II: Tyr-D-Ala-Phe-Glu-Val-Val-Gly-NH₂

ICI-174,864:  N-Tyr-Aib-Aib-Phe-Leu

Dynorphin A: Tyr¹-Gly-Gly-Phe-Leu⁵-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro¹⁰-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp¹⁵-Asn-Gln



近年長瀬らは、メッセージ-アドレス概念を基に合成された κ 受容体選択的拮抗薬 nor-BNI のアクセサリ-部位¹⁸⁾を除去することで、 κ 選択的作動薬であるナルフラフィン塩酸塩 (TRK-820) を創出した (Figure 8)¹⁹⁾。

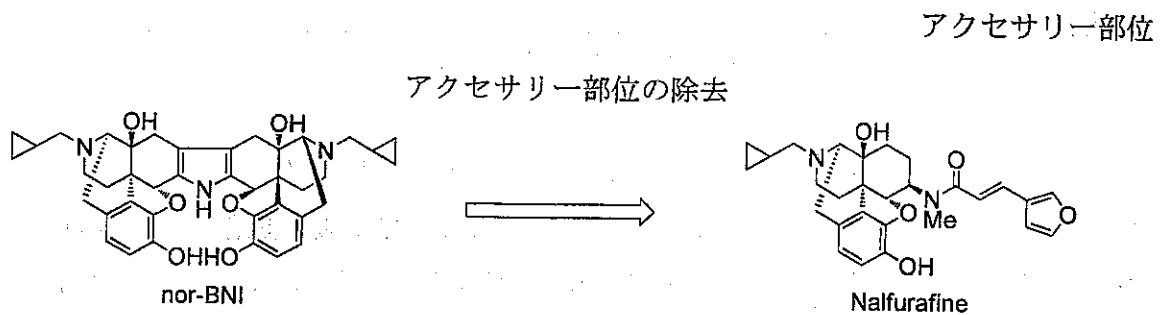


Figure 8 ナルフラフィンの創出

ここで用いられたアクセサリ一部分の概念は、選択的作動薬を合理的に設計する上で非常に重要な考え方であるため、以下に概要を記載する。

一般的に、作動薬が受容体に結合することにより、誘導適合 (induced fit)²⁰⁾と呼ばれる受容体の構造変化が生じる。この誘導適合が引き金となって、薬理作用発現に必要な細胞内シグナル伝達が生じる。一方、拮抗薬が受容体に結合しても誘導適合は生じず、薬理作用を発現しない。この考えに基づき作動薬と拮抗薬の構造を比較すると、拮抗薬は立体的に嵩高い脂溶性部位 (アクセサリ一部分) を有していることが多く、このアクセサリ一部分が作動活性発現に必要な受容体の構造変化を妨げていると推測することができる。つまり、作動薬と拮抗薬の構造的違いは、主にアクセサリ一部分の有無であるとされる。Figure 9 にアセチルコリン受容体及びヒスタミン受容体の代表的な作動薬と拮抗薬を示す。この図が示すように、それぞれの受容体に対する拮抗薬はアクセサリ一部分を有し、嵩高い構造となっている。一方、作動薬にはこのようなアクセサリ一部分がなく、スリムな構造を有している。従って、選択的拮抗薬からアクセサリ一部分を除去することによって、対応する選択的作動薬を合理的に設計、合成することが可能である。

アクセサリ一部分

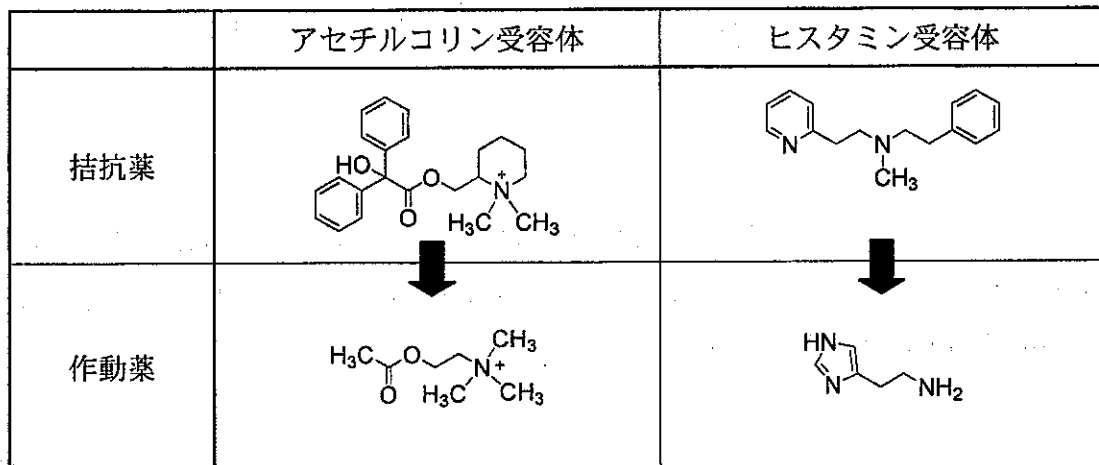


Figure 9 アクセサリ一部分の概念

このように、メッセージ-アドレス概念およびアクセサリ一部分の概念を駆使して設計、合成されたナルフラフィン塩酸塩は、薬物依存性 (精神依存、身体依存) や、 κ 作動薬で一般に問題となる薬物嫌悪性を示さない世界初のオピオイド系医薬である。2009年3月には、腎透析患者に対する難治性そう痒症治療薬として、レミッチ®カプセルという商品名で日本において上市された。

これまで、ナルフラフィンの詳細な構造活性相関解明のために、様々な研究が行われてきた。すでに過去に行われたナルフラフィンの研究過程において、アドレス部位としてのアミド側鎖の存在が、 κ 選択的な作動活性発現に大きく寄与していることが明らかとなっている。また、ナルフラフィンの 14 位ヒドロキシ基を水素に変換した化合物 1 は、MVD 試験系²¹⁾において、ナルフラフィンと比較し κ 選択性が大きく低下した (ナルフラフィン: K_e (nM) = 48 (μ), 0.049 (κ), not calculated (δ); μ/κ = 980, 1: K_e (nM) = 8.04 (μ), 0.07 (κ), 1.31 (δ); μ/κ = 115, δ/κ = 18.7)^{19b)} (Figure 10)。この結果から、14 位ヒドロキシ基は κ 選択性発現に何らかの重要な役割を担っていると考えられた。さらに、6 位と 14 位両方にヒドロキシ基を有する化合物 2、および 6 位のアミド側鎖とヒドロキシ基をメチレン鎖で架橋した化合物 3 は、受容体結合試験において κ 選択性を示さなかった (ナルフラフィン: K_i (nM) = 0.58 (μ), 0.23 (κ), 96.5 (δ); μ/κ = 2.5, δ/κ = 420, 2: K_i (nM) = 1.17 (μ), 2.89 (κ), 23.9 (δ); μ/κ = 0.40, δ/κ = 8.27, 3: K_i (nM) = 4.54 (μ), 8.66 (κ), 4.82 (δ); μ/κ = 0.52, δ/κ = 0.56)²²⁾。一方、2 や 3 と類似のアミド側鎖を有する誘導体 4 は、MVD 試験系において高い κ 選択性を示した (4: K_e (nM) = not detected (μ), 0.008 (κ), 188 (δ); μ/κ = ∞ , δ/κ = 23500)^{19b)}。

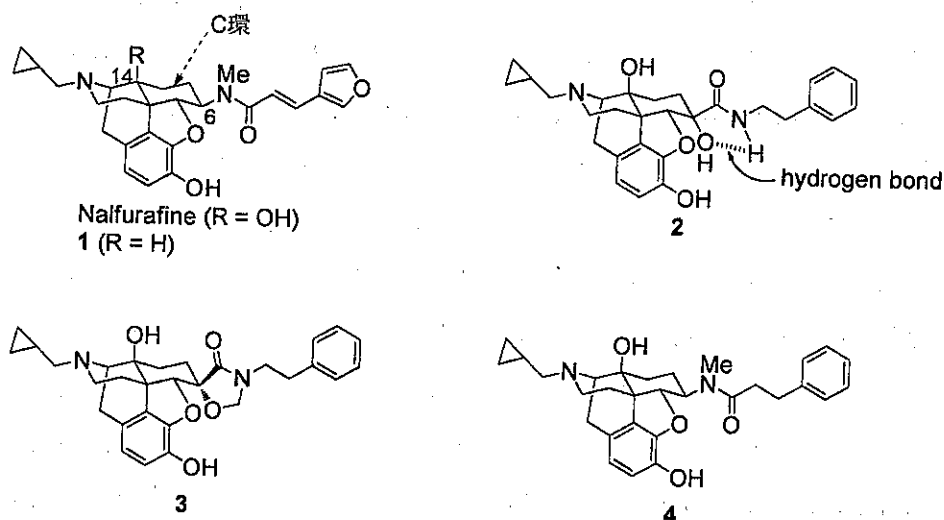


Figure 10 ナルフラフィンと化合物 1-4 の構造

以上の結果から、化合物 2 および 3 が κ 選択性を示さなかったのは、水素結合もしくは架橋構造による環固定によって、6 位アミド側鎖の配向が C 環とほぼ同一平面上に固定されてしまったことが一因と推測された。つまり、ナルフラフィンや 4 のように、6 位アミド側鎖の配向が固定されないことが、 κ 選択性を発現するために重要であると考えられた。このような考え方に基づいて、ナルフラフィンの C 環は活性型コンフォメーションにおいて舟形配座をとり、6 位アミド側鎖は 14 位ヒドロキシ基とアミド基との分子内相互作用により C 環上部に

配向することでκ選択性を発現しているという作業仮説がたてられた (Figure 11)。14位にヒドロキシ基を持たない1のκ選択性が大きく低下してしまったのは、ナルフラフィンのような分子内相互作用が生じなかったためと推測される。

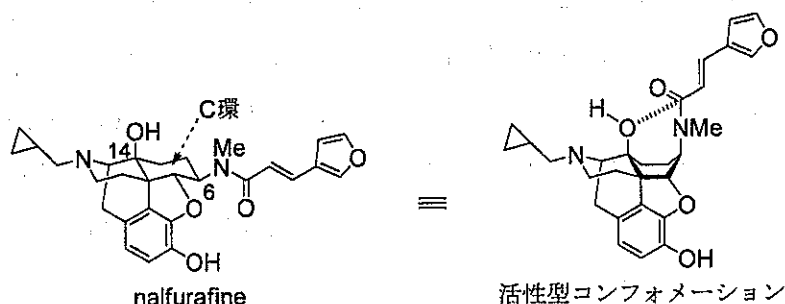


Figure 11 ナルフラフィンの活性型コンフォメーション

ナルフラフィンの活性型コンフォメーションにおけるアミド側鎖の配向がκ受容体に対する親和性、選択性に大きな影響を与えるという上記の仮説に基づき、長瀬らは、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、KNT-63 がκ受容体に対しナルフラフィンと同等の親和性および選択性を示すことを報告した (KNT-63: K_i (nM) = 0.21 (μ), 0.11 (κ), 2.73 (δ); $\mu/\kappa = 1.9$, $\delta/\kappa = 24.8$, ナルフラフィン: K_i (nM) = 0.58 (μ), 0.23 (κ), 96.5 (δ); $\mu/\kappa = 2.5$, $\delta/\kappa = 420$) (Figure 12)²³). KNT-63 がκ選択性を示したのは、その7位アミド側鎖が、オキサビシクロ[2.2.2]オクタン骨格によりナルフラフィンの活性型コンフォメーションにおける6位アミド側鎖と類似の空間に固定されているため、ナルフラフィンと同様の受容体相互作用を担うことができたからと考えられた。すなわちこの結果は、ナルフラフィンの6位アミド側鎖が、活性型コンフォメーションにおいてC環上方部に配向していることを示唆しており、さらに、オピオイドリガンドがκ選択的な作動活性を発現するための適切なアドレス部位の配向を提案するものである²⁴). 以上のように、ナルフラフィンおよびその誘導体の構造活性相関によって明らかになった事実から、今後新たなκ選択的作動薬を設計する上で重要な知見が得られた。

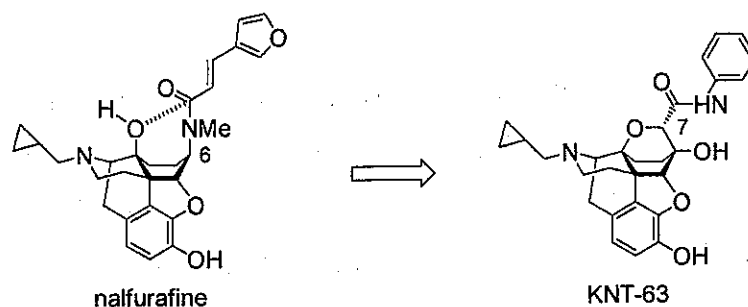


Figure 12 ナルフラフィンおよび KNT-63 の構造

筆者が所属する研究室では、上記の研究以外にも、 μ 受容体由来の副作用のない理想的な鎮痛薬を得る目的で様々なナルトレキソン誘導体²⁵⁾が合成され、数多くの δ 、 κ 選択的リガンドが見出されてきた^{26),27)}。 δ 選択的作動薬の代表例としては、(-)-TAN-67^{27a)}と KNT-127^{27d)}が挙げられる (Table 1)。

以上のような背景下、筆者は、新たな選択的オピオイドリガンド創出の可能性を探るべく、KNT-63 のオキサビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の 8 位酸素原子を、窒素に変換することを試みた。これにより得られるアザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する新規なオピオイドリガンドは、ナルフラフィンや KNT-63 よりも選択性および活性の高い κ 作動薬になる可能性があり、非常に興味深い。

第一章では、アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する新規なオピオイドリガンドの設計、合成および構造活性相関について述べる。この研究過程においては、7 位にアミド側鎖を有さないアザビシクロ[2.2.2]オクタン基本骨格を有する種々の化合物の構造活性相関の解明を行った。さらに、モルヒナン骨格中の F 環と定義した環内に、通常は安定に単離することができないイミノ基を有する興味深い化合物 SYK-328 の合成も行った (Figure 13)。

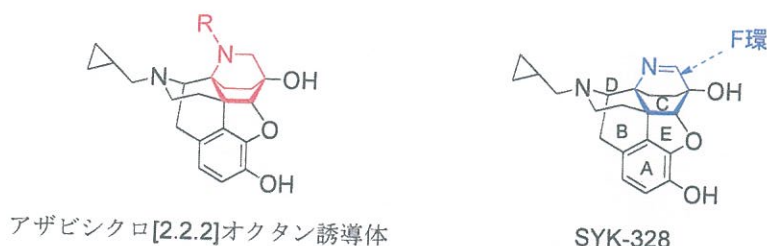


Figure 13 アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体とイミン体 SYK-328 の構造

第二章では、第一章で合成したアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の 7 位にアミド側鎖を導入した化合物の、オピオイド受容体に対する作用の変化について述べる (Figure 14)。

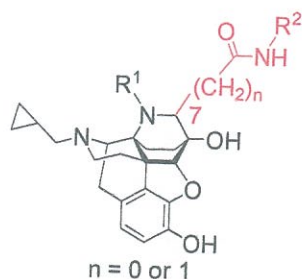


Figure 14 7 位にアミド側鎖を有するアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の構造

さらに第三章では、イミン体 SYK-328 の 7 位にアミド側鎖を導入することで得られる α -イミノアミド誘導体の、オピオイド受容体に対する親和性および作動活性を評価した。これにより明らかとなった、7 位アミド側鎖の配向の違いによる選択性への影響について詳細に述べる (Figure 15)。

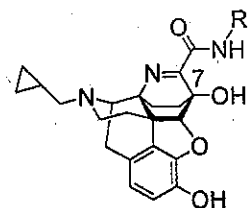


Figure 15 α -イミノアミド誘導体の構造

本論

第一章

アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の構築²⁸⁾

第一節 序論

序章で述べた通り、モルヒネが示す薬物依存等の重篤な副作用は、主に μ 受容体のみ由来すると考えられている。そのため、 δ および κ 受容体選択的作動薬は、依存性のない鎮痛薬になりうると期待されており、現在も世界中の製薬会社や研究機関等で、タイプ選択的作動薬創出のための探索研究や、生化学的または薬理的アプローチによるオピオイド科学解明のための研究が精力的に続けられている。2012年には、全てのオピオイド受容体タイプ (μ , δ , κ) と、それぞれの受容体タイプに対応する選択的拮抗薬 (β -FNA²⁹, NTI¹⁶, JDTC³⁰) との複合体結晶構造が解明された³¹。これにより、オピオイドリガンド認識に関連する受容体側の構造的因子、更には受容体タイプ選択性を担う構造的特徴が明らかにされ、理想的な選択的作動薬の合理的な創製研究が今後さらに加速していくと期待できる。

また、序章で述べたように、現在臨床で使用が認められている耽溺性のないオピオイド医薬は、唯一 κ 選択的作動薬であるナルフラフィンのみである。これまでの κ 選択的作動薬の研究は、1982年にアップジョン社から報告された U-50,488H³²誘導体が主流であり、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 (Figure 16)。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ものの、薬物嫌悪作用^{33,34}が副作用として生じ、臨床使用には至らなかった。

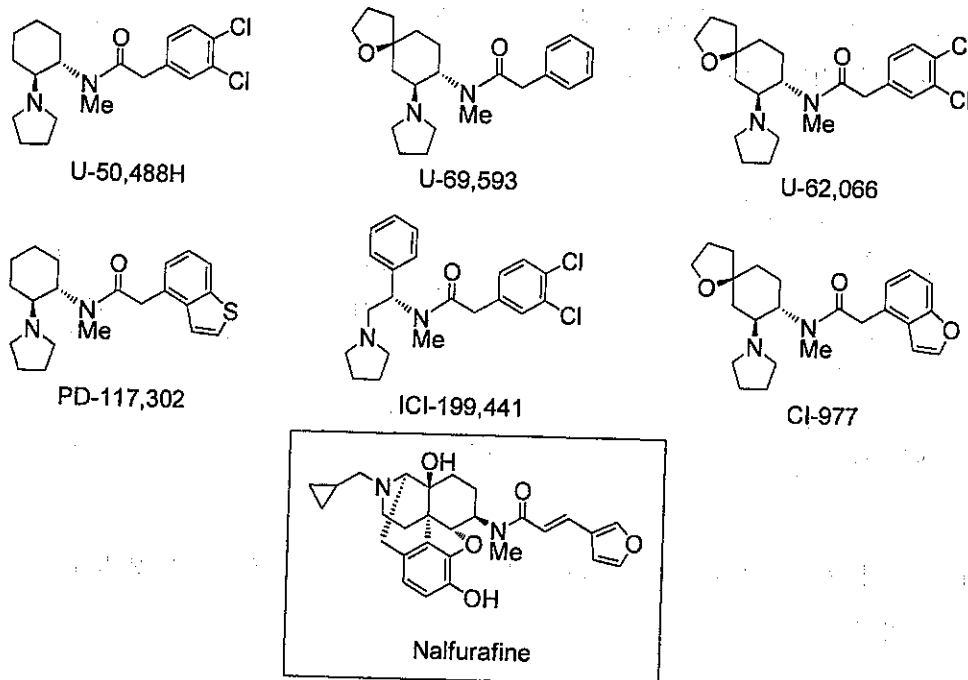


Figure 16 これまでに開発された κ 選択的作動薬の構造

一方、長瀬らが開発に成功したナルフラフィン³⁵⁾は、U-50,488H 誘導体とは全く異なる構造を有しており、また、薬物嫌悪性等の副作用も分離されている³⁵⁾。同じκ選択的作動薬でありながら作用の違いが生じるのは、κ受容体サブタイプに起因していると考えられ、U-50,488H 誘導体による薬物嫌悪作用はκ₁サブタイプ由来とされる³⁶⁾。従って、他のκサブタイプであるκ₂、κ₃に対し選択性の高い作動薬はκ受容体で問題となる嫌悪性のない鎮痛薬になりうると期待されている。

κ₃ 選択的作動薬と考えられているナルフラフィンは、現在臨床では透析患者の難治性そう痒症治療薬として使用されているが、術後疼痛を適応とした臨床試験においては、鎮痛作用と鎮静作用の分離が不十分であった。そのため、鎮静作用を示さない、または非常に弱い画期的鎮痛薬創出を目指し、新たなκ選択的作動薬の設計、合成を行う過程で、前述の KNT-63 が見出された。

今回筆者は、モルヒナン骨格を基にした新たなオピオイドリガンド探索の一環として、アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する誘導体を設計した (Figure 17)。アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体は、KNT-63 が有するオキサビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の 8 位窒素原子を窒素原子に変換した構造を有しているため、その 8 位窒素原子が KNT-63 とは異なる受容体相互作用を担うことが考えられる。さらに、8 位窒素原子上には、アルキル基やアシル基などの新たな置換基を導入することができるため、それらの置換基が構造活性相関に与える影響も非常に興味深い。本章においては、アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の構築、および合成した誘導体のオピオイド受容体に対する親和性、選択性を評価することによって得られた新たな構造活性相関について述べる。

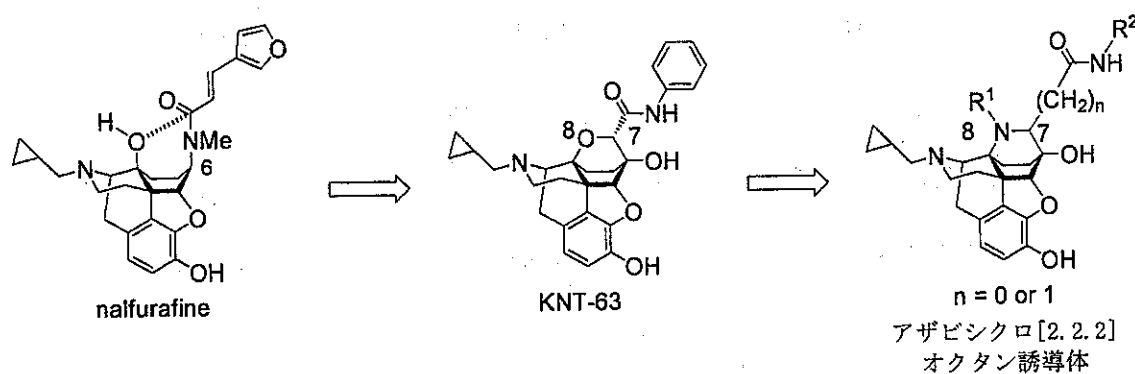
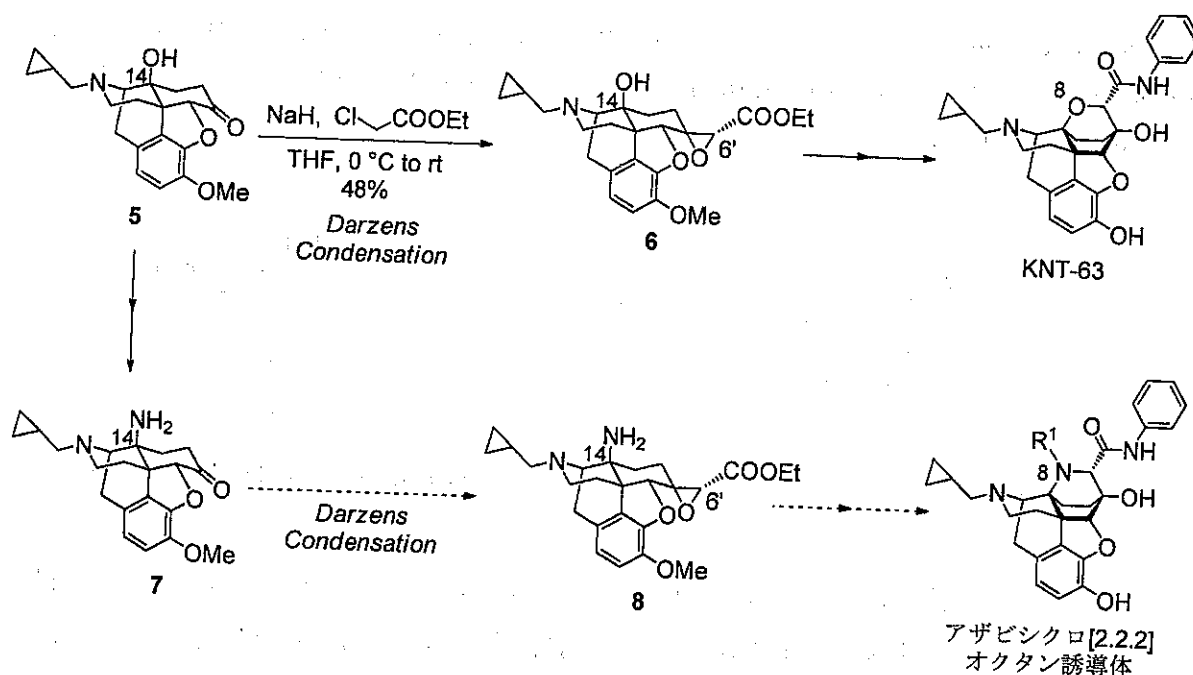


Figure 17 ナルフラフィンおよびKNT-63を基にしたアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の設計

第二節 7位にアミド側鎖を有さないアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の合成

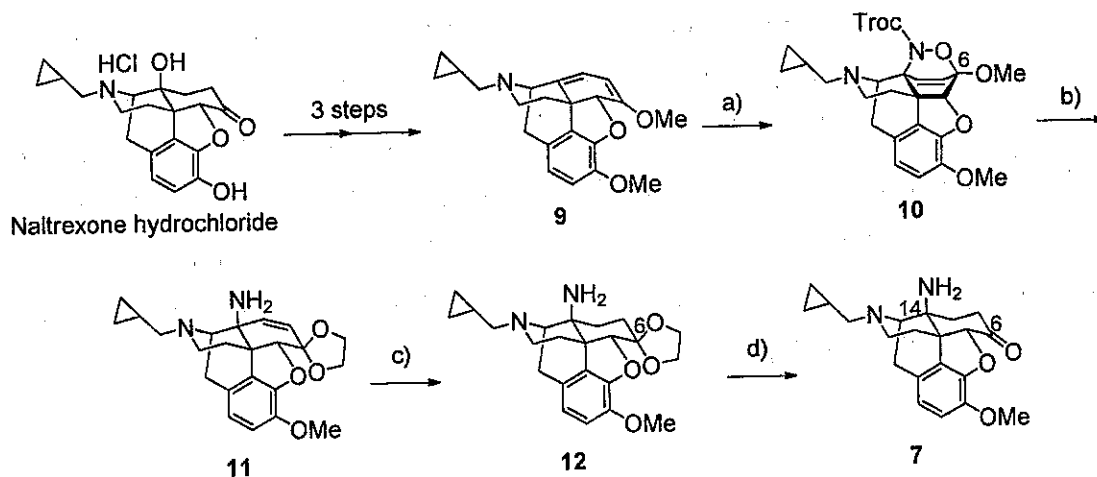
設計化合物であるアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の合成は、オキサビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体である KNT-63 の合成法²³⁾を参考に試みた (Scheme 1)。KNT-63 のオキサビシクロ[2.2.2]オクタン骨格は、14位にヒドロキシ基を有するナルトレキソン誘導体 5 に対する Darzens 縮合反応³⁷⁾によって得られるエポキシエステル体 6 の、6'-14 位間で生じる分子内環化反応を経て構築される。そこで、目的とするアザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格は、5 に対応する 14-アミノナルトレキソン誘導体 7 に対し、同様の Darzens 縮合反応、そして分子内環化反応を行えば構築できると考えた。従って、まず鍵中間体となるアミン体 7 の合成を、Kirby らの方法³⁸⁾に従って行った。



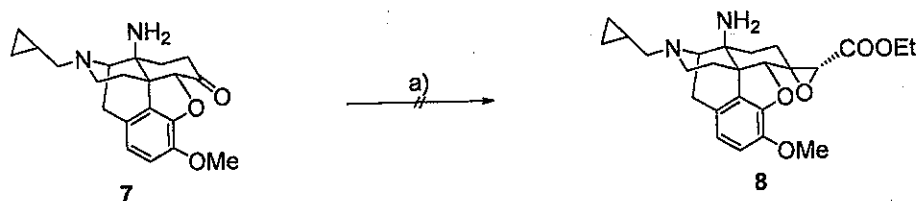
Scheme 1 アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の合成戦略

まず、オピオイド μ 受容体拮抗薬であるナルトレキソン塩酸塩を出発原料とし 3 段階で得られる 17-(シクロプロピルメチル)ノルテバイン³⁹⁾ (9) と、2,2,2-trichloroethyl *N*-hydroxycarbamate との、酸化剤存在下でのヘテロ Diels-Alder 反応により、環化体 10 を得た (Scheme 2)。これを CSA 存在下エチレングリコールと反応させ、次いで亜鉛末で処理することにより、アミン体 11 を得た。この際、Kirby らは塩化水素ガスを吹き込んだエチレングリコールを用いて同様の反応を行ったが、筆者は塩化水素ガスを用いず、代わりに取り扱いの容易な CSA を用いることによって、より簡便に反応を行った。得られた 11 のオレ

フィン部分を、パラジウム触媒を用いた接触水素添加反応により還元し、アミン体 12 とし、さらに塩酸を用いた脱アセタール化反応により、目的とする鍵中間体 7 を得た。



Scheme 2. Reagents and conditions: (a) TrocNHOH, NaIO₄, 0.5 M AcONa, AcOEt, 0 °C to rt, 86%; (b) ethylene glycol, CSA, CH₂Cl₂, rt, then Zn, (NH₄)₂CO₃, 100 °C, 74%; (c) H₂, 10% Pd/C, MeOH, rt, 88%; (d) 2 M HCl, 100 °C, 86%.

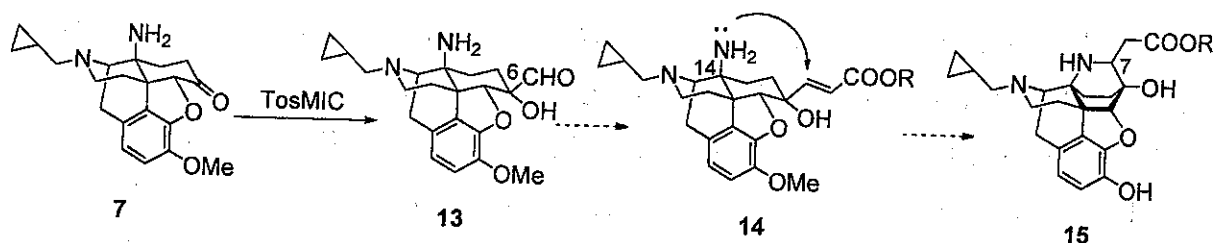


Scheme 3. Reagents and conditions: (a) ethyl chloroacetate, NaH, THF, 0 °C to rt.

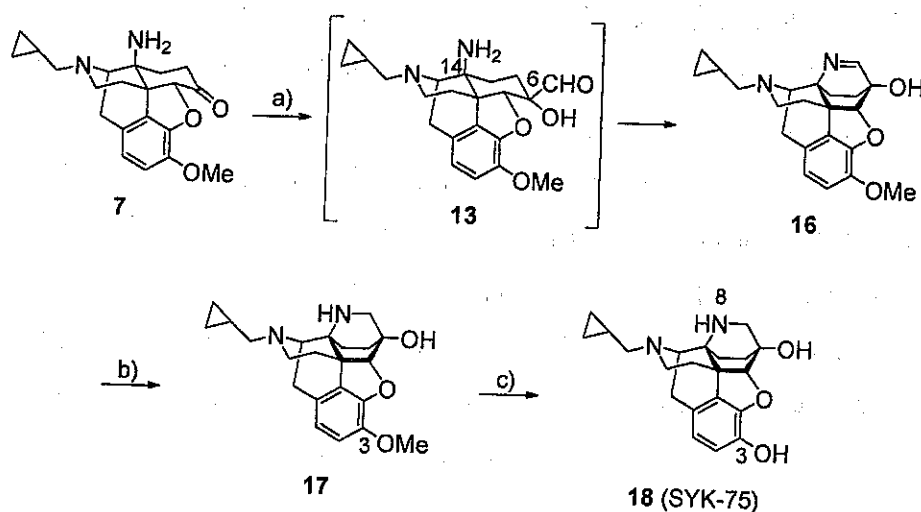
得られたアミン体 7 に対し、当初計画していた Darzens 縮合反応を行ったところ、目的とするエポキシエステル体 8 は生成せず、複雑な混合物のみが得られる結果となった (Scheme 3)。この反応が期待通り進行しなかった事に関する考察は、第二章にて詳細に述べる。

次に、アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を構築するための別法として、アミン体 7 に対し TosMIC⁴⁰⁾を反応させることで得られる α -ヒドロキシアルデヒド体 13 を中間体とする方法を試みた (Scheme 4)。この戦略に至ったのは、 α -ヒドロキシアルデヒド体 13 の 6 位に存在するアルデヒドを不飽和エステルに変換することで 14 とし、これの 14 位アミノ基による不飽和エステル基への分子内 1,4-付加反応によって、7 位にエステル側鎖を有するアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体 15 へと導くことができると考えたためである。 α -ヒドロキシアルデヒド体 13 の合成にあたっては、通常はケトンに対しリチオ化した 1,3-ジチアンを反応させる方法が一般的であるが、この反応は取り扱いに注意を要する *n*-BuLi や、不快臭を放つ 1,3-ジチアンを用いなければならず、また反応温度を -78 °C に設定する必要もある。その

ため、以前長瀬らが、TosMIC を用いたより簡便な α -ヒドロキシアルデヒド体の合成法を確立⁴¹⁾していたことから、今回の 13 の合成においても同様の方法を採用することにした。



Scheme 4 TosMIC を用いた α -ヒドロキシアルデヒド体の合成



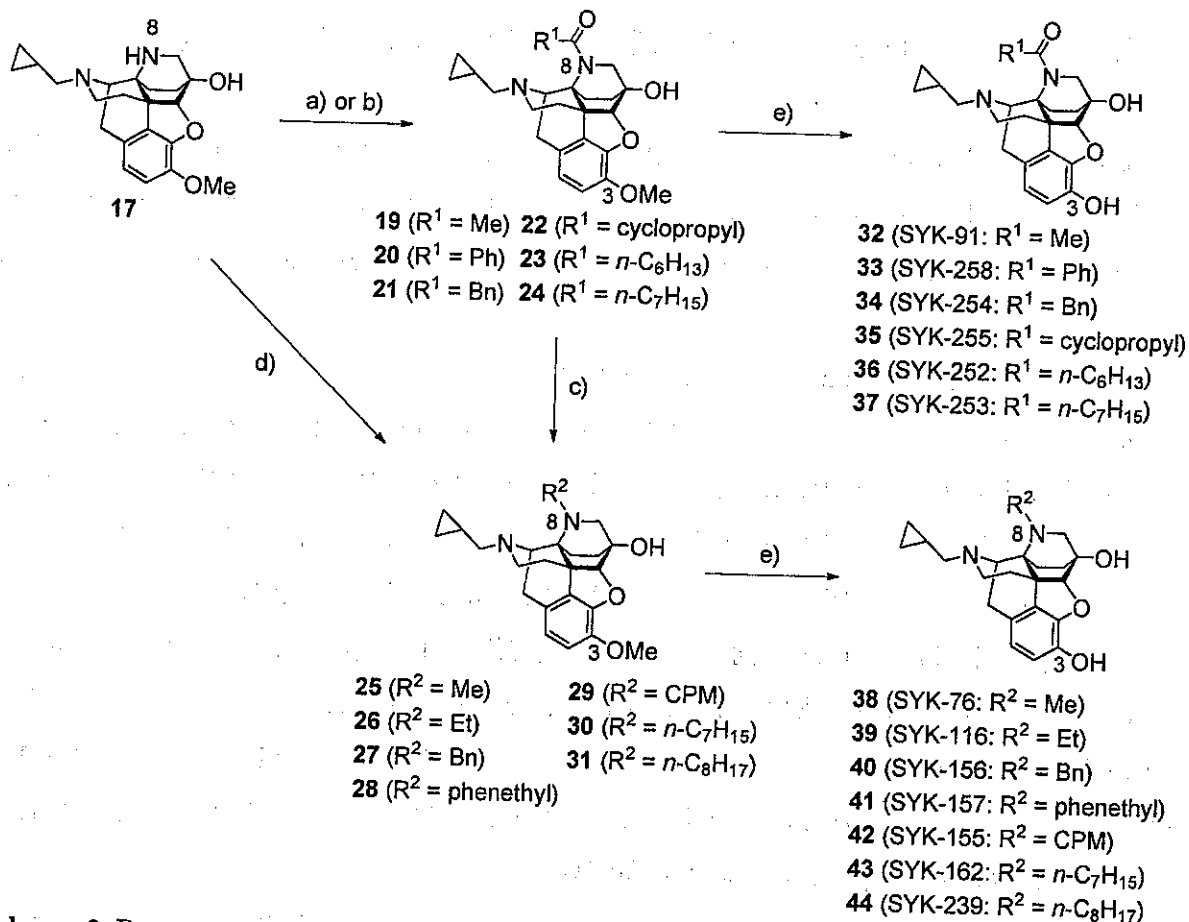
Scheme 5. Reagents and conditions: (a) (i) TosMIC, K_2CO_3 , MeOH, rt; (ii) 2 M HCl, MeOH, rt, 86% (2 steps); (b) $NaBH_4$, MeOH, 0 °C, 54%; (c) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C to rt, 34%.

実際に、アミン体 7 を塩基性条件下 TosMIC と反応させ、次に塩酸で処理したところ、期待した α -ヒドロキシアルデヒド体 13 は単離されず、代わりに反応系中で 13 の 14 位アミノ基と 6 位アルデヒドとの間で分子内環化反応 (分子内イミノ化反応) が速やかに進行し、非常に安定な環状イミン体 16 が高収率で得られた (Scheme 5)。一般的にイミンは不安定であり、酸や水の存在下では前駆体であるアルデヒドとアミンに容易に分解されるが、今回得られた 16 の環状イミン部分は非常に安定であり、通常では不可能なシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製操作も、容易に行うことができた。得られたイミン体 16 は、水素化ホウ素ナトリウムを用いたイミン部分の還元によって、中程度の収率で 17 へと変換され、結果的にアザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の構築が達成された。すでに述べたように、本研究においては、7 位に KNT-63 と同様のアミド側鎖を有するアザビシクロ[2.2.2]オクタン体の構造活性相関の検討が当初の目的であった。しかしながら筆者は、今回偶然にも得られたイミン体 16、および 16 から得られたアミン体 17 を用いることで、アザビシクロ[2.2.2]オクタン基本

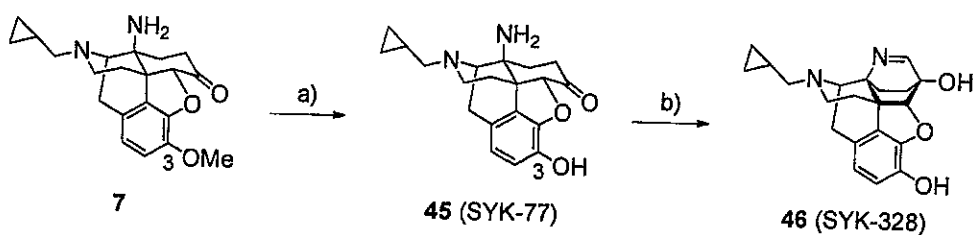
骨格を有する化合物の構造活性相関の検討が可能と考え、7位にアミド側鎖を有さない化合物を種々合成し、それらのオピオイド受容体親和性、選択性をまず検討することにした。従って、得られたアミン体 17 の 3 位メトキシ基を、三臭化ホウ素を用いヒドロキシ基へと変換し、最も基本的なアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体である 18、さらにその塩である SYK-75 を得た (以後 SYK 化合物は、対応するフリー塩基の塩を示す)。

次に、得られた 18 の 8 位窒素上の置換基効果を検討すべく、8 位に様々な置換基を有するアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の合成を行った (Scheme 6)。まず、アミン体 17 を無水酢酸、もしくは種々の酸塩化物と反応させることでアミド体 19-24 を得た。さらに、得られたアミド体を水素化アルミニウムリチウムによって還元し、対応するアミン体 26-31 へと変換した。8 位にメチル基を有する化合物 25 は、ヨウ化メチルを用いた 17 のメチル化反応によって合成した。以上のようにして得られた化合物 19-31 に対し、前記の方法に従いそれぞれ脱メチル化反応を行い、32-44 を得た。

また、イミン体 16 そのもののオピオイド受容体に対する作用についても興味があったため、三臭化ホウ素を用いた同様の脱メチル化条件下に 16 を付したが、複雑な反応が生じ、目的の化合物は得られなかった。16 のイミン部分は前述のように非常に安定であるが、強力なLewis酸性を示す三臭化ホウ素存在下では安定に存在できなかったためと考えられる。従って、まずアミン体 7 の脱メチル化反応を先に行い、得られた 45 を TosMIC で処理することによって、低収率ながら目的とするイミン体 46 を得た (Scheme 7)。



Scheme 6. Reagents and conditions: (a) Ac_2O , rt, 99% (**19**); (b) R^1COCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 95% (**20**), 68% (**21**), 95% (**22**), 69% (**23**), 70% (**24**); (c) LiAlH_4 , THF, 0°C to rt, 71% (**26**), 65% (**27**), 71% (**28**), 90% (**29**), 52% (**30**), 20% (**31**); (d) MeI , K_2CO_3 , DMF, rt, 90% (**25**); (e) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0°C to rt, 34% (**32**), 73% (**33**), 54% (**34**), 70% (**35**), 51% (**36**), 51% (**37**), 87% (**38**), 79% (**39**), 87% (**40**), 72% (**41**), 92% (**42**), 64% (**43**), 91% (**44**).



Scheme 7. Reagents and conditions: (a) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0°C to rt, 50%; (b) (i) TosMIC, K_2CO_3 , MeOH rt; (ii) 2 M HCl, MeOH, rt, 23% (2 steps).

第三節 アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体のオピオイド受容体結合試験

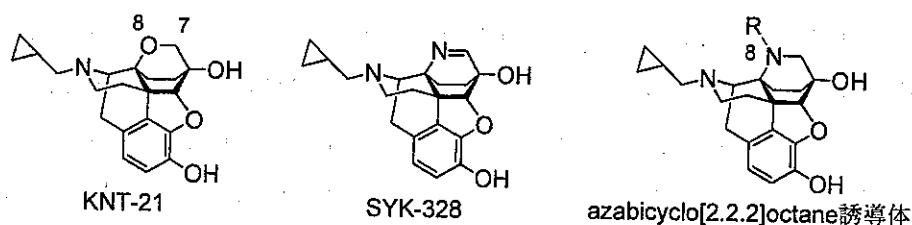
上記合成法で得られたアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体について、オピオイド受容体結合試験を行い、オピオイド μ 、 δ 、 κ 受容体に対する結合親和性及び選択性を評価した (Table 2)。また、比較としてオキサビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体である KNT-21⁴²⁾についてもオピオイド受容体結合試験を行った。

いずれのアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体も、すべての受容体タイプに対して高い親和性を示した。8 位に置換基のない最も基本的なアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体 SYK-75 は、対応するオキサビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体 KNT-21 と比較して、同等以上の μ 親和性を示した。これは、8 位酸素原子の窒素原子への変換が、受容体親和性に影響を与えたことを示している。イミン体 SYK-328 はアミン体 SYK-75 と同等の μ 親和性を示したが、 δ 受容体に対する μ 選択性は KNT-21 と同程度、また κ 受容体に対する μ 選択性は SYK-75 と同等以上であった。さらに、8 位窒素原子上に電子供与性基を導入することにより、 μ 受容体に対する親和性が大幅に向上することが明らかとなった。特に、SYK-76 (R = Me) および SYK-155 (R = CPM) が非常に高い μ 親和性を示したが、より嵩高いアルキル基を有する SYK-239 (R = octyl) 等の化合物では、 μ 親和性の低下傾向が見られた。

一方、SYK-91 (R = Ac)、SYK-255 (R = cyclopropanecarbonyl)、および SYK-258 (R = Bz) のようなアシル基を導入した化合物においては、対応するアルキル体と比較し、 μ 親和性が低下する傾向があった。これにより、8 位窒素原子の電子密度が μ 親和性に影響を与えていることが示唆された。また、SYK-258 (R = Bz)、SYK-254 (R = phenylacetyl)、SYK-252 (R = heptanoyl) および SYK-253 (R = octanoyl) のような長鎖アシル基を有する化合物は、高い κ 親和性を示した。

Table 2

KNT-21 およびアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体のオピオイド受容体結合試験結果



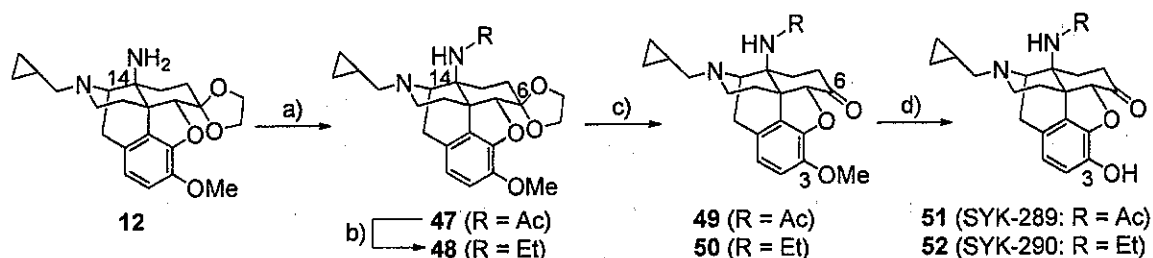
Compounds	R	Binding affinity K_i (nM)*			Selectivity	
		μ	δ	κ	κ/μ	δ/μ
KNT-21	-	0.41	9.39	0.47	1.15	22.9
SYK-328	-	0.28	6.12	1.42	5.07	21.9
SYK-75	H	0.28	13.5	0.86	3.07	48.2
SYK-76	Me	0.097	2.28	0.29	2.99	23.5
SYK-116	Et	0.11	1.28	0.27	2.45	11.6
SYK-155	CPM	0.049	0.74	0.19	3.88	15.1
SYK-156	Bn	0.22	6.62	0.71	3.23	30.1
SYK-157	phenethyl	0.19	0.63	0.26	1.37	3.32
SYK-162	heptyl	0.36	2.36	1.00	2.78	6.56
SYK-239	octyl	0.74	3.56	0.74	1.00	4.81
SYK-91	Ac	0.37	40.0	2.06	5.56	108.1
SYK-255	cyclopropanecarboyl	0.45	12.1	9.91	22.0	26.9
SYK-258	Bz	0.90	10.1	0.34	0.38	11.2
SYK-254	phenylacetyl	0.22	1.90	0.12	0.55	8.64
SYK-252	heptanoyl	0.15	0.98	0.10	0.67	6.53
SYK-253	octanoyl	0.29	1.81	0.26	0.90	6.24

*Evaluated by ability of each compound to displace [3 H]DAMGO (μ), [3 H]DPDPE (δ) and [3 H]U-69,593 (κ) binding to membranes of mouse whole brain without cerebellum (μ and δ) or the guinea pig cerebellum (κ).

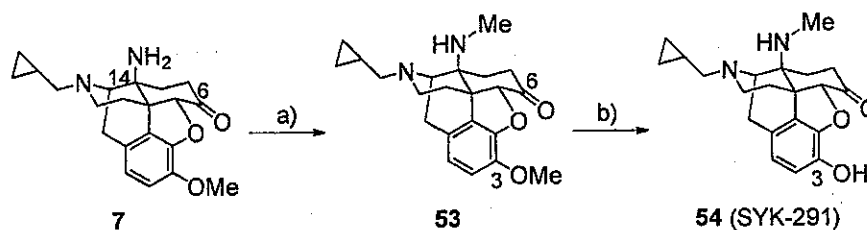
第四節 14-アミノナルトレキソン誘導体の設計と合成

前節で述べたように、アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体は、オキサビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体 KNT-21 と比較し、より高い μ 親和性を示した。しかしながら、高い μ 親和性が窒素原子の影響によるものなのか、もしくは環化による配座固定の結果生じたものなのかは不明である。そこで、アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を構築していないいくつかの14-アミノナルトレキソン誘導体を設計、合成し、それらの受容体親和性、選択性を評価することで、アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の詳細な構造活性相関を検討することにした。

まず、アセタール体 12 の14位アミノ基をアセチル化し、47を得た。アセチル体 47 を水素化アルミニウムリチウムによって還元し、エチル体 48とした。得られた 47、48のアセタールを脱保護し、続いて脱メチル化反応を行うことによって、アセチル体 51 およびエチル体 52 を合成した (Scheme 8)。また、アミン体 7 の14位アミノ基を、ヨウ化メチルを用いメチル化後、同様の方法で3位メトキシ基を脱保護することにより、54を得た (Scheme 9)。



Scheme 8. Reagents and conditions: (a) Ac_2O , rt, 74%; (b) LiAlH_4 , THF, 0°C to rt, 76%; (c) 2 M HCl, reflux, 95% (49), 86% (50); (e) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0°C to rt, 62% (51), 83% (52).

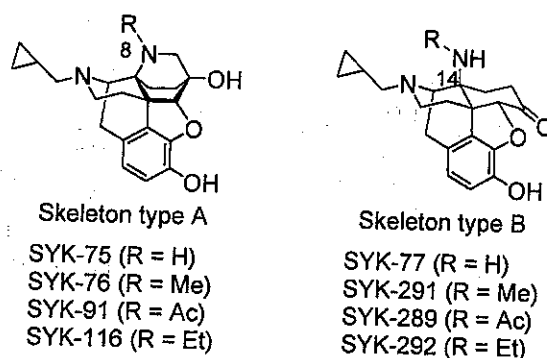


Scheme 9. Reagents and conditions: (a) MeI , K_2CO_3 , DMF, rt, 74%; (b) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0°C to rt, 62%.

第五節 14-アミノナルトレキソン誘導体のオピオイド受容体結合試験

前節で合成した14-アミノナルトレキソン誘導体について、オピオイド受容体結合試験を行い、オピオイド μ 、 δ 、 κ 受容体に対する結合親和性及び選択性を評価した (Table 3)。また、比較検討を明瞭にするため、ここではアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体を Skeleton type A、14-アミノナルトレキソン誘導体を Skeleton type B と表現した。その上で、アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体 (Skeleton type A) および 14-アミノナルトレキソン誘導体 (Skeleton type B) について、それぞれの窒素原子上に同じ置換基を有する化合物同士において、受容体親和性および選択性を比較した。

Table 3 14-アミノナルトレキソン誘導体のオピオイド受容体結合試験結果



Compounds	Skeleton type	R	Binding affinity K_i (nM)*			Selectivity	
			μ	δ	κ	κ/μ	δ/μ
SYK-75	A	H	0.28	13.5	0.86	3.07	48.2
SYK-77	B	H	0.31	11.8	2.06	6.65	38.1
SYK-76	A	Me	0.097	2.28	0.29	2.99	23.5
SYK-291	B	Me	0.27	2.49	0.35	1.30	9.22
SYK-91	A	Ac	0.37	40.0	2.06	5.56	108.1
SYK-289	B	Ac	0.75	10.1	1.13	1.51	13.5
SYK-116	A	Et	0.11	1.28	0.27	2.45	11.6
SYK-290	B	Et	0.31	1.32	0.41	1.32	4.26

*Evaluated by ability of each compound to displace [3 H]DAMGO (μ), [3 H]DPDPE (δ) and [3 H]U-69,593 (κ) binding to membranes of mouse whole brain without cerebellum (μ and δ) or the guinea pig cerebellum (κ).

それぞれの窒素原子上に置換基を有さない SYK-75 および SYK-77 においては、互いに同等の μ 親和性を示す一方で、 κ 受容体に対する μ 選択性は SYK-77 のほうが高いことが示された。一方、窒素原子上にメチル基、アセチル基、またはエチル基を有する化合物については、 μ 親和性、選択性共に、全ての化合物において Skeleton type A の方が高くなる傾向が示された。この結果は、以下のように考察することができる。すなわち、Skeleton type A においては、アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格によりその 8 位窒素原子上の置換基もしくは非共有電子対がある一定の方向に固定されるが、Skeleton type B においては A のような環固定がないため、その 14 位アミノ基は自由回転し、置換基や非共有電子対の配向は限定されない (Figure 18)。このようなアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の置換基もしくは非共有電子対の配向固定が、直接的または間接的に受容体との相互作用に何らかの影響を及ぼし、結果として高い μ 親和性と選択性を示した要因になっていると推察できる。

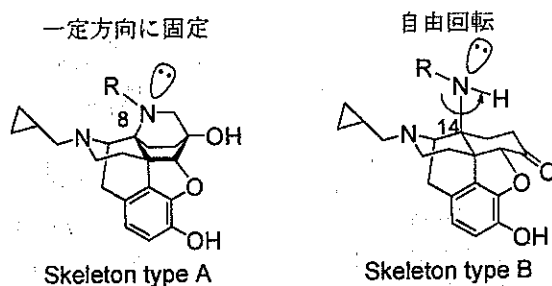


Figure 18 アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格による置換基の配向固定

第六節 小括

筆者は、アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を有する新規なオピオイドリガンドを合成し、それらのオピオイド受容体に対する親和性および選択性を評価した。その結果、最も基本的なアザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格をもつ SYK-75、およびイミン体 SYK-328 は、対応するオキサビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体 KNT-21 よりも μ 受容体に対し高親和性を示すことが明らかとなった。また、8位窒素原子上に電子供与性基を導入することにより、 μ 受容体に対する親和性が大幅に向上することが示された。このようなアザビシクロ[2.2.2]オクタン体の高い μ 親和性は、アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格による8位窒素置換基もしくは非共有電子対の配向の固定が原因である可能性が、14-アミノナルトレキソン誘導体との比較により示唆された。以上のようなメッセージ部位としてのアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の基本的な構造活性相関は、第二章以降で詳細に述べられる様々な誘導体の設計、合成に際し、重要な知見の一つになった。

第二章

7位にアミド側鎖を有するアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の合成⁴³⁾

第一節 序論

κ 選択的作動薬ナルフラフィンの活性型コンフォメーションに基づいて見出された KNT-63 は、その 7 位アミド側鎖がメッセージアドレス概念におけるアドレス部位として機能することで、 κ 選択性を発現していると考えられる。事実、KNT-63 の 7 位アミド側鎖がない化合物に相当する KNT-21 は、KNT-63 と比較し κ 親和性および選択性が低かった (KNT-21: $K_i = 0.41$ (μ), 0.47 (κ), 9.39 (δ); $\mu/\kappa = 0.87$, KNT-63: K_i (nM) = 0.28 (μ), 0.12 (κ), 1.02 (δ); $\mu/\kappa = 2.33$) (Figure 19)。一方のアザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格は、第一章で述べたように、オキサビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体である KNT-21 と比較し、すべての受容体に対し同等以上の親和性を示し、さらに 8 位窒素原子上の置換基効果によって受容体への作用が様々に変化することが明らかとなっている。このようにアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体は、オキサビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体とは全く異なる性質を有しており、アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の 7 位にアドレス部位としてのアミド側鎖を導入することで得られる 55a および 55b は、KNT-63 より高い κ 作動活性を示す可能性がある (Figure 19)。55a は、第一章で述べたようにアザビシクロ[2.2.2]オクタン体についての研究開始直後にターゲットとしていた設計化合物であり、メッセージ部位としてのアザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の基本的な構造活性相関が明らかになった今、改めてその合成法について検討し、アミド側鎖導入による作用の変化を調べることにした (Figure 19)。

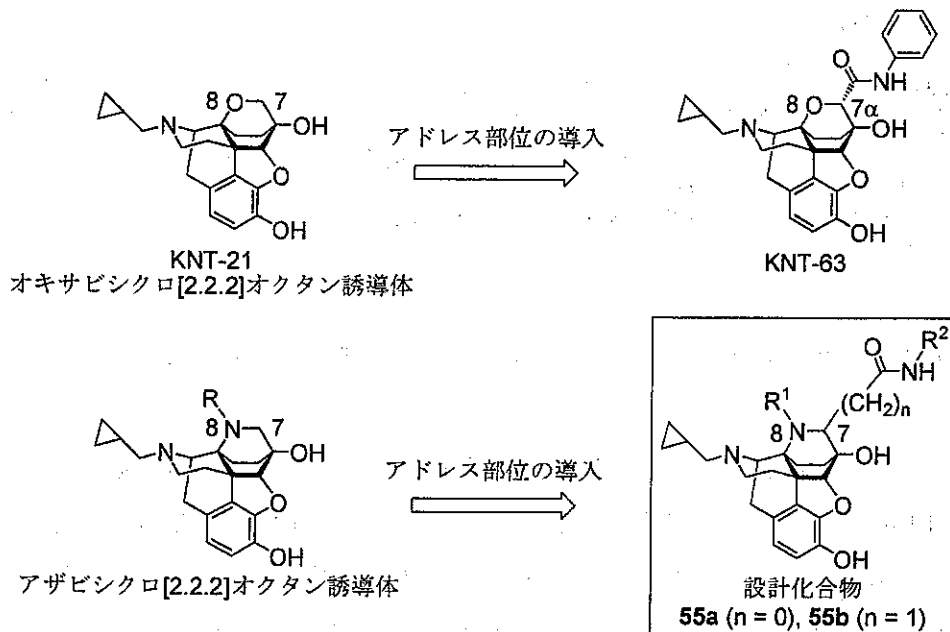
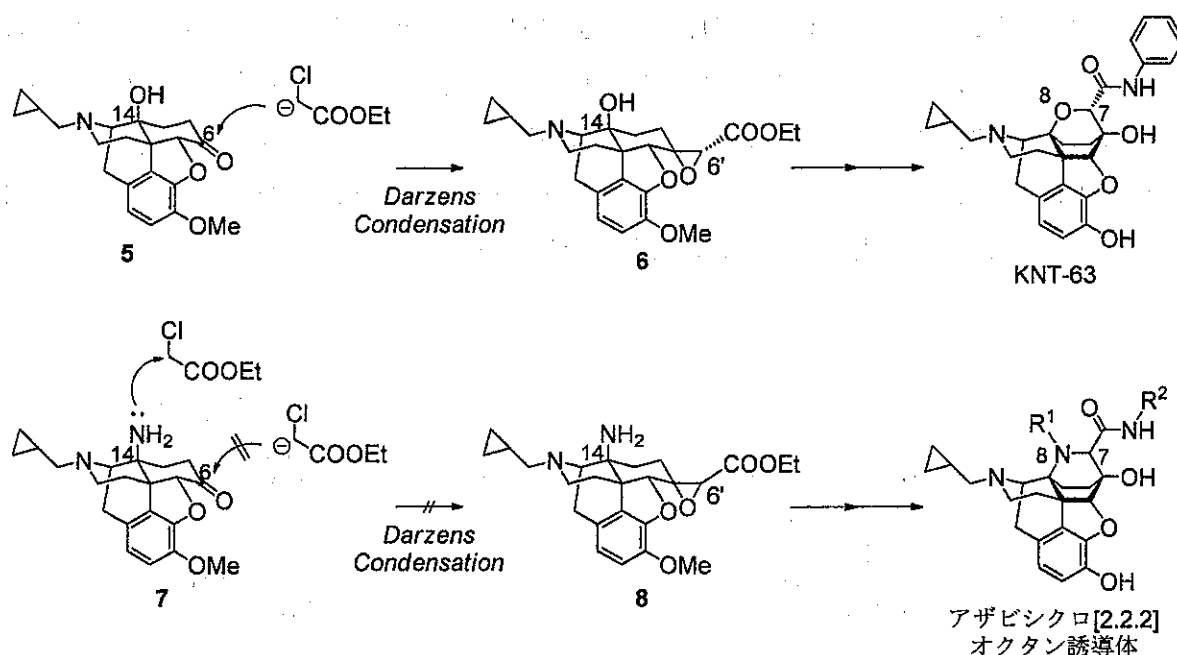


Figure 19 7位アミド側鎖の導入

第二節 Darzens 縮合反応によるアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の合成

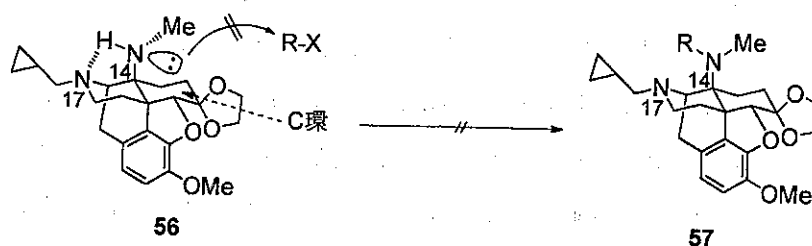
筆者はまず、KNT-21 と同様のアミド側鎖を有するアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体 55a ($n = 0$, Figure 19) の合成検討に着手した。すでに、第一章第二節 (Scheme 3) において、鍵中間体となるエポキシエステル体 8 の合成の際、アミン体 7 に対する Darzens 縮合反応では分離精製が困難な複数の生成物が得られたと述べた。本来 Darzens 縮合反応は、KNT-63 合成の際のように、アニオン化したクロロ酢酸エチルが 6 位ケトンに対し求核反応することによって反応が進行する (Scheme 10)。一方、この反応の経時変化の観察により、律速段階は水素化ナトリウムによるクロロ酢酸エチルの α 位水素の脱プロトン化であることが推測された。ヒドロキシ基よりも求核性の高いアミノ基がアミン体 7 の 14 位に存在するため、クロロ酢酸エチルが脱プロトン化される前に、クロロ酢酸エチルと 14 位アミノ基が速やかに反応し、結果として反応が複雑化してしまったと推測できる。



Scheme 10 ナルトレキソン誘導体 5 および 7 に対する Darzens 縮合の反応性の違い

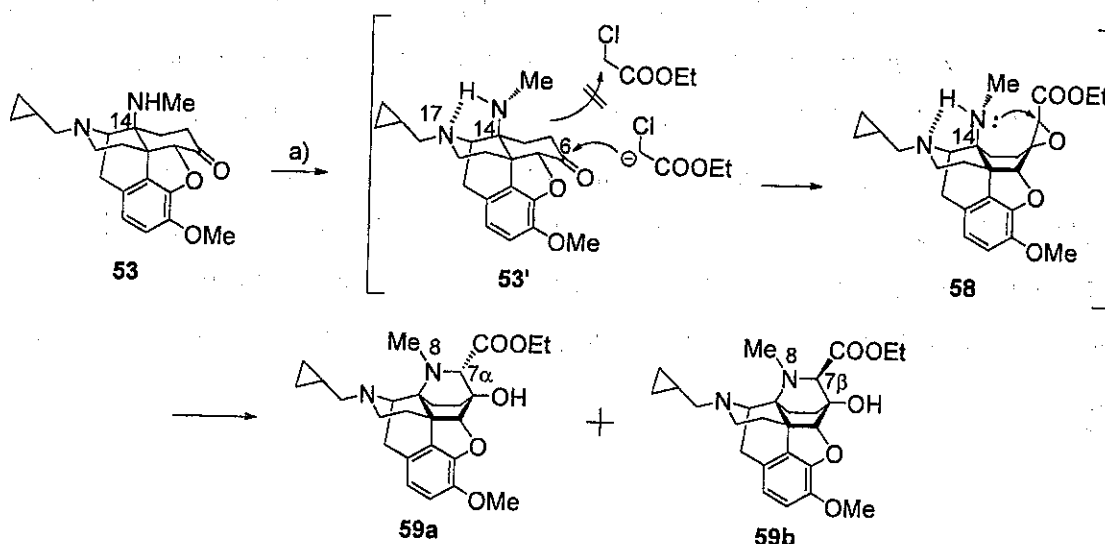
一方、第一章第四節で行った 14-アミノナルトレキソン誘導体の合成過程において、メチル体 56 の 14 位アミノ基に対するアルキル化、およびアシル化は、非常に進行しにくいという知見を得ていた。これは、14 位アミノ基の求核攻撃に参与する非共有電子対の配向が原因であると考えた (Scheme 11)。すなわち、化合物 56 の 14 位メチルアミノ基の水素原子は、隣接する 17 位窒素原子と強固な分子内水素結合を形成し^{27d),44)}、その結果、窒素上のメチル基は立体障害のより少ない紙面奥側、つまり C 環上を避けた方向に配向するため、結果とし

て非共有電子対は立体的に嵩高い C 環上方に位置してしまうと考察できる。すなわち、アルキル化剤やアシル化剤等の求電子剤との反応が立体的要因のため困難になり、反応が進行しにくくなったと考えられる。さらに、14 位アミノ基の水素と 17 位窒素原子との水素結合は、14 位アミノ基の求核性をそのものを低下させている可能性もある。



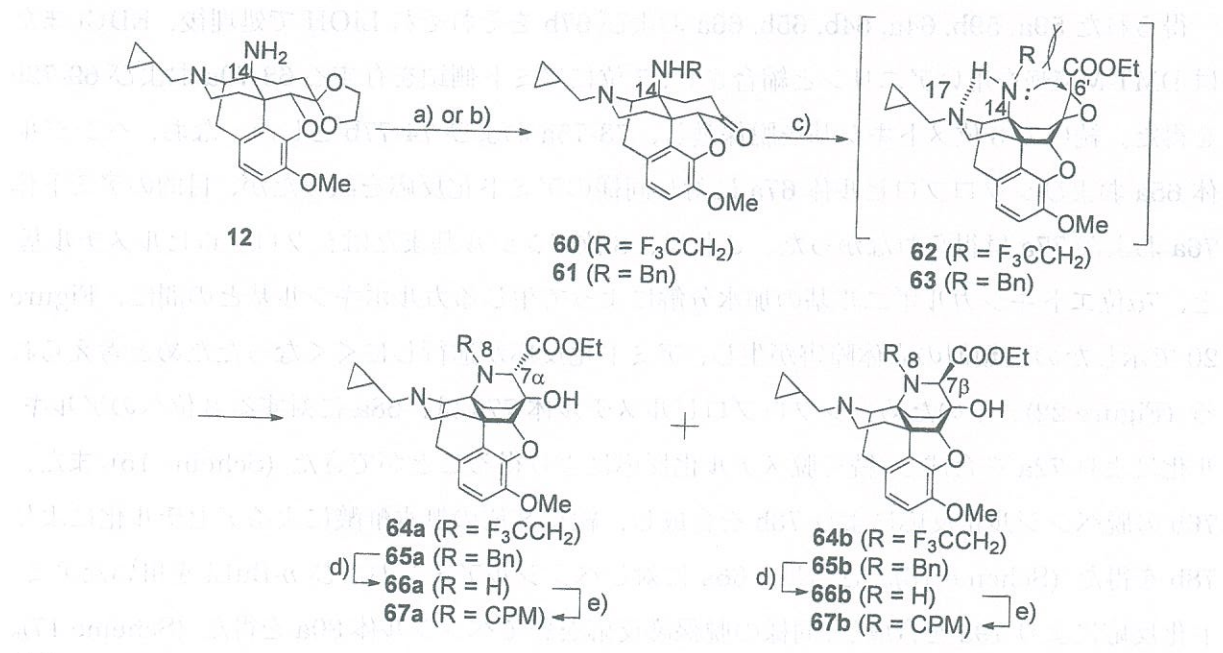
Scheme 11 メチルアミン体 56 に対する求電子剤の低反応性の原因

筆者は、今回の Darzens 縮合反応を鍵反応としたアザビシクロ[2.2.2]オクタン体の合成に際し、上記の知見および考察を基に、7 の代わりに 14 位アミノ基の求核性が低下していると考えられる 14-メチルアミノナルトレキソン誘導体 53 を用い Darzens 縮合反応を行うことで、7 を基質として用いた際に問題となった副反応を制御できると考えた。事実、メチル体 53 を Darzens 縮合条件下に付したところ、期待した通り問題となる副反応は生じず、目的とする鍵中間体であるエステル体 59a、59b を良好な収率で得ることに成功した (Scheme 12)。この際、Darzens 縮合反応により生成するエポキシエステル体 58 は単離されず、反応系中で速やかに環化が進行し、アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格が構築されたと考えられる。



Scheme 12. Reagents and conditions: (a) ethyl chloroacetate, NaH, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt, 40% (59a), 27% (59b).

次に、アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の 8 位に様々な置換基を有する誘導体を合成する目的で、14-トリフルオロエチルアミノナルトレキソン誘導体 60 および 14-ベンジルアミノナルトレキソン誘導体 61 を用いて同様の Darzens 縮合反応を試みることにした (Scheme 13)。60 および 61 はそれぞれ、12 の 14 位アミノ基に対するトリフルオロアセチル化とそれに続く水素化アルミニウムリチウムによる還元反応、もしくはベンジル化反応を行い、のちに 6 位アセタール基を加水分解することでそれぞれ合成した。60 および 61 に対し、59a および 59b を合成する際と同様の Darzens 縮合反応を行ったところ、58 の際は速やかに進行した環化反応が今回は完全には進行せず、一部、前駆体であるエポキシエステル体 62、63 で反応が止まった。反応の経過を精査したところ、ベンジル体 61 に対する Darzens 縮合反応においては、6 β エポキシエステル体 63b は単離されることなく完全に環化が進行していたが、立体異性体である 6 α エポキシエステル体 63a の一部は環化反応が進行せずに残存した (Figure 20)。また、2,2,2-トリフルオロエチル体 60 に対する Darzens 縮合反応の場合は、6 β エポキシエステル体 62b の一部が残存し、一方の 6 α エポキシエステル体 63a においては環化反応が全く進行しなかった。この結果から、紙面奥側に配向している 14 位窒素上の 2,2,2-トリフルオロエチル基またはベンジル基と、6 α 位エトキシカルボニル基との間に立体障害が生じた結果、分子内環化反応が阻害されと考えられる (Figure 20)。さらに 62a および 62b においては、2,2,2-トリフルオロエチル基による 14 位アミノ基の求核性の極端な低下も、環化が進行しにくくなった一因となった可能性がある。メチル体 53 における Darzens 縮合反応の際は問題なく環化が進行したのは、14 位アミノ基上のメチル基が、2,2,2-トリフルオロエチル基またはベンジル基よりも立体的に十分小さく、環化が阻害されなかったためと推測できる。そのため 60 および 61 においては、Darzens 縮合反応後、環化体と未環化体の混合物をエタノール中で加熱還流することで環化反応を完全に進行させ、環化体 64a、64b、65a および 65b を良好な収率でそれぞれ得ることができた。ベンジル体 65a および 65b については、接触水素化反応により脱ベンジル化を行い 66a および 66b へと変換し、さらにそれぞれに対し 8 位にシクロプロピルメチル基を導入することで 67a および 67b を得た。合成されたエステル体 59a、59b、64a、64b、65a および 65b のアザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の構造、および 7 位のエトキシカルボニル基の立体化学は二次元 NMR を用い決定した (Figure 21)。



Scheme 13. Reagents and conditions: (a) (i) TFAA, pyridine, 0 °C; (ii) LiAlH₄, THF, 0 °C to reflux; (iii) 2 M HCl, 100 °C, 88% (**60**) (3 steps); (b) (i) BnBr, K₂CO₃, DMF, rt, quant.; (ii) 2 M HCl, reflux, 98% (**61**) (2 steps); (c) (i) ethyl chloroacetate, NaH, THF, 0 °C to rt; (ii) EtOH, reflux, 45% (**64a**), 27% (**64b**), 36% (**65a**), 40% (**65b**) (2 steps); (d) H₂, 20% Pd(OH)₂/C, AcOH, rt, 98% (**66a**) 97% (**66b**); (e) bromomethylcyclopropane, NaI, K₂CO₃, CH₃CN, reflux, 88% (**67a**), 97% (**67b**).

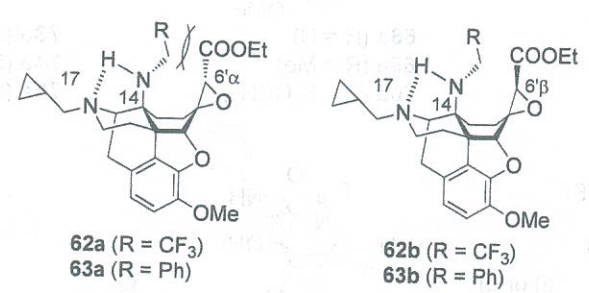


Figure 20 窒素置換基とエトキシカルボニル基との想定される立体障害

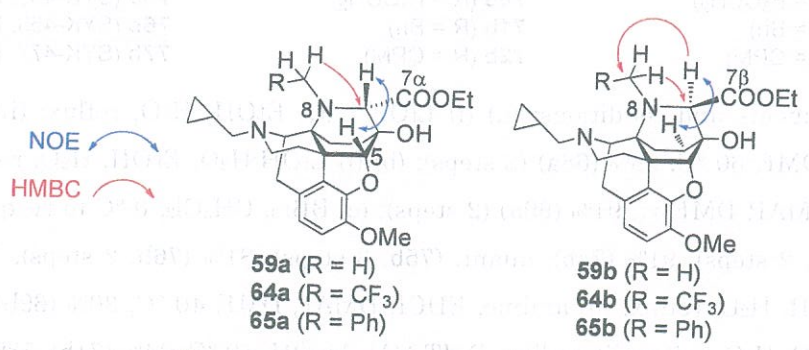
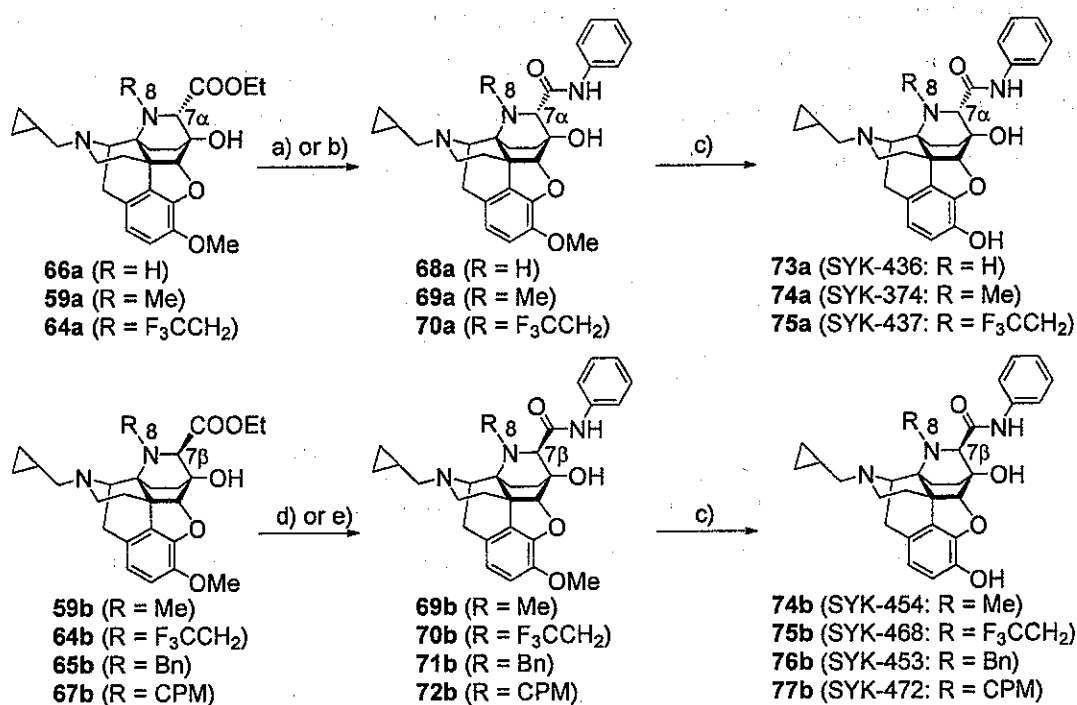


Figure 21 エステル体の構造決定

得られた 59a, 59b, 64a, 64b, 65b, 66a および 67b をそれぞれ LiOH で処理後、EDCI または DMT-MM⁴⁹⁾を用いアニリンと縮合させ、7 位にアミド側鎖を有する 68-70a および 69-72b を得た。続いて 3 位メトキシ基を脱保護し、73-75a および 74-77b とした。なお、ベンジル体 65a およびシクロプロピル体 67a に対し同様のアミド化反応を試みたが、目的のアミド体 76a および 77a は得られなかった。これは、8 位ベンジル基またはシクロプロピルメチル基と、7 α 位エトキシカルボニル基の加水分解によって生じるカルボキシル基との間に、Figure 20 で示したのと類似の立体障害が生じ、アミド化反応が進行しにくくなったためと考えられる (Figure 22)。そのため、シクロプロピルメチル体 77a は、68a に対する 8 位へのアルキル化により 72a を合成し、続く脱メチル化反応により得ることができた (Scheme 15)。また、76b の脱ベンジル化反応により 73b を合成し、続く 8 位の無水酢酸によるアセチル化により 78b を得た (Scheme 16)。さらに、66a に対しベンジルアミンおよび *n*-BuLi を用いたアミド化反応により 79a を合成し、同様の脱保護反応を経てベンジル体 80a を得た (Scheme 17)。



Scheme 14. Reagents and conditions: (a) (i) LiOH·H₂O, EtOH, H₂O, reflux; (ii) aniline, EDCI, HOBT, DMAP, DMF, 60 °C, 88% (68a) (2 steps); (b) (i) LiOH·H₂O, EtOH, H₂O, reflux; (ii) aniline, EDCI, HOBT, DMAP, DMF, rt, 91% (69a) (2 steps); (c) BBr₃, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, quant. (73a), 76% (74a), 11% (75a, 2 steps), 91% (74b), quant. (75b, 3 steps), 81% (76b, 2 steps), 76% (77b) (d) (i) LiOH·H₂O, EtOH, H₂O, reflux; (ii) aniline, EDCI, DMAP, DMF, 40 °C, 30% (69b) (2 steps); (e) (i) LiOH·H₂O, EtOH, H₂O, reflux; (ii) aniline, DMT-MM, MeOH, 50 °C, 24% (71b), 58% (72b) (2 steps).

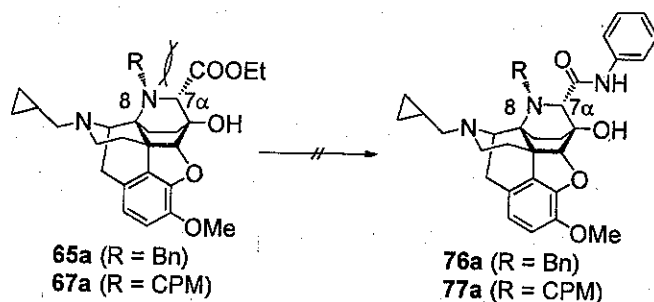
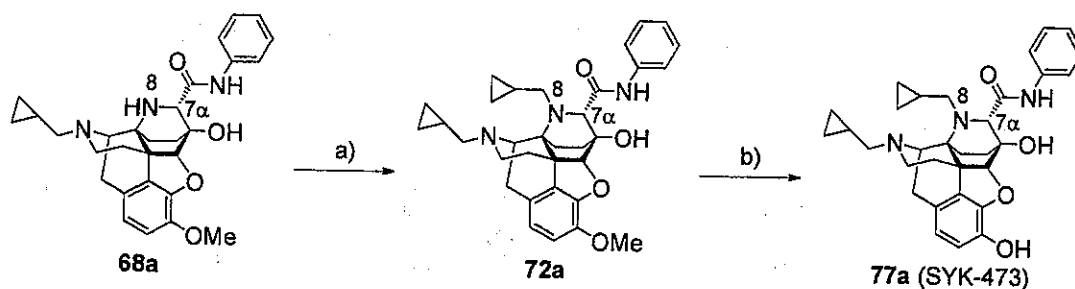
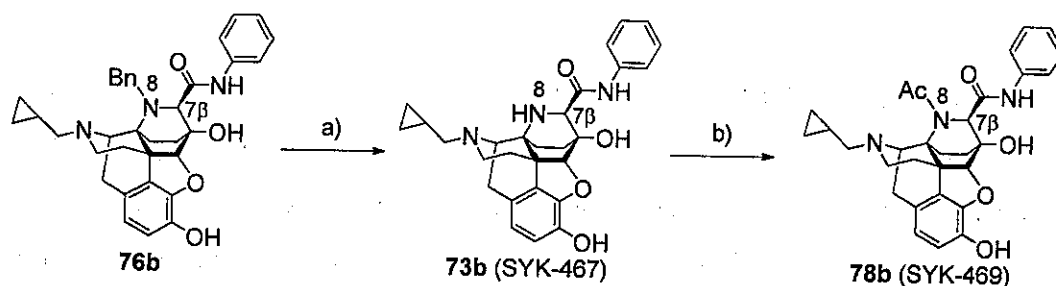


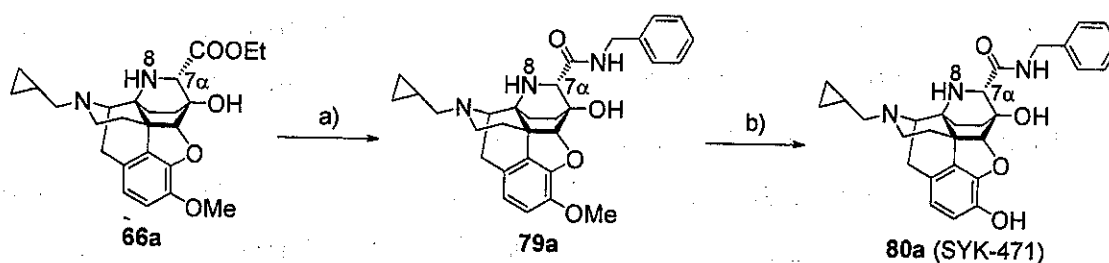
Figure 22 8位アルキル基と7α位エトキシカルボニル基との立体障害



Scheme 15. Reagents and conditions: (a) bromomethylcyclopropane, NaI, K₂CO₃, CH₃CN, reflux, 71%; (b) BBr₃, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 45%.



Scheme 16. Reagents and conditions: (a) H₂, 20% Pd(OH)₂/C, AcOH, rt, quant.; (b) (i) Ac₂O, pyridine, rt; (ii) 2 M NaOH, MeOH, rt, 94% (2 steps).



Scheme 17. Reagents and conditions: (a) benzylamine, *n*-BuLi, THF, -78 °C to rt, 21%; (b) BBr₃, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 97%.

第三節 Reformatsky 反応によるアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の合成

序章でも述べたように、オピオイド科学におけるメッセージアドレス概念では、アドレス部位の長さが受容体タイプ選択性に大きな影響を与える事が知られている。そのため、今回筆者が設計、合成を行なっているアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体においても、そのアドレス部位に相当する7位アミド側鎖の長さを種々検討することで、 κ 選択性のより高い作用薬が創出される可能性がある。前節では、Darzens 縮合反応を利用することにより、KNT-63と同じタイプの7位アミド側鎖を持つアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体 **55a** ($n=0$) を合成したが、本節においては、より長いアミド側鎖を有する誘導体 **55b** ($n=1$) を設計し、7位アミド側鎖の長さの違いによる受容体への親和性の影響を検討することにした (Figure 23)。

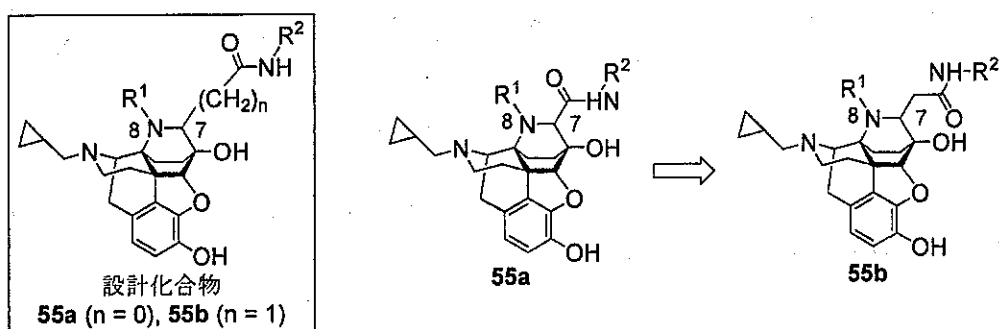
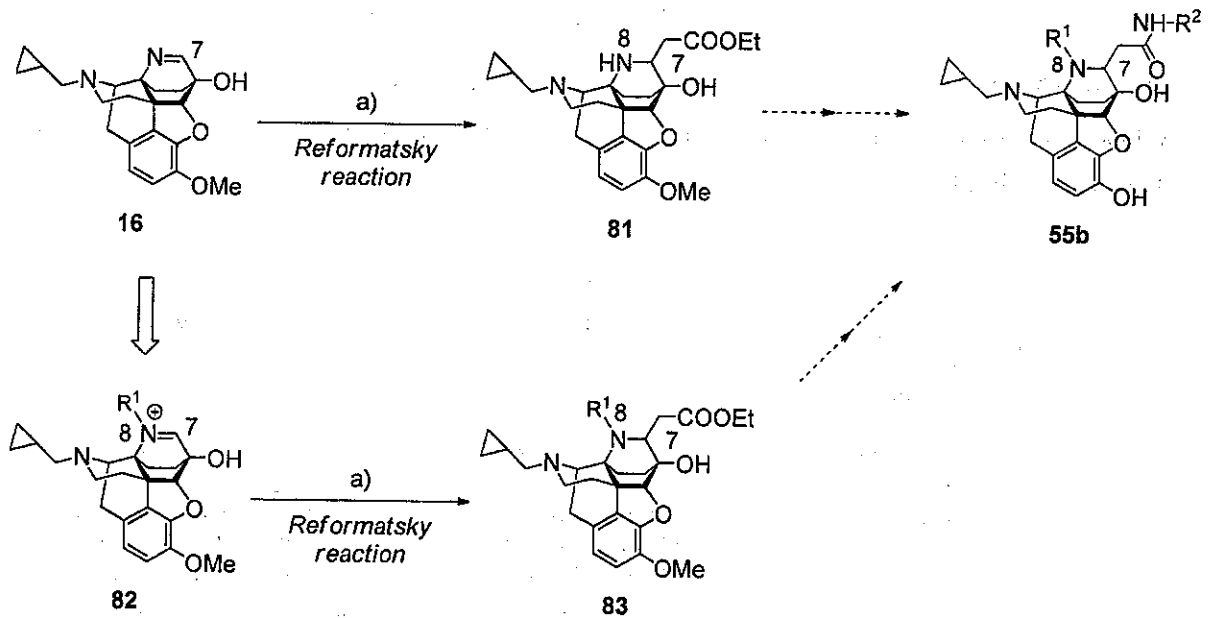


Figure 23 より長いアミド側鎖を有する **55b** の設計

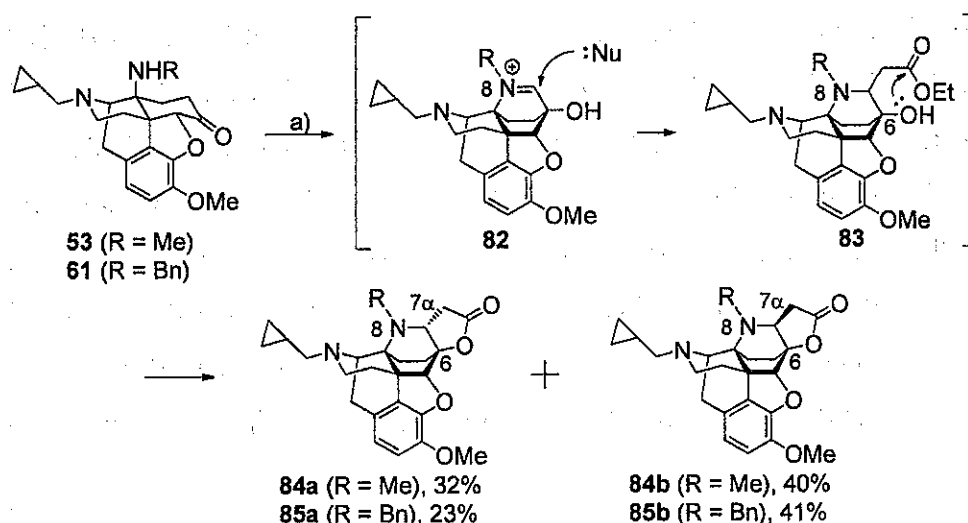
設計化合物 **55b** は、中間体となるエステル体 **81** を経由して合成することを計画した。中間体となる **81** は、既に合成済みのイミン体 **16** に対する Reformatsky 反応⁴⁶⁾により合成することを試みたが、**16** のイミンが非常に安定な環構造を形成しているため、求核試薬に対し反応性が乏しく目的とする **81** は効率よく合成できなかった (Scheme 18)。Reformatsky 試薬による求核攻撃を容易にするためには、イミン体 **16** をイミニウム体 **82** へと変換することでイミン部分を活性化することが有効であり、このイミニウム体 **82** に対し同様の Reformatsky 反応を行うことを試みた。

イミニウム体は二級アミンであるメチル体 **53** およびベンジル体 **61** に対し TosMIC を反応させることによって反応系中で発生させ、これらに対する Reformatsky 反応により、目的とする中間体 **83** の合成を試みた (Scheme 19)。この反応により、目的とするエステル体 **83** は反応系中で生成したが単離はされず、結果として6位ヒドロキシ基と7位エトキシカルボニル基の間で5員環ラク톤を形成した **84a**, **84b**, **85a** および **85b** を良好な収率で得た。このようにして得られたラクトン体は、対応するアミンを用いたラク톤の開環反応により目的とする種々のアミド体へと変換が可能であり、中間体としての有用性が非常に高い。得られ

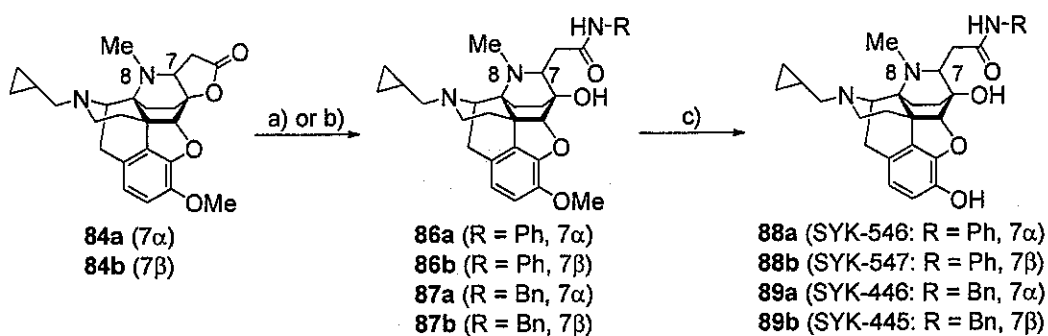
たラクトン体 84a および 84b に対し、トルエン中でのベンジルアミンとの反応によるアミド化、もしくはアニリンとトリメチルアルミニウムを用いたアミド化により 86a, 86b, 87a および 87b を合成した後、続く脱メチル化反応により、アミド体 88a, 88b, 89a および 89b をそれぞれ得た (Scheme 20)。また、ベンジル体 85a および 85b を、パラジウム触媒を用いて脱ベンジル化後、上記と同様の反応を行うことによりアミド体 92a, 92b, 93a および 93b をそれぞれ得た (Scheme 21)。さらに、ベンジル体 85a および 85b の脱ベンジル化後、8 位窒素原子をシロプロピルメチル化、またはアセチル化し、その後同様の反応を行うことで、アミド体 97a, 97b, 98a, 98b, 102a, 102b および 103 をそれぞれ得た (Scheme 22, Scheme 23)。



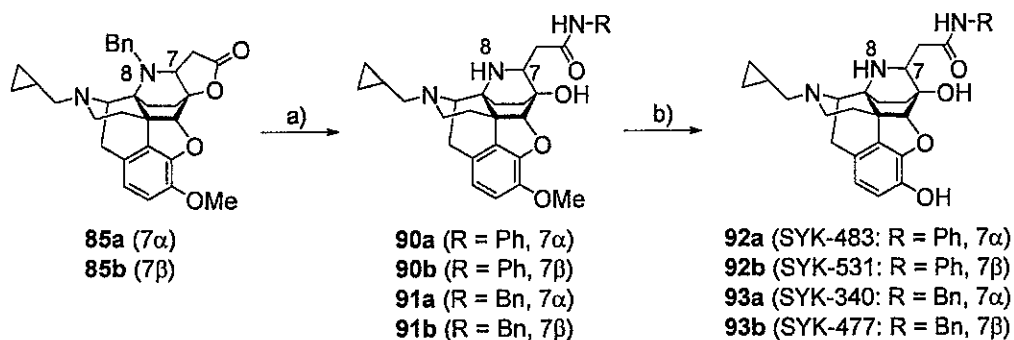
Scheme 18. Reagents and conditions: (a) Zn, ethyl bromoacetate, THF.



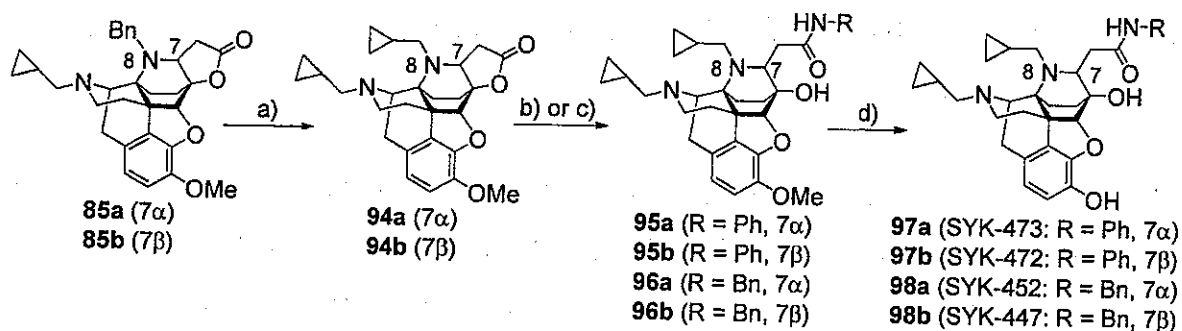
Scheme 19. Reagents and conditions: (a) (i) TosMIC, K_2CO_3 , MeOH, rt; (ii) 2 M HCl, cyclopentylmethylether, rt; (iii) Zn, ethyl bromoacetate, THF, 0 to 60 °C, 32% (**84a**), 23% (**85a**), 40% (**84b**), 41% (**85b**) (3 steps).



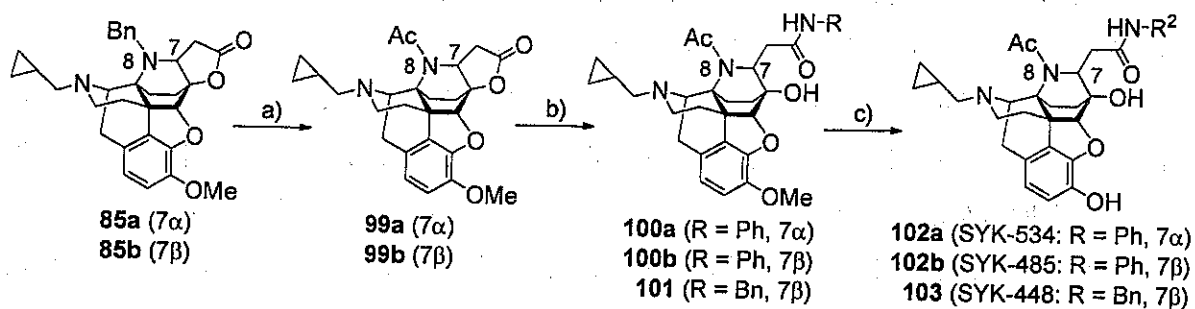
Scheme 20. Reagents and conditions: (a) aniline, Me_3Al , toluene, 0 °C to rt, 32% (**86a**), 42% (**86b**); (b) benzylamine, toluene, 100 °C, 13% (**87a**), 88% (**87b**); (c) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C to rt, 57% (**88a**), 74% (**88b**), 57% (**89a**), 70% (**89b**).



Scheme 21. Reagents and conditions: (a) (i) H_2 , 20% $Pd(OH)_2/C$, AcOH, rt; (ii) aniline or benzylamine, Me_3Al , toluene, 0 °C to rt, 81% (**90a**), 85% (**90b**), 88% (**91a**), 68% (**91b**), (2 steps); (b) BBr_3 , CH_2Cl_2 , 0 °C to rt, 74% (**92a**), 66% (**92b**), 97% (**93a**), 84% (**93b**).



Scheme 22. Reagents and conditions: (a) (i) H₂, 20% Pd(OH)₂/C, AcOH, rt; (ii) (bromomethyl)cyclopropane, NaI, K₂CO₃, CH₃CN, reflux, 52% (94a), 51% (94b), (2 steps); (b) aniline or benzylamine, Me₃Al, toluene, 0 °C to rt, 88% (95a), 94% (95b), 41% (96a); (c) benzylamine, toluene, 100 °C, quant. (96b); (d) BBr₃, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 24% (97a), 79% (97b), 24% (98a), 28% (98b).



Scheme 23. Reagents and conditions: (a) (i) H₂, 20% Pd(OH)₂/C, AcOH, rt; (ii) Ac₂O, pyridine, reflux, 89% (99a), quant. (99b), (2 steps); (b) aniline or benzylamine, Me₃Al, toluene, 0 °C to rt, 86% (100a), 86% (100b), 80% (101); (c) BBr₃, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 66% (102a), 62% (102b), 99% (103).

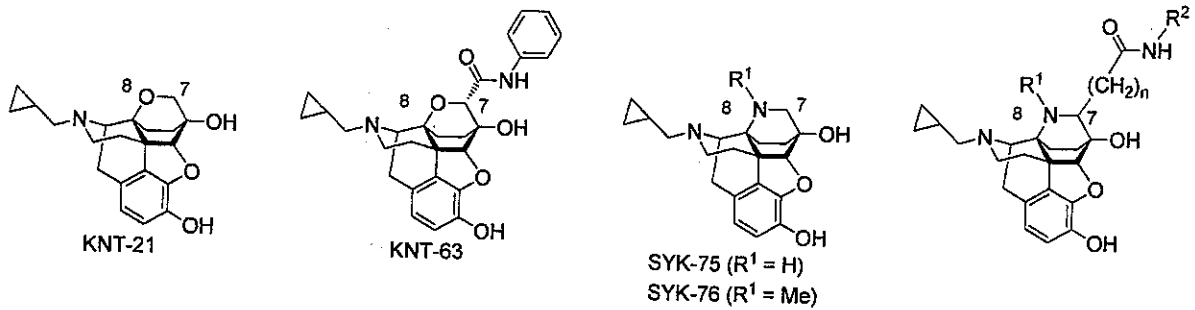
第四節 7位にアミド側鎖を有するアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体のオピオイド受容体結合試験

7位にアミド側鎖を有するアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体のオピオイド受容体結合試験を行い、オピオイド μ 、 δ 、 κ 受容体に対する結合親和性及び選択性を評価した (Table 4-1, Table 4-2)。その結果、評価したアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の多くが、すべての受容体タイプに対して高い親和性を示した。8位に置換基を有していないアミド体 ($R^1 = H$) においては、SYK-483を除く7 α 位にアミド側鎖を有する誘導体 (SYK-436, SYK-471 および SYK-340) が、アミド側鎖を持たない SYK-75 よりも κ 親和性および選択性が向上傾向にあった。これは、SYK-75の7 α 位に導入したアドレス部位、すなわち κ 親和性を担うと考えられるアミド側鎖の効果によるものと考えられる。対照的に、7 β 位にアミド側鎖を持つ SYK-467 および SYK-531 は、 κ 受容体よりも μ 受容体に高い親和性を示したが、同じく7 β アミド体である SYK-477 は、一転して κ 受容体に対する高い親和性と、若干の κ 選択性を示した。

8位置換基がメチル基である場合 ($R^1 = Me$)、KNT-63と同じアミド側鎖 ($n = 0$) を7 α 位に有する SYK-374 は、KNT-63のような κ 選択性を示さず、むしろ μ 受容体に対し高い親和性を示すことが明らかとなった。これは、第一章でも述べたように、8位に電子供与性基を有するアザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格は μ 親和性を向上させる性質があるため、アドレス部位としてのアミド側鎖を7 α 位に導入しても、 μ 選択的な性質が残ってしまったためと考えられる。一方、より長いアミド側鎖 ($n = 1$) を導入することにより、 κ 親和性および選択性が向上傾向にあった (SYK-546, SYK-446)。これは、より長いアミド側鎖が、 κ 親和性発現に必須となるファーマコフォア結合を形成することが可能となったためと推測できる。しかしながら、SYK-547を除く、7 β 位にアミド側鎖を有する SYK-454 および SYK-445 は、一転して μ 親和性を示した。例外的に、SYK-547のみが、すべての7 β アミド誘導体の中で最も高い κ 選択性を示した。

8位にシクロプロピルメチル基を有する化合物 ($R^1 = CPM$) のうち、より長いアミド側鎖 ($n = 1$) を7 α 位に有する場合にのみ、 κ 選択性の向上傾向が見られた。しかしながら、嵩高い置換基 ($R^1 = CPM, Bn$ or 2,2,2-trifluoroethyl) もしくはアミド ($R^1 = Ac$) を8位に有するその他の誘導体は κ 選択性を示さず、また SYK-473, SYK-453, SYK-437 および SYK-468 においては、すべての受容体タイプに対する親和性が大きく減弱した。これは、F環周辺の立体障害が受容体との相互作用を阻害してしまうことが一因と推測できる。より長いアミド側鎖を導入した場合に、若干の κ 選択性の向上傾向が現れたのは、8位メチル体の場合と同様、より長いアミド側鎖がF環周辺の立体的混み合いを回避し、その結果 κ 親和性を担うファーマコフォアに届くことが可能であったためと考えられる。

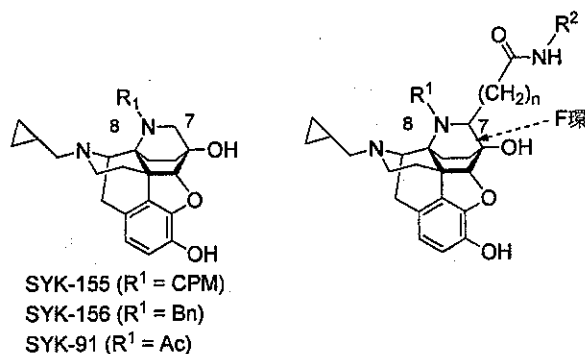
Table 4-1 オピオイド受容体結合試験結果



Compounds	7-position	n	R ¹	R ²	Affinity (K _i , nM)*			Selectivity μ/κ
					μ	δ	κ	
KNT-21	-	-	-	-	0.41	9.39	0.47	0.87
KNT-63	-	-	-	-	0.28	1.02	0.12	2.32
SYK-75	-	-	H	-	0.28	13.5	0.86	0.32
SYK-436	α	0	H	Ph	0.24	1.78	0.22	1.07
SYK-471	α	0	H	Bn	0.24	0.81	0.23	1.04
SYK-483	α	1	H	Ph	0.35	3.31	1.03	0.34
SYK-340	α	1	H	Bn	0.13	1.12	0.11	1.16
SYK-467	β	0	H	Ph	0.075	4.12	0.11	0.67
SYK-531	β	1	H	Ph	0.081	0.22	0.11	0.71
SYK-477	β	1	H	Bn	0.052	0.15	0.037	1.42
SYK-76	-	-	Me	-	0.097	2.28	0.29	0.33
SYK-374	α	0	Me	Ph	0.19	0.36	0.36	0.55
SYK-546	α	1	Me	Ph	0.27	0.94	0.23	1.18
SYK-446	α	1	Me	Bn	0.20	0.54	0.15	1.35
SYK-454	β	0	Me	Ph	0.22	1.29	0.32	0.69
SYK-547	β	1	Me	Ph	0.36	0.36	0.15	2.46
SYK-445	β	1	Me	Bn	0.18	0.16	0.20	0.91

*Evaluated by ability of each compound to displace [³H]DAMGO (μ), [³H]DPDPE (δ) and [³H]U-69,593 (κ) binding to membranes of mouse whole brain without cerebellum (μ and δ) or the guinea pig cerebellum (κ).

Table 4-2 オピオイド受容体結合試験結果



Compounds	7-position	n	R^1	R^2	Affinity (K_i , nM)*			Selectivity
					μ	δ	κ	μ/κ
SYK-155	-	-	CPM	-	0.049	0.74	0.19	0.26
SYK-473	α	0	CPM	Ph	3.98	10.5	4.02	0.99
SYK-533	α	1	CPM	Ph	0.69	9.29	0.47	1.48
SYK-452	α	1	CPM	Bn	0.46	1.47	0.35	1.30
SYK-472	β	0	CPM	Ph	0.67	52.9	1.87	0.36
SYK-484	β	1	CPM	Ph	0.34	0.39	1.42	0.24
SYK-447	β	1	CPM	Bn	0.21	0.36	0.30	0.71
SYK-156	-	-	Bn	-	0.22	6.62	0.71	0.31
SYK-453	β	0	Bn	Ph	2.84	243.7	3.58	0.79
SYK-91	-	-	Ac	-	0.37	40.0	2.06	0.18
SYK-469	β	0	Ac	Ph	0.48	294.6	2.70	0.18
SYK-534	α	1	Ac	Ph	0.66	7.17	6.01	0.11
SYK-485	β	1	Ac	Ph	0.11	0.16	0.94	0.12
SYK-448	β	1	Ac	Bn	0.13	0.48	0.31	0.44
SYK-437	α	0	CF_3CH_2	Ph	10.4	156.7	6.97	1.50
SYK-468	β	0	CF_3CH_2	Ph	3.07	77.8	7.37	0.42

*Evaluated by ability of each compound to displace [^3H]DAMGO (μ), [^3H]DPDPE (δ) and [^3H]U-69,593 (κ) binding to membranes of mouse whole brain without cerebellum (μ and δ) or the guinea pig cerebellum (κ).

第五節 小括

Darzens 縮合反応および Reformatsky 反応を利用することにより、7 位にアミド側鎖を有する様々なアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体を合成し、またそれらのオピオイド受容体に対する親和性および選択性を評価した。その結果、7 位にアミド側鎖を有するアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体のいくつかにおいて、 κ 選択性の向上傾向が確認できた。これにより、KNT-63 同様アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体においても、アドレス部位としての 7 位アミド側鎖が κ 親和性および選択性発現に関与していることが示唆された。しかしながら、今回合成した 7 位にアミド側鎖を有する誘導体の多くは、KNT-63 と比較して μ 受容体に対する親和性が高くなる傾向もあった。これは、第一章で得た知見通り、メッセージ部位であるアザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格自体が、 μ 受容体に対し高親和性を示す性質があるためと推測することができる。また、7 α 位にアミド側鎖を有する誘導体において κ 選択性を示す傾向が特に高かったが、一方の 7 β アミド誘導体の幾つかも高い κ 親和性と選択性を示した。このように、アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格 F 環上の 7 位アミド側鎖が κ 選択性向上の一端を担っていることが示唆されたが、 κ 選択性とアミド側鎖の配向に関する明確な相関性については、今回の研究では明確に言及することができなかった。

1. The first step in the process of identifying a problem is to recognize that a problem exists. This is often done by comparing current performance with a desired state or goal. For example, a manager might notice that sales are declining or that customer satisfaction is low. Once a problem is identified, the next step is to define it more precisely. This involves determining the scope of the problem, its causes, and its effects. For instance, a manager might define a problem as "a 10% decrease in sales over the last quarter, primarily due to a loss of market share in the competitive market." This definition helps to narrow down the focus of the problem and provides a clear starting point for further investigation.

2. The second step in the process is to gather information about the problem. This involves collecting data and facts that are relevant to the problem. For example, a manager might gather data on sales trends, customer feedback, and market conditions. This information is then analyzed to identify patterns and trends that can help to explain the problem. For instance, a manager might discover that sales are declining because of a lack of product differentiation or because of increased competition. This information is then used to develop a hypothesis about the cause of the problem.

3. The third step in the process is to develop a hypothesis about the cause of the problem. A hypothesis is a statement that predicts the cause of the problem. For example, a manager might hypothesize that "the decline in sales is due to a lack of product differentiation." This hypothesis is then tested by gathering more information and by analyzing the data. For instance, a manager might compare sales data for products with different levels of differentiation and see if there is a correlation between product differentiation and sales performance. If the hypothesis is supported by the data, it can be used to guide the development of a solution.

4. The fourth step in the process is to develop a solution to the problem. This involves identifying the actions that need to be taken to address the problem. For example, a manager might develop a solution that involves increasing product differentiation, such as by developing new product features or by improving customer service. The solution is then implemented, and its effectiveness is monitored. For instance, a manager might track sales performance over time to see if the solution has led to an increase in sales. If the solution is effective, it can be used as a model for addressing other problems.

5. The fifth and final step in the process is to evaluate the solution. This involves assessing the effectiveness of the solution and determining whether it has led to the desired outcome. For example, a manager might evaluate the solution by comparing sales performance before and after the solution was implemented. If the solution is effective, it can be used as a model for addressing other problems. If the solution is not effective, the manager can go back to the first step and identify a new problem.

第三章

適切な 7 位アミド側鎖の配向の検討

第一節 序論

第二章で述べたように、アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の7位に、アドレス部位としてのアミド側鎖を導入することにより得られた種々の誘導体 55a および 55b は、κ選択性が向上する傾向があることが確認できた (Figure 24)。しかしながら、オキサビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体である KNT-63 と比較すると、55a および 55b のκ選択性は低く、またκ選択性を発現させるための適切な7位アミド側鎖の配向は不明であった。すでに開発に成功しているκ選択的作動薬ナルフラフィンにおいても、その6位アミド側鎖の配向についてはC環上方部の空間に位置しているという知見以外明らかになっていない (Figure 25)。そこで筆者は、今回新たに見出すことに成功したアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の、7位アミド側鎖と8位窒素原子が近接していることに着目し、8位窒素原子を中心とした化学的修飾によって、近傍の7位アミド側鎖の配向を様々に変化させることを試みた。これにより、今まで明らかにされていなかった、κ選択性を担うためのアドレス部位の適切な配向を決定できると期待した。

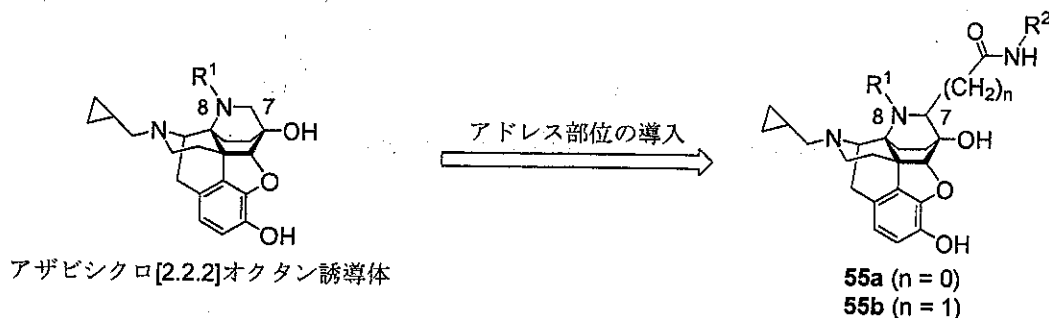


Figure 24 アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の7位へのアミド側鎖の導入

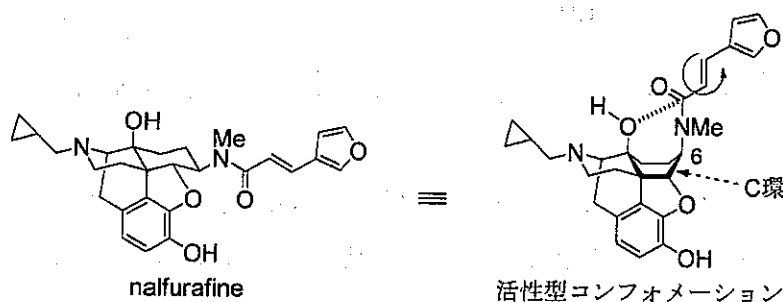


Figure 25 ナルフラフィンの活性型コンフォメーションにおける6位アミド側鎖の配向

第二節 8位窒素原子との環形成による配向の固定

アザピシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の7位アミド側鎖は、 α もしくは β に配向する以外にも、自由回転によって様々な空間に位置する可能性がある (Figure 26)。そのため、 κ 受容体に対し高い親和性と選択性を発現するためには、どのようなコンフォメーションが好ましいかを詳細に決定する事は困難である。このような場合、 κ 選択性を担う適切な7位アミド側鎖の配向を決定するためには、アミド側鎖をある一定の方向に固定することが有効である。そのため的手段として、近傍に存在する8位窒素原子を利用することにした。すなわち、55bのアミドの窒素原子と8位窒素原子をメチレン架橋により環固定することにより、7位アミド側鎖の配向を8位側に限定させることを試みた (Figure 27)。これにより得られる架橋体の7位アミド側鎖は、架橋を形成していない55bのそれとは大きく異なる空間に固定されるため、受容体親和性に著しい変化を及ぼすと考えられる。

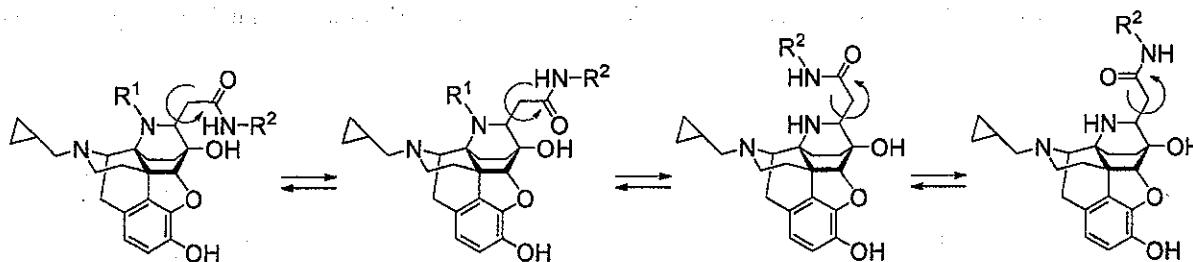


Figure 26 7位アミド側鎖の自由回転による配向変化

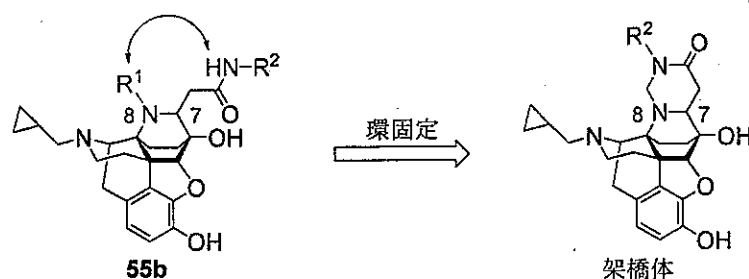
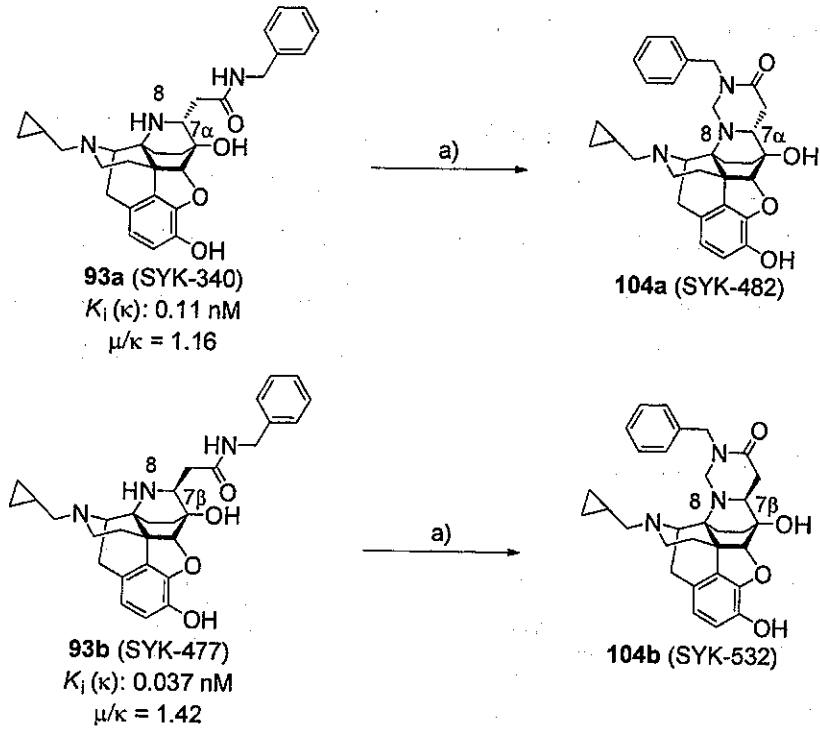


Figure 27 メチレン架橋によるアミド側鎖の配向固定

環固定させるアミド体として、7位アミド側鎖の配向は異なるが、互いに高い κ 親和性を示した93a (SYK-340) および93b (SYK-477) を選択した (Scheme 24)。93a および93b を、封管中、パラホルムアルデヒドと反応させることにより、架橋体104a および104b をそれぞれ良好な収率で得た。架橋体104a および104b の構造は、二次元NMRにより決定した。



Scheme 24. Reagents and conditions: (a) $(\text{CH}_2\text{O})_n$, THF, 80 °C, quant. (104a), 74% (104b).

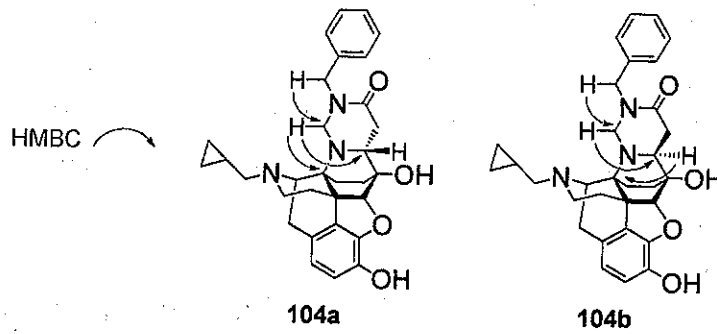
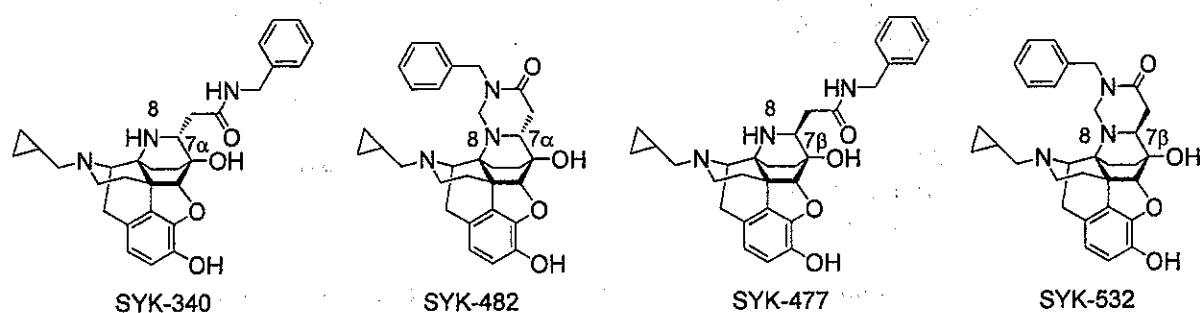


Figure 28 架橋体 104a および 104b の構造決定

第三節 架橋体のオピオイド受容体結合試験結果

合成した架橋体についてオピオイド受容体結合試験を行い、オピオイド μ 、 δ 、 κ 受容体に対する結合親和性及び選択性を評価した (Table 5)。その結果、架橋体 SYK-482 および SYK-532 の κ 親和性は、対応する非架橋体 SYK-340 および SYK-477 と比較し約 50 倍~70 倍程度減弱し、 κ 選択性も著しく低下した。これにより、 κ 親和性を発現するために 7 位アミド側鎖が相互作用するファーマコフォアは、少なくとも 8 位方向には存在しないことが示された。

Table 5 オピオイド受容体結合試験結果



Compounds	Binding affinity K_i (nM)*			Selectivity μ/κ
	μ	δ	κ	
SYK-340	0.13	1.12	0.11	1.16
SYK-482	0.68	3.83	7.74	0.09
SYK-477	0.052	0.15	0.037	1.42
SYK-532	0.43	4.93	1.54	0.28

*Evaluated by ability of each compound to displace [3 H]DAMGO (μ), [3 H]DPDPE (δ) and [3 H]U-69,593 (κ) binding to membranes of mouse whole brain without cerebellum (μ and δ) or the guinea pig cerebellum (κ).

第四節 α -イミノアミド体の設計と合成

前節で行った研究により、アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体が κ 高親和性を示すためには、その7位アミド側鎖は8位側に配向しないことが重要という知見が得られた。一方で、第二章で述べたように、F環上の7位の立体配置と κ 選択性に関する明確な相関性は、未だ明らかになっていない。そのため、次に筆者は、55aの7-8位間のC-N結合をイミン(C=N結合)へと変換することによって、7位アミド側鎖の配向を固定化することを検討した (Figure 29)。この変換により得られる α -イミノアミド誘導体の7位アミド側鎖は、今までに設計、合成したアザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体のそれとは異なり、F環に対し水平方向の空間に配向している。さらに α -イミノアミド誘導体は、第一章で見出したイミン体 SYK-328 の7位にアミド側鎖を導入した化合物にも相当するため、アドレス部位導入による κ 親和性の変化を検討する上でも非常に興味深い化合物である。

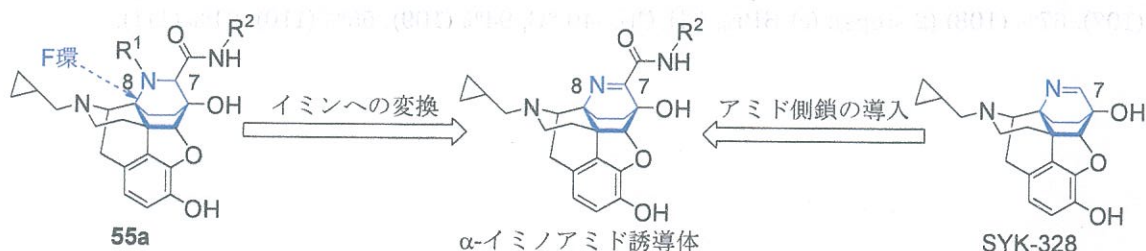
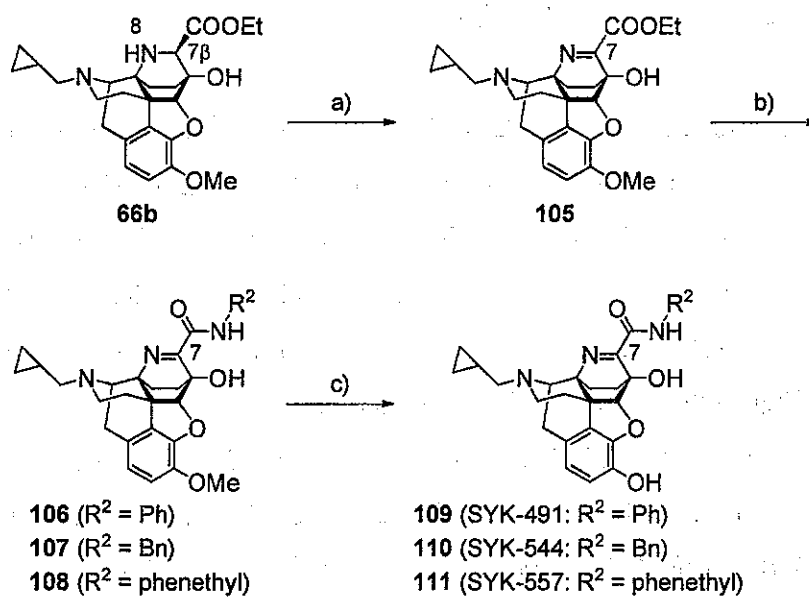


Figure 29 α -イミノアミド誘導体の設計

設計した α -イミノアミド誘導体を得るために、まず前駆体となる α -イミノエステル体 105 の合成検討を行った (Scheme 25)。105 は、第二章で合成したエステル体 66b のヨードソベンゼンを用いた酸化反応⁴⁷⁾によるイミンへの変換によって、中程度の収率ながら合成することに成功した。得られた α -イミノエステル体 105 は、イミン体 SYK-328 同様非常に安定であり、続くアニリン、ベンジルアミンもしくはフェネチルアミンを用いたアミド化により、対応する α -イミノアミド体 106-108 に変換可能であった。最後の脱メチル化反応においては、第一章で述べたようにイミン部分が強力なルイス酸存在下で分解してしまう恐れがあったため、低温下 ($-40\text{ }^{\circ}\text{C}$) にて三臭化ホウ素を作用させることにより、目的とする 109-111 を分解することなく得ることができた。

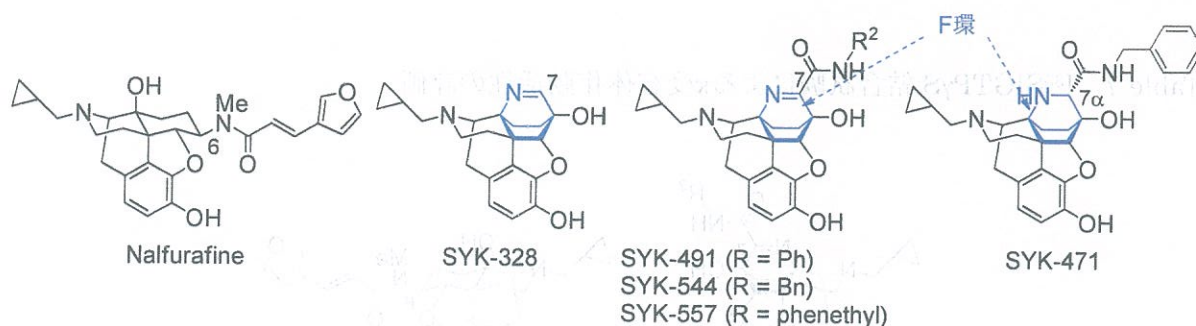


Scheme 25 Reagents and conditions: (a) $(\text{PhIO})_n$, CH_2Cl_2 , rt, 42%; (b) (i) $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, EtOH , H_2O , reflux; (ii) aniline, benzylamine or phenethylamine, EDCI, HOBt, DMAP, DMF , $80\text{ }^\circ\text{C}$, 37% (**106**), 41% (**107**), 67% (**108**) (2 steps); (c) BBr_3 , CH_2Cl_2 , $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 94% (**109**), 55% (**110**), 61% (**111**).

第五節 α -イミノアミド誘導体のオピオイド受容体結合試験および $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合試験

合成した α -イミノアミド誘導体について、オピオイド受容体結合試験を行い各受容体タイプに対する結合親和性、選択性を評価した (Table 6)。

Table 6 オピオイド受容体結合試験結果



Compounds	R ²	Binding Affinity (K _i , nM)*			Selectivity
		μ	δ	κ	μ/κ
Nalfurafine	-	0.43	51.3	0.18	2.42
SYK-328	-	0.28	6.12	1.42	0.20
SYK-491	Ph	0.36	0.32	0.38	0.95
SYK-544	Bn	0.14	0.61	0.043	3.25
SYK-557	phenethyl	0.40	0.86	0.12	3.50
SYK-471	-	0.24	0.81	0.23	1.04

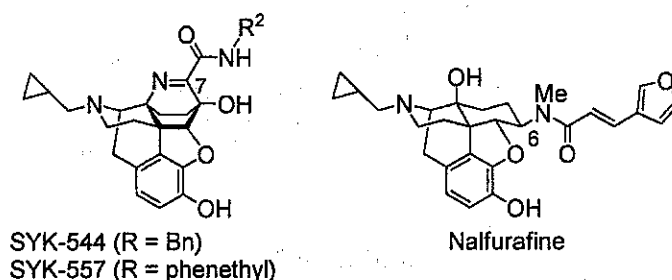
*Evaluated by ability of each compound to displace $[^3\text{H}]\text{DAMGO}$ (μ), $[^3\text{H}]\text{DPDPE}$ (δ) and $[^3\text{H}]\text{U-69,593}$ (κ) binding to membranes of mouse whole brain without cerebellum (μ and δ) or the guinea pig cerebellum (κ).

その結果、すべての α -イミノアミド誘導体が κ 受容体に対し非常に高い親和性を示した。特に、SYK-544 および SYK-557 はナルフラフィンを凌ぐ高い κ 親和性と、 κ 選択性 (μ/κ 比) を示した。この結果は、SYK-328 の κ 親和性との比較により、7位へのアドレス部位の導入が κ 親和性および選択性を向上させることを改めて示唆している。さらに、同じ7位アミド側鎖を有する SYK-471 と SYK-544 を比較した場合、7位アミド側鎖の配向が F 環の水平方向に限定している SYK-544 の方が、 α 方向に配向している SYK-471 よりも、その κ 選択性は高かった。これにより、 κ 高親和性および高選択性を担うファーマコフォアは、F 環の水平方向の

空間に存在すると考えられる。

特に選択性の高かった SYK-544 および SYK-557 について、 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合試験により κ 作動活性を評価した (Table 7)。その結果、両化合物とも非常に強い κ 作動活性を示し、SYK-544 は、ナルフラフィンより低濃度でフルアゴニスト活性を示した。このことは、アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の F 環に対し水平方向に存在する空間に、ナルフラフィンの 6 位アミド側鎖も配向している可能性を示唆している。つまり、 α -イミドアミド誘導体が与える 7 位アミド側鎖の配向が κ 高親和性、高選択性および高活性に最適であると考えられることができる。

Table 7 $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ 結合試験による κ 受容体作動活性の評価



Compounds	R ²	$[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ binding (κ)	
		EC ₅₀ (nM)	E _{max} (%)
U-69,593	-	28.1	100.0
Nalfurafine	-	0.050	98.1
SYK-544	Bn	0.033	91.2
SYK-557	phenethyl	0.18	76.3

*Membranes were incubated with $[^{35}\text{S}]\text{GTP}\gamma\text{S}$ and GDP with the compound. The κ human recombinant cell membrane (CHO) was used in this assay. U-69,593 was used as the standard κ agonist. The data represent means of four samples.

第六節 小括

アザビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の7位アミド側鎖の配向を固定すると、 κ 受容体親和性、選択性が向上し、 κ 作動活性も認められたことより、 κ 作動活性発現に適したアミド側鎖の配向は、F環に対し水平であることを提案した。これは、アザビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の8位窒素原子を巧みに化学修飾することによって得られた知見であり、類似のオキサビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体である KNT-63 では生み出すことのできない研究結果である。今回の α -イミノアミド誘導体の構造活性相関により、ナルフラフィンの κ 選択的な作動活性を担う6位アミド側鎖の詳細な配向を推測することができ、今後新たな κ 選択的作動薬を創出するための重要な知見になったと言える。

総括

筆者は、新規なオピオイド受容体選択的リガンド創出を目的とした化合物探索の一環として、 κ 受容体選択的作動薬である KNT-63 の構造変換を行った。これにより、アザビシクロ [2.2.2]オクタン骨格を有する新たな誘導体を設計、合成し、またそれらのオピオイド受容体に対する作用を検討した。その結果、メッセージ部位としてのアザビシクロ [2.2.2]オクタン骨格は、対応するオキサビシクロ [2.2.2]オクタン骨格よりも μ 受容体に対し高親和性を示すことを明らかにした。また、8位窒素原子上に電子供与性基を導入することにより、 μ 受容体に対する親和性が大幅に向上することを示した。このようなアザビシクロ [2.2.2]オクタン体の高い μ 親和性は、アザビシクロ [2.2.2]オクタン骨格による 8位窒素置換基もしくは非共有電子対の配向固定の影響である可能性が、非環化体である 14-アミノナルトレキソン誘導体との比較により示唆することができた。

また、Darzens 縮合反応および Reformatsky 反応による、7位にアミド側鎖を有する様々なアザビシクロ [2.2.2]オクタン誘導体の合成法を確立し、またそれらのオピオイド受容体に対する親和性および選択性を、前述のアドレス部位のない誘導体と比較した。その結果、7位にアミド側鎖を有するアザビシクロ [2.2.2]オクタン誘導体のいくつかにおいて、 κ 選択性の向上傾向が確認できた。しかしながら、メッセージ部位であるアザビシクロ [2.2.2]オクタン骨格自体が、 μ 受容体に対し高親和性を示す性質があるため、KNT-63 程の κ 選択性は示さなかった。また、 κ 選択性と 7位アミド側鎖の配向に関する明確な相関性については、飽和アミドを用いた検討では明確に言及することができなかった。

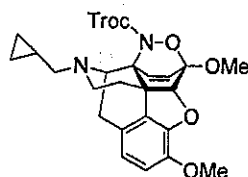
前述の結果を受けて、 κ 選択性を発現するための 7位アミド側鎖の適切な空間配置を検討するため、アミド側鎖の配向を固定した誘導体の合成を行った。新たに見出された α -イミノアミド誘導体 SYK-544 は、ナルフラフィンと同等以上の κ 受容体親和性、選択性および作動活性を示し、これにより κ 受容体作用を引き起こすための最も適したアドレス部位の配向は、F環に対し水平方向であることを提案した。今回新たに得られた α -イミノアミド誘導体の構造活性相関は、ナルフラフィンの 6位アミド側鎖の κ 選択性に寄与する配向を提示するものであり、今後新たな κ 選択的作動薬を創出するための一助になることを期待している。

実験の部

化合物合成法及び各種機器データ

各化合物の融点は、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。

2,2,2-Trichloroethyl (8-aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,6 β -dimethoxy-7-oxa-6 α ,14 α -ethenomorphinan-8-carboxylate (10)



アルゴン雰囲気下、17-(シクロプロピルメチル) ノルテバイン (9) (14 g, 39.8 mmol) の酢酸エチル (396 mL) 溶液に、過ヨウ素酸ナトリウム (12.8 g, 59.8 mmol)、0.5 M 酢酸ナトリウム水溶液 (198 mL)、および 2,2,2-トリクロロエチル-N-ヒドロキシカルバメート (12.4 g, 59.8 mmol) を氷冷下に加え、室温で一時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH9 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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 (500 g, ヘキサン/酢酸エチル/メタノール/25% アンモニア水 = 100/50/2.5/0.25) で分離精製し、表題化合物 19.2 g (86%) を褐色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 557 [M+H]⁺

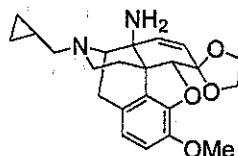
HR-MS (ESI): Calcd for C₂₅H₂₈Cl₃N₂O₆ [M+H]⁺: 557.1013. Found: 557.1036.

IR (film, cm⁻¹): 2949, 1723, 1288, 1118.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.06-0.22 (m, 2H), 0.46-0.72 (m, 2H), 0.91-1.07 (m, 1H),

1.90-2.01 (m, 1H), 2.12-2.28 (m, 1H), 2.34-2.62 (m, 3H), 2.72-2.89 (m, 2H), 3.30 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.15 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.96 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.08-6.19 (m, 2H), 6.56 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=7.1$ Hz, 1H).

14 β -Amino-17-cyclopropylmethyl-7,8-didehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxymorphinan-6-one ethylene acetal (11)



アルゴン雰囲気下、10 (19 g, 34.2 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 溶液にエチレンジクロール (100 mL) と (±)-10-カンファースルホン酸 (17.5 g, 75.2 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。ジクロロメタンを減圧下留去後、亜鉛末 (13.4 g, 205 mmol) と炭酸アンモニウム (6.6 g, 68.3 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下 100 °C で1時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて pH9 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を精製水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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 (400 g, クロロホルム→25% アンモニア水/メタノール/クロロホルム = 0.5/5/100 gradient) で分離精製し、表題化合物 10 g (74%) を褐色非晶質として得た。

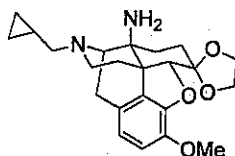
MS (ESI): m/z 397 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{23}H_{29}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 397.2127. Found: 397.2121.

IR (film, cm^{-1}): 3369, 2921, 1503, 1282.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.06-0.18 (m, 2H), 0.45-0.57 (m, 2H), 0.78-0.94 (m, 1H), 1.56-1.75 (m, 1H), 2.24 (dt, $J=3.3, 11.7$ Hz, 1H), 2.33-2.47 (m, 4H), 2.72 (dd, $J=3.6, 11.4$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.94-4.08 (m, 3H), 4.14-4.25 (m, 1H), 4.52 (s, 1H), 5.68 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=8.1$ Hz, 1H). 2H 観測されず

14β-Amino-17-cyclopropylmethyl-4,5α-epoxy-3-methoxymorphinan-6-one ethylene acetal
(12)



11 (1.0 g, 2.52 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に 10% Pd/C (100 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 16 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧濃縮した。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 (40 g, クロロホルム→メタノール/クロロホルム = 5/100 gradient) で分離精製し、表題化合物 885 mg (88%) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 399 [M+H]⁺

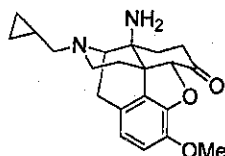
HR-MS (ESI): Calcd for C₂₃H₃₁N₂O₄ [M+H]⁺: 399.2283. Found: 399.2297.

IR (film, cm⁻¹): 3336, 2938, 1507, 1280.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.04-0.18 (m, 2H), 0.47-0.60 (m, 2H), 0.79-0.97 (m, 1H), 1.46-1.70 (m, 3H), 1.81-1.96 (m, 1H), 2.06-2.39 (m, 4H), 2.44 (dd, $J = 5.4, 12.6$ Hz, 1H), 2.56 (dd, $J = 4.8, 18.3$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.78-4.00 (m, 5H), 4.01-4.15 (m, 1H), 4.14-4.25 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 6.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H). 2H 観測されず

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 3.6, 3.8, 9.5, 22.0, 29.4, 30.2, 30.7, 44.3, 48.0, 52.0, 56.4, 59.4, 63.6, 64.8, 66.2, 93.4, 108.7, 113.2, 117.9, 125.6, 131.3, 142.0, 146.1.

14β-Amino-17-cyclopropylmethyl-4,5α-epoxy-3-methoxymorphinan-6-one (7)



アルゴン雰囲気下、12 (11 g, 27.6 mmol) の 2 M 塩酸 (110 mL) 溶液を 7 時間加熱還流した。反応液を 3 M 水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ pH10 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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 (200 g, クロロホルム→メタノール/クロロホルム = 5/100 gradient) で分離精製し、表題化合物 8.4 g (86%) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 355 $[M+H]^+$

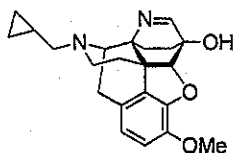
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{21}H_{27}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 355.2021. Found: 355.2023.

IR (film, cm^{-1}): 3349, 2927, 1723, 1503, 1277.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.09-0.17 (m, 2H), 0.48-0.57 (m, 2H), 0.77-0.94 (m, 1H), 1.53 (dd, $J = 2.4, 12.9$ Hz, 1H), 1.62 (ddd, $J = 2.4, 8.7, 13.5$ Hz, 1H), 1.71 (dt, $J = 3.9, 13.8$ Hz, 1H), 2.10 (dt, $J = 3.9, 12.0$ Hz, 1H), 2.24-2.48 (m, 4H), 2.54 (dd, $J = 5.7, 18.6$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 3.9, 12.0$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 5.7, 14.4$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.68 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H). 2H 観測されず

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 3.7, 3.8, 9.5, 22.2, 29.9, 32.3, 36.5, 44.0, 50.1, 52.6, 56.7, 59.5, 64.0, 90.2, 114.5, 119.2, 125.7, 130.0, 142.7, 145.0, 208.8.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-7,8-dehydro-4,5 α -epoxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphina
n-6 β -ol (16)



アルゴン雰囲気下、7 (100 mg, 0.28 mmol) のメタノール (1.0 mL) 溶液に、炭酸カリウム (234 mg, 1.69 mmol) と TosMIC (165.3 mg, 0.85 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液に精製水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣のメタノール (1.0 mL) 溶液に 2 M 塩酸 (1.0 mL) を加え、室温で 25 分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加て pH9 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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 (15 g, クロロホルム→メタノール/クロロホルム = 5/100 gradient) で分離精製し、表題化合物 88.6 mg (86%) を褐色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 367 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{22}H_{27}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 367.2021. Found: 367.2006.

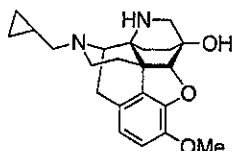
IR (film, cm^{-1}): 3367, 2934, 1500, 1323, 1128.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.05-0.21 (m, 2H), 0.45-0.63 (m, 2H), 0.67-0.81 (m, 1H), 0.91-1.15 (m, 2H), 1.15-1.25 (m, 1H), 1.53-1.81 (m, 2H), 1.85 (dt, $J = 5.7, 12.9$ Hz, 1H), 2.22-2.48 (m, 4H), 2.62-2.77 (m, 2H), 3.24 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.36 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.18

(s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.0, 4.8, 9.0, 22.8, 24.0, 26.3, 34.5, 43.6, 46.7, 56.5, 57.5, 60.2, 63.6, 76.2, 93.3, 113.6, 120.3, 128.2, 132.4, 142.1, 147.7, 170.0.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-6 β -ol (17)



アルゴン雰囲気下、氷冷下、16 (1.89 g, 5.16 mmol) のメタノール (19 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (293 mg, 7.74 mmol) を加え、0 °C で 30 分間攪拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム (200 mg, 5.29 mmol) を加え、室温でさらに 10 分間攪拌した。反応液にアセトン、精製水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を酢酸エチルから再結晶し、表題化合物 1.03 g (54%) を無色プリズム晶として得た。

mp: 183-186 °C

MS (ESI): m/z 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$

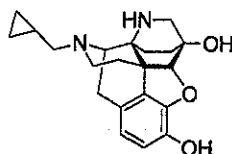
HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369.2178. Found: 369.2164.

IR (KBr, cm^{-1}): 3317, 2918, 1500, 1450.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.05-0.13 (m, 2H), 0.44-0.55 (m, 2H), 0.68-0.88 (m, 2H), 1.23-1.47 (m, 1H), 1.50-1.69 (m, 1H), 1.79 (dd, $J = 2.7, 13.2$ Hz, 1H), 2.03 (dt, $J = 5.7, 13.2$ Hz, 1H), 2.18-2.45 (m, 5H), 2.65 (dd, $J = 5.4, 12.1$ Hz, 1H), 2.98-3.18 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 4.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H). 2H 観測されず

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.4, 4.1, 9.3, 24.0, 24.8, 29.0, 35.0, 43.1, 46.3, 50.4, 52.6, 56.4, 58.3, 59.8, 70.1, 95.0, 113.5, 119.6, 128.3, 133.6, 142.0, 147.0.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-3,6 β -diol (18)



アルゴン雰囲気下、17 (70 mg, 0.19 mmol) のジクロロメタン (5.0 mL) 溶液に、氷冷下、1.0 M 三臭化ホウ素ジクロロメタン溶液 (950 μL , 0.95 mmol) を滴下し、室温で 2 時間攪拌

した。氷冷下、反応液に 25% アンモニア水を加え pH10 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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 (3 g, クロロホルム→25% アンモニア水/メタノール/クロロホルム = 1/10/100 gradient) で分離精製し表題化合物 23 mg (34%) を無色油状物質として得た。これの酢酸エチル溶液 (1.0 mL) に 21% 塩酸/メタノール溶液を加えて塩化し、表題化合物の塩酸塩 (SYK-75) を得た。

17:

MS (ESI): m/z 355 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{21}H_{27}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 355.2021. Found: 355.2033.

IR (film, cm^{-1}): 3314, 2920, 1603, 1459, 1095.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.08-0.18 (m, 2H), 0.45-0.57 (m, 2H), 0.72-0.92 (m, 2H), 1.27-1.49 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 1H), 1.71 (dd, $J=2.8, 13.6$ Hz, 1H), 2.11 (dt, $J=5.6, 12.8$ Hz, 1H), 2.24-2.44 (m, 4H), 2.69 (dd, $J=5.2, 12.0$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J=2.8, 6.8$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=8.0$ Hz, 1H). 3H 観測されず

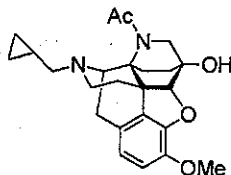
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 4.0, 4.6, 10.3, 24.9, 25.0, 28.9, 36.0, 44.3, 47.5, 51.1, 54.0, 59.7, 61.0, 70.4, 95.2, 118.3, 120.9, 127.8, 134.2, 140.0, 147.4.

SYK-75:

mp (dec.): 220-222 °C

Anal. Calcd for $C_{21}H_{26}N_2O_3 \cdot 2HCl \cdot 1.19H_2O$: C, 56.20; H, 6.82; N, 6.24. Found: C, 56.20; H, 6.75; N, 6.20.

1-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-8-yl)ethan-1-one (19)



アルゴン雰囲気下、17 (545 mg, 1.48 mmol) の無水酢酸 (8.0 mL) 溶液を、室温で 90 分攪拌した。氷冷下、反応液に 4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加え pH10 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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 (15 g, クロロホルム→メタノール/クロロホルム = 1/20

gradient) で分離精製し表題化合物 603 mg (99%) を無色油状物質として得た。

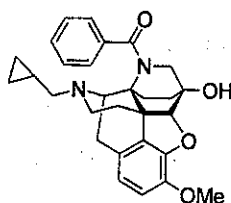
MS (ESI): m/z 411 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{24}H_{31}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 411.2283. Found: 411.2277.

IR (film, cm^{-1}): 3347, 2927, 1633, 1401, 752.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.02-0.14 (m, 2H), 0.40-0.56 (m, 2H), 0.72-0.99 (m, 2H), 1.41-1.87 (m, 5H), 2.11 (s, 3H), 2.20-2.52 (m, 5H), 2.74 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.36-3.52 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.35 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-8-yl)phenylmethanone (20)



窒素雰囲気下、17 (150 mg, 0.41 mmol) のジクロロメタン (2.0 mL) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (113 μ L, 0.81 mmol) と塩化ベンゾイル (94 μ L, 0.81 mmol) を加え、室温で45分間攪拌した。反応液に4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えてpH10とし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を分取TLC (25% アンモニア水/メタノール/クロロホルム = 1/10/200) で分離精製し、表題化合物 183 mg (95%) を黄色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 473 $[M+H]^+$

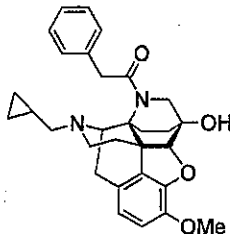
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{29}H_{33}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 473.2440. Found: 473.2460.

IR (film, cm^{-1}): 3423, 2920, 1638, 1096, 1061.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.00-0.07 (m, 2H), 0.32-0.47 (m, 2H), 0.71-0.90 (m, 2H), 1.41-1.71 (m, 2H), 1.80-2.14 (m, 4H), 2.19-2.48 (m, 4H), 2.83 (dd, $J = 4.8, 18.6$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 2.7, 11.4$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.36 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 6.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.34-7.63 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 3.0, 4.5, 9.4, 23.9, 24.5, 25.3, 36.7, 42.2, 48.2, 56.1, 56.4, 56.9, 58.6, 59.9, 70.8, 94.2, 113.8, 119.5, 127.3, 127.7, 128.4, 128.5, 128.9, 130.3, 130.8, 137.5, 141.8, 146.9, 173.7.

1-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethano morphinan-8-yl)-2-phenylethan-1-one (21)



20 の合成法に従い、塩化ベンゾイルの代わりに塩化フェニルアセチル (106 μ L, 0.81 mmol) を用い、17 から表題化合物 134 mg (68%) を黄色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 487 [M+H]⁺

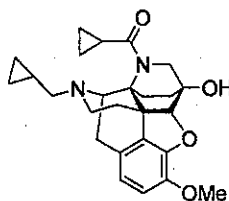
HR-MS (ESI): Calcd for C₃₀H₃₅N₂O₄ [M+H]⁺: 487.2596. Found: 487.2586.

IR (film, cm⁻¹): 3408, 2938, 1637, 1390, 1098.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.04-0.17 (m, 2H), 0.41-0.57 (m, 2H), 0.73-0.86 (m, 1H), 0.88-1.03 (m, 1H), 1.35-1.48 (m, 1H), 1.51-1.70 (m, 3H), 1.70-1.90 (m, 2H), 2.16-2.31 (m, 3H), 2.42 (dt, J = 6.3, 12.6 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 4.8, 11.7 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 2.1, 10.5 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.19 (s, 1H), 4.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19-7.34 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 3.0, 4.7, 9.3, 23.9, 24.5, 26.1, 36.0, 42.0, 44.0, 47.9, 53.7, 56.3, 57.1, 58.9, 60.4, 70.5, 93.9, 113.6, 119.4, 126.5, 128.3, 128.7, 128.9, 130.7, 135.3, 141.7, 146.7, 172.5.

(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethano morphinan-8-yl)cyclopropylmethanone (22)



20 の合成法に従い、塩化ベンゾイルの代わりに塩化シクロプロパンカルボニル (73 μ L, 0.81 mmol) を用い、17 から表題化合物 168 mg (95%) を黄色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 437 [M+H]⁺

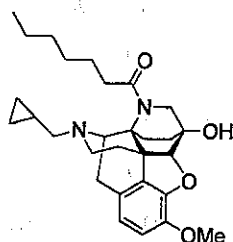
HR-MS (ESI): Calcd for C₂₆H₃₃N₂O₄ [M+H]⁺: 437.2440. Found: 437.2447.

IR (film, cm^{-1}): 3423, 2923, 1618, 1425, 1099.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.00-0.14 (m, 2H), 0.34-0.52 (m, 2H), 0.60-0.92 (m, 4H), 0.94-1.04 (m, 1H), 1.12-1.28 (m, 1H), 1.36-1.84 (m, 5H), 1.84-2.48 (m, 5H), 2.75 (dd, $J=4.5, 11.4$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J=2.1, 10.8$ Hz, 1H), 3.80 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.39 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.1$ Hz, 1H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.4, 4.2, 7.1, 7.6, 8.3, 9.2, 13.8, 24.0, 24.4, 25.6, 36.2, 42.4, 47.8, 54.1, 56.3, 58.7, 60.1, 70.6, 94.2, 113.6, 119.4, 128.9, 131.0, 141.7, 146.8, 174.9.

1-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-8-yl)heptanone (23)



20 の合成法に従い、塩化ベンゾイルの代わりに塩化ヘプタノイル (126 μL , 0.81 mmol) を用い、17 から表題化合物 (134 mg, 69%) を無色油状物質として得た。

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

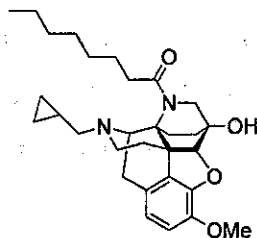
HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 481.3066. Found: 481.3083.

IR (film, cm^{-1}): 3398, 2925, 1629, 1441, 1094.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.01-0.14 (m, 2H), 0.38-0.54 (m, 2H), 0.70-0.96 (m, 5H), 1.20-1.88 (m, 12H), 2.05 (dt, $J=5.4, 12.6$ Hz, 1H), 2.16-2.48 (m, 6H), 2.70-2.86 (m, 1H), 3.10 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 3.36-3.54 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.35 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.1$ Hz, 1H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 2.9, 4.6, 9.2, 14.0, 22.5, 23.8, 24.5, 25.5, 25.9, 28.9, 31.6, 35.7, 36.3, 42.0, 47.7, 54.0, 56.3, 56.8, 58.7, 60.2, 70.4, 94.0, 113.7, 119.3, 128.8, 130.8, 141.6, 146.8, 174.5.

1-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-8-yl)octanone (24)



20 の合成法に従い、塩化ベンゾイルの代わりに塩化オクタノイル (138 μ L, 0.81 mmol) を用い、17 から表題化合物 (141 mg, 70%) を黄色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 495 $[M+H]^+$

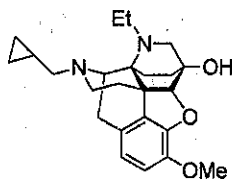
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{30}H_{43}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 495.3222. Found: 495.3210.

IR (film, cm^{-1}): 3335, 2925, 1631, 1453, 1094.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.02-0.13 (m, 2H), 0.38-0.54 (m, 2H), 0.71-0.97 (m, 5H), 1.18-1.86 (m, 15H), 1.98-2.17 (m, 1H), 2.20-2.42 (m, 5H), 2.55-2.86 (m, 2H), 3.10 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 3.38-3.54 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.35 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 3.0, 4.5, 9.2, 14.0, 22.5, 23.8, 24.5, 25.5, 25.9, 29.1, 29.2, 31.7, 35.7, 36.2, 42.0, 47.7, 54.0, 56.3, 56.8, 58.7, 60.1, 70.4, 94.0, 113.7, 119.3, 128.7, 130.8, 141.6, 146.7, 174.6.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-8-ethyl-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-6 β -ol (26)



アルゴン雰囲気下、水素化アルミニウムリチウム (21 mg, 0.55 mmol) を THF (2.0 mL) に懸濁し、氷冷下、19 (76.1 mg, 0.19 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液をゆっくりと滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に、酢酸エチル、飽和硫酸ナトリウム水溶液をゆっくりと加え、30 分攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (25% アンモニア水/メタノール/クロロホルム = 1/10/100) で分離精製し、表題化合物 52 mg (71%) を黄色油状物質として得た。

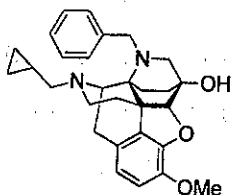
MS (ESI): m/z 397 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{24}H_{33}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 397.2491. Found: 397.2482.

IR (film, cm^{-1}): 3398, 2928, 1501, 1443, 1092.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.06-0.16 (m, 2H), 0.42-0.68 (m, 3H), 0.76-0.92 (m, 1H), 1.11 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.22-1.34 (m, 2H), 1.38-1.69 (m, 3H), 2.16-2.49 (m, 5H), 2.56-2.70 (m, 2H), 2.86 (dq, $J = 10.8, 7.5$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J = 3.6, 10.5$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.33 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). 1H 観測されず

8-Aza-8-benzyl-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-6 β -ol (27)



26 の合成法に従い、20 から表題化合物 63 mg (65%) を黄色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 459 $[M+H]^+$

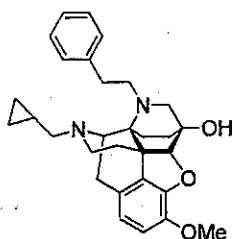
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{29}H_{35}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 459.2647. Found: 459.2651.

IR (film, cm^{-1}): 3432, 2911, 1497, 1452, 1090.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.00-0.12 (m, 2H), 0.32-0.50 (m, 2H), 0.65-0.92 (m, 2H), 1.21-1.40 (m, 1H), 1.42-1.78 (m, 4H), 2.31-2.44 (m, 5H), 2.67-2.86 (m, 3H), 3.16 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17-7.37 (m, 3H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 3.5, 3.9, 9.3, 22.6, 24.0, 25.5, 34.5, 43.7, 47.7, 53.8, 55.9, 56.4, 56.5, 58.0, 60.1, 70.6, 95.0, 113.7, 119.1, 126.5, 127.9, 128.5, 128.9, 132.3, 140.5, 141.7, 147.1.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-8-(2-phenylethan-1-yl)-6 α ,14 α -ethanomorphinan-6 β -ol (28)



26 の合成法に従い、21 から表題化合物 35 mg (71%) を黄色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 473 $[M+H]^+$

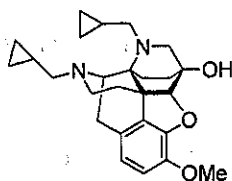
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{30}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 473.2804. Found: 473.2785.

IR (film, cm^{-1}): 3423, 2921, 1499, 1451, 1090.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.04-0.18 (m, 2H), 0.38-0.54 (m, 2H), 0.56-0.71 (m, 1H), 0.76-0.94 (m, 1H), 1.18-1.37 (m, 1H), 1.38-1.70 (m, 3H), 1.90-2.38 (m, 5H), 2.42-2.60 (m, 3H), 2.64 (dd, $J = 8.1, 10.8$ Hz, 1H), 2.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.02-3.24 (m, 3H), 3.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.11-7.41 (m, 5H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 3.6, 4.0, 9.2, 22.2, 23.9, 25.6, 34.0, 34.7, 43.7, 47.6, 50.6, 56.2, 56.3, 56.4, 57.9, 60.2, 70.6, 95.0, 113.5, 119.1, 125.6, 127.9, 128.6, 128.9, 132.4, 140.7, 141.7, 147.0.

8-Aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-6 β -ol (29)



26 の合成法に従い、22 から表題化合物 115 mg (90%) を黄色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 423 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{26}H_{35}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 423.2647. Found: 423.2648.

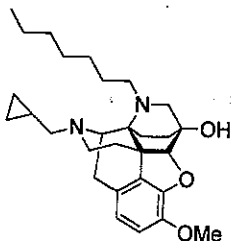
IR (film, cm^{-1}): 3423, 2915, 1500, 1440, 1091.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.04-0.26 (m, 4H), 0.34-0.69 (m, 4H), 0.75-1.07 (m, 2H), 1.22-1.36 (m, 1H), 1.38-1.65 (m, 4H), 2.04 (dd, $J = 7.5, 11.7$ Hz, 1H), 2.18-2.42 (m, 4H), 2.60-2.98 (m, 3H), 2.84 (dd, $J = 5.4, 11.4$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 3.3$

Hz, 1H), 3.29 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.37 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.1$ Hz, 1H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 1.7, 3.4, 4.1, 5.7, 9.1, 9.8, 22.4, 24.0, 25.5, 34.1, 43.8, 47.5, 53.7, 55.9, 56.0, 56.5, 57.9, 59.9, 70.5, 95.0, 113.6, 119.1, 128.4, 132.5, 141.7, 147.0.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-8-heptyl-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-6 β -ol (30)



26 の合成法に従い、23 から表題化合物 38 mg (52%) を黄色油状物質として得た。

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

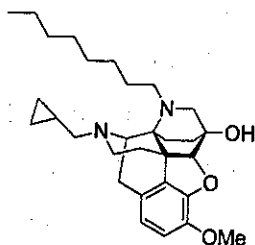
HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467.3273. Found: 467.3261.

IR (film, cm^{-1}): 3417, 2924, 1502, 1443, 1092.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.04-0.16 (m, 2H), 0.40-0.69 (m, 3H), 0.75-0.97 (m, 4H), 1.16-1.69 (m, 15H), 2.08-2.38 (m, 5H), 2.43 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 2.53-2.71 (m, 2H), 2.72-2.85 (m, 1H), 3.09 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.33 (s, 1H), 6.56 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.1$ Hz, 1H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.4, 4.0, 9.2, 14.1, 22.0, 22.6, 23.9, 25.6, 27.3, 28.1, 29.3, 32.0, 34.2, 43.7, 47.6, 49.0, 55.9, 56.1, 56.4, 57.8, 60.1, 70.6, 95.2, 113.4, 119.0, 128.7, 132.6, 141.6, 147.0.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-8-octyl-6 α ,14 α -ethanomorphinan-6 β -ol (31)



26 の合成法に従い、24 から表題化合物 17 mg (20%) を黄色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 481 $[M+H]^+$

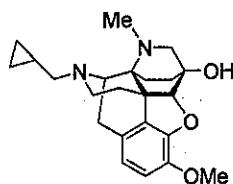
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{30}H_{45}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 481.3430. Found: 481.3430.

IR (film, cm^{-1}): 3408, 2923, 1502, 1453, 1092.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.03-0.16 (m, 2H), 0.42-0.69 (m, 3H), 0.75-0.95 (m, 4H), 1.15-1.70 (m, 16H), 2.06-2.39 (m, 6H), 2.43 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.54-2.69 (m, 2H), 2.71-2.86 (m, 1H), 2.99-3.11 (m, 1H), 3.09 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.33 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 3.4, 4.0, 9.2, 14.1, 22.0, 22.6, 23.9, 25.7, 27.3, 28.1, 29.4, 29.6, 31.9, 34.2, 43.8, 47.6, 49.0, 56.0, 56.1, 56.5, 57.8, 60.1, 70.6, 95.2, 113.4, 119.0, 128.7, 132.6, 141.7, 147.0.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-8-methyl-6 α ,14 α -ethanomorphinan-6 β -ol (25)



アルゴン雰囲気下、17 (100 mg, 0.27 mmol) の DMF (1.0 mL) 溶液に、ヨウ化メチル (20.3 μ L, 0.33 mmol) と炭酸カリウム (113 mg, 0.81 mmol) を加えて 70 分間攪拌した。反応液に精製水を加えて、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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 (5 g, クロロホルム \rightarrow 25% アンモニア水/メタノール/クロロホルム = 1/10/200 gradient) で分離精製し表題化合物 97.1 mg (90%) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 383 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{23}H_{31}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 383.2335. Found: 383.2332.

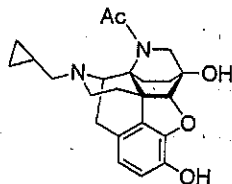
IR (film, cm^{-1}): 3376, 2926, 1503, 1453, 752.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.06-0.20 (m, 2H), 0.43-0.66 (m, 3H), 0.85-0.99 (m, 1H), 1.22-1.39 (m, 2H), 1.43-1.56 (m, 1H), 1.58-1.65 (m, 1H), 1.75 (dt, $J = 6.3, 13.3$ Hz, 1H), 2.15 (dd, $J = 7.7, 12.7$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 6.6, 18.3$ Hz, 1H), 2.32 (dt, $J = 3.7, 12.4$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.47-2.63 (m, 2H), 2.71 (dd, $J = 5.2, 11.7$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 3.1, 11.1$ Hz, 1H), 3.45 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.36 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 2.6, 4.9, 8.9, 20.2, 23.5, 25.5, 34.1, 37.0, 44.2, 47.2, 54.8,

56.3, 56.5, 59.8, 60.2, 70.3, 95.0, 113.7, 119.3, 128.3, 132.6, 141.9, 147.0.

1-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-8-yl)ethan-1-one (32)



18の合成法に従い、19から表題化合物 199 mg (34%) を無色油状物質として得た。これの酢酸エチル溶液 (2.0 mL) に (±)-10-カンファースルホン酸 (22 mg) を加えて塩化し、表題化合物の (±)-10-カンファースルホン酸塩 (SYK-91) を得た。

32:

MS (ESI): m/z 397 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{23}H_{29}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 397.2127. Found: 397.2132.

IR (film, cm^{-1}): 3251, 2926, 1633, 1404, 754.

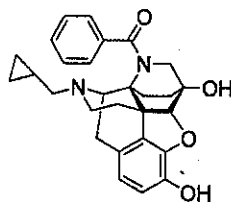
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.01-0.14 (m, 2H), 0.39-0.54 (m, 2H), 0.70-0.98 (m, 3H), 1.40-1.83 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.20-2.48 (m, 5H), 2.68-2.81 (m, 1H), 3.13 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 3.40-3.57 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.81 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.1$ Hz, 1H). 1H 観測されず

SYK-91:

mp (dec.): 175-177 °C

Anal. Calcd for $C_{23}H_{28}N_2O_4 \cdot CSA \cdot 2H_2O$: C, 59.62; H, 7.28; N, 4.21. Found: C, 59.83; H, 7.29; N, 4.18.

(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-8-yl) phenylmethanone (33)



SYK-75の合成法に従い、20から表題化合物 21 mg (73%) およびその塩酸塩 (SYK-258)

を得た。

33:

MS (ESI): m/z 459 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{28}H_{31}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 459.2283. Found: 459.2267.

IR (film, cm^{-1}): 3397, 2923, 1638, 1381, 1090.

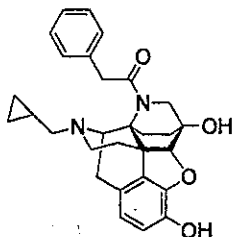
1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.00-0.14 (m, 2H), 0.34-0.50 (m, 2H), 0.74-0.98 (m, 2H), 1.35-1.54 (m, 1H), 1.54-1.70 (m, 1H), 1.74-1.98 (m, 2H), 2.10-2.59 (m, 5H), 2.77-2.90 (m, 1H), 3.05-3.24 (m, 2H), 3.43 (dd, $J=5.4, 11.1$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.40-7.64 (m, 5H). 2H 観測されず

SYK-258:

mp (dec.): 205-209 °C

Anal. Calcd for $C_{28}H_{30}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 1.5H_2O$: C, 64.42; H, 6.56; N, 5.37. Found: C, 64.50; H, 6.39; N, 5.66.

1-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-8-yl)-2-phenylethan-1-one (34)



SYK-75 の合成法に従い、21 から表題化合物 17 mg (54%) およびその塩酸塩 (SYK-254) を得た。

34:

MS (ESI): m/z 473 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{29}H_{33}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 473.2440. Found: 473.2435.

IR (film, cm^{-1}): 3442, 2917, 1638, 1405, 1091.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.03-0.20 (m, 2H), 0.40-0.59 (m, 2H), 0.76-1.04 (m, 2H), 1.24-1.44 (m, 2H), 1.48-1.77 (m, 3H), 1.81-1.98 (m, 1H), 2.22-2.46 (m, 4H), 2.78 (dd, $J=4.8, 11.7$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 3.21 (dd, $J=2.4, 10.8$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J=10.8,$

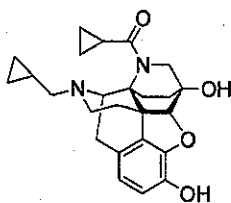
1H), 3.68 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 4.74 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.18-7.37 (m, 3H), 7.44 (d, $J=7.2$ Hz, 2H). 1H 観測されず

SYK-254:

mp (dec.): 203-204 °C

Anal. Calcd for $C_{29}H_{32}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 3.6H_2O$: C, 60.69; H, 7.06; N, 4.88. Found: C, 60.46; H, 6.78; N, 4.65.

(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-8-yl) cyclopropylmethanone (35)



SYK-75 の合成法に従い、22 から表題化合物 27 mg (70%) およびその塩酸塩 (SYK-255) を得た。

35:

MS (ESI): m/z 423 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{25}H_{31}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 423.2283. Found: 423.2282.

IR (film, cm^{-1}): 3368, 2919, 1638, 1422, 1322.

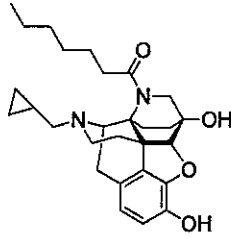
1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.01-0.18 (m, 2H), 0.38-0.98 (m, 7H), 1.05-1.22 (m, 1H), 1.35-1.50 (m, 1H), 1.54-1.86 (m, 4H), 2.03-2.41 (m, 4H), 2.47 (dd, $J=5.4, 11.4$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J=4.5, 11.4$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J=18.3$ Hz, 1H) 3.60 (dd, $J=2.1, 10.8$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=8.1$ Hz, 1H). 2H 観測されず

SYK-255:

mp (dec.): 213-214 °C

Anal. Calcd for $C_{25}H_{30}N_2O_4 \cdot 1.7HCl \cdot 0.2H_2O$: C, 61.52; H, 6.63; N, 5.74. Found: C, 61.55; H, 6.41; N, 5.59.

1-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-8-yl)heptan-1-one (36)



SYK-75 の合成法に従い、23 から表題化合物 25 mg (51%) およびその塩酸塩 (SYK-252) を得た。

36:

MS (ESI): m/z 467 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{28}H_{39}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 467.2909. Found: 467.2901.

IR (film, cm^{-1}): 3423, 2924, 1627, 1459, 1090.

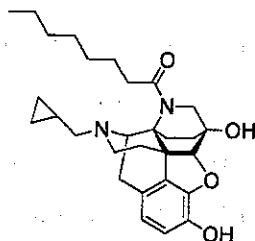
1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.01-0.16 (m, 2H), 0.37-0.53 (m, 2H), 0.74-0.97 (m, 5H), 1.23-1.75 (m, 12H), 2.05 (dt, $J=5.1, 9.3$ Hz, 1H), 2.19-2.47 (m, 6H), 3.70 (dd, $J=4.8, 11.7$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 3.40-3.52 (m, 2H), 4.25 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=8.1$ Hz, 1H). 2H 観測されず

SYK-252:

mp (dec.): 181-187 $^{\circ}C$

Anal. Calcd for $C_{28}H_{38}N_2O_4 \cdot 1.8HCl \cdot 0.7H_2O$: C, 61.72; H, 7.62; N, 5.14. Found: C, 61.67; H, 7.32; N, 5.15.

1-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-8-yl)octan-1-one (37)



SYK-75 の合成法に従い、24 から表題化合物 25 mg (51%) およびその塩酸塩 (SYK-253) を得た。

37:

MS (ESI): m/z 481 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{29}H_{41}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 481.3066. Found: 481.3063.

IR (film, cm^{-1}): 3270, 2925, 1631, 1404, 1091.

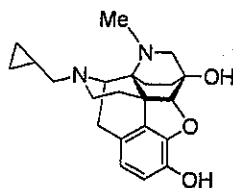
1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.01-0.16 (m, 2H), 0.38-0.52 (m, 2H), 0.74-0.96 (m, 5H), 1.21-1.51 (m, 10H), 1.53-1.75 (m, 5H), 2.05 (dt, $J = 5.4, 12.6$ Hz, 1H), 2.18-2.47 (m, 5H), 2.71 (dd, $J = 4.5, 11.1$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 3.37-3.52 (m, 2H), 4.26 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). 2H 観測されず

SYK-253:

mp (dec.): 169-170°C

Anal. Calcd for $C_{29}H_{40}N_2O_4 \cdot 1.3HCl \cdot 0.7H_2O$: C, 60.69; H, 7.06; N, 4.88. Found: C, 60.46; H, 6.78; N, 4.65.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-8-methyl-6 α ,14 α -ethanomorphinan-3,6 β -diol (38)



SYK-75 の合成法に従い、25 から表題化合物 78.2 mg (87%) およびその塩酸塩 (SYK-76) を得た。

38:

MS (ESI): m/z 369 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{22}H_{29}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 369.2178. Found: 369.2163.

IR (film, cm^{-1}): 3368, 2923, 1610, 1459, 752.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.04-0.20 (m, 2H), 0.37-0.65 (m, 3H), 0.82-0.98 (m, 1H), 1.20-1.39 (m, 1H), 1.43-1.62 (m, 1H), 1.71 (dt, $J = 6.3, 13.1$ Hz, 1H), 2.07-2.24 (m, 2H), 2.29 (dt, $J = 3.5, 12.3$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.41-2.60 (m, 3H), 2.66 (dd, $J = 4.9, 11.4$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $J = 3.3, 10.8$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 6.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H). 2H 観測されず

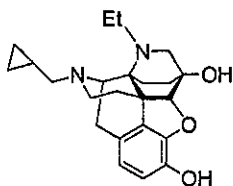
^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 2.6, 4.8, 8.9, 20.0, 23.4, 25.0, 34.0, 37.0, 44.2, 47.3, 54.7, 56.3, 59.7, 60.4, 70.6, 94.8, 117.6, 119.8, 127.4, 132.2, 137.7, 145.4.

SYK-76:

mp (dec.): 223-225 °C

Anal. Calcd for $C_{22}H_{28}N_2O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 57.52; H, 7.02; N, 6.10. Found: C, 57.38; H, 6.94; N, 6.13.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-8-ethyl-6 α ,14 α -ethanomorphinan-3,6 β -diol (39)



SYK-75 の合成法に従い、26 から表題化合物 53 mg (79%) およびその塩酸塩 (SYK-116) を得た。

39:

MS (ESI): m/z 383 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{23}H_{31}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 383.2334. Found: 383.2317.

IR (film, cm^{-1}): 3386, 2917, 1459, 1091, 1000.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 0.03-0.16 (m, 2H), 0.37-0.65 (m, 3H), 0.73-0.90 (m, 1H), 1.07 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.16-1.64 (m, 5H), 2.08-2.65 (m, 7H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.97-3.16 (m, 2H), 3.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 6.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). 2H 観測されず

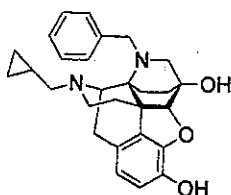
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 3.1, 4.2, 9.2, 13.5, 21.7, 24.0, 25.0, 33.9, 43.2, 43.9, 47.5, 55.8, 56.3, 57.8, 59.7, 70.8, 94.5, 118.0, 119.6, 126.7, 131.9, 138.6, 145.9.

SYK-116:

mp (dec.): 198-199 °C

Anal. Calcd for $C_{23}H_{30}N_2O_4 \cdot 2HCl \cdot 1.2H_2O$: C, 57.91; H, 7.27; N, 5.87. Found: C, 57.97; H, 7.14; N, 5.73.

8-Aza-8-benzyl-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-3,6 β -diol (40)



SYK-75 の合成法に従い、27 から表題化合物 53 mg (87%) およびその塩酸塩 (SYK-156) を得た。

40:

MS (ESI): m/z 445 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{28}H_{33}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 445.2491. Found: 445.2489.

IR (film, cm^{-1}): 3398, 2916, 1457, 1323, 1089.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.01-0.12 (m, 2H), 0.31-0.48 (m, 2H), 0.67-0.88 (m, 2H), 1.20-1.35 (m, 2H), 1.42-1.58 (m, 2H), 1.69 (dt, $J = 6.6, 12.3$ Hz, 1H), 2.24-2.45 (m, 4H), 2.64-2.82 (m, 3H), 3.13 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.13-7.32 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H). 2H 観測されず

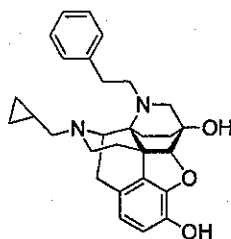
^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 4.1, 4.5, 10.3, 23.4, 24.9, 25.9, 36.0, 45.1, 49.1, 55.0, 57.3, 57.8, 60.0, 61.3, 71.3, 95.5, 118.6, 120.3, 127.5, 128.9, 130.0, 133.1, 140.8, 142.1, 147.8.

SYK-156:

mp (dec.): 205-207 °C

Anal. Calcd for $C_{28}H_{32}N_2O_3 \cdot 2HCl$: C, 64.99; H, 6.62; N, 5.41. Found: C, 64.95; H, 6.77; N, 5.18.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-8-(2-phenylethan-1-yl)-6 α ,14 α -ethanomorphinan-3,6 β -diol (41)



SYK-75 の合成法に従い、28 から表題化合物 24 mg (72%) およびその塩酸塩 (SYK-157) を得た。

41:

MS (ESI): m/z 459 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{29}H_{35}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 459.2647. Found: 459.2643.

IR (film, cm^{-1}): 3423, 2916, 1458, 1138, 1090.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.04-0.18 (m, 2H), 0.35-0.52 (m, 2H), 0.56-0.72 (m, 1H), 0.74-0.92 (m, 1H), 1.14-1.34 (m, 1H), 1.36-1.70 (m, 3H), 2.10-2.42 (m, 4H), 2.44-2.65 (m, 4H), 2.76-3.16 (m, 2H), 3.18-3.22 (m, 3H), 3.40 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=8.1$ Hz, 1H) 6.57 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.06-7.40 (m, 5H). 2H 観測されず。

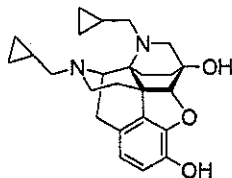
^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 3.7, 5.0, 10.0, 22.8, 24.7, 25.9, 35.5, 35.6, 45.3, 47.8, 52.4, 56.8, 57.7, 60.0, 60.9, 71.2, 95.4, 118.7, 120.2, 126.7, 127.2, 129.0, 130.0, 133.1, 141.1, 142.1, 147.8.

SYK-157:

mp (dec.): 192-194 $^{\circ}C$

Anal. Calcd for $C_{29}H_{34}N_2O_3 \cdot 2HCl \cdot 1.18H_2O$: C, 63.01; H, 6.99; N, 5.07. Found: C, 62.77; H, 6.69; N, 4.99.

8-Aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-3,6 β -diol (42)



SYK-91 の合成法に従い、29 から表題化合物 44 mg (92%) およびその (±)-10-カンファースルホン酸塩 (SYK-155) を得た。

42:

MS (ESI): m/z 409 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{25}H_{33}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 409.2491. Found: 409.2490.

IR (film, cm^{-1}): 3357, 2917, 1610, 1460, 1135.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.05-0.30 (m, 4H), 0.34-0.71 (m, 4H), 0.74-0.91 (m, 1H), 0.94-1.10 (m, 1H), 1.14-1.32 (m, 1H), 1.37-1.68 (m, 4H), 1.99 (dd, $J = 7.5, 11.4$ Hz, 1H), 2.10-2.44 (m, 4H), 2.50-2.74 (m, 3H), 2.93 (dd, $J = 5.4, 11.4$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 3.6, 10.5$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). 2H 観測されず

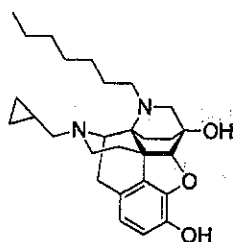
^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD): δ 2.2, 3.7, 5.0, 6.4, 10.0, 10.7, 22.9, 24.7, 25.9, 35.6, 45.3, 48.8, 55.2, 56.8, 57.3, 60.1, 60.9, 71.2, 95.5, 118.6, 120.2, 127.4, 133.2, 140.7, 147.7.

SYK-155:

mp (dec.): 198-199 °C

Anal. Calcd for $C_{25}H_{32}N_2O_3 \cdot 2CSA \cdot 1.8H_2O$: C, 59.69; H, 7.52; N, 3.09. Found: C, 59.66; H, 7.49; N, 3.02.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-8-heptyl-6 α ,14 α -ethanomorphinan-3,6 β -diol (43)



SYK-75 の合成法に従い、30 から表題化合物 23 mg (64%) およびその塩酸塩 (SYK-162) を得た。

43:

MS (ESI): m/z 453 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{28}H_{41}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 453.3117. Found: 453.3123.

IR (film, cm^{-1}): 3291, 2923, 1462, 1324, 1148.

1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.06-0.20 (m, 2H), 0.40-0.70 (m, 3H), 0.76-0.97 (m, 4H), 1.13-1.71 (m, 14H), 2.15-2.45 (m, 6H), 2.50-2.65 (m, 2H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.99 (dd, $J = 3.3, 10.2$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). 2H 観測されず

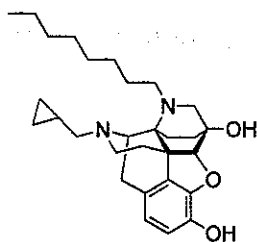
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.4, 4.0, 9.2, 14.1, 21.9, 22.7, 23.9, 25.2, 27.3, 28.2, 29.3, 32.0, 34.0, 43.8, 47.7, 49.0, 56.0, 56.0, 58.1, 60.1, 70.8, 94.9, 117.6, 119.7, 127.3, 132.0, 138.0, 145.6.

SYK-162:

mp (dec.): 198-199 °C

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 63.77; H, 8.07; N, 5.31. Found: C, 63.67; H, 8.06; N, 5.34.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-8-octyl-6 α ,14 α -ethanomorphinan-3,6 β -diol (44)



SYK-75 の合成法に従い、31 から表題化合物 15 mg (91%) およびその塩酸塩 (SYK-239) を得た。

44:

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

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467.3273. Found: 467.3272.

IR (film, cm^{-1}): 3368, 2923, 1460, 1323, 1092.

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 0.06-0.21 (m, 2H), 0.40-0.71 (m, 3H), 0.75-0.97 (m, 4H), 1.10-1.72 (m, 15H), 2.14-2.44 (m, 7H); 2.51-2.67 (m, 2H), 2.75-2.91 (m, 1H), 3.07 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 3.09 (dd, $J=3.3, 10.2$ Hz, 1H), 3.40 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=8.1$ Hz, 1H). 2H 観測されず

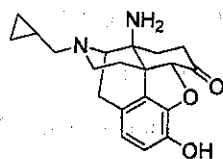
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 3.4, 4.0, 9.2, 14.1, 21.8, 22.7, 23.9, 25.1, 27.4, 28.2, 29.5, 29.7, 31.9, 33.9, 43.9, 47.6, 49.1, 56.0, 56.1, 58.5, 60.1, 70.6, 94.5, 118.2, 119.6, 126.5, 131.8, 139.2, 146.3.

SYK-239:

mp (dec.): 153-155 °C

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.01\text{H}_2\text{O}$: C, 64.53; H, 8.22; N, 5.19. Found: C, 64.53; H, 8.24; N, 5.45.

14β-Amino-17-cyclopropylmethyl-4,5α-epoxy-3-hydroxymorphinan-6-one (45)



18 の合成法に従い、7 から表題化合物 48.4 mg (50%) およびその塩酸塩 (SYK-77) を得た。

45:

MS (ESI): m/z 363 $[M+Na]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{20}H_{24}N_2NaO_3$ $[M+Na]^+$: 363.1685. Found: 363.1694.

IR (KBr, cm^{-1}): 3429, 1725, 1608, 1143, 801.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.08-0.19 (m, 2H), 0.46-0.57 (m, 2H), 0.82-0.93 (m, 1H), 1.47-1.55 (m, 1H), 1.66-1.84 (m, 2H), 2.08-2.24 (m, 2H), 2.29-2.54 (m, 4H), 2.73 (dd, $J = 4.3, 11.6$ Hz, 1H), 2.98-3.11 (m, 3H), 4.87 (s, 1H), 5.50 (br s, 2H), 6.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). 3H 観測されず

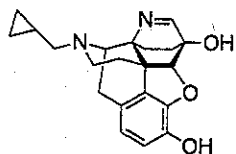
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.8, 3.9, 9.5, 22.1, 29.7, 31.7, 36.7, 44.0, 50.4, 53.1, 59.6, 62.7, 89.9, 118.7, 119.9, 124.0, 129.1, 139.8, 144.0, 211.1.

SYK-77:

mp (dec.): 231-233 °C

Anal. Calcd for $C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 56.63; H, 6.46; N, 6.60. Found: C, 56.56; H, 6.70; N, 6.37.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-7,8-dehydro-4,5α-epoxy-6α,14α-ethanomorphinan-3,6β-diol (46)



16 の合成法に従い、45 から表題化合物 42.1 mg (23%) およびその塩酸塩 (SYK-328) を得た。

46:

MS (ESI): m/z 353 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{21}H_{25}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 353.1865. Found: 353.1861.

IR (KBr, cm^{-1}): 3298, 1630, 1606, 1500, 1460, 1324, 1126, 799.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.10-0.22 (m, 2H), 0.48-0.61 (m, 2H), 0.70-0.93 (m, 2H), 0.94-1.15 (m, 1H), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.63-1.84 (m, 2H), 2.27-2.48 (m, 4H), 2.53 (dd, $J=2.9$, 9.7 Hz, 1H), 2.68 (dd, $J=2.6$, 9.4 Hz, 1H), 3.22 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H).
2H 観測されず

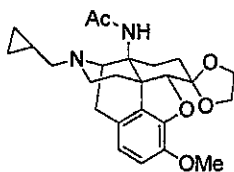
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 3.9, 5.0, 9.7, 10.3, 22.8, 25.2, 27.4, 35.7, 44.7, 59.3, 61.3, 65.0, 77.0, 93.6, 118.6, 121.5, 127.8, 133.3, 140.2, 148.4, 173.9.

SYK-328:

mp (dec.): 230-233 °C

Anal. Calcd for $C_{21}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 1.8H_2O$: C, 59.90; H, 6.83; N, 6.70. Found: C, 59.87; H, 6.84; N, 6.65.

N-(17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6,6-ethylenedioxy-3-methoxy-morphinan-14 β -yl)acetamide (47)



19 の合成法に従い、12 から表題化合物 42.2 mg (74%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 441 $[M+H]^+$

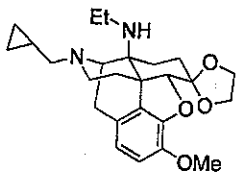
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{25}H_{33}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 441.2390. Found: 441.2385.

IR (film, cm^{-1}): 2957, 1648, 1504, 1059, 754.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.02-0.17 (m, 2H), 0.41-0.56 (m, 2H), 0.71-0.85 (m, 1H), 1.34-1.47 (m, 1H), 1.47-1.60 (m, 2H), 1.87-2.19 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.22-2.40 (m, 2H), 2.44-2.56 (m, 2H), 2.61 (dd, $J=4.5$, 11.9 Hz, 1H), 2.98 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 3.75-3.84 (m, 1H), 3.84-3.96 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.01-4.10 (m, 1H), 4.13-4.23 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 5.92 (br s, 1H), 6.61 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.6, 3.7, 9.6, 21.8, 24.9, 25.1, 30.1, 30.2, 44.0, 47.5, 56.4, 57.1, 58.2, 59.3, 64.8, 66.4, 93.2, 108.5, 113.5, 118.2, 125.8, 129.5, 142.3, 145.9, 170.2.

17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-14 β -ethylamino-3-methoxymorphinan-6-one ethylene acetal (48)



26 の合成法に従い、47 から表題化合物 30.9 mg (76%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 427 $[M+H]^+$

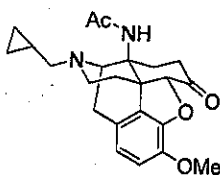
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{25}H_{35}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 427.2597. Found: 427.2588.

IR (film, cm^{-1}): 2963, 1503, 1442, 1062, 685.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.05-0.17 (m, 2H), 0.40-0.57 (m, 2H), 0.73-0.84 (m, 1H), 1.14 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.23-1.48 (m, 3H), 1.55-1.66 (m, 1H), 2.01-2.21 (m, 2H), 2.22-2.45 (m, 5H), 2.49-2.62 (m, 2H), 2.74 (br s, 1H), 3.00 (d, $J=18.0$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.73-3.82 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.87-3.96 (m, 1H), 4.01-4.10 (m, 1H), 4.13-4.23 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 6.57 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J=8.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.3, 4.0, 9.7, 15.9, 22.1, 23.8, 29.2, 29.5, 35.4, 44.3, 48.3, 55.1, 55.6, 56.5, 59.4, 64.8, 66.3, 94.1, 109.2, 113.1, 117.8, 125.9, 131.8, 142.1, 146.2.

N-(17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-6-oxomorphinan-14 β -yl) acetamide (49)



7 の合成法に従い、47 から表題化合物 57.9 mg (95%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 397 $[M+H]^+$

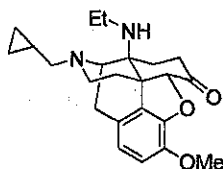
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{23}H_{29}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 397.2127. Found: 397.2125.

IR (film, cm^{-1}): 2928, 1720, 1660, 1504, 752.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.11-0.22 (m, 2H), 0.50-0.64 (m, 2H), 0.77-0.92 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.72-1.85 (m, 1H), 1.97-2.21 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 2.32 (dd, $J=6.8, 12.7$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J=6.4, 12.7$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J=5.8, 18.5$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J=4.4, 12.0$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.87 (s, 1H), 6.63 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.93 (s, 1H). 1H 観測されず。

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 3.6, 3.9, 9.5, 21.3, 24.0, 30.1, 30.2, 36.8, 43.9, 48.3, 55.9, 56.7, 59.1, 60.1, 89.6, 114.8, 119.0, 125.3, 128.8, 142.7, 145.1, 171.1, 206.8.

17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-14 β -ethylamino-3-methoxymorphinan-6-one (50)



7 の合成法に従い、48 から表題化合物 23.7 mg (86%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$

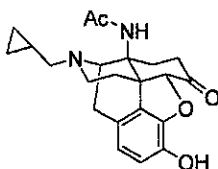
HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 383.2335. Found: 383.2347.

IR (film, cm^{-1}): 2953, 1723, 1502, 1440, 753.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.06-0.21 (m, 2H), 0.44-0.60 (m, 2H), 0.76-0.89 (m, 1H), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.38-1.54 (m, 2H), 1.80-1.93 (m, 1H), 2.06-2.22 (m, 2H), 2.23-2.51 (m, 5H), 2.57-2.77 (m, 2H), 2.89 (dt, $J = 5.2, 14.6$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.65 (s, 1H), 6.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).
 ^1H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 3.3, 4.1, 9.6, 15.9, 22.2, 25.9, 29.4, 35.6, 36.0, 43.9, 50.2, 54.8, 56.2, 56.8, 59.5, 90.3, 114.4, 119.2, 126.1, 130.6, 142.7, 145.0, 209.1.

N-(17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-6-oxomorphinan-14 β -yl)acetamide (51)



SYK-75 の合成法に従い、49 から表題化合物 34.3 mg (62%) およびその塩酸塩 (SYK-289) を得た。

49:

MS (ESI): m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 383.1971. Found: 383.1973.

IR (film, cm^{-1}): 3347, 1717, 1651, 1504, 753.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.06-0.22 (m, 2H), 0.43-0.58 (m, 2H), 0.79-0.92 (m, 1H),

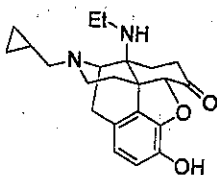
1.39-1.48 (m, 1H), 1.63 (dt, $J=5.0, 13.4$ Hz, 1H), 1.95-2.21 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.21-2.42 (m, 4H), 2.48 (dd, $J=5.7, 18.6$ Hz, 1H), 2.63-2.80 (m, 2H), 3.06 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 6.58 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J=8.1$ Hz, 1H). 1H 観測されず

SYK-289:

mp (dec.): 212-220 °C

Anal. Calcd for $C_{22}H_{26}N_2O_4 \cdot HCl \cdot 2.1H_2O$: C, 57.85; H, 6.88; N, 6.13. Found: C, 57.84; H, 6.80; N, 5.91.

17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-14 β -ethylamino-3-hydroxymorphinan-6-one (52)



SYK-75 の合成法に従い、50 から表題化合物 19 mg (83%) およびその塩酸塩 (SYK-290) を得た。

52:

MS (ESI): m/z 369 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{22}H_{29}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 369.2178. Found: 369.2193.

IR (film, cm^{-1}): 3449, 1732, 1459, 1250, 802.

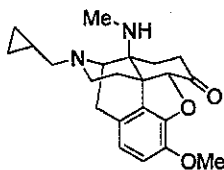
1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.13-0.27 (m, 2H), 0.47-0.63 (m, 2H), 0.82-0.97 (m, 1H), 1.20-1.35 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 1H), 2.11-2.26 (m, 2H), 2.27-2.62 (m, 4H), 2.64-2.84 (m, 3H), 3.09 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 3.60 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 6.57 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=8.2$ Hz, 1H). 2H 観測されず

SYK-290:

mp (dec.): 240-249 °C

Anal. Calcd for $C_{22}H_{28}N_2O_3 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 58.67; H, 6.94; N, 6.22. Found: C, 58.70; H, 6.81; N, 6.28.

17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -methylaminomorphinan-6-one (53)



25 の合成法に従い、7 から表題化合物 76.4 mg (74%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 369 $[M+H]^+$

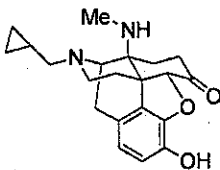
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{22}H_{29}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 369.2178. Found: 369.2190.

IR (film, cm^{-1}): 2946, 1723, 1503, 1280, 730.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.07-0.20 (m, 2H), 0.45-0.62 (m, 2H), 0.78-0.92 (m, 1H), 1.38-1.56 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 1H), 2.06-2.29 (m, 3H), 2.29-2.47 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.54-2.67 (m, 1H), 2.85 (dt, $J=5.2, 14.6$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J=18.4$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.62 (s, 1H), 6.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=8.1$ Hz, 1H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.2, 4.2, 9.5, 22.0, 25.0, 27.8, 29.4, 35.9, 44.0, 50.1, 53.9, 56.0, 56.8, 59.3, 90.2, 114.5, 119.2, 126.1, 130.5, 142.7, 144.9, 208.9.

17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-hydroxy-14 β -methylaminomorphinan-6-one (54)



SYK-75 の合成法に従い、53 から表題化合物 27 mg (62%) およびその塩酸塩 (SYK-291) を得た。

54:

MS (ESI): m/z 355 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{21}H_{27}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 355.2022. Found: 355.2034.

IR (film, cm^{-1}): 3423, 2919, 1727, 1463, 1254, 727.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.06-0.21 (m, 2H), 0.40-0.59 (m, 2H), 0.75-0.91 (m, 1H), 1.18-1.32 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.93-2.06 (m, 2H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.43-2.60 (m, 5H), 2.97 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 6.51 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J=8.1$ Hz, 1H). 2H 観測されず

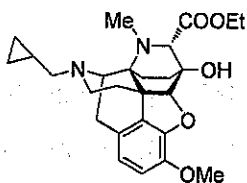
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 7.6, 8.6, 13.9, 26.1, 28.9, 31.8, 33.8, 39.9, 48.1, 53.9, 57.8, 59.9, 63.2, 93.6, 121.3, 123.5, 128.8, 134.9, 143.7, 147.9, 224.8.

SYK-291:

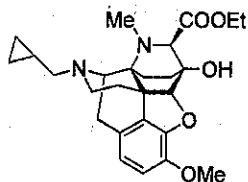
mp (dec.): 204-210 °C

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.35\text{H}_2\text{O}$: C, 58.16; H, 6.67; N, 6.46. Found: C, 58.23; H, 7.06; N, 6.39.

Ethyl 8-aza-17-cyclopropylmethyl-4, 5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-8-methyl-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 α -carboxylate (59a)



Ethyl 8-aza-17-cyclopropylmethyl-4, 5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-8-methyl-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 β -carboxylate (59b)



アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60% in oil, 149 mg, 3.73 mmol) の THF (2.0 mL) 懸濁液に、-78 °C でクロロ酢酸エチル (421 μL , 3.94 mmol) を加え、10 分間攪拌した。反応液に、53 (270 mg, 0.73 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液を加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。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 (15 g, ヘキサン/酢酸エチル/メタノール/25% アンモニア水 = 300/100/10/1) と分取 TLC (ヘキサン/酢酸エチル/メタノール/25% アンモニア水 = 300/100/20/2) で分離精製し、表題化合物 59a (133 mg, 40%) と 59b (91.2 mg, 27%) をそれぞれ無色非晶質として得た。

59a:

MS (ESI): m/z 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 455.2546. Found: 455.2550.

IR (KBr, cm^{-1}): 3466, 2939, 1732, 1631, 1603, 1503, 1454, 754.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.07-0.16 (m, 2H), 0.44-0.69 (m, 3H), 0.84-0.96 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.33-1.41 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 2H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.71 (dd, $J = 6.5, 18.3$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.96 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.17 (qd, $J = 7.1, 10.6$ Hz, 1H), 4.27 (qd, $J = 7.1, 10.6$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 3.3, 4.4, 9.0, 14.3, 20.8, 22.7, 23.8, 32.6, 34.7, 43.8, 47.7, 55.6, 56.0, 56.5, 60.1, 60.7, 67.8, 72.6, 94.8, 113.5, 119.4, 128.5, 132.5, 141.8, 146.9, 169.2.

59b:

MS (ESI): m/z 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$

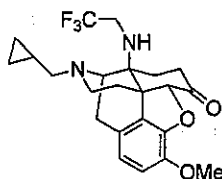
HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 455.2546. Found: 455.2548.

IR (KBr, cm^{-1}): 3449, 2913, 1738, 1629, 1602, 1500, 1444, 755.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.03-0.18 (m, 2H), 0.42-0.60 (m, 2H), 0.63-0.72 (m, 1H), 0.83-0.94 (m, 1H), 1.21-1.31 (m, 1H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.48-1.61 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 1H), 2.11 (dd, $J = 7.8, 12.7$ Hz, 1H), 2.20-2.33 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.56-2.54 (m, 2H), 3.03 (dt, $J = 5.7, 12.9$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.45 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.21-4.32 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 2.5, 4.9, 8.8, 14.2, 21.0, 23.6, 26.2, 32.6, 36.0, 44.2, 46.7, 54.9, 56.6, 57.2, 59.7, 61.1, 72.2, 73.1, 91.3, 114.0, 119.2, 128.2, 132.8, 141.9, 147.1, 172.1.

17-Cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-14 β -(2,2,2-trifluoroethyl)aminomorphinan-6-one (60)



アルゴン雰囲気下、12 (1.5 g, 3.76 mmol) のピリジン (15 mL) 溶液に、氷冷下、無水トリフルオロ酢酸 (1.06 mL, 2.0 mmol) を加え 30 分間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ pH10 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。アルゴン雰囲気下、水素化アルミニウムリチウム (718 mg, 18.9 mmol) を THF (30 mL) に懸濁し、氷冷下、得られた粗生成物の THF (20 mL) 溶液をゆっくりと滴下し、0 °C で 2.5 時間攪拌し、さらにその後 1 時間加熱還流した。反応

液に、酢酸エチル、飽和硫酸ナトリウム水溶液をゆっくりと加え、反応液をセライト濾過後、濾液を減圧濃縮した。アルゴン雰囲気下、得られた粗生成物の 2 M 塩酸 (30 mL) 溶液を 2 時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ pH10 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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 (30 g, クロロホルム→メタノール/クロロホルム = 1/100 gradient) で分離精製し、表題化合物 1.44 g (12 からの 3 段階収率 88%) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 437 $[M+H]^+$

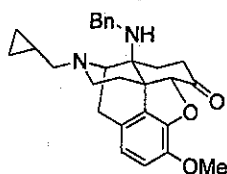
HR-S (ESI) Calcd for $C_{23}H_{28}F_3N_2O_3$ $[M+H]^+$: 437.2052. Found: 437.2031.

IR (KBr, cm^{-1}): 3378, 2948, 1721, 1636, 1609, 1506, 1279, 982, 848, 738.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.08-0.24 (m, 2H), 0.46-0.64 (m, 2H), 0.76-0.92 (m, 1H), 1.48-1.62 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.10-2.30 (m, 3H), 2.31-2.48 (m, 3H), 2.67 (dd, $J=4.5, 11.8$ Hz, 1H), 2.90-3.04 (m, 2H), 3.07 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 3.22-3.40 (m, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.63 (s, 1H), 6.63 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.5, 4.0, 9.5, 22.0, 25.4, 29.3, 35.4, 43.2 (q, $J=31.3$ Hz), 43.9, 49.9, 56.0, 56.1, 56.7, 59.5, 89.8, 114.6, 119.3, 125.5, 125.7 (q, $J=276.3$ Hz), 129.9, 142.9, 144.8, 208.2.

14 β -Benzylamino-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxymorphinan-6-one (61)



アルゴン雰囲気下、12 (3.0 g, 7.54 mmol) の DMF (30 mL) 溶液に、臭化ベンジル (1.79 mL, 15.1 mmol) と炭酸カリウム (2.61 g, 18.8 mmol) を加えて 4 時間半攪拌した。反応液に精製水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物の 2 M 塩酸 (30 mL) 溶液を、5 時間還流した。反応液に 4 M 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH10 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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 (100 g, クロロホルム→メタノール/クロロホルム = 1/100 gradient) で分離精製し、表題化合物 3.37 g (98%) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 445 $[M+H]^+$

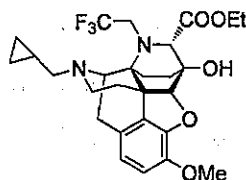
HR-MS (ESI): Calcd for C₂₈H₃₃N₂O₃ [M+H]⁺: 445.2491. Found: 445.2481.

IR (film, cm⁻¹): 2946, 1723, 1499, 1439, 728.

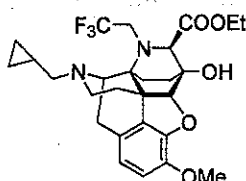
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.10-0.22 (m, 2H), 0.48-0.62 (m, 2H), 0.83-0.95 (m, 1H), 1.44-1.62 (m, 2H), 1.94-2.05 (m, 1H), 2.06-2.17 (m, 1H), 2.17-2.29 (m, 2H), 2.33-2.51 (m, 3H), 2.63 (dd, *J* = 3.7, 11.2 Hz, 1H), 3.03 (dt, *J* = 5.3, 14.5 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.61 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.64 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.32-7.46 (m, 4H).
1H 観測されず

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 3.7, 4.0, 9.6, 22.2, 25.7, 29.4, 35.8, 43.8, 45.8, 50.1, 55.2, 56.4, 56.7, 59.8, 90.2, 114.4, 119.2, 126.0, 127.0, 128.4, 128.5, 130.5, 140.7, 142.7, 145.0, 208.9.

Ethyl 8-aza-17-cyclopropylmethyl-4,5α-epoxy-6β-hydroxy-3-methoxy-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-6α,14α-ethanomorphinan-7α-carboxylate (64a)



Ethyl 8-aza-17-cyclopropylmethyl-4,5α-epoxy-6β-hydroxy-3-methoxy-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-6α,14α-ethanomorphinan-7β-carboxylate (64b)



アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60% in oil, 22.5 mg, 0.56 mmol) の THF (2.0 mL) 懸濁液に、氷冷下、クロロ酢酸エチル (61.3 μL, 0.57 mmol) を加え、10 分間攪拌した。反応液に、60 (50 mg, 0.11 mmol) の THF (2.0 mL) 溶液を加え、室温で 27 時間攪拌した。反応液に 3 M 塩酸を加えて、酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加え pH10 とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (ヘキサン/酢酸エチル/メタノール/25% アンモニア水 = 4/1/0.1/0.01) で分離精製し、6'α-エポキシエステル体 62a (30.9 mg, 52%) と、6'β-エポキシエステル体 62b と環化体 64b の混合物 (18.5 mg, 31%) をそれぞれ無色非晶質として得た。アルゴン雰囲気下、6'α-エポキシエステル体 62a (27.2 mg, 0.062 mmol) のエタノール (3.0 mL) 溶液を 39 時間還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた粗生成物を分取 TLC (クロロホルム/メタノール

ル = 60/1) で分離精製し、表題化合物 64a (27.2 mg, 45%, 2 段階) を無色油状物質として得た。また、アルゴン雰囲気下、6 β -エポキシエステル体 62b と環化体 64b の混合物(18.5 mg, 0.042 mmol) のエタノール (3.0 mL) 溶液を 22 時間還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた粗生成物を分取 TLC (クロロホルム/メタノール = 60/1) で分離精製し、表題化合物 64b (15.9 mg, 27%, 2 段階) を無色非晶質として得た。

64a:

MS (ESI): m/z 523 [M+H]⁺

HR-MS (ESI) Calcd for C₂₇H₃₄F₃N₂O₅ [M+H]⁺: 523.2420. Found: 523.2419.

IR (KBr, cm⁻¹): 3466, 2925, 1728, 1503, 1274, 1143, 1088, 756.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.07-0.13 (m, 2H), 0.47-0.55 (m, 2H), 0.78-0.95 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.34-1.46 (m, 1H), 1.58-1.81 (m, 5H), 2.19-2.43 (m, 4H), 2.66-2.75 (m, 1H), 3.17 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.41-3.56 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.14-4.33 (m, 2H), 4.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.53-4.71 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 3.8, 3.9, 8.8, 14.1, 21.1, 24.7, 29.2, 34.5, 43.2, 47.8 (q, J = 32.1 Hz), 48.3, 55.6, 56.5, 57.2, 59.9, 61.0, 68.3, 72.2, 94.4, 113.8, 119.5, 125.9 (q, J = 279.3 Hz), 128.0, 132.4, 141.9, 146.9, 169.8.

64b:

MS (ESI): m/z 523 [M+H]⁺

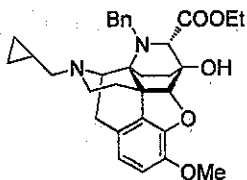
HR-MS (ESI) Calcd for C₂₇H₃₄F₃N₂O₅ [M+H]⁺: 523.2420. Found: 523.2419.

IR (KBr, cm⁻¹): 3501, 2918, 1726, 1504, 1455, 1279, 1137, 757.

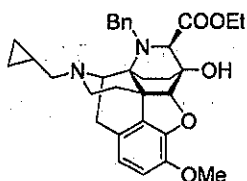
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.08-0.16 (m, 2H), 0.45-0.57 (m, 2H), 0.79-0.94 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.39-1.71 (m, 5H), 2.24-2.38 (m, 4H), 2.64 (dd, J = 5.2, 11.5 Hz, 1H), 2.78 (brs, 1H), 3.10-3.23 (m, 2H), 3.33-3.49 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.22-4.38 (m, 2H), 4.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 3.4, 4.1, 8.9, 14.2, 24.2, 25.9, 26.5, 32.5, 43.8, 47.4, 49.5 (q, J = 30.6 Hz), 55.8, 56.6, 56.6, 59.8, 61.3, 70.3, 72.2, 91.0, 114.2, 119.3, 126.4 (q, J = 283.0 Hz), 127.9, 132.6, 142.0, 146.9, 171.5.

Ethyl 8-aza-8-benzyl-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 α -carboxylate (65a)



Ethyl 8-aza-8-benzyl-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 β -carboxylate (65b)



アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60% in oil, 661 mg, 16.5 mmol) の THF (20 mL) 懸濁液に、氷冷下、クロロ酢酸エチル (1.81 mL, 16.8 mmol) を加え、10 分間攪拌した。反応液に、61 (1.5 g, 3.37 mmol) の THF (5.0 mL) 溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に 3 M 塩酸を加えて、酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸カリウムを加え pH10 とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。アルゴン雰囲気下、残渣のエタノール (20 mL) 溶液を 3 時間還流した。反応液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g, ヘキサン/酢酸エチル/メタノール /25% アンモニア水 = 300/100/10/1) で分離精製し、表題化合物 65a (647 mg, 36%) と 65b (725 mg, 40%) をそれぞれ無色非晶質として得た。

65a:

MS (ESI): m/z 531 [M+H]⁺

HR-MS (ESI): Calcd for C₃₂H₃₉N₂O₅ [M+H]⁺: 531.2859. Found: 531.2842.

IR (KBr, cm⁻¹): 3449, 2962, 1727, 1498, 1454, 799.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.01-0.05 (m, 2H), 0.36-0.43 (m, 2H), 0.73-0.82 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.31-1.42 (m, 1H), 1.62-1.75 (m, 2H), 1.88-2.06 (m, 1H), 2.01 (br s, 1H), 2.25-2.44 (m, 4H), 2.69 (dt, J = 5.6, 12.5 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 5.1, 11.6 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.85-3.96 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.34 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.16-7.30 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 3.5, 4.1, 9.3, 13.7, 21.1, 24.5, 25.3, 35.0, 43.2, 47.4, 48.2, 55.4, 56.5, 57.3, 60.2, 60.4, 64.9, 72.9, 94.9, 113.6, 119.4, 126.7, 127.9, 128.5, 129.2, 132.5,

139.6, 141.8, 147.0, 168.9.

65b:

MS (ESI): m/z 531 $[M+H]^+$

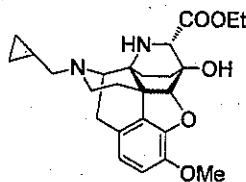
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{32}H_{39}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 531.2859. Found: 531.2864.

IR (KBr, cm^{-1}): 3448, 2911, 1737, 1498, 1454, 700.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.03-0.11 (m, 2H), 0.37-0.47 (m, 2H), 0.74-0.86 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.24-1.38 (m, 1H), 1.51-1.73 (m, 3H), 2.17 (br s, 1H), 2.25-2.43 (m, 4H), 2.87 (dd, $J=5.4, 11.4$ Hz, 1H), 3.14-3.26 (m, 3H), 3.38-3.49 (m, 2H), 3.53-3.66 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.36 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.16-7.30 (m, 3H), 7.52 (d, $J=7.0$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.6, 3.9, 9.4, 13.7, 23.2, 24.3, 26.7, 32.5, 43.7, 47.2, 54.5, 56.6, 56.9, 57.5, 60.4, 60.4, 72.3, 72.9, 91.1, 113.9, 119.2, 127.0, 127.6, 128.2, 130.3, 133.0, 138.9, 141.8, 147.0, 171.9.

Ethyl 8-aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 α -carboxylate (66a)



65a (138.8 mg, 0.26 mmol) の酢酸 (3.0 mL) 溶液に 20% Pd(OH)₂/C (50% wt.) (46 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 24 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後濾液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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 (5 g, クロロホルム→メタノール/クロロホルム = 5/100 gradient) で分離精製し、表題化合物 110 mg (98%) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 441 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{25}H_{33}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 441.2390. Found: 441.2386.

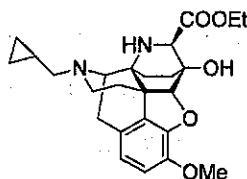
IR (KBr, cm^{-1}): 3423, 2925, 1736, 1500, 779.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.06-0.12 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.68-0.92 (m, 2H), 1.32 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.42-1.72 (m, 3H), 1.79-1.97 (m, 2H), 2.08 (dt, $J=5.7, 13.0$ Hz, 1H), 2.23-2.42 (m, 4H), 2.61 (br s, 1H), 2.75 (dd, $J=5.4, 11.9$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J=18.3$ Hz, 1H),

3.20 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.22-4.32 (m, 2H), 4.40 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 3.8, 3.9, 9.3, 14.2, 20.9, 24.1, 29.2, 35.2, 42.9, 47.1, 53.0, 56.6, 58.6, 60.1, 60.5, 61.4, 71.8, 94.2, 113.9, 119.8, 128.3, 133.3, 142.1, 147.1, 172.6.

Ethyl 8-aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 β -carboxylate (66b)



65a の合成法に従い、65b から表題化合物 164 mg (97%) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

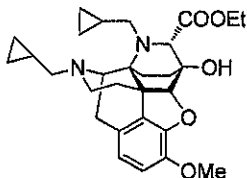
HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441.2390. Found: 441.2397.

IR (KBr, cm^{-1}): 3310, 2924, 1723, 1627, 1599, 1500, 753.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.10-0.14 (m, 2H), 0.46-0.56 (m, 2H), 0.81-0.93 (m, 2H), 1.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.41-1.53 (m, 2H), 1.56-1.76 (m, 2H), 2.26 (dd, $J = 6.8, 12.6$ Hz, 1H), 2.31-2.50 (m, 4H), 2.64-2.71 (m, 1H), 3.11 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.29 (br s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.40 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). ^1H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 3.4, 4.2, 9.4, 14.3, 24.2, 25.1, 29.2, 33.0, 43.1, 46.0, 52.9, 56.8, 58.6, 59.8, 62.1, 63.4, 72.1, 91.9, 114.2, 119.9, 127.9, 134.1, 142.1, 146.6, 173.3.

Ethyl 8-aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 α -carboxylate (67a)



アルゴン雰囲気下、66a (30 mg, 0.068 mmol) のアセトニトリル (10 mL) 溶液にプロモメチルシクロプロパン (338 μL , 3.40 mmol)、ヨウ化ナトリウム (510 mg, 3.40 mmol)、および炭酸カリウム (235 mg, 1.70 mmol) を加え、5 時間半加熱還流した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH9 とし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリ

ウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (メタノール/クロロホルム = 1/20) で分離精製し、表題化合物 29.3 mg (88%) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 495 $[M+H]^+$

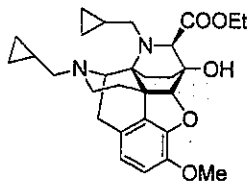
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{29}H_{39}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 495.2859. Found: 495.2859.

IR (KBr, cm^{-1}): 3469, 2935, 1731, 1184, 732.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.02-0.16 (m, 3H), 0.20-0.30 (m, 1H), 0.31-0.41 (m, 1H), 0.41-0.55 (m, 3H), 0.69-0.87 (m, 2H), 1.19-1.41 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.55-1.67 (m, 2H), 1.75 (dt, $J = 7.1, 12.2$ Hz, 1H), 2.13-2.37 (m, 5H), 2.53 (dt, $J = 5.4, 12.4$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 4.8, 11.5$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 6.5, 12.4$ Hz, 1H), 2.86 (dd, $J = 6.9, 12.4$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 18.2$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.04 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.22 (dq, $J = 2.7, 7.1$ Hz, 1H), 4.25 (dq, $J = 2.7, 7.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 2.1, 3.6, 4.1, 5.1, 9.1, 9.9, 14.3, 21.5, 24.5, 27.3, 34.7, 43.2, 48.3, 48.4, 55.3, 56.5, 57.4, 60.3, 60.6, 66.0, 72.8, 95.0, 113.6, 119.3, 128.6, 132.9, 141.7, 147.0, 170.3.

Ethyl 8-aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3-methoxy-6 β -hydroxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 β -carboxylate (67b)



67a の合成法に従い、66b から表題化合物 54.4 mg (97%) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 495 $[M+H]^+$

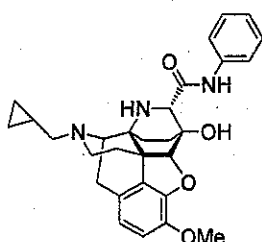
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{29}H_{39}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 495.2859. Found: 495.2881.

IR (KBr, cm^{-1}): 3444, 2913, 1739, 1503, 1444, 947, 732.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.05-0.25 (m, 4H), 0.33-0.56 (m, 4H), 0.63-0.74 (m, 1H), 0.77-0.99 (m, 2H), 1.24-1.30 (m, 1H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.44-1.63 (m, 3H), 1.98-2.08 (m, 1H), 2.18-2.46 (m, 5H), 2.64-2.77 (m, 1H), 2.98 (dd, $J = 6.1, 11.9$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 18.8$ Hz, 1H), 3.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.20-4.32 (m, 2H), 4.76 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 2.4, 3.3, 4.1, 6.6, 9.1, 9.5, 14.3, 23.0, 24.1, 26.6, 32.3, 43.8, 47.0, 53.9, 56.3, 56.6, 56.9, 60.0, 60.8, 71.8, 72.3, 91.4, 113.9, 119.2, 128.2, 133.0, 141.8, 146.9, 173.1.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-6 β -hydroxy-*N*-phenyl-6 α ,14 α -ethano morphinan-7 α -carboxamide (68a)



アルゴン雰囲気下、66a (150 mg, 0.34 mmol) のエタノール/水 (10 mL/5.0 mL) 溶液に、水酸化リチウム・一水和物 (28.6 mg, 0.68 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応液に 1 M 塩酸 (1.0 mL) を加えて減圧濃縮した。残渣の DMF (5.0 mL) 溶液に DMAP (124.8 mg, 1.02 mmol) とアニリン (93 μL , 1.02 mmol)、EDCI (456.9 mg, 2.38 mmol)、HOBt (322.1 mg, 2.38 mmol) を加え、60 $^\circ\text{C}$ で 1 時間攪拌した。反応液に精製水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を精製水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (メタノール/クロロホルム = 1/40) で分離精製し、表題化合物 146 mg (88%) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$

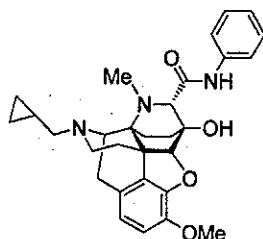
HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 488.2549. Found: 488.2536.

IR (KBr, cm^{-1}): 3328, 2925, 1656, 1600, 1525, 1444, 1205, 755.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.11-0.21 (m, 2H), 0.51-0.61 (m, 2H), 0.77-0.99 (m, 2H), 1.26 (dt, $J = 5.7, 13.0$ Hz, 1H), 1.35-1.46 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.89 (dd, $J = 2.7, 13.6$ Hz, 1H), 2.05 (dt, $J = 5.7, 13.2$ Hz, 1H), 2.30-2.48 (m, 4H), 2.77 (dd, $J = 5.2, 12.0$ Hz, 1H), 3.09-3.20 (m, 2H), 3.56 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.43 (br s, 1H), 6.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 10.55 (br s, 1H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 3.6, 4.2, 9.4, 21.9, 24.3, 28.4, 35.0, 42.7, 46.9, 52.3, 57.1, 58.7, 59.1, 60.1, 71.8, 94.6, 115.2, 119.7, 119.9, 124.9, 127.5, 129.1, 133.2, 136.8, 142.3, 147.5, 172.4.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-6 β -hydroxy-8-methyl-N-phenyl-6 α ,
14 α -ethanomorphinan-7 α -carboxamide (69a)



アルゴン雰囲気下、59a (20 mg, 0.044 mmol) のエタノール/水 (2.0 mL/1.0 mL) 溶液に、水酸化リチウム・一水和物 (6.0 mg, 0.13 mmol) を加え、30 分間加熱還流した。反応液に 1 M 塩酸 (1.0 mL) を加えて減圧濃縮した。残渣の DMF (1.0 mL) 溶液に DMAP (11 mg, 0.088 mmol) とアニリン (40 μ L, 0.44 mmol)、EDCI (9.0 mg, 0.48 mmol)、HOBt (18 mg, 0.13 mmol) を加え、室温で 15 分攪拌した。反応液に精製水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を精製水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (メタノール/クロロホルム = 1/50) で分離精製し、表題化合物 20.2 mg (91%) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 502 $[M+H]^+$

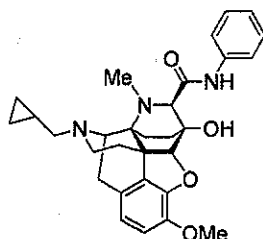
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{30}H_{36}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 502.2706. Found: 502.2725.

IR (KBr, cm^{-1}): 3376, 2924, 1664, 1600, 1523, 1500, 1441, 755.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.10-0.17 (m, 2H), 0.52-0.59 (m, 2H), 0.85-1.05 (m, 2H), 1.21-1.36 (m, 2H), 1.49-1.64 (m, 1H), 1.77 (dd, $J = 2.6, 13.4$ Hz, 1H), 2.15 (dt, $J = 5.5, 12.8$ Hz, 1H), 2.30-2.54 (m, 4H), 2.81 (dd, $J = 6.0, 11.8$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.53 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 9.57 (br s, 1H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.8, 4.3, 9.1, 21.7, 24.9, 31.9, 35.3, 42.0, 42.8, 48.3, 55.7, 56.8, 58.2, 60.1, 71.6, 71.7, 94.9, 114.6, 119.2, 119.9, 124.8, 127.9, 129.0, 133.7, 136.9, 142.1, 146.7, 170.0.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-6 β -hydroxy-8-methyl-*N*-phenyl-6 α ,
14 α -ethanomorphinan-7 β -carboxamide (69b)



アルゴン雰囲気下、59b (30 mg, 0.066 mmol) のエタノール/水 (4.0 mL/1.0 mL) 溶液に、水酸化リチウム・一水和物 (2.8 mg, 0.066 mmol) を加え、30 分間加熱還流した。反応液に 1 M 塩酸 (1.0 mL) を加えて減圧濃縮した。残渣の DMF (1.0 mL) 溶液に DMAP (46.2 mg, 0.38 mmol) とアニリン (11.5 mL, 0.13 mmol)、EDCI (24.2 mg, 0.13 mmol) を加え、40 °C で 16 時間攪拌した。反応液に精製水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を精製水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (25% アモニア水/メタノール/クロロホルム = 1/10/40) で分離精製し、表題化合物 9.6 mg (30%) を無色非晶質として得た。

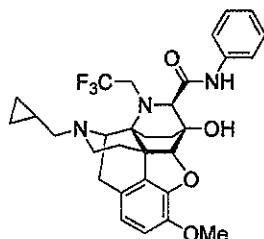
MS (ESI): m/z 502 [M+H]⁺

HR-MS (ESI): Calcd for C₃₀H₃₆N₃O₄ [M+H]⁺: 502.2706. Found: 502.2705.

IR (KBr, cm⁻¹): 3285, 2925, 1638, 1598, 1519, 1421, 761.

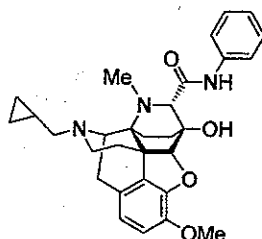
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.15-0.27 (m, 2H), 0.53-0.65 (m, 2H), 0.69-0.80 (m, 1H), 0.84-1.02 (m, 1H), 1.33-1.45 (m, 1H), 1.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 1.62-1.87 (m, 2H), 2.16 (br s, 1H), 2.24-2.44 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.70 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.15 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 10.4 (br s, 1H).

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-*N*-phenyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 β -carboxamide (70b)



アルゴン雰囲気下、64b (79.9 mg, 0.15 mmol) のエタノール/水 (5.0 mL/2.0 mL) 溶液に、水酸化リチウム一水和物 (12.8 mg, 0.31 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応液に 2 M

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-6 β -hydroxy-8-methyl-N-phenyl-6 α ,
14 α -ethanomorphinan-7 α -carboxamide (69a)



アルゴン雰囲気下、59a (20 mg, 0.044 mmol) のエタノール/水 (2.0 mL/1.0 mL) 溶液に、水酸化リチウム・一水和物 (6.0 mg, 0.13 mmol) を加え、30 分間加熱還流した。反応液に 1 M 塩酸 (1.0 mL) を加えて減圧濃縮した。残渣の DMF (1.0 mL) 溶液に DMAP (11 mg, 0.088 mmol) とアニリン (40 μ L, 0.44 mmol)、EDCI (9.0 mg, 0.48 mmol)、HOBT (18 mg, 0.13 mmol) を加え、室温で 15 分攪拌した。反応液に精製水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を精製水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (メタノール/クロロホルム = 1/50) で分離精製し、表題化合物 20.2 mg (91%) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 502 $[M+H]^+$

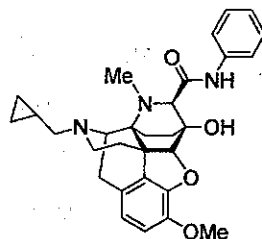
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{30}H_{36}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 502.2706. Found: 502.2725.

IR (KBr, cm^{-1}): 3376, 2924, 1664, 1600, 1523, 1500, 1441, 755.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.10-0.17 (m, 2H), 0.52-0.59 (m, 2H), 0.85-1.05 (m, 2H), 1.21-1.36 (m, 2H), 1.49-1.64 (m, 1H), 1.77 (dd, $J=2.6, 13.4$ Hz, 1H), 2.15 (dt, $J=5.5, 12.8$ Hz, 1H), 2.30-2.54 (m, 4H), 2.81 (dd, $J=6.0, 11.8$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.47 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.53 (s, 1H), 6.55 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 9.57 (br s, 1H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.8, 4.3, 9.1, 21.7, 24.9, 31.9, 35.3, 42.0, 42.8, 48.3, 55.7, 56.8, 58.2, 60.1, 71.6, 71.7, 94.9, 114.6, 119.2, 119.9, 124.8, 127.9, 129.0, 133.7, 136.9, 142.1, 146.7, 170.0.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-6 β -hydroxy-8-methyl-*N*-phenyl-6 α ,
14 α -ethanomorphinan-7 β -carboxamide (69b)



アルゴン雰囲気下、59b (30 mg, 0.066 mmol) のエタノール/水 (4.0 mL/1.0 mL) 溶液に、水酸化リチウム・一水和物 (2.8 mg, 0.066 mmol) を加え、30 分間加熱還流した。反応液に 1 M 塩酸 (1.0 mL) を加えて減圧濃縮した。残渣の DMF (1.0 mL) 溶液に DMAP (46.2 mg, 0.38 mmol) とアニリン (11.5 mL, 0.13 mmol)、EDCI (24.2 mg, 0.13 mmol) を加え、40 °C で 16 時間攪拌した。反応液に精製水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を精製水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (25% アモンニア水/メタノール/クロロホルム = 1/10/40) で分離精製し、表題化合物 9.6 mg (30%) を無色非晶質として得た。

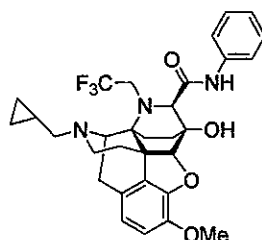
MS (ESI): m/z 502 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{30}H_{36}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 502.2706. Found: 502.2705.

IR (KBr, cm^{-1}): 3285, 2925, 1638, 1598, 1519, 1421, 761.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.15-0.27 (m, 2H), 0.53-0.65 (m, 2H), 0.69-0.80 (m, 1H), 0.84-1.02 (m, 1H), 1.33-1.45 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.62-1.87 (m, 2H), 2.16 (br s, 1H), 2.24-2.44 (m, 2H), 2.49-2.51 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.70 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.15 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.31 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 10.4 (br s, 1H).

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-*N*-phenyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 β -carboxamide (70b)



アルゴン雰囲気下、64b (79.9 mg, 0.15 mmol) のエタノール/水 (5.0 mL/2.0 mL) 溶液に、水酸化リチウム一水和物 (12.8 mg, 0.31 mmol) を加え、3 時間加熱還流した。反応液に 2 M

塩酸を加えて減圧濃縮した。残渣のメタノール (5.0 mL) 溶液に DMT-MM (84 mg, 0.30 mmol) とアニリン (343.5 μ L, 3.77 mmol) を加え、50 $^{\circ}$ C で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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 (5 g, クロロホルム \rightarrow メタノール/クロロホルム = 1/50 gradient) および分取 TLC (メタノール/クロロホルム = 1/50) で分離精製し、表題化合物 21 mg (24%) を無色非晶質として得た。

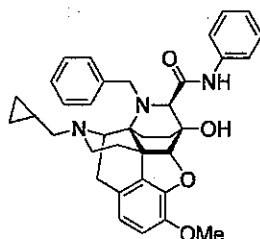
MS (ESI): m/z 570 $[M+H]^+$

HRMS (ESI): Calcd for $C_{31}H_{35}F_3N_3O_4$ $[M+H]^+$: 570.2580. Found: 570.2585.

IR (KBr, cm^{-1}): 3370, 2921, 1656, 1600, 1534, 1149, 1052, 760.

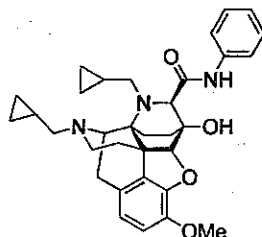
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.14-0.25 (m, 2H), 0.50-0.64 (m, 2H), 0.82-0.99 (m, 2H), 1.41-1.84 (m, 4H), 2.27-2.51 (m, 5H), 2.67-2.79 (m, 1H), 3.11-3.26 (m, 2H), 3.38 (s, 1H), 3.47 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.53-3.70 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 5.53 (br s, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 9.77 (br s, 1H).

8-Aza-8-benzyl-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3-methoxy-6 β -hydroxy-*N*-phenyl-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 β -carboxamide (71b)



アルゴン雰囲気下、65b (200 mg, 0.38 mmol) のエタノール/水 (10 mL/5.0 mL) 溶液に、水酸化リチウム一水和物 (31.6 mg, 0.75 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。反応液に 3 M 塩酸を加えて減圧濃縮した。残渣のメタノール (10 mL) 溶液に DMT-MM (312.9 mg, 1.13 mmol) とアニリン (343.5 μ L, 3.77 mmol) を加え、50 $^{\circ}$ C で 3.5 時間攪拌した。反応液にさらに DMT-MM (500mg, 1.81 mmol) 加え、50 $^{\circ}$ C でさらに 1.5 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣のクロロホルム (10 mL) 溶液に無水安息香酸 (4.5 g, 19.9 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液に 2 M 塩酸を加え、ジエチルエーテルで抽出した。水層に炭酸カリウムを加え、クロロホルムで再度抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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を試みたが、完全に精製できなかったため、更なる精製は行わず次の反応に使用した。

8-Aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3-methoxy-6 β -hydroxy-*N*-phenyl-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 β -carboxamide (72b)



70b の合成法に従い 67b から表題化合物 34.2 mg (58%) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 542 [M+H]⁺

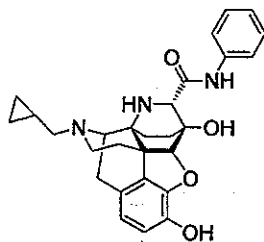
HR-MS (ESI): C₃₃H₄₀N₃O₄ [M+H]⁺: 542.3019. Found: 542.3033.

IR (KBr, cm⁻¹): 3374, 2923, 1655, 1600, 1529, 756.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.13-0.26 (m, 4H), 0.37-0.63 (m, 4H), 0.69-0.79 (m, 1H), 0.82-1.05 (m, 2H), 1.35-1.47 (m, 1H), 1.52-1.60 (m, 1H), 1.63-1.79 (m, 2H), 2.25-2.50 (m, 5H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.61-2.70 (m, 1H), 2.72-2.81 (m, 1H), 3.15 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.42 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 5.71 (br s, 1H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 10.6 (br s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 3.6, 3.9, 4.1, 5.4, 9.4, 10.2, 22.6, 24.2, 24.5, 33.7, 43.5, 46.6, 55.5, 56.2, 57.0, 57.8, 60.3, 69.2, 72.6, 91.8, 115.0, 119.1, 119.3, 124.7, 127.4, 129.3, 132.7, 136.9, 142.2, 147.0, 172.4.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-*N*-phenyl-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 α -carboxamide (73a)



SYK-75 の合成法に従い、68a から表題化合物 22 mg (quant.) およびその塩酸塩 (SYK-436) を得た。

73a:

MS (ESI): m/z 474 [M+H]⁺

HR-MS (ESI): Calcd for C₂₈H₃₂N₃O₄ [M+H]⁺: 474.2393. Found: 474.2405.

IR (KBr, cm^{-1}): 3319, 2924, 1656, 1600, 1528, 1445, 754

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.11-0.20 (m, 2H), 0.50-0.59 (m, 2H), 0.79 (dt, $J = 2.7, 12.0$ Hz, 1H), 0.86-0.98 (m, 1H), 1.26-1.62 (m, 3H), 1.76 (dd, $J = 2.3, 13.2$ Hz, 1H), 2.21 (dt, $J = 5.6, 13.1$ Hz, 1H), 2.30-2.48 (m, 4H), 2.79 (dd, $J = 5.2, 11.7$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H). 4H 観測されず

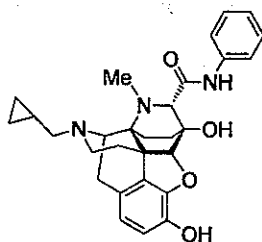
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 4.3, 4.6, 10.2, 22.5, 25.1, 29.6, 36.0, 44.1, 53.8, 60.3, 60.9, 61.2, 73.1, 79.5, 95.5, 118.5, 121.1, 121.3, 125.7, 127.8, 129.9, 134.4, 138.7, 140.0, 147.3, 173.9.

SYK-436:

mp (dec.): 223-225 $^\circ\text{C}$

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2.8\text{H}_2\text{O}$: C, 56.34; H, 6.52; N, 7.04. Found: C, 56.47; H, 6.47; N, 6.85.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-8-methyl-*N*-phenyl-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 α -carboxamide (74a)



SYK-75 の合成法に従い、69a から表題化合物 14.7 mg (76%) およびその塩酸塩 (SYK-374) を得た。

74a:

MS (ESI): m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 488.2549. Found: 488.2533.

IR (KBr, cm^{-1}): 3310, 2921, 1664, 1600, 1523, 1500, 1443, 755.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.12-0.20 (m, 2H), 0.46-0.59 (m, 2H), 0.64-0.74 (m, 1H), 0.85-0.99 (m, 1H), 1.27-1.42 (m, 1H), 1.58-1.67 (m, 1H), 1.79-2.02 (m, 2H), 2.28-2.47 (m, 5H), 2.61 (s, 3H), 2.64-2.70 (m, 1H), 3.14 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz,

1H), 7.10 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J=7.4$ Hz, 2H). 3H 観測されず

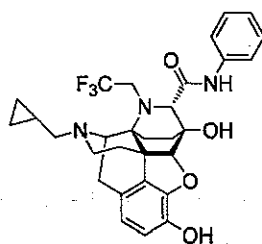
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 3.9, 5.0, 9.7, 21.4, 25.0, 25.7, 35.3, 36.3, 45.0, 57.2, 57.6, 60.9, 71.8, 73.3, 79.5, 95.9, 118.4, 120.6, 121.6, 125.4, 128.3, 129.7, 133.9, 139.6, 139.7, 147.4, 169.8.

SYK-374:

mp (dec.): 229-231 °C

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 0.1\text{H}_2\text{O}$: C, 62.14; H, 6.29; N, 7.50. Found: C, 62.18; H, 6.61; N, 7.18.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-*N*-phenyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 α -carboxamide (75a)



68a および SYK-75 の合成法に従い、70a から表題化合物 3.8 mg (64a からの 2 段階収率 11%) およびその塩酸塩 (SYK-437) を得た。

75a:

MS (ESI): m/z 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI): Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 556.2423. Found: 556.2418.

IR (film, cm^{-1}): 3312, 2925, 1660, 1601, 1537, 1147, 755.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.15-0.23 (m, 2H), 0.51-0.64 (m, 2H), 0.82-0.97 (m, 2H), 1.43-1.81 (m, 5H), 2.28-2.50 (m, 5H), 2.69-2.79 (m, 1H), 3.08-3.24 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.45-3.51 (m, 1H), 3.53-3.76 (m, 1H), 4.41 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 5.83 (br s, 1H), 6.56 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 9.80 (br s, 1H).

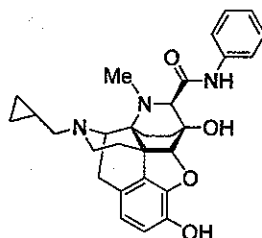
SYK-437:

mp (dec.): 206-208 °C.

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 4.1\text{H}_2\text{O}$: C, 54.11; H, 6.24; N, 6.31. Found: C, 54.35; H,

6.09; N, 5.99.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-8-methyl-N-phenyl-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 β -carboxamide (74b)



SYK-75 の合成法に従い、69b から表題化合物 8.4 mg (91%) およびその塩酸塩 (SYK-454) を得た。

74b:

MS (ESI): m/z 488 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{29}H_{34}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 488.2549. Found: 488.2534.

IR (KBr, cm^{-1}): 3238, 2925, 1638, 1599, 1524, 1444, 1318, 754.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.22-0.34 (m, 2H), 0.53-0.62 (m, 1H), 0.65-0.79 (m, 2H), 0.94-1.03 (m, 1H), 1.26-1.41 (m, 2H), 1.48-1.61 (m, 2H), 1.83-1.94 (m, 1H), 2.23-2.47 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.54-2.68 (m, 2H), 2.75 (dd, $J = 5.0, 13.1$ Hz, 1H), 3.12 (s, 1H), 3.19 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 6.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H). 3H 観測されず

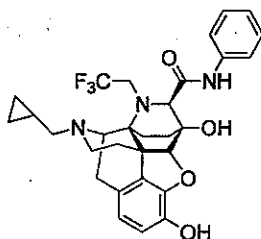
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 2.7, 6.1, 9.2, 22.3, 24.6, 26.1, 34.0, 37.9, 45.8, 47.8, 55.5, 58.7, 60.1, 71.7, 74.0, 92.7, 118.8, 120.8, 123.4, 126.4, 127.3, 129.8, 133.1, 138.5, 140.1, 147.1, 174.2.

SYK-454:

mp (dec.): 225–227 °C

Anal. Calcd for $C_{29}H_{33}N_3O_4 \cdot 2HCl \cdot 4.3H_2O$: C, 54.60; H, 6.89; N, 6.59. Found: C, 54.42; H, 6.67; N, 6.48.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-*N*-phenyl-8-(2,2,2-trifluoroethyl)-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 β -carboxamide (75b)



SYK-75 の合成法に従い、70b から表題化合物 21 mg (定量的) およびその塩酸塩 (SYK-468) を得た

76b:

MS (ESI): m/z 556 [M+H]⁺

HRMS (ESI): Calcd for C₃₀H₃₃F₃N₃O₄ [M+H]⁺: 556.2423. Found: 556.2434.

IR (KBr, cm⁻¹): 3315, 2923, 1661, 1601, 1534, 1147, 755.

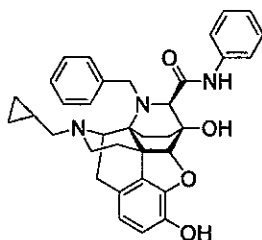
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.12-0.24 (m, 2H), 0.46-0.60 (m, 2H), 0.83-0.98 (m, 2H), 1.38-1.50 (m, 2H), 1.53-1.72 (m, 2H), 2.29-2.45 (m, 4H), 2.71 (dd, J = 5.4, 11.5 Hz, 1H), 3.09 (dt, J = 5.9, 12.8 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.50-3.63 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.67-3.78 (m, 1H), 4.57 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3H 観測されず

SYK-468:

mp (dec.): 208-210 °C.

Anal. Calcd for C₃₀H₃₂F₃N₃O₄·HCl·2.4H₂O: C, 56.72; H, 6.00; N, 6.61. Found: C, 56.71; H, 6.01; N, 6.49.

8-Aza-8-benzyl-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-*N*-phenyl-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 β -carboxamide (76b)



SYK-75 の合成法に従い、71b から表題化合物 55.4 mg (65b からの 2 段階収率 81%) およびその塩酸塩 (SYK-453) を得た。

76b:

MS (ESI): m/z 564 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): $C_{35}H_{38}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 564.2862. Found: 564.2878.

IR (KBr, cm^{-1}): 3327, 1648, 1601, 1528, 1500, 754.

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0.01-0.12 (m, 2H), 0.31-0.47 (m, 2H), 0.62-0.87 (m, 2H), 1.19-1.47 (m, 3H), 1.59-1.74 (m, 1H), 2.20-2.36 (m, 4H), 2.76-2.85 (m, 1H), 3.08 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 3.15-3.35 (m, 2H), 3.43-3.58 (m, 2H), 4.24 (d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 5.14 (br s, 1H), 6.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.84-6.96 (m, 2H), 7.02-7.21 (m, 6H), 7.53 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 9.00 (br s, 1H), 9.11 (br s, 1H).

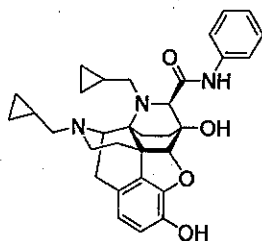
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 3.6, 3.7, 9.2, 22.8, 23.7, 26.0, 32.5, 43.3, 46.4, 54.4, 56.3, 57.5, 59.6, 71.4, 74.2, 90.2, 117.0, 118.6, 119.3, 122.8, 126.0, 126.4, 127.3, 128.0, 129.7, 132.8, 138.3, 138.5, 139.4, 145.9, 169.9.

SYK-453:

mp (dec.): 228-230 °C

Anal. Calcd for $C_{35}H_{37}N_3O_4 \cdot 2HCl \cdot 2.1H_2O$: C, 62.33; H, 6.46; N, 6.23. Found: C, 62.36; H, 6.47; N, 6.30.

8-Aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-*N*-phenyl-6 α ,14 α -ethanomorphan-7 β -carboxamide (77b)



SYK-75 の合成法に従い、72b から表題化合物 25.3 mg (76%) およびその塩酸塩 (SYK-472) を得た。

77b:

MS (ESI): m/z 528 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{32}H_{38}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 528.2862. Found: 528.2877.

IR (KBr, cm^{-1}): 3257, 1655, 1600, 1528, 1316, 1032, 755.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.19-0.33 (m, 4H), 0.44-0.54 (m, 2H), 0.55-0.81 (m, 3H), 0.88-1.03 (m, 1H), 1.15-1.42 (m, 2H), 1.48-1.63 (m, 2H), 1.83 (td, $J=6.8, 12.1$ Hz, 1H),

2.03-2.16 (m, 1H), 2.28-2.56 (m, 2H), 2.60-2.80 (m, 2H), 3.19 (d, $J=18.8$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J=5.1, 12.3$ Hz, 1H), 3.29-3.38 (m, 4H), 4.32 (s, 1H), 6.52 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J=7.5$ Hz, 2H). 3H 観測されず

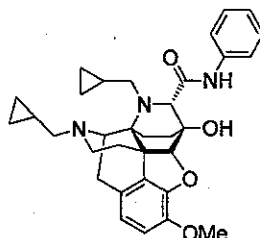
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 3.0, 3.1, 5.7, 6.5, 9.5, 10.1, 23.2, 24.9, 26.0, 34.1, 45.5, 56.1, 56.2, 59.3, 60.4, 70.8, 73.9, 78.9, 79.2, 79.4, 79.5, 92.5, 118.7, 120.6, 122.2, 126.1, 129.9, 133.4, 138.4, 140.0, 146.8, 174.4

SYK-472:

mp (dec.): 220–222 °C

Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3.1\text{H}_2\text{O}$: C, 58.55; H, 6.94; N, 6.40. Found: C, 58.53; H, 6.95; N, 6.29.

8-Aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3-methoxy-6 β -hydroxy-*N*-phenyl-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7 α -carboxamide (72a)



67a の合成法に従い 68a から表題化合物 21.1 mg (71%) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 542.3019. Found: 542.3000.

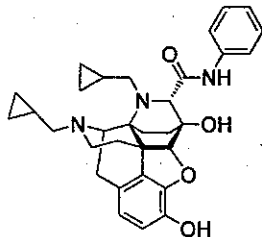
IR (KBr, cm^{-1}): 3402, 2928, 1656, 1600, 1526, 1499, 1441, 1058, 755.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.10-0.25 (m, 4H), 0.39-0.61 (m, 4H), 0.79-0.93 (m, 2H), 1.09-1.18 (m, 1H), 1.30-1.57 (m, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 2.20 (td, $J=5.6, 12.9$ Hz, 1H), 2.29 (dd, $J=6.9, 12.7$ Hz, 1H), 2.35-2.52 (m, 3H), 2.58 (dd, $J=6.6, 13.8$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J=4.6, 11.9$ Hz, 1H), 3.17-3.26 (m, 2H), 3.46 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.55 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 4.78 (dd, $J=7.7, 13.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 9.99 (br s, 1H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 3.6, 3.8, 4.5, 5.5, 9.1, 12.7, 22.0, 25.4, 32.8, 34.8, 42.6, 47.8, 56.0, 56.4, 59.4, 60.2, 61.5, 71.7, 72.4, 94.6, 114.7, 119.0, 119.4, 124.6, 127.6, 129.1, 134.0,

137.0, 142.1, 146.5, 171.6.

**8-Aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-*N*-phenyl-6 α ,14 α -ethano
morphinan-7 α -carboxamide (77a)**



SYK-75 の合成法に従い、72a から表題化合物 9.2 mg (45%) およびその塩酸塩 (SYK-473) を得た。

77a:

MS (ESI): m/z 528 [M+H]⁺

HR-MS (ESI): Calcd for C₃₂H₃₈N₃O₄ [M+H]⁺: 528.2862. Found: 528.2858.

IR (KBr, cm⁻¹): 3337, 2921, 1656, 1600, 1526, 1443, 1313, 1240, 1030, 755.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.05-0.24 (m, 4H), 0.30-0.57 (m, 4H), 0.79-1.00 (m, 3H), 1.26-1.42 (m, 1H), 1.54-1.80 (m, 3H), 2.25-2.56 (m, 5H), 2.70-2.85 (m, 2H), 3.15 (d, J = 18.2 Hz, 1H), 3.34-3.52 (m, 2H), 3.76 (s, 1H), 4.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J =7.5 Hz, 2H). 3H 観測されず

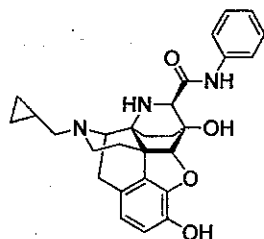
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 3.8, 4.3, 4.8, 5.7, 10.1, 11.9, 20.9, 21.9, 25.7, 29.8, 36.3, 44.5, 57.2, 59.3, 61.4, 71.0, 73.5, 79.5, 95.9, 118.2, 120.4, 121.2, 125.1, 128.4, 129.8, 134.4, 139.6, 139.6, 147.3, 171.1.

SYK-473:

mp (dec.): 226–228 °C

Anal. Calcd for C₃₂H₃₇N₃O₄·2HCl·4.0H₂O: C, 57.14; H, 7.04; N, 6.25. Found: C, 57.06; H, 6.99; N, 6.22.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-*N*-phenyl-6 α ,14 α -ethano
morphinan-7 β -carboxamide (73b)



66a および SYK-75 の合成法に従い、76b から表題化合物 29.5 mg (定量的) およびその塩
酸塩 (SYK-467) を得た。

73b:

MS (ESI): m/z 474 [M+H]⁺

HR-MS (ESI): Calcd for C₂₈H₃₂N₃O₄ [M+H]⁺: 474.2393. Found: 474.2377.

IR (KBr, cm⁻¹): 3275, 2925, 1636, 1600, 1534, 1321, 755.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.12-0.25 (m, 2H), 0.48-0.64 (m, 2H), 0.85-1.01 (m, 2H),
1.41-1.56 (m, 3H), 1.59-1.71 (m, 1H), 2.28-2.44 (m, 3H), 2.49-2.68 (m, 2H), 2.70-2.79 (m,
1H), 3.14 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 6.51 (d, J
= 8.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 2H),
7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H). 4H 観測されず

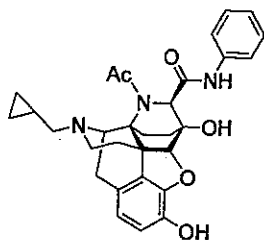
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 3.9, 5.0, 9.9, 25.0, 26.3, 30.8, 33.8, 44.6, 47.0, 54.5, 59.8,
60.9, 63.7, 73.1, 92.4, 118.5, 121.1, 121.7, 125.7, 127.5, 129.9, 134.4, 139.1, 140.0, 146.9,
172.3.

SYK-467:

mp (dec.): 227-229 °C

Anal. Calcd for C₂₈H₃₁N₃O₄·2HCl·3.8H₂O: C, 54.69; H, 6.65; N, 6.83. Found: C, 54.72; H,
6.54; N, 6.67.

8-Acetyl-8-aza-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-*N*-phenyl-6 α ,14 α -ethano
morphinan-7 β -carboxamide (78b)



アルゴン雰囲気下、78b (14.4 mg, 0.030 mmol) の無水酢酸 (3.0 mL) 溶液にピリジン (100 μ L, 1.24 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 mL) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で20分間攪拌した。反応液をクロロホルムで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を、分取 TLC (メタノール/クロロホルム = 10/1) で分離精製し、表題化合物 14.7 mg (94%) を無色非晶質として得た。このメタノール (1.0 mL) 溶液に安息香酸 (3.4 mg) を加えて塩化し、表題化合物の安息香酸塩 (SYK-469) を得た。

78b:

MS (ESI): m/z 516 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{30}H_{34}N_3O_5$ $[M+H]^+$: 516.2499. Found: 516.2515.

IR (KBr, cm^{-1}): 3270, 1675, 1637, 1600, 1548, 1499, 1445, 1384, 1325, 1035, 756.

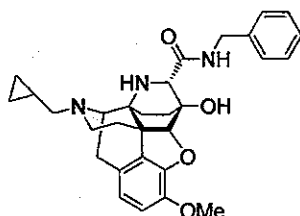
1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.11-0.37 (m, 2H), 0.45-0.77 (m, 2H), 0.80-1.24 (m, 2H), 1.41-1.87 (m, 5H), 2.07-2.73 (m, 7H), 2.76-3.12 (m, 3H), 3.20-3.29 (m, 1H), 4.43-4.67 (m, 1H), 6.55 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.07-7.20 (m, 1H), 7.35 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=7.8$ Hz, 2H). 3H 観測されず

SYK-469:

mp (dec.): 192–194 $^{\circ}C$

Anal. Calcd for $C_{30}H_{33}N_3O_5 \cdot C_6H_5CO_2H \cdot 3.3H_2O$: C, 63.74; H, 6.59; N, 6.03. Found: C, 63.60; H, 6.44; N, 6.33.

8-Aza-*N*-benzyl-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphan-7 α -carboxamide (79a)



アルゴン雰囲気下、ベンジルアミン (42.5 μ L, 0.39 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液に、-78 $^{\circ}$ C で *n*-BuLi の 1.59 M ヘキサン溶液 (201 μ L, 0.32 mmol) を滴下し、10 分間攪拌した。反応液に、66a (28.6 mg, 0.065 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (メタノール/クロロホルム = 1/30) で分離精製し、表題化合物 6.9 mg (21%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 502 [M+H]⁺

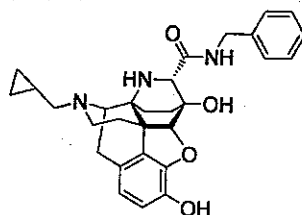
HRMS (ESI): Calcd for C₃₀H₃₆N₃O₄ [M+H]⁺: 502.2706. Found: 502.2710.

IR (film, cm⁻¹): 3320, 2925, 1644, 1600, 1524, 1503, 1167, 753.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.03-0.14 (m, 2H), 0.40-0.55 (m, 2H), 0.66-0.89 (m, 2H), 1.13 (dt, J = 5.9, 12.9 Hz, 1H), 1.20-1.37 (m, 1H), 1.39-1.90 (m, 3H), 1.93-2.10 (m, 1H), 2.22-2.40 (m, 4H), 2.73 (dd, J = 5.3, 12.0 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.09 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.50 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.46 (dd, J = 6.6, 15.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.60 (dd, J = 6.6, 15.0 Hz, 1H), 5.68 (br s, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22-7.41 (m, 5H), 8.89 (t, J = 6.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 3.6, 4.1, 9.4, 22.0, 24.2, 28.4, 35.0, 42.7, 43.0, 46.8, 52.2, 57.2, 58.3, 59.0, 60.1, 71.5, 94.7, 115.3, 119.6, 127.0, 127.5, 127.5, 128.7, 133.4, 138.1, 142.3, 147.6, 174.1.

8-Aza-*N*-benzyl-17-cyclopropylmethyl-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-6 α ,14 α -ethanomorphan-7 α -carboxamide (80a)



SYK-75 の合成法に従い、79a から表題化合物 10.9 mg (97%) およびその塩酸塩 (SYK-471) を得た。

80a:

MS (ESI): m/z 488 [M+H]⁺

HRMS (ESI): Calcd for C₂₉H₃₄N₃O₄ [M+H]⁺: 488.2549. Found: 488.2555.

IR (KBr, cm⁻¹): 3315, 2925, 1646, 1526, 1456, 1163, 1030, 699.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.07-0.18 (m, 2H), 0.45-0.54 (m, 2H), 0.67-0.78 (m, 1H), 0.81-0.95 (m, 1H), 1.20-1.38 (m, 2H), 1.44-1.54 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 1H), 2.19 (td, J = 5.6, 13.1 Hz, 1H), 2.29-2.47 (m, 4H), 2.77 (dd, J = 5.1, 11.8 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H). 4H 観測されず

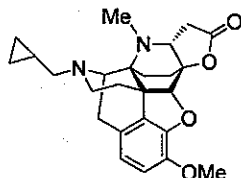
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 4.3, 4.5, 10.1, 22.5, 25.1, 29.5, 35.8, 43.9, 44.2, 53.6, 60.2, 60.2, 61.1, 73.0, 79.5, 95.6, 118.5, 121.1, 127.7, 128.3, 128.5, 129.6, 134.4, 139.9, 140.0, 147.3, 175.9.

SYK-471:

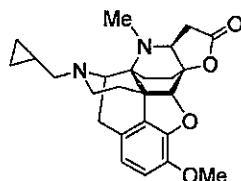
mp (dec.): 200-202 °C.

Anal. Calcd for C₂₉H₃₃N₃O₄·2HCl·3.0H₂O: C, 56.68; H, 6.72; N, 6.84. Found: C, 56.78; H, 6.73; N, 6.79.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-4',5'-dihydro-3-methoxy-8-methyl-6,14-ethanofuro[5',4':6,7]morphinan-2'(3'*H*)-one (84a)



(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-4',5'-dihydro-3-methoxy-8-methyl-6,14-ethanofuro[5',4':6,7]morphinan-2'(3'*H*)-one (84b)



アルゴン雰囲気下、53 (200 mg, 0.54 mmol) のメタノール (5.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (450 mg, 3.26 mmol) と TosMIC (318 mg, 1.63 mmol) を加え、室温で 20 分間攪拌した。反応液に精製水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣のシクロペンチルメチルエーテル (2.0 mL) 溶液に 2 M 塩酸 (4.0 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。冷却した反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。アルゴン雰囲気下、亜鉛末 (345 mg, 5.28 mmol) を THF (2.5 mL) に懸濁し、氷冷下、ブromo酢酸エチル (293 mg, 2.64 mmol) を滴下し、60 °C で攪拌した。溶液が緑色になるのを確認した後、氷冷下、得られた残渣の THF (1.0 mL) 溶液を滴下し、室温で 1 時間半攪拌した。冷却した反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と食塩水を加え、セライトろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。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 (30 g, クロロホルム→メタノール/クロロホルム = 1/10 gradient) と分取 TLC (25% アンモニア水/メタノール/クロロホルム = 1/10/300) で分離精製し、表題化合物 84a (71.9 mg, 32%) 及び 84b (89.9 mg, 40%) をそれぞれ無色非晶質として得た。

84a:

MS (ESI): m/z 423 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{25}H_{31}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 423.2284. Found: 423.2275.

IR (film, cm^{-1}): 2945, 1788, 1503, 1051, 731.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.08-0.21 (m, 2H), 0.43-0.71 (m, 3H), 0.84-0.97 (m, 1H), 1.45-1.57 (m, 1H), 1.66-1.83 (m, 2H), 1.84-1.95 (m, 1H), 2.10-2.33 (m, 3H), 2.36-2.45 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.62-2.77 (m, 3H), 2.82-2.94 (m, 1H), 3.16 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.52 (d, J

= 6.5 Hz, 1H), 3.80 (ddd, $J = 2.1, 8.3, 13.1$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 2.5, 4.9, 8.8, 18.1, 21.2, 23.4, 31.0, 32.8, 35.7, 44.1, 49.9, 54.4, 56.8, 58.3, 59.4, 60.2, 82.1, 92.4, 114.6, 119.5, 128.2, 131.3, 142.0, 147.5, 173.5.

84b:

MS (ESI): m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$

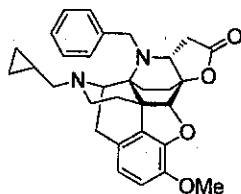
HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 423.2284. Found: 423.2272.

IR (film, cm^{-1}): 2944, 1788, 1501, 951, 729.

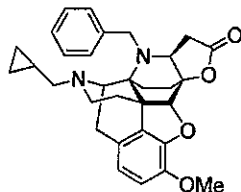
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.07-0.20 (m, 2H), 0.44-0.62 (m, 2H), 0.71-0.84 (m, 1H), 0.85-0.98 (m, 1H), 1.33-1.44 (m, 1H), 1.54-1.63 (m, 1H), 1.70-1.88 (m, 2H), 2.20 (dd, $J = 7.5, 12.8$ Hz, 1H), 2.25-2.37 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.52 (dd, $J = 5.8, 12.8$ Hz, 1H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.64-2.83 (m, 3H), 2.99 (dd, $J = 7.5, 12.9$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.44 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 3.0, 4.6, 8.9, 21.0, 23.7, 23.9, 33.3, 34.6, 35.6, 43.8, 46.9, 55.0, 57.0, 58.5, 59.9, 67.8, 82.9, 91.0, 115.2, 119.6, 127.7, 132.0, 142.1, 147.1, 174.1.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-8-Aza-8-benzyl-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-4',5'-dihydro-3-methoxy-6,14-ethanofuro[5',4':6,7]morphinan-2'(3'*H*)-one (85a)



(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-8-Aza-8-benzyl-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-4',5'-dihydro-3-methoxy-6,14-ethanofuro[5',4':6,7]morphinan-2'(3'*H*)-one (85b)



84a 及び 84b の合成法に従い、61 から表題化合物 85a (258 mg, 23%) 及び 85b (460 mg, 41%) をそれぞれ無色非晶質として得た。

85a:

MS (ESI): m/z 499 [M+H]⁺

HR-MS (ESI): Calcd for C₃₁H₃₅N₂O₄ [M+H]⁺: 499.2597. Found: 499.2595.

IR (film, cm⁻¹): 2934, 1788, 1503, 1049, 734.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.00-0.09 (m, 2H), 0.32-0.47 (m, 2H), 0.69-0.93 (m, 2H), 1.50-1.73 (m, 2H), 1.78-1.94 (m, 2H), 2.01 (dd, J = 7.6, 16.7 Hz, 1H), 2.26-2.41 (m, 4H), 2.46 (dt, J = 2.8, 11.6 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 12.8, 16.7 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 4.5, 11.6 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.50 (dd, J = 7.6, 12.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.98 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20-7.38 (m, 3H), 7.43-7.53 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 3.7, 3.8, 9.1, 18.6, 24.4, 26.2, 32.9, 36.3, 43.3, 50.4, 51.6, 56.7, 56.8, 58.6, 59.9, 60.3, 82.6, 92.3, 114.7, 119.5, 127.0, 128.3, 128.3, 128.4, 131.5, 141.0, 142.0, 147.4, 174.1.

85b:

MS (ESI): m/z 499 [M+H]⁺

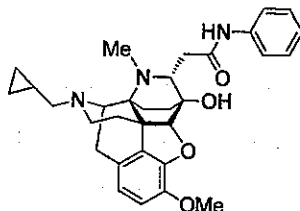
HR-MS (ESI): Calcd for C₃₁H₃₅N₂O₄ [M+H]⁺: 499.2597. Found: 499.2594.

IR (film, cm⁻¹): 2944, 1786, 1501, 952, 732.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.02-0.16 (m, 2H), 0.39-0.54 (m, 2H), 0.78-0.96 (m, 2H), 1.35-1.51 (m, 2H), 1.56-1.71 (m, 1H), 1.71-1.90 (m, 2H), 1.95 (dd, J = 12.7, 17.3 Hz, 1H), 2.27-2.46 (m, 4H), 2.81-3.04 (m, 3H), 3.09 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.19 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22-7.38 (m, 3H), 7.38-7.51 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 3.7, 4.0, 9.4, 22.6, 23.6, 24.4, 33.6, 35.8, 43.2, 47.3, 53.5, 56.7, 57.0, 58.5, 60.3, 66.9, 83.2, 91.0, 115.2, 119.6, 127.6, 127.7, 128.4, 129.3, 131.9, 139.9, 142.0, 147.2, 174.6.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-6-hydroxy-3-methoxy-8-methyl-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-phenylacetamide (86a)



アルゴン雰囲気下、アニリン (110 μ L, 1.21 mmol) のトルエン (1.0 mL) 溶液に、氷冷下、トリメチルアルミニウムの 2.0 M トルエン溶液 (604 μ L, 1.21 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を氷冷し、**64a** (51 mg, 0.12 mmol) のトルエン (1.0 mL) 溶液をゆっくり滴下し、室温で 3.5 時間攪拌した。氷冷下、精製水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (25% アンモニア水/メタノール/クロロホルム = 1/10/200) で分離精製し、表題化合物 19.7 mg (32%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 516 $[M+H]^+$

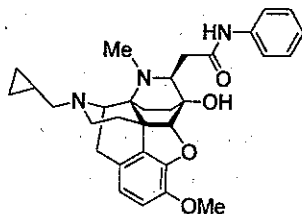
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{31}H_{38}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 516.2862. Found: 516.2869.

IR (film, cm^{-1}): 3303, 1660, 1600, 1499, 755.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.05-0.18 (m, 2H), 0.44-0.60 (m, 2H), 0.63-0.75 (m, 1H), 0.82-0.96 (m, 1H), 1.34-1.62 (m, 3H), 1.62-1.71 (m, 1H), 2.22-2.46 (m, 6H), 2.68-2.83 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.01 (dd, $J = 4.8, 15.4$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.41 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.02-7.11 (m, 1H), 7.24-7.35 (m, 2H), 7.49-7.59 (m, 2H), 8.57 (br s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.7, 4.1, 9.0, 20.6, 24.3, 25.9, 34.5, 34.9, 35.1, 43.3, 47.7, 56.5, 56.6, 57.0, 60.0, 63.1, 72.0, 95.3, 113.7, 119.3, 119.7, 123.9, 128.3, 128.9, 133.2, 138.2, 141.9, 146.8, 171.3.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-6-hydroxy-3-methoxy-8-methyl-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-phenylacetamide (86b)



86a の合成法に従い、**84b** から、無色油状物質として表題化合物 19.2 mg (42%) を得た。

MS (ESI): m/z 516 $[M+H]^+$

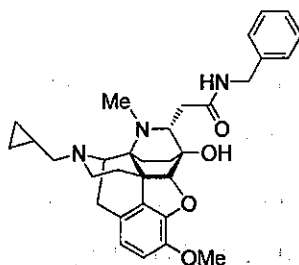
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{31}H_{38}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 516.2862. Found: 516.2850.

IR (film, cm^{-1}): 3303, 1660, 1600, 1499, 731.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.07-0.21 (m, 2H), 0.43-0.69 (m, 3H), 0.83-0.95 (m, 1H), 1.18-1.31 (m, 1H), 1.47-1.63 (m, 2H), 1.70-1.83 (m, 1H), 2.06-2.45 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.52-2.79 (m, 4H), 2.94-3.06 (m, 2H), 3.10-3.15 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 3.46 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.65 (s, 1H), 6.59 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.01-7.11 (m, 1H), 7.23-7.33 (m, 2H), 7.51-7.63 (m, 2H), 8.77 (br s, 1H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 2.6, 4.9, 8.8, 21.0, 23.6, 26.8, 33.4, 35.5, 38.9, 44.3, 46.4, 55.0, 56.5, 57.0, 59.7, 67.5, 72.0, 91.7, 113.9, 119.4, 119.7, 123.8, 128.2, 128.8, 132.6, 138.5, 142.0, 147.0, 171.3.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-6-hydroxy-3-methoxy-8-methyl-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-benzylacetamide (87a)



アルゴン雰囲気下、84a (77.2 mg, 0.165 mmol) のトルエン (3.0 mL) 溶液にベンジルアミン (90.3 μ L, 0.83 mmol) を加え、100 $^{\circ}C$ で13時間攪拌した。反応液を濃縮し、粗生成物を黄色油状物質として得た。得られた粗生成物を分取 TLC (25% アンモニア水/メタノール/クロロホルム=1/10/100) で分離精製し、表題化合物 11.2 mg (13%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 530 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{32}H_{40}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 530.3019. Found: 530.3017.

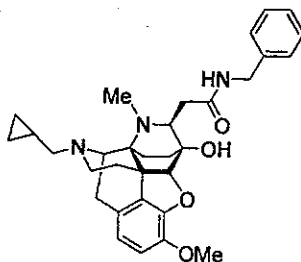
IR (film, cm^{-1}): 3302, 1643, 1499, 1453, 732.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.03-0.19 (m, 2H), 0.42-0.58 (m, 2H), 0.58-0.71 (m, 1H), 0.81-0.94 (m, 1H), 1.18-1.50 (m, 3H), 1.58-1.72 (m, 1H), 2.14-2.47 (m, 5H), 2.56-2.77 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.84 (dd, $J=5.4, 15.5$ Hz, 1H), 3.12 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.37 (s, 1H), 4.40 (dd, $J=5.5, 14.8$ Hz, 1H), 4.48 (dd, $J=5.8, 14.8$ Hz, 1H), 6.31-6.44 (m, 1H), 6.54 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.1$ Hz,

1H), 7.18-7.42 (m, 5H). 1H 観測されず

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 3.6, 4.2, 9.0, 20.5, 24.1, 25.2, 33.5, 34.1, 35.0, 43.5, 43.7, 47.6, 56.3, 56.5, 56.8, 60.0, 62.4, 71.8, 95.6, 113.7, 119.2, 127.2, 127.4, 127.8, 128.4, 128.6, 128.6, 133.2, 138.3, 141.9, 146.9, 172.9.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-6-hydroxy-3-methoxy-8-methyl-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-benzylacetamide (87b)



87a の合成法に従い、84b から表題化合物 43.9 mg (88%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): *m/z* 530 [M+H]⁺

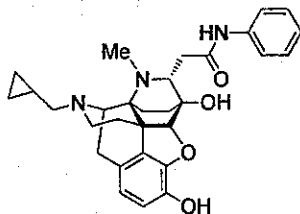
HR-MS (ESI): Calcd for C₃₂H₄₀N₃O₄ [M+H]⁺: 530.3019. Found: 530.3001.

IR (film, cm⁻¹): 3303, 2950, 1643, 1501, 752.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.05-0.17 (m, 2H), 0.39-0.68 (m, 3H), 0.76-0.91 (m, 1H), 1.15-1.30 (m, 1H), 1.41-1.56 (m, 2H), 1.64-1.80 (m, 1H), 2.09 (dd, *J* = 7.9, 12.9 Hz, 1H), 2.17-2.31 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.43 (dd, *J* = 4.2, 14.4 Hz, 1H), 2.48-2.71 (m, 3H), 2.71-3.00 (m, 3H), 3.08 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.40 (dd, *J* = 5.2, 15.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 5.6, 14.8 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.62-6.72 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20-7.39 (m, 5H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 2.4, 4.9, 8.8, 20.9, 23.4, 27.0, 33.3, 35.0, 38.1, 43.7, 44.2, 46.3, 54.9, 56.5, 56.8, 59.5, 67.6, 71.8, 91.9, 113.9, 119.1, 127.0, 127.2, 127.8, 128.2, 128.5, 128.5, 132.7, 138.3, 141.9, 147.1, 173.1.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-3,6-dihydroxy-8-methyl-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-phenylacetamide (88a)



SYK-75 の合成法に従い、86a から表題化合物 10.8 mg (57%) およびその塩酸塩 (SYK-546) を得た。

88a:

MS (ESI): m/z 502 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{30}H_{36}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 502.2706. Found: 502.2694.

IR (film, cm^{-1}): 3253, 1660, 1499, 1321, 755.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.09-0.23 (m, 2H), 0.43-0.72 (m, 3H), 0.81-0.96 (m, 1H), 1.23-1.50 (m, 3H), 1.56-1.74 (m, 2H), 2.23-2.70 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.85 (dd, $J=8.9, 16.0$ Hz, 1H), 2.99 (dd, $J=3.0, 16.2$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J=18.4$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 6.48 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.04-7.13 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.55 (d, $J=7.6$ Hz, 2H). 3H 観測されず

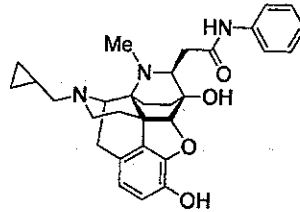
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 3.7, 5.1, 9.3, 21.1, 23.0, 24.9, 32.2, 34.1, 35.8, 45.3, 48.5, 57.2, 57.6, 60.6, 62.2, 72.1, 96.3, 118.5, 120.1, 121.2, 125.1, 127.7, 129.8, 133.7, 139.8, 140.0, 147.5, 174.1.

SYK-546:

mp (dec.): 218-221 $^{\circ}C$

Anal. Calcd for $C_{30}H_{35}N_3O_4 \cdot 2HCl$: C, 62.72; H, 6.49; N, 7.31. Found: C, 62.69; H, 6.78; N, 7.14.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-3,6-dihydroxy-8-methyl-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-phenylacetamide (88b)



SYK-75 の合成法に従い、86b から表題化合物 13.8 mg (74%) およびその塩酸塩 (SYK-547) を得た。

88b:

MS (ESI): m/z 502 [M+H]⁺

HR-MS (ESI): Calcd for C₃₀H₃₆N₃O₄ [M+H]⁺: 502.2706. Found: 502.2712.

IR (film, cm⁻¹): 3291, 1659, 1600, 1444, 755.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.10-0.26 (m, 2H), 0.43-0.70 (m, 3H), 0.82-0.96 (m, 1H), 1.18-1.36 (m, 1H), 1.45-1.59 (m, 2H), 1.80 (dt, $J = 6.8, 12.5$ Hz, 1H), 2.19-2.35 (m, 2H), 2.35-2.47 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.48-2.66 (m, 3H), 2.76 (dt, $J = 5.5, 12.7$ Hz, 1H), 2.91-3.05 (m, 2H), 3.12 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.04-7.13 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H). 3H 観測されず

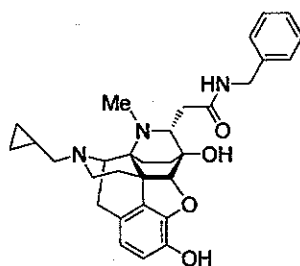
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 3.1, 5.6, 9.4, 21.8, 24.7, 27.2, 34.4, 36.4, 39.8, 45.7, 47.7, 56.2, 58.5, 60.6, 70.2, 72.5, 92.2, 118.4, 120.5, 121.4, 125.1, 127.8, 129.8, 133.7, 139.9, 140.0, 147.3, 174.2.

SYK-547:

mp (dec.): 214-216 °C

Anal. Calcd for C₃₀H₃₅N₃O₄·HCl·1.6H₂O: C, 63.56; H, 6.97; N, 7.41. Found: C, 63.49; H, 6.90; N, 7.29.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-3,6-dihydroxy-8-methyl-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-benzylacetamide (89a)



SYK-75 の合成法に従い、87a から表題化合物 6.2 mg (57%) およびその塩酸塩 (SYK-446) を得た。

89a:

MS (ESI): m/z 516 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{31}H_{38}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 516.2862. Found: 516.2858.

IR (film, cm^{-1}): 3280, 1634, 1455, 1321, 752.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.10-0.23 (m, 2H), 0.43-0.69 (m, 3H), 0.80-1.00 (m, 1H), 1.26-1.45 (m, 3H), 1.54-1.71 (m, 2H), 2.22-2.54 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.56-2.77 (m, 2H), 2.80-2.91 (m, 1H), 3.12 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.39-3.51 (m, 1H), 3.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.36 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.18-7.41 (m, 5H). 3H 観測されず

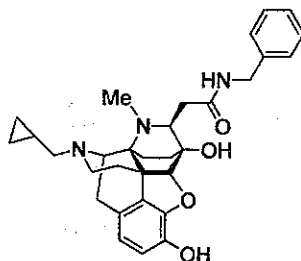
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 3.7, 5.1, 9.4, 21.0, 22.9, 24.8, 32.2, 33.1, 35.8, 44.3, 45.3, 48.5, 57.2, 57.6, 60.6, 62.1, 72.0, 96.3, 118.4, 120.5, 127.7, 128.2, 128.8, 129.5, 133.8, 139.8, 140.1, 147.5, 175.6.

SYK-446:

mp (dec.): 200-202 $^{\circ}C$

Anal. Calcd for $C_{31}H_{37}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 2H_2O$: C, 63.31; H, 7.20; N, 7.14. Found: C, 63.26; H, 7.15; N, 6.89.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-3,6-dihydroxy-8-methyl-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-benzylacetamide (89b)



SYK-75 の合成法に従い、87b から表題化合物 29.9 mg (70%) およびその塩酸塩 (SYK-445) を得た。

89b:

MS (ESI): m/z 516 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{31}H_{38}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 516.2862. Found: 516.2862.

IR (film, cm^{-1}): 3288, 1633, 1456, 1033, 753.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.88-0.22 (m, 2H), 0.40-0.67 (m, 3H), 0.78-0.92 (m, 1H), 1.13-1.26 (m, 1H), 1.39-1.55 (m, 2H), 1.78 (dt, $J = 6.8, 12.4$ Hz, 1H), 2.14-2.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.33-2.45 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.69 (dt, $J = 5.5, 12.6$ Hz, 1H), 2.81-2.93 (m, 2H), 3.08 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15-7.42 (m, 5H). 3H 観測されず

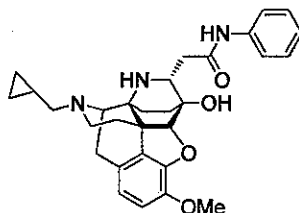
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 3.0, 5.6, 9.5, 21.8, 24.6, 27.3, 34.4, 36.4, 38.9, 44.5, 45.7, 47.7, 56.1, 58.4, 60.6, 70.0, 72.4, 92.3, 118.4, 120.4, 127.8, 128.2, 128.9, 129.5, 129.6, 133.7, 139.9, 147.3, 175.8.

SYK-445:

mp (dec.): 208-212 °C

Anal. Calcd for $C_{31}H_{37}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 1.3H_2O$: C, 65.19; H, 7.28; N, 7.13. Found: C, 65.10; H, 7.00; N, 7.35.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-6-hydroxy-3-methoxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-phenylacetamide (90a)



85a (24.4 mg, 0.049 mmol) の酢酸 (1.0 mL) 溶液に 20% Pd(OH)₂/C (50% wt.) (10 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後濾液を減圧濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。アルゴン雰囲気下、アニリン (44.7 μL, 0.49 mmol) のトルエン溶液 (1.0 mL) に、氷冷下、トリメチルアルミニウムの 2 M トルエン溶液 (245 μL, 0.49 mmol) を加え、室温で 10 分間攪拌した。反応液を氷冷し、得られた残渣のトルエン (1.0 mL) 溶液をゆっくり滴下し、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、精製水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (25% アンモニア水/メタノール/クロロホルム = 1/10/300) で分離精製し、表題化合物 19.8 mg (81%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): *m/z* 502 [M+H]⁺

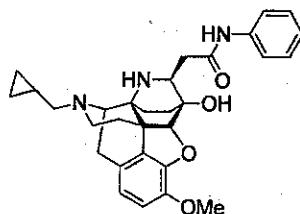
HR-MS (ESI): Calcd for C₃₀H₃₆N₃O₄ [M+H]⁺: 502.2706. Found: 502.2701.

IR (film, cm⁻¹): 3304, 1667, 1599, 1499, 731.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.03-0.17 (m, 2H), 0.45-0.58 (m, 2H), 0.63-0.76 (m, 1H), 0.76-0.91 (m, 1H), 1.17-1.42 (m, 1H), 1.43-1.66 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 1H), 2.04 (dt, *J* = 5.7, 12.6 Hz, 1H), 2.23-2.42 (m, 4H), 2.56-2.74 (m, 2H), 2.79-3.04 (m, 3H), 3.10 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.52 (br s, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.37 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.02-7.11 (m, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 9.09 (br s, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 3.7, 4.0, 9.3, 20.5, 24.1, 28.3, 35.1, 38.6, 43.0, 47.0, 53.2, 54.6, 56.5, 58.4, 60.0, 71.6, 95.1, 113.8, 119.6, 119.9, 123.8, 128.1, 128.9, 133.4, 138.2, 142.1, 147.1, 171.0.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-6-hydroxy-3-methoxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-phenylacetamide (90b)



90a の合成法に従い、85b から表題化合物 31.2 mg (85%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 502 $[M+H]^+$

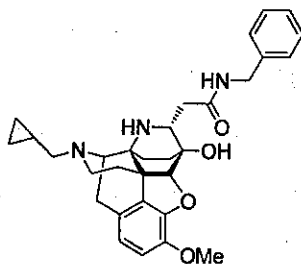
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{30}H_{36}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 502.2706. Found: 502.2702.

IR (film, cm^{-1}): 3309, 1667, 1600, 1498, 732.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.01-0.18 (m, 2H), 0.38-0.56 (m, 2H), 0.71-0.94 (m, 2H), 1.28-1.56 (m, 2H), 1.56-1.73 (m, 2H), 2.06-2.48 (m, 5H), 2.53 (dd, $J = 9.4, 14.2$ Hz, 1H), 2.61-2.77 (m, 1H), 2.85-3.22 (m, 1H), 3.07 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.22-3.59 (m, 2H), 3.59-3.72 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.59 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.99-7.11 (m, 1H), 7.19-7.34 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.92 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.5, 4.1, 9.1, 24.1, 26.4, 29.8, 33.4, 39.4, 43.1, 45.6, 53.2, 56.5, 58.4, 58.8, 59.9, 71.2, 91.8, 113.7, 120.0 (2本), 123.9, 128.1, 128.7, 133.7, 138.3, 142.0, 146.7, 170.6.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-6-hydroxy-3-methoxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-benzylacetamide (91a)



90a の合成法に従い、アニリンの代わりにベンジルアミン (80.3 μ L, 0.73 mmol) を用い、85a から表題化合物 32.5 mg (88%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 516 $[M+H]^+$

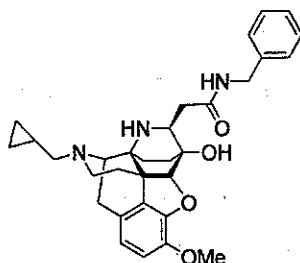
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{31}H_{38}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 516.2862. Found: 516.2851.

IR (film, cm^{-1}): 3303, 2925, 1647, 1499, 701.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.02-0.13 (m, 2H), 0.43-0.53 (m, 2H), 0.64 (dt, $J = 4.0, 12.2$ Hz, 1H), 0.72-0.83 (m, 1H), 1.15-1.30 (m, 1H), 1.39-1.62 (m, 2H), 1.81 (dd, $J = 2.6, 13.4$ Hz, 1H), 2.01-2.12 (m, 1H), 2.21-2.43 (m, 5H), 2.68 (dd, $J = 5.1, 11.9$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 4.2, 14.5$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 3.50-3.56 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.36 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J = 5.4, 14.7$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 5.9, 14.7$ Hz, 1H), 6.37-6.46 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.22-7.39 (m, 5H). 2H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 3.8, 9.4, 20.4, 24.0, 28.6, 35.1, 38.5, 42.9, 43.6, 47.1, 50.5, 53.0, 54.5, 56.6, 58.5, 60.0, 71.5, 95.3, 113.7, 119.7, 127.3, 127.8, 128.2, 128.6, 133.7, 138.3, 142.0, 147.2, 172.6.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-6-hydroxy-3-methoxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-benzylacetamide (91b)



90a の合成法に従い、85b から表題化合物 33.5 mg (68%, 2 steps) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 516.2862. Found: 516.2863.

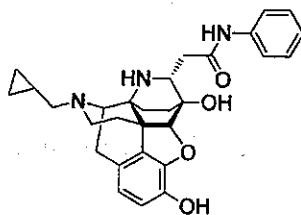
IR (film, cm^{-1}): 3303, 1644, 1499, 1122, 731.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.02-0.15 (m, 2H), 0.41-0.54 (m, 2H), 0.70-0.92 (m, 2H), 1.19-1.41 (m, 1H), 1.42-1.56 (m, 1H), 1.56-1.72 (m, 2H), 2.19-2.51 (m, 6H), 2.62-2.76 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 4.9, 14.4$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 4.9, 8.8$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 4.36 (dd, $J = 5.3, 14.7$ Hz, 1H), 4.50 (dd, $J = 6.0, 14.7$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 7.19-7.36 (m, 5H). 2H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 3.6, 4.1, 9.2, 24.2, 26.4, 29.3, 33.4, 38.4, 43.1, 43.7, 45.6, 53.2, 56.5, 58.4, 58.9, 59.8, 71.0, 91.8, 113.9, 119.7, 127.3, 127.8, 127.9, 128.6, 133.7, 138.2,

142.1, 146.7, 171.7.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-3,6-dihydroxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-phenylacetamide (92a)



SYK-75 の合成法に従い、90a から表題化合物 14.2 mg (74%) およびその塩酸塩 (SYK-483) を得た。

92a:

MS (ESD): m/z 488 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{29}H_{34}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 488.2549. Found: 488.2543.

IR (film, cm^{-1}): 3291, 1660, 1556, 1261, 1022.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.06-0.17 (m, 2H), 0.43-0.55 (m, 2H), 0.64-0.76 (m, 1H), 0.78-0.91 (m, 1H), 1.28 (dt, $J = 5.6, 12.6$ Hz, 1H), 1.28 (dt, $J = 5.6, 12.9$ Hz, 1H), 1.41-1.63 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 1H), 2.20 (dt, $J = 5.6, 12.9$ Hz, 1H), 2.26-2.44 (m, 4H), 2.61 (dd, $J = 10.2, 15.9$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 5.1, 11.8$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 3.0, 15.9$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.51-3.58 (m, 1H), 4.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02-7.12 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 2H), 7.55-7.64 (m, 2H). 4H 観測されず

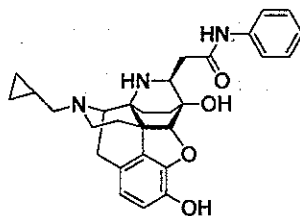
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 4.4, 4.5, 10.2, 20.8, 25.0, 28.8, 36.4, 38.9, 44.2, 48.3, 54.2, 55.4, 59.9, 61.2, 72.0, 95.9, 118.3, 121.0, 121.1, 125.0, 127.9, 129.8, 134.5, 139.9, 140.0, 147.6, 173.1.

SYK-483:

mp (dec.): 220-221 °C

Anal. Calcd for $C_{29}H_{33}N_3O_4 \cdot 2HCl \cdot 1.7H_2O$: C, 58.92; H, 6.55; N, 7.11. Found: C, 58.91; H, 6.46; N, 6.95.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-3,6-dihydroxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-phenylacetamide (92b)



SYK-75の合成法に従い、90bから表題化合物 20.1mg (66%) およびその塩酸塩 (SYK-531)を得た。

92b:

MS (ESI): m/z 488 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{29}H_{34}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 488.2549. Found: 488.2552.

IR (film, cm^{-1}): 3298, 1656, 1600, 1444, 756.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.07-0.23 (m, 2H), 0.42-0.58 (m, 2H), 0.78-0.97 (m, 2H), 1.25-1.52 (m, 2H), 1.57-1.79 (m, 2H), 2.27-2.61 (m, 6H), 2.72-2.84 (m, 1H), 3.08 (dd, $J=3.3, 13.7$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J=18.3$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J=3.3, 9.9$ Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 6.49 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.03-7.15 (m, 1H), 7.25-7.37 (m, 2H), 7.60 (d, $J=7.4$ Hz, 2H). 4H 観測されず

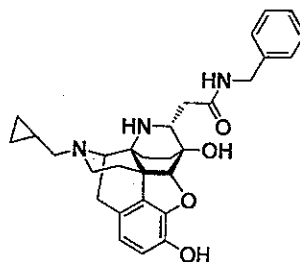
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 4.1, 4.7, 10.0, 25.3, 26.8, 29.8, 34.6, 39.0, 44.4, 46.9, 54.5, 60.0, 60.7, 60.9, 71.8, 92.0, 118.5, 121.0, 121.3, 125.2, 127.5, 129.8, 134.5, 139.9, 140.1, 147.1, 172.4.

SYK-531:

mp (dec.): 221-232 °C

Anal. Calcd for $C_{29}H_{33}N_3O_4 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$: C, 61.16; H, 6.37; N, 7.38. Found: C, 61.13; H, 6.40; N, 7.27.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-3,6-dihydroxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-benzylacetamide (93a)



SYK-75 の合成法に従い、91a から表題化合物 23.6 mg (97%) およびその塩酸塩 (SYK-340) を得た。

93a:

MS (ESI): m/z 502 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{30}H_{36}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 502.2706. Found: 502.2711.

IR (film, cm^{-1}): 3287, 2923, 1648, 1322, 1029.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.00-0.13 (m, 2H), 0.30-0.49 (m, 2H), 0.53-0.78 (m, 2H), 1.15-1.35 (m, 1H), 1.37-1.62 (m, 2H), 1.67-1.80 (m, 1H), 1.93-2.11 (m, 1H), 2.14-2.40 (m, 4H), 2.54 (dd, $J = 6.3, 14.4$ Hz, 1H), 2.60-2.72 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 4.6, 14.3$ Hz, 1H), 2.93-3.12 (m, 2H), 3.39-3.57 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.44 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14-7.37 (m, 5H). 4H 観測されず

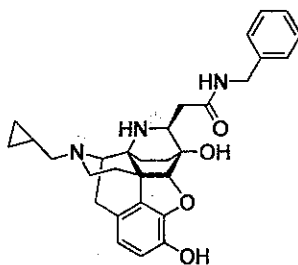
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 3.8, 3.9, 9.3, 19.9, 24.1, 27.9, 35.1, 38.5, 43.0, 43.6, 47.0, 53.0, 54.6, 58.4, 60.0, 71.6, 94.9, 117.5, 120.2, 126.7, 127.3, 127.8, 128.6, 133.2, 138.1, 138.2, 145.9, 173.2.

SYK-340:

mp (dec.): 200-202 °C

Anal. Calcd for $C_{30}H_{35}N_3O_4 \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$: C, 57.32; H, 6.89; N, 6.68. Found: C, 57.41; H, 6.92; N, 6.92.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-3,6-dihydroxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-benzylacetamide (93b)



SYK-75 の合成法に従い、91b から表題化合物 28.5 mg (84%) およびその塩酸塩 (SYK-477) を得た。

93b:

MS (ESI): m/z 502 [M+H]⁺

HR-MS (ESI): Calcd for C₃₀H₃₆N₃O₄ [M+H]⁺: 502.2706. Found: 502.2715.

IR (film, cm⁻¹): 3253, 1631, 1454, 1243, 746.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.07-0.22 (m, 2H), 0.44-0.60 (m, 2H), 0.77-0.94 (m, 2H), 1.26-1.38 (m, 1H), 1.44 (dt, $J = 5.8, 12.6$ Hz, 1H), 1.56-1.73 (m, 2H), 2.28-2.52 (m, 6H), 2.69-2.80 (m, 1H), 2.94 (dd, $J = 3.3, 13.7$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 3.2, 11.3$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 6.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.21-7.41 (m, 5H). 4H 観測されず

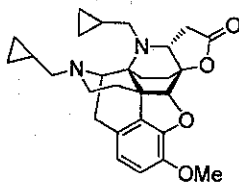
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 4.2, 4.7, 10.1, 25.2, 26.8, 29.7, 34.6, 38.0, 44.4, 44.4, 46.9, 54.4, 59.9, 60.8, 61.0, 71.7, 92.0, 118.4, 121.0, 127.5, 128.3, 128.7, 129.6, 134.6, 139.9, 140.1, 147.1, 173.9.

SYK-477:

mp (dec.): 217-219 °C

Anal. Calcd for C₃₀H₃₅N₃O₄·2HCl·1.1H₂O: C, 60.62; H, 6.65; N, 7.07. Found: C, 60.61; H, 6.66; N, 7.10.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-8-Aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-4',5'-dihydro-3-methoxy-6,14-ethanofuro[5',4':6,7]morphinan-2'(3'*H*)-one (94a)



85a (60.8 mg, 0.12 mmol) の酢酸 (1.0 mL) 溶液に 20% Pd(OH)₂/C (50% wt.) (60 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後濾液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。アルゴン雰囲気下、得られた残渣のアセトニトリル (5.0 mL) 溶液にプロモメチルシクロプロパン (608 μL, 6.12 mmol)、ヨウ化ナトリウム (917 mg, 6.12 mmol)、および炭酸カリウム (422 mg, 3.05 mmol) を加え、4 時間加熱還流した。反応液に精製水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (メタノール/クロロホルム = 1/30) で分離精製し、表題化合物 28.4 mg (52%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): *m/z* 463 [M+H]⁺

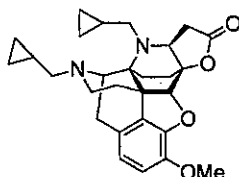
HR-MS (ESI): Calcd for C₂₈H₃₅N₂O₄ [M+H]⁺: 463.2597. Found: 463.2580.

IR (film, cm⁻¹): 2929, 1787, 1503, 1110, 1049.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.05-0.23 (m, 4H), 0.43-0.59 (m, 4H), 0.76-0.90 (m 3H), 1.45 (dt, *J* = 5.7, 13.2 Hz, 1H), 1.51-1.79 (m, 3H), 1.79-1.90 (m, 1H), 2.07 (dt, *J* = 5.3, 12.5 Hz, 1H), 2.21-2.47 (m, 3H), 2.60-2.76 (m, 2H), 2.81 (dd, *J* = 4.6, 16.6 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 7.4, 16.6 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.54 (dd, *J* = 7.5, 11.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.53 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 3.8, 4.2, 4.5, 4.8, 9.0, 12.1, 18.9, 24.6, 29.5, 35.3, 36.3, 43.1, 50.3, 54.9, 56.9, 57.1, 59.1, 60.0, 61.4, 83.1, 92.3, 114.6, 119.3, 128.6, 132.2, 142.0, 147.3, 174.6.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-8-Aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-4',5'-dihydro-3-methoxy-6,14-ethanofuro[5',4':6,7]morphinan-2'(3'*H*)-one (94b)



94a の合成法に従い、85b から表題化合物 57 mg (51%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 463 [M+H]⁺

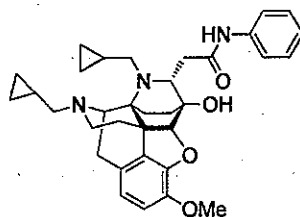
HR-MS (ESI): Calcd for C₂₈H₃₅N₂O₄ [M+H]⁺: 463.2597. Found: 463.2603.

IR (film, cm⁻¹): 2915, 1788, 1502, 1258, 952.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.05-0.30 (m, 4H), 0.44-0.64 (m, 4H), 0.71-0.91 (m, 3H), 1.32-1.45 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 2H), 1.91 (dd, $J = 7.9, 11.2$ Hz, 1H), 2.20-2.37 (m, 4H), 2.60-2.73 (m, 2H), 2.78-2.89 (m, 1H), 2.94 (dd, $J = 7.4, 17.1$ Hz, 1H), 3.05-3.16 (m, 2H), 3.19 (dd, $J = 5.3, 11.2$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 2.5, 3.8, 3.9, 6.6, 9.1, 10.5, 22.3, 23.6, 24.2, 33.3, 37.2, 43.3, 47.1, 53.1, 56.1, 57.0, 58.3, 60.0, 66.2, 83.4, 91.0, 115.1, 119.5, 127.8, 132.1, 142.0, 147.1, 174.8.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-6-hydroxy-3-methoxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-phenylacetamide (95a)



86a の合成法に従い、94a から表題化合物 30 mg (88%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 556 [M+H]⁺

HR-MS (ESI): Calcd for C₃₄H₄₂N₃O₄ [M+H]⁺: 556.3175. Found: 556.3159.

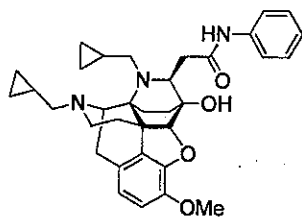
IR (film, cm⁻¹): 3304, 1660, 1600, 1499, 732.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.05-0.16 (m, 2H), 0.16-0.26 (m, 1H), 0.29-0.38 (m, 1H), 0.42-0.59 (m, 4H), 0.76-0.90 (m, 2H), 1.05-1.17 (m, 1H), 1.19-1.44 (m, 2H), 1.50-1.71 (m,

2H), 2.16-2.43 (m, 5H), 2.47-2.59 (m, 1H), 2.75-2.98 (m, 3H), 3.15 (d, $J=18.2$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.01-4.14 (m, 1H), 4.40 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.00-7.11 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.52 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 8.98 (br s, 1H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 3.2, 4.3, 4.5, 4.7, 9.1, 12.2, 20.9, 24.9, 30.2, 34.8, 35.3, 42.7, 48.3, 52.5, 56.2, 56.5, 58.9, 60.5, 62.9, 73.0, 95.4, 113.7, 119.2, 119.4, 123.7, 128.4, 128.9, 133.5, 138.4, 141.8, 146.7, 171.5.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-6-hydroxy-3-methoxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-phenylacetamide (95b)



86a の合成法に従い、94b から表題化合物 38.3 mg (94%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 556 $[\text{M}+\text{H}]^+$

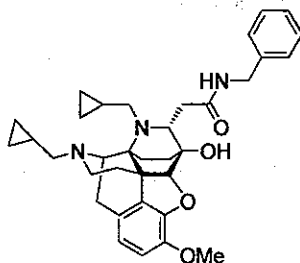
HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 556.3175. Found: 556.3167.

IR (film, cm^{-1}): 3301, 1652, 1600, 1499, 1443.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.04-0.33 (m, 4H), 0.43-0.71 (m, 6H), 0.76-0.92 (m, 1H), 1.15-1.36 (m, 2H), 1.45-1.77 (m, 3H), 2.12-2.56 (m, 5H), 2.63-2.89 (m, 3H), 2.89-3.04 (m, 1H), 3.11 (d, $J=18.5$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J=8.0, 15.6$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.42 (br s, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.69 (s, 1H), 6.56 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.01-7.12 (m, 1H), 7.20-7.35 (m, 2H), 7.53 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 8.70 (br s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 3.2, 3.3, 4.5, 6.7, 8.7, 10.1, 23.0, 24.1, 26.7, 33.1, 41.0, 44.2, 46.7, 54.3, 55.8, 56.6, 57.3, 59.7, 65.1, 72.1, 91.8, 114.2, 119.2, 119.9, 123.9, 128.8, 128.8, 132.5, 138.3, 142.1, 147.2, 172.1.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-6-hydroxy-3-methoxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-benzylacetamide (96a)



86a の合成法に従い、アニリンの代わりにベンジルアミン (89.9 μ L, 0.76 mmol) を用い、94a から表題化合物 17.5 mg (41%) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 570 [M+H]⁺

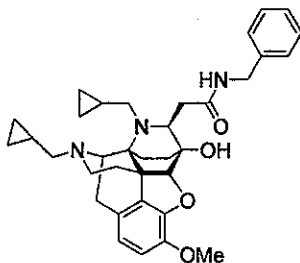
HR-MS (ESI): Calcd for C₃₅H₄₄N₃O₄ [M+H]⁺: 570.3323. Found: 570.3332.

IR (film, cm⁻¹): 3291, 1632, 1502, 1453, 732.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.03-0.21 (m, 3H), 0.26-0.36 (m, 1H), 0.36-0.62 (m, 4H), 0.74-0.91 (m, 2H), 0.94-1.06 (m, 1H), 1.19-1.42 (m, 2H), 1.44-1.56 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 2.18-2.47 (m, 6H), 2.53-2.65 (m, 1H), 2.65-2.79 (m, 2H), 2.79-2.93 (m, 1H), 3.12 (d, J =18.2 Hz, 1H), 3.18-3.28 (m, 1H), 3.56-3.76 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.38 (s, 1H), 4.40 (d, J =5.7 Hz, 2H), 6.52 (d, J =8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J =8.1 Hz, 1H), 7.14-7.41 (m, 5H). ¹H 観測されず

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 3.4, 3.9, 4.5, 9.0, 11.8, 20.5, 23.3, 24.7, 29.7, 34.2, 34.7, 42.9, 43.7(2本), 48.1, 50.6, 56.6, 58.4, 60.4, 61.4, 72.8, 95.6, 113.9, 119.0, 127.3, 127.5, 127.8, 128.6, 128.7, 138.3, 141.8, 146.9, 173.3.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-6-hydroxy-3-methoxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-benzylacetamide (96b)



87a の合成法に従い、94b から表題化合物 28.9 mg (定量的) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 570 [M+H]⁺

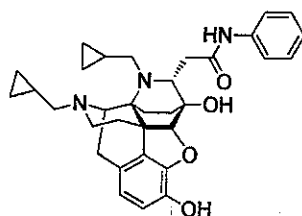
HR-MS (ESI): Calcd for $C_{35}H_{44}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 570.3332. Found: 570.3346.

IR (film, cm^{-1}): 3293, 1632, 1502, 1453, 752.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.03-0.13 (m, 2H), 0.13-0.22 (m, 1H), 0.23-0.33 (m, 1H), 0.40-0.58 (m, 4H), 0.58-0.69 (m, 1H), 0.70-0.83 (m, 1H), 1.00-1.13 (m, 1H), 1.19-1.33 (m, 1H), 1.41-1.50 (m, 1H), 1.50-1.74 (m, 2H), 2.11-2.40 (m, 5H), 2.53-2.84 (m, 4H), 3.01 (dd, $J = 8.6, 15.8$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.24-3.35 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.44 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.60 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.29-6.41 (m, 1H), 6.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.21-7.39 (m, 5H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 3.3, 3.4, 4.2, 6.6, 9.1, 10.3, 23.1, 23.9, 26.9, 33.4, 39.7, 43.6, 43.9, 46.7, 54.0, 56.0, 56.7, 57.1, 60.0, 64.9, 71.9, 92.0, 114.2, 118.9, 127.3, 127.7, 128.5, 128.6, 132.7, 138.3, 141.9, 147.3, 173.6.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,6-dihydroxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-phenylacetamide (97a)



SYK-75 の合成法に従い、95a から表題化合物 7.1 mg (24%) およびその塩酸塩 (SYK-533) を得た。

97a:

MS (ESI): m/z 542 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{33}H_{40}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 542.3019. Found: 542.3016.

IR (film, cm^{-1}): 3291, 1658, 1599, 1499, 755.

1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5): δ 0.00-0.16 (m, 2H), 0.29-0.66 (m, 7H), 0.75-0.89 (m, 1H), 0.89-1.05 (m, 1H), 1.15-1.47 (m, 3H), 1.47-1.61 (m, 1H), 1.61-1.90 (m, 2H), 2.01-2.37 (m, 4H), 2.50-2.70 (m, 2H), 2.74 (dd, $J = 7.8, 13.8$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 3.18 (d, $J = 6.14$ Hz, 1H), 3.22-3.40 (m, 2H), 3.67 (dd, $J = 5.0, 13.7$ Hz, 1H), 4.30-4.44 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 6.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03-7.11 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29-7.39 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 10.8 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, pyridine- d_5): δ 3.9, 4.4, 4.9, 5.0, 9.6, 12.5, 21.4, 25.1, 29.2, 35.4, 35.9, 43.6, 48.7, 50.0, 56.2, 58.9, 60.7, 62.1, 73.1, 96.6, 118.5, 119.7, 120.1, 123.1, 127.1, 129.3,

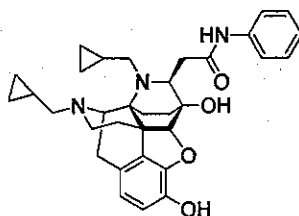
134.2, 140.4, 141.6, 147.7, 172.8.

SYK-533:

mp (dec.): 194-195 °C

Anal. Calcd for $C_{33}H_{39}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 1.8H_2O$: C, 64.92; H, 7.20; N, 6.88. Found: C, 65.05; H, 6.86; N, 6.48.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,6-dihydroxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-phenylacetamide (97b)



SYK-75 の合成法に従い、95b から表題化合物 29.5 mg (79%) およびその塩酸塩 (SYK-484) を得た。

97b:

MS (ESI): m/z 542 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{33}H_{40}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 542.3019. Found: 542.3017.

IR (film, cm^{-1}): 3291, 1656, 1599, 1444, 755.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.08-0.33 (m, 4H), 0.42-0.61 (m, 4H), 0.61-0.72 (m, 1H), 0.77-0.91 (m, 1H), 1.11-1.35 (m, 2H), 1.44-1.59 (m, 2H), 1.78 (dt, $J = 6.4, 12.8$ Hz, 1H), 2.19-2.47 (m, 5H), 2.58-2.69 (m, 1H), 2.79 (dt, $J = 5.4, 12.5$ Hz, 1H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.03-3.20 (m, 2H), 3.42 (dd, $J = 2.9, 8.1$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 6.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02-7.12 (m, 1H), 7.24-7.36 (m, 2H), 7.54-7.56 (m, 2H). 3H 観測されず

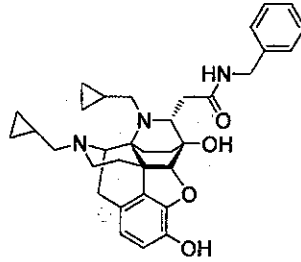
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 3.7, 3.9, 5.1, 7.3, 9.9, 11.0, 24.3, 24.9, 27.4, 34.6, 41.1, 45.5, 48.1, 55.5, 57.1, 58.7, 60.9, 66.9, 73.0, 92.3, 118.3, 120.3, 121.2, 125.0, 128.0, 129.7, 133.7, 139.8, 140.1, 147.4, 174.2.

SYK-484:

mp (dec.): 214-218 °C

Anal. Calcd for $C_{33}H_{39}N_3O_4 \cdot 2HCl \cdot 0.7H_2O$: C, 63.19; H, 6.81; N, 6.70. Found: C, 63.14; H, 7.02; N, 6.69.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,6-dihydroxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-benzylacetamide (98a)



SYK-75 の合成法に従い、96a から表題化合物 5.4 mg (24%) およびその塩酸塩 (SYK-452) を得た。

98a:

MS (ESI): m/z 556 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{34}H_{42}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 556.3175. Found: 556.3156.

IR (film, cm^{-1}): 3291, 1632, 1455, 1323, 1237.

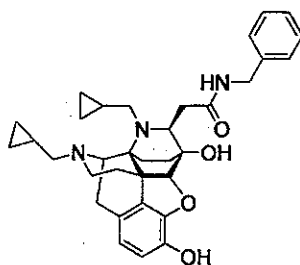
1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.03-0.19 (m, 3H), 0.23-0.44 (m, 3H), 0.44-0.58 (m, 2H), 0.58-0.69 (m, 1H), 0.74-0.92 (m, 2H), 0.97-1.08 (m, 1H), 1.22-1.65 (m, 3H), 2.18-2.42 (m, 4H), 2.42-2.58 (m, 1H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.69-2.89 (m, 3H), 3.11 (d, $J = 17.9$ Hz, 1H), 3.22-3.38 (m, 1H), 3.38-3.51 (m, 1H), 3.67-3.76 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.35 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17-7.40 (m, 5H). 3H 観測されず

SYK-452:

mp (dec.): 193-195 °C

Anal. Calcd for $C_{34}H_{41}N_3O_4 \cdot HCl \cdot 3.6H_2O$: C, 62.15; H, 7.55; N, 6.40. Found: C, 62.02; H, 7.58; N, 6.31.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Aza-8,17-bis(cyclopropylmethyl)-4,5-epoxy-3,6-dihydroxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-benzylacetamide (98b)



SYK-75 の合成法に従い、96b から表題化合物 7.8 mg (28%) およびその塩酸塩 (SYK-447) を得た。

98b:

MS (ESI): m/z 556 [M+H]⁺

HR-MS (ESI): Calcd for C₃₄H₄₂N₃O₄ [M+H]⁺: 556.3175. Found: 556.3168.

IR (film, cm⁻¹): 3291, 1631, 1456, 1031, 754.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.07-0.30 (m, 4H), 0.39-0.58 (m, 4H), 0.59-0.71 (m, 1H), 0.74-0.88 (m, 1H), 1.04-1.17 (m, 1H), 1.19-1.34 (m, 1H), 1.39-1.47 (m, 1H), 1.51 (dt, $J = 6.4$, 12.2 Hz, 1H), 1.76 (dt, $J = 6.4$, 12.8 Hz, 1H), 2.16-2.44 (m, 5H), 2.53-2.64 (m, 1H), 2.66-2.78 (m, 2H), 2.81 (dd, $J = 5.9$, 12.8 Hz, 1H), 2.98-3.15 (m, 2H), 3.34 (dd, $J = 3.0$, 7.9 Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.18-7.39 (m, 5H).
3H 観測されず

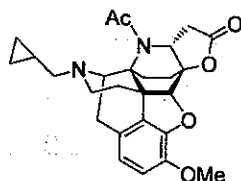
¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 3.7, 3.9, 5.1, 7.2, 9.9, 10.9, 24.4, 24.8, 27.5, 34.6, 40.2, 44.3, 45.5, 48.2, 55.3, 57.0, 58.6, 60.9, 66.3, 72.9, 92.6, 118.3, 120.3, 128.1, 128.2, 128.7, 129.5, 133.8, 139.8, 140.0, 147.4, 175.9.

SYK-447:

mp (dec.): 201-206 °C

Anal. Calcd for C₃₄H₄₁N₃O₄·HCl·1.5H₂O: C, 65.95; H, 7.32; N, 6.79. Found: C, 65.89; H, 7.24; N, 6.62.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-8-Acetyl-8-aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-4',5'-dihydro-3-methoxy-6,14-ethanofuro[5',4':6,7]morphinan-2'(3'*H*)-one (99a)



85a (30 mg, 0.062 mmol) の酢酸 (1.0 mL) 溶液に 20% Pd(OH)₂/C (50% wt.) (30 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後濾液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。アルゴン雰囲気下、得られた残渣の無水酢酸 (2.0 mL) 溶液にピリジン (1.0 mL) を加え、1 時間過熱還流した。反応液を濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を分取 TLC (25% アンモニア水/メタノール/クロロホルム = 1/10/200) で分離精製し、表題化合物 24 mg (89%) を無色油状物質として得た。

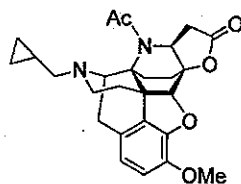
MS (ESI): m/z 451 [M+H]⁺

HR-MS (ESI): Calcd for C₂₆H₃₁N₂O₅ [M+H]⁺: 451.2233. Found: 451.2225.

IR (film, cm⁻¹): 2926, 1793, 1633, 1394, 1048.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.02-0.18 (m, 2H), 0.38-0.67 (m, 2H), 0.75-0.93 (m, 2H), 1.02-1.15 (m, 1H), 1.46-1.67 (m, 1H), 1.74-2.14 (m, 5H), 2.18-2.58 (m, 4H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.77-2.94 (m, 1H), 3.00-3.35 (m, 2H), 3.49-3.70 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.96-4.14 (m, 1H), 4.55 (s, 1H), 6.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-8-Acetyl-8-aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-4',5'-dihydro-3-methoxy-6,14-ethanofuro[5',4':6,7]morphinan-2'(3'*H*)-one (99b)



99a の合成法に従い、85b から、表題化合物 131.5 mg (定量的) を無色油状物質として得た。

MS (ESI): m/z 451 [M+H]⁺

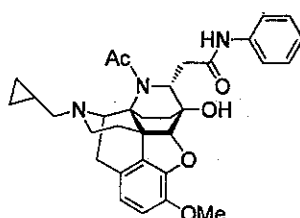
HR-MS (ESI): Calcd for C₂₆H₃₁N₂O₅ [M+H]⁺: 451.2233. Found: 451.2232.

IR (film, cm⁻¹): 2933, 1791, 1633, 1370, 1047.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.03-0.19 (m, 2H), 0.43-0.63 (m, 2H), 0.79-0.96 (m, 1H),

1.21-1.35 (m, 1H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.66-1.91 (m, 3H), 2.18 (dd, $J = 7.5, 12.4$ Hz, 1H), 2.23-2.57 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.73 (dd, $J = 4.1, 13.1$ Hz, 1H), 2.95-3.08 (m, 1H), 3.24 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $J = 7.6, 17.2$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.96-4.06 (m, 1H), 4.11 (dd, $J = 7.6, 13.1$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 2.4, 5.6, 9.0, 22.2, 24.4, 25.3, 29.6, 33.8, 35.6, 41.5, 47.4, 56.8, 58.9, 60.4, 61.1, 62.3, 81.9, 89.4, 115.4, 119.5, 127.1, 130.2, 142.1, 146.8, 172.9, 174.7.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Acetyl-8-aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-6-hydroxy-3-methoxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-phenylacetamide (100a)



86a の合成法に従い、99a から表題化合物 27.5 mg (86%) を無色油状物質として得た。

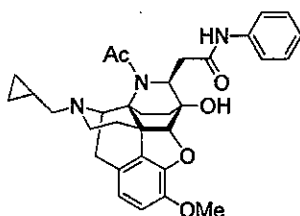
MS (ESI): m/z 544 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 544.2812. Found: 544.2809.

IR (film, cm^{-1}): 3303, 1668, 1634, 1600, 1443, 911, 732.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.02-0.18 (m, 2H), 0.37-0.68 (m, 2H), 0.74-0.94 (m, 1H), 0.99-1.35 (m, 1H), 1.44-1.82 (m, 4H), 1.82-2.12 (m, 2H), 2.12-2.72 (m, 7H), 2.75-2.96 (m, 1H), 2.96-3.13 (m, 1H), 3.16-3.37 (m, 1H), 3.47-3.67 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.99-4.14 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.00-7.12 (m, 1H), 7.22-7.37 (m, 2H), 7.53-7.68 (m, 2H), 9.43-9.65 (m, 1H). 1H 観測されず

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Acetyl-8-aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-6-hydroxy-3-methoxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-phenylacetamide (100b)



86a の合成法に従い、99b から表題化合物 31.0 mg (86%) を無色油状物質として得た。

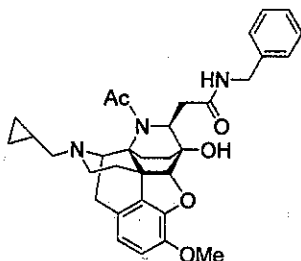
MS (ESI): m/z 544 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{32}H_{33}N_3O_5$ $[M+H]^+$: 544.2812. Found: 544.2810.

IR (film, cm^{-1}): 3303, 1633, 1601, 1444, 910, 732.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.02-0.20 (m, 2H), 0.39-0.64 (m, 2H), 0.71-1.08 (m, 2H), 1.17-1.79 (m, 5H), 1.87-2.58 (m, 9H), 2.65-3.06 (m, 2H), 3.20 (d, $J=18.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.33 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 6.58 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.00-7.11 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 2H), 7.51-7.66 (m, 2H), 9.40-9.59 (m, 1H). 1H 観測されず

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Acetyl-8-aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-6-hydroxy-3-methoxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-benzylacetamide (101)



86a の合成法に従い、99b から表題化合物 21.3 mg (80%) を無色油状物質として得た。

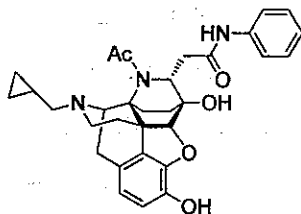
MS (ESI): m/z 558 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{33}H_{40}N_3O_5$ $[M+H]^+$: 558.2968. Found: 558.2953.

IR (film, cm^{-1}): 3304, 1634, 1454, 1379, 731.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.02-0.19 (m, 2H), 0.40-0.63 (m, 2H), 0.77-0.92 (m, 1H), 0.92-1.09 (m, 1H), 1.20-1.60 (m, 2H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.96-2.53 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.60-2.78 (m, 1H), 2.81-3.00 (m, 1H), 3.00-3.13 (m, 1H), 3.19 (d, $J=18.7$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.26 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J=5.6, 14.9$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J=5.9, 14.9$ Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 6.56 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.19-7.38 (m, 5H). 2H 観測されず

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Acetyl-8-aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-3,6-dihydroxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-phenylacetamide (102a)



SYK-469 の合成法に従い、100a から表題化合物 17.6 mg (66%) およびその安息香酸塩 (SYK-534) を得た。

102a:

MS (ESI): m/z 530 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{31}H_{36}N_3O_5$ $[M+H]^+$: 530.2655. Found: 530.2637.

IR (film, cm^{-1}): 3303, 1660, 1599, 1444, 755.

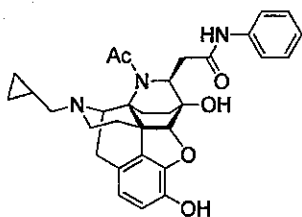
1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.03-0.24 (m, 2H), 0.36-0.65 (m, 2H), 0.72-0.96 (m, 1H), 0.96-1.23 (m, 1H), 1.23-1.53 (m, 1H), 1.53-1.79 (m, 3H), 1.86-2.76 (m, 9H), 2.83-3.38 (m, 3H), 3.56-3.85 (m, 1H), 4.11-4.45 (m, 2H), 6.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.99-7.13 (m, 1H), 7.20-7.37 (m, 2H), 7.46-7.64 (m, 2H). 3H 観測されず

SYK-534:

mp (dec.): 168-170 °C

Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}N_3O_5 \cdot C_6H_5CO_2H \cdot 1.1H_2O$: C, 67.96; H, 6.48; N, 6.26. Found: C, 68.00; H, 6.34; N, 6.16.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Acetyl-8-aza-17-cyclopropylmethyl-3,6-dihydroxy-4,5-epoxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-phenylacetamide (102b)



SYK-75 の合成法に従い、100b から表題化合物 18.7 mg (62%) およびその塩酸塩 (SYK-485) を得た。

102b:

MS (ESI): m/z 530 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{31}H_{36}N_3O_5$ $[M+H]^+$: 530.2655. Found: 530.2654.

IR (film, cm^{-1}): 3303, 1667, 1600, 1444, 747.

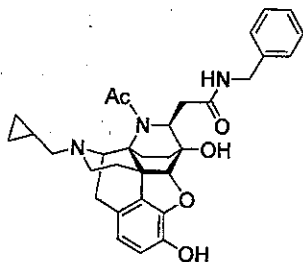
1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.07-0.25 (m, 2H), 0.47-0.67 (m, 2H), 0.83-1.06 (m, 2H), 1.40-1.57 (m, 1H), 1.57-1.86 (m, 3H), 2.23-2.64 (m, 8H), 2.69-2.96 (m, 2H), 3.16 (d, $J=18.6$ Hz, 1H), 3.17-3.46 (m, 2H), 4.41 (d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 6.51 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.02-7.14 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 2H), 7.50-7.64 (m, 2H). 3H 観測されず

SYK-485:

mp (dec.): 185-189 °C

Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}N_3O_5 \cdot HCl \cdot 2.4H_2O$: C, 61.11; H, 6.75; N, 6.90. Found: C, 60.90; H, 6.46; N, 6.79.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-2-(8-Acetyl-8-aza-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-3,6-dihydroxy-6,14-ethanomorphinan-7-yl)-*N*-benzylacetamide (103)



SYK-75 の合成法に従い、101 から表題化合物 21.1 mg (99%) およびその塩酸塩 (SYK-448) を得た。

103:

MS (ESI): m/z 544 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{32}H_{38}N_3O_5$ $[M+H]^+$: 544.2812. Found: 544.2832.

IR (film, cm^{-1}): 3304, 1634, 1379, 1326, 752.

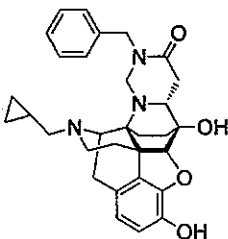
1H NMR (400 MHz, pyridine- d_5): δ 0.03-0.22 (m, 2H), 0.37-0.53 (m, 2H), 0.77-1.15 (m, 2H), 1.15-1.47 (m, 1H), 1.47-1.66 (m, 2H), 1.68-1.86 (m, 1H), 1.99 (dd, $J=5.2, 12.1$ Hz, 1H), 2.15-2.49 (m, 5H), 2.54 (s, 3H), 2.72-2.87 (m, 1H), 2.94-3.08 (m, 1H), 3.13 (d, $J=18.4$ Hz, 1H), 3.65 (dd, $J=8.2, 15.5$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J=5.6, 15.1$ Hz, 1H), 4.78 (dd, $J=6.1, 15.1$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 6.72 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.12-7.25 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 2H), 7.47-7.63 (m, 2H), 9.19-9.31 (m, 1H).

SYK-448:

mp (dec.): 190-194 °C

Anal. Calcd for $C_{32}H_{37}N_3O_5 \cdot HCl \cdot 2.1H_2O$: C, 62.20; H, 6.88; N, 6.80. Found: C, 62.29; H, 6.99; N, 6.66.

(5*R*,6*R*,7*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-8-Aza-3'-benzoyl-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-3,6-dihydroxy-1',2',5',6'-tetrahydro-6,14-ethano-3'-benzylpyrimido[6',1':7,8]morphinan-4'(3'*H*)-one (104a)



93a (23.6 mg, 0.047 mmol) の THF (1.0 mL) 溶液にパラホルムアルデヒド (6.0 mg, 0.20 mmol) を加え、封管中 80 °C で 15 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物を分取 TLC (メタノール/クロロホルム = 1/10) で分離精製し、表題化合物 32.2 mg (定量的) を無色油状物質として得た。これを SYK-91 の合成法に従い塩化することで、表題化合物の (±)-10-カンファースルホン酸塩 (SYK-482) を得た。

104a:

MS (ESI): m/z 514 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{31}H_{36}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 514.2706. Found: 514.2728.

IR (film, cm^{-1}): 3291, 2925, 1644, 1455, 755.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.02-0.15 (m, 2H), 0.28-0.47 (m, 2H), 0.47-0.58 (m, 1H), 0.59-0.72 (m, 1H), 1.24-1.50 (m, 3H), 1.55-1.67 (m, 1H), 2.12-2.46 (m, 5H), 2.50-2.59 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 6.7, 15.7$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $J = 7.1, 15.7$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.23-3.33 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.33 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20-7.41 (m, 5H). 2H 観測されず

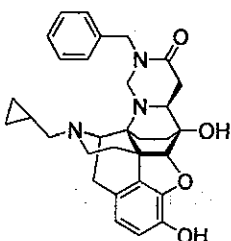
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 3.4, 5.2, 9.7, 20.2, 24.4, 24.5, 32.1, 35.9, 45.5, 49.7, 56.2, 56.6, 59.2, 60.3, 60.9, 71.9, 79.5, 95.9, 118.6, 120.6, 127.8, 128.6, 129.0, 129.7, 132.8, 138.2, 139.9, 147.7, 174.0.

SYK-482:

mp (dec.): 183-184 °C

Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}N_3O_4 \cdot 1.4CSA \cdot 1.6H_2O$: C, 62.29; H, 7.04; N, 4.84. Found: C, 62.28; H, 7.19; N, 4.80.

(5*R*,6*R*,7*S*,9*R*,13*S*,14*S*)-8-Aza-3'-benzoyl-17-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-3,6-dihydroxy-1',2',5',6'-tetrahydro-6,14-ethano-3'-benzylpyrimido[6',1':7,8]morphinan-4'(3'*H*)-one (104b)



SYK-482 の合成法に従い、93b から表題化合物 33.9 mg (74%) およびその (±)-10-カンファースルホン酸塩 (SYK-532) を得た。

104b:

MS (ESI): m/z 514 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI): Calcd for $C_{31}H_{36}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 514.2706. Found: 514.2706.

IR (film, cm^{-1}): 3268, 2921, 1644, 1454, 754.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.02-0.18 (m, 2H), 0.28-0.48 (m, 2H), 0.48-0.60 (m, 1H), 0.60-0.73 (m, 1H), 1.25-1.51 (m, 3H), 1.54-1.66 (m, 1H), 2.12-2.47 (m, 5H), 2.51-2.59 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 6.7, 15.7$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 7.1, 15.7$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 18.5$ Hz, 1H), 3.24-3.34 (m, 1H), 3.34-3.42 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.33 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.38 (m, 5H). 2H 観測されず

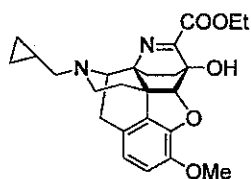
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 3.4, 5.2, 9.6, 20.2, 24.4, 24.5, 32.1, 35.9, 45.5, 49.7, 56.2, 56.6, 59.2, 60.3, 60.9, 71.9, 79.5, 95.9, 118.6, 120.7, 127.7, 128.6, 129.0, 129.7, 132.8, 138.2, 139.9, 147.7, 173.9.

SYK-532:

mp (dec.): 201-205 °C

Anal. Calcd for $C_{31}H_{35}N_3O_4 \cdot CSA \cdot 1.4H_2O$: C, 63.86; H, 7.03; N, 5.45. Found: C, 63.76; H, 6.94; N, 5.32.

Ethyl 8-aza-17-cyclopropylmethyl-7,8-dehydro-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7-carboxylate (105)



アルゴン雰囲気下、66b (165.6 mg, 0.38 mmol) のジクロロメタン (5.0 mL) 溶液に、ヨードソベンゼン (124.1 mg, 0.56 mmol) を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎpH9とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。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 (50 g, クロロホルム→メタノール/クロロホルム = 10/100 gradient) で分離精製し表題化合物 44.4 mg (42%) を褐色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 461 $[M+Na]^+$

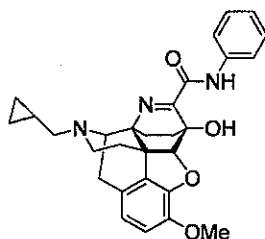
HR-MS (ESI) Calcd for $C_{25}H_{30}N_2NaO_5$ $[M+Na]^+$: 461.2052. Found: 461.2042.

IR (KBr, cm^{-1}): 3401, 2932, 1736, 1500, 1441, 1287, 1141, 1067, 798.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.10-0.19 (m, 2H), 0.49-0.60 (m, 2H), 0.81-0.91 (m, 1H), 0.95-1.11 (m, 2H), 1.20-1.29 (m, 1H), 1.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.73-1.88 (m, 2H), 2.21 (dd, $J = 3.9, 10.2$ Hz, 1H), 2.33-2.48 (m, 2H), 2.68 (dd, $J = 2.6, 8.7$ Hz, 1H), 2.77 (dd, $J = 2.4, 8.9$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.87-3.95 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.13 (br s, 1H), 4.30-4.49 (m, 3H), 6.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H). 1H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 2.9, 4.9, 8.9, 14.0, 22.6, 23.9, 25.9, 34.7, 43.6, 47.3, 56.8, 57.1, 60.0, 62.6, 65.0, 77.3, 92.9, 114.7, 120.2, 127.6, 131.8, 142.3, 148.1, 164.2, 167.5.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-7,8-dehydro-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7-(*N*-phenyl)carboxamide (106)



68aの合成法に従い、105から表題化合物14.2 mg (37%, 2 steps) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 486 $[M+H]^+$

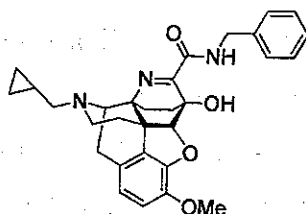
HR-MS (ESI) Calcd for $C_{29}H_{32}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 486.2393. Found: 486.2369.

IR (KBr, cm^{-1}): 3348, 2930, 1655, 1600, 1549, 1499, 1446, 1264, 957, 757.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.14-0.28 (m, 2H), 0.51-0.68 (m, 2H), 0.82-1.07 (m, 3H), 1.20-1.38 (m, 1H), 1.60-1.79 (m, 2H), 1.87-1.99 (m, 1H), 2.33 (dd, $J = 3.9, 10.0$ Hz, 1H), 2.41-2.53 (m, 2H), 2.60-2.81 (m, 2H), 3.27 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 4.47 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 7.36 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 10.2 (br s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 3.2, 4.9, 8.8, 24.1, 26.4, 34.5, 43.7, 46.8, 57.2, 57.8, 60.1, 64.7, 78.8, 93.3, 115.6, 120.2, 120.3, 125.0, 127.3, 129.0, 131.8, 137.0, 142.5, 148.5, 163.0, 165.7. ^{13}C 観測されず

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-7,8-dehydro-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7-(*N*-benzyl)carboxamide (107)



68aの合成法に従い、105から表題化合物14 mg (41%, 2 steps) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$

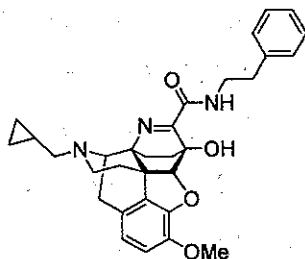
HR-MS (ESI) Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 500.2549. Found: 500.2543.

IR (KBr, cm^{-1}): 3284, 2931, 1650, 1499, 1094, 956, 793, 750, 700.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.16-0.26 (m, 2H), 0.50-0.66 (m, 2H), 0.72-0.82 (m, 1H), 0.89-1.03 (m, 2H), 1.18-1.31 (m, 1H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.68-1.79 (m, 2H), 2.36 (dd, $J = 3.8, 9.9$ Hz, 1H), 2.43-2.54 (m, 2H), 2.62-2.74 (m, 2H), 3.25-3.32 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.24-7.42 (m, 5H). ^2H 観測されず

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ : 3.5, 5.5, 9.2, 24.7, 24.9, 27.0, 35.5, 44.0, 45.1, 48.1, 57.6, 58.8, 61.0, 65.4, 79.2, 94.1, 116.9, 121.7, 128.5, 129.1, 129.1, 129.6, 133.2, 139.1, 143.8, 149.8, 166.7, 169.2.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-7,8-dehydro-4,5 α -epoxy-6 β -hydroxy-3-methoxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7-(*N*-phenethyl)carboxamide (108)



68aの合成法に従い、105から表題化合物20.3 mg (67%, 2 steps) を無色非晶質として得た。

MS (ESI): m/z 514 $[M+H]^+$

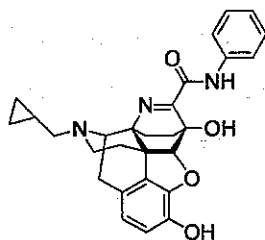
HR-MS (ESI) Calcd for $C_{31}H_{36}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 514.2706. Found: 514.2704.

IR (KBr, cm^{-1}): 3376, 2933, 1650, 1499, 1090, 799, 750, 701.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.12-0.23 (m, 2H), 0.49-0.64 (m, 2H), 0.77-0.98 (m, 3H), 1.18-1.31 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 1H), 2.18 (br s, 1H), 2.26 (dd, $J = 3.5, 8.6$ Hz, 1H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.59-2.73 (m, 2H), 2.86-2.99 (m, 2H), 3.24 (d, $J = 18.3$ Hz, 1H), 3.47-3.71 (m, 2H), 3.75 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.40 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.13-7.36 (m, 5H), 8.08 (br s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 2.9, 5.0, 8.9, 23.7, 24.0, 26.3, 34.6, 35.4, 36.3, 40.6, 41.6, 43.8, 46.8, 57.2, 57.5, 60.0, 64.5, 78.4, 93.5, 115.5, 120.1, 126.5, 127.4, 128.6, 128.8, 132.0, 138.6, 142.4, 148.5, 164.9, 165.6.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-7,8-dehydro-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-6 α ,14 α -ethanomorphinan-7-(*N*-phenyl)carboxamide (109)



アルゴン雰囲気下、106 (14.2 mg, 0.029 mmol) のジクロロメタン (1.0 mL) 溶液を $-40^\circ C$ に冷却後、三臭化ホウ素の1.0 Mジクロロメタン溶液 (150 μL , 0.15 mmol) を滴下し、 $-40^\circ C$ で1時間攪拌した。反応液に25% アンモニア水を加えpH10とし、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を分取TLC (メタノール/クロロホルム = 1/50) で分離精製し表題化合物13 mg (94%) を無色非晶質として得た。これのメタノール/クロロホルム (1.0 mL/1.0 mL) 溶液に安息香酸 (3.5 mg, 0.029 mmol) を加え

て塩化し、表題化合物の安息香酸塩 (SYK-491) を得た。

109:

MS (ESI): m/z 472 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI) Calcd for $C_{28}H_{30}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 472.2236. Found: 472.2219.

IR (KBr, cm^{-1}): 3261, 1656, 1600, 1547, 1499, 1447, 1325, 1241, 1138, 1030, 960, 756.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.21-0.31 (m, 2H), 0.56-0.71 (m, 2H), 0.79-0.88 (m, 1H), 0.94-1.12 (m, 2H), 1.23-1.34 (m, 1H), 1.61-1.68 (m, 1H), 1.75-1.86 (m, 2H), 2.37-2.62 (m, 3H), 2.76 (dd, $J = 2.8, 8.9$ Hz, 2H), 3.25-3.33 (m, 1H), 3.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H). 3H 観測されず

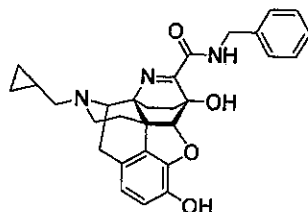
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 3.4, 5.7, 9.2, 24.8, 24.9, 27.1, 35.4, 45.4, 48.2, 58.8, 61.1, 65.7, 79.7, 93.7, 119.0, 121.3, 121.8, 125.9, 127.0, 130.0, 132.8, 139.1, 140.5, 148.5, 164.7, 168.4.

SYK-491:

mp 113-115 °C (dec).

Anal. Calcd for $C_{28}H_{29}N_3O_4 \cdot PhCOOH \cdot 1.8H_2O$: C, 67.03; H, 6.36; N, 6.70. Found: C, 67.12; H, 6.11; N, 6.35.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-7,8-dehydro-4,5 α -epoxy-3,6 β -dihydroxy-6 α ,14 α -ethano morphinan-7-(*N*-benzyl)carboxamide (110)



SYK-491の合成法に従い、107から表題化合物7.2 mg (55%) およびその安息香酸塩 (SYK-544) を得た。

110:

MS (ESI): m/z 486 $[M+H]^+$

HR-MS (ESI) Calcd for $C_{29}H_{32}N_3O_4$ $[M+H]^+$: 486.2393. Found: 486.2386.

IR (KBr, cm^{-1}): 3283, 2927, 1654, 1456, 1324, 1241, 1143, 1030, 960, 750, 699.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.17-0.26 (m, 2H), 0.50-0.66 (m, 2H), 0.75-0.84 (m, 1H), 0.85-1.03 (m, 2H), 1.17-1.34 (m, 1H), 1.57-1.64 (m, 1H), 1.67-1.83 (m, 2H), 2.33-2.57 (m, 3H), 2.64-2.75 (m, 2H), 3.26 (d, $J = 18.6$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.24-7.41 (m, 5H). 3H 観測されず

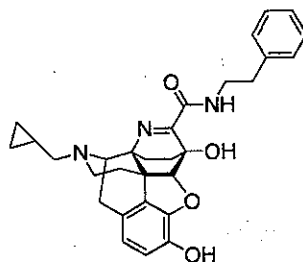
^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD): δ 3.5, 5.5, 9.1, 24.7, 24.9, 27.0, 35.4, 44.0, 45.2, 48.2, 58.9, 61.0, 65.5, 79.3, 93.8, 119.0, 121.7, 127.1, 128.5, 129.1, 129.6, 132.8, 139.1, 140.4, 148.5, 166.7, 169.1.

SYK-544:

mp 113-115 °C (dec).

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{PhCOOH} \cdot 1.1\text{H}_2\text{O}$: C, 68.90; H, 6.30; N, 6.70. Found: C, 68.86; H, 6.48; N, 6.42.

8-Aza-17-cyclopropylmethyl-7,8-dehydro-4,5 α -epoxy-3,6 β -hydroxy-6 α ,14 α -ethano morphinan-7-(*N*-phenethyl)carboxamide (111)



SYK-491の合成法に従い、108から表題化合物11.8 mg (61%) およびその安息香酸塩 (SYK-557) を得た。

111:

MS (ESI): m/z 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

HR-MS (ESI) Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 500.2549. Found: 500.2568.

IR (KBr, cm^{-1}): 3290, 2930, 1654, 1548, 1499, 1457, 1090, 750, 701.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.19-0.29 (m, 2H), 0.54-0.68 (m, 2H), 0.74-0.83 (m, 1H), 0.86-1.07 (m, 2H), 1.14-1.34 (m, 1H), 1.56-1.82 (m, 3H), 2.36-2.59 (m, 3H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.85-2.98 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 1H), 3.46-3.67 (m, 2H), 3.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.16-7.33 (m, 5H). 3H 観測されず

¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD): δ 3.5, 5.6, 9.2, 24.7, 24.9, 27.0, 35.4, 36.3, 41.9, 45.2, 48.2, 58.9, 61.0, 65.4, 79.4, 93.9, 119.0, 121.8, 127.0, 127.5, 129.5, 129.9, 132.8, 140.3, 140.5, 148.5, 166.7, 168.6.

SYK-557: *mp* 105-107 °C (dec).

Anal. Calcd for C₃₀H₃₃N₃O₄·PhCOOH·1.5H₂O: C, 68.50; H, 6.53; N, 6.48. Found: C, 68.60;

H, 6.52; N, 6.21.

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 ± 1 °C の施設において飼育し、明暗条件は 12 時間サイクルとした。なお、摂餌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、 $[^3H]$ DAMGO、 $[^3H]$ DPDPE 及び $[^3H]$ 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⁴⁹⁾に準じて作製した膜標本 (90-140 μ g の protein/assay) を各種濃度の被験化合物と放射性化合物 (2.0 nM $[^3H]$ DAMGO, 2.0 nM $[^3H]$ DPDPE または 2.0 nM $[^3H]$ U-69,593) を含む 50mM 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⁴⁹。 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。

GTP γ S 試験

オピオイド μ 、 δ 、 κ 受容体各々を安定に発現している Chinese Hamster Ovary (CHO) cell を用い、細胞膜標本を作製した。各受容体を発現した CHO cell は 50 mM Tris-HCl (pH 7.4)、5 mM MgCl₂ および 1 mM ethylene glycol tetraacetic acid (EGTA) を含む氷冷した Tris-Mg²⁺ buffer (pH 7.4) 中、テフロンガラスホモジナイザーにてホモジナイズし、超高速遠心機にて 48,000 g で 20 分間、4 °C の条件下で遠心分離した。得られた沈渣を 50 mM Tris-HCl (pH 7.4)、5 mM MgCl₂、1 mM EGTA および 100 mM NaCl を含む guanosine-5'-triphosphate (GTP) γ S binding assay buffer を加えて懸濁したものを細胞膜標本とし、-80 °C にて冷凍保存した。

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

引用文献

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.; Raghbir, R.; Reisine, T.; Bradley, P. B.; Portoghese, P. S.; Hamon, M., *Pharmacol. Rev.* 1996, 48, 567.
9. Satoh, M.; Minami, M. *Pharmacol. Ther.* 1995, 68, 343.
10. Aceto, M. D.; Dewrey, W. L.; Portoghese, P. S.; Takemori, A. E. *Eur. J. Pharmacol.* 1983, 86, 467.
11. (a) 長瀬博, 遠藤孝, 田中利明著, “オピオイドの基礎と臨床”, 櫻田忍編集, ミクス, 東京, 2000, pp.144-145. (b) 長瀬博, *The Chemical Times*, 1994, 153, 8.
12. Schwyzer, R. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1977, 297, 3.
13. Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Takemori, A. E. “Recent Advances in Receptor Chemistry,” Elsevier Science Publishers B. V. 1988, 307.
14. (a) Lipkowski, A. W.; Tam, S. W.; Portoghese, P. S. *J. Med. Chem.* 1986, 29, 1222. (b) 長瀬博, *ファルマシア*, 2010, 46, 839.
15. (a) Portoghese, P. S. *Trends Pharmacol. Sci.* 1989, 10, 230. (b) Portoghese, P. S. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 1757.
16. (a) Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Takemori, A. E. *Eur. J. Pharmacol.* 1988, 146, 185. (b) Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Nagase, H.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 281. (c) Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.* 1990, 33,

- 1714.
17. (a) Portoghese, P. S.; Takemori, A. E., *Life Sci.* 1985, *36*, 801. (b) Lipkowski, A. W.; Nagase, H.; Portoghese, P. S. *Tetrahedron Lett.* 1986, *27*, 4257. (c) Portoghese, P. S.; Nagase, H.; Lipkowski, A. W.; Larson, D. L.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.* 1988, *31*, 836.
18. (a) Nogrady, T. In *Medicinal Chemistry, A Biochemical Approach*; Nogrady, T., Ed.; Oxford University Press: New York, 1985, pp. 68-69. (b) 長瀬博, 山本尚, 創薬 - 薬物分子設計のコツ - 第5章; エルゼビアサイエンス・ミクス: 東京, 2001, pp. 261-262. (c) Nogrady T.; Weaver F. In *Medicinal Chemistry A Molecular and Biochemical Approach 3rd ed.*; Oxford University Press: New York, 2005, pp. 85-87.
19. (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.
20. (a) Gringauz, A. In *Introduction to Medicinal Chemistry, How Drugs Act and Why*, Ed. by Gringauz, A. E., Wiley-VCH, New York, 1997, pp. 25-26. (b) Patrick, G. L., In *An Introduction to Medicinal Chemistry, 2nd Ed.* Ed. by Patrick, G. L.; Oxford University Press: New York, 2001, pp. 48-50. (c) 長瀬博, 山本尚, 創薬 - 薬物分子設計のコツ - 第3章; エルゼビアサイエンス・ミクス: 東京, 2001, pp. 191-194.
21. オピオイドリガンドがマウス輸精管 (MVD) の電気的刺激による収縮を抑制することを利用し、作動活性を評価した。Ke 値は拮抗薬と受容体の結合解離定数を示す。Ke = [拮抗薬の濃度] / (IC₅₀ ratio - 1); IC₅₀ ratio 値は、(拮抗薬存在下の IC₅₀ 値) / (拮抗薬非存在下の IC₅₀ 値) を示す。
22. Nemoto, T.; Fujii, H.; Narita, M.; Miyoshi, K.; Nakamura, A.; Suzuki, T.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008, *18*, 6398.
23. 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.
24. Yamaotsu, N.; Fujii, H.; Nagase, H.; Hirono, S. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, *18*, 4446.
25. (a) Nagase, H.; Fujii, H. *Top. Curr. Chem.* 2011, *299*, 187. (b) Fujii, H.; Watanabe, Y.;

- Osa, Y.; Nemoto, T.; Sato, N.; Nagase, H. *Tetrahedron* 2009, *65*, 4808.
26. κ Agonists: Nemoto, T.; Yamamoto, N.; Watanabe, A.; Fujii, H.; Hasebe, K.; Nakajima, M.; Mochizuki, H.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem.* 2011, *19*, 1205.
27. δ Agonists: (a) Nagase, H.; Kawai, K.; Hayakawa, J.; Wakita, H.; Mizusuna, A.; Matsuura, H.; Tajima, C.; Takezawa, Y.; Endoh, T. *Chem. Pharm. Bull.* 1998, *46*, 1695; (b) Nagase, H.; Yajima, Y.; Fujii, H.; Kawamura, K.; Narita, M.; Kamei, J.; Suzuki, T. *Life Sci.* 2001, *68*, 2227; (c) 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; (d) Nagase, H.; Nemoto, T.; Matsubara, A.; Saito, M.; Yamamoto, N.; Osa, Y.; Hirayama, S.; Nakajima, M.; Nakao, K.; Mochizuki, H.; Fujii, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, *20*, 6302; (e) 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.
28. Watanabe, Y.; Kitazawa, S.; Fujii, H.; Nemoto, T.; Hirayama, S.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, *22*, 2689.
29. Takemori, A. E.; Larson, D. L.; Portoghese, P. S. *Eur. J. Pharmacol.* 1981, *70*, 445.
30. (a) Thomas, J. B.; Atkinson, R. N.; Rothman, R. B.; Fix, S. E.; Mascarella, S. W.; Vinson, N. A.; Xu, H.; Dersch, C. M.; Lu, Y. F.; Cantrell, B. E.; Zimmerman, D. M.; Carroll, F. I. *J. Med. Chem.* 2001, *44*, 2687. (b) Thomas, J. B.; Atkinson, R. N.; Vinson, N. A.; Catanzaro, J. L.; Perretta, C. L.; Fix, S. E.; Mascarella, S. W.; Rothman, R. B.; Xu, H.; Dersch, C. M.; Cantrell, B. E.; Zimmerman, D. M.; Carroll, F. I.; *J. Med. Chem.* 2003, *46*, 3127.
31. (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.
32. Szmuszkovicz, J.; Von Voigtlander, P. F. *J. Med. Chem.* 1982, *25*, 1125.
33. (a) Millan, M. J. *Trends Pharmacol. Sci.* 1990, *11*, 70. and reference cited therein. (b) Porreca, F.; Bilsky, E. J.; Lai, J. In *The Pharmacology of Opioid Peptides*; Tseng, L. F.

- Ed.; Harwood Academic: Singapore, 1995; pp 219-248. and reference cited therein.
34. Funada, M.; Suzuki, T.; Narita, M.; Misawa, M.; Nagase, H. *Neuropharmacology* 1993, *32*, 1315.
35. Mori, T.; Nomura, M.; Nagase, H.; Narita, M.; Suzuki, T. *Psychopharmacology* 2002, *161*, 17.
36. Clark, J. A.; Liu, L.; Price, N.; Hersh, B.; Edelson, M.; Pasternak, G. W. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1989, *251*, 461.
37. (a) Darzens, G. *Compt. Rend.* 1911, *151*, 883. (b) Bachelor, F. W.; Bansal, R. K. *J. Org. Chem.* 1969, *34*, 3600.
38. Kirby, G. W.; McGuigan, H.; Mackinnon, J. W. M.; McLean, David.; Sharma, R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1985, 1437.
39. (a) Bartels-Keith, J. R. *J. Chem. Soc. C* 1966, 617. (b) Bentley, K. W.; Bower, J. D.; Lewis, J. W. *J. Chem. Soc. C* 1969, 2569. (c) Madyastha, K. M.; Reddy, G. V. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1994, 911. (d) Osa, Y.; Ida, Y.; Yano, Y.; Furuhata, K.; Nagase, H. *Heterocycles* 2006, *69*, 271.
40. (a) Oldenziel, O. H.; van Leusen, A. M. *Tetrahedron Lett.* 1974, *15*, 163; (b) Oldenziel, O. H.; van Leusen, A. M. *Tetrahedron Lett.* 1974, *15*, 167.
41. Nagase, H.; Koyano, K.; Wada, N.; Hirayama, S.; Watanabe, A.; Nemoto, T.; Nakajima, M.; Nakao, K.; Mochizuki, H.; Fujii, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011, *21*, 6198.
42. (a) Nagase, H.; Watanabe, A.; Nemoto, T.; Yamamoto, N.; Osa, Y.; Sato, N.; Yoza, K.; Kai, T. *Tetrahedron Lett.* 2007, *48*, 2547; (b) Fujii, H.; Watanabe, A.; Nemoto, T.; Narita, M.; Miyoshi, K.; Nakamura, A.; Suzuki, T.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, *19*, 438.
43. Watanabe, Y.; Kitazawa, S.; Nemoto, T.; Hirayama, S.; Iwai, T.; Fujii, H.; Nagase, H. *Bioorg. Med. Chem.* 2013, *21*, 3032.
44. Nagase, H.; Abe, A.; Portoghese, P. S. *J. Org. Chem.* 1989, *54*, 4120.
45. Kunishima, M.; Kawachi, C.; Hioki, K.; Terao, K.; Tani, S. *Tetrahedron* 2001, *57*, 1551.
46. Gilman, H.; Speeter, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1943, *65*, 2255 .
47. (a) Ochiai, M.; Inenaga, M.; Nagao, Y., *Tetrahedron Lett.*, 1988, *29*, 6920. (b) Larsen, J.; Jørgensen, K. A., *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2*, 1992, 1213.
48. Narita, M.; Mizoguchi, H.; Suzuki, T.; Narita, M.; Dun, NJ.; Imai, S.; Yajima, Y.; Nagase, H.; Suzuki, T.; Tseng, LF., *J. Biol. Chem.*, 2001, *276*, 15409.

本学位論文の内容は、以下のジャーナルに発表された。

第一章

1) Design and synthesis of novel opioid ligands with an azabicyclo[2.2.2]octane skeleton and their pharmacologies.

Watanabe, Y.; Kitazawa, S.; Fujii, H.; Nemoto, T.; Hirayama, S.; Nagase, H.
Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 2689.

第二章

2) Design and synthesis of novel opioid ligands with an azabicyclo[2.2.2]octane skeleton having a 7-amide side chain and their pharmacologies.

Watanabe, Y.; Kitazawa, S.; Nemoto, T.; Hirayama, S.; Iwai, T.; Fujii, H.; Nagase, H.
Bioorg. Med. Chem. 2013, 21, 3032.

本学位論文に含まれない発表論文

1) Novel rearrangement reaction of a 6,14-endoethanomorphinan derivative to a benzomorphan derivative.

Fujii, H.; Watanabe, Y.; Osa, Y.; Nemoto, T.; Sato, N.; Nagase, H. *Tetrahedron* 2009, 65, 4808.

謝辞

本研究において、終始懇切なる御指導、御鞭撻を賜り、また公私を問わず多大なる御助言、御配慮、さらには力強い励ましを頂い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、また終始温かい御指導、御助言を頂きました北里大学薬学部生命薬化学研究室助教 平山重人先生に深謝致します。

本研究における薬理評価にご協力頂いた、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。

本研究にあたり、御協力頂きました古畑公夫先生、横浜薬科大学薬品反応学教室教授 甲斐俊次先生、独立行政法人医薬品医療機器総合機構 長由美子博士に感謝致します。

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

本研究を行う貴重な機会を与えて頂きました日本ケミファ株式会社取締役執行役員 山川富雄創業研究所長を始めとした研究所員の皆様に感謝致します。

本研究を行うにあたり御協力頂きました共和薬品工業株式会社 北澤昭太氏に感謝致します。

本研究を行うにあたり御協力頂きました北里大学薬学部生命薬化学研究室の大学院生及び学生の方々並びに卒業研究生の方々に感謝致します。

2013年5月 渡邊 義一

