

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3948026号
(P3948026)

(45) 発行日 平成19年7月25日(2007.7.25)

(24) 登録日 平成19年4月27日(2007.4.27)

(51) Int. Cl. F I
C O 7 D 489/00 (2006.01) C O 7 D 489/00
C O 7 D 489/08 (2006.01) C O 7 D 489/08
A 6 1 K 31/485 (2006.01) A 6 1 K 31/485
A 6 1 P 25/28 (2006.01) A 6 1 P 25/28

請求項の数 2 (全 139 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平7-505058 (86) (22) 出願日 平成6年7月19日(1994.7.19) (86) 国際出願番号 PCT/JP1994/001186 (87) 国際公開番号 W01995/003307 (87) 国際公開日 平成7年2月2日(1995.2.2) 審査請求日 平成13年5月30日(2001.5.30) (31) 優先権主張番号 特願平5-177963 (32) 優先日 平成5年7月19日(1993.7.19) (33) 優先権主張国 日本国(JP)</p>	<p>(73) 特許権者 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号 (74) 代理人 弁理士 石田 敬 (74) 代理人 弁理士 福本 積 (74) 代理人 弁理士 戸田 利雄 (74) 代理人 弁理士 西山 雅也 (72) 発明者 長瀬 博 神奈川県鎌倉市津西2-3-8 G-2</p>
--	--

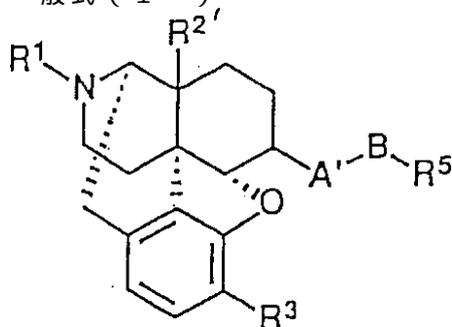
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脳細胞保護剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(I')



(I')

[式中、

R¹は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数4から7のアルケニル、またはアリルを表し、

R²は水素、ヒドロキシ、アセトキシ、またはメトキシを表し、

A'は-NR⁴C(=O)-(R⁴は炭素数6から10のシクロアルキルアルキルまたは炭素数

7 から15のアラルキルを表す)を表し、

R³は水素、ヒドロキシ、アセトキシ、またはメトキシを表し、

Bは炭素数1から10の直鎖アルキレン、または2重結合および/または3重結合を1から2個含む炭素数2から5の直鎖の非環状不飽和炭化水素を表し、

R⁵はフェニルまたはトリフルオロメチルフェニルを表し、また、一般式(I')は(+)体、(-)体、(±)体を含む]

で表されるモルヒナン誘導体、またはその薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項2】

Bが、炭素数1から10の直鎖アルキレン、または-CH=CH-である、請求項1に記載のモルヒナン誘導体、またはその薬理的に許容される酸付加塩。

10

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、虚血性脳障害、脳神経細胞障害、痴呆症の予防・治療に有効な新規脳細胞保護剤に関する。

背景技術

近年、高齢化に伴い、脳および心臓血管系の諸種虚血性疾患が増加している。脳梗塞・脳出血・脳動脈硬化・脳静脈血栓など、脳内の出血・血栓などによる脳血管障害、頭部外傷などによる脳の機能的損傷などの脳障害は、神経細胞活動のエネルギー源であるグルコースや酸素などの不足をもたらし、虚血部位の神経細胞が壊死を起こす結果、後遺症として脳血管性痴呆などの種々の症状が出現する。また、平均寿命の長期化による高齢化社会の到来に伴い、アルツハイマー型老人性痴呆などの問題が、医学的、社会的に深刻な大きな問題となってきた。従来、こうした脳血管障害や老年期痴呆に伴う精神神経症状に対して開発されてきた薬剤は、主に脳への血流量を増加させて、虚血部位へグルコースや酸素などの供給を促すといったものがその中心的存在となっている。これらの薬剤は、その作用機序の面から脳循環改善薬、脳代謝賦活薬、脳機能改善薬といった曖昧な表現で呼ばれているが、意欲障害、感情障害、行動異常などの周辺症状の改善には有効とされている一方、記憶障害などの痴呆の中核症状には、その効果が明確ではない。このように、現在までのところこれら疾患を有効に治療できる薬剤は皆無に等しく、より確実な作用効果があり、安全かつ使用しやすい治療薬の開発が望まれている。

20

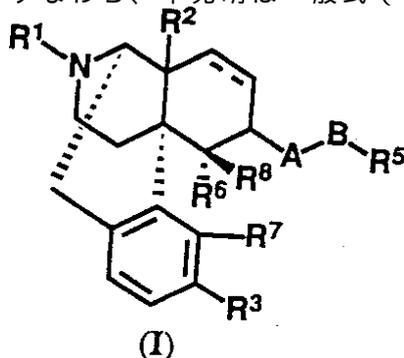
こうした現状に対し、本発明は、新規な虚血性脳障害、脳神経細胞障害、痴呆症の予防・治療に有効な新規脳細胞保護剤を提供するものである。

30

発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意検討した結果、前記一般式(I)に示されるモルヒナン誘導体が、優れた脳細胞保護作用を有する化合物であることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は一般式(I)

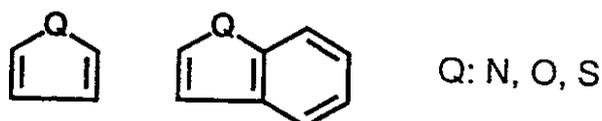
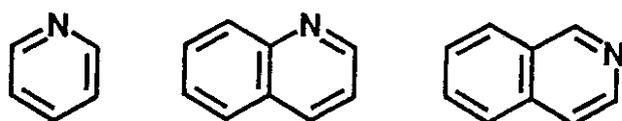
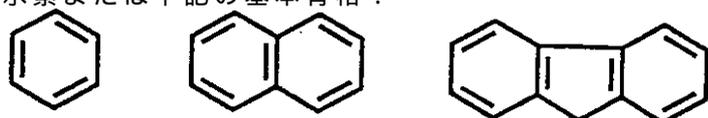


40

[式中、...は二重結合又は単結合を表し、R¹は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキル、または炭素数1から5のチオフェン

50

- 2 - イルアルキルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルキル、 $-NR^9R^{10}$ (R^9 は水素または炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 R^{10} は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、または $-C(=O)R^{11}$ (R^{11} は水素、フェニル、炭素数 1 から 5 のアルキル)) を表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、または炭素数 1 から 5 のアルコキシを表し、A は $-XC(=Y)-$ 、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$ 、 $-XSO_2-$ 、または $-OC(OR^4)R^4-$ (ここで X、Y、Z は各々独立して NR^4 、S、または O を表し、 R^4 は水素、炭素数 1 から 14 の直鎖または分岐アルキル (ただし炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)、炭素数 4 から 15 のシクロアルキルアルキル (ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)、炭素数 7 から 15 のアラルキル (ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)、または炭素数 6 から 12 のアリール (ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい) を表し、式中 R^4 は同一または異なってもよい) を表し、B は原子価結合、炭素数 1 から 14 の直鎖または分岐アルキレン (ただし炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1 から 3 個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)、2 重結合および/または 3 重結合を 1 から 3 個含む炭素数 2 から 14 の直鎖または分岐の非環状不飽和炭化水素 (ただし炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1 から 3 個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい)、またはチオエーテル結合、エーテル結合および/もしくはアミノ結合を 1 から 5 個含む炭素数 1 から 14 の直鎖または分岐の飽和または不飽和炭化水素 (ただしヘテロ原子は直接 A に結合することはなく、1 から 3 個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい) を表し、 R^5 は水素または下記の基本骨格:



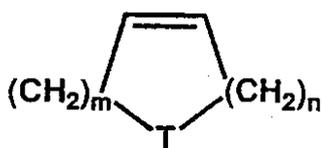
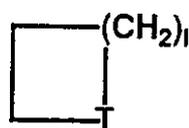
10

20

30

40

50



T : CH, N, S, O

l = 0-5

m, n ≥ 0

m + n ≤ 5

R⁵が表す有機基

を持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、R⁶は水素、R⁷は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、もしくはR⁶とR⁷は一緒になって - O -、- CH₂ -、- S - を表し、R⁸は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルカノイルを表す。また、一般式(I)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表されるモルヒナン誘導体、またはその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分とする脳細胞保護剤に関する。

10

発明を実施するための最良の形態

一般式(I)においてR¹としては炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルメチル、炭素数5から7のシクロアルケニルメチル、炭素数7から13のフェニルアルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イル-アルキル、炭素数1から5のチオフェン-2-イル-アルキルが好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、ベンジル、フェネチル、トランス-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、アリル、フラン-2-イル-メチル、チオフェン-2-イル-メチルが好ましい。

20

R²としては水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メトキシ、メチル、エチル、プロピル、アミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノが好ましく、特に水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メチル、ジメチルアミノが好ましい。

R³としては水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

30

Aとしては、- NR⁴C(=O)-、- OC(=O)-、- OC(=S)-、- NR⁴C(=O)O-、- NR⁴C(=O)NR⁴-、- NR⁴C(=S)NR⁴-、- NR⁴-または- NR⁴SO₂- (R⁴は前記定義に同じ)が好ましく、より好ましくは、- NR⁴C(=O)-、- NR⁴C(=O)O-、- NR⁴C(=O)NR⁴-、- NR⁴C(=S)NR⁴-、- NR⁴-、(R⁴は前記定義に同じ)、さらに- NR⁴C(=O)-、- NR⁴- (R⁴は前記定義に同じ)が好ましい。

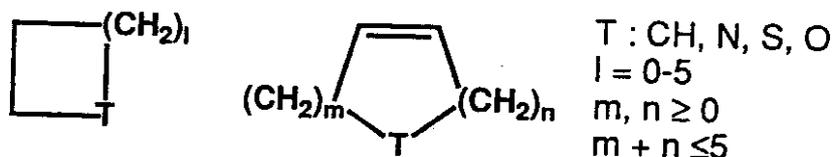
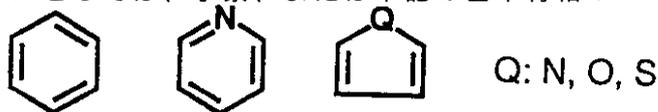
R⁴としては、水素、炭素数1から14の直鎖または分岐アルキル、炭素数4から15のシクロアルキルアルキル、炭素数7から15のアラルキル、フェニルが好ましく、これらにメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、フェニル、メトキシ、エトキシ、アセトキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルなどの置換基が置換されていたほうがよい場合もある。これらのなかでも特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ペンチル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ジフェニルエチル、シクロヘキシルメチルが好ましい。

40

Bとしては、- (CH₂)_n- (n = 0 ~ 14)、- (CH₂)_n- C(=O)- (n = 1 ~ 14)、- CH=CH- (CH₂)_n- (n = 0 ~ 10)、- C≡C- (CH₂)_n- (n = 0 ~ 10)、- CH₂-O-、- CH₂-S-、- CH₂-O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-、- CH₂-O-CH₂-NH-CH₂-O-CH₂-、- CH₂-O-CH₂-S-CH₂-O-CH₂-が好ましく、特に- (CH₂)_n- (n = 0 ~ 14)、- CH=CH- (CH₂)_n- (n = 0 ~ 10)、- C≡C- (CH₂)_n- (n = 0 ~ 10)、- CH₂-O-、- CH₂-S-が好ましい。

50

R⁵としては、水素、または下記の基本骨格：



10

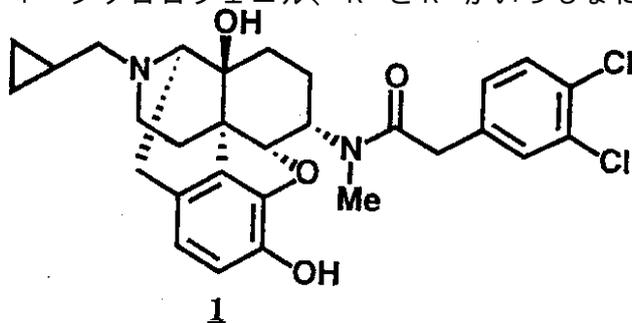
を持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてよい）が好ましく、特に水素、フェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、4 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、2 - クロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - ブロモフェニル、3 - ブロモフェニル、2 - ブロモフェニル、4 - ニトロフェニル、3 - ニトロフェニル、2 - ニトロフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、4 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、2 - メチルフェニル、4 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - フラニル、2 - フラニル、3 - チエニル、2 - チエニル、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましいが、もちろんこれらに限られるものではない。

20

薬理的に好ましい酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、カンファ - スルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等があげられ、中でも塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が好まれるが、もちろんこれらに限られるものではない。

30

本発明の一般式 (I) の化合物のうち... が単結合、R¹がシクロプロピルメチル、R²、R³がヒドロキシ、Aが -NR⁴C(=O)-、R⁴がメチル、Bが -CH₂-、R⁵が3, 4 - ジクロロフェニル、R⁶とR⁷がいっしょになって -O-、R⁸が水素の化合物 1



40

を、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - メチル - 3, 4 - ジクロロフェニルアセトアミド) モルヒナンと命名する。

この命名法に従い、本発明の化合物を具体的に示せば、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - メチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - メチルベンジルオキシカルバミド) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - メチルフェニルメタンスルホンアミド) モルヒナン、17 - アリル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 -

50

- (N-メチルシンナムアミド)モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5
 - エポキシ-3-アセトキシ-14 - ヒドロキシ-6 - (N-メチルベンジルオキシ
 カルバミド)モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5 - エポキシ-3-アセ
 トキシ-14 - ヒドロキシ-6 - (N-メチルフェニルメタンスルホンアミド)モル
 ヒナン、17-アリル-4,5 - エポキシ-3-アセトキシ-14 - ヒドロキシ-6
 - (N-メチル-3,4-ジクロロフェニルアセトアミド)モルヒナン、17-アリル
 -4,5 - エポキシ-3-アセトキシ-14 - ヒドロキシ-6 - (N-メチルシン
 ナムアミド)モルヒナン、17-アリル-4,5 - エポキシ-3-アセトキシ-14
 - ヒドロキシ-6 - (N-メチルベンジルオキシカルバミド)モルヒナン、17-アリ
 ル-4,5 - エポキシ-3-アセトキシ-14 - ヒドロキシ-6 - (N-メチルフ
 エニルメタンスルホンアミド)モルヒナン、17-メチル-4,5 - エポキシ-3-ア
 セトキシ-14 - ヒドロキシ-6 - (N-メチル-3,4-ジクロロフェニルアセト
 アミド)モルヒナン、17-メチル-4,5 - エポキシ-3-アセトキシ-14 - ヒ
 ドロキシ-6 - (N-メチルシンナムアミド)モルヒナン、17-メチル-4,5 -
 エポキシ-3-アセトキシ-14 - ヒドロキシ-6 - (N-メチルベンジルオキシカ
 ルバミド)モルヒナン、17-メチル-4,5 - エポキシ-3-アセトキシ-14 -
 ヒドロキシ-6 - (N-メチルフェニルメタンスルホンアミド)モルヒナン、17-フ
 エネチル-4,5 - エポキシ-3-アセトキシ-14 - ヒドロキシ-6 - (N-メ
 チル-3,4-ジクロロフェニルアセトアミド)モルヒナン、17-フェネチル-4,5
 - エポキシ-3-アセトキシ-14 - ヒドロキシ-6 - (N-メチルシンナムアミ
 ド)モルヒナン、17-フェネチル-4,5 - エポキシ-3-アセトキシ-14 - ヒ
 ドロキシ-6 - (N-メチルベンジルオキシカルバミド)モルヒナン、17-フェネチ
 ル-4,5 - エポキシ-3-アセトキシ-14 - ヒドロキシ-6 - (N-メチルフ
 エニルメタンスルホンアミド)モルヒナン、
 17-シクロプロピルメチル-4,5 - エポキシ-3,14 - ジアセトキシ-6 -
 (N-メチル-3,4-ジクロロフェニルアセトアミド)モルヒナン、17-シクロプロ
 ピルメチル-4,5 - エポキシ-3,14 - ジアセトキシ-6 - (N-メチルシン
 ナムアミド)モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5 - エポキシ-3,14
 - ジアセトキシ-6 - (N-メチルベンジルオキシカルバミド)モルヒナン、17-
 シクロプロピルメチル-4,5 - エポキシ-3,14 - ジアセトキシ-6 - (N-
 メチルフェニルメタンスルホンアミド)モルヒナン、17-アリル-4,5 - エポキシ
 -3,14 - ジアセトキシ-6 - (N-メチル-3,4-ジクロロフェニルアセトア
 ミド)モルヒナン、17-アリル-4,5 - エポキシ-3,14 - ジアセトキシ-6
 - (N-メチルシンナムアミド)モルヒナン、17-アリル-4,5 - エポキシ-3
 ,14 - ジアセトキシ-6 - (N-メチルベンジルオキシカルバミド)モルヒナン、
 17-アリル-4,5 - エポキシ-3,14 - ジアセトキシ-6 - (N-メチルフ
 エニルメタンスルホンアミド)モルヒナン、17-メチル-4,5 - エポキシ-3,1
 4 - ジアセトキシ-6 - (N-メチル-3,4-ジクロロフェニルアセトアミド)モ
 ルヒナン、17-メチル-4,5 - エポキシ-3,14 - ジアセトキシ-6 - (N
 -メチルシンナムアミド)モルヒナン、17-メチル-4,5 - エポキシ-3,14
 - ジアセトキシ-6 - (N-メチルベンジルオキシカルバミド)モルヒナン、17-メ
 チル-4,5 - エポキシ-3,14 - ジアセトキシ-6 - (N-メチルフェニルメ
 タンスルホンアミド)モルヒナン、17-フェネチル-4,5 - エポキシ-3,14
 - ジアセトキシ-6 - (N-メチル-3,4-ジクロロフェニルアセトアミド)モルヒ
 ナン、17-フェネチル-4,5 - エポキシ-3,14 - ジアセトキシ-6 - (N
 -メチルシンナムアミド)モルヒナン、17-フェネチル-4,5 - エポキシ-3,1
 4 - ジアセトキシ-6 - (N-メチルベンジルオキシカルバミド)モルヒナン、17
 -フェネチル-4,5 - エポキシ-3,14 - ジアセトキシ-6 - (N-メチルフ
 エニルメタンスルホンアミド)モルヒナン、
 17-シクロプロピルメチル-4,5 - エポキシ-3,14 - ジヒドロキシ-6 -

10

20

30

40

50

4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - [N - メチル - トランス - 3 -
 (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、17 - アリル - 4, 5 - エポキシ - 3,
 14 - ジアセトキシ - 6 - (N - メチル - 4 - トリフルオロメチルシンナムアミド)
 モルヒナン、17 - アリル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - (N -
 メチル - 3 - フェニルプロピオールアミド) モルヒナン、17 - メチル - 4, 5 - エ
 ポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - (N - メチル - 3 - トリフルオロメチルシン
 ナムアミド) モルヒナン、17 - メチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ
 シ - 6 - [N - メチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、
 17 - メチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - (N - メチル -
 4 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - メチル - 4, 5 - エポキ
 シ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - (N - メチル - 3 - フェニルプロピオールアミド) 10
 モルヒナン、17 - フェネチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6
 - (N - メチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - フェネチ
 ル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - [N - メチル - トランス -
 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、17 - フェネチル - 4, 5 - エポキ
 シ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - (N - メチル - 4 - トリフルオロメチルシンナム
 アミド) モルヒナン、17 - フェネチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ
 シ - 6 - (N - メチル - 3 - フェニルプロピオールアミド) モルヒナン、
 17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 -
 (N - イソブチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - シクロ 20
 プロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - イソブ
 チル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、17 - シクロプロピ
 ルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - イソブチル -
 4 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4
 , 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - イソブチル - 3 - フェニル
 プロピオールアミド) モルヒナン、17 - アリル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒ
 ドロキシ - 6 - (N - イソブチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナ
 ン、17 - アリル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - イソ
 ブチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、17 - アリル - 4
 , 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - イソブチル - 4 - トリフル 30
 オロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - アリル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14
 - ジヒドロキシ - 6 - (N - イソブチル - 3 - フェニルプロピオールアミド) モルヒナ
 ン、17 - メチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - イソ
 ブチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - メチル - 4, 5
 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - イソブチル - トランス - 3 - (3
 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、17 - メチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14
 - ジヒドロキシ - 6 - (N - イソブチル - 4 - トリフルオロメチルシンナムアミド)
 モルヒナン、17 - メチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N -
 イソブチル - 3 - フェニルプロピオールアミド) モルヒナン、17 - フェネチル - 4,
 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - イソブチル - 3 - トリフルオ 40
 ロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - フェネチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 1
 4 - ジヒドロキシ - 6 - [N - イソブチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリル
 アミド] モルヒナン、17 - フェネチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ
 シ - 6 - (N - イソブチル - 4 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、1
 7 - フェネチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - イソブ
 チル - 3 - フェニルプロピオールアミド) モルヒナン、
 17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - ヒドロキシ - 14 - アセトキシ
 シ - 6 - (N - イソブチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、1
 7 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - ヒドロキシ - 14 - アセトキシ
 - 6 - [N - イソブチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン 50

ポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - イソブチル - トランス - 3
 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、17 - アリル - 4, 5 - エポキシ - 3
 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - イソブチル - 4 - トリフルオロメチル
 シンナムアミド) モルヒナン、17 - アリル - 4, 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 1
 4 - ヒドロキシ - 6 - (N - イソブチル - 3 - フェニルプロピオールアミド) モルヒナ
 ン、17 - メチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 -
 (N - イソブチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - メチル
 - 4, 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - イソブチル
 - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、17 - メチル - 4, 5
 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - イソブチル - 4 - トリ
 10 フルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - メチル - 4, 5 - エポキシ - 3 -
 アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - イソブチル - 3 - フェニルプロピオールア
 ミド) モルヒナン、17 - フェネチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 -
 ヒドロキシ - 6 - (N - イソブチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒ
 ナン、17 - フェネチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ -
 6 - [N - イソブチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、
 17 - フェネチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 -
 (N - イソブチル - 4 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - フェネ
 20 チル - 4, 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - イソブ
 チル - 3 - フェニルプロピオールアミド) モルヒナン、
 17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 -
 (N - イソブチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - シクロ
 プロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - [N - イソブ
 チル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、17 - シクロプロピ
 ルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - (N - イソブチル -
 4 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4
 , 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - (N - イソブチル - 3 - フェニル
 プロピオールアミド) モルヒナン、17 - アリル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジア
 セトキシ - 6 - (N - イソブチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナ
 ン、17 - アリル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - [N - イソ
 30 ブチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、17 - アリル - 4
 , 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - (N - イソブチル - 4 - トリフル
 オロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - アリル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14
 - ジアセトキシ - 6 - (N - イソブチル - 3 - フェニルプロピオールアミド) モルヒナ
 ン、17 - メチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - (N - イソ
 ブチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - メチル - 4, 5
 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - [N - イソブチル - トランス - 3 - (3
 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、17 - メチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14
 - ジアセトキシ - 6 - (N - イソブチル - 4 - トリフルオロメチルシンナムアミド)
 40 モルヒナン、17 - メチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - (N -
 イソブチル - 3 - フェニルプロピオールアミド) モルヒナン、17 - フェネチル - 4,
 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - (N - イソブチル - 3 - トリフルオ
 ロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - フェネチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 1
 4 - ジアセトキシ - 6 - [N - イソブチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリル
 アミド] モルヒナン、17 - フェネチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキ
 シ - 6 - (N - イソブチル - 4 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、1
 7 - フェネチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジアセトキシ - 6 - (N - イソブ
 チル - 3 - フェニルプロピオールアミド) モルヒナン、
 17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 -
 (N - メチル - 3 - シクロヘキシルプロピオアミド) モルヒナン、17 - アリル - 4, 5

シンナムアミド) モルヒナン、 17 - フェネチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 - メト
 キシ - 6 - [N - メチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン
 、 17 - フェネチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 - メトキシ - 6 - (N - メチル -
 3 - メチルシンナムアミド) モルヒナン、 17 - フェネチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ
 - 4 - メトキシ - 6 - [N - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) プロピ
 オルアミド] モルヒナン、
 17 - シクロプロピルメチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 5 -
 メチル - 6 - (N - メチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、 1
 7 - シクロプロピルメチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 5 - メ
 チル - 6 - [N - メチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン 10
 、 17 - シクロプロピルメチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 5
 - メチル - 6 - (N - メチル - 3 - メチルシンナムアミド) モルヒナン、 17 - シクロ
 プロピルメチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 5 - メチル - 6
 - [N - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) プロピオールアミド] モルヒナ
 ン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 5 - メチル - 6
 - (N - メチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、 17 - アリル
 - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 5 - メチル - 6 - [N - メチル
 - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5
 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 5 - メチル - 6 - (N - メチル - 3 - メチ
 ルシンナムアミド) モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒ 20
 ドロキシ - 5 - メチル - 6 - [N - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル
) プロピオールアミド] モルヒナン、 5 , 17 - ジメチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 1
 4 - ジヒドロキシ - 6 - (N - メチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モ
 ルヒナン、 5 , 17 - ジメチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6
 - [N - メチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、 5 ,
 17 - ジメチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - メチル
 - 3 - メチルシンナムアミド) モルヒナン、 5 , 17 - ジメチル - 4 , 5 - エポキシ
 - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェ
 ニル) プロピオールアミド] モルヒナン、 17 - フェネチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 1
 4 - ジヒドロキシ - 5 - メチル - 6 - (N - メチル - 3 - トリフルオロメチルシン 30
 ナムアミド) モルヒナン、 17 - フェネチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒド
 ロキシ - 5 - メチル - 6 - [N - メチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルア
 ミド] モルヒナン、 17 - フェネチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ
 - 5 - メチル - 6 - (N - メチル - 3 - メチルシンナムアミド) モルヒナン、 17 -
 フェネチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 5 - メチル - 6 - [N -
 メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) プロピオールアミド] モルヒナン、
 17 - シクロプロピルメチル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 -
 ジヒドロキシ - 6 - (N - メチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナ
 ン、 17 - シクロプロピルメチル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14
 - ジヒドロキシ - 6 - [N - メチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド 40
] モルヒナン、 17 - シクロプロピルメチル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ
 - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - メチル - 3 - メチルシンナムアミド) モルヒ
 ナン、 17 - シクロプロピルメチル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 1
 4 - ジヒドロキシ - 6 - [N - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) プ
 ロピオールアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ
 - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - メチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムア
 ミド) モルヒナン、 17 - アリル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14
 - ジヒドロキシ - 6 - [N - メチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド
] モルヒナン、 17 - アリル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 -
 ジヒドロキシ - 6 - (N - メチル - 3 - メチルシンナムアミド) モルヒナン、 17 - ア 50

ルオロメチルフェニル)プロピオールアミド]モルヒナン、17-フェネチル-3,14
 -ジヒドロキシ-6 - (N-メチル-3-トリフルオロメチルシンナムアミド)モルヒ
 ナン、17-フェネチル-3,14 -ジヒドロキシ-6 - [N-メチル-トランス-
 3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン、17-フェネチル-3,14 -ジヒ
 ドロキシ-6 - (N-メチル-3-メチルシンナムアミド)モルヒナン、17-フェネ
 チル-3,14 -ジヒドロキシ-6 - [N-メチル-3-(4-トリフルオロメチル
 フェニル)プロピオールアミド]モルヒナン、
 17-シクロプロピルメチル-3,14 -ジヒドロキシ-4-メトキシ-6 - (N-
 メチル-3-トリフルオロメチルシンナムアミド)モルヒナン、17-シクロプロピルメ
 チル-3,14 -ジヒドロキシ-4-メトキシ-6 - [N-メチル-トランス-3- 10
 (3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-3,14
 -ジヒドロキシ-4-メトキシ-6 - (N-メチル-3-メチルシンナムアミド)モル
 ヒナン、17-シクロプロピルメチル-3,14 -ジヒドロキシ-4-メトキシ-6
 - [N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオールアミド]モルヒナ
 ン、17-アリル-3,14 -ジヒドロキシ-4-メトキシ-6 - (N-メチル-3
 -トリフルオロメチルシンナムアミド)モルヒナン、17-アリル-3,14 -ジヒド
 ロキシ-4-メトキシ-6 - [N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルア
 ミド]モルヒナン、17-アリル-3,14 -ジヒドロキシ-4-メトキシ-6 - (N-
 メチル-3-メチルシンナムアミド)モルヒナン、17-アリル-3,14 -ジヒ
 ドロキシ-4-メトキシ-6 - [N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル) 20
)プロピオールアミド]モルヒナン、17-メチル-3,14 -ジヒドロキシ-4-メト
 キシ-6 - (N-メチル-3-トリフルオロメチルシンナムアミド)モルヒナン、17
 -メチル-3,14 -ジヒドロキシ-4-メトキシ-6 - [N-メチル-トランス-
 3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン、17-メチル-3,14 -ジヒドロ
 キシ-4-メトキシ-6 - (N-メチル-3-メチルシンナムアミド)モルヒナン、1
 7-メチル-3,14 -ジヒドロキシ-4-メトキシ-6 - [N-メチル-3-(4
 -トリフルオロメチルフェニル)プロピオールアミド]モルヒナン、17-フェネチル-3
 ,14 -ジヒドロキシ-4-メトキシ-6 - (N-メチル-3-トリフルオロメチル
 シンナムアミド)モルヒナン、17-フェネチル-3,14 -ジヒドロキシ-4-メト
 キシ-6 - [N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン 30
 、17-フェネチル-3,14 -ジヒドロキシ-4-メトキシ-6 - (N-メチル-
 3-メチルシンナムアミド)モルヒナン、17-フェネチル-3,14 -ジヒドロキシ
 -4-メトキシ-6 - [N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピ
 オールアミド]モルヒナン、
 17-シクロプロピルメチル-4,5 -エポキシ-3,14 -ジヒドロキシ-5 -
 メチル-6 - (N-メチル-3-トリフルオロメチルシンナムアミド)モルヒナン、1
 7-シクロプロピルメチル-4,5 -エポキシ-3,14 -ジヒドロキシ-5 -メ
 チル-6 - [N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン
 、17-シクロプロピルメチル-4,5 -エポキシ-3,14 -ジヒドロキシ-5
 -メチル-6 - (N-メチル-3-メチルシンナムアミド)モルヒナン、17-シクロ 40
 プロピルメチル-4,5 -エポキシ-3,14 -ジヒドロキシ-5 -メチル-6
 - [N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオールアミド]モルヒナ
 ン、17-アリル-4,5 -エポキシ-3,14 -ジヒドロキシ-5 -メチル-6
 - (N-メチル-3-トリフルオロメチルシンナムアミド)モルヒナン、17-アリル
 -4,5 -エポキシ-3,14 -ジヒドロキシ-5 -メチル-6 - [N-メチル
 -トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン、17-アリル-4,5
 -エポキシ-3,14 -ジヒドロキシ-5 -メチル-6 - (N-メチル-3-メチ
 ルシンナムアミド)モルヒナン、17-アリル-4,5 -エポキシ-3,14 -ジヒ
 ドロキシ-5 -メチル-6 - [N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル) 50
)プロピオールアミド]モルヒナン、5,17-ジメチル-4,5 -エポキシ-3,1

4 - ジヒドロキシ - 6 - (N - メチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、 5 , 17 - ジメチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6
 - [N - メチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、 5 ,
 17 - ジメチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - メチル
 - 3 - メチルシンナムアミド) モルヒナン、 5 , 17 - ジメチル - 4 , 5 - エポキシ
 - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェ
 ニル) プロピオールアミド] モルヒナン、 17 - フェネチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 1
 4 - ジヒドロキシ - 5 - メチル - 6 - (N - メチル - 3 - トリフルオロメチルシン
 ナムアミド) モルヒナン、 17 - フェネチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒド
 ロキシ - 5 - メチル - 6 - [N - メチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルア 10
 ミド] モルヒナン、 17 - フェネチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ
 - 5 - メチル - 6 - (N - メチル - 3 - メチルシンナムアミド) モルヒナン、 17 -
 フェネチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 5 - メチル - 6 - [N -
 メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) プロピオールアミド] モルヒナン、
 17 - シクロプロピルメチル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 -
 ジヒドロキシ - 6 - (N - メチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナ
 ン、 17 - シクロプロピルメチル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14
 - ジヒドロキシ - 6 - [N - メチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド
] モルヒナン、 17 - シクロプロピルメチル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ
 - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - メチル - 3 - メチルシンナムアミド) モルヒ 20
 ナン、 17 - シクロプロピルメチル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 1
 4 - ジヒドロキシ - 6 - [N - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) プ
 ロピオールアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ
 - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - メチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムア
 ミド) モルヒナン、 17 - アリル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14
 - ジヒドロキシ - 6 - [N - メチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド
] モルヒナン、 17 - アリル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 -
 ジヒドロキシ - 6 - (N - メチル - 3 - メチルシンナムアミド) モルヒナン、 17 - ア
 リル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N -
 メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) プロピオールアミド] モルヒナン、 30
 17 - メチル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ -
 6 - (N - メチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、 17 - メチ
 ル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N
 - メチル - トランス - 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、 17 - メチル -
 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - メ
 チル - 3 - メチルシンナムアミド) モルヒナン、 17 - メチル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4
 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - メチル - 3 - (4 - トリフ
 ルオロメチルフェニル) プロピオールアミド] モルヒナン、 17 - フェネチル - 7 , 8 - ジ
 デヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - メチル - 3 -
 トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、 17 - フェネチル - 7 , 8 - ジデヒド 40
 ロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - メチル - トランス -
 3 - (3 - フリル) アクリルアミド] モルヒナン、 17 - フェネチル - 7 , 8 - ジデヒド
 ロ - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - メチル - 3 - メチル
 シンナムアミド) モルヒナン、 17 - フェネチル - 7 , 8 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポ
 キシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - メチル - 3 - (4 - トリフルオロメチル
 フェニル) プロピオールアミド] モルヒナン、
 17 - シクロプロピルメチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 -
 (N - エチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、 17 - シクロプロ
 ピルメチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - イソプロピ
 ル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、 17 - シクロプロピルメチル 50

- 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - ブチル - 3 - トリフル
 オロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポ
 キシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - ペンチル - 3 - トリフルオロメチルシン
 ナムアミド) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - メト
 キシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - エチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミ
 ド) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 1
 4 - ヒドロキシ - 6 - (N - イソプロピル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド
) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14
 - ヒドロキシ - 6 - (N - ブチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒ
 ナン、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒド
 ロキシ - 6 - (N - ペンチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、
 17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ
 シ - 6 - (N - エチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 -
 シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6
 - (N - イソプロピル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 -
 シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6
 - (N - ブチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、17 - シクロ
 プロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N
 - ペンチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、
 17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 -
 (N - エチル - 6 - フェニルヘキサノアミド) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル
 - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - イソプロピル - 6 - フェ
 ニルヘキサノアミド) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ
 - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - ブチル - 6 - フェニルヘキサノアミド) モル
 ヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ
 - 6 - (N - イソブチル - 6 - フェニルヘキサノアミド) モルヒナン、17 - シクロプ
 ロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - ペンチル
 - 6 - フェニルヘキサノアミド) モルヒナン、
 17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ
 - 6 - (N - エチル - 6 - フェニルヘキサノアミド) モルヒナン、17 - シクロプロピ
 ルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - イソ
 プロピル - 6 - フェニルヘキサノアミド) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4
 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - ブチル - 6 - フェ
 ニルヘキサノアミド) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ -
 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - イソブチル - 6 - フェニルヘキサノア
 ミド) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - メトキシ -
 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - ペンチル - 6 - フェニルヘキサノアミド) モルヒナン
 、
 17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ
 シ - 6 - (N - エチル - 6 - フェニルヘキサノアミド) モルヒナン、17 - シクロプロ
 ピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N -
 イソプロピル - 6 - フェニルヘキサノアミド) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル
 - 4, 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - ブチル - 6
 - フェニルヘキサノアミド) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポ
 キシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - イソブチル - 6 - フェニルヘ
 キサノアミド) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3 - ア
 セトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - ペンチル - 6 - フェニルヘキサノアミド)
 モルヒナン、
 17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 -
 (N - メチル - 8 - フェニルオクタノアミド) モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル

10

20

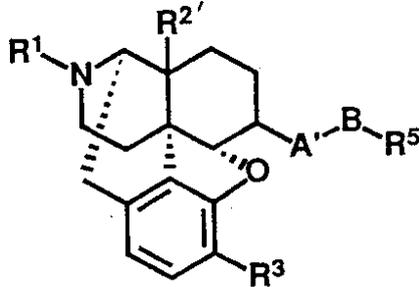
30

40

50

フルオロメトキシシンナムアミド)モルヒナン、17-アリル-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-6-(N-メチル-3-トリフルオロメトキシシンナムアミド)モルヒナン、17-アリル-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-6-(N-メチル-3-トリフルオロメトキシシンナムアミド)モルヒナン、等があげられるがこれらに限られるものではない。なお、本発明の化合物は(+)体、(-)体、(±)体を包含する。

また、本発明の脳細胞保護剤の中には、一般式(I)で表される新規化合物が含まれている。すなわち、本発明は一般式(I)



(I')

[式中、R¹、R³、B、R⁵は前記定義に同じく、R²は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数1から5のアルコキシを表し、Aは-NR⁴

C(=O)-(R⁴は炭素数6から14の直鎖または分岐アルキル(ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル(ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていなければならない)、炭素数4から15のシクロアルキルアルキル(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)、炭素数7から15のアラルキル(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)、または炭素数6から12のアリール(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていなければならない)を表し、式中R⁴は同一または異なってもよい)を表す。また、一般式(I)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表されるモルヒナン誘導体、またはその薬理的に許容される酸付加塩に関する。

ここで、R¹としては炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルメチル、炭素数5から7のシクロアルケニルメチル、炭素数7から13のフェニルアルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イル-アルキル、炭素数1から5のチオフェン-2-イル-アルキルが好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、ベンジル、フェネチル、トランス-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、アリル、フラン-2-イル-メチル、チオフェン-2-イル-メチルが好ましい。

R²としては水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

R³としては水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

10

20

30

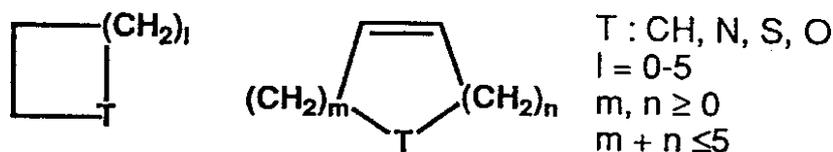
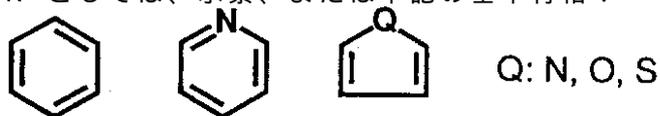
40

50

A は $-NR^4$ $C(=O)-$ 、 $-NR^4$ - であり、 R^4 としては炭素数 6 から 14 の直鎖または分岐アルキル、炭素数 4 から 15 のシクロアルキルアルキル、炭素数 7 から 15 のアラルキルが好ましく、これらにメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、フェニル、メトキシ、エトキシ、アセトキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルなどの置換基が置換されていたほうがよい場合もある。これらの中でも特にシクロヘキシルメチル、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、ジフェニルエチルが好ましい。

Bとしては、 $-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim 14$)、 $-(CH_2)_n-C(=O)-$ ($n=1\sim 14$)、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim 10$)、 $-C\equiv C-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim 10$)、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-NH-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-S-CH_2-O-CH_2-$ が好ましく、特に $-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim 14$)、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim 10$)、 $-C\equiv C-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim 10$)、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ が好ましい。

R^5 としては、水素、または下記の基本骨格：



を持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）が好ましく、特に水素、フェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、4 - クロロフェニル、3 - クロロフェニル、2 - クロロフェニル、3, 4 - ジフルオロフェニル、4 - フルオロフェニル、3 - フルオロフェニル、2 - フルオロフェニル、4 - ブロモフェニル、3 - ブロモフェニル、2 - ブロモフェニル、4 - ニトロフェニル、3 - ニトロフェニル、2 - ニトロフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、2 - トリフルオロメチルフェニル、4 - メチルフェニル、3 - メチルフェニル、2 - メチルフェニル、4 - メトキシフェニル、3 - メトキシフェニル、2 - メトキシフェニル、3 - フラニル、2 - フラニル、3 - チエニル、2 - チエニル、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましいが、もちろんこれらに限られるものではない。

薬理的に好ましい酸付加塩としては、前記した塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等があげられ、中でも塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が好まれるが、もちろんこれらに限られるものではない。

前記命名法に従い、この本発明の新規化合物を具体的に示せば、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - (2 - フェネチル) - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド]モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - シクロヘキシルメチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド)モルヒナン、17 - シクロプロピルメチル - 4, 5 - エポキシ - 3, 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - (3 - フェニルプロピル

10

20

30

40

50

アミド]モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3-アセトキシ-14-ヒドロキシ-6-[N-(2,2-ジフェニルエチル)-5-シクロヘキシルペンタノアミド]モルヒナン、

17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-6-[N-(2-フェネチル)-5-ベンゾイルペンタノアミド]モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-6-(N-ベンゾイルメチル-5-ベンゾイルペンタノアミド)モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-6-[N-(3-フェニルプロピル)-5-ベンゾイルペンタノアミド]モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-6-[N-(4-フェニルブチル)-5-ベンゾイルペンタノアミド]モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-6-[N-(2,2-ジフェニルエチル)-5-ベンゾイルペンタノアミド]モルヒナン、

17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-14-ヒドロキシ-6-[N-(2-フェネチル)-5-ベンゾイルペンタノアミド]モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-14-ヒドロキシ-6-(N-ベンゾイルメチル-5-ベンゾイルペンタノアミド)モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-14-ヒドロキシ-6-[N-(3-フェニルプロピル)-5-ベンゾイルペンタノアミド]モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-14-ヒドロキシ-6-[N-(4-フェニルブチル)-5-ベンゾイルペンタノアミド]モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-14-ヒドロキシ-6-[N-(2,2-ジフェニルエチル)-5-ベンゾイルペンタノアミド]モルヒナン、

17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3-アセトキシ-14-ヒドロキシ-6-[N-(2-フェネチル)-5-ベンゾイルペンタノアミド]モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3-アセトキシ-14-ヒドロキシ-6-(N-ベンゾイルメチル-5-ベンゾイルペンタノアミド)モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3-アセトキシ-14-ヒドロキシ-6-[N-(3-フェニルプロピル)-5-ベンゾイルペンタノアミド]モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3-アセトキシ-14-ヒドロキシ-6-[N-(4-フェニルブチル)-5-ベンゾイルペンタノアミド]モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3-アセトキシ-14-ヒドロキシ-6-[N-(2,2-ジフェニルエチル)-5-ベンゾイルペンタノアミド]モルヒナン、

17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-6-[N-(2-フェネチル)-6-フェニルヘキシルアミノ]モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-6-(N-ベンゾイルメチル-6-フェニルヘキシルアミノ)モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-6-[N-(3-フェニルプロピル)-6-フェニルヘキシルアミノ]モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-6-[N-(4-フェニルブチル)-6-フェニルヘキシルアミノ]モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-6-[N-(2,2-ジフェニルエチル)-6-フェニルヘキシルアミノ]モルヒナン、

17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-14-ヒドロキシ-6-[N-(2-フェネチル)-6-フェニルヘキシルアミノ]モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-14-ヒドロキシ-6-(N-ベンゾイルメチル-6-フェニルヘキシルアミノ)モルヒナン、17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-14-ヒドロキシ-6-[N-(3-フェニルプロピル)-6-フェニルヘキシルアミノ]モルヒナン、17-シクロプロ

10

20

30

40

50

ドロキシ - 6 - [N - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 8 - フェニルオクタノアミド]
 モルヒナン、
 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - (2 - フェネチル) - 11 - フェニルウンデカノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 -
 エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - シクロヘキシルメチル - 11 - フェ
 ニルウンデカノアミド) モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 -
 ジヒドロキシ - 6 - [N - (3 - フェニルプロピル) - 11 - フェニルウンデカノアミ
 ド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6
 - [N - (4 - フェニルブチル) - 11 - フェニルウンデカノアミド] モルヒナン、 17
 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - (2 , 2 - ジ
 フェニルエチル) - 11 - フェニルウンデカノアミド] モルヒナン、
 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N -
 (2 - フェネチル) - 11 - フェニルウンデカノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4
 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - シクロヘキシルメ
 チル - 11 - フェニルウンデカノアミド) モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキ
 シ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (3 - フェニルプロピル) - 11
 - フェニルウンデカノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - メ
 トキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (4 - フェニルブチル) - 11 - フェニルウ
 ンデカノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14
 - ヒドロキシ - 6 - [N - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 11 - フェニルウンデカ
 ノアミド] モルヒナン、
 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N
 - (2 - フェネチル) - 11 - フェニルウンデカノアミド] モルヒナン、 17 - アリル -
 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - シクロヘキシ
 ルメチル - 11 - フェニルウンデカノアミド) モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エ
 ポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (3 - フェニルプロピル)
 - 11 - フェニルウンデカノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ -
 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (4 - フェニルブチル) - 11 - フェ
 ニルウンデカノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセト
 キシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 11 - フェニ
 ルウンデカノアミド] モルヒナン、
 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - (2 - フェ
 ネチル) - 5 - シクロヘキシルペンタノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5
 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - シクロヘキシルメチル - 5 - シク
 ロヘキシルペンタノアミド) モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14
 - ジヒドロキシ - 6 - [N - (3 - フェニルプロピル) - 5 - シクロヘキシルペンタ
 ノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ
 - 6 - [N - (4 - フェニルブチル) - 5 - シクロヘキシルペンタノアミド] モルヒナ
 ン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - (2
 , 2 - ジフェニルエチル) - 5 - シクロヘキシルペンタノアミド] モルヒナン、
 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N -
 (2 - フェネチル) - 5 - シクロヘキシルペンタノアミド] モルヒナン、 17 - アリル -
 4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - シクロヘキシル
 メチル - 5 - シクロヘキシルペンタノアミド) モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エ
 ポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (3 - フェニルプロピル) -
 5 - シクロヘキシルペンタノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ -
 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (4 - フェニルブチル) - 5 - シクロ
 ヘキシルペンタノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキ
 シ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 5 - シクロヘキ
 シルペンタノアミド] モルヒナン、

10

20

30

40

50

シルメチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、 17 - アリル - 4 ,
 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (3 - フェニルプロ
 ピル) - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5
 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (4 - フェニルブチル)
 - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポ
 キシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (2 , 2 - ジフェニルエチル)
 - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド] モルヒナン、
 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N
 - (2 - フェネチル) - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド] モルヒナン、 17 - ア
 リル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - シクロ 10
 ヘキシルメチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド) モルヒナン、 17 - アリル -
 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (3 - フェニ
 ルプロピル) - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4
 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (4 - フェニル
 ブチル) - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5
 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (2 , 2 - ジフェニ
 ルエチル) - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド] モルヒナン、
 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - (2 - フ
 エネチル) - 6 - フェニルヘキサノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポ
 キシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - シクロヘキシルメチル - 6 - フェニルヘ 20
 キサノアミド) モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロ
 キシ - 6 - [N - (3 - フェニルプロピル) - 6 - フェニルヘキサノアミド] モルヒナ
 ン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - (4
 - フェニルブチル) - 6 - フェニルヘキサノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5
 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - (2 , 2 - ジフェニルエチル)
 - 6 - フェニルヘキサノアミド] モルヒナン、
 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N -
 (2 - フェネチル) - 6 - フェニルヘキサノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5
 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - シクロヘキシルメチル
 - 6 - フェニルヘキサノアミド) モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - 30
 メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (3 - フェニルプロピル) - 6 - フェニル
 ヘキサノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14
 - ヒドロキシ - 6 - [N - (4 - フェニルブチル) - 6 - フェニルヘキサノアミド]
 モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ -
 6 - [N - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 6 - フェニルヘキサノアミド] モルヒナン
 、
 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N
 - (2 - フェネチル) - 6 - フェニルヘキサノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 ,
 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - シクロヘキシルメ
 チル - 6 - フェニルヘキサノアミド) モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 40
 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (3 - フェニルプロピル) - 6 - フェ
 ニルヘキサノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキ
 シ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (4 - フェニルブチル) - 6 - フェニルヘキサノ
 アミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒ
 ドロキシ - 6 - [N - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 6 - フェニルヘキサノアミド]
 モルヒナン、
 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - (2 - フ
 エネチル) - 8 - フェニルオクタノアミド] モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポ
 キシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - シクロヘキシルメチル - 8 - フェニルオ 50
 クタノアミド) モルヒナン、 17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロ

シ - 6 - [N - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 5 - ベンゾイルペンタノアミド] モルヒナン、

17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (2 - フェネチル) - 5 - ベンゾイルペンタノアミド] モルヒナン、17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - ベンゾイルメチル - 5 - ベンゾイルペンタノアミド) モルヒナン、17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (3 - フェニルプロピル) - 5 - ベンゾイルペンタノアミド] モルヒナン、17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (4 - フェニルブチル) - 5 - ベンゾイルペンタノアミド] モルヒナン、17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 5 - ベンゾイルペンタノアミド] モルヒナン、

17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - (2 - フェネチル) - 6 - フェニルヘキシルアミノ] モルヒナン、17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - (N - ベンゾイルメチル - 6 - フェニルヘキシルアミノ) モルヒナン、17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - (3 - フェニルプロピル) - 6 - フェニルヘキシルアミノ] モルヒナン、17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - (4 - フェニルブチル) - 6 - フェニルヘキシルアミノ] モルヒナン、17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - [N - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 6 - フェニルヘキシルアミノ] モルヒナン、

17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (2 - フェネチル) - 6 - フェニルヘキシルアミノ] モルヒナン、17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - ベンゾイルメチル - 6 - フェニルヘキシルアミノ) モルヒナン、17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (3 - フェニルプロピル) - 6 - フェニルヘキシルアミノ] モルヒナン、17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (4 - フェニルブチル) - 6 - フェニルヘキシルアミノ] モルヒナン、17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 6 - フェニルヘキシルアミノ] モルヒナン、

17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (2 - フェネチル) - 6 - フェニルヘキシルアミノ] モルヒナン、17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - (N - ベンゾイルメチル - 6 - フェニルヘキシルアミノ) モルヒナン、17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (3 - フェニルプロピル) - 6 - フェニルヘキシルアミノ] モルヒナン、17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (4 - フェニルブチル) - 6 - フェニルヘキシルアミノ] モルヒナン、17 - アリル - 4 , 5 - エポキシ - 3 - アセトキシ - 14 - ヒドロキシ - 6 - [N - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 6 - フェニルヘキシルアミノ] モルヒナン、

等があげられるがこれらに限られるものではない。なお、本発明の新規化合物は (+) 体、(-) 体、(±) 体を包含する。

本発明の一般式 (I) の化合物は、具体的には以下の方法によって得ることができる。

本発明の一般式 (I) で示される化合物のうち、A が - X C (= Y) - 、 - X C (= Y) Z - 、 X S O₂ - (X は N R⁴ または O、Y は O または S、Z は O、NH または S を表し、R⁴ は前記定義に同じ) のものについては具体的には以下の方法で得ることができる。

一般的にはチャート 1 に示すように、一般式 (II) (R¹、R²、R³、R⁶、R⁷ および R⁸ は前記定義に同じ、E は、N H R⁴ (R⁴ は前記定義に同じ) または O H を表す) で表される、6 - アミノ体、または 6 - ヒドロキシ体に、一般式 (III) (B および R⁵ は前記定義に同じ) で表されるカルボン酸誘導体、または一般式 (IV) (Z、B および R⁵ は前記定

10

20

30

40

50

義に同じ)で表されるギ酸誘導体、または一般式(V)(BおよびR⁵は前記定義に同じ)で表されるイソシアン酸またはイソチオシアン酸誘導体、あるいは一般式(VI)(BおよびR⁵は前記定義に同じ)で表されるスルホン酸誘導体等を縮合させて得ることができる。

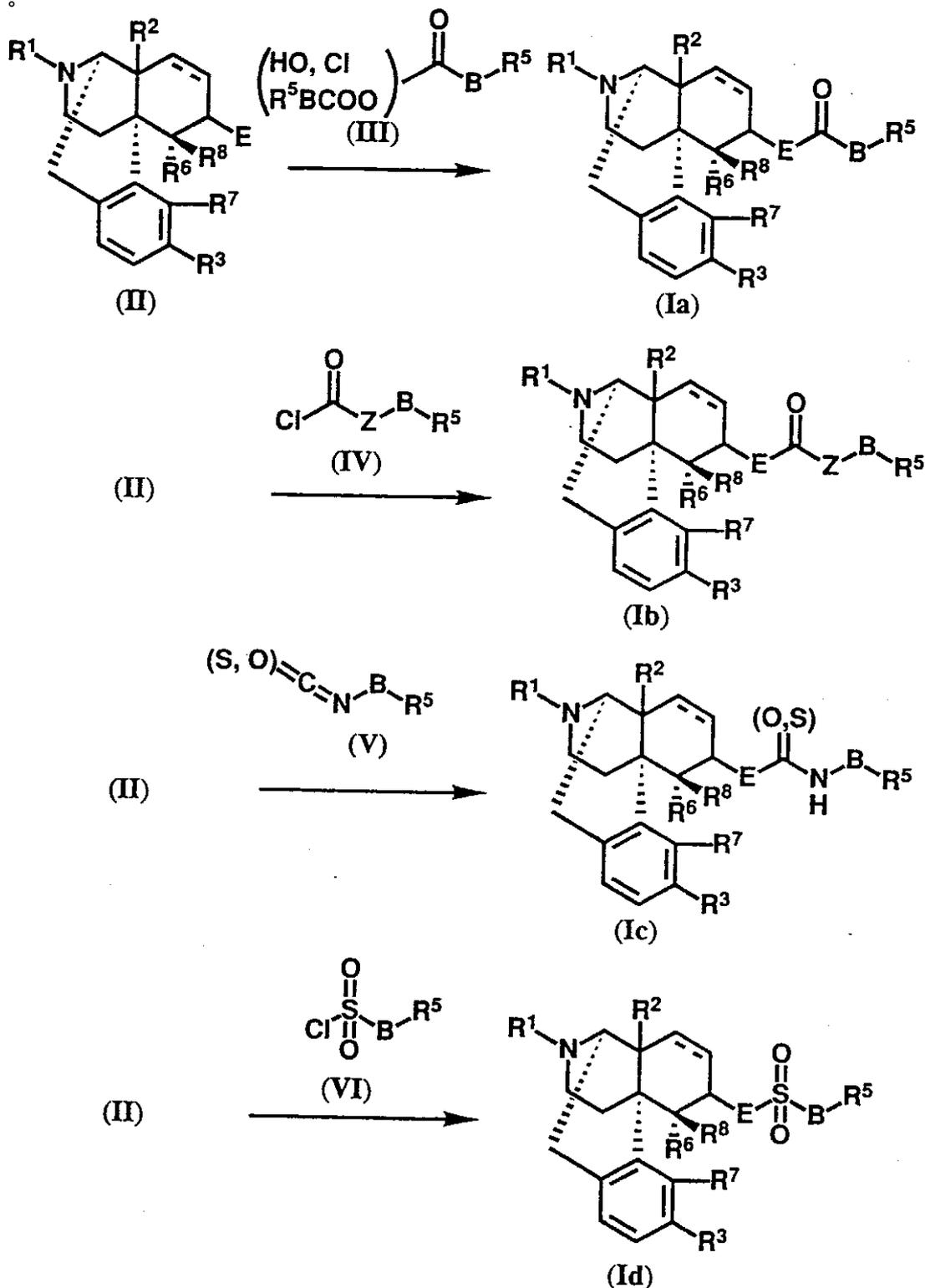


チャート1

この縮合に用いる6-アミノ体、および6-ヒドロキシ体は、具体的には以下の工程により得ることができる。

チャート2に示されるように一般式(IIa-1)(R¹、R²、R³、R⁶、R⁷およびR⁸は前記定義に同じ、R⁴は炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、または炭素数6から

10

20

30

40

50

12のアリールを表す)で表される6-アミノ体は、一般式(VIIa)(R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前記定義に同じ)で表される6ケト体と一般式(VIII)(R^4 は上記定義に同じ)で表される一級アミン類を溶媒中混合して適量の酸と金属触媒存在下水素添加するか、酸の存在下水素化金属還元剤で還元して得られる。-アミノ体を高選択的に得るには水素添加反応がより好ましい。ただし、水素化金属還元剤による還元は、基質によって比率は異なるものの体および体が同時に得られ、通常分離精製方法を用いれば所望の立体化学の化合物を得ることができる点で好ましい。また、オレフィン等水素添加条件で反応してしまう官能基を有する基質でアミノ体を得る方法としても有用である。

水素添加反応により還元する場合、アミン類は1~30当量、好ましくは1~10当量用いられる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、THF、エーテル、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒など水素添加条件で不活性な溶媒はなんでも用いることができるが、特にアルコール系溶媒が好ましく用いられ、中でもメタノールが好ましい。用いる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸、安息香酸、酢酸、シュウ酸等の有機酸等通常アミン類と塩を形成する酸はなんでも用いることができるが、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸等が好ましく用いられ、通常は全塩基量より1当量少ない塩酸を用いることで満足すべき結果が得られる。これらの酸は、あらかじめ基質、反応剤を塩としておくことで反応系中に加えることもできる。金属触媒としては、酸化白金、水酸化白金等の白金触媒、水酸化パラジウム、パラジウム-炭素等のパラジウム触媒、ラネーニッケル等のニッケル触媒等、通常の水素添加反応に用いられる触媒はすべて使用可能であるが、白金触媒、中でも酸化白金が特に好ましく用いられる。反応温度は-30~80、好ましくは-10~50で、水素圧は1~100気圧好ましくは1~30気圧で実施可能であるが、通常は室温、常圧で好ましい結果が得られる。

水素化金属で還元する際は、アミン類は1~30当量、好ましくは1~15当量用いられる。溶媒としてはメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、THF、エーテル、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒等を用いることができるが、中でもアルコール系溶媒が好ましく用いられ、特にメタノールが好ましく用いられる。共存させる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸、安息香酸、酢酸、シュウ酸等の有機酸等通常アミン類と塩を形成する酸はなんでも用いることができるが、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸等が好ましく用いられる。またこれらの酸は、あらかじめ基質、反応剤を塩としておくことで反応系中に加えることもできる。水素化金属還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウム、ボラン-ピリジン等、酸の共存する条件で比較的安定なもので実行可能であり、特に水素化シアノホウ素ナトリウムが好ましく用いられる。反応温度は-30~100、好ましくは-10~50で実施可能であるが、通常は室温で満足すべき結果が得られる。

10

20

30

40

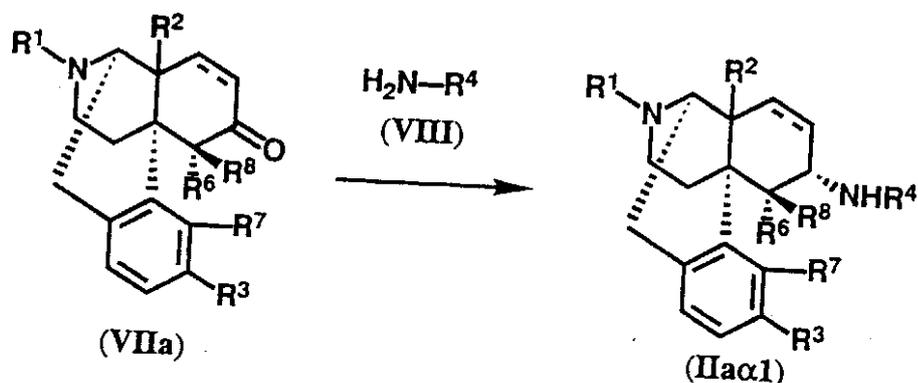


チャート 2

チャート 3 に示すように一般式 (IIa 2) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は前記定義に同じ、 R^4 は、炭素数 1 から 5 の直鎖または分岐アルキル、または炭素数 6 から 12 のアリールを表す) で表される 6 - アミノ体は以下の 3 工程で一般式 (VIIb) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前記定義に同じ) で表される 6 - ケトン体から得ることができる。

第一工程はケトン体を、酸の共存下、一般式 (IX) (R^4 は上記定義に同じ) で表される少なくとも一つのベンジル置換基を有する 2 級アミン体と反応させて、一般式 (X) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記定義に同じ) で表されるイミニウム中間体を得る工程である。生成する水を、共沸留去または脱水剤の共存で除去しながら反応を進行させることが好ましい。2 級アミンは、1 ~ 30 当量、好ましくは 1 ~ 10 当量が用いられる。共存させる酸としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸等のスルホン酸、安息香酸、酢酸、シュウ酸等の有機酸等通常アミン類と塩を形成する酸はなんでも用いることができるが、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸安息香酸等、中でも塩酸、安息香酸が好ましく用いられる。あらかじめ基質や反応剤を塩とすることでこれらの酸を系中に加える方法も好ましく実行される。さらに、弱酸を共存させた場合、酸触媒として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸、中でも p - トルエンスルホン酸等の強酸を添加すると好ましい結果が得られる場合がある。反応溶媒としては、THF、エーテル、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒、もしくはこれらの混合溶媒を用いることができる。水分の除去の目的で、通常 Dean - Stark 型水分離器を用いるときはベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒等共沸効率、水分離効率に優れた溶媒が好ましく用いられる。この時、共沸温度を下げる目的で、水分離効率を低下させない程度の量の酢酸エチル、THF 等の溶媒を混合したほうが好ましい結果が得られることがある。反応温度としては、40 ~ 200、好ましくは 50 ~ 150 が考えられるが、50 ~ 130 で満足すべき結果が得られる。また、ソックスレー型連続抽出装置に脱水剤を詰め、連続的に水を除去する新規な方法が有効であることも見出だしている。この場合の溶媒としては、上記であげた溶媒はなんでも用いることができるが、中でもエーテル系溶媒、エステル系溶媒、芳香族炭化水素系溶媒、特に THF、DME、酢酸エチル、ベンゼン、トルエン等が好ましく用いられる。脱水剤としては、モレキュラーシーブ、または無水硫酸カルシウム、無水硫酸銅、無水硫酸ナトリウム、無水硫酸マグネシウム、塩化カルシウム等の無機脱水剤等が挙げられるが、モレキュラーシーブが特に好ましく用いられる。用いる量は、それらの保水能力と理論的に生成する水分量から換算して 1 ~ 100 倍、好ましくは 1 ~ 30 倍が用いられる。反応温度としては、40 ~ 200、好ましくは 50 ~ 150 が考えられるが、50 ~ 120 で満足すべき結果が得られる。そのほか、脱水剤を反応系に直接加えて反応を進行させる方法も実行可能である。脱水剤としては、モレキュラーシーブ、または無水硫酸カルシウム、無水硫酸銅、無水硫酸ナトリウム、無水硫酸マグネシウム、塩化カルシウム等の無機脱水剤、テトライソプロポキシシ

10

20

30

40

50

タン、4塩化チタン等の脱水能力のあるチタン化合物等が挙げられる。この場合も用いる量は、それらの保水能力と理論的に生成する水分量から換算して1~100倍、好ましくは1~30倍が用いられる。反応温度としては、-80~100が考えられるが、-30~50で満足すべき結果が得られる。

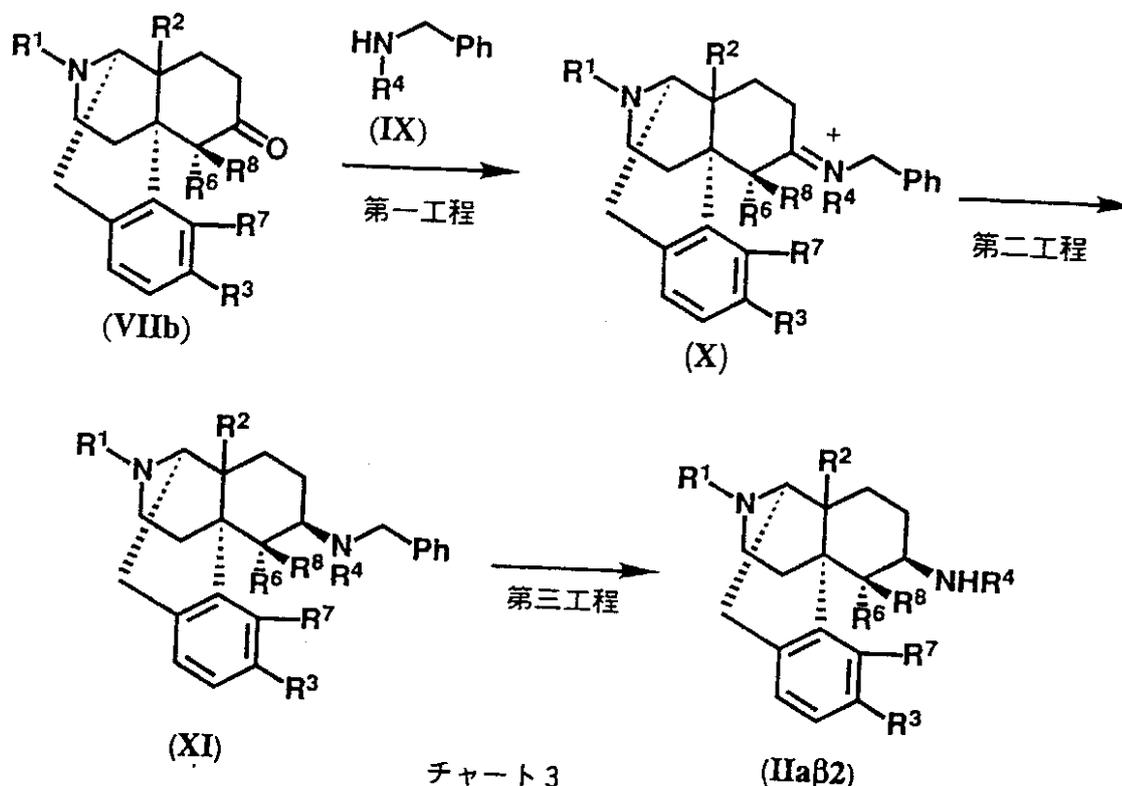
第二工程はイミニウム塩を単離することなく水素化金属還元剤で還元して一般式(XI)(R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記定義に同じ)で表される6-N-アルキル-N-ベンジルアミノ体へと変換する工程である。反応溶媒としては、第一工程で用いた溶媒をそのまま用いてもよいが、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、特にメタノールを混合して反応すると好ましい結果が得られる。もちろん第一工程の反応溶媒を減圧留去して、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒のみで反応してもよい。水素化金属還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウム、ボラン-ピリジン等、酸の共存する条件で比較的安定なもので実行可能であり、特に水素化シアノホウ素ナトリウムが好ましく用いられる。反応温度は-20~150、好ましくは0~120で実施される。ここで得られた一般式(XI)(R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 および R^8 は上記定義に同じ)で表される6-N-アルキル-N-ベンジルアミノ体は、チャート2の水素化金属還元剤を用いる還元的アミノ化法を2級アミンを用いて行うことでも得ることができる。さらに、これらの工程に対応する2級アミンを用いて行えば、一般式(I)の化合物のうちAが-NR⁴-のものを得ることもできる。

第三工程は、ベンジル基を加水素分解条件ではずし、6-N-アミノ体(IIa-2)とする工程である。この工程では、基質をあらかじめ、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸、安息香酸、酢酸、シュウ酸、フタル酸等の有機酸、好ましくは塩酸、フタル酸を用いて塩としておくか、これらの酸を適量添加して反応するとよい結果が得られる。酸によっては、得られた2級アミン塩が結晶として精製できる場合があり、その選択は重要である。例えば、 R^1 がシクロプロピルメチル、 R^2 、 R^3 がヒドロキシ、 R^4 がメチル、 R^6 、 R^7 がいっしょになって-O-、 R^8 が水素の化合物はフタル酸を用いると精製容易な結晶性の塩が得られる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、THF、エーテル、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒など水素添加条件で不活性な溶媒はなんでも用いることができるが、特にアルコール系溶媒が好ましく用いられ、中でもメタノールが好ましい。金属触媒としては、酸化白金、水酸化白金等の白金触媒、水酸化パラジウム、パラジウム-炭素等のパラジウム触媒、ラネーニッケル等のニッケル触媒等、通常の水素添加反応に用いられる触媒はすべて使用可能であるが、パラジウム触媒、中でもパラジウム-炭素が特に好ましく用いられる。反応温度は-30~80、好ましくは-10~50で、水素圧は1~100気圧好ましくは1~30気圧で実施可能であるが、通常は室温、常圧で好ましい結果が得られる。

10

20

30



10

20

また、チャート2で示した還元的アミノ化反応で、1級アミンの代わりに酢酸アンモニウムを用いること、またはチャート3で示した方法でジベンジルアミンを用いること、さらには文献(J. Med. Chem, 27, 1727 (1984))記載の方法でケトンをおキシムとした後、ボランまたは水素添加条件で還元することで1級アミノ体を得ることもできる。この1級アミノ体は、アシル化、還元の手工程を経ることで2級アミノ体へと変換することもでき、2級アミノ体を得るための別ルートとしても有用である。

チャート4に示すように一般式(IIb)(R¹, R², R³, R⁶, R⁷, およびR⁸は前記定義に同じ)で表される6-ヒドロキシ体は、一般式(VIIa)(R¹, R², R³, R⁶, R⁷およびR⁸は前記定義に同じ)で表される6-ケト体を水素化金属還元剤で還元するか、酸、金属触媒の存在下水素添加してやることで得られる。水素化金属還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、L-セレクトライド、水素化アルミニウムリチウム等が用いられるが、水素化ホウ素ナトリウムでじゅうぶん満足すべき結果が得られる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、THF、エーテル、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒が用いられるが、アルコール系溶媒、特にメタノールが好ましく用いられる。水素添加する場合、反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、THF、エーテル、ジオキサン等のエーテル系溶媒が好ましく用いられるが、特にアルコール系溶媒が好ましく用いられ、中でもメタノールが好ましい。共存させる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等のスルホン酸、安息香酸、酢酸、シュウ酸等の有機酸があげられるが、塩酸が好ましく用いられる。金属触媒としては、酸化白金、水酸化白金等の白金触媒、水酸化パラジウム、パラジウム-炭素等のパラジウム触媒、ラネーニッケル等のニッケル触媒等、通常の水素添加反応に用いられる触媒はすべて使用可能であるが、白金触媒、中でも酸化白金が特に好ましく用いられる。反応温度は-30 ~ 80、好ましくは-10 ~ 50で、水素圧は1 ~ 100気圧好ましくは1 ~ 30気圧で実施可能であるが、通常は室温、常圧で好ましい結果が得られる。

30

40

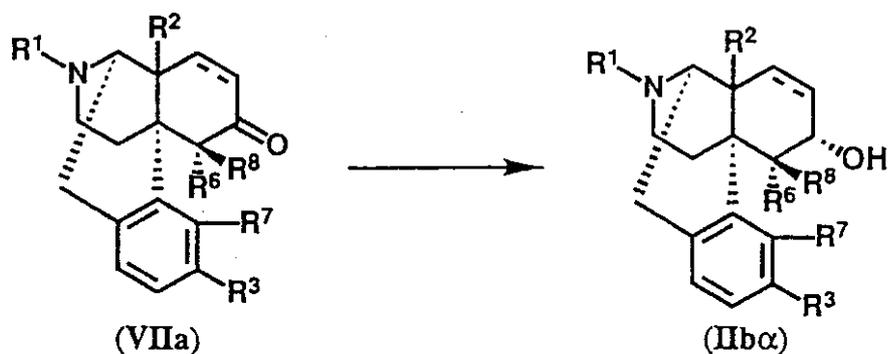


チャート4

10

チャート5に示すように一般式(IIb) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は前記定義に同じ)で表される6-ヒドロキシ体は一般式(VIIa) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前記定義に同じ)で表される6-ケト体をアルカリ条件下、フォルムアミジンスルフィン酸と反応させて得ることができる。用いるアルカリとしては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が好ましく、特に水酸化ナトリウムが好ましく用いられる。反応溶媒としては、水、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、DMF、DMSO等の非プロトン性双極性溶媒等が用いられるが、通常水を用いて満足すべき結果が得られる。反応温度としては、0~150℃が考えられるが、60~100℃が好ましい。

20

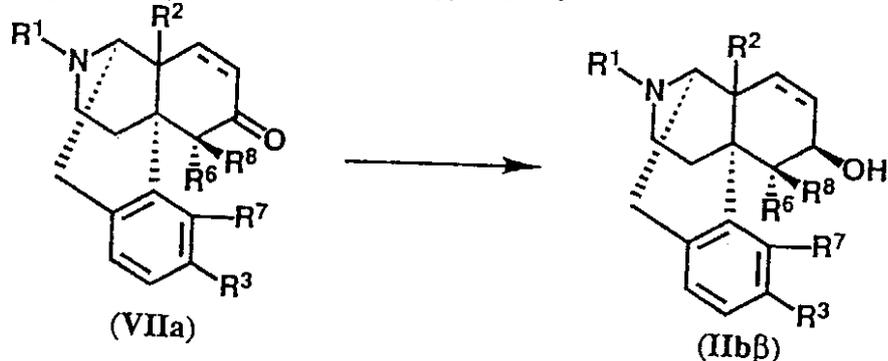


チャート5

30

以上のようにして合成される、6-アミノまたは6-ヒドロキシ体の内、特に、 R^3 が水素の化合物は、チャート6に示したスキームによって、一般式(VIIc) (R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前記定義に同じ。ただし R^7 がヒドロキシの場合は除く)で表される3-ヒドロキシ-6-ケト体を基質として得られる一般式(VIIe) (R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前記定義に同じ。ただし R^7 がヒドロキシの場合は除く)で表される3-デヒドロキシ-6-ケト体を出発原料としてチャート2、3、4、5と同様の方法で得られる。また、 R^3 がシロキシである中間体はチャート7に示したスキームによって3-ヒドロキシ-6-ケト体(VIIc)から得られる、一般式(VIIIf) (R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前記定義に同じ。ただし R^7 がヒドロキシの場合は除く。Gはアルキルシリル基を表す)で表される3-シロキシ-6-ケト体を出発原料として、チャート2、3、4、5と同様の方法で得ることができる。

40

すなわちチャート6に示すように一般式(VIIe) (R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前記定義に同じ。ただし R^7 がヒドロキシの場合は除く)で表される3-デヒドロキシ-6-ケト体を得るための第一工程は、フェノール性水酸基に塩基の共存下無水トリフルオロメタンスルホン酸を作用させて、一般式(VIIId) (R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^7 および R^8 は前記定義に同じ。ただし R^7 がヒドロキシの場合は除く)で表されるトリフレート体とする工程である。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、THF、エーテル、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、2,6-ルチジン、ジイソプロピルエチルアミン等の溶媒として使用可能な立体障害が大きいアミン類が考えられるが、ハ

50

はイミダゾールが用いられる。反応溶媒として、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系の溶媒、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ピリジン等があげられるが、好ましくはジクロロメタンが用いられる。反応は - 80 ~ 100 の範囲で実行でき、中でも 0 ~ 室温付近で好ましい結果が得られる。反応時間としては 5 ~ 300 分間で実行可能であるが、特に、... が単結合で、R⁶およびR⁷がいっしょになって - O - の化合物については、反応時間が長くなると 6 位ケトン基もエノールシリル化されてしまう場合があるので 5 ~ 60 分が好ましい。

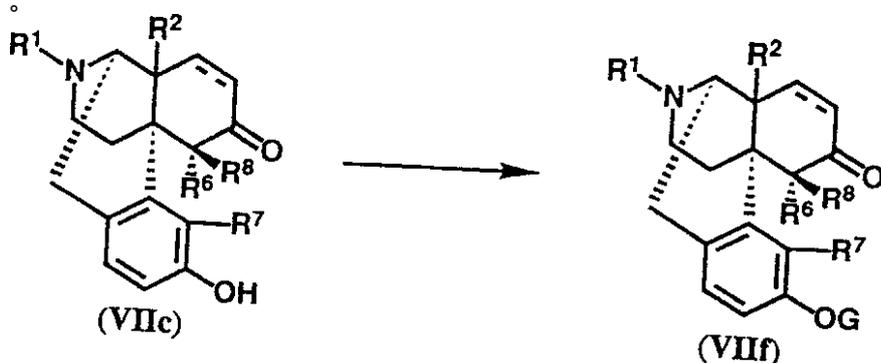


チャート7

X が N R⁴ の化合物は、チャート 8 に示すように、チャート 2 および 3 に示す方法で得られる一般式 (IIa) (R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷ および R⁸ は前記定義に同じ) で表される 6 - アミノ体と、一般式 (III) (B および R⁵ は前記定義に同じ) で表されるカルボン酸およびカルボン酸誘導体、一般式 (IV) (Z、B および R⁵ は前記定義に同じ) で表されるギ酸誘導体、または一般式 (V) (B および R⁵ は前記定義に同じ) で表されるイソシアン酸またはイソチオシアン酸誘導体、さらには一般式 (VI) (B および R⁵ は前記定義に同じ) で表されるスルホン酸誘導体等を縮合させて得ることができる。

カルボン酸誘導体との縮合は、6 - アミノ体を塩基の共存下対応する酸塩化物または酸無水物と反応させるか、N, N - ジシクロヘキシルカルボジイミド (以下 DCC と略す)、1,1' - カルボニルジイミダゾール、ビス - (2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル) ホスフィン酸塩化物 (以下 BOPCl と略す) 等を用いてカルボン酸自身と反応させること
 10
 30
 40
 50

で行うことができる。酸塩化物、酸無水物は 1 ~ 20 当量、好ましくは 1 ~ 5 当量が用いられ、反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ピリジン、水またはそれらの混合溶媒等が用いられるが、中でも酸塩化物を用いるときは、クロロホルムまたは THF - 水混合溶媒が好ましく用いられ、酸無水物を用いる場合は、ピリジンが塩基兼溶媒として好ましく用いられる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、プロトンスポンジ等の 3 級アミンや、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、イミダゾール等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基等が用いられるが、通常クロロホルムを溶媒とするときはトリエチルアミンを 1 ~ 20 当量、好ましくは 1 ~ 5 当量、THF - 水混合溶媒では炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムを 1 ~ 20 当量、好ましくは 1 ~ 5 当量用いて満足すべき結果が得られる。反応は - 80 ~ 100 の範囲で実行でき、中でも 0 ~ 室温付近で好ましい結果が得られる。DCC を縮合剤とする場合は 1 ~ 20 当量、好ましくは 1 ~ 5 当量が用いられ、反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系の溶媒、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒が用いられるが、中でもジクロロメタン、クロロホルムが好ましく用いられる。共存塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、プロトンスポンジ等の 3 級アミンや、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、イミダゾール等の有機塩基が用いられるが、特にジメチルアミノピリジン 0.01 ~ 2 当量が好ましく用いられる。反応は、- 80 ~ 100 の

範囲で実行でき、中でも0 ~ 室温付近で好ましい結果が得られる。1, 1'-カルボニルジイミダゾールを縮合剤とする場合は、1 ~ 20当量、好ましくは1 ~ 5当量が用いられ、反応溶媒としては、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒が用いられるが、特にTHFが好ましく用いられる。反応は、-20 ~ 120 の範囲で実行でき、中でも室温付近 ~ 100 が好ましい。BOPClを縮合剤とする場合は、1 ~ 20当量、好ましくは1 ~ 5当量が用いられ、反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系の溶媒、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒が用いられるが、ジクロロメタン、クロロホルムが好ましく用いられる。共存塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、プロトンスポンジ、N-エチルピペリジン等の3級アミンや、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、イミダゾール等の有機塩基が用いられるが、特にN-エチルピペリジン1 ~ 20当量、好ましくは1 ~ 5当量が用いられる。反応は、-80 ~ 100 の範囲で実行でき、中でも0 ~ 50 で好ましい結果が得られる。ギ酸誘導体との縮合は、6-アミノ体を、塩基の共存下対応する酸塩化物1 ~ 20当量、好ましくは1 ~ 5当量と反応させることで行うことができる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系の溶媒、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ピリジン、水またはそれらの混合溶媒等が用いられるが、中でもクロロホルムまたはTHF-水混合溶媒が好ましく用いられる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、プロトンスポンジ等の3級アミンや、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、イミダゾール等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が用いられるが、通常クロロホルムを溶媒とするときはトリエチルアミンを1 ~ 20当量、好ましくは1 ~ 5当量、THF-水混合溶媒では炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムを1 ~ 20当量、好ましくは1 ~ 5当量用いて満足すべき結果が得られる。反応は-80 ~ 100 の範囲で実行でき、中でも0 ~ 室温付近で好ましい結果が得られる。

イソシアン酸またはイソチオシアン酸誘導体との縮合は、6-アミノ体に、対応するイソシアン酸エステル1 ~ 20当量、好ましくは1 ~ 5当量を作用させて行うことができる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系の溶媒、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒が用いられるが、中でもクロロホルムが好ましく用いられる。反応は-80 ~ 100 の範囲で実行でき、中でも0 ~ 室温付近で好ましい結果が得られる。

スルホン酸誘導体との縮合は、6-アミノ体に、対応するスルホン酸塩化物1 ~ 20当量、好ましくは1 ~ 5当量を塩基の共存下作用させて行うことができる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、プロトンスポンジ等の3級アミンや、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、イミダゾール等が用いられ、反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系の溶媒、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ピリジン等が用いられるが、中でもピリジンが塩基兼溶媒として好ましく用いられる。反応は-80 ~ 100 の範囲で実行でき、中でも0 ~ 室温付近で好ましい結果が得られる。

10

20

30

40

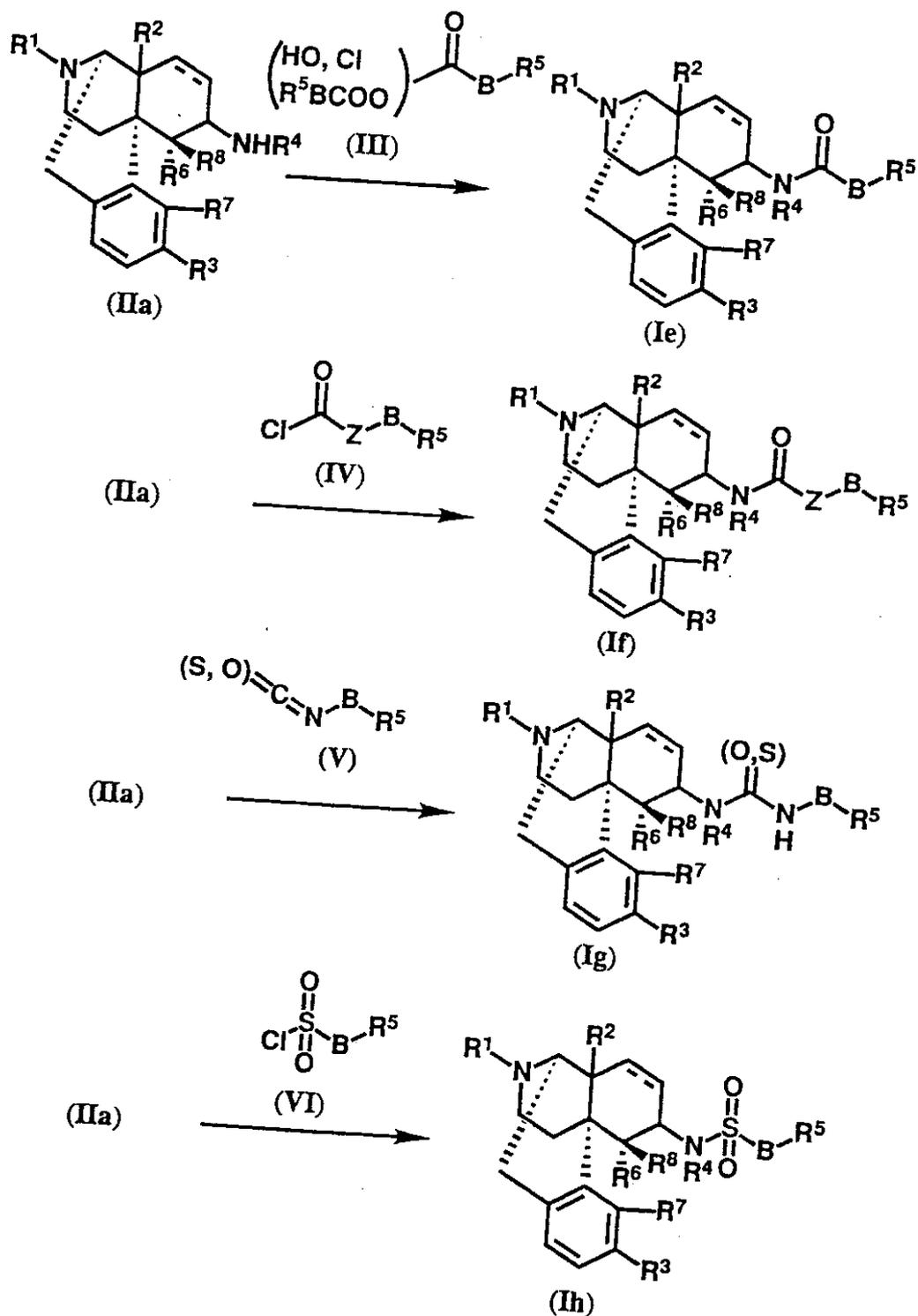


チャート 8

特に R³ がヒドロキシの化合物では、フェノール性水酸基も同時に反応する場合があるため、カルボン酸誘導体、ギ酸誘導体、およびイソシアン酸またはイソチオシアン酸誘導体では、チャート 9 ~ 11 に示すように、第一工程をチャート 8 と同様に実施した後、第二工程としてアルカリ処理を行なうことで目的物を得ることができる。第二工程の反応溶媒としては、水や、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒またはそれらの混合溶媒が用いられ、溶解度が十分でないときはジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒を適宜加えることもできる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基が用いられ、通常は炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等が 1 ~ 20 当量、好ましくは 1 ~ 10 当量が用いられる。反応は、 - 80 ~ 100

10

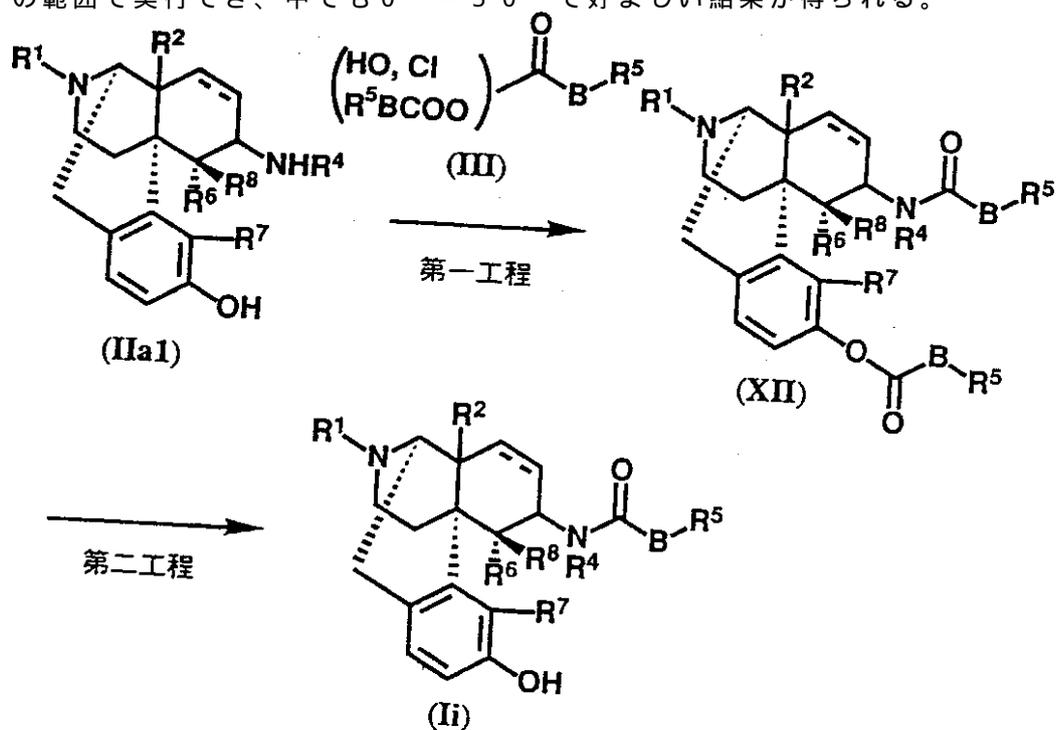
20

30

40

50

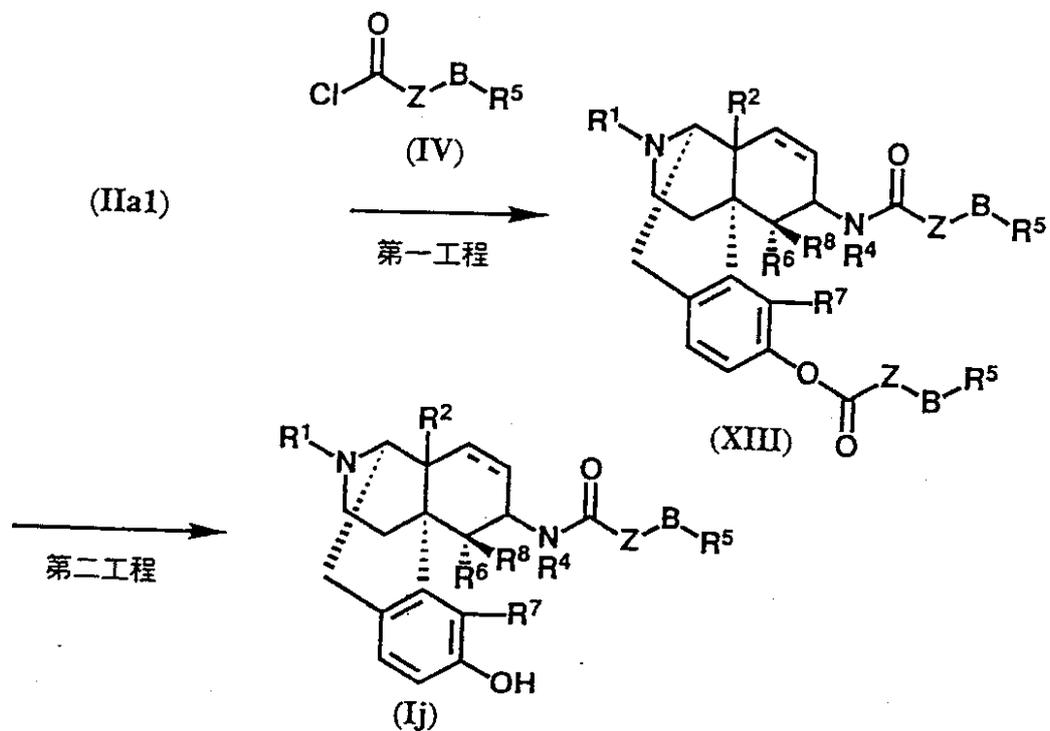
の範囲で実行でき、中でも0 ~ 50 で好ましい結果が得られる。



10

20

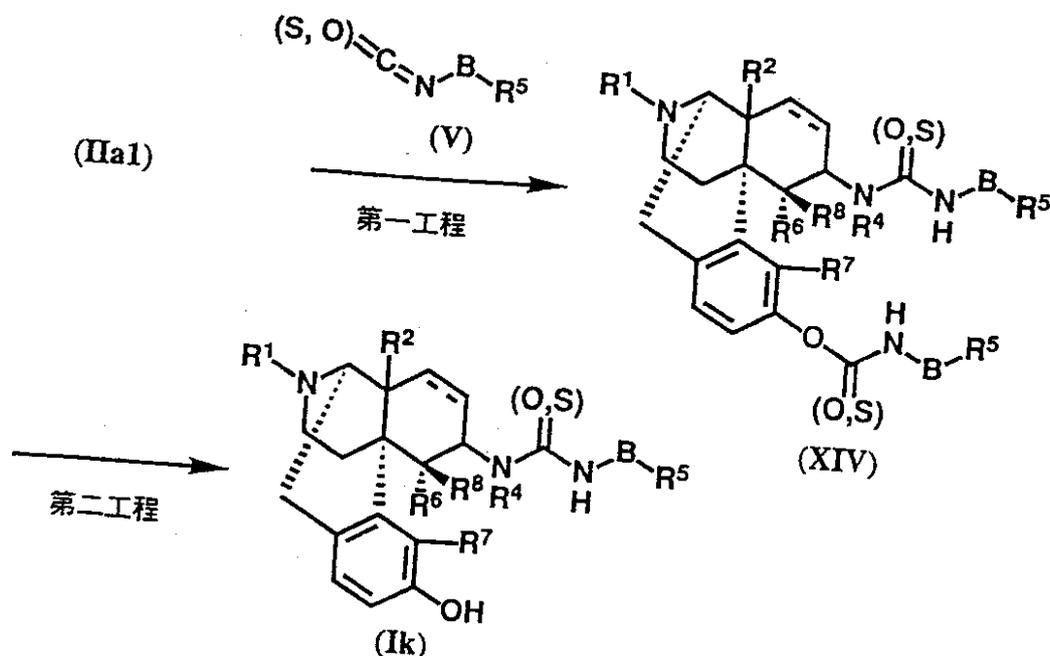
チャート9



30

40

チャート10



10

チャート11

R^3 がヒドロキシの化合物で、スルホン酸誘導体と縮合する際には、チャート12に示すように、一般式(IIc) ($R^1, R^2, R^4, R^6, R^7, R^8$ およびGは前記定義に同じ)で表される、あらかじめフェノール性水酸基をシリルエーテルで保護した3-シロキシ-6-アミノ体を用いると好ましい結果が得られる。もちろん以下の方法は、カルボン酸誘導体、ギ酸誘導体、イソシアン酸またはイソチオシアン酸誘導体との縮合にも適用可能である。すなわち第一工程をチャート8と同様に実施した後シリル基の除去を行う方法である。第二工程におけるシリル基の除去には、テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラブチルアンモニウムクロリド、ピリジニウムヒドロフルオリド等の4級アンモニウム塩、または酢酸、塩酸、硫酸、フッ化水素酸等の酸が用いられるが、通常はテトラブチルアンモニウムフルオリド1~20当量、好ましくは1~5当量が用いられる。溶媒としては、THF、エーテル、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、アセトニトリル等が用いられるが、中でもTHFが好ましく用いられる。反応は、 $-20 \sim 100$ で行なうことができるが、通常は室温で満足すべき結果が得られる。

20

30

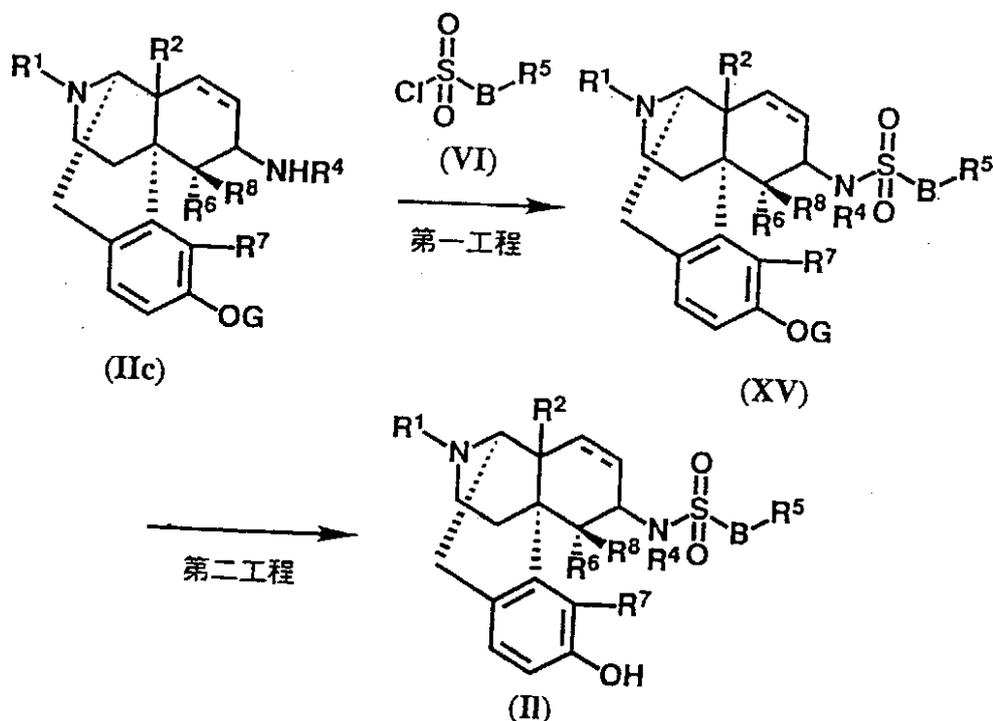


チャート12

また、一般式 (Ie) ($R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ および B は前記定義に同じ) で表されるアミド体を、水素化金属還元剤を用いて還元してやることによって、A が $-NR^4-$ である一般式 (Im) ($R^1, R^2, R^3, R^4, B, R^5, R^6, R^7$ および R^8 は前記定義に同じ) で表される 6 - アミノ体が得られる。用いる還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウム、水素化ホウ素リチウム、ジボラン等の強力な還元力を有する水素化金属化合物があげられ、中でもジボラン 1 ~ 20 当量、好ましくは 1 ~ 5 当量が好ましく用いられる。溶媒としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウム、ジボラン等を用いるときは、THF、DME、エーテル、ジオキサン等のエーテル系溶媒が好ましく用いられ、中でも THF が好ましい。水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化アルミニウムを用いるときは、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒が好ましく用いられる。反応は、 $-40 \sim 100$ の範囲で実行でき、中でも $0 \sim$ 室温付近が好ましい。

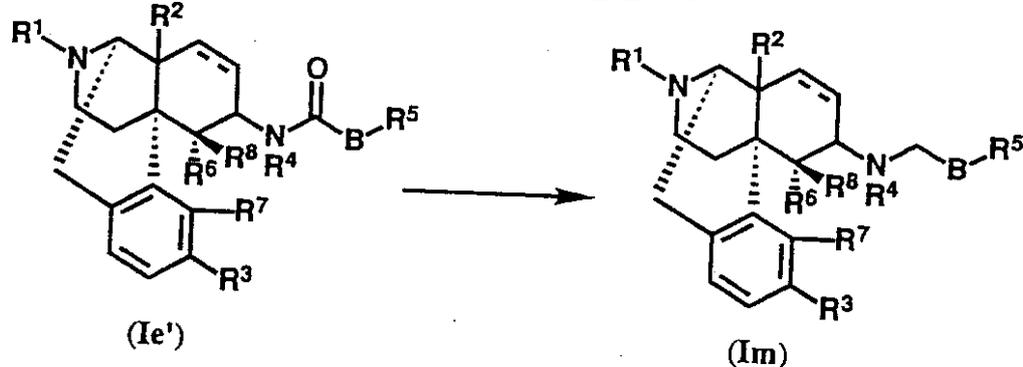


チャート13

X が O の化合物は、チャート 14 に示すように、チャート 4、5 で得られた一般式 (IIb) (R^1, R^2, R^3, R^6, R^7 および R^8 は前記定義に同じ) で表される 6 - ヒドロキシ体とカルボン酸誘導体 (III)、ギ酸誘導体 (IV)、イソシアン酸またはイソチオシアン酸誘導体 (V)、スルホン酸誘導体 (VI) 等を縮合させて得ることができる。

カルボン酸誘導体との縮合は、6 - ヒドロキシ体を塩基の共存下対応する酸塩化物または酸無水物 1 ~ 20 当量、好ましくは 1 ~ 5 当量と反応させることで行うことができる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタン

等のハロゲン系の溶媒、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ピリジン等が用いられるが、中でも酸塩化物を用いるときは、クロロホルムが好ましく用いられ、酸無水物を用いる場合は、ピリジンが塩基兼溶媒として好ましく用いられる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、プロトンスポンジ等の3級アミンや、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、イミダゾール等が用いられるが、通常ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン1~20当量、好ましくは1~5当量を共用して満足すべき結果が得られる。反応は-80~100の範囲で実行でき、中でも室温付近~80で好ましい結果が得られる。

ギ酸誘導体との縮合は、6-ヒドロキシ体を塩基の共存下対応する酸塩化物1~20当量、好ましくは1~5当量と反応させることを行うことができる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系の溶媒、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒等が用いられるが、中でもクロロホルム、四塩化炭素が好ましく用いられる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、プロトンスポンジ等の3級アミンや、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、イミダゾール等が用いられるが、通常ジイソプロピルエチルアミン、ジメチルアミノピリジン1~20当量、好ましくは1~5当量を共用して満足すべき結果が得られる。反応は-80~100の範囲で実行でき、中でも室温付近~80で好ましい結果が得られる。

イソシアン酸またはイソチオシアン酸誘導体との縮合は、6-ヒドロキシ体に、対応するイソシアン酸エステル1~20当量、好ましくは1~5当量を作用させて行うことができる。反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系の溶媒、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒が用いられるが、クロロホルムが好ましく用いられる。反応は-80~100の範囲で実行でき、中でも室温付近~80で好ましい結果が得られる。

スルホン酸誘導体との縮合は、6-ヒドロキシ体に、対応するスルホン酸塩化物1~20当量、好ましくは1~5当量を塩基の共存下作用させて行うことができる。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、プロトンスポンジ等の3級アミンや、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、イミダゾール等が用いられ、反応溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系の溶媒、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ピリジン等が用いられるが、中でもピリジンが塩基兼溶媒として好ましく用いられる。反応は-80~100の範囲で実行でき、中でも室温付近~80で好ましい結果が得られる。

10

20

30

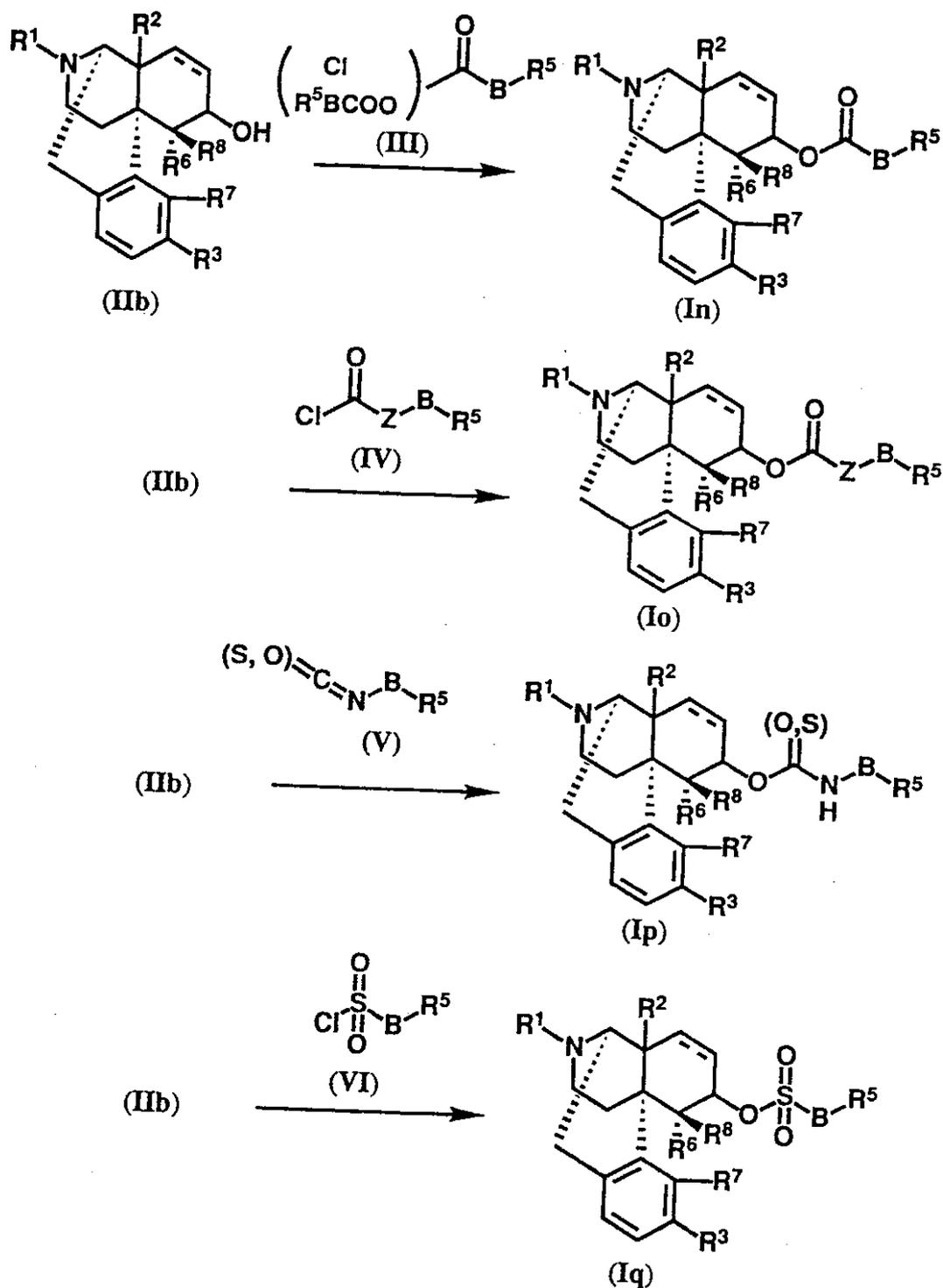


チャート14

特に R³ がヒドロキシの化合物では、フェノール性水酸基も同時に反応するため、カルボン酸誘導体、ギ酸誘導体、およびイソシアン酸またはイソチオシアン酸誘導体では、チャート15~17に示すように、第一工程としてチャート14と同様に縮合反応した後、第二工程として、アルカリ処理を行なうことで目的物を得ることができる。第二工程の反応溶媒としては、水や、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒が用いられ、溶解度が十分でないときはジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒を適宜加えることもできる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基が用いられ、通常は炭酸カリウムが好ましく用いられる。反応は、-80 ~ 100 の範囲で実行でき、中でも -20 ~ 50 で好ましい結果が得られる。ただし、6位の加溶媒分解も進行することがあるので、その場合

10

20

30

40

50

は、反応温度を低くするか、反応時間を短くすることで対応する。

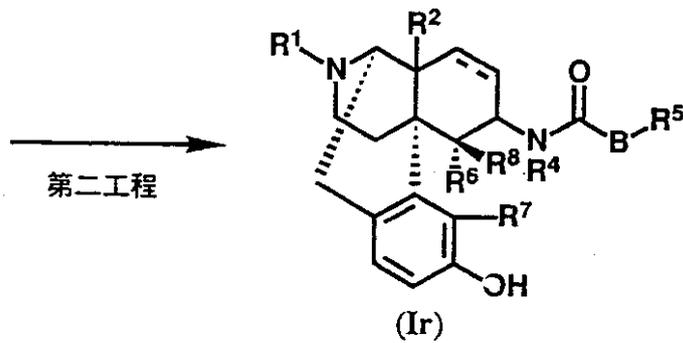
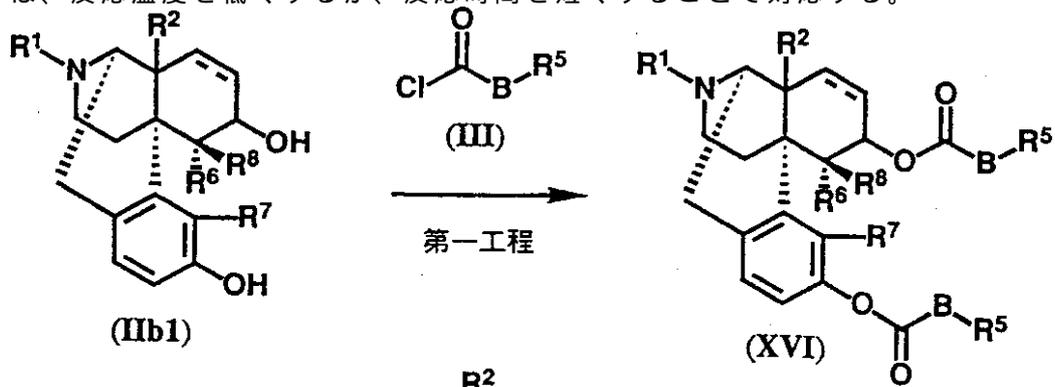


チャート15

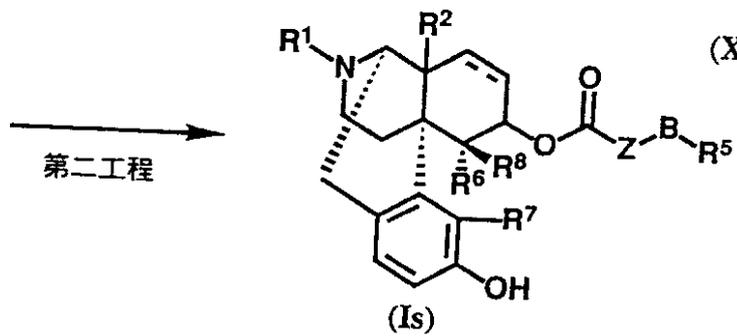
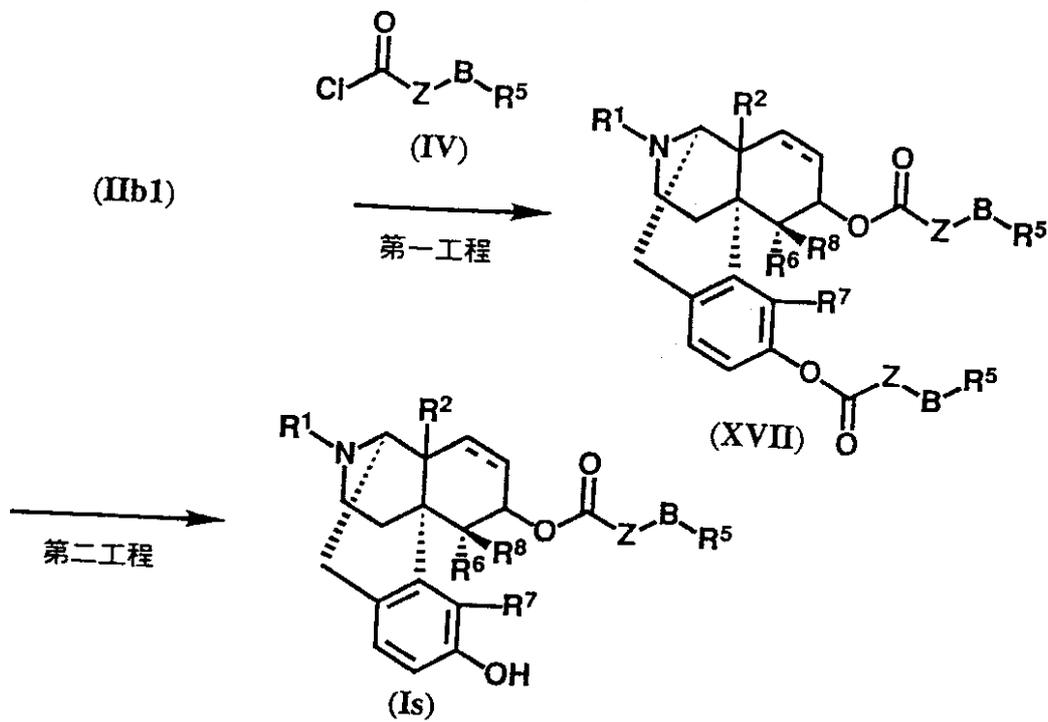


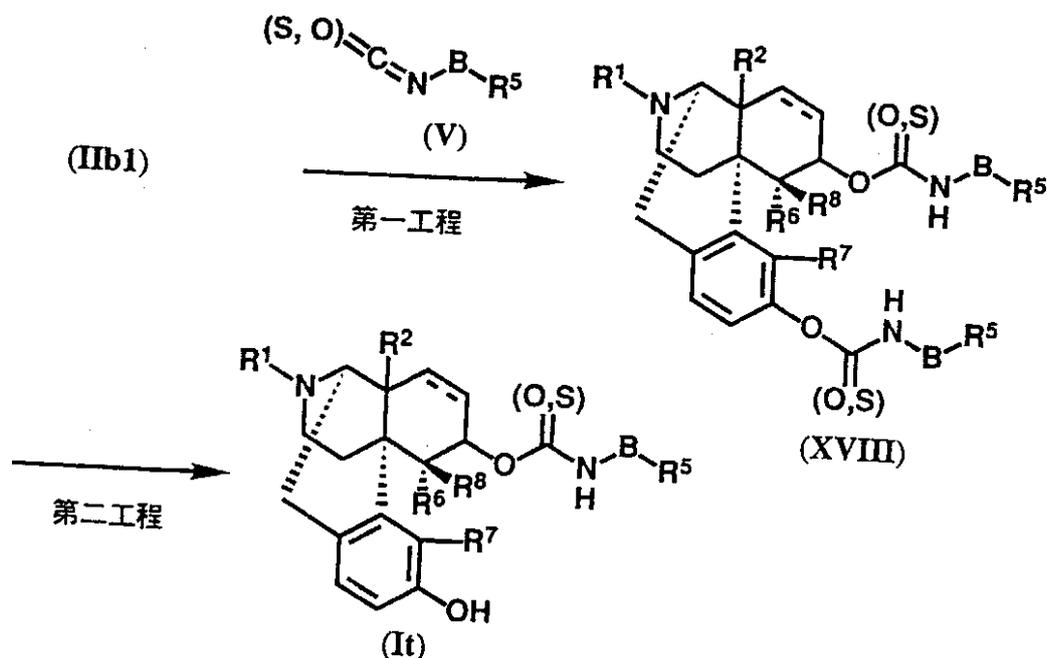
チャート16

10

20

30

40



10

チャート17

スルホン酸誘導体との縮合には、チャート18に示すように、一般式(IIc)(R¹、R²、R⁶、R⁷、R⁸およびGは前記定義に同じ)で表される、あらかじめフェノール性水酸基をシリルエーテル等で保護した3-シロキシ-6-ヒドロキシ体を用いると好ましい結果が得られる。もちろんこの方法は、カルボン酸誘導体、ギ酸誘導体、イソシアン酸またはイソチオシアン酸誘導体との縮合においても同じく実行可能である。第一工程としてチャート14と同様に縮合を行った後、第二工程としてシリル基の除去を行う。シリル基の除去には、テトラブチルアンモニウムフルオリド、テトラブチルアンモニウムクロリド、ピリジニウムハイドロフルオリド等の4級アンモニウム塩、または酢酸、塩酸、硫酸、フッ化水素酸等の酸が用いられるが、通常はテトラブチルアンモニウムフルオリド1~20当量、好ましくは1~5当量が用いられる。溶媒としては、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒が用いられるが、中でもTHFが好ましく用いられる。反応は、-20~100で行なうことができるが、通常は室温で満足すべき結果が得られる。

20

30

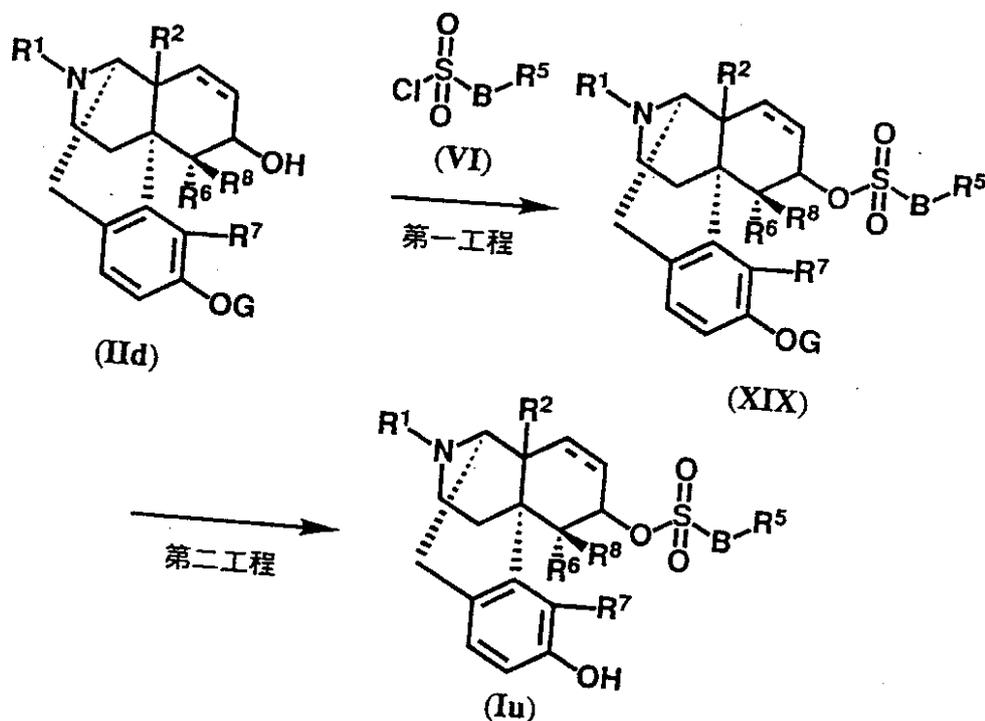


チャート18

以上の工程で得られたフリー塩基は、具体的には以下に示す方法で薬理的に許容される酸との塩とすることができる。すなわち、得られたフリー塩基を溶媒に溶解または懸濁し、酸を加えて析出した固体または結晶を濾取するか、析出しない場合は、より極性の低い溶媒を加えたり、より極性の低い溶媒に置換して沈降させて濾取する。あるいは、塩を形成した後濃縮乾固する。ただし、これらの方法で有機溶媒が残存する場合は、さらに水溶液として凍結乾燥した後、減圧乾燥することもある。溶解または懸濁させる溶媒としては、水、またはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、エーテル、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒あるいはそれらの混合溶媒、好ましくは、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、酢酸エチル、クロロホルム、クロロホルム-メタノール、水-メタノール、水-エタノール等があげられる。固体を析出させるための溶媒としては、エーテル、酢酸エチル等が好ましく用いられる。酸は、なるべく当量を合わせて加えることが望ましいが、得られた塩を洗浄して過剰の酸を除くことができる場合は1~10当量使用してもよい。また、酸はそのまま加えてもよいし上記の溶媒に適宜溶解して加えてもよい。例えば塩酸は、濃塩酸、1N-水溶液、メタノール飽和溶液、酢酸エチル飽和溶液等として加えることができるし、酒石酸は、固体、水溶液、メタノール溶液として加えることができる。塩形成の際、中和熱で系の温度が上がることもあるので、水浴、氷浴等で冷却すると好ましい結果が得られる場合がある。

一般式(I)で表される本発明の化合物は、*in vitro*、*in vivo*における薬理評価の結果、脳神経細胞壊死に対する優れた防御効果を示すことから、脳神経細胞障害に基づく虚血性脳障害、脳神経細胞障害、痴呆症の予防・治療剤などの脳細胞保護剤として利用できる。具体的には、脳卒中・脳梗塞・脳塞栓・脳血栓・脳出血・クモ膜下出血・一過性脳虚血発作(TIA)など脳血管疾患の予防・治療剤、これら脳神経細胞障害に基づく後遺症(意識障害、運動麻痺、言語障害、感覚障害、精神障害、記憶障害)の予防・治療剤、低酸素症・低血糖症・脳性麻痺・脳阻血性発作・ハンチントン舞踏病などの神経疾患の予防・治療剤、老人性痴呆症・アルツハイマー型痴呆症・健忘症・脳神経障害などの脳神経機能疾患の予防・治療剤、活性酸素障害の抑制、癲癇・鬱病・パーキンソン病などの神経変性疾患の予防・治療剤として、医薬品分野で有用である。

また、上述の効果を持つことから、動脈硬化・心筋梗塞・不整脈・狭心症などの心臓虚血

疾患・循環器疾患の予防・治療剤としても利用が可能である。

本発明の脳細胞保護剤を臨床に使用する際には、フリーの塩基またはその塩自体でもよく、また安定剤、緩衝剤、希釈剤、等張剤、防腐剤などの賦形剤を適宜混合してもよい。投与形態としては、錠剤・カプセル剤・顆粒剤・散剤・シロップ剤などによる経口剤、注射剤・座剤・液剤などによる非経口剤、あるいは軟膏剤・クリーム剤・貼付剤などによる局所投与等を挙げることができる。本発明の脳細胞保護剤は、上記有効成分を1～90重量%、より好ましくは30～70重量%含有することが望ましい。その使用量は症状、年齢、体重、投与方法等に応じて適宜選択されるが、成人に対して、注射剤の場合、有効成分量として1日0.001mg～1gであり、経口剤の場合、0.01mg～10gであり、それぞれ1回または数回に分けて投与することができる。

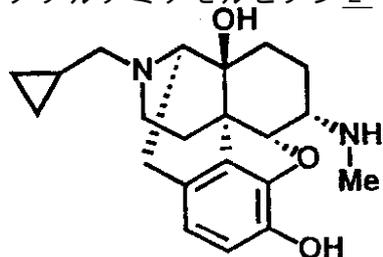
10

[実施例]

以下、参考例、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれに限られるものではない。

[参考例1]

17-シクロプロピルメチル-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-メチルアミノモルヒナン 2



20

2

ナルトレキソン(1.0g)とメチルアミン塩酸塩(0.99g、5当量)をメタノール(15ml)に溶かし、室温で20分間攪拌した。この反応液を、あらかじめメタノール(10ml)中、水素雰囲気下で活性化しておいた酸化白金(0.05g、5w%)に加え、常温、常圧で4時間水素添加した。触媒をセライトろ過で除き、溶媒を留去した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加え、クロロホルム(20ml×2)で抽出したのち、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた暗赤紫色油状物をクロロホルム(2ml)に溶かし、酢酸エチル(4ml)を加えて表題化合物(0.83g、79%)を晶出させて得た。一部をとり、塩酸塩として各種スペクトルを測定した。

30

mp 270 (分解)

NMR (500MHz, DMSO-d6)

0.40(1H, m), 0.48(1H, m), 0.61(1H, m), 0.69(1H, m), 0.95(1H, m), 1.08(1H, m), 1.47(1H, m), 1.70(1H, d, J=13.2Hz), 1.81(1H, m), 1.92(1H, m), 2.49(1H, m), 2.68(3H, s), 2.72(1H, m), 3.00(1H, m), 3.08(2H, m), 3.26(2H, m), 3.57(1H, m), 4.01(3H, m), 4.97(1H, brs), 6.50(1H, s), 6.65(1H, d, J=8.3Hz), 6.78(1H, d, J=8.3Hz), 9.20(2H, m)

40

IR(KBr)

3200, 1510, 1464, 1238, 1116, 982, 859cm⁻¹.

Mass(EI) (フリー体で測定)

m/z356(M⁺).

元素分析値 C₂₁H₂₈N₂O₃・2HCl・0.2H₂Oとして

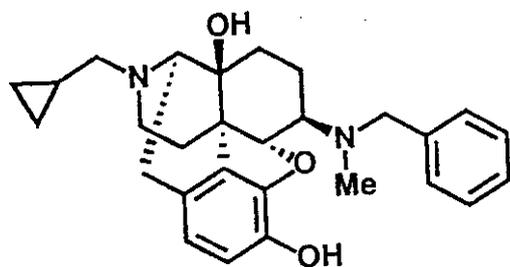
計算値: C, 58.25; H, 7.08; N, 6.47; Cl, 16.38.

実測値: C, 58.35; H, 7.20; N, 6.44; Cl, 16.14.

[参考例2]

17-シクロプロピルメチル-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-(N-メチルベンジルアミノ)モルヒナン 4

50



4

ナルトレキソン塩酸塩10.1gをクロロホルム/メタノール = 4 / 1 の溶液150mlと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液150mlで分液し、水層はクロロホルム/メタノール = 4 / 1 の溶液100mlにて2回抽出した。得られた有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、そこに安息香酸3.26gを加え完全に溶解させた後濃縮した。残渣は真空ポンプにて十分乾燥後、ベンゼン400mlに懸濁させ、ベンジルメチルアミン5.2ml、安息香酸4.9g、p - トルエンスルホン酸0.23gを加えた後、110 の油浴にて水を共沸除去しながら18時間攪拌した。常圧にてベンゼンを330ml留去した後、エタノール330ml、モレキュラーシープス4A 4gを反応系内に加え0 に冷却した。続いて水素化シアノホウ素ナトリウム2.52gを加えて、室温にて2時間攪拌した。反応系内にメタノール200mlを加えた後、モレキュラーシープスをろ別し、ろ液を濃縮した。得られた残渣にクロロホルム200ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液150mlを加え、生じた沈殿物を濾過した後分液した。水層はクロロホルム100mlにて2回抽出し、有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。こうして得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (480gアンモニア飽和クロロホルム/クロロホルム = 2 / 1) にて精製し、油状の表題化合物10.87gを得た (収率91%)。これをメタノールより再結晶した。

mp 71-80 (分解)

NMR(400MHz, CDCl₃)

0.09-0.13(2H, m), 0.49-0.55(2H, m), 0.79-0.88(1H, m), 1.25-1.35(1H, m), 1.43-1.49(1H, m), 1.59-1.66(2H, m), 1.87-2.00(1H, m), 2.11(1H, dt, J=3.4, 11.7Hz), 2.19-2.27(1H, m), 2.34(3H, s), 2.35(2H, d, J=6.8Hz), 2.50-2.59(1H, m), 2.56(1H, dd, J=5.4, 18.1Hz), 2.62(1H, dd, J=4.4, 11.7Hz), 2.99(1H, d, J=18.1Hz), 3.04(1H, d, J=5.4Hz), 3.53(1H, d, J=13.2Hz), 3.82(1H, d, J=13.7Hz), 4.68(1H, d, J=8.3Hz), 6.51(1H, d, J=8.3Hz), 6.65(1H, d, J=8.3Hz), 7.20-7.35(5H, m) .

IR(KBr)

3428, 3220, 1638, 1615, 1502, 1458, 1375, 1330, 1238, 1147, 1116, 1033, 990, 917, 857, 735 cm⁻¹ .

Mass(EI)

m/z446(M⁺), 355, 286, 160 .

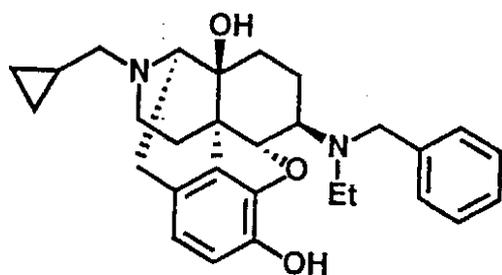
元素分析値 C₂₈H₃₄N₂O₃ · 0.5H₂Oとして

計算値 : C, 73.82; H, 7.74; N, 6.15 .

実測値 : C, 73.94; H, 7.79; N, 6.08 .

[参考例 3]

17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - (N - エチルベンジルアミノ) モルヒナン 5 · 2 塩酸塩



5

ナルトレキソン安息香酸塩7.24gをベンゼン140mlに懸濁させ、ベンジルエチルアミン3.48 mlを加えた後、110 の油浴にて水を共沸除去しながら17時間加熱還流した。室温に放冷し、水素化シアノホウ素ナトリウム1.47gをメタノール140mlに溶解した溶液を加えて、室温にて1時間攪拌した。反応溶液を濃縮した後、1%炭酸水素ナトリウム水溶液200mlを加えて酢酸エチル150mlにて3回抽出し、有機層は合わせて飽和食塩水50mlで洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。こうして得られた粗結晶をメタノールに懸濁後、濾取すると標題化合物の塩フリー塩基4.744gが得られた。これを塩酸/メタノールに溶解後濃縮し、メタノール-酢酸エチルより再沈殿させると、標題化合物5.64gが得られた(収率68%)。

mp > 205 (分解)。

NMR(400MHz, DMSO-d₆)

0.40(1H, m), 0.52(1H, m), 0.60(1H, m), 0.68(1H, m), 1.06(1H, m), 1.57(1.2H, t, J=7.8Hz), 1.25(1.8H, t, J=7.8Hz), 1.29(1H, m), 1.49(1H, m), 1.82(1H, m), 2.12(1H, m), 2.26(1H, m), 2.45(1H, m), 2.61(1H, m), 2.88(1H, m), 2.97-3.18(3H, m), 3.20-3.50(4H, m), 3.92(1H, m), 4.33(0.4H, m), 4.47(0.6H, m), 4.62(0.4H, m), 4.68(0.6H, m), 5.37(0.4H, d, J=7.3Hz), 5.42(0.6H, d, J=7.8Hz), 6.65(0.6H, d, J=8.3Hz), 6.67(0.4H, s, OH), 0.69(0.4H, d, J=8.3Hz), 6.79(0.6H, d, J=8.3Hz), 6.81(0.6H, s, OH), 6.83(0.4H, d, J=8.3Hz), 7.38-7.47(3H, m), 7.62-7.75(2H, m), 8.95(1H, br s, NH+), 9.63(0.6H, s, OH), 9.70(0.4H, s, OH), 10.45(0.6H, br s, NH+), 10.55(0.4H, br s, NH+)。

IR(KBr)

3320, 1649, 1729, 1638, 1626, 1506, 1462, 1377, 1328, 1272, 1245, 1178, 1125, 1035, 922, 748, 702cm⁻¹。

Mass(FAB)

m/z461((M+H)⁺)。

元素分析値 C₂₉H₃₆N₂O₃ · 2HCl · 0.5H₂O · 0.25EtOAcとして

計算値: C, 63.82; H, 7.32; Cl, 12.56; N, 4.96。

実測値: C, 63.97; H, 7.41; Cl, 12.32; N, 4.98。

[実施例1-5]

参考例4の手順に従うが、ベンジルエチルアミンのかわりに、N-2-フェネチルベンジルアミン、N-(シクロヘキシルメチル)ベンジルアミン、N-3-フェニルプロピルベンジルアミン、N-4-フェニルブチルベンジルアミン、N-(2,2-ジフェニルエチル)ベンジルアミンを用いることによって、17-シクロプロピルメチル-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-(N-2-フェネチルベンジルアミノ)モルヒナン1.0 · 2塩酸塩(収率92%)、17-シクロプロピルメチル-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-[N-(シクロヘキシルメチル)ベンジルアミノ]モルヒナン1.1 · 2酒石酸塩(収率50%)、17-シクロプロピルメチル-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-(N-3-フェニルプロピルベンジルアミノ)モルヒナン1.2 · 1酒石酸塩(収率65%)、17-シクロプロピルメチル-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-(N-4-フェニルブチルベンジルアミノ)モルヒナン1.3 · 2酒石酸塩(収率68%)、17-シクロプロピルメチル-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-[N-(2,2-ジフェニルエチル)ベン

10

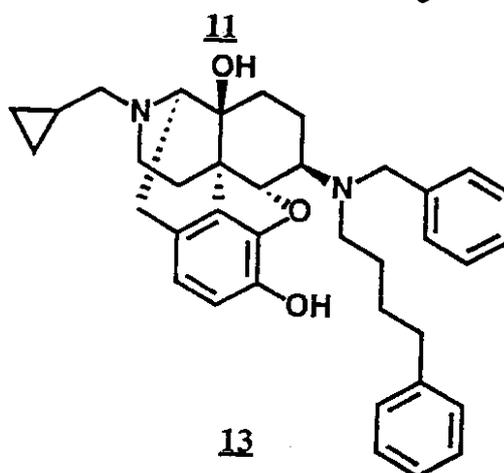
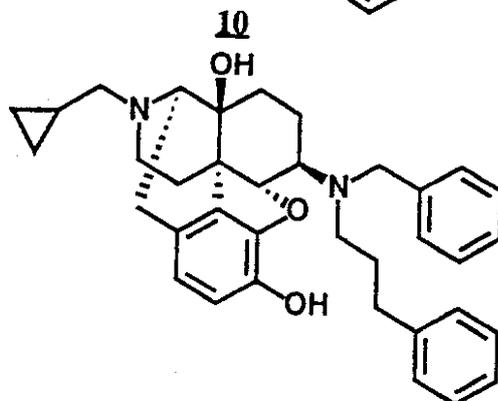
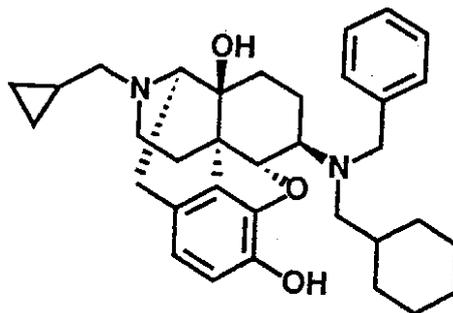
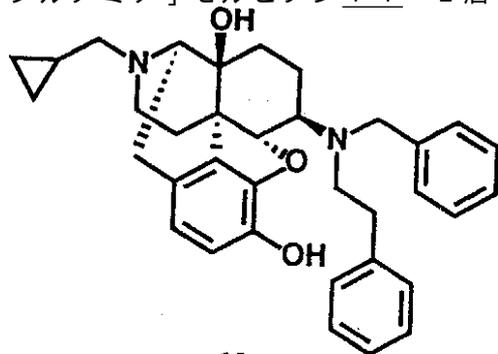
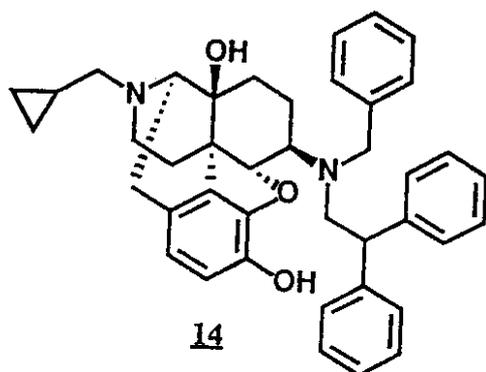
20

30

40

50

ジルミノ]モルヒナン 14・2酒石酸塩 (収率62%) が得られた。

**12****13****14**

化合物 10・2塩酸塩

mp > 178 (分解) .

NMR(400MHz, DMSO-d₆)

0.41(1H, m), 0.52(1H, m), 0.60(1H, m), 0.69(1H, m), 1.08(1H, m), 1.29(1H, m), 1.52(1H, br d, J=11.2Hz), 1.83(1H, m), 2.22(1H, m), 2.31(1H, m), 2.47(1H, m), 2.62(1H, m), 2.77-3.18(8H, m), 3.30-3.42(2H, m), 3.93(1H, m), 4.46(0.4H, m), 4.58(0.6H, m), 4.72(0.4H, m), 4.78(0.6H, m), 5.43(0.4H, d, J=7.8Hz), 5.51(0.6H, d, J=7.8Hz), 6.68(0.6H, d, J=8.1Hz), 6.71(0.4H, d, J=8.1Hz), 6.78(1H, m, OH), 6.81(0.6H, d, J=8.1Hz), 6.86(0.4H, d, J=8.1Hz), 7.05-7.54(7H, m), 7.58-7.90(3H, m), 8.97(1H, br s, NH+), 9.60(1H, s, NH+), 9.74(1H, s, OH) .

IR(KBr)

3500, 1638, 1622, 1502, 1460, 1323, 1241, 1127, 1035, 920, 754, 745cm⁻¹ .

Mass(FAB)

m/z537((M+H)⁺) .

元素分析値 C₃₅H₄₀N₂O₃・2HClとして

計算値 : C, 68.96; H, 6.94; Cl, 11.63; N, 4.60 .

実測値 : C, 69.03; H, 6.93; Cl, 11.85; N, 4.83 .

化合物 11・2酒石酸塩

mp > 120 (分解)

10

20

30

50

NMR(400MHz, DMSO-d₆)

0.20-0.31(2H, m), 0.47-0.60(2H, m), 0.87-0.98(1H, m), 1.12-1.22(1H, m), 1.33(1H, d, J=10.7Hz), 1.41-1.71(4H, m), 1.72-1.85(1H, m), 2.12-2.30(2H, m), 2.43-2.87(9H, m), 3.09(1H, d, J=19.0Hz), 3.33(1H, br s), 3.60(1H, d, J=15.1Hz), 3.87(1H, d, J=14.7Hz), 4.06(2H, s), 4.58(1H, d, J=7.8Hz), 6.50(1H, d, J=8.3Hz), 6.61(1H, d, J=7.8Hz), 7.05-9.31(8H, m), 7.43(2H, d, J=7.3Hz) .

IR(KBr)

3316, 1731, 1603, 1460, 1398, 1338, 1309, 1267, 1125, 1069cm⁻¹ .

Mass(FAB)

m/z529((M+H)⁺) .

元素分析値 C₃₄H₄₄N₂O₃ · 2C₄H₆O₆として

計算値 : C, 60.86; H, 6.81; N, 3.38 .

実測値 : C, 60.87; H, 6.86; N, 3.48 .

化合物 1 2 · 1 酒石酸塩

mp > 120 (分解)

NMR(400MHz, DMSO-d₆)

0.20-0.31(2H, m), 0.47-0.60(2H, m), 0.87-0.98(1H, m), 1.12-1.22(1H, m), 1.33(1H, d, J=10.7Hz), 1.41-1.71(4H, m), 1.72-1.85(1H, m), 2.12-2.30(2H, m), 2.43-2.87(9H, m), 3.09(1H, d, J=19.0Hz), 3.33(1H, br s), 3.60(1H, d, J=15.1Hz), 3.87(1H, d, J=14.7Hz), 4.06(2H, s), 4.22(9H, br s, OH), 4.58(1H, d, J=7.8Hz), 6.50(1H, d, J=8.3Hz), 6.61(1H, d, J=7.8Hz), 7.05-7.31(8H, m), 7.43(2H, d, J=7.3Hz), 9.20(1H, br s, OH) .

IR(KBr)

3420, 1603, 1460, 1311, 1129, 1069, 1033cm⁻¹ .

Mass(FAB)

m/z551((M+H)⁺) .

元素分析値 C₃₆H₄₂N₂O₃ · C₄H₆O₆ · 0.5H₂Oとして

計算値 : C, 67.68; H, 6.96; N, 3.95 .

実測値 : C, 67.63; H, 6.77; N, 4.09 .

化合物 1 3 · 2 酒石酸塩

mp > 110 (分解)

NMR(400MHz, DMSO-d₆)

0.22-0.38(2H, m), 0.47-0.65(2H, m), 0.89-1.02(1H, m), 1.12-1.22(1H, m), 1.27-1.67(7H, m), 1.72-1.87(1H, m), 2.05-4.40(9H, br), 2.19-2.36(2H, m), 2.40-2.54(4H, m), 2.57-2.69(2H, m), 2.72-3.00(3H, m), 3.14(1H, d, J=19.0Hz), 3.44(1H, m), 3.57(1H, d, J=14.7Hz), 3.84(1H, d, J=14.7Hz), 4.14(4H, s), 4.61(1H, d, J=7.8Hz), 6.51(1H, d, J=8.3Hz), 6.62(1H, d, J=7.8Hz), 7.05-7.48(10H, m), 9.17(1H, br) .

IR(KBr)

3400, 1603, 1458, 1309. 1267, 1216, 1131, 1069, 1035cm⁻¹ .

Mass(FAB)

m/z565((M+H)⁺) .

元素分析値 C₃₇H₄₄N₂O₃ · 2C₄H₆O₆として

計算値 : C, 62.49; H, 6.53; N, 3.24 .

実測値 : C, 62.32; H, 6.43; N, 3.45 .

化合物 1 4 · 2 酒石酸塩

mp > 120 (分解)

NMR(400MHz, DMSO-d₆)

0.21-0.38(2H, m), 0.47-0.64(2H, m), 0.88-1.11(3H, m), 1.28-1.48(2H, m), 1.78(1H, m), 2.00-4.80(5H, br s, OH), 2.20-2.34(2H, m), 2.44(1H, m), 2.58-3.20(4H, m), 3.07-3.22(2H, m), 3.24-3.33(1H, m), 3.36-3.49(1H, m), 3.73(1H, d, J=14.5Hz), 3.87(1H, d, J=14.5Hz), 4.10(1H, t, J=7.3Hz), 4.15(4H, s), 4.66(1H, d, J=7.8Hz), 6.53(1H, d, J=8.1Hz), 6.69(1H, d, J=8.1Hz), 6

10

20

30

40

50

.80-10.00(4H, br s, OH), 7.05-7.40(15H, m), 9.35(1H, br s, OH) .

IR(KBr)

3480, 1603, 1458, 1129, 1069, 1035, 746, 702 cm^{-1} .

Mass(FAB)

m/z 613((M+H)⁺) .

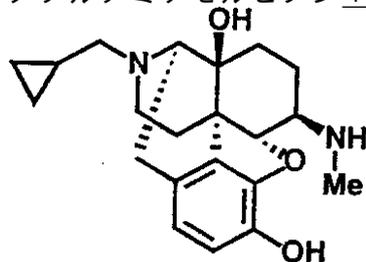
元素分析値 $\text{C}_{41}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値 : C, 63.83; H, 6.23; N, 3.04 .

実測値 : C, 63.79; H, 6.21; N, 3.16 .

[参考例 4]

17 - シクロプロピルメチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 -
メチルアミノモルヒナン 15 10



15

20

参考例 2 で合成した 17 - シクロプロピルメチル - 4 , 5 - エポキシ - 3 , 14 - ジ
ヒドロキシ - 6 - N - メチルベンジルアミノモルヒナン 4 · 2 塩酸塩 (常法により塩酸
塩に変換) 12.65g をメタノール 250ml に溶解し、5 % パラジウム炭素を 2.53g 加え水素雰
囲気下にて 4 時間攪拌した。触媒をセライトを用いて除去した後、ろ液を濃縮した。得られ
た残渣にクロロホルム / エタノール = 4 / 1 の溶液 100ml と飽和炭酸水素ナトリウム水溶
液 100ml を加え分液し、水層はクロロホルム / エタノール = 4 / 1 の溶液 100ml にて 2 回
抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濃縮し粗生成物を 8.00g 得た。これ
をメタノールより再結晶し、表題化合物を 5.84g 得た。(収率 67%)

NMR(400MHz, CDCl_3)

0.10-0.14(2H, m), 0.50-0.55(2H, m), 0.79-0.86(1H, m), 1.38(1H dt, $J=2.9, 12.8\text{Hz}$), 1.4
1-1.48(1H, m), 1.58-1.72(2H, m), 1.78-1.91(1H, m), 2.08-2.25(2H, m), 2.36(1H, d, $J=6.6\text{Hz}$),
2.45(3H, s), 2.49-2.65(3H, m), 3.00(1H, d, $J=18.3\text{Hz}$), 3.05(1H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 4.48(1H, d, $J=7.7\text{Hz}$),
6.54(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.66(1H, d, $J=8.1\text{Hz}$) .

30

IR(KBr)

3380, 2926, 1638, 1607, 1462, 1255, 1180, 795 cm^{-1} .

Mass(EI)

m/z 356(M^+) .

元素分析値 $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2$

計算値 : C, 70.76; H, 7.92; N, 7.86 .

実測値 : C, 70.51; H, 7.94; N, 7.84 .

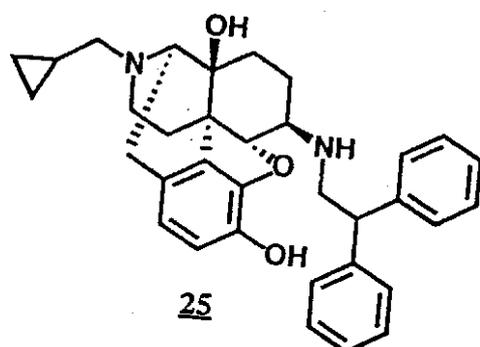
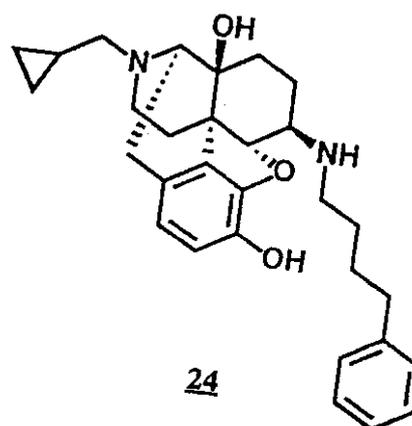
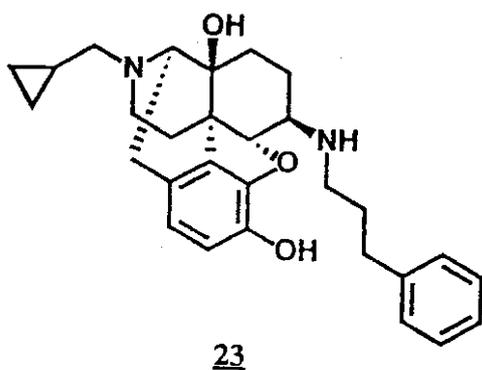
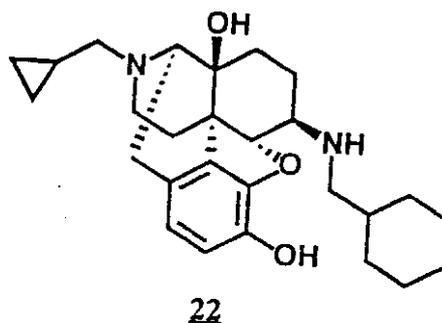
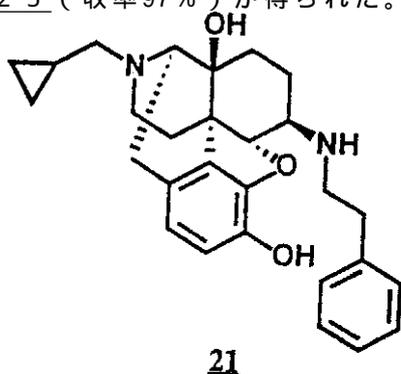
40

[実施例 6 - 10]

参考例 4 の手順に従うが、原料として 17 - シクロプロピルメチル - 4 , 5 - エポキシ
- 3 , 14 - ジヒドロキシ - 6 - N - メチルベンジルアミノモルヒナン 4 · 2 塩酸塩
のかわりに、17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポ
キシ - 6 - (N - 2 - フェネチルベンジルアミノ) モルヒナン 10 · 2 塩酸塩、17 -
シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - [N -
(シクロヘキシルメチル) ベンジルアミノ] モルヒナン 11 · 2 塩酸塩、17 - シクロプ
ロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - (N - 3 - フェ
ニルプロピルベンジルアミノ) モルヒナン 12 · 2 塩酸塩、17 - シクロプロピルメチル
- 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - (N - 4 - フェニルブチルベ

50

ンジルアミノ)モルヒナン 13・2 塩酸塩、17-シクロプロピルメチル-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-[N-(2,2-ジフェニルエチル)ベンジルアミノ]モルヒナン 14・2 塩酸塩を用いることによって、17-シクロプロピルメチル-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-(2-フェネチルアミノ)モルヒナン 21 (収率95%)、17-シクロプロピルメチル-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-(シクロヘキシルメチル)アミノモルヒナン 22 (収率98%)、17-シクロプロピルメチル-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-(3-フェニルプロピルアミノ)モルヒナン 23 (収率99%)、17-シクロプロピルメチル-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-(4-フェニルプロピルアミノ)モルヒナン 24 (収率100%)、17-シクロプロピルメチル-3,14-ジヒドロキシ-4,5-エポキシ-6-(2,2-ジフェニルエチルアミノ)モルヒナン 25 (収率97%) が得られた。



化合物 21

NMR(400MHz, CDCl₃)

0.12(2H, m), 0.52(2H, m), 0.83(1H, m), 1.36(1H, ddd, J=13.2, 13.2, 2.9Hz), 1.42(1H, m), 1.58(1H, m), 1.65(1H, m), 1.87(1H, m), 2.12(1H, ddd, J=12.2, 12.2, 3.4Hz), 2.20(1H, ddd, J=12.2, 12.2, 4.4Hz), 2.30(2H, br s, OH, NH), 2.35(2H, d, J=6.8Hz), 2.53-2.64(3H, m), 2.73-3.05(6H, m), 4.36(1H, d, J=7.3Hz), 4.95(1H, br s, OH), 6.54(1H, d, J=8.1Hz), 6.65(1H, d, J=8.1Hz),

10

20

30

40

50

7.18-7.34(5H, m) .

IR (液膜)

3300, 1636, 1605, 1497, 1456, 1325, 1245, 1187, 1129, 1035, 982, 915, 857, 748 cm^{-1} .

Mass(FAB)

m/z447((M+H)⁺) .

化合物 2 2

NMR(400MHz, CDCl₃)

0.12(2H, m), 0.51(2H, m), 0.83(1H, m), 0.92-1.07(2H, m), 1.13-1.30(3H, m), 1.35-1.47(2H, m), 1.52-1.82(7H, m), 1.85(2H, br s, OH, NH), 1.88-2.02(2H, m), 2.14(1H, ddd, J=12.2, 12.2, 3.4Hz), 2.21(1H, ddd, J=12.2, 12.2, 4.9Hz), 2.36(2H, d, J=6.3Hz), 2.47-2.72(5H, m), 2.99(1H, d, J=18.0Hz), 3.03(1H, d, J=5.4Hz), 4.46(1H, d, J=7.3Hz), 5.15(1H, br s, OH), 6.53(1H, d, J=8.3Hz), 6.61(1H, D, J=8.3Hz) .

IR (液膜)

3322, 1638, 1605, 1460, 1398, 1336, 1257, 1218, 1151, 1036, 977, 915, 861, 803, 754 cm^{-1} .

Mass(EI)

m/z438(M⁺) .

化合物 2 3

NMR(400MHz, CDCl₃)

0.12(2H, m), 0.52(2H, m), 0.83(1H, m), 1.34-1.43(2H, m), 1.50(2H, br s, OH, NH), 1.58-1.68(2H, m), 1.85-1.96(3H, m), 2.07-2.22(2H, m), 2.35(2H, d, J=6.3Hz), 2.52-2.81(7H, m), 2.99(1H, d, J=18.1Hz), 3.04(1H, d, J=5.4Hz), 4.48(1H, d, J=7.8Hz), 5.10(1H, br s, OH), 6.54(1H, d, J=7.9Hz), 6.64(1H, d, J=7.9Hz), 7.14-7.28(5H, m) .

IR (液膜)

3310, 1636, 1605, 1497, 1456, 1396, 1334, 1255, 1218, 1149, 1129, 1035, 980, 913 cm^{-1} .

Mass(EI)

m/z460(M⁺) .

化合物 2 4

NMR(400MHz, CDCl₃)

0.08-0.18(2H, m), 0.47-0.57(2H, m), 0.83(1H, m), 1.20-3.13(2H, br s), 1.33-1.44(2H, m), 1.53-1.72(6H, m), 1.86-1.99(1H, m), 2.08-2.26(2H, m), 2.36(2H, d, J=6.4Hz), 2.49-2.74(7H, m), 2.99(1H, d, J=18.7Hz), 3.05(1H, d, J=5.4Hz), 4.47(1H, d, J=7.3Hz), 5.11(1H, br s), 6.54(1H, d, J=8.3Hz), 6.63(1H, d, J=8.3Hz), 7.10-7.30(5H, m) .

IR(KBr)

3370, 1605, 1497, 1456, 1334, 1255, 1035, 982, 915, 855, 746 cm^{-1} .

Mass(EI)

m/z474(M⁺) .

化合物 2 5

NMR(400MHz, CDCl₃)

0.07-0.16(2H, m), 0.47-0.56(2H, m), 0.82(1H, m), 1.20-1.95(2H, br s), 1.25-1.42(2H, m), 1.52-1.85(3H, m), 2.06-2.23(2H, m), 2.35(2H, d, J=6.3Hz), 2.46-2.65(3H, m), 2.99(1H, d, J=18.1Hz), 3.04(1H, d, J=5.4Hz), 3.21(1H, dd, J=11.7, 7.3Hz), 3.35(1H, dd, J=11.7, 7.8Hz), 4.18(1H, m), 4.30(1H, d, J=6.8Hz), 5.11(1H, br s), 6.54(1H, d, J=8.1Hz), 6.65(1H, d, J=8.1Hz), 7.14-7.39(10H, m) .

IR (KBr)

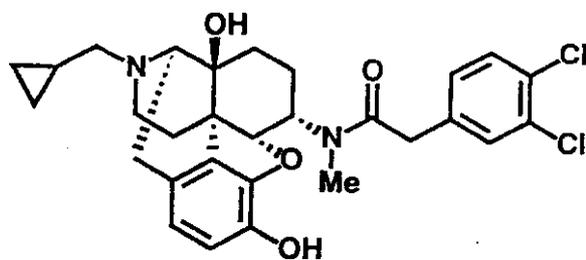
3360, 1603, 1493, 1456, 1398, 1325, 1243, 1133, 1035, 980, 913, 853, 745 cm^{-1} .

Mass(EI)

m/z522(M⁺) .

[参考例 5]

1 7 - シクロプロピルメチル - 3 , 1 4 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - (N - メチル - 3 , 4 - ジクロロフェニルアセトアミド) モルヒナン 1 ・ 塩酸塩



1

参考例 1 で得られた 17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - メチルアミノモルヒナン 2 8.9g をクロロホルム 180ml に溶解し、トリエチルアミン 10.4ml を加えた後、0 にて 3 , 4 - ジクロロフェニルアセチルクロリド (市販のカルボン酸を定法により酸クロリドとした) 10.4ml を滴下した。滴下終了後、室温にて 1 時間攪拌し、その後反応系内に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を 150ml 加え分液し、さらに水層は、クロロホルム 100ml にて 2 回抽出した。有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣はメタノール 140ml、クロロホルム 14ml の混合溶媒に溶解し、室温にて炭酸カリウム 1.7g を加え 30 分攪拌した。その後反応系内に水 100ml、クロロホルム 350ml を加え分液し、水層はクロロホルム 80ml にて 2 回抽出した。得られた有機層は無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/メタノール = 2 / 1 より再結晶し 8.15g のフリー塩基体をえた。これをクロロホルム・メタノールの混合溶媒に溶解し、塩酸メタノールを加え pH3 とした後濃縮し、クロロホルム・メタノール・エーテルより再沈殿して、標題化合物 8.44g を得た。(収率 58%)

mp 252-254

NMR (400MHz, DMSO-d6)

0.43(2H, m), 0.65(2H, m), 1.05(1H, m), 1.16(1.5H, m), 1.37(1H, m), 1.58(2H, m), 1.92(1H, m), 2.43(1H, m), 2.68(1H, m), 2.81(0.5H, s), 2.96(2.5H, s), 3.05(2.5H, m), 3.30(2H, m), 3.85(3H, m), 4.48(0.2H, m), 4.62(0.8H, d, J=3.9Hz), 4.75(0.2H, m), 4.96(0.8H, m), 6.21(0.8H, m), 6.46(0.2H, m), 6.58(1H, d, J=8.3Hz), 6.72(1H, d, J=8.3Hz), 7.25(1H, m), 7.55(2H, m), 8.80(1H, br s), 9.32(1H, brs) .

IR (KBr)

3370, 1620, 1510, 1473, 1120, 1035, cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 543 ((M+H)⁺) .

元素分析値 $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

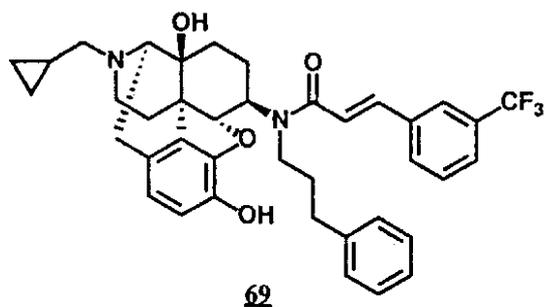
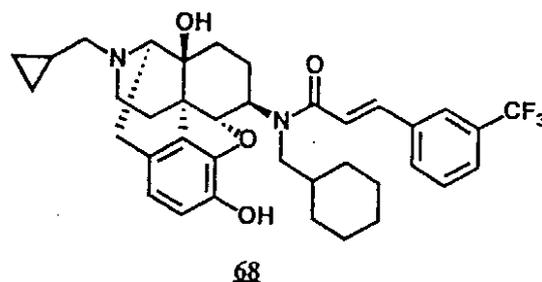
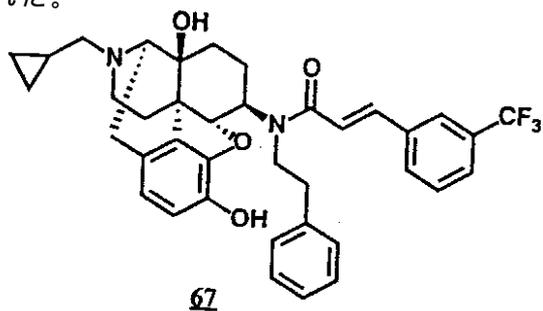
計算値 : C, 59.14; H, 5.82; N, 4.75; Cl, 18.06 .

実測値 : C, 59.34; H, 5.78; N, 4.78; Cl, 17.78 .

[実施例 11 - 13]

参考例 5 の手順に従うが、原料の 17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - メチルアミノモルヒナン 2 のかわりに 17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - (2 - フェネチルアミノ)モルヒナン 21、17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - (シクロヘキシルメチル)アミノモルヒナン 22、17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - (3 - フェニルプロピルアミノ)モルヒナン 23 を用い、3 , 4 - ジクロロフェニルアセチルクロリドのかわりに 3 - トリフルオロメチルシンナモイルクロリドを用いることによって、17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - [N - (2 - フェネチル) - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド]モルヒナン 67 · 1 酒石酸塩 (収率 60%)、17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - (N - シクロヘキシルメチル - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド)モルヒナン 68 · 1 酒石酸塩 (収率 92%)、17 - シクロプロピルメチル - 3 , 1

4 - ジヒドロキシ - 4, 5 - エポキシ - 6 - [N - (3 - フェニルプロピル) - 3 - トリフルオロメチルシンナムアミド] モルヒナン 6 9 ・ 1 酒石酸塩 (収率 93%) が得られた。



化合物 6 7 ・ 1 酒石酸塩

mp > 125 (分解) .

NMR (400MHz, DMSO- d_6)

0.27 (2H, m), 0.54 (2H, m), 0.93 (1H, m), 1.28-1.64 (4H, m), 2.06-2.38 (3H, m), 2.57 (1H, m), 2.70-2.94 (4H, m), 3.02-3.42 (3H, m), 3.50 (5H, br s, 5 × OH), 3.57-3.85 (2H, m), 4.13 (2H, s), 4.60 (0.5H, m), 5.18 (0.5H, m), 6.61 (0.5H, d, J=8.1Hz), 6.63 (0.5H, d, J=8.1Hz), 6.70 (0.5H, d, J=8.1Hz), 6.72 (0.5H, d, J=8.1Hz), 6.83 (1H, m), 7.13-7.48 (6H, m), 7.58-7.92 (4H, m), 9.32 (1H, m, NH+) .

IR (KBr)

3316, 1736, 1649, 1599, 1456, 1433, 1334, 1168, 1122, 1073, 919, 859, 801, 692 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 645 ((M+H)⁺) .

元素分析値 $C_{38}H_{39}F_3N_2O_4 \cdot C_4H_6O_6 \cdot 0.6H_2O$ として

計算値 : C, 62.62; H, 5.78; F, 7.07; N, 3.48 .

実測値 : C, 62.54; H, 5.88; F, 7.07; N, 3.47 .

化合物 6 8 ・ 1 酒石酸塩

mp > 125 (分解) .

NMR (400MHz, DMSO- d_6)

0.25 (2H, m), 0.53 (2H, m), 0.87-1.04 (3H, m), 1.17-1.48 (6H, m), 1.50-1.90 (7H, m), 2.01-2.37 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.63-2.89 (4H, m), 3.02-3.44 (4H, m), 3.50 (5H, br s, 5 × OH), 3.68 (1H, m), 4.11 (2H, s), 4.55 (0.5H, m), 5.28 (0.5H, m), 6.58 (0.5H, d, J=8.1Hz), 6.59 (0.5H, d, J=8.1Hz), 6.67 (1H, d, J=8.1Hz), 6.75 (0.5H, m), 7.29 (1H, d, J=15.6Hz), 7.57 (1H, d, J=15.6Hz), 7.58-7.80 (2.5H, m), 8.04 (1H, m), 9.26 (1H, m, NH+) .

IR (KBr)

3324, 1736, 1651, 1603, 1508, 1450, 1336, 1249, 1201, 1168, 1122, 1073, 1033, 984, 808, 694 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 637 ((M+H)⁺) .

元素分析値 $C_{37}H_{43}F_3N_2O_4 \cdot C_4H_6O_6$ として

10

20

30

40

50

計算値 : C, 62.59; H, 6.28; F, 7.24; N, 3.56 .

実測値 : C, 62.43; H, 6.44; F, 7.24; N, 3.78 .

化合物 69 · 1 酒石酸塩

mp > 125 (分解) .

NMR (400MHz, DMSO-d₆)

0.26(2H, m), 0.54(2H, m), 0.93(1H, m), 1.29-1.52(3H, m), 1.58(1H, m), 1.78-2.35(4H, m), 2.52-2.85(6H, m), 3.07-3.27(2H, m), 3.35(1H, m), 3.41-3.55(2H, m), 3.50(5H, br s, 5 × OH), 3.68(1H, m), 4.10(2H, s), 4.58(0.5H, m), 4.95(0.5H, m), 6.59(0.5H, d, J=8.1Hz), 6.62(0.5H, d, J=8.1Hz), 6.67(0.5H, d, J=8.1Hz), 6.70(0.5H, d, J=8.1Hz), 6.74(0.5H, m), 7.05(0.5H, d, J=15.6Hz), 7.16-7.41(5.5H, m), 7.55(0.5H, d, J=15.6Hz), 7.55-7.80(3H, m), 7.87(0.5H, m), 8.00(0.5H, m), 9.32(1H, m, NH+) .

10

IR(KBr)

3370, 1736, 1649, 1603, 1499, 1458, 1367, 1336, 1245, 1199, 1166, 1123, 1073, 1033, 980, 922, 803, 748, 694cm⁻¹ .

Mass(FAB)

m/z659((M+H)⁺) .

元素分析値 C₃₉H₄₁F₃N₂O₄ · C₄H₆O₆として

計算値 : C, 63.85; H, 5.86; F, 7.05; N, 3.46 .

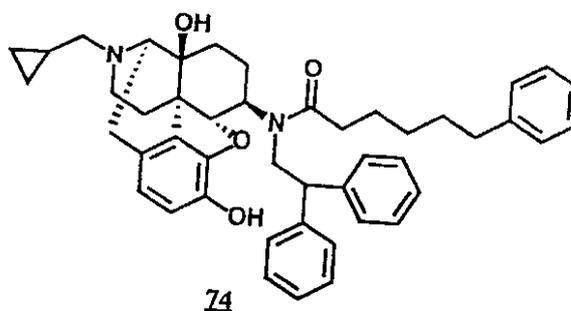
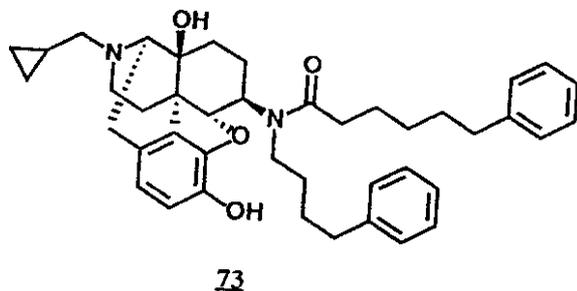
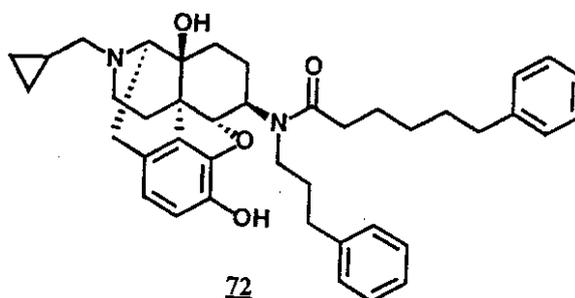
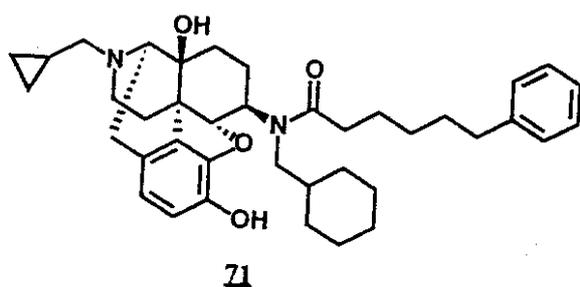
実測値 : C, 63.64; H, 5.91; F, 7.11; N, 3.57 .

[実施例 14 - 17]

20

参考例 5 の手順に従うが、原料の 17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - メチルアミノモルヒナン 2 のかわりに 17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - (シクロヘキシルメチル) アミノモルヒナン 22、 17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - (3 - フェニルプロピルアミノ) モルヒナン 23、 17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - (4 - フェニルブチルアミノ) モルヒナン 24、 17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - (2 , 2 - ジフェニルエチルアミノ) モルヒナン 25 を用い、 3 , 4 - ジクロロフェニルアセチルクロリドのかわりに 6 - フェニルヘキサノイルクロリドを用いることによって、 17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - (N - シクロヘキシルメチル - 6 - フェニルヘキサノアミド) モルヒナン 71 · メタンスルホン酸塩 (収率 83%)、 17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - [N - (3 - フェニルプロピル) - 6 - フェニルヘキサノアミド] モルヒナン 72 · メタンスルホン酸塩 (収率 78%)、 17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - [N - (4 - フェニルブチル) - 6 - フェニルヘキサノアミド] モルヒナン 73 · メタンスルホン酸塩 (収率 81%)、 17 - シクロプロピルメチル - 3 , 14 - ジヒドロキシ - 4 , 5 - エポキシ - 6 - [N - (2 , 2 - ジフェニルエチル) - 6 - フェニルヘキサノアミド] モルヒナン 74 · メタンスルホン酸塩 (収率 82%) が得られた。

30



化合物 7 1 ・メタンスルホン酸塩

mp > 120 (分解) .

NMR(400MHz, DMSO-d₆)

0.42(1H, m), 0.48(1H, m), 0.60(1H, m), 0.68(1H, m), 0.78-0.96(2H, m), 1.02-1.77(20H, m), 1.90-2.30(3H, m), 2.31(3H, s), 2.37-2.72(3H, m), 2.81-3.10(5H, m), 3.27-3.52(4H, m), 3.77(0.5H, br d, J=5.4Hz), 3.81(0.5H, br d, J=5.4Hz), 4.59(0.5H, d, J=7.8Hz), 5.24(0.5H, m), 5.87(0.5H, br s, OH), 6.20(0.5H, br s, OH), 6.62(0.5H, d, J=8.1Hz), 6.64(0.5H, d, J=8.1Hz), 6.72(0.5H, d, J=8.1Hz), 6.73(0.5H, d, J=8.1Hz), 7.13-7.22(3H, m), 7.23-7.39(2H, m), 8.68(0.5H, br s, NH⁺), 8.76(0.5H, br s, NH⁺), 9.30(0.5H, br s, OH), 9.43(0.5H, br s, OH) .

IR(KBr)

3214, 1638, 1626, 1508, 1460, 1321, 1199, 1180, 1125, 1044, 919, 857, 777, 748, 708cm⁻¹ .

Mass(FAB)

m/z613((M+H)⁺) .

元素分析値 C₃₉H₅₂N₂O₄・CH₃SO₃H・0.2H₂Oとして

計算値 : C, 67.42; H, 7.98; N, 3.93; S, 4.50 .

実測値 : C, 67.36; H, 7.89; N, 4.06; S, 4.64 .

化合物 7 2 ・メタンスルホン酸塩

mp > 117 (分解) .

NMR(400MHz, DMSO-d₆)

0.43(1H, m), 0.48(1H, m), 0.59(1H, m), 0.69(1H, m), 1.16(1H, m), 1.13-1.57(9H, m), 1.64-2.20(6H, m), 2.31(3H, s), 2.37-2.64(6H, m), 2.86(1H, m), 2.98-3.48(7H, m), 3.77(0.4H, br d, J=5.4Hz), 3.81(0.6H, br d, J=5.4Hz), 4.59(0.6H, d, J=8.3Hz), 5.04(0.4H, m), 5.94(0.4H, br s, OH), 6.17(0.6H, br s, OH), 6.64(0.4H, d, J=8.3Hz), 6.64(0.6H, d, J=8.3Hz), 6.72(0.4H, d, J=8.3Hz), 6.73(0.6H, d, J=8.3Hz), 7.12-7.32(10H, m), 8.68(0.6H, br s, NH⁺), 8.73(0.4H, br s, NH⁺), 9.30(0.4H, br s, OH), 9.43(0.6H, br s, OH) .

IR(KBr)

3382, 1638, 1630, 1508, 1458, 1431, 1377, 1325, 1170, 1125, 1044, 922, 859, 775, 748, 700cm⁻¹ .

Mass(FAB)

m/z635((M+H)⁺) .

元素分析値 C₄₁H₅₀N₂O₄・CH₃SO₃H・0.2H₂Oとして

計算値 : C, 68.67; H, 7.46; N, 3.81; S, 4.37 .

10

20

30

40

50

実測値 : C, 68.61; H, 7.26; N, 3.92; S, 4.40 .

化合物 7 3 ・ メタンスルホン酸塩

mp > 100 (分解)

NMR(400MHz, DMSO-d₆)

0.37-0.75(4H, m), 0.99-1.75(15H, m), 1.91-2.27(3H, m), 2.30(3H, s), 2.36-2.69(6H, m), 2.70-3.55(8H, m), 3.74-3.86(1H, m), 4.61(0.6H, d, J=7.8Hz), 5.08(0.4H, br s), 5.93(0.4H, br s, OH), 6.20(0.6H, br s, OH), 6.64(1H, d, J=8.1Hz), 6.73(1H, d, J=8.1Hz), 7.09-7.33(10H, m), 8.63-8.78(1H, m, OH), 9.32(0.4H, br s, OH), 9.42(0.6H, br s, OH) .

IR(KBr)

3220, 1620, 1497, 1454, 1375, 1315, 1190, 1044, 700cm⁻¹

Mass(FAB)

m/z649((M+H)⁺) .

元素分析値 C₄₂H₅₂N₂O₄・CH₄O₃S・0.3H₂Oとして

計算値 : C, 68.83; H, 7.60; N, 3.73; S, 4.27 .

実測値 : C, 68.58; H, 7.63; N, 3.99; S, 4.37 .

化合物 7 4 ・ メタンスルホン酸塩

mp > 130 (分解)

NMR(400MHz, DMSO-d₆)

0.35-0.72(4H, m), 0.95-1.64(11H, m), 1.87-2.70(8H, m), 2.31(3H, s), 2.78-3.08(3H, m), 3.21-3.39(2H, m), 3.55-4.55(4H, m), 5.21-5.33(1H, m), 5.81(0.7H, br s), 6.08(0.3H, br s), 6.59(0.3H, d, J=8.1Hz), 6.66(0.7H, d, J=8.3Hz), 6.69(0.3H, d, J=8.1Hz), 6.81(0.7H, d, J=8.3Hz), 7.04-7.48(15H, m), 8.58(0.3H, br s), 8.73(0.7H, br s), 9.41(0.3H, br s), 9.60(0.7H, br s) .

IR(KBr)

3250, 1638, 1497, 1454, 1365, 1325, 1210, 1044, 704cm⁻¹

Mass(FAB)

m/z697((M+H)⁺) .

元素分析値 C₄₆H₅₂N₂O₄・CH₄O₃S・0.5H₂Oとして

計算値 : C, 70.38; H, 7.16; N, 3.49; S, 4.00 .

実測値 : C, 69.99; H, 7.24; N, 3.81; S, 4.34 .

[実施例 1 8]

グルタミン酸毒性に対する培養神経細胞保護作用

一過性の脳虚血、低血糖、低酸素、あるいは外傷などによって、脳への血流が一時的に遮断されると、遅発性の脳神経細胞壊死が誘発されることが知られている [T. Kirino, Brain Research, 239, 57 (1982) .]。この神経細胞障害の原因に、虚血に伴って過剰に放出されるグルタミン酸などの興奮性神経伝達物質による興奮毒性が考えられている [S. H. Rotherman and J. W. Olney, Trends in Neuroscience, 10, 299 (1987) .]。このグルタミン酸による細胞毒性から神経細胞を保護する化合物は、本発明が解決しようとする課題である虚血性脳障害、脳神経細胞障害、痴呆症の予防・治療剤として有望である。この保護作用についての *in vitro* の評価系として、以下に述べる方法を実施した。

妊娠18~19日のWistar雌性ラットの腹中より、無菌条件下で胎児を取り出し、その頭部を開いて脳を摘出した。この脳を氷冷したL-15培地中に置き、顕微鏡下大脳皮質部分を分離した。約30匹分の大脳皮質を細断後、0.25%トリプシン溶液10ml、0.01%DNase溶液0.2mlに懸濁し、37℃で30分間培養した。この後血清2mlを加えて直ちに1200rpmで2分間遠心し、沈殿部分を分離した。この沈殿にDF培地 (Dulbecco改変Eagle培地とF-12培地を等量混合したものに、transferrin 20nM、insulin 5µg/ml、progesterone 20nM、selenite 60nM、penicillin 50U/ml、streptomycin 50U/mlを加えた培地) を7ml加え、10mlのプラスチックピペットで20回のピペッティング操作により細胞懸濁液を得、さらにナイロンメッシュ (孔径43µm) で濾過し単離細胞を分取した。得られた単離細胞を6.0×10⁵ cells/mlの濃度になるようにDF培地で希釈し、ポリジンでプレコートされた48穴培養プレートに50

10

20

30

40

50

0 μ l ずつ撒き、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 存在条件下で 1 日間培養した。2 日目に新しい DF 培地に取換え、蒸留水に溶解した 0.5M グルタミン酸溶液を 10 μ l ずつ各穴に添加し（最終グルタミン酸濃度は 10mM）、37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 存在条件下でさらに 24 時間培養した。被験化合物は蒸留水あるいは 10% もしくは 100% DMSO あるいは 10% メタノールに溶解し、グルタミン酸を添加する直前に各穴に 5 μ l ずつ添加した。神経細胞障害の指標として、障害を受けた細胞から培地中に漏れ出てくる乳酸脱水素酵素（LDH）の酵素活性を測定した。各被験化合物に対して、それぞれの濃度による LDH 漏出量を測定し、改変コ克蘭・アーミティジ法により用量反応曲線を求め、この直線から各被験化合物の 50% 有効濃度（ED₅₀）を求めた。この結果を表 1 に示した。

（表 1）グルタミン酸毒性に対する培養神経細胞保護作用

10

化合物	ED50 (μ M)	化合物	ED50 (μ M)	化合物	ED50 (μ M)
<u>10</u>	0.28	<u>11</u>	0.17	<u>12</u>	0.13
<u>13</u>	0.21	<u>14</u>	0.11	<u>67</u>	0.10
<u>68</u>	0.10	<u>69</u>	0.16	<u>71</u>	0.10
<u>72</u>	0.11	<u>73</u>	0.14	<u>74</u>	0.22

20

この結果、本願発明の化合物 10~14、67~69、71~74 は、グルタミン酸による細胞毒性から神経細胞を保護する作用を有することが明らかとなった。

産業上の利用可能性

本発明で用いる化合物は、脳神経細胞壊死に対する優れた防御効果を示すことが明らかとなった。したがって、本発明の化合物は、脳血管疾患や脳神経細胞障害に基づく後遺症の予防・治療剤、神経疾患・脳神経機能疾患の予防・治療剤、心臓虚血疾患・循環器疾患の予防・治療剤、神経変性疾患の予防・治療剤など、有用な虚血性脳障害、脳神経細胞障害、痴呆症の予防・治療剤として医薬品分野で期待できることが明らかとなった。

30

フロントページの続き

- (72)発明者 今村 芳文
神奈川県鎌倉市津西2 1 20 東レ社宅L 103
- (72)発明者 遠藤 孝
神奈川県茅ヶ崎市萩園1586 4
- (72)発明者 松田 進
神奈川県鎌倉市津西2 1 20 東レ社宅L 203
- (72)発明者 宮内 泰
神奈川県鎌倉市津西2 1 20 東レ社宅L 304

審査官 關 政立

- (56)参考文献 特開平04-273880(JP,A)
特開平03-218379(JP,A)
特開平02-256678(JP,A)
特開昭61-271275(JP,A)
特開昭50-050400(JP,A)
特公昭41-018826(JP,B1)
特公昭41-018824(JP,B1)
米国特許第04912114(US,A)
米国特許第04730048(US,A)
米国特許第04401672(US,A)
米国特許第04362870(US,A)
英国特許第00975601(GB,B)
英国特許第00919311(GB,B)
特開平01-149788(JP,A)
J.Med.Chem. 33 pp737-741 (1990)
J.Med.Chem. 24 pp212-214 (1981)
J.Org.Chem. 41(21) pp3445-3448 (1976)
J.Org.Chem. 40(1) pp31-34 (1975)
Chem.Pharm.Bull. 19(1) pp1-5 (1971)
特願平5-509616号(国際公開番号W093/15081、特許第2525552号公報参照)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D489/00 - 489/12
A61K 31/485
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)