(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4117801号
(P4117801)
(45)発行日　平成20年7月16日(2008.7.16)　(24)登録日　平成20年5月2日(2008.5.2)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 489/09 (2006.01)　C07D 489/09
C07D 491/18 (2006.01)　C07D 491/18

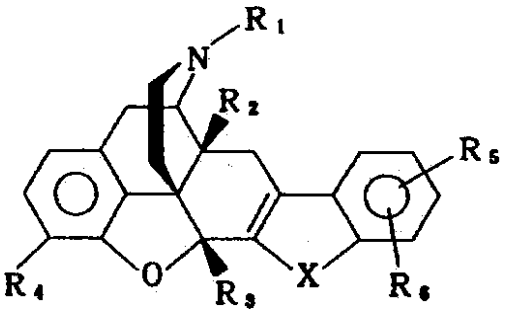
請求項の数 12　(全 34 頁)

(21)出願番号　特願平7-529553
(86)(22)出願日　平成7年5月9日(1995.5.9)
(65)公表番号　特表平10-500131
(43)公表日　平成10年1月6日(1998.1.6)
(86)国際出願番号　PCT/SE1995/000503
(87)国際公開番号　WO1995/031463
(87)国際公開日　平成7年11月23日(1995.11.23)
審査請求日　平成14年5月9日(2002.5.9)
(31)優先権主張番号　9401728-2
(32)優先日　平成6年5月18日(1994.5.18)
(33)優先権主張国　スウェーデン(SE)

(73)特許権者
アルカシン・ファーマスーティカルズ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング
オーストリア国６０２０　インスブルク．ミッターヴェーク　２４
(74)代理人
弁理士　高木　千嘉
(74)代理人
弁理士　結田　純次
(74)代理人
弁理士　三輪　昭次
(72)発明者　シユミツトハマー，ヘルムート
オーストリア国アー－６０２０　インスブルク．ウンターベルガーシュトラーセ１８
最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規な拮抗剤化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記式（Ｉ）



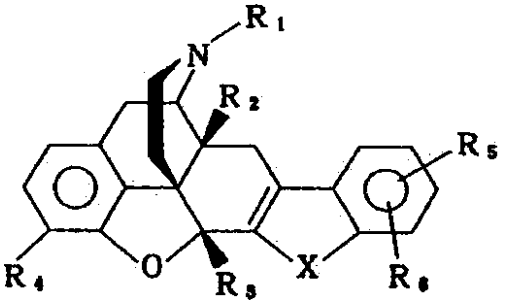
（Ｉ）

〔式中R_1はC_1-C_{10}アルケニル；C_4-C_{10}シクロアルキルアルキル、ただしここでシクロアルキルはC_3-C_6シクロアルキルであり、そしてアルキルはC_1-C_4アルキルであるもの；C_4-C_{10}シクロアルケニルアルキル、ただしここでシクロアルケニルはC_3-C_6シクロアルケニルであり、そしてアルキルはC_1-C_4アルキルであるもの；C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；またはC_8-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、アルケニルはC_2-C_6アルケニルであるもの、であり；
R_2はC_1-C_6アルコキシ；C_1-C_6アルケニルオキシ；C_7-C_{16}アリールアルキルオキシ、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルオキシはC_1-C_6アルキルオキシ

であるもの；またはC_7-C_{16}アリールアルケニルオキシ、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルオキシはC_1-C_6アルケニルオキシであるもの、であり；
R_3は水素、C_1-C_6アルキル；C_1-C_6アルケニル；C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；ヒドロキシ（C_1-C_6）アルキル；アルコキシアルキル、ただしここでアルコキシはC_1-C_6アルコキシ、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；CO_2H；またはCO_2（C_1-C_6アルキル）であり；
R_4はヒドロキシ；C_1-C_6アルコキシ；C_7-C_{16}アリールアルキルオキシ、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルオキシはC_1-C_6アルキルオキシであるもの；C_1-C_6アルケニルオキシ；またはC_2-C_{10}アルキルオキシアルコキシ、ただしここでアルキルオキシはC_1-C_4アルキルオキシであり、そしてアルコキシはC_1-C_6アルコキシであるもの、であり；
R_5およびR_6は相互に独立して、水素；OH；C_1-C_6アルコキシ；C_1-C_6アルキル；ヒドロキシアルキル、ただしここでアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；ハロ；ニトロ；シアノ；チオシアナト；トリフルオロメチル；CO_2H；CO_2（C_1-C_6アルキル）；$CONH_2$；CONH（C_1-C_6アルキル）；CON（C_1-C_6アルキル）$_2$；アミノ；C_1-C_6モノアルキルアミノ；C_1-C_6ジアルキルアミノ；C_5-C_6シクロアルキルアミノ；SH；SO_3H；SO_3（C_1-C_6アルキル）；SO_2（C_1-C_6アルキル）；SO_2NH_2；SO_2NH（C_1-C_6アルキル）；SO_2NH（C_7-C_{20}アリールアルキル）；SO（C_1-C_6アルキル）であるか；またはR_5とR_6は一緒になってフェニル環を形成し、これは未置換であるか、またはハロ、ニトロ、シアノ、チオシアナト；C_1-C_6アルキル；トリフルオロメチル；C_1-C_6アルコキシ、CO_2H、CO（C_1-C_6アルキル）、アミノ、C_1-C_6モノアルキルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノ、SH；SO_3H；H；SO_3（C_1-C_6アルキル）、SO_2（C_1-C_6アルキル）、またはSO（C_1-C_6アルキル）で置換されているものであり；そして、
Xは酸素；イオウ；CH=CHまたはNR_9、ここでR_9はH、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルケニル、C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであり、C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；またはC_1-C_6アルカノイルであり；そしてここで、
アリールは未置換であるか、または、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、チオシアナト、トリフルオロメチル、C_1-C_3アルキル、C_1-C_3アルコキシ、CO_2H、CO_2（C_1-C_3アルキル）、$CONH_2$、CONH（C_1-C_3アルキル）、CON（C_1-C_3アルキル）$_2$、CO（C_1-C_3アルキル）、アミノ、（C_1-C_3モノアルキル）アミノ、（C_1-C_3ジアルキル）アミノ、C_5-C_6シクロアルキルアミノ（C_1-C_3アルカノイル）アミノ、SH、SO_3H、SO_3（C_1-C_3アルキル）、SO_2（C_1-C_3アルキル）、SO（C_1-C_3アルキル）、C_1-C_3アルキルチオまたはC_1-C_3アルカノイルチオで独立してモノまたはジまたはトリ置換されている〕の化合物または薬理学的に許容されるそれらの塩（但し、XがNR$_9$でR$_3$が水素であるときR$_2$はC_1－C_6アルコキシではない）。

【請求項２】

下記式（Ｉ）



（Ｉ）

〔式中R_1はC_1-C_{10}アルケニル；C_4-C_{10}シクロアルキルアルキル、ただしここでシクロアルキルはC_3-C_6シクロアルキルであり、そしてアルキルはC_1-C_4アルキルであるもの；C_4-C_{10}シクロアルケニルアルキル、ただしここでシクロアルケニルはC_3-C_6シクロアルケニルで

あり、そしてアルキルはC_1-C_4アルキルであるもの；C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；またはC_8-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、アルケニルはC_2-C_6アルケニルであるもの、であり；

R_2はC_1-C_6アルコキシ；C_1-C_6アルケニルオキシ；C_7-C_{16}アリールアルキルオキシ、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルオキシはC_1-C_6アルキルオキシであるもの；またはC_7-C_{16}アリールアルケニルオキシ、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルオキシはC_1-C_6アルケニルオキシであるもの、であり；

R_3は水素、C_1-C_6アルキル；C_1-C_6アルケニル；C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；ヒドロキシ（C_1-C_6）アルキル；アルコキシアルキル、ただしここでアルコキシはC_1-C_6アルコキシ、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；CO_2H；またはCO_2（C_1-C_6アルキル）であり；

R_4はヒドロキシ；C_1-C_6アルコキシ；C_7-C_{16}アリールアルキルオキシ、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルオキシはC_1-C_6アルキルオキシであるもの；C_1-C_6アルケニルオキシ；またはC_2-C_{10}アルキルオキシアルコキシ、ただしここでアルキルオキシはC_1-C_4アルキルオキシであり、そしてアルコキシはC_1-C_6アルコキシであるもの、であり；

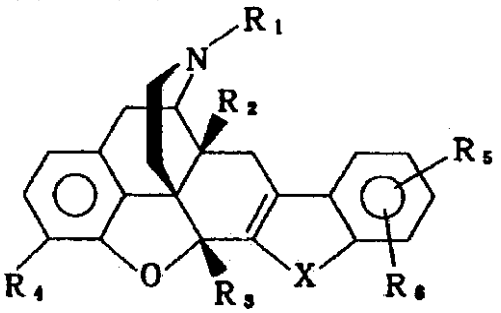
R_5およびR_6は相互に独立して、水素；OH；C_1-C_6アルコキシ；C_1-C_6アルキル；ヒドロキシアルキル、ただしここでアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；ハロ；ニトロ；シアノ；チオシアナト；トリフルオロメチル；CO_2H；CO_2（C_1-C_6アルキル）；$CONH_2$；CONH（C_1-C_6アルキル）；CON（C_1-C_6アルキル）$_2$；アミノ；C_1-C_6モノアルキルアミノ；C_1-C_6ジアルキルアミノ；C_5-C_6シクロアルキルアミノ；SH；SO_3H；SO_3（C_1-C_6アルキル）；SO_2（C_1-C_6アルキル）；SO_2NH_2；SO_2NH（C_1-C_6アルキル）；SO_2NH（C_7-C_{20}アリールアルキル）；SO（C_1-C_6アルキル）であるか；またはR_5とR_6は一緒になってフェニル環を形成し、これは未置換であるか、またはハロ、ニトロ、シアノ、チオシアナト；C_1-C_6アルキル；トリフルオロメチル；C_1-C_6アルコキシ、CO_2H、CO（C_1-C_6アルキル）、アミノ、C_1-C_6モノアルキルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノ、SH；SO_3H；H；SO_3（C_1-C_6アルキル）、SO_2（C_1-C_6アルキル）、またはSO（C_1-C_6アルキル）で置換されているものであり；そして、

Xは酸素；イオウまたはCH=CHであり；そしてここで、

アリールは未置換であるか、または、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、チオシアナト、トリフルオロメチル、C_1-C_3アルキル、C_1-C_3アルコキシ、CO_2H、CO_2（C_1-C_3アルキル）、$CONH_2$、CONH（C_1-C_3アルキル）、CON（C_1-C_3アルキル）$_2$、CO（C_1-C_3アルキル）、アミノ、（C_1-C_3モノアルキル）アミノ、（C_1-C_3ジアルキル）アミノ、C_5-C_6シクロアルキルアミノ（C_1-C_3アルカノイル）アミノ、SH、SO_3H、SO_3（C_1-C_3アルキル）、SO_2（C_1-C_3アルキル）、SO（C_1-C_3アルキル）、C_1-C_3アルキルチオまたはC_1-C_3アルカノイルチオで独立してモノまたはジまたはトリ置換されている〕の化合物または薬理学的に許容されるそれらの塩。

【請求項３】

下記式（Ｉ）



（Ｉ）

〔式中R_1はC_1-C_{10}アルケニル；C_4-C_{10}シクロアルキルアルキル、ただしここでシクロアル

キルはC_3-C_6シクロアルキルであり、そしてアルキルはC_1-C_4アルキルであるもの；C_4-C_{10}シクロアルケニルアルキル、ただしここでシクロアルケニルはC_3-C_6シクロアルケニルであり、そしてアルキルはC_1-C_4アルキルであるもの；C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；またはC_8-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、アルケニルはC_2-C_6アルケニルであるもの、であり；

R_2はC_1-C_6アルケニルオキシ；C_7-C_{16}アリールアルキルオキシ、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルオキシはC_1-C_6アルキルオキシであるもの；またはC_7-C_{16}アリールアルケニルオキシ、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルオキシはC_1-C_6アルケニルオキシであるもの、であり；

R_3は水素、C_1-C_6アルキル；C_1-C_6アルケニル；C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；ヒドロキシ（C_1-C_6）アルキル；アルコキシアルキル、ただしここでアルコキシはC_1-C_6アルコキシ、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；CO_2H；またはCO_2（C_1-C_6アルキル）であり；

R_4はヒドロキシ；C_1-C_6アルコキシ；C_7-C_{16}アリールアルキルオキシ、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルオキシはC_1-C_6アルキルオキシであるもの；C_1-C_6アルケニルオキシ；またはC_2-C_{10}アルキルオキシアルコキシ、ただしここでアルキルオキシはC_1-C_4アルキルオキシであり、そしてアルコキシはC_1-C_6アルコキシであるもの、であり；

R_5およびR_6は相互に独立して、水素；OH；C_1-C_6アルコキシ；C_1-C_6アルキル；ヒドロキシアルキル、ただしここでアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；ハロ；ニトロ；シアノ；チオシアナト；トリフルオロメチル；CO_2H；CO_2（C_1-C_6アルキル）；$CONH_2$；CONH（C_1-C_6アルキル）；CON（C_1-C_6アルキル）$_2$；アミノ；C_1-C_6モノアルキルアミノ；C_1-C_6ジアルキルアミノ；C_5-C_6シクロアルキルアミノ；SH；SO_3H；SO_3（C_1-C_6アルキル）；SO_2（C_1-C_6アルキル）；SO_2NH_2；SO_2NH（C_1-C_6アルキル）；SO_2NH（C_7-C_{20}アリールアルキル）；SO（C_1-C_6アルキル）であるか；またはR_5とR_6は一緒になってフェニル環を形成し、これは未置換であるか、またはハロ、ニトロ、シアノ、チオシアナト；C_1-C_6アルキル；トリフルオロメチル；C_1-C_6アルコキシ、CO_2H、CO（C_1-C_6アルキル）、アミノ、C_1-C_6モノアルキルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノ、SH；SO_3H；Ｈ；SO_3（C_1-C_6アルキル）、SO_2（C_1-C_6アルキル）、またはSO（C_1-C_6アルキル）で置換されているものであり；そして、

Ｘは酸素；イオウ；CH=CHまたはNR_9、ここでR_9はＨ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルケニル、C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであり、C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；またはC_1-C_6アルカノイルであり；そしてここで、

アリールは未置換であるか、または、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、チオシアナト、トリフルオロメチル、C_1-C_3アルキル、C_1-C_3アルコキシ、CO_2H、CO_2（C_1-C_3アルキル）、$CONH_2$、CONH（C_1-C_3アルキル）、CON（C_1-C_3アルキル）$_2$、CO（C_1-C_3アルキル）、アミノ、（C_1-C_3モノアルキル）アミノ、（C_1-C_3ジアルキル）アミノ、C_5-C_6シクロアルキルアミノ（C_1-C_3アルカノイル）アミノ、SH、SO_3H、SO_3（C_1-C_3アルキル）、SO_2（C_1-C_3アルキル）、SO（C_1-C_3アルキル）、C_1-C_3アルキルチオまたはC_1-C_3アルカノイルチオで独立してモノまたはジまたはトリ置換されている〕の化合物または薬理学的に許容されるそれらの塩。

【請求項４】

R_1がアリル、シンナミル、シクロプロピルメチルまたはシクロブチルメチルから選択され；

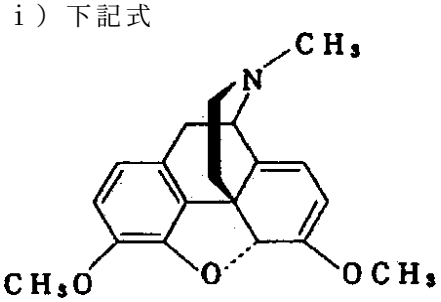
R_2がメトキシ、エトキシ、ｎ－プロピルオキシ、ベンジルオキシ、芳香環がＦ、Cl、NO_2、CN、CF_3、CH_3またはOCH_3で置換されたベンジルオキシ；アリルオキシ、シンナミルオキ

シまたは３－フェニルプロピルオキシから選択され；
R_3は水素、メチル、エチル、ベンジルまたはアリルから選択され；
R_4はヒドロキシ、メトキシから選択され；
R_5およびR_6は相互に独立して、水素；ニトロ；シアノ；クロロ、フルオロ、ブロモ、トリフルオロメチル；CO_2H；CO_2CH_3；$CONH_2$；$CONHCH_3$；SH；SO_2NH_2；$N(CH_3)_2$；SO_2CH_3から選択され；
Ｘは酸素、NHまたはNCH_3、Ｎ－ベンジル、Ｎ－アリルから選択される請求項１記載の化合物。
【請求項５】
医薬上許容される塩の形態の請求項１記載の化合物。
【請求項６】
塩が無機塩である請求項１記載の化合物。
【請求項７】
塩が有機塩である請求項１記載の化合物。
【請求項８】
化合物が、
17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－14－エトキシ－３－ヒドロキシ－５－メチル－6,7－2′,3′－インドロモルフィナン×HCl
17－アリル－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－14－エトキシ－３－ヒドロキシ－５－メチル－6,7－2′,3′－インドロモルフィナン×HCl
6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－14－エトキシ－３－ヒドロキシ－５－メチル－17－（２－フェニル）エチル－6,7－2′,3′－インドロモルフィナン×HCl
17－アリル－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－３－ヒドロキシ－14－メトキシ－５－メチル－6,7－2′,3′－インドロモルフィナン×HCl
6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－３－ヒドロキシ－14－メトキシ－５－メチル－17－（２－フェニル）エチル－6,7－2′,3′－インドロモルフィナン×HCl
17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－３－ヒドロキシ－14－メトキシ－５－メチル－6,7－2′,3′－インドロモルフィナン×HCl
17－アリル－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－３－ヒドロキシ－５－メチル－14－ｎ－プロピルオキシ－6,7－2′,3′－インドロモルフィナン×HCl
17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－３－ヒドロキシ－５－メチル－14－ｎ－プロピルオキシ－6,7－2′,3′－インドロモルフィナン×CH_3SO_3H
17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－14－（2′,6′－ジクロロベンジルオキシ）－4,5α－エポキシ－３－（メトキシメトキシ）－6,7－2′,3′－ベンゾ〔ｂ〕フラノモルフィナン
17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－14－（2′,6′－ジクロロベンジルオキシ）－4,5α－エポキシ－３－ヒドロキシ－6,7－2′,3′－ベンゾ〔ｂ〕フラノモルフィナン
17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－３－（メトキシメトキシ）－14－（3′－ニトロベンジルオキシ）－6,7－2′,3′－ベンゾ〔ｂ〕フラノモルフィナン×HCl
17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－３－ヒドロキシ－14－（3′－ニトロベンジルオキシ）－6,7－2′,3′－ベンゾ〔ｂ〕フラノモルフィナン×HCl
17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－３－（メトキシメトキシ）－14－（2′－ナルチルメトキシ）－6,7－2′,3′－ベンゾ〔ｂ〕フラノモルフィナン
17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－３－ヒドロキシ－14－（2′－ナフチルメトキシ）－6,7－2′,3′－ベンゾ〔ｂ〕フラノモルフィナン×HCl
17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－14－（2′－フルオ

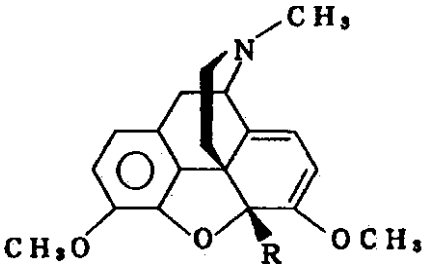
ロベンジルオキシ）－３－（メトキシメトキシ）－6,7－2′,3′－ベンゾ〔ｂ〕フラノモルフィナン
17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－14－（2′－フルオロベンジルオキシ）－３－ヒドロキシ－6,7－2′,3′－ベンゾ〔ｂ〕フラノモルフィナン×HCl
14－シンナミルオキシ－17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－３－（メトキシメトキシ）－6,7－2′,3′－ベンゾ〔ｂ〕フラノモルフィナン
14－シンナミルオキシ－17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－３－ヒドロキシ－6,7－2′,3′－ベンゾ〔ｂ〕フラノモルフィナンサリシレート
17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－14－メトキシ－３－（メトキシメトキシ）－6,7－2′,3′－ベンゾ〔ｂ〕フラノモルフィナン
17－（シクロプロピルメチル）－14－（2′－クロロベンジルオキシ）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－３－（メトキシメトキシ）－6,7－2′,3′－（Ｎ－メトキシメチルインドロ）モルフィナン
17－（シクロプロピルメチル）－14－（2′－クロロベンジルオキシ）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－３－ヒドロキシ－6,7－2′,3′－インドロモルフィナン×HCl
17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－３－ヒドロキシ－14－（3′－クロロベンジルオキシ）－6,7－2′,3′－ベンゾ〔ｂ〕フラノモルフィナン×HCl
17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－３－ヒドロキシ－14－（2′－クロロベンジルオキシ）－6,7－2′,3′－ベンゾ〔ｂ〕フラノモルフィナン×HCl；または
14－アリルオキシ－17－（シクロプロピルメチル）－6,7－デヒドロ－4,5α－エポキシ－３－ヒドロキシ－1′－アリル－6,7－2′,3′－インドロモルフィナン×HCl
である化合物。

【請求項９】

ｉ）下記式



のテバインをジアルキルスルフェート、フルオロスルホン酸アルキルエステル、アルキルスルホン酸アルキルエステル、アリールスルホン酸アルキルエステル、アルキルハライド、アラルキルハライド、アルキルスルホン酸アラルキルエステル、アリールスルホン酸アラルキルエステル、アリールアルケニルハライド、またはクロロホルメートで処理して、下記式（II）

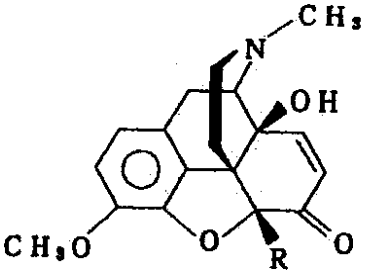


(II)

〔式中ＲはC_1-C_6アルキル；C_7-C_{16}アラルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；アルコキシアルキル、ただしここでアルコキシはC_1-C_6アルコキシであり、そして

アルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；またはCO_2（C_1-C_6アルキル）である〕の化合物を得；

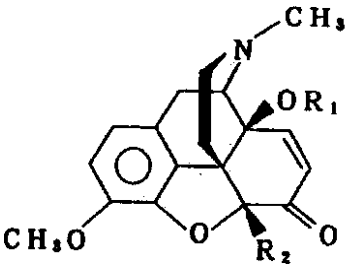
ii）化合物（II）を０～60℃の温度で過ギ酸またはｍ－クロロ過安息香酸と反応させて、下記



（III）

の化合物を得；

iii）化合物（III）を強塩基を用いてジアルキルスルフェート、アルキルハライド、アルケニルハライド、アラルキルハライド、またはアリールアルケニルハライドで処理することにより、下記式（IV）

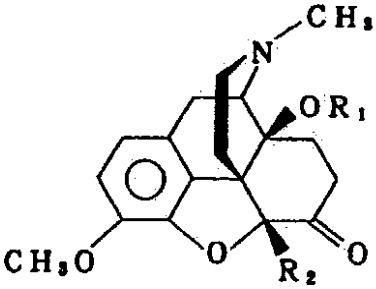


（IV）

〔式中R_1はC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルケニル、C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、アルキルはC_1-C_6アルキルであるもの、またはC_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、アルケニルはC_1-C_6アルケニルであるものであり；

R_2はC_1-C_6アルキル；C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、アルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、アルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；アルコキシアルキル、ただしここでアルコキシはC_1-C_6アルコキシであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであり；またはCO_2（C_1-C_6アルキル）である〕の化合物とし；

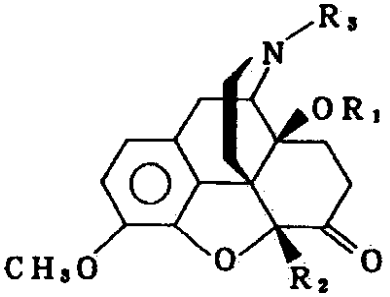
iv）式（IV）の化合物を接触還元により、下記式（Ｖ）



（V）

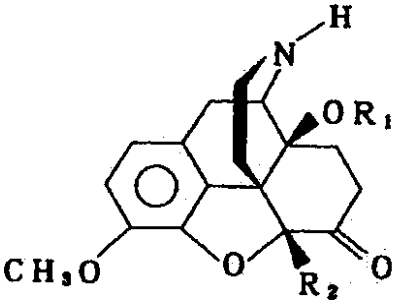
〔式中R_1およびR_2は上記式（IV）の場合と同様に定義される〕の化合物とし；

ｖ）化合物（Ｖ）をＮ－脱メチル化して、下記式（VI）



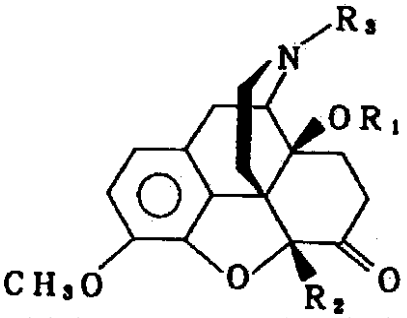
（VI）

〔式中R_1およびR_2は上記式（IV）の場合と同様に定義され；そして、
R_3は、$CO_2CHClCH_3$、$CO_2CH=CH_2$、$CO_2CH_2CCl_3$、$CO_2CH_2CH_3$、CO_2PhまたはCNである〕の化合物とし；
vi）化合物（VI）を分解して、下記式（VII）



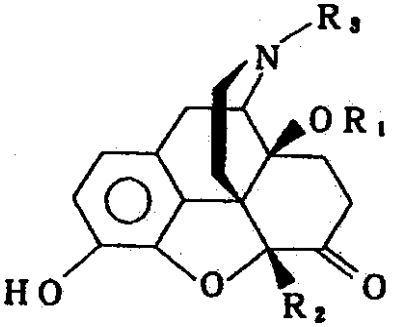
（VII）

〔式中R_1およびR_2は上記式（IV）の場合と同様に定義される〕の化合物とし；
vii）化合物（VII）をアルキル化して、下記式（VIII）



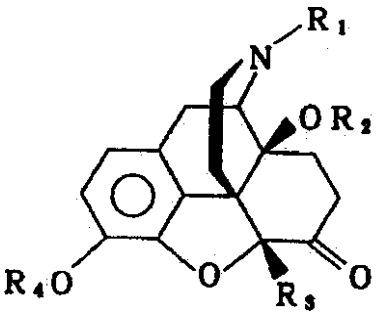
（VIII）

〔式中R_1およびR_2は上記式（IV）の場合と同様に定義され；そして、
R_3はC_1-C_6アルケニル；C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；C_4-C_{10}シクロアルキルアルキル、ただしここでシクロアルキルはC_3-C_6シクロアルキルであり、そして、アルキルはC_1-C_4アルキルであるもの；またはC_4-C_{10}シクロアルケニルアルキル、ただしここでシクロアルケニルはC_3-C_6シクロアルケニルであり、そしてアルキルはC_1-C_4アルキルであるもの、である〕の化合物とし；
viii）化合物（VIII）のエーテル分解を行ない、下記式（IX）



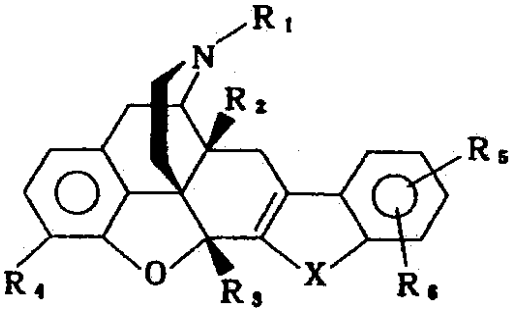
（IX）

〔式中R_1、R_2およびR_3は上記式（VIII）の場合と同様に定義される〕の化合物とし；
ix）化合物（IX）をアルキル化またはアルケニル化して、下記式（X）



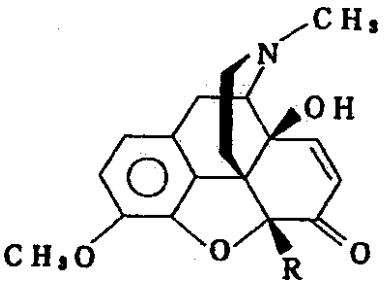
（X）

〔式中R_1は式（VIII）におけるR_3と同様に定義され、R_2およびR_3は式（IV）におけるR_1およびR_2と同様に定義され；そして、
R_4はC_1-C_6アルキル、C_7-C_{16}アラルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの、C_1-C_6アルケニル、またはC_2-C_{10}アルキルオキシアルキル、ただしここでアルキルオキシはC_1-C_4アルキルオキシでありアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの、である〕の化合物とし；
ｘ）化合物（IX）または（Ｘ）をフェニルヒドラジン、置換フェニルヒドラジン、Ｏ－フェニルヒドロキシルアミンまたは置換Ｏ－フェニルヒドロキシルアミンと反応させて、下記式（Ｉ）



（Ｉ）

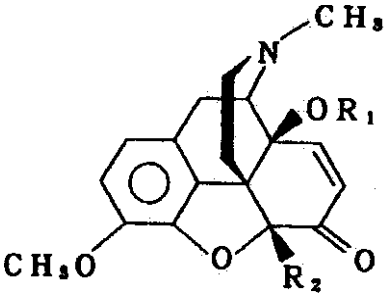
〔式中R_1、R_2およびR_4は請求項１の通り定義され、R_3は式（IV）におけるR_2と同様に定義され；
R_5およびR_6は相互に独立して、水素；OH；C_1-C_6アルコキシ；C_1-C_6アルキル；ヒドロキシアルキル、ただしここでアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；ハロ；ニトロ；シアノ；チオシアナト；トリフルオロメチル；CO_2H；CO_2（C_1-C_6アルキル）；$CONH_2$；CONH（C_1-C_6アルキル）；CON（C_1-C_6アルキル）$_2$；アミノ；C_1-C_6モノアルキルアミノ；C_1-C_6ジアルキルアミノ；C_5-C_6シクロアルキルアミノ；SH；SO_3H；SO_3（C_1-C_6アルキル）；SO_2（C_1-C_6アルキル）；SO_2NH_2；SO_2NH（C_1-C_6アルキル）；SO_2NH（C_7-C_{20}アリールアルキル）；SO（C_1-C_6アルキル）であるか；またはR_5とR_6は一緒になってフェニル環を形成し、これは未置換であるか、またはハロ、ニトロ、シアノ、チオシアナト；C_1-C_6アルキル；トリフルオロメチル；C_1-C_6アルコキシ、CO_2H、CO（C_1-C_6アルキル）、アミノ、C_1-C_6モノアルキルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノ、SH；SO_3H；SO_3（C_1-C_6アルキル）、SO_2（C_1-C_6アルキル）、またはSO（C_1-C_6アルキル）で置換されているものであり；そして、
Ｘは酸素；イオウ；CH=CHまたはNR_9、ここでR_9はＨ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルケニル、C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであり、C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；またはC_1-C_6アルカノイルである〕の化合物とする、請求項１記載の式（Ｉ）の化合物を製造する方法。
【請求項１０】
ｉ）テバインを０～60℃の温度で過ギ酸またはｍ－クロロ過安息香酸と反応させて、下記式



（Ⅲ）

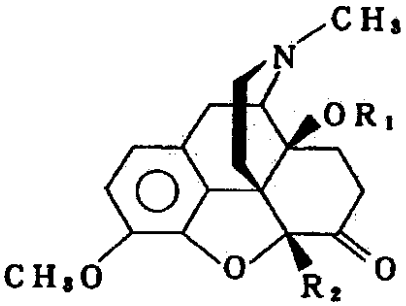
〔式中Ｒは水素〕
の化合物を得；
ii）化合物（III）を強塩基を用いてジアルキルスルフェート、アルキルハライド、アルケニルハライド、アラルキルハライド、またはアリールアルケニルハライドで処理するこ

とにより、下記式（IV）



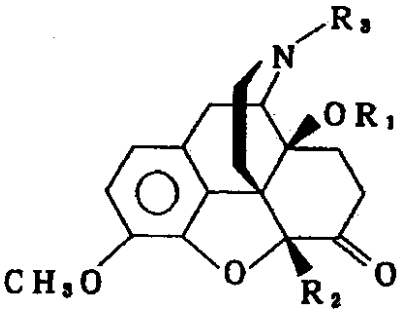
(IV)

〔式中R_1はC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルケニル、C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、アルキルはC_1-C_6アルキルであるもの、またはC_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、アルケニルはC_1-C_6アルケニルであるものであり；
R_2は水素である〕の化合物とし；
iii）式（IV）の化合物を接触還元により、下記式（Ｖ）



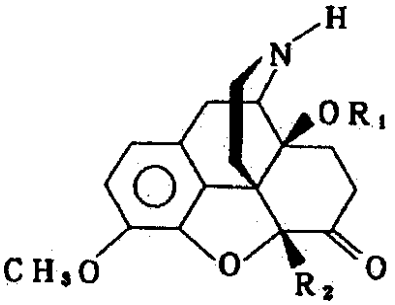
(V)

〔式中R_1およびR_2は上記式（IV）の場合と同様に定義される〕の化合物とし；
iv）化合物（Ｖ）をＮ－脱メチル化して、下記式（VI）



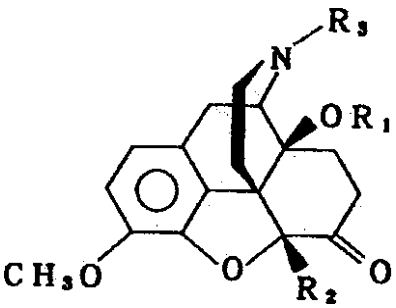
(VI)

〔式中R_1およびR_2は上記式（IV）の場合と同様に定義され；そして、
R_3は、$CO_2CHClCH_3$、$CO_2CH{=}CH_2$、$CO_2CH_2CCl_3$、$CO_2CH_2CH_3$、CO_2PhまたはCNである〕の化合物とし；
ｖ）化合物（VI）を分解して、下記式（VII）



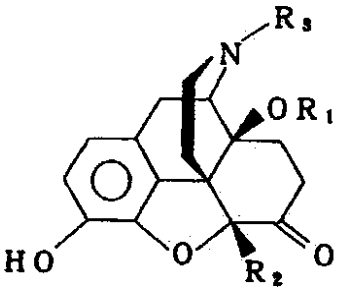
(VII)

〔式中R_1およびR_2は上記式（Ｖ）の場合と同様に定義される〕の化合物とし；
vi）化合物（VII）をアルキル化して、下記式（VIII）



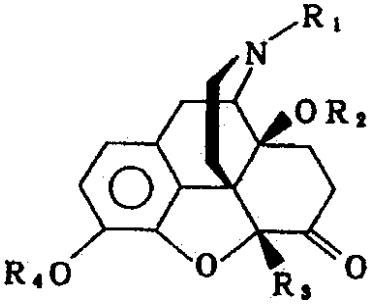
(VIII)

〔式中R_1およびR_2は上記式（Ｖ）の場合と同様に定義され；そして、
R_3はC_1-C_6アルケニル；C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；C_4-C_{10}シクロアルキルアルキル、ただしここでシクロアルキルはC_3-C_6シクロアルキルであり、そして、アルキルはC_1-C_4アルキルであるもの；またはC_4-C_{10}シクロアルケニルアルキル、ただしここでシクロアルケニルはC_3-C_6シクロアルケニルであり、そしてアルキルはC_1-C_4アルキルであるもの、である〕の化合物とし；
vii）化合物（VIII）のエーテル分解を行ない、下記式（IX）



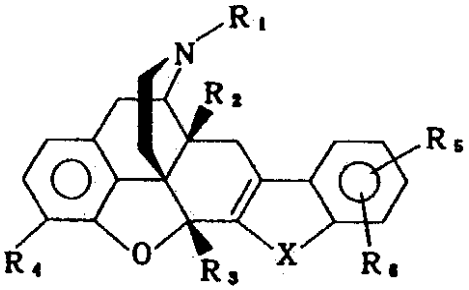
(IX)

〔式中R_1、R_2およびR_3は前記式（VIII）の場合と同様に定義される〕の化合物とし；
viii）化合物（IX）をアルキル化またはアルケニル化して、下記式（Ｘ）



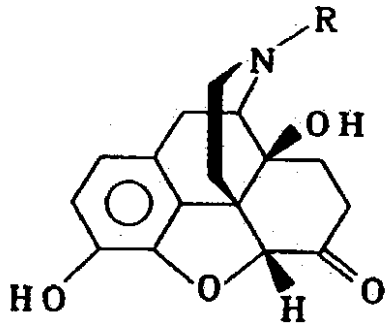
(X)

〔式中R_1は式（VIII）におけるR_3と同様に定義され、R_2およびR_3は式（IV）におけるR_1およびR_2と同様に定義され；そして、
R_4は、C_1-C_6アルキル、C_7-C_{16}アラルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの、C_1-C_6アルケニル、またはC_2-C_{10}アルキルオキシアルキル、ただしここでアルキルオキシはC_1-C_4アルキルオキシでありアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの、である〕の化合物とし；
ix）化合物（IX）または（Ｘ）をフェニルヒドラジン、置換フェニルヒドラジン、Ｏ－フェニルヒドロキシルアミンまたは置換Ｏ－フェニルヒドロキシルアミンと反応させて、下記式（Ｉ）



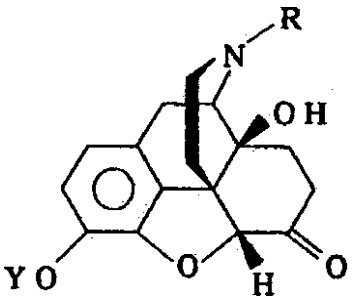
（Ｉ）

〔式中R_1、R_2およびR_4は請求項１の通り定義され、R_3は式（IV）におけるR_2と同様に定義され；
R_5およびR_6は相互に独立して、水素；OH；C_1-C_6アルコキシ；C_1-C_6アルキル；ヒドロキシアルキル、ただしここでアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；ハロ；ニトロ；シアノ；チオシアナト；トリフルオロメチル；CO_2H；CO_2（C_1-C_6アルキル）；$CONH_2$；CONH（C_1-C_6アルキル）；CON（C_1-C_6アルキル）$_2$；アミノ；C_1-C_6モノアルキルアミノ；C_1-C_6ジアルキルアミノ；C_5-C_6シクロアルキルアミノ；SH；SO_3H；SO_3（C_1-C_6アルキル）；SO_2（C_1-C_6アルキル）；SO_2NH_2；SO_2NH（C_1-C_6アルキル）；SO_2NH（C_7-C_{20}アリールアルキル）；SO（C_1-C_6アルキル）であるか；またはR_5とR_6は一緒になってフェニル環を形成し、これは未置換であるか、またはハロ、ニトロ、シアノ、チオシアナト；C_1-C_6アルキル；トリフルオロメチル；C_1-C_6アルコキシ、CO_2H、CO（C_1-C_6アルキル）、アミノ、C_1-C_6モノアルキルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノ、SH；SO_3H；SO_3（C_1-C_6アルキル）、SO_2（C_1-C_6アルキル）、またはSO（C_1-C_6アルキル）で置換されているものであり；そして、
Ｘは酸素；イオウ；CH=CHまたはNR_9、ここでR_9はＨ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルケニル、C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであり、C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；またはC_1-C_6アルカノイルである〕の化合物とする、請求項１記載の式（Ｉ）の化合物を製造する方法。
【請求項１１】
ナロキソン（ＸIVa）またはナルトレキソン（ＸIVb）



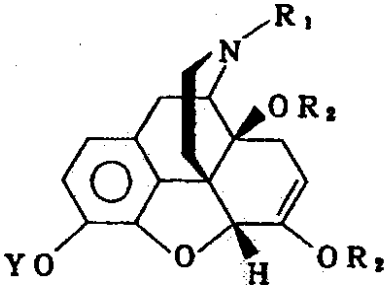
（ＸIV）

（ＸIVa）：ナロキソン−Ｒはアリル
（ＸIVb）：ナルトレキソン−Ｒはシクロプロピルメチル
である、式（ＸIV）の化合物を塩基の存在下、溶媒中、ベンジルブロミド、メトキシメチルブロミド、エトキシメチルブロミドまたはトリチルクロリド（トリフェニルメチルクロリド）でアルキル化してその３−ヒドロキシ基を保護し、下記式（ＸＶ）



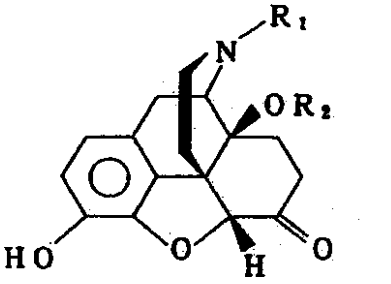
（ＸＶ）

〔式中Ｒはアリルまたはシクロプロピルメチルであり、そして、ＹはCH$_2$Ph、CH$_2$OCH$_3$、CH$_2$OC$_2$H$_5$またはC（Ph）$_3$である〕の化合物を得、
そしてこの化合物を強塩基を用いて溶媒中ジアルキルスルフェート、アルキルハライド、アルケニルハライド、アリールアルキルハライドまたはアリールアルケニルハライドを用いてアルキル化、アルケニル化、シクロアルキルアルキル化、アリールアルキル化またはアリールアルケニル化し、下記式（ＸVI）



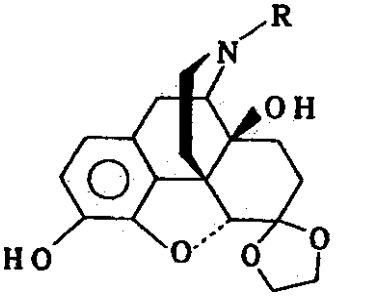
（ＸVI）

〔式中R_1はアリルまたはシクロプロピルメチルであり；そして、
R_2はC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルケニル、C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの、またはC_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるものであり；そしてＹは前記式（ＸＶ）の場合と同様に定義される〕の６－Ｏ，14－Ｏ－ジアルキル化化合物を形成し；そして
この化合物を希薄酸中加水分解して下記式（ＸVII）



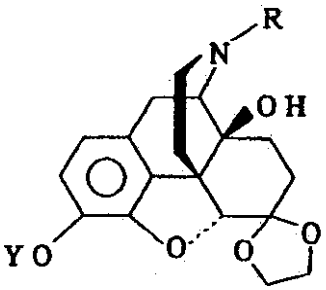
（ＸVII）

〔式中R_1はアリルまたはシクロプロピルメチルであり；そして
R_2は前記式（ＸVI）の場合と同様に定義される〕の化合物を得；そして
この化合物をフェニルヒドラジン、置換フェニルヒドラジン、Ｏ－フェニルヒドロキシルアミンまたは置換Ｏ－フェニルヒドロキシルアミンと反応させて、請求項１の式（Ｉ）の化合物（式中R_1がアリルまたはシクロプロピルメチルであり、R_3が水素であり、R_4がヒドロキシであり、R_2、R_5およびR_6は請求項１の通り定義される）を製造する方法。
【請求項１２】
ｉ）式（ＸIVa）のナロキソンおよび式（ＸIVb）のナルトレキソンの６位のカルボニル基をそれぞれ20～200℃の温度で保護し、下記式（ＸVIII）



（ＸVIII）

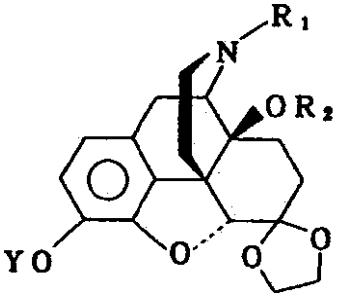
〔式中Ｒはアリルまたはシクロプロピルメチルである〕のケタールを得；
ii）化合物（ＸVIII）の３－ヒドロキシ基をベンジルブロミド、メトキシメチルブロミド、エトキシメチルブロミドまたはトリチルクロリドでアルキル化することにより保護し、下記式（ＸIX）



(XIX)

〔式中Ｒはアリルまたはシクロプロピルメチルであり、ＹはCH$_2$Ph、CH$_2$OCH$_3$、CH$_2$OC$_2$H$_5$またはC（Ph）$_3$である〕の化合物を得；

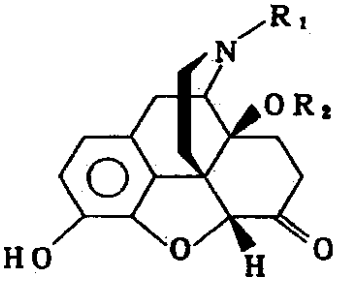
iii）化合物（ＸIX）をアルキル化、アルケニル化、アリールアルキル化またはアリールアルケニル化して、下記式（ＸＸ）



(XX)

〔式中R$_1$はアリルまたはシクロプロピルメチルであり、R$_2$はC$_1$-C$_6$アルキル、C$_1$-C$_6$アルケニル、C$_7$-C$_{16}$アリールアルキル、ただしここでアリールはC$_6$-C$_{10}$アリールであり、そしてアルキルはC$_1$-C$_6$アルキルであるもの、またはC$_7$-C$_{16}$アリールアルケニル、ただしここでアリールはC$_6$-C$_{10}$アリールであり、そしてアルケニルはC$_1$-C$_6$アルケニルであるものであり、そして、Ｙは前記式（ＸIX）の場合と同様に定義される〕の化合物を得；

iv）化合物（ＸＸ）を加水分解して、下記式（XVII）



(XVII)

〔式中R$_1$はアリルまたはシクロプロピルメチルであり；そしてR$_2$は前記式（ＸＸ）の場合と同様に定義される〕の化合物を得；そして

ｖ）この化合物をフェニルヒドラジン、置換フェニルヒドラジン、Ｏ－フェニルヒドロキシルアミンまたは置換Ｏ－フェニルヒドロキシルアミンと反応させて、請求項１記載の式（Ｉ）の化合物（式中R$_1$がアリルまたはシクロプロピルメチルであり、R$_3$が水素であり、R$_4$がヒドロキシであり、R$_2$、R$_5$およびR$_6$は請求項１の通り定義される）を製造する方法。

【発明の詳細な説明】

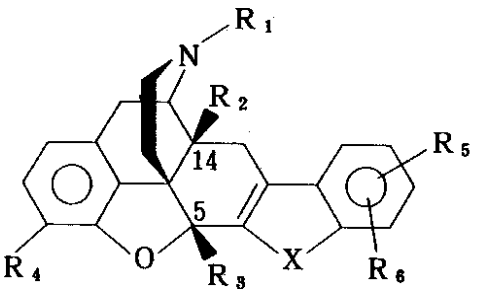
発明の分野

本発明は新規なδオピオイド受容体拮抗剤並びに薬学的に許容されるその塩、その調製方法、および医薬製剤の調製におけるその使用に関する。

発明の背景

オピオイド拮抗剤はオピオイドの研究における材料として不可欠である。例えば、あるアゴニスト作用をオピオイド受容体媒介として分類する際の主要な基準は、既知オピオイド拮抗剤ナロキソンまたはナルトレキソンが競合的な様式でこの作用に可逆的に拮抗する能力である。この目的のためのナロキソンおよびナルトレキソンの有用性はこれらが普遍的なオピオイド拮抗剤であるという事実からきており、即ち、これらは複数の型のオピオイ

ド受容体により媒介されるアゴニスト作用に拮抗することが可能である。
現在では、最低３つの型のオピオイド受容体（μ、κおよびδ）が存在することがわかっているため、選択的オピオイド拮抗剤がオピオイドアゴニストとの相互作用に関与する受容体の種類を識別するための価値ある薬理学的材料であることがますます明らかになってきている。選択的アゴニストにはない選択的オピオイド拮抗剤の主な利点の１つは、内因性オピオイドペプチドおよび新しいオピオイドアゴニストのオピオイド受容体型との相互作用を探索する際に有用である点である。さらにまた、薬理学的終点が同一（例えばアゴニストによる平滑筋標本の抗侵害受容または抑制）であるかどうかについて、μ、κおよびδオピオイド受容体媒介アゴニスト作用間の識別を行なうことは容易ではない場合があるため、選択的拮抗剤は明らかに選択的アゴニストよりも材料としての広範な有用性を有している。
薬理学的材料としての選択的拮抗剤の一般的な有用性は、in vitroおよびin vivoの活性の相関に依存している。これは非ペプチドリガンドを用いてより容易に達成できるが、その理由は、それらが一般的に血液脳関門を貫通することができ、従って、in vivoで抹消から投与できるためである。更に、これらはペプチドよりも代謝されにくい。
薬理学的材料としての用途に加えて、選択的非ペプチドオピオイド拮抗剤は内因性オピオイドが調節的役割を果たす種々の疾患の治療における臨床応用の可能性が考えられるとして報告されている。これらには、例えば摂食障害、ショック、便秘、神経障害、CNS障害、アルコール中毒および免疫機能（免疫刺激または抑制）（P.S.Portoghese等，J．Med．Chem，Vol．34：1757-1762，1991）。
非ペプチド競合的δ選択性オピオイド拮抗剤が最近発見された。プロトタイプは、μについてはシプロダイム（H．Schmidmmer等，J．Med．Chem.，Vol．32：418-421，1989；H．Schmidhammer等，J．Med．Chem.，Vol．33：1200-1206，1990）、κについてはノルビナルトルフィミン（P.S．Portoghese等，J．Med．Chem.，Vol．30：238-239，1987）およびδオピオイド受容体についてはナルトリンドール（P.S．Portoghese等，J．Med．Chem.，Vol.31：281-282,1988）である。
これらの化合物（シプロダイム、ノルビナルトルフィニンおよびナルトリンドール）は薬理学的材料として使用されている。これらはトリチウム標識されており、種々の受容体に対する新しいリガンドの親和性を類別したり、ある化合物がある特定の受容体に対して選択的であるかどうかを調べるために、オピオイド受容体結合調査の際の受容体選択性リガンドとして使用できる。
本発明の目的は、高い力価を有する新しい、高度に選択的なδオピオイド受容体拮抗剤を見出すことであった。もう１つの目的は、高い免疫抑制作用を有する高度に選択的なδオピオイド受容体拮抗剤を見出すことであった。δオピオイド受容体に対する高い選択性は、他の受容体との相互作用により誘発される副作用を抑制する。更に別の目的は、脳細胞保護作用を有する化合物を見出すことであった。従来技術で知られるδオピオイド受容体拮抗剤に関する問題点は高い選択性が無い点であった。
従来技術
μ受容体上で作用するモルヒネに代表される特定のオピオイドアゴニストは、免疫抑制作用を示すことが知られている。δオピオイド受容体上で作用するアゴニストのエンケファリンは免疫刺激作用を有する（Plotnikoff，Enkephalins and Endorphins，Stress and Immune System（エンケファリンとエンドルフィン、ストレスと免疫系）、Plenum Press，1986）。μ受容体のアゴニストの免疫抑制作用に関する多くの報告があるが、μ受容体のアゴニストを用いて免疫抑制剤を開発することは、そのようなアゴニストが中毒、呼吸困難、便秘等のような重篤な副作用を示すため、困難である。
最近δ選択性オピオイド拮抗剤が免疫抑制作用を有することが報告された（EP 456 833，EP 485 636およびEP 614 898）。
本発明の概要
本発明は、下記式（Ｉ）



（Ｉ）

〔式中R_1はC_1-C_{10}アルケニル；C_4-C_{10}シクロアルキルアルキル、ただしここでシクロアルキルはC_3-C_6シクロアルキルであり、そしてアルキルはC_1-C_4アルキルであるもの；C_1-C_4シクロアルケニルアルキル、ただしここでシクロアルケニルはC_3-C_6シクロアルケニルであり、そしてアルキルはC_1-C_4アルキルであるもの；C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；C_8-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、アルケニルはC_2-C_6アルケニルであるもの、であり；

R_2は水素、ヒドロキシ、C_1-C_6アルコキシ；C_1-C_6アルケニルオキシ；C_7-C_{16}アリールアルキルオキシ、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルオキシはC_1-C_6アルキルオキシであるもの；C_7-C_{16}アリールアルケニルオキシ、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルオキシはC_1-C_6アルケニルオキシであるもの；C_1-C_6アルカノイルオキシ；C_7-C_{16}アリールアルカノイルオキシ、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そして、アルカノイルオキシはC_1-C_6アルカノイルオキシであるもの、であり；

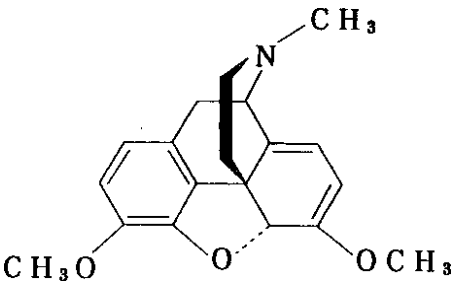
R_3は水素、C_1-C_6アルキル；C_1-C_6アルケニル；C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；C_7-C_{16}アリールアルケニルオキシ、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；ヒドロキシ（C_1-C_6）アルキル；アルコキシアルキル、ただしここでアルコキシはC_1-C_6アルコキシであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；CO_2H；CO_2（C_1-C_6アルキル）であるもの、であり；

R_4は水素、ヒドロキシ；C_1-C_6アルコキシ；C_7-C_{16}アリールアルキルオキシ、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルオキシはC_1-C_6アルキルオキシであるもの；C_1-C_6アルケニルオキシ；C_1-C_6アルカノイルオキシ；C_7-C_{16}アリールアルカノイルオキシ、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そして、アルカノイルオキシはC_1-C_6アルカノイルオキシであるもの；C_2-C_{10}アルキルオキシアルコキシ、ただしここでアルキルオキシはC_1-C_4アルキルオキシであり；そしてアルコキシはC_1-C_6アルコキシであるもの、であり；

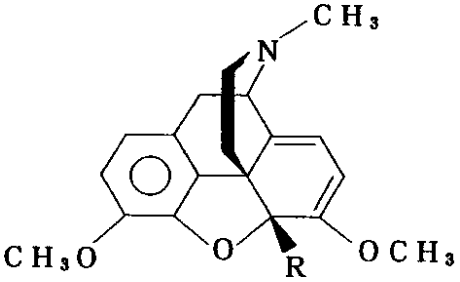
R_5およびR_6は相互に独立して、水素；OH；C_1-C_6アルコキシ；C_1-C_6アルキル；ヒドロキシアルキル、ただしここでアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；ハロ；ニトロ；シアノ；チオシアナト；トリフルオロメチル；CO_2H；CO_2（C_1-C_6アルキル）；$CONH_2$；CONH（C_1-C_6アルキル）；CON（C_1-C_6アルキル）$_2$；アミノ；C_1-C_6モノアルキルアミノ；C_1-C_6ジアルキルアミノ；C_5-C_6シクロアルキルアミノ；SH；SO_3H；SO_3（C_1-C_6アルキル）；SO_2（C_1-C_6アルキル）；SO_2NH_2；SO_2NH（C_1-C_6アルキル）；SO_2NH（C_7-C_{16}アリールアルキル）；SO（C_1-C_6アルキル）であるか；またはR_5とR_6は一緒になってフェニル環を形成し、これは未置換であるか、またはハロ、ニトロ、シアノ、チオシアナト；C_1-C_6アルキル；トリフルオロメチル；C_1-C_6アルコキシ、CO_2H、CO（C_1-C_6アルキル）、アミノ、C_1-C_6モノアルキルアミノ、C_1-C_6ジアルキルアミノ、SH；SO_3H；H；SO_3（C_1-C_6アルキル）、SO_2（C_1-C_6アルキル）、SO（C_1-C_6アルキル）で置換されているものであり；そして、

Ｘは酸素；イオウ；CH=CHまたはNR_9、ここでR_9はＨ、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルケニル、C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの、C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；C_1-C_6アルカノイ

ルであり、
条件として、R_2がヒドロキシである場合は、R_4が水素、OCH_2OCH_3、$OCH_2OC_2H_5$または$OC(Ph)_3$である場合を除き、R_3は水素ではない〕の新規な化合物および薬理学的に許容されるその塩を提供する。
本明細書を通じてアリールとは下記の通り定義されるものとする。
アリールは、未置換であるか、ヒドロキシ、ハロ、ニトロ、シアノ、チオシアナト、トリフルオロメチル、C_1-C_3アルキル、C_1-C_3アルコキシ、CO_2H、CO_2（C_1-C_3）アルキル、$CONH_2$、CONH（C_1-C_3アルキル）、CON（C_1-C_3アルキル）$_2$、CO（C_1-C_3アルキル）、アミノ、（C_1-C_3モノアルキル）アミノ、（C_1-C_3ジアルキル）アミノ、C_5-C_6シクロアルキルアミノ、（C_1-C_3アルカノイル）アミノ、SH、SO_3H、SO_3（C_1-C_3アルキル）、SO_2（C_1-C_3アルキル）、SO（C_1-C_3アルキル）、C_1-C_3アルキルチオまたはC_1-C_3アルカノイルチオでモノ、ジ、またはトリ
好ましい実施態様においては、
R_1はアリル、シンナミル、シクロプロピルメチルまたはシクロブチルメチルから選択され；
R_2はメトキシ、エトキシ、ｎ-プロピルオキシ、ベンジルオキシ、芳香環においてＦ、Cl、NO_2、CN、CF_3、CH_3またはOCH_3で置換されたベンジルオキシ；アリルオキシ、シンナミルオキシまたは３-フェニルプロピルオキシから選択され；
R_3は水素、メチル、エチル、ベンジルまたはアリルから選択され；
R_4はヒドロキシ、メトキシ、メトキシメトキシまたはアセチルオキシから選択され；
R_5およびR_6は相互に独立して、水素、ニトロ、シアノ、クロロ、フルオロ、ブロモ、トリフルオロメチル；CO_2H；CO_2CH_3、$CONH_2$；$CONHCH_3$、CH_3、SH；SO_2NH_2；$N(CH_3)_2$、SO_2CH_3から選択され；そして
ＸはＯ、NH、NCH_3、Ｎ-ベンジル、Ｎ-アリルから選択される。
特に好ましい実施態様においては、R_1はアリルまたはシクロプロピルメチルであり；
R_2はメトキシ、エトキシ、ｎ-プロピルオキシ、芳香環において塩素で置換されているベンジルオキシであり；
R_3は水素またはCH_3から選択され；
R_4はヒドロキシであり；
R_5およびR_6は相互に独立して水素、CO_2H、$CONH_2$、SO_2NH_2またはSO_2CH_3から選択され；そして、
ＸはＯまたはNHから選択される。
現時点でわかっている最良の形態は、実施例１、６、８、18、24、41および42の化合物を使用することである。
本発明の新規な化合物は免疫抑制剤および／または鎮痛剤として有用であり、そして更に、CNS障害後に、脳細胞保護作用を発揮することで、有用である。
δ選択性オピオイド拮抗剤を用いて行なわれた初期の研究（前記参照）により、これらの化合物が免疫抑制作用を示すことがわかっている。即ち、本発明の式（Ｉ）の化合物は、臓器移植後の移植物の拒絶反応を抑制するために用いることができ、そして、リューマチ性疾患、例えば関節リューマチの治療において、そして／または鎮痛剤として使用できる。
薬学的に、そして薬理学的に許容される式（Ｉ）の化合物の塩もまた本発明に包含される。適当な塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩のような無機の塩である。メタンスルホン酸塩、サリチル酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、アスパラギン酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、オロト酸塩のような有機酸の塩も、これらに限られないが、本発明で使用できる。
調製
式（Ｉ）で表わされる化合物は下記の方法で得られる。
下記式

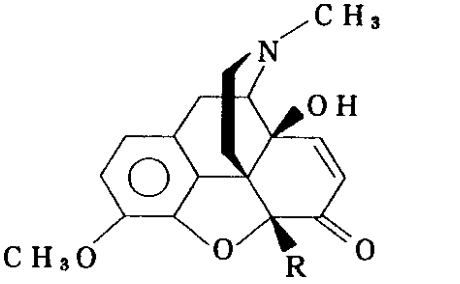


のテバインを低温（－20～－80℃）でｎ-ブチルリチウム、リチウムジエチルアミドまたはリチウムジイソプロピルアミドのような強塩基を用いてテトラヒドロフランまたはジエチルエーテルのような溶媒中、ジアルキルスルフェート、フルオロスルホン酸アルキルエステル、アルキルスルホン酸アルキルエステル、アリールスルホン酸アルキルエステル、アルキルハライド、アラルキルハライド、アルキルスルホン酸アラルキルエステル、アリールスルホン酸アラルキル、アリールアルケニルハライド、クロロホルメートで処理（s. Boden等, J. org. Chem., Vol. 47：1347-1349, 1982；Schmidhammer等, Helv. Chim. Acta, Vol. 71：642-647, 1988）することにより、下記式（II）



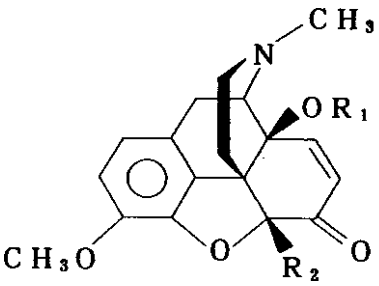
（Ⅱ）

〔式中、ＲはC_1-C_6アルキル；C_1-C_6アルケニル；C_7-C_{16}アラルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；C_7-C_{16}アリールアルケニルただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；アルコキシアルキル、ただしここでアルコキシはC_1-C_6アルコキシであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；CO_2（C_1-C_6アルキル）である〕の化合物とする。置換されたテバイン誘導体（式（II））またはテバインは０～60℃の温度で、過ギ酸（s. Schmidhamer等, Helv. Chim. Acta, Vol. 71：1801-1804, 1988）またはｍ-クロロ過安息香酸との反応により、下記式（III）



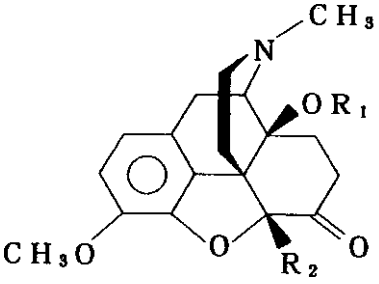
（Ⅲ）

〔式中、Ｒは上記の通り定義されるか、または水素である〕の相当する14-ヒドロキシコデイノンに変換する。好ましい手順は、０～10℃での過ギ酸との反応である（H. Schmidhammer等, Helv. Chim. Acta, Vol.71：1801-1804, 1988）。これらの14-ヒドロキシコデイノンを水素化ナトリウム、水素化カリウムまたはナトリウムアミドのような強塩酸を用いてN,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフニンのような溶媒中ジアルキルスルフェート、アルキルハライド、アルケニルハライド、アラルキルハライド、アリールアルケニルハライド、クロロホルメートで処理して、下記式（IV）



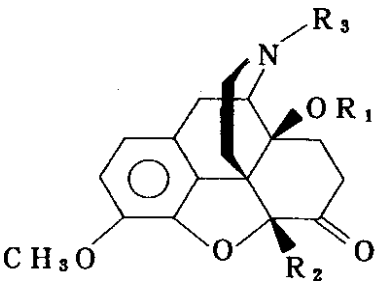
(Ⅳ)

〔式中、R_1はC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルケニル、C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールでありアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの、C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、アルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの、C_1-C_6アルカノイル、C_7-C_{20}アリールアルカノイル、ただしここでアリールはC_6-C_{14}アリールであり、アルキルはC_1-C_6アルキルであるもの、C_7-C_{20}アリールアルケノイル、ただしここでアリールはC_6-C_{14}アリールであり、アルキルはC_1-C_6アルケノイルであるものであり；
R_2は水素；C_1-C_6アルキル；C_1-C_6アルケニル、C_7-C_{16}アリールアルキルただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そして、アルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの）；アルコキシアルキル、ただしここでアルコキシはC_1-C_6アルコキシであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；CO_2（C_1-C_6アルキル）である〕の化合物とし、
次にこれをPd/Cのような触媒およびメタノール、エタノールまたは氷酢酸のような溶媒を用いて接触還元することにより還元して、下記式（Ｖ）



(Ⅴ)

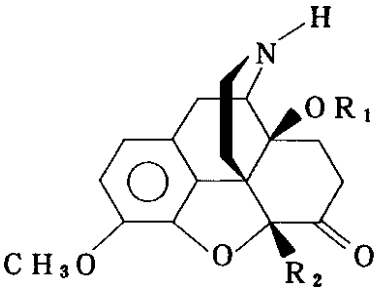
〔式中、R_1はC_1-C_6アルキル、C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、アルキルはC_1-C_6アルキルであるもの、C_1-C_6アルカノイル、C_7-C_{16}アリールアルカノイル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、アルカノイルはC_1-C_6アルカノイルであるものであり；そして
R_2は水素；C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルケニル、C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；アルコキシアルキル、ただしここでアルコキシはC_1-C_6アルキルであり；CO_2（C_1-C_6アルキル）である〕の化合物とする。
その後、クロロホルメートまたは臭化シアンを用いてＮ-脱メチル化を行ない、式（VI）



(Ⅵ)

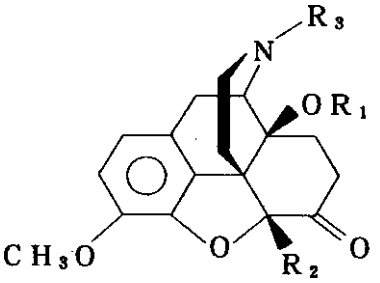
〔式中R_1およびR_2は式（IV）の場合と同様に定義され；そして、R_3は、$CO_2CHClCH_3$、CO_2C

H=CH_2、$CO_2CH_2CCl_3$、$CO_2CH_2CH_3$、CO_2Ph、CN等である〕の中間体とする。
式（VI）の中間体カーバメートは、アルコール中還元することにより（１-クロロエチルカーバメートの場合）、ハロゲン化水素またはハロゲンを添加し、次いでアルコール中還流することにより（ビニルカーバメートの場合）、または氷酢酸またはメタノール中亜鉛を用いて還元的分解を行なうことにより（2,2,2-トリクロロエチルカーバメートの場合）、分解することができる。その他のカーボネートは水性の酸、アルカリまたはヒドラジンを用いて分解してよい。式（VI）の中間体シアナミドは酸加水分解により分解することができる。下記式（VII）



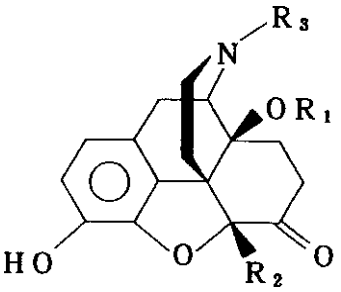
（VII）

〔式中R_1およびR_2は式（Ｖ）の場合と同様に定義される〕の相当するN-ノル誘導体のアルキル化は、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸カリウムのような塩基の存在下、ジクロロメタン、クロロホルムまたはN,N-ジメチルホルムアミドのような溶媒中、アルケニルハライド、シクロアルキルアルキルハライド、シクロアルケニルアルキルハライド、アラルキルハライド、アリールアルケニルハライドを用いて行ない、下記式（VIII）



（VIII）

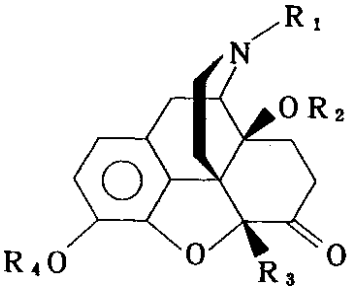
〔式中R_1およびR_2は上記式（Ｖ）の場合と同様に定義され；そして、
R_3はC_1-C_6アルケニル；C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルキルはC_1-C_6アルキルであるもの；C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールでありそしてアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；C_4-C_{10}シクロアルキルアルキル、ただしここでシクロアルキルはC_3-C_6シクロアルキルであり、そしてアルキルはC_1-C_4アルキルであるもの；C_4-6_{10}シクロアルキルアルケニル、ただしここでシクロアルケニルはC_3-C_6シクロアルケニルであり、そしてアルキルはC_1-C_4アルキルであるものである〕の誘導体を得る。
エーテル分解は３臭化ホウ素（約０℃でジクロロメタンまたはクロロホルムのような溶媒中）、48%臭化水素酸（還流）または他の知られたエーテル分解のための試薬を用いて行なうことができる。得られた下記式（IX）



（IX）

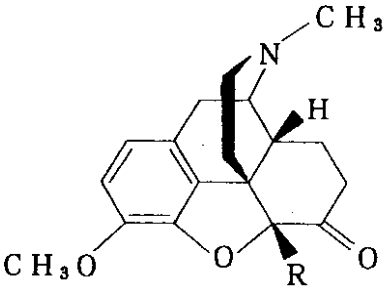
〔式中R_1、R_2およびR_3は前記の通り定義される〕のフェノールをアルキルハライド、アルキルスルフェート、スルホン酸エステル、アラルキルハライド、アリールアルケニルハラ

イドを用いてアルキル化するか、または炭酸クロリドまたは炭酸エステルを用いてアシル化することにより、下記式（Ｘ）



（Ｘ）

〔式中R_1、R_2およびR_3は前記の通り定義され；そして
R_4は水素、C_1-C_6アルキル、C_7-C_{16}アリールアルキル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、アルキルはC_1-C_6アルキルであるもの、C_1-C_6アルケニル、C_7-C_{16}アリールアルケニル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、アルケニルはC_1-C_6アルケニルであるもの；C_1-C_6アルカノイル、C_7-C_{16}アリールアルカノイル、ただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、そしてアルカノイルはC_1-C_6アルカノイルであるもの、C_2-C_{10}アルキルオキシアルキル、ただしここでアルキルオキシはC_1-C_4アルキルオキシであり、アルキルはC_1-C_6アルキルである）の化合物を得る。
R_2がヒドロキシである式（Ｉ）の化合物はＲが前記した通り定義される式（III）の化合物から得ることができる。これらの化合物はPd/Cのような触媒およびメタノール、エタノールまたは氷酢酸のような溶媒を用いた接触還元により還元してR_1が水素であり、そしてR_2が式（II）のＲの場合のように定義される式（Ｖ）の化合物とすることができる。
14位の置換基がヒドロキシであり、他の置換基が前記した通り定義されるような式（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）および（Ｘ）の化合物を得るための下記の反応順序および操作法は、前記した反応順序および操作法と類似のものである。R_2がヒドロキシである式（Ｉ）の化合物へのその後の変換について以下に記載する。
R_2が水素である式（Ｉ）の化合物は、Ｒが前記の通り定義されるか、または水素である式（II）の化合物から得ることができる。接触還元、次いで、酸加水分解（s．Boden等，J．Org．Chem．Vol．47：1347-1349，1982）を行なうことにより、下記式（XI）

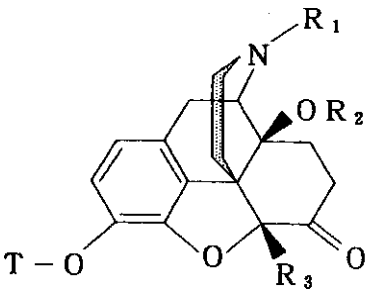


（XI）

（XIa）：Ｒ＝Ｈ(ジヒドロコデイノン)

〔式中Ｒは式（II）の場合と同様に定義されるか、または水素である〕の化合物を得ることができる。
式（XI）および（XIa）の化合物
(MannichとLöwenheim，Arch.Pharm.Vol．258：295，1920)

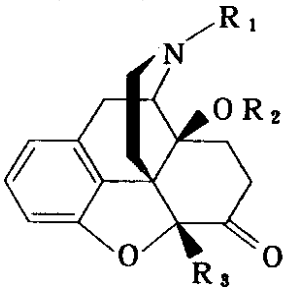
は、上記と同様に、14位の置換基が水素であり、そしてR_2およびR_3が前記した通り定義される式（Ｖ）、（VI）、（VII）、（VIII）、（IX）および（Ｘ）の化合物に変換できる。R_2が水素である式（Ｉ）の化合物へのその後の変換について以下に記載する。
R_4が水素である式（Ｉ）の化合物の調製は、式（IX）の化合物から行ない、５-クロロ-１-フェニル-^{1}H-テトラゾールを用いたアルキル化により、式（XII）



（XII）

〔式中R_1、R_2およびR_3は前記した通り定義され、R_1またはCH_3であることもでき、そしてTはフェニルテトラゾリルである〕の相当するフェニルテトラゾリルエーテルを形成しうる。

接触還元（H. Schmidhammer等, J. Med. Chem. Vol. 27：1575-1579 1984）により、下記式（XIII）

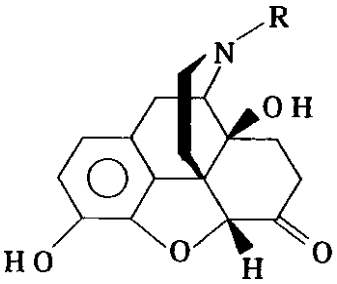


（XIII）

〔式中R_1、R_2およびR_3は前記した通りであり、そしてR_1はまたCH_3であることもできる〕の化合物を得ることができる。

R_1がCH_3の場合は、N-メチル基を除去し、窒素を前述の通りアルキル化することが必要である。

あるいは、R_1がアリルまたはシクロプロピルメチルであり、R_3がHである式（I）の化合物は、ナロキソン（XIVa）またはナルトレキソン（XIVb）のいずれかを出発物質とするより短い経路により得ることもできる。

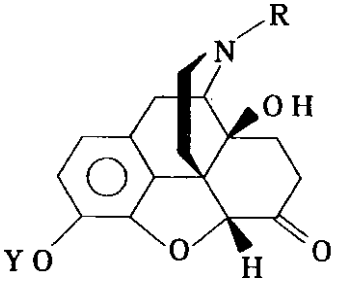


（XIV）

（XIVa）：ナロキソン－Rはアリル

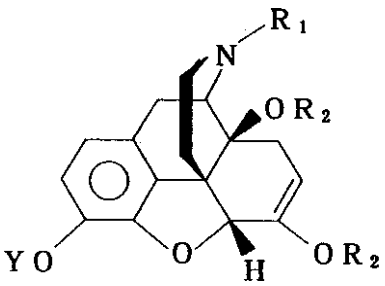
（XIVb）：ナルトレキソン－Rはシクロプロピルメチル

式（XIV）の化合物の3-ヒドロキシ基は、塩基の存在下N,N-ジメチルホルムアミドまたはジクロロメタンのような溶媒中、ベンジルブロミド、メトキシメチルブロミド、エトキシメチルブロミドまたはトリチルクロリド（トリフェニルメチルクロリド）でアルキル化することにより保護し、下記式（XV）



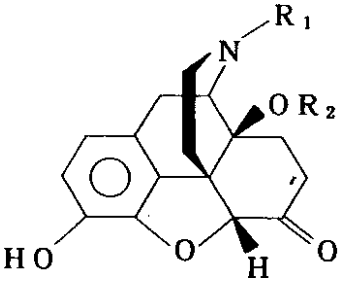
（XV）

〔式中Ｒはアリルまたはシクロプロピルメチルであり、そしてＹはCH_2Ph、CH_2OCH_3、$CH_2OC_2H_5$または$C(Ph)_3$である〕の化合物とする。
これらの化合物は水素化ナトリウム、水素化カリウムまたはナトリウムアミドのような強塩基を用いてN,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランのような溶媒中、ジアルキルスルフェート、アルキルハライド、アルケニルハライド、アリールアルキルハライドまたはアリールアルケニルハライドによりアルキル化、アルケニル化、シクロアルキルアルキル化、アリールアルキル化またはアリールアルケニル化する。得られる下記式（ＸＶＩ）



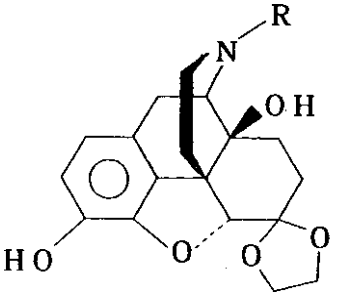
（ＸＶＩ）

〔式中R_1はアリールまたはシクロプロピルメチルであり；そして
R_2はC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルケニル、C_7-C_{16}アリールアルキルただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールであり、アルキルはC_1-C_6アルコキシであるもの、C_7-C_{16}アリールアルケニルただしここでアリールはC_6-C_{10}アリールでありアルケニルはC_1-C_6アルケニルであるものであり；そして、Ｙは前記の通り定義される〕の６-0,14-Ｏ-ジアルキル化化合物を塩酸または硫酸のような希薄酸で加水分解することにより、下記式（ＸＶＩＩ）



（ＸＶＩＩ）

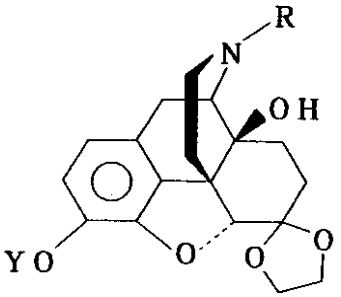
〔式中、R_1はアリルまたはシクロプロピルメチルであり；そして
R_2は前記（式ＸＶＩ）の通り定義される〕の化合物を得ることができる。
R_2がアルケニルまたはアリールアルケニルである場合は、二重結合を接触還元により還元することにより相当する飽和誘導体が得られる。その後の式（Ｉ）の化合物への変換について以下に記載する。
あるいは、R_1がアリルまたはシクロプロピルメチルであり、R_3がＨである式（Ｉ）の化合物は、以下の経路で調製することもできる。即ち、ナロキソン（ＸＩＶａ）およびナルトレキソン（ＸＩＶｂ）の６位のカルボニル基を各々、20～200℃の温度で酸（例えばメタンスルホン酸）の存在下エチレングリコールとの反応により保護して、下記式（ＸＶＩＩＩ）



（ＸＶＩＩＩ）

〔式中Ｒはアリルまたはシクロプロピルメチルである〕のケタールとする。
これらのケタールの３-ヒドロキシ基を、塩基の存在下N,N-ジメチルホルムアミドまたはジクロロメタンのような溶媒中、ベンジルブロミド、メトキシメチルブロミド、エトキシ

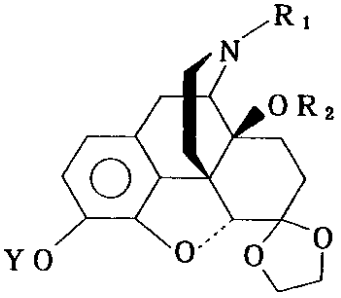
メチルブロミドまたはトリチルクロリドでアルキル化することにより保護して、下記式（ＸIX）



（ＸIX）

〔式中Ｒはアリルまたはシクロプロピルメチルであり、そしてＹは前記の通り定義される〕の化合物とする。

これらの化合物を水素化ナトリウム、水素化カリウムまたはナトリウムアミドのような強塩基を用いてN,N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランのような溶媒中ジアルキルスルフェート、アルキルハライド、アルケニルハライド、アリールアルキルハライドまたはアリールアルケニルハライドでアルキル化、アルケニル化、アリールアルキル化またはアリールアルケニル化する。得られる下記式（ＸＸ）



（ＸＸ）

〔式中R_1はアリルまたはシクロプロピルメチルであり、R_2は前記（式（ＸVI））の通り定義され、そしてＹは前記の通り定義される〕の化合物を塩酸または硫酸のような希薄酸で加水分解（加水分解用の典型的な混合物は濃塩酸：メタノール：水＝３：６：１（v/v/v）である）することにより、式（ＸVII）の化合物を得ることができる。R_1がアリルまたはシクロプロピルエチルであり、R_3がＨであり、そしてＸがNHまたはＯである式（Ｉ）の化合物は、以下に記載する通り、式（ＸVII）の化合物から調製することができる。

R_3が前記の通り定義され、ＸがNHである式（Ｉ）の化合物は、メタンスルホン酸、塩酸または臭化水素酸の存在下、メタノール、エタノールまたは氷酢酸のような溶媒中、フェニルヒドラジンまたは置換フェニルヒドラジンと式（VIII）、（Ｘ）または（ＸIII）の化合物を反応させることにより得る。ヒドロキシ、ハロゲン、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、チオシアナト、トリフルオロメチル、CO_2H、CO_2（C_1-C_6）アルキル、$CONH_2$、CONH（C_1-C_6アルキル）、CON（C_1-C_6アルキル）$_2$、SO_2NH_2、SO_2（C_1-C_6）アルキル等で芳香環において置換されたフェニルヒドラジンを用いてよい。反応は20～160℃、好ましくは20～80℃の温度で行なう。

R_3が前記の通り定義され、ＸがＯである式（Ｉ）の化合物は、メタンスルホン酸、塩酸または臭化水素酸の存在下、メタノール、エタノールまたは氷酢酸のような溶媒中、Ｏ-フェニルヒドロキシルアミンまたは置換（芳香環上）Ｏ-フェニルヒドロキシルアミンと式（VIII）、（IX）、（Ｘ）または（ＸIII）の化合物との反応により得られる。ヒドロキシ、ハロゲン、C_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、アミノ、ニトロ、シアノ、チオシアナト、トリフルオロメチル、CO_2H、CO_2（C_1-C_6）アルキル、$CONH_2$、CONH（C_1-C_6アルキル）、CON（C_1-C_6アルキル）$_2$、SO_2NH_2、SO_2（C_1-C_6）アルキル等で芳香環において置換されたＯ-フェニルヒドロキシルアミンを用いてよい。

本発明を以下の実施例によりさらに詳細に説明するが、これらは本発明を制限するものではない。

実施例

実施例　1

17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-14-エトキシ-３-ヒドロキシ-５-メチル-6,7-2′,3′-インドロモルフィナンハイドロクロライド（化合物１）の合成

14-Ｏ-エチル-５-メチルナルトレキソン（H. Schmidhammer等, Helv. Chim. Acta, Vol. 76：476-480, 1993）（580mg, 1.51ミリモル）、塩酸フェニルヒドラジン（394mg, 2.72ミリモル）および氷酢酸７mlの混合物を23時間還流した。冷却後、反応混合物を氷上に注ぎ込み、濃NH_4OHでアルカリ化し、CH_2Cl_2（３×30ml）で抽出した。合わせた有機層を水（３×80ml）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、蒸発させた。残存物（615mg, 茶色味をおびた泡状物）を少量のMeOHに溶解し、Et_2O／HClを添加した。これにより、化合物１ 550mg（95%）を単離した。分析のために少量をメタノールから再結晶させた。融点＞260℃（分解）。IR（KBr）：3200（$^+$NH, NH, OH）cm^{-1}。CI-MS：m/z 457（M^++1）。^{1}H-NMR（（d_6）DMSO）：δ 11.34, 9.21および8.55（3s,$^+$NH, NH, OH）, 7.32（m, 2芳香族 H）, 7.08（t, J=8.1Hz, 1芳香族 H）, 6.94（t, J=8.1Hz, 1芳香族 H）, 6.62（d, J=8.1Hz, 1芳香族 H）；6.55（d, J=8.1Hz, 1芳香族 H）, 1.86（s, CH_3-C（5））, 1.01（t, J＝６.8Hz, 3H, CH_3CH_2O）。元素分析値$C_{29}H_{32}N_2O_3.HCl.H_2O$（511.06）計算値：C 68.16, H 6.90, N 5.48, Cl 6.94；測定値：C 67.87, H 6.88, N 5.30, Cl 7.28。

実施例　2

17-アリル-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-14-エトキシ-３-ヒドロキシ-５-メチル-6,7-2′,3′-インドロモルフィナンハイドロクロライド（化合物２）の合成

14-Ｏ-エチル-５-メチルナロキソン（H. Schmidhammer等,Helv. Chim. Acta, Vol. 76：476-480, 1993）（1.2g, 2.66ミリモル）、塩酸フェニルヒドラジン（577mg, 3.99ミリモル）、および氷酢酸15mlの混合物を24時間還流した。冷却後、反応混合物を氷上に注ぎ込み、濃NH_4OHでアルカリ性とし、CH_2Cl_2（３×80ml, １×30ml）で抽出した。合わせた有機層を水（３×80ml, １×30ml）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、蒸発させた。残存物（1.3g, 黄褐色の泡状物）をカラムクロマトグラフィー（アルミナ塩基性等級IV, CH_2Cl_2溶離）により精製した。相当する画分を合わせ、蒸発させて得られた無色の油状物を常法により塩酸塩に変換し、メタノール／ジエチルエーテルから結晶化させて標題化合物２（200mg, 17%）を得た。融点168～170℃。IR（KBr）：3200（$^+$NH, OH）cm^{-1}。CI-MS：m/z 443（M^++1）^{1}H-NMR（CD_3OD）：δ 7.39（dd, J=7.8, 7.8Hz, 2芳香族 H）, 7.14（t, J=7.8Hz, 1芳香族 H）, 7.01（t, 7.8Hz, 1芳香族 H）, 6.67（s, 2芳香族 H）, 6.02（m, 1オレフィン H）, 5.72（m, 2オレフィン H）, 1.99（s, CH_3-C（5））, 1.09（t, J=6.8Hz, CH_3）。元素分析値$C_{28}H_{30}N_2O_3.HCl.1.5H_2O$（506.05）計算値：C 66.46, H 6.77, N 5-54, Cl 7.01；測定値：C 66.55, 6.68, N 5.39, Cl 6.98。

実施例　3

6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-14-エトキシ-３-ヒドロキシ-５-メチル-17-（２-フェニル）エチル-6,7-2′,3′-インドロモルフィナンハイドロクロライド（化合物５）の合成

4,5α-エポキシ-14-エトキシ-３-メトキシ-５-メチルモルフィナン-６-オン（H. Schmidhammer等, Helv. Chim. Acta Vol. 76：476-480, 1993）（3.0g, 7.88ミリモル）、炭酸カリウム（3.9g, 28.2ミリモル）、２-フェニルエチルブロミド（1.41ml, 10.4ミリモル）および無水N,N-ジメチルホルムアミド20mlの混合物を２時間80℃（浴温度）で撹拌した。冷却し、水130mlを添加した後、混合物をジエチルエーテル（３×60ml）で抽出した。合わせた有機層を水（３×70ml）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、蒸発させた。残存物（3.6g, 黄色油状物）をメタノールから結晶化させ、4,5α-エポキシ-14-エトキシ-３-メトキシ-５-メチル-17-（２-フェニル）エチルモルフィナン-６-オン（化合物３）2.1g（70%）を得た。融点86～89℃。IR（KBr）：1725（CO）cm^{-1}。CI-MS：m/z 448（M^++1）。^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 7.21（m, 5芳香族 H）, 6.64（d, J=8.2Hz, 1芳香族 H）, 6.54（d, J=8.2Hz, 1芳香族 H）, 3.85（s, OCH_3）, 1.60（s, CH_3-C（5））, 1.12（t, J=6.8Hz, CH_3）。元素分析値$C_{28}H_{33}NO_4$（447.55）計算値：C 75.14, H 7.43, N 3.13；測定値：C 75.04, H 7.69, N 3.26。

48％臭化水素酸５ml中の化合物３（1.5g，3.35ミリモル）の溶液を30分間還流し、次に蒸発させた。残存物をメタノールに溶解し、再度蒸発させ（これを２回反復する）得られた灰色の結晶性残存物（1.7g）を熱メタノールで処理し、化合物４（950mg，63％）を得た。融点＞270℃。IR（KBr）：1720（CO）cm^{-1}。CI-MS：m/z 434（M^++1）。^{1}H-NMR（DMSO-d_6）：δ 9.38および8.48（2s，$^+$NH，OH），7.33（m，5芳香族 H），6.68（d，J=8.2Hz，1芳香族 H），6.64（d，J=8.2Hz，１芳香族 H），1.51（s，CH_3-C（5）），1.34（t，J=6.8Hz，CH_3）。元素分析値$C_{27}H_{31}NO_4$.HBr（514.45）計算値：C 63.24，H 6.27，N 2.72，Br 15.53；測定値：C 63.15，H 6.48，N 2.61，Br 15.37。

化合物４（700mg，1.61ミリモル）、塩酸フェニルヒドラジン（513mg，3.54ミリモル）および氷酢酸15mlの混合物を６時間還流した。反応混合物を氷上に注ぎ込み、濃NH_4OHでアルカリ性とし、CH_2Cl_2（３×80ml，１×30ml）で抽出した。合わせた有機層を水（３×80ml）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、蒸発させた。残存物（600mg，わずかに茶色の泡状物）を常法で塩酸塩に変換し、メタノール／ジエチルエーテルから結晶化させてわずかにピンク色の結晶として標題化合物５（360mg，51％）を得た。融点＞225℃。IR（KBr）：3400および3200（$^+$NH，NH，OH）。CI-MS：m/z 507（M^++1）。^{1}H-NMR（DMSO-d_6）：δ 11.34，9.19および8.97（$^+$NH，NH，OH），7.34（m，7芳香族 H），7.08（t，J=7.9Hz，1芳香族），6.94（t，J=7.9Hz，1芳香族 H），6.62（d，J=8.4Hz，1芳香族 H），6.57（d，J=8.4Hz，1芳香族 H），1.87（s，CH_3-C（5）），0.96（t，J=6.9Hz，CH_3）。元素分析値$C_{33}H_{34}N_2O_3$.HCl.$2H_2O$（579.14）計算値：C 68.44，H 6.79，N 4.84，Cl 6.12；測定値：C 68.81，H 6.55，N 4.72，Cl 6.40。

実施例　4

17-アリル-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-３-ヒドロキシ-14-メトキシ-５-メチル-6,7-2′,3′-インドロモルフィナンハイドロクロライド（化合物６）の合成

14-O-メチル-５-メチルナロキソン（H. Schmidhammer等，Helv. Chim. Acta Vol. 77：1585-1589，1994）（1.0g，2.8ミリモル）、塩酸フェニルヒドラジン（728mg，5.04ミリモル）および氷酢酸15mlの混合物を24時間還流した。冷却後、反応混合物を氷上に注ぎ込み、濃NH_4OHでアルカリ性とし、CH_2Cl_2（３×80ml，１×30ml）で抽出した。合わせた有機層を水（３×80ml）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、蒸発させた。残存物（1.1g，茶色の泡状物）を常法により塩酸塩に変換し、アセトンから結晶化させてわずかに茶色の結晶として標題化合物６（190mg，19％）を得た。融点＞280℃。IR（KBr）：3200（$^+$NH，NH，OH），^{1}H-NMR：δ 7.32（dd，J=7.9，7.9Hz，2芳香族 H），7.06（t，J=7.9Hz，1芳香族 H），6.93（t，J=7.9Hz，1芳香族 H），6.63（d，J=8.2Hz，1芳香族 H），6.55（d，J=8.2Hz，1芳香族 H），6.02（m，1オレフインH），5.63（m，1オレフインH），3.15（s，OCH_3），2.07（s，CH_3-C（5））。元素分析値$C_{27}H_{28}N_2O_3$.HCl.$1.7H_2O$.0.9MeOH（524.44）計算値：C 64.41，H 7.09，N 5.22；測定値：C 64.44，H 6.87，N 4.94。

実施例　5

6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-３-ヒドロキシ-14-メトキシ-５-メチル-17-（２-フェニル）エチル-6,7-2′,3′-インドロモルフィナンハイドロクロライド（化合物９）の合成

4,5α-エポキシ-3,14-ジメトキシ-５-メチルモルフィナン-６－オン-ハイドロクロライド（H. Schmidhammer等，Helv. Chim. Acta Vol. 77：1585-1589，1994）（2.24g，6.12ミリモル）、炭酸カリウム（3.0g，21.9ミリモル）、２-フェニルエチルブロミド（1.05ml，7.74ミリモル）および無水N,N-ジメチルホルムアミド15mlの混合物を２時間80℃（浴温度）で撹拌した。冷却し、水110mlを添加した後、混合物をジエチルエーテル（３×60ml）で抽出した。合わせた有機層を水（３×70ml）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、蒸発させた。残存物（2.9g，黄色油状物）を常法により臭化水素酸塩に変換し、メタノールから結晶化させて、無色の結晶として臭化水素酸4,5α-エポキシ-3,14-ジメトキシ-５-メチル-17-（２-フェニル）エチルモルフィナン-６-オン（化合物７）1.4g（63％）を得た。この物質のうち少量をメタノールから再結晶させ、分析に供した。融点94～96℃。IR（KBr）：3400（$^+$NH），1720（CO）cm^{-1}。CI-MS：m/z 434（M^++1）。^{1}H-NMR（DMSO-d_6）：δ 10.15（s，$^+$NH），7.30（m，5芳香族 H），6.74（d，J=8.2Hz，1芳香族 H），6.68（d，J=8.2H

z, 1芳香族), 3.87 (s, OCH_3-C (3)), 3.58 (s, OCH_3-C (14)), 1.60 (s, CH_3-C (5))。元素分析値$C_{27}H_{31}NO_4$.NBr (514.44) 計算値：C 63.04, H 6.27, N 2.72；測定値：C 63.18, H 6.60, N 2.39。

48%臭化水素5ml中の化合物7 (1.4g, 3.32ミリモル) の溶液を30分間還流し、次に蒸発させた。残存物をメタノールに溶解し、再度蒸発させ（この操作を1回反復する）、得られた茶色の結晶性残存物 (1.8g) を熱メタノールで処理して化合物8の臭化水素酸塩590mg (42%) を得た。少量を再結晶させて分析に供した。融点＞316℃。IR (KBr)：3400 ($^+$NH, OH), 1722 (CO) cm^{-1}。CI-MS：m/z 420 (M^++1)。^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：δ 8.95および8.45 (2s, $^+$NH, OH), 6,90 (m, 5芳香族 H), 6.23 (dd, J=8.2, 8.2Hz, 2芳香族 H), 2.97 (s, OCH_3), 1.08 (s, CH_3-C (5))。元素分析値$C_{26}H_{29}NO_4$.HBr.0.2MeOH (506.85) 計算値：C 62.09, H 6.13, N 2.76, Br 16.77；測定値：C 61.79, H 6.18, N 2.63, Br 16.12。

化合物8の臭化水素酸塩 (468mg, 0.93ミリモル)、塩酸フェニルヒドラジン (343mg, 2.36ミリモル) および氷酢酸15mlの混合物を7時間還流した。冷却後、反応混合物を氷上に注ぎ込み、濃NH_4OHでアルカリ性とし、CH_2Cl_2 (3×70ml, 1×30ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (3×80ml) で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、蒸発させた。残存物 (410mg, わずかに茶色の泡状物) を常法により塩酸塩に変換し、メタノール／ジエチルエーテルから結晶化させてわずかにピンク色の結晶として標題化合物9 (390mg, 83%) を得た。この物質のうち少量をメタノール／ジエチルエーテルから再結晶させることにより分析用試料を得た。融点257～260℃ (分解)。IR (KBr)：3460 ($^+$NH, NH, OH) cm^{-1}。CI-MS：m/z 493 (M^++1)。^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：δ 11.30, 9.20および9.05 (3S, $^+$NH, NH, OH), 7.25 (m, 7芳香族 H), 7.10 (t, J=8.2Hz, 1芳香族 H), 6.96 (t, J=8.2Hz, 1芳香族 H), 6.59 (dd, J=8.2, 8.2Hz, 2芳香族 H), 3.32 (s, OCH_3), 1.87 (s, CH_3-C (5))。元素分析値$C_{32}H_{32}N_2O_3$.HCl.3.7MeOH (647.63) 計算値：C 66.21, H 7.44, N 4.33；測定値：C 66.04, H 7.13, N 4.60。

実施例 6

17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14-メトキシ-5-メチル-6,7-2′,3′-インドロモルフィナンハイドロクロライド（化合物10）の合成

14-O-メチル-5-メチルナルトレキソン (H. Schmidhammer等, Helv. Chim. Acta Vol. 77：1585-1589, 1994) (620mg, 1.68ミリモル)、塩酸フェニルヒドラジン (365mg, 2.52ミリモル) および氷酢酸7mlの混合物を17.5時間還流した。冷却後、反応混合物を氷上に注ぎ込み、NH_4OHでアルカリ性とし、CH_2Cl_2 (3×70ml, 1×20ml) で抽出した。合わせた有機層を水 (3×80ml) で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、蒸発させた。残存物 (1.11g, 茶色の泡状物) をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル230～400メッシュ, 移動相：CH_2Cl_2／MeOH 90：9) で精製した。相当する画分を合わせて蒸発させ、得られたわずかに黄色の泡状物をメタノールに溶解し、エーテル性塩酸で処理し、無色の結晶として化合物10 (520mg, 65%) を得た。分析用に少量の試料をメタノールから再結晶させた。融点＞250℃ (分解)。IR (KBr)：3515および3220 ($^+$NH, NH, OH) cm^{-1}。CI-MS：m/z 443 (M^++1)。^{1}H-NMR (DMSO-d_6)：δ 11.30, 9.12, 8.93 (3s, $^+$NH, NH, OH), 7.34 (m, 2芳香族 H), 7.09 (t, J=8.3Hz, 1芳香族 H), 6.95 (t, J=8.3Hz, 1芳香族 H), 6.63 (d, J=8.1Hz, 1芳香族 H), 6.56 (d, J=8.1Hz, 1芳香族 H), 3.24 (s, OCH_3), 1.87 (s, CH_3-C (5))。元素分析値$C_{28}H_{30}N_2O_3$.HCl.0.7H_2O (491.67) 計算値：C 68.41, H 6.64, N 5.70, Cl 7.21；測定値：C 68.52, H 6.86, N 5.65, Cl 7.48。

実施例 7

17-アリル-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-5-メチル-14-n-プロピルオキシ-6,7-2′,3′-インドロモルフィナンメタンスルホネート（化合物15）の合成

7,8-ジヒドロ-5-メチル-14-n-プロピルオキシコデイノン（出願人の同時係争中の1994年5月18日優先権の明細書に記載）（9；2.67g, 7.19ミリモル)、$KHCO_3$ (3.6g, 35.93ミリモル)、1-クロロエチルクロロホルメート (4.73ml, 43.12ミリモル) および1,2-ジ

クロロエタン35mlの混合物を3.5時間還流下に撹拌した。冷却後、無機物質を濾去し、濾液を蒸発させた。残存物（17-（１-クロロエトキシ）-カルボニル-4,5α-エポキシ-３-メトキシ-５-メチル-14-ｎ-プロピルオキシモルフィナン-６-オン（化合物11）の黄色味を帯びた油状物4.67g，TLCによれば純粋）はこれ以上精製することなく特性化した。メタノール中の化合物11の溶液を１時間還流し、次に、蒸発させた。残存物（3.54g，僅かに茶色の泡状物）を2.5mlメタノール／２mlジエチルエーテルから結晶化させて、4,5α-エポキシ-３-メトキシ-５-メチル-14-ｎ-プロピルオキシモルフィナン-６-オンハイドロクロライド（化合物12）1.68g（66％）を得た。融点186～188℃。IR（KBr）：3425（$^{+}NH_2$），1725（CO）cm^{-1}。EI-MS：m/z 357（M^{+}+1）。^{1}H-NMR（DMSO-d_6）：δ 10.11および8.15（2ブロードs，$^{+}NH_2$），6.83（d，J=8.2Hz，1芳香族 H），6.74（d，J=8.2Hz，1芳香族 H），3.78（s，CH_3O），1.48（s，CH_3-C（5）），0.95（t，J=7.4Hz，CH_3）。元素分析値$C_{21}H_{27}NO_4$.HCl.0.6MeOH（413.14）計算値：C 62.80，H 7.42，N 3.39，Cl 8.58；測定値：C 62.66，H 7.34，N 3.40，Cl 8.98。

化合物12（1.45g，3.68ミリモル）、アリルブロミド（0.36ml，4.06ミリモル）、炭酸カリウム（2.9g，20.8ミリモル）および無水N,N-ジメチルホルムアミド10mlの混合物を1.5時間80℃（浴温度）で撹拌した。無機物の固体を濾去し、濾液を蒸発させて、黄色味を帯びた油状の残存物1.7gを得た。この残存物をCH_2Cl_2と水との間に分配した。有機層を水および塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、蒸発させた。残存物（1.375g，僅かに黄色の油状物）をエタノールから結晶化させて17-アリル-4,5α-エポキシ-３-メトキシ-５-メチル-14-ｎ-プロピルオキシモルフィナン-６-オン（化合物13）12.8g（88％）を僅かに黄色の結晶として得た。融点122～124℃。IR（KBr）：1720（CO）cm^{-1}。EI-MS：m/z 397（M^{+}+1）。^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 6.63（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），6.55（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），5.79（m，1オレフィン H），5.13（m，2オレフィン H），3.84（s，OCH_3），1.60（s，CH_3-C（5）），1.00（t，J=7.4Hz，CH_3）。元素分析値$C_{24}H_{31}NO_4$（397.51）計算値：C 72.52，H 7.86，N 3.52；測定値 C 72.14，H 7.76，N 3.44。

CH_2Cl_2中の３臭化ホウ素の１M溶液（10.8ml）を１回で、$CH_2Cl_2$75ml中の化合物13（577mg，1.45ミリモル）の氷冷溶液に添加した。２時間０～５℃で撹拌した後、氷20gおよび濃NH_4OH ４mlの混合物を添加した。得られた混合物を室温で30分間撹拌し、CH_2Cl_2（３×50ml）で抽出した。合わせた有機層を塩水（70ml）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、蒸発させた。残存物（600mg，茶色がかった泡状物）を定法により臭化水素酸塩に変換し、メタノールから結晶化させて臭化水素酸17-アリル-4,5α-エポキシ-３-ヒドロキシ-５-メチル-14-ｎ-プロピルオキシモルフィナン-６-オン（化合物14）314mg（47％）を得た。融点224～247℃（分解）。IR（KBr）：3441および3332（^{+}NH，OH），6.68（d，J=8.2Hz，1芳香族 H），6.62（d，J=8.2Hz，1芳香族 H），5.92（m，1オレフィン H），5.67（m，2オレフィン H），1.49（s，CH_3-C（5）），0.96（t，J=7.2Hz，CH_3）。

化合物14（300mg，0.65ミリモル）、塩酸フェニルヒドラジン（187mg，1.29ミリモル）および氷酢酸30mlの混合物を7.5時間還流した。冷却後反応混合物を氷上に注ぎ込み、濃NH_4OHでアルカリ性とし、CH_2Cl_2（３×60ml）で抽出した。合わせた有機層を水（３×80ml）および塩水（50ml）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥し、蒸発させた。残存物（325mg，茶色味を帯びた泡状物）を定法によりメタンスルホネートに変換し、メタノール／ジエチルエーテルから再結晶させ、標題化合物15（264mg，74％）を得た。この物質の少量をエタノールから再結晶させて分析用試料とした。融点＞256℃。FAB-MS：m/z 457（M^{+}+1），^{1}H-NMR（DMSO-d_6）：δ 11.29，9.17および8.45（3s，^{+}NH，NH，OH），7.32（d，J=8.2Hz，2芳香族 H），7.10（t，J=8.2Hz，1芳香族 H），6.94（t，J=8.2Hz，1芳香族 H），6.59（s，2芳香族 H），5.90（m，1オレフィン H），5.68（m，2オレフィン H），1.88（s，CH_3-C（5）），0.55（t，J=7.3Hz，CH_3）。元素分析値$C_{29}H_{32}N_2O_3H.0.5H_2O$（561.70）計算値：C 64.15，H 66.4，N 4.99，S 5.72；測定値C 64.08，H 6.87，N 5.09，S 5.87。

実施例　8

17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-３-ヒドロキシ-５-メチル-14-ｎ-プロピルオキシ-6,7-2,3′-インドロモルフィナンCH_3SO_3H（化合物18）の合成

4,5α-エポキシ-3-メトキシ-5-メチル-14-n-プロピルオキシモルフィナン-6-オンハイドロクロライド（実施例７の化合物12）（1.46g，3.71ミリモル）、炭酸カリウム（2.24g，16.24ミリモル）、シクロプロピルメチルクロリド（0.43ml，4.44ミリモル）および無水N,N-ジメチルホルムアミド15mlの混合物を36時間85℃（浴温度）で撹拌した。無機物の固体を濾去し、濾液を蒸発させた。CH_2Cl_2 30ml中の残存物の溶液をH_2O（３×30ml）で洗浄し、Na_2SO_4上に乾燥し、蒸発させた。残存物（1.69g，橙黄色の油状物）をジエチルエーテルに溶解し、エーテル性HClで処理して、無色の粉末として17-（シクロプロピルメチル）-4,5α-エポキシ-3-メトキシ-5-メチル-14-n-プロピルオキシモルフィナン-6-オンハイドロクロライド（化合物16）（920mg，55％）を得た。融点156～158℃。IR（KBr）：3400（$^+$NH），1723（CO）cm^{-1}。CI-MS：m/z 412（M^++1）。^{1}H-NMR（DMSO-d_6）：δ 8.57（s，$^+$NH），6.85（d，J=8.2Hz，1芳香族 H），6.75（d，J=8.2Hz，1芳香族 H），3.79（s，OCH_3），1.51（s，CH_3-C（5）），0.97（t，J=7.4Hz，CH_3）。元素分析値$C_{25}H_{33}NO_4$.HCl.0.6H_2O(458.81）計算値：C 65.45，H 7.73，N 3.05，C $_4$7.73；測定値C 65.45，H 7.85，N 3.08，Cl 7.84。

CH_2Cl_2中の三臭化ホウ素の１Ｍ溶液（7.3M）をCH_2Cl_2 50ml中の化合物16（480mg，0.97ミリモル）の氷冷溶液に１回で添加した。０～５℃で50分間撹拌した後、氷13gおよび濃NH_4OH ３mlの混合物を添加した。得られた混合物を30分間室温で撹拌し、CH_2Cl_2（３×30ml）で抽出した。合わせた有機層を塩水（45ml）で洗浄し、Na_2SO_4上に乾燥し、蒸発させた。残存物（204mg，僅かに茶色の泡状物）を熱メタノール0.5mlで処理し、17-（シクロプロピルメチル）-4,5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-5-メチル-14-n-プロピルオキシモルフィナン-6-オン（化合物17）（302mg，55％）を得た。融点184～186℃。IR（KBr）：3390（OH），1720（CO）cm^{-1}。CI-MS：m/z 397（M^++1）。^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 10.24（ブロードs，OH），6.73（d，J=8.2Hz，1芳香族 H），6.65（d，J=8.2Hz，1芳香族 H），1.62（s，CH_3-C（5）），1.00（t，J=7.3Hz，CH_3）。元素分析値$C_{24}H_{31}NO_4$.0.6MeOH（416.74）計算値：C 70.90，H 8.08，N 3.36；測定値：C 70.76，H 7.73，N 3.52。

化合物17（230mg，0.58ミリモル）、塩酸フェニルヒドラジン（142mg，0.98ミリモル）および氷酢酸23mlの混合物を3.5時間還流した。冷却後、反応混合物を氷上に注ぎ込み、濃NH_4OHでアルカリ性とし、CH_2Cl_2（３×40ml）で抽出した。合わせた有機層を水（２×50ml）および塩水（50ml）で洗浄し、乾燥し、蒸発させた。残存物（262mg，黄茶色の泡状物）を定法によりメタンスルホネートに変換し、メタノール／ジエチルエーテルから結晶化させて、化合物18（204mg，62％）を得た。融点295～298℃（分解）。FAB-MS：m/z 471（M^++1）。^{1}H-NMR（DMSO-d_6）：δ 11.27，9.12および8.46（3s，$^+$NH，NH，OH），7.14（m，4芳香族 H），6.59（s，2芳香族 H），1.90（s，CH_3-C（5）），0.67（t，J=7.3Hz，CH_3）。元素分析値$C_{30}H_{34}N_2O_3$.CH_3SO_3H.1.5H_2O（584.74）計算値：C 62.71，H 6.96，N 4.72，S 5.40；測定値：C 62.67，H 6.96，N 4.79，S 5.40。

実施例９～24および28～30は別の化合物を示すものであり、これらは上記した方法のいずれかにより調製できる。

実施例　9

17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-（メトキシメトキシ）-6,7-2′,3′-ベンゾ〔ｂ〕フラノモルフィナン（化合物19）

融点129～130℃。^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 7.45（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），7.37（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），7.25（m，1芳香族 H），7.16（m，1芳香族），6.86（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），6.60（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），5.63（s，H-C（5）），5.17および5.06（2d，J=6.6，6.6Hz，OCH_2O），3.42（s，CH_3O）。

実施例　10

17-シクロプロピルメチル-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-（メトキシメトキシ）-6,7-2′,3′-（Ｎ-メトキシメチルインドロ）モルフィナン（化合物20）

^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 7.44（m，2芳香族 H），7.20（m，1芳香族 H），7.07（m，1芳香族 H），6.82（d，J=8Hz，1芳香族 H），6.58（J=8Hz），5.81（s，H-C（5）），5.79および5.50（2d，J=10.8，10.8Hz，NCH_2O），5.12および5.50（2d，J=6.4，6.4Hz，OCH_2O），

3.41および3.33（2s，$2CH_3O$）。

実施例　11

17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-14-（2′6′-ジクロロベンジルオキシ）-4,5α-エポキシ-14-3-（メトキシメトキシ）-6,7-2′,3′-ベンゾ〔b〕フラノモルフィナン（化合物21）

融点180～182℃。^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 7.41（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），7.33（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），7.23（m，1芳香族 H），7.14（m，2芳香族 H），7.03および7.01（2d，J=7.3，7.3Hz），6.84（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），6.59（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），5.56（s，H-C（5）），5.32および4.68（2d，J=8.7，8.7Hz，OCH_2Ar），5.16および5.05（2d，J=6.6，6.6Hz，OCH_2O），3.41（s，CH_3O）。

実施例　12

17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-14-（2′6′-ジクロロベンジルオキシ）-4,5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6,7-2′,3′-ベンゾ〔b〕フラノモルフィナン（化合物22）

融点193～195℃（分解）。^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 7.42（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），7.33（d，J=8Hz，1芳香族 H），7.24（m，1芳香族 H），7.14（m，2芳香族 H），7.03および7.01（2d，J=7.3Hz，1芳香族 H），6.64（d，J=8.1Hz，1芳香族 H），6.56（d，J=8.1Hz，1芳香族 H），5.58（s，H-C（5）），5.32および4.68（2d，J=8.6Hz，OCH_2Ar）。

実施例　13

17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-3-（メトキシメトキシ）-14-（3′-ニトロベンジルオキシ）-6,7-2′,3′-ベンゾ〔b〕フラノモルフィナン（化合物23）

^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 8.25（s，1芳香族 H），7.28（m，4芳香族 H），7.15（m，1芳香族 H），6.87（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），6.62（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），5.66（s，H-C（5）），5.17および5.07（2d，J=6.6Hz，OCH_2O），4.92および4.44（2d，J=11.5Hz，OCH_2Ar），3.42（s，CH_3O）。

実施例　14

17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14-（3′-ニトロベンジルオキシ）-6,7-2′,3′-ベンゾ〔b〕フラノモルフィナンハイドロクロライド（化合物24）

融点＞230℃（分解）。^{1}H-NMR（DMCO-d_6）：δ 9.40（s，OH），9.15（ブロードs，$^+$NH），7.84（s，1芳香族 H），7.60（d，J=8.8Hz，1芳香族 H），7.53（d，J=7.6Hz，1芳香族 H），7.45（d，J=8Hz，1芳香族 H），7.23（d，J=7.6Hz，1芳香族 H），7.19（d，J=7.6Hz，1芳香族 H），6.98（m，1芳香族 H），6.88（d，J=7.6Hz，1芳香族 H），6.69（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），6.66（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），6.03（s，H-C（5）），4.98および4.87（2d，J=14，14Hz，OCH_2Ph）。

実施例　15

17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-3-（メトキシメトキシ）-14-（2-ナフチルメトキシ）-6,7.-2′,3′-ベンゾ〔b〕フランモルフィナン（化合物25）

融点198～201℃。^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 7.72-7.08（m，11芳香族 H），6.86（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），6.62（d，J=8.3Hz，1芳香族 H），5.68（s，H-C（5）），5.17および5.07（2d，J=6.6，6.6Hz，OCH_2O），5.01および4.57（2d，J=11.2，11.2Hz，OCH_2Ar），3.42（s，CH_3O）。

実施例　16

17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14-（2′-ナフチルメトキシ）-6,7-2′,3′-ベンゾ〔b〕フラノモルフィナンハイドロクロライド（化合物26）

融点＞215℃。^{1}H-NMR（DMSO-d_6）：δ 9.42（s，OH），9.00（ブロードs，$^+$NH），7.68-6.85（m，11芳香族 H），6.71（d，J=8Hz，1芳香族 H），6.67（d，J=8Hz，1芳香族 H），

6.04（s, H-C（5））, 4.92（s, OCH_2Ar）。
実施例 17
17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-14-（2′-フルオロベンジルオキシ）-3-（メトキシメトキシ）-6,7-2′,3′-ベンゾ〔b〕フランモルフィナン（化合物27）
^{1}H-NMR（DMSO-d_6）：δ 7.56（d, J=8Hz, 1芳香族 H）, 7.49（d, J=8Hz, 1芳香族 H）, 7.31（m, 1芳香族 H）, 7.21（m, 1芳香族 H）, 6.81（d, J=8.4Hz, 1芳香族 H）, 6.67（d, J=8.4Hz）, 5.72（s, H-C（5））, 5.06および5.01（2d, J=6.4, 6.4Hz, OCH_2O）, 4.89および4.57（2d, J=11.6, 11.6Hz, OCH_2Ar）, 3.33（s, CH_3O）。
実施例 18
17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-14-（2′-フルオロベンジルオキシ）-3-ヒドロキシ-6,7-2′,3′-ベンゾ〔b〕フラノモルフィナンハイドロクロライド（化合物28）
融点＞215℃。^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 9.45（s, OH）, 9.04（ブロードs, $^+$NH）, 7.54（d, J=8.4Hz, 1芳香族 H）, 7.31-6.73（m, 7芳香族 H）, 6.71（d, J=8.2Hz, 1芳香族 H）, 6.66（d, J=8.2Hz, 1芳香族 H）, 5.98（s, H-C（5））, 4.81および4.84（2d, J=12Hz, OCH_2Ar）。
実施例 19
14-シンナミルオキシ-17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-3-（メトキシメトキシ）-6,7-2′,3′-ベンゾ〔b〕フラノモルフィナン（化合物29）
融点156～159℃。^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 7.47（d, J=8Hz, 1芳香族 H）, 7.33（d, J=8Hz, 1芳香族 H）, 7.28-7.07（m, 7芳香族 H）, 6.84（d, J=8.4Hz, 1芳香族 H）, 6.59（d, J=8.4Hz, 1芳香族 H）, 6.38（d, J=16Hz, 1オレフィン H）, 6.13（m, 1オレフィン H）, 5.68（s, H-C（5））, 5.16および5.06（2d, J=6.4, 6.4Hz, OCH_2O）, 4.46および4.11（2m, OCH_2Ar）, 3.42（s, CH_3O）。
実施例 20
14-シンナミルオキシ-17-シクロプロピルメチル-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6,7-2′,3′-ベンゾ〔b〕フラノモルフィナンサリシレート（化合物30）
^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 7.94（d, J=8Hz, 1芳香族 H）, 7.35（d, J=8Hz, 1芳香族 H）, 7.30-6.73（m, 12芳香族 H）, 6.56（d, J=8Hz, 1芳香族 H）, 5.96（s, 2オレフィン H）, 5.55（s, H-C（5））, 4.33-4.02（m, OCH_2Ar）。
実施例 21
17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-14-メトキシ-3-（メトキシメトキシ）-6,7-2′,3′-ベンゾ〔b〕フラノモルフィナン（化合物31）
^{1}H-NMR（DMSO-d_6）：δ 7.56（d, J=8Hz, 1芳香族 H）, 7.52（d, J=8Hz, 1芳香族 H）, 7.32（dd, J=8, 8Hz, 1芳香族 H）, 5.64（s, H-C（5））, 5.05および5.00（2d, J=6.4, 6.4Hz, OCH_2O）, 3.32（CH_3O）。
実施例 22
17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14-メトキシ-6,7-2′,3′-ベンゾ〔b〕フラノモルフィナンハイドロクロライド（化合物32）
融点＞240℃。^{1}H-NMR（DMSO-d_6）：δ 9.47（s, OH）, 9.17（ブロードs, $^+$NH）, 7.61（d, J=8Hz, 1芳香族 H）, 7.53（d, J=8Hz, 1芳香族 H）, 7.36（dd, J=8,8Hz, 1芳香族 H）, 7.27（dd, J=8,8Hz, 1芳香族 H）, 6.72（d, J=8.4Hz, 1芳香族 H）, 6.65（d, J=8.4Hz, 1芳香族 H）, 5.90（s, H-C（5））, 3.35（s, CH_3O）。
実施例 23
17-（シクロプロピルメチル）-14-（2′-クロロベンジルオキシ）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-3-（メトキシメトキシ）-6,7-2′,3′-（N-メトキシメチルインドロ）モルフィナン（化合物33）
^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 7.56（m, 1芳香族 H）, 7.44（m, 1芳香族 H）, 7.37-7.17（m, 3芳香族 H）, 7.01（m, 1芳香族 H）, 6.91（m, 1芳香族 H）, 6.83（d, J=8.2Hz, 1芳香

族 H），6.59（dd，J=8.2，8.2Hz，1芳香族 H），5.90（s，H-C（5））， 5.82および5.55（2d，J=11.2，11.2Hz，NCH_2O），5.13および5.03（2d，J=6.4，6.4Hz，OCH_2O），4.98および4.56（2d，J=13，13Hz，OCH_2Ar），3.40および3.26（2s，$2CH_3O$）。

実施例 24

17-（シクロプロピルメチル）-14-（2′-クロロベンジルオキシ）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-6,7-2′,3′-インドロモルフィナンハイドロクロライド（化合物34）

融点＞250℃（分解）。^{1}H-NMR（DMSO-d_6）：δ 11.38（s，NH），9.38（s，OH），8.76（ブロードs，$^+$NH），7.34-6.85（m，8芳香族 H），6.72（d，J=8Hz，1芳香族 H），6.64（d，J=8Hz，1芳香族 H），5.93（s，H-C（5）），4.80および4.67（2d，J=13，13Hz，OCH_2Ar）。

実施例 25

17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-3,14-ジメトキシ-4,5α-エポキシ-6,7-2′,3′-ベンゾ〔b〕フラノモルフィナン（化合物35）の合成

水素化ナトリウム（144mg，６ミリモル；n-ヘキサンで洗浄することにより油中の60％水素化ナトリウム分散液240mgから）を０℃の無水N,N-ジメチルホルムアミド10ml中のナルトリベンメタンスルホネート（P.S. Portoguese等，J. Med. Chem.，Vol. 34：1715-1720，1991）（500mg，0.97ミリモル）の溶液に添加した。得られた混合物を15分間０℃で、次に室温で更に30分間撹拌した。０℃に冷却した後、ジメチルスルフェート（380μl，４ミリモル）を添加し、撹拌をまず30分間０℃で、次に３時間室温で継続した。過剰の水素化ナトリウムをメタノールと水の添加により破壊した。得られた混合物を酢酸エチル（３×40ml）で抽出し、合わせた有機層を水（２×30ml）および塩水（２×30ml）で洗浄し、Na_2SO_4上に乾燥し、蒸発させて、得られた結晶性残存物をメタノールから再結晶させて、化合物35（320mg，74％）を得た。融点221～224℃（分解）。^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 7.47-7.14（m，4芳香族 H），6.64（d，J=8.4Hz，1芳香族 H），6.59（d，J=8.4Hz，1芳香族 H），5.62（s，H-C（5）），3.78（s，CH_3O-C（3）），3.31（s，CH_3O-C（14））。

実施例 26

17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-14-ヒドロキシ-6,7-2′,3′-ベンゾ〔b〕フラノモルフィナン（化合物36）の合成

３-デオキシオナルトレキソン（R. KrassnigとH. Schmidhammer，Heterocycles，Vol. 38：877-881，1994）（1.3g，3.99ミリモル）、塩酸O-フェニルヒドロキシルアミン（750mg，5.15ミリモル）、メタンスルホン酸（0.75ml，11.55ミリモル）およびエタノール（30ml）の混合物を20時間還流した。冷却後、混合物を水で希釈し、濃NH_4OHでアルカリ性とし、CH_2Cl_2（４×40ml）で抽出した。合わせた有機層を水（２×30ml）および塩水（30ml）で洗浄し、Na_2SO_4上に乾燥し、蒸発させて得られた茶色味を帯びた油状物をメタノールから結晶化させて、化合物36（1.1mg，69％）を得た。融点＞260℃。^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 7.45（d，J=8Hz，1芳香族 H），7.37（d，J=8Hz，1芳香族 H），7.26-7.13（m，2芳香族 H），7.01（dd，J=7.8，7.8Hz，1芳香族 H），6.67（d，J=7.8Hz，1芳香族 H），6.59（d，J=7.8Hz，1芳香族 H），5.59（s，H-C（5）），5.00（ブロードs，OH）。

実施例 27

17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-14-ヒドロキシ-6,7-2′,3′-インドロモルフィナンハイドロクロライド（化合物37）の合成

３-デオキシオナルトレキソン（R. KrassnigとH. Schmidhammer，Heterocycles，Vol. 38：877-881，1994）（1.5g，4.6ミリモル）、塩酸フェニルヒドラジン（1.0mg，6.9ミリモル）、エーテル中１M塩酸（５ml）およびメタノール（20ml）の混合物を３日間室温で撹拌した。最初の容量の約半分になるまで真空下に濃縮した後、溶液を一夜冷蔵した。形成した無色の結晶を集めて化合物37（1.54g，77％）を得た。融点＞240℃（分解）。^{1}H-NMR（DMSO-d_6）：δ 11.37（s，NH），9.01（ブロードs，$^+$NH），7.36-6.94（m，5芳香族 H），6.78（d，J=7.8Hz，1芳香族 H），6.59（d，J=7.8Hz，1芳香族 H），6.55（s，OH）。

実施例　28
17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-３-ヒドロキシ-14-（3′-クロロベンジルオキシ）-6,7-2′,3′-ベンゾ〔ｂ〕フラノモルフィナンハイドロクロライド（化合物39）
^{1}H-NMR（DMSO-d_6）：δ 9.40（s, OH），8.59（ブロードs, $^+$NH），7.53-6.90（m, 8芳香族 H），6.65（s, 2芳香族 H），6.03（s, H-C（5））, 4.74および4.62（2d, J=13.6, 13.6Hz, OCH_2（3′-ClPh））。元素分析値$C_{33}H_{30}ClNO_4$.HCl.1.5H_2O計算値：C 65.67, H 5.68, N 2.32；測定値：C 65.31, H 5.37, N 2.33
実施例　29
17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-３-ヒドロキシ-14-（2′-クロロベンジルオキシ）-6,7-2′,3′-ベンゾ〔ｂ〕フラノモルフィナンハイドロクロライド（化合物41）融点＞220℃。^{1}H-NMR（DMSO-d_6）：δ 9.40（s, OH），8.59（ブロードs, $^+$NH），7.56-6.90（m, 8芳香族 H），6.66（m, 2芳香族 H），6.03（s, H-C（5）），4.74（s, OCH_2（2-ClPh））。元素分析値$C_{33}H_{30}ClNO_4$.HCl.1.5H_2O計算値：C 65.67, H 5.68, N, 2.32；測定値：C 65.72, H 5.48, N 2.25。
実施例　30
14-アリルオキシ-17-（シクロプロピルメチル）-6,7-デヒドロ-4,5α-エポキシ-３-ヒドロキシ-1′-アリル-6,7-2′,3′-インドロモルフィナンハイドロクロライド（化合物42）
遊離塩基（無色油状物）のNMR
^{1}H-NMR（$CDCl_3$）：δ 7.40（d, J=8.4Hz, 1芳香族 H），7.24（m, 1芳香族 H），7.15（m, 1芳香族 H），7.03（m, 1芳香族 H），6.57（d, J=8.4Hz, 1芳香族 H），6.50（d, J=8.4Hz, 1芳香族 H），6.08（m, 1オレフィン H），5.76（m, 1オレフィン H），5.72（s, H-C（5）），5.15-4.75（m, 6H, CH_2N, $2CH_2$=C），4.24および3.92（2dd, J=12.4, 4.8Hz, CH_2O）。
この遊離の塩基をエチルエーテルに溶解し、塩酸／エーテル溶液塩酸で０℃で処理した。沈殿を単離して固体として標題化合物42を得た。
薬学的製剤
薬学的製剤の調製のためには、活性成分を注射剤、カプセル、錠剤、座薬、溶液等に製剤してよい。経口用製剤および注射剤が好ましく用いられる。薬学的製剤はδ選択性拮抗剤のみを含有するか、または安定剤、緩衝剤、希釈剤、浸透圧調節剤、殺菌剤などのような添加物も含有してよい。薬学的製剤は上記活性成分を、１～95重量％、好ましくは10～60重量％含有してよい。活性成分の用量は、投与対象、投与経路および患者の症状により適宜選択してよい。活性成分は、注射で投与する場合は、一日当たり１mg～１gの用量で、経口投与する場合は一日当たり10mg～５gの用量で投与してよい。注射の場合の好ましい用量は一日当たり20～500mgである。
生物学的試験
δ拮抗性は電気刺激モルモット回腸長筋肉プレパレーション（GPI；μおよびκオピオイド受容体を含有）およびマウス精管プレーパレーション（MVD：μ、κおよびδオピオイド受容体を含有）（H. Schmidhammer等, J. Med. Chem., Vol. 32：418-421, 1989；H. Schmidhammer等, J. Med. Chem., Vol. 33：1200-1206, 1990）を用いて評価した。３種類の受容体選択性アゴニスト（DAMGO, μ；Cl 977, κDPDPE, δ）による臓器の収縮の低下を抑制する実施例の化合物１の活性を測定した。化合物は極めて良好なμ／δおよびκ／δ選択比でδ選択性オピオイド拮抗性を示した。
結論
本発明の式（Ｉ）の新しいモルフィナン誘導体の薬理学的試験によれば、これらの化合物がδオピオイド受容体に対して選択性を有し、オピオイド拮抗性として有効であることが解った。

フロントページの続き

審査官　大野　晃

(56)参考文献　特許第３６０５８２５（ＪＰ，Ｂ２）
特開平０３－２２３２８８（ＪＰ，Ａ）
国際公開第９４／００７８９６（WO，Ａ１）
国際公開第８９／０００９９５（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D489/09
C07D491/18
CA(STN)
REGISTRY(STN)