(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 9 月 29 日(29.09.2016)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2016/152953 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 489/08 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/059295

(22) 国際出願日: 2016 年 3 月 24 日(24.03.2016)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2015-061227 2015 年 3 月 24 日(24.03.2015) JP

(71) 出願人: 東レ株式会社(TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町２丁目１番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 辻　理一郎(TSUJI, Riichiro); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号　東レ株式会社　基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 河合　孝治(KAWAI, Koji); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号　東レ株式会社　基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 稲田　英朗(INADA, Hideaki); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号　東レ株式会社　基礎研究センター内 Kanagawa (JP). 菅原　雄二(SUGAWARA, Yuji); 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号　東レ株式会社　基礎研究センター内 Kanagawa (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

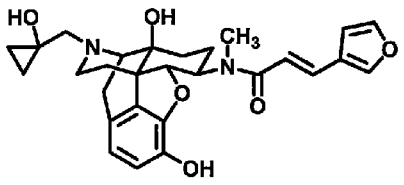
添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

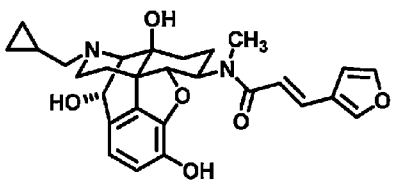
WO 2016/152953 A1

(54) **Title**: MORPHINAN DERIVATIVE AND MEDICINAL USE FOR SAME

(54) 発明の名称 : モルヒナン誘導体及びその医薬用途



(I)



(II)

(57) **Abstract**: The objective of the present invention is to provide an analgesic drug that is a peripherally selective opioid κ-receptor agonist and reduces side effects based on opioid μ-receptor agonists such as drug dependency and respiratory depression, and side effects based on central opioid κ-receptor agonists such as sedation and discomfort. The present invention provides a medicine that contains, as an active ingredient, a morphinan derivative represented by formula (I) or formula (II), or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

(57) 要約:　本発明は、末梢型の選択的オピオイドκ受容体作動性を有し、オピオイドμ受容体作動性に基づく薬物依存性や呼吸抑制などの副作用、及び、中枢型のオピオイドκ受容体作動性に基づく鎮静や不快感などの副作用が低減された鎮痛薬を提供することを目的としている。本発明は、下記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する医薬を提供する。

明　細　書

発明の名称 ： モルヒナン誘導体及びその医薬用途

技術分野

[0001] 本発明は、モルヒナン誘導体及びその医薬用途に関する。

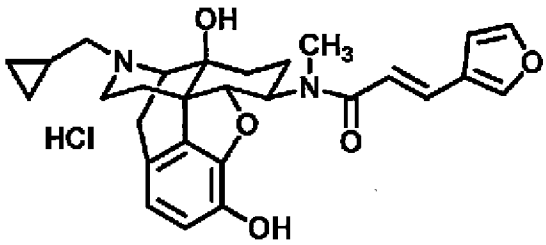
背景技術

[0002] オピオイド受容体は、ＧＴＰ結合タンパク質と共役する７回膜貫通型受容体であり、μ受容体、δ受容体及びκ受容体の３つのサブタイプに分類される。

[0003] モルヒネやフェンタニルに代表されるオピオイドμ受容体作動薬は、強力な鎮痛作用を有するため、現在、臨床現場で鎮痛薬として広く使用されている。しかし、一方で、これらオピオイドμ受容体作動薬は、薬物依存性や呼吸抑制などの副作用を有することも知られており、このような副作用を持たない鎮痛薬の開発が望まれている。

[0004] 選択的オピオイドκ受容体作動薬は、薬物依存性や呼吸抑制などのオピオイドμ受容体作動薬の副作用のない、強力な鎮痛薬となり得るとして期待されていた。しかし、選択的オピオイドκ受容体作動薬は、その鎮痛作用と、鎮静や不快感などの副作用との分離が困難であることなどから、現時点では、選択的オピオイドκ受容体作動薬は鎮痛薬としては使用されていない。唯一、医薬として使用されている選択的オピオイドκ受容体作動薬である、下記式で示されるナルフラフィン塩酸塩（特許文献１）は、腎透析や肝障害に伴う難治性そう痒症の治療薬として使用されている。

[化1]



ナルフラフィン塩酸塩

[0005] オピオイドκ受容体は、脳内、脊髄内、一次感覚求心路の中枢及び末梢、並びに、免疫細胞上など、全身に存在している。近年、末梢に存在するオピオイドκ受容体は、鎮静や不快感などの副作用と関連がないこと、また、その活性化により鎮痛作用を発揮することが示された（非特許文献１及び２）。そのため、オピオイドκ受容体作動薬であっても、中枢移行性を高度に抑制した末梢型の選択的オピオイドκ受容体作動薬であれば、鎮静や不快感などの副作用の低減された鎮痛薬となり得るとして期待できる。

[0006] 現在、末梢型の選択的オピオイドκ受容体作動薬として、非モルヒナン誘導体であるアシマドリン（特許文献２）やペプチド性のＣＲ－８４５（特許文献３）などが知られている。

[0007] 一方、モルヒナン誘導体として、１０α－ヒドロキシ－ナルフラフィンが知られている（非特許文献３）。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：国際公開第１９９３／０１５０８１号

特許文献2：特許第３２１０７７１号明細書

特許文献3：国際公開第２００８／０５７６０８号

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Ｒｉｖｉｅｒｅら、Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ、２００４年、第１４１巻、ｐ．１３３１－１３３４

非特許文献2：Ｈｕｇｈｅｓら、Ｔｈｅ Ｏｐｅｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｊｏｕｒｎａｌ、２０１３年、第７巻、ｐ．１６－２２

非特許文献3：Ｈｏｒｉｋｉｒｉら、Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｂｕｌｌｅｔｉｎ、２００４年、第５２巻、ｐ．６６４－６６９

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] しかしながら、１０α－ヒドロキシ－ナルフラフィンがκ受容体作動性を有することはもとより、末梢型のオピオイドκ受容体作動性を有することについては一切知られていない。また、末梢型の選択的オピオイドκ受容体作動性を有するモルヒナン誘導体も一切知られていない。

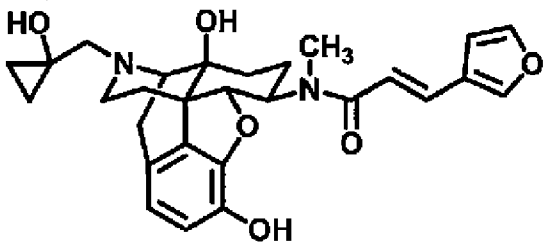
[0011] 本発明は、末梢型の選択的オピオイドκ受容体作動性を有し、オピオイドμ受容体作動性に基づく薬物依存性や呼吸抑制などの副作用、及び、中枢型のオピオイドκ受容体作動性に基づく鎮静や不快感などの副作用が低減された鎮痛薬を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、上記の目的を達成するため鋭意研究を重ねた結果、末梢型の選択的オピオイドκ受容体作動性を有するモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩を見出し、さらに、これらが、その作用に基づき鎮痛薬として有用であることを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0013] すなわち、本発明は、下記の式（Ｉ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩を提供する。

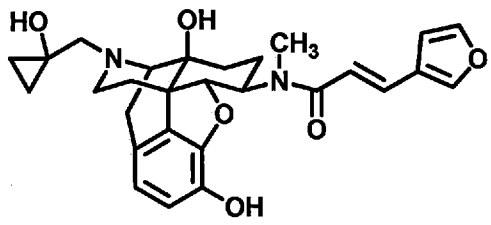
[化2]



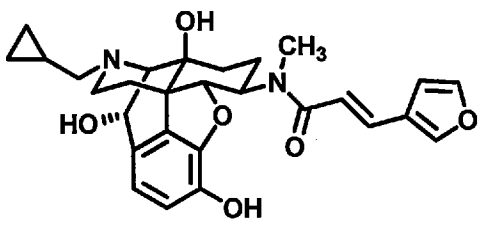
(I)

[0014] また本発明は、下記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する医薬、特に鎮痛薬を提供する。

[化3]



(I)



(II)

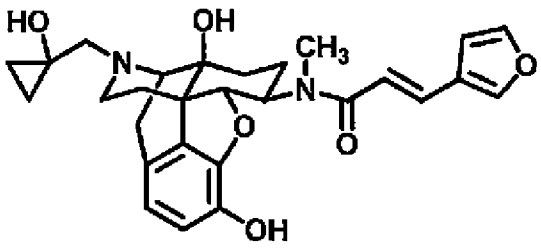
発明の効果

[0015] 本発明の、上記の式（Ｉ）で示されるモルヒナン誘導体若しくはその薬理学的に許容される酸付加塩、又は、本発明の医薬、特に鎮痛薬、の有効成分である上記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体若しくはその薬理学的に許容される酸付加塩は、末梢型の選択的オピオイドκ受容体作動性を有するため、オピオイドμ受容体作動性に基づく薬物依存性や呼吸抑制、及び、中枢型のオピオイドκ受容体作動性に基づく鎮静や不快感などの副作用が低減された、医薬、特に鎮痛薬として用いることができる。

発明を実施するための形態

[0016] 本発明のモルヒナン誘導体は、下記の式（Ｉ）で示されることを特徴としている。

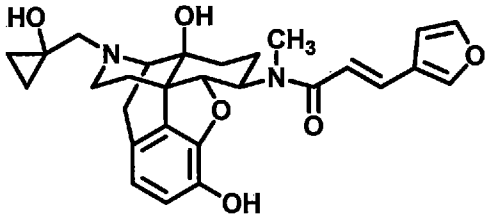
[化4]



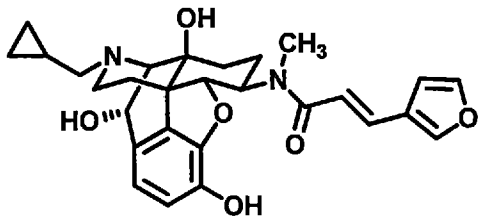
(I)

[0017] また、本発明の医薬、特に鎮痛薬、の有効成分であるモルヒナン誘導体は、下記の式（Ｉ）又は式（ＩＩ）で示されることを特徴としている。

[化5]



(I)



(II)

[0018] 上記の式（ｌ）又は式（ｌｌ）で示されるモルヒナン誘導体の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩若しくは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、安息香酸塩若しくはフタル酸塩等の有機カルボン酸塩又は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若しくはカンファースルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等が挙げられるが、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩又はメタンスルホン酸塩が好ましく、塩酸塩、酒石酸塩又はメタンスルホン酸塩がより好ましい。

[0019] 上記の式（ｌ）又は式（ｌｌ）で示されるモルヒナン誘導体は、その基本骨格や置換基の種類に由来する特徴に基づいた適切な方法で製造することができる。なお、この製造に使用する出発物質及び試薬は、一般に購入することができる。また、参考例７で使用した出発物質の合成法については、特開２０１４－６２０６９号公報に開示されている。

[0020] 上記の式（ｌ）又は式（ｌｌ）で示されるモルヒナン誘導体の塩化反応に用いる酸としては、例えば、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、若しくはリン酸等の無機酸、酢酸、乳酸、クエン酸、シュウ酸、グルタル酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、マンデル酸、マレイン酸、安息香酸若しくはフタル酸等の有機カルボン酸又はメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸若しくはカンファースルホ

ン酸等の有機スルホン酸が挙げられる。

[0021] 塩化反応は、一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール若しくはイソプロパノール等の脂肪族アルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン若しくはエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド若しくはＮ－メチルピロリドン等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類、アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等の脂肪族ニトリル類、アセトン若しくは２－ブタノン等のケトン類、酢酸メチル、酢酸エチル若しくは酢酸ｎ－ブチル等のエステル類又は水等が挙げられ、これらの混合溶媒を用いてもよい。

[0022] 上記の式（ｌ）又は式（ｌｌ）で示されるモルヒナン誘導体及びその薬理学的に許容される酸付加塩は、末梢型の選択的オピオイドκ受容体作動性を有するため、オピオイドμ受容体作動性に基づく薬物依存性や呼吸抑制、及び、中枢型のオピオイドκ受容体作動性に基づく鎮静や不快感などの副作用が低減された、医薬、特に鎮痛薬として用いることができる。

[0023] 選択的オピオイドκ受容体作動性とは、κ受容体作動性に対するμ受容体作動性の比（μ受容体作動性／κ受容体作動性比）が１００倍以上であることを意味する。上記の式（ｌ）又は式（ｌｌ）で示されるモルヒナン誘導体及びその薬理学的に許容される酸付加塩が、選択的κ受容体作動性を有することは、例えば、ヒトオピオイドκ受容体及びヒトオピオイドμ受容体を安定発現した細胞を用いて、これら受容体に対する作動性（例えば、Ｆｏｒｓｋｏｌｉｎ誘発ｃＡＭＰ産生に対する抑制作用）を測定することで評価できる。EC_{50}（μ）値に対するEC_{50}（κ）値（EC_{50}（μ）値／EC_{50}（κ）値）が１００倍以上であれば、選択的オピオイドκ受容体作動性を有するといえる。

[0024] 末梢型とは、薬物投与後の末梢の薬物濃度に対する中枢の薬物濃度の比（中枢濃度／末梢濃度）が０．２以下であることを意味する。上記の式（ｌ）又は式（ｌｌ）で示されるモルヒナン誘導体及びその薬理学的に許容される

酸付加塩が、末梢型であることは、例えば、マウスに静脈内投与した後の血漿中濃度及び脳中濃度を測定することで評価できる。血漿中濃度に対する脳中濃度の比（脳中濃度／血漿中濃度比）が０．２以下であれば、末梢型であるといえる。

[0025] 上記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩の優れた鎮痛作用は、適切な動物モデルを用いて評価することができる。鎮痛作用を評価するための適切な動物モデルとしては、例えば、マウス酢酸ライジングモデル（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、１９７７年、第６章、ｐ．８３－９９）、ラットホルマリンテスト（Ｐａｉｎ、１９９２年、第５１巻、ｐ．５－１７）、ラットカラゲニン誘発炎症モデル（Ｊａｐａｎｅｓｅ Ｊｏｕｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ、１９７０年、第２０巻、ｐ．３３７－３４８）、急性疼痛のためのラットホットプレートテスト（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、１９７５年、第１９２巻、ｐ．４９７－５０５）、又はテールフリックテスト（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、１９６２年、第５１巻、ｐ．１８５－１８６）等が挙げられる。

[0026] 上記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する医薬は、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル又はヒト等）、特にヒトに対して投与した場合に、優れた鎮痛作用を示す。

[0027] 上記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩の投与形態としては、上記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩をそのまま若しくは医薬として許容される担体を配合して、経口的又は非経口的に投与することができる。

[0028] 上記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその

薬理学的に許容される酸付加塩を含有する医薬を、経口投与する場合の剤形としては、例えば、錠剤（糖衣錠及びフィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤及びマイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤又は懸濁剤が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば、注射剤、注入剤、点滴剤又は坐剤が挙げられる。また、適当な基剤（例えば、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸－グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物又はポリグリセロール脂肪酸エステル）と組み合わせて、徐放性製剤とすることも有効である。

[0029] 上記の剤形の製剤の調製は、製剤分野で一般的に用いられている公知の製造方法に従って行うことができる。この場合、必要に応じて、製剤分野において一般的に用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤及び／又は乳化剤等を含有させて製造することができる。

[0030] 上記の錠剤の調製は、賦形剤、結合剤、崩壊剤及び／又は滑沢剤等を含有させて行うことができ、上記の丸剤及び上記の顆粒剤の調製は、賦形剤、結合剤及び／又は崩壊剤等を含有させて行うことができる。また、上記の散剤及び上記のカプセル剤の調製は賦形剤等を、上記のシロップ剤の調製は甘味剤等を、上記の乳剤又は上記の懸濁剤の調製は、界面活性剤、懸濁化剤及び／又は乳化剤等を含有させて行うことができる。

[0031] 上記の賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、デンプン、ショ糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム又は硫酸カルシウムが挙げられる。

[0032] 上記の結合剤としては、例えば、デンプンのり液、アラビアゴム液、ゼラチン液、トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液又はグリセリンが挙げられる。

[0033] 上記の崩壊剤としては、例えば、デンプン又は炭酸カルシウムが挙げられる。

[0034] 上記の滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン

酸、ステアリン酸カルシウム又は精製タルクが挙げられる。

[0035] 上記の甘味剤としては、例えば、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン又は単シロップが挙げられる。

[0036] 上記の界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート８０、ソルビタンモノ脂肪酸エステル又はステアリン酸ポリオキシル４０が挙げられる。

[0037] 上記の懸濁化剤としては、例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース又はベントナイトが挙げられる。

[0038] 上記の乳化剤としては、例えば、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン又はポリソルベート８０が挙げられる。

[0039] さらに、上記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩を含有する医薬を、上記の剤形に調製する場合には、製剤分野において一般的に用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤及び／又は粘稠剤等を添加することができる。

[0040] 上記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩を含有する医薬の１日あたりの投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類及び投与経路等によって異なるが、例えば、経口投与する場合には成人（体重約６０ｋｇ）であれば０．０１ｍｇ～１０００ｍｇの範囲で、１～３回に分けて投与することが好ましく、非経口投与する場合には、注射剤であれば体重１ｋｇあたり０．００１ｍｇ～１００ｍｇの範囲で静脈注射により投与することが好ましい。

実施例

[0041] 以下、参考例及び実施例を示して本発明を具体的に詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0042] ＮＭＲデータ中に示されている括弧内の溶媒名は、測定に使用した溶媒を示している。

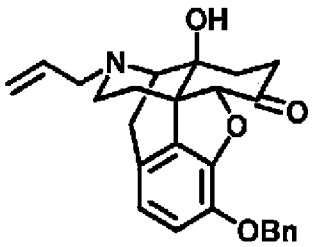
[0043] ４００ＭＨｚ　ＮＭＲスペクトルは、日本電子製ＪＮＭ－ＡＬ４００型核

磁気共鳴装置を用いて測定した。ケミカルシフトはテトラメチルシランを基準として、δ（単位：ｐｐｍ）で表し、シグナルはそれぞれｓ（一重線）、ｄ（二重線）、ｔ（三重線）、ｑ（四重線）、ｍ（多重線）、ｂｒ（幅広）又はそれらの組合せで示した。ＩＲスペクトルは、日本分光社製ＦＴ／ＩＲ－４１０を、ＥＳＩ－ＭＳスペクトルは、Ｗａｔｅｒｓ社製Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＺＱ２Ｋ又はＡｇｉｌｅｎｔＴｅｃｈｎｏｌｏｇｙ社製１２００ＬＣ／ＭＳＤを用いて測定した。溶媒は全て市販のものを用いた。フラッシュクロマトグラフィーは山善社製ＹＦＬＣ　Ｗ－ｐｒｅｐ２ＸＹを用いた。

[0044] 参考例及び実施例で使用する水は蒸留水を意味する。

[0045] （参考例１）（４Ｒ，４ａＳ，７ａＲ，１２ｂＳ）－３－アリル－９－（ベンジルオキシ）－４ａ－ヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７（７ａＨ）－オンの合成：

[化6]



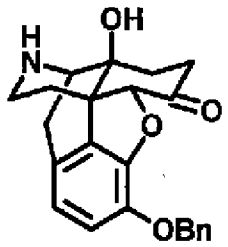
ナロキソン塩酸塩二水和物（１０ｇ、２５ｍｍｏｌ）の水（１００ｍＬ）溶液に、炭酸水素ナトリウム（４．２ｇ、５０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、ナロキソン（フリー体）を得た。得られたナロキソン（フリー体）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（１０ｇ、７５ｍｍｏｌ）、ベンジルブロミド（３．３ｍＬ、２８ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、（４Ｒ，４ａＳ，７ａＲ，１２ｂＳ）－３－アリ

ル－９－（ベンジルオキシ）－４ａ－ヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７（７ａＨ）－オン（８．２ｇ、２工程収率７６％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ1.53-1.69 (m, 2H), 1.83-1.91 (m, 1H), 2.09-2.18 (m, 1H), 2.27-2.34 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.97-3.08 (m, 2H), 3.08 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.15 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.69 (s, 1H), 5.04 (brs, 1H), 5.19 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.82 (ddt, J = 10.4, 17.2, 6.4Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H).

[0046] （参考例２）（４Ｒ，４ａＳ，７ａＲ，１２ｂＳ）－９－（ベンジルオキシ）－４ａ－ヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７（７ａＨ）－オンの合成：

[化7]



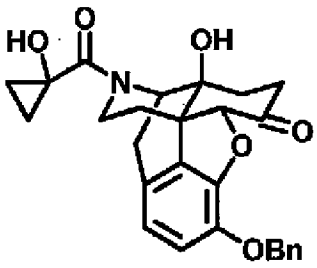
（４Ｒ，４ａＳ，７ａＲ，１２ｂＳ）－３－アリル－９－（ベンジルオキシ）－４ａ－ヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７（７ａＨ）－オン（８．２ｇ、２５ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）との混合溶液に、トリス（トリフェニルフォスフィン）ロジウム（Ｉ）クロリド（２．３ｇ、２．５ｍｍｏｌ）を加え、アルゴン雰囲気下、８０℃で１０時間撹拌した。反応液を室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣

に飽和食塩水、酢酸エチルを加え、不溶物を濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール＝１０／１）で精製し、（４Ｒ，４ａＳ，７ａＲ，１２ｂＳ）－９－（ベンジルオキシ）－４ａ－ヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７（７ａＨ）－オン（３．５ｇ、２工程収率３９％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz , $CDCl_3$): δ1.58-1.70 (2H, m), 2.00-2.11 (1H, m), 2.27-2.35 (1H, m), 2.56-2.67 (1H, m), 2.73-2.82 (1H, m), 2.99-3.16 (3H, m), 3.29 (1H, d, J = 18.8 Hz), 3.66-3.78 (1H, m), 4.75 (1H, s), 5.21 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.28 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.63 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.35 (2H, dd, J = 7.2, 7.6 Hz), 7.44 (2H, d, J = 7.2 Hz).

[0047] （参考例３）（４Ｒ，４ａＳ，７ａＲ，１２ｂＳ）－９－（ベンジルオキシ）－４ａ－ヒドロキシ－３－（１－ヒドロキシシクロプロパンカルボニル）－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７（７ａＨ）－オンの合成：

[化8]



（４Ｒ，４ａＳ，７ａＲ，１２ｂＳ）－９－（ベンジルオキシ）－４ａ－ヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７（７ａＨ）－オン（２．９ｇ、７．６ｍｍｏｌ）、１－ヒドロキシ－１－シクロプロパンカルボン酸（０．７７ｇ、７．６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６．０

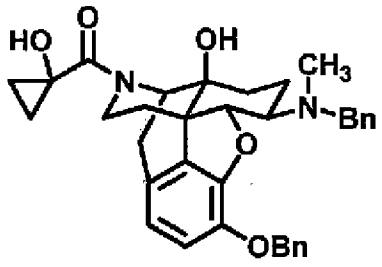
ｍＬ）溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（１．６ｍＬ、９．１ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム－３－オキシドヘキサフルオロホスフェイト（３．２ｇ、８．３ｍｍｏｌ）を加え、アルゴン雰囲気下、室温で１８時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を１Ｎ塩酸、０．１Ｎ塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／酢酸エチル＝１０／１）で精製し、（４Ｒ，４ａＳ，７ａＲ，１２ｂＳ）－９－（ベンジルオキシ）－４ａ－ヒドロキシ－３－（１－ヒドロキシシクロプロパンカルボニル）－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７（７ａＨ）－オン（２．６ｇ、４６％収率）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ0.80-1.30 (4H, m), 1.59-1.66 (1H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 1.90-1.98 (1H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.50-2.70 (1H, m), 2.81-2.96 (1H, m), 2.96-3.09 (1H, m), 3.09-3.20 (1H, m), 3.85-4.00 (1H, m), 4.30-4.60 (1H, m), 4.71 (1H, s), 4.90 (1H, d, J = 6.0 Hz), 5.23 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.31 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.61 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 7.2, 7.6 Hz), 7.46 (2H, d, J = 7.6 Hz).

LC/MS (ESI): m/z 462 ([M+H]$^+$)

[0048] （参考例４）（（４Ｒ，４ａＳ，７ａＲ，１２ｂＳ）－７－（ベンジル（メチル）アミノ）－９－（ベンジルオキシ）－４ａ－ヒドロキシ－４，４ａ，５，６，７，７ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－３（２Ｈ）－イル）（１－ヒドロシクロプロピル）メタノンの合成：

[化9]



（４Ｒ，４ａＳ，７ａＲ，１２ｂＳ）－９－（ベンジルオキシ）－４ａ－ヒドロキシ－３－（１－ヒドロキシシクロプロパンカルボニル）－２，３，４，４ａ，５，６－ヘキサヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７（７ａＨ）－オン（３．７ｇ、８．０ｍｍｏｌ）、安息香酸（０．９７ｇ、８．０ｍｍｏｌ）のベンゼン（１００ｍＬ）溶液に、ベンジルメチルアミン（２．１ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）を加え、液溜め部にＭＳ４Ａを詰めたＤｅａｎ－Ｓｔａｒｋ還流器を付け、１２０℃で１７時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．６５ｇ、１０ｍｍｏｌ）のメタノール（１４ｍＬ）溶液を加え、室温で０．５時間撹拌した。反応液に水、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール＝１０／１）で精製し、（（４Ｒ，４ａＳ，７ａＲ，１２ｂＳ）－７－（ベンジル（メチル）アミノ）－９－（ベンジルオキシ）－４ａ－ヒドロキシ－４，４ａ，５，６，７，７ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－３（２Ｈ）－イル）（１－ヒドロシクロプロピル）メタノン（２．５ｇ、収率５５％）を得た。

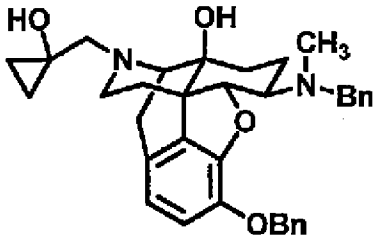
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ0.60-1.35 (4H, m), 1.35-1.60 (3H, m), 1.60-1.75 (1H, m), 1.84-2.02 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.30-2.55 (1H, m), 2.60-2.68 (1H, m), 2.68-3.02 (2H, m), 3.02-3.30 (1H, m), 3.60-3.90 (2H, m), 4.20-4.45 (1H, m), 4.65-5.00 (2H, m), 5.10-5.24 (2H, m), 6.57 (1H

, d, J = 8.0 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15-7.40 (8H, m), 7.44 (2H, d, J = 6.4 Hz).

LC/MS (ESI): m/z 567 ([M+H]+)

[0049] （参考例５）（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ）－７－（ベンジル（メチル）アミノ）－９－（ベンジルオキシ）－３－（（１－ヒドロキシシクロプロピル）メチル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－４ａ－オールの合成：

[化10]



水素化アルミニウムリチウム（０．６７ｇ、１８ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（７５ｍＬ）懸濁液に、（（４Ｒ，４ａＳ，７ａＲ，１２ｂＳ）－７－（ベンジル（メチル）アミノ）－９－（ベンジルオキシ）－４ａ－ヒドロキシ－４，４ａ，５，６，７，７ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－３（２Ｈ）－イル）（１－ヒドロシクロプロピル）メタノン（２．５ｇ、４．４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（７５ｍＬ）溶液を加え、２時間加熱還流させた。氷冷下、反応液に水（０．７ｍＬ）、２０％水酸化ナトリウム水溶液（０．７ｍＬ）、水（２．０ｍＬ）を順に加えた。不溶物はセライトを通して濾別し、濾液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム）で精製し、（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ）－７－（ベンジル（メチル）アミノ）－９－（ベンジルオキシ）－３－（（１－ヒドロキシシクロプロピル）メチル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－

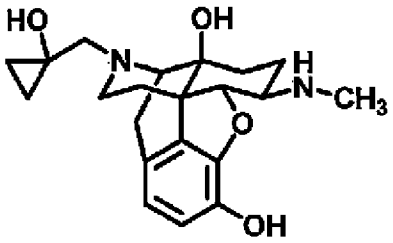
ｅ］イソキノリン－４ａ－オール（２．０ｇ、収率８２％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.43-0.48 (2H, m), 0.82-0.87 (2H, m), 1.30-1.70 (4H, m), 1.95-2.08 (1H, m), 2.15-2.32 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.53 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.60-2.70 (2H, m), 2.75 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.72-2.82 (1H, m), 2.97-3.08 (2H, m), 3.72 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.81 (1H, d, J = 13.6 Hz), 4.77 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.20 (2H, s), 6.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15-7.50 (10H, m).

LC/MS (ESI): m/z 553 ($[M+H]^+$)

[0050] （参考例６）（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ）－３－（（１－ヒドロキシシクロプロピル）メチル）－７－（メチルアミノ）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－４ａ，９－ジオールの合成：

[化11]

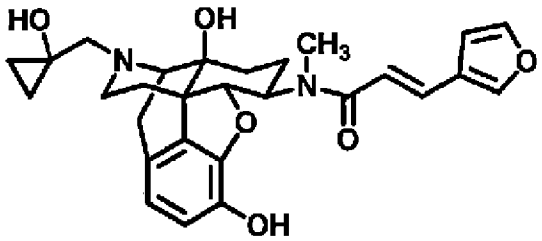


（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ）－７－（ベンジル（メチル）アミノ）－９－（ベンジルオキシ）－３－（（１－ヒドロキシシクロプロピル）メチル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－４ａ－オール（２．０ｇ、３．６ｍｍｏｌ）のメタノール（２００ｍＬ）溶液に、フタル酸（１．２ｇ、７．２ｍｍｏｌ）、１０％パラジウム／カーボン（約５０％含水、１．５ｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１６．５時間撹拌した。不溶物はセライトを通して濾別し、濾液を減圧濃縮し、得られた粗生成物（３．０ｇ）をそのまま次工程に用いた。

[0051] （実施例１）（Ｅ）－Ｎ－（（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ）－

４ａ，９－ジヒドロキシ－３－（（１－ヒドロキシシクロプロピル）メチル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミドの合成：

[化12]



参考例６で得られた粗成生物（２．６ｇ）のテトラヒドロフラン（３５ｍＬ）溶液に、重曹（１．５ｇ、１５ｍｍｏｌ）の水（２０ｍＬ）溶液を加えた。（Ｅ）－３－（フラン－３－イル）アクリロイルクロリド（０．５７ｇ、３．６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液を加え、アルゴン雰囲気下、室温で０．５時間撹拌した。反応液に２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（５．５ｍＬ）、メタノール（１３ｍＬ）を加え、室温で０．５時間撹拌した。反応液に飽和重曹水、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、得られた粗生成物をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール＝１０／１）で精製し、（Ｅ）－Ｎ－（（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ）－４ａ，９－ジヒドロキシ－３－（（１－ヒドロキシシクロプロピル）メチル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（以下、実施例１の化合物）（１．３ｇ、２工程収率７８％）を得た。

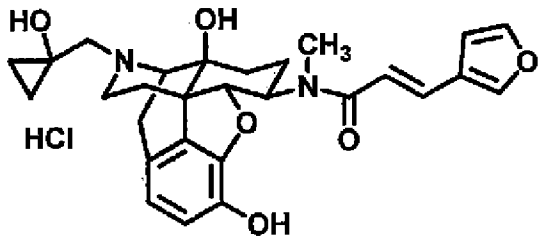
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.27-0.42 (2H, m), 0.48-0.53 (2H, m), 1.15-1.53 (4H, m), 1.90-2.35 (4H, m), 2.45-2.60(1.35H, m), 2.65-2.80 (2H, m), 2.85-3.00 (1.65H, m), 2.86 (1.95H, s), 3.09 (1.05H, s), 3.52-3.

67 (0.65H, m), 4.10-4.25 (0.35H, m), 4.63 (0.65H, d, J = 7.6 Hz), 4.72 (0.35H, d, J = 7.6 Hz), 5.12 (0.35H, s), 5.15 (0.65H, s), 5.25 (1H, s), 6.41 (0.65H, d, J = 15.6 Hz), 6.51 (0.35H, d, J = 8.0 Hz), 6.57 (0.35H, d, J = 8.0 Hz), 6.58 (0.65H, d, J = 8.0 Hz), 6.65 (0.65H, d, J = 8.0 Hz), 6.71 (0.65H, d, J = 8.0 Hz), 6.90 (0.35H, d, J = 14.8 Hz), 7.00 (0.35H, s), 7.21 (0.65H, d, J = 15.6 Hz), 7.36 (0.35H, d, J = 14.8 Hz), 7.66 (0.65H, s), 7.72 (0.35H, s), 7.92 (0.65H, s), 8.03 (0.35H, s), 8.98 (0.35H, brs), 9.39 (0.65H, brs).

LC/MS (ESI): m/z 493 ($[M+H]^+$)

[0052] （実施例２）（Ｅ）－Ｎ－（（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ）－４ａ，９－ジヒドロキシ－３－（（１－ヒドロキシシクロプロピル）メチル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド塩酸塩の合成：

[化13]



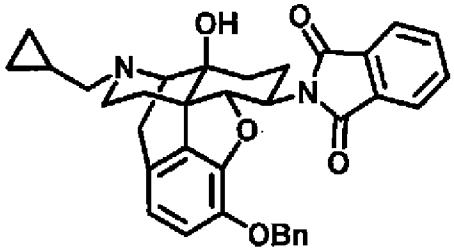
実施例1の化合物（１．１ｇ、２．３ｍｍｏｌ）の水（７５ｍＬ）溶液に、氷冷下、１Ｎ塩酸（２．５ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を加え、１時間撹拌した。反応液を凍結乾燥し、（Ｅ）－Ｎ－（（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ）－４ａ，９－ジヒドロキシ－３－（（１－ヒドロキシシクロプロピル）メチル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド塩酸塩（以下、実施例２の化合物）（１．２ｇ、収率１００％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ0.66-0.90 (4H, m), 1.22-1.55 (3H, m), 1.70-1.80 (1H, m), 2.03-2.24 (1H, m), 2.45-2.69 (3H, m), 2.92 (1.8H, s), 3.00-3.22 (2H, m), 3.16 (1.2H, s), 3.22-3.53 (2H, m), 3.53-3.65 (0.6H, m), 3.97-4.06 (1H, m), 4.14-4.26 (0.4H, m), 4.85 (0.6H, sd, J = 8.0 Hz), 4.92 (0.4H, d, J = 8.0 Hz), 6.18 (1H, s), 6.36 (0.6H, d, J = 15.6 Hz), 6.50 (0.4H, s), 6.59 (0.6H, s), 6.62 (0.6H, s), 6.64 (0.4H, d, J = 8.0 Hz), 6.71 (0.4H, d, J = 8.0 Hz), 6.71 (0.6H, d, J = 8.0 Hz), 6.85 (0.6H, d, J = 8.0 Hz), 6.90 (0.4H, d, J = 15.0 Hz), 7.00 (0.4H, s), 7.22 (0.6H, d, J = 15.6 Hz), 7.37 (0.4H, d, J = 15.0 Hz), 7.66 (0.6H, s), 7.72 (0.4H, s), 7.92 (0.6H, s), 8.03 (0.4H, s), 8.43 (1H, brs), 9.29 (0.4H, s), 9.69 (0.6H, s).

LC/MS (ESI): m/z 493 ([M+H]$^+$)

[0053] （参考例７）２－（（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ）－９－（ベンジルオキシ）－３－（シクロプロピルメチル）－４ａ－ヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７－イル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化14]



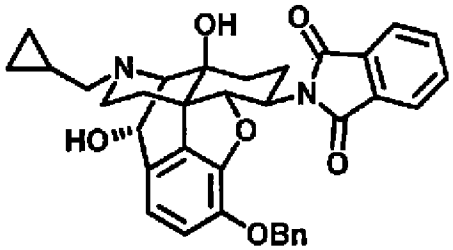
２－（（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ）－３－（シクロプロピルメチル）－４ａ，９－ジヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（特開２０１４－６２０６９号公報）（５．０ｇ、１１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムア

ミド（８５ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（３．２ｇ、２３ｍｍｏｌ）、ベンジルブロミド（２．５ｍＬ、２１ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、粗成生物にメタノールを加え、スラリー濾過し、２－（（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ）－９－（ベンジルオキシ）－３－（シクロプロピルメチル）－４ａ－ヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５．８ｇ、収率９８％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.13 (2H, m), 0.54 (2H, m), 0.86 (1H, m), 1.52 (3H, m), 1.71 (1H, m), 2.12 (1H, dt, J = 12.0, 4.0 Hz), 2.36 (3H, m), 2.65 (2H, m), 2.79 (1H, dq, J = 13.2, 2.4 Hz), 3.06 (1H, d, J = 18.4 Hz), 3.11 (1H, d, J = 5.2 Hz), 4.16 (1H, ddd, J = 13.2, 8.4, 4.8 Hz), 5.09 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.19 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.27 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.33 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.43 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.72 (2H, m), 7.84 (2H, m).

[0054] （参考例８）２－（（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１３Ｓ）－９－（ベンジルオキシ）－３－（シクロプロピルメチル）－４ａ，１３－ジヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７－イル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化15]



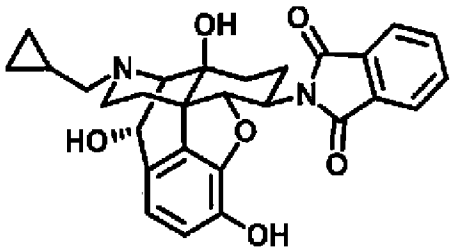
２－（（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ）－９－（ベンジルオキシ）－３－（シクロプロピルメチル）－４ａ－ヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２．０ｇ、３．６ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１９０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との混合溶液に、ヘキサニトラトセリウム（ＩＶ）酸アンモニウム（７．７ｇ、１４ｍｍｏｌ）、重曹（４．７ｇ、５６ｍｍｏｌ）、セライト（６．２ｇ）を加え、室温で２０時間撹拌した。反応液に飽和重曹水、酢酸エチルを加え、不溶物はセライトを通して濾別し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１／２）にて精製し、２－（（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１３Ｓ）－９－（ベンジルオキシ）－３－（シクロプロピルメチル）－４ａ，１３－ジヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５６０ｍｇ、収率２７％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.12-0.24 (2H, m), 0.53-0.60 (2H, m), 0.91 (1H, m), 1.44-1.55 (2H, m), 1.66 (1H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.02 (1H, td, J = 11.6, 4.5 Hz), 2.36 (1H, td, J = 12.6, 5.4 Hz), 2.49 (1H, dd, J = 12.8, 6.7 Hz), 2.56 (1H, dd, J = 12.8, 6.7 Hz), 2.65 (3H, dd, J = 12.1, 5.0 Hz), 2.78 (1H, qd, J = 12.9, 4.6 Hz), 3.16 (1H, s), 4.07-4.11 (1H, m), 4.99 (1H, d, J = 4.4 Hz), 5.18 (2H, dd, J = 33.9, 12.0 Hz), 5.30 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.34 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.43 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.71 (2H, dd, J = 5.5, 3.0 Hz), 7.84 (2H, dd, J = 5.5, 3.0 Hz).

[0055] （参考例９）２－（（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１３Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－４ａ，９，１３－トリヒドロキシ－２，３

，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２，－メタノベンゾフロ［３，２，－ｅ］イソキノリン－７－イル）イソインドリン－１，３－ジオンの合成：

[化16]



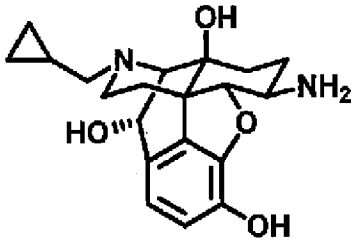
２－（（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１３Ｓ）－９－（ベンジルオキシ）－３－（シクロプロピルメチル）－４ａ，１３－ジヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４５０ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）溶液に、１０％パラジウム／カーボン（約５０％含水、２２０ｍｇ）、ギ酸（３．０ｍＬ）を加え、室温で１９時間撹拌した。不溶物はセライトを通して濾別、濾液を飽和重曹水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、２－（（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１３Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－４ａ，９，１３－トリヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２，－メタノベンゾフロ［３，２，－ｅ］イソキノリン－７－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３７０ｍｇ、収率９９％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.20-0.34 (2H, m), 0.44-0.55 (2H, m), 0.88-0.96 (1H, m), 0.88-0.98 (1H, m), 1.22-1.29 (1H, m), 1.35-1.44 (1H, m), 1.48-1.55 (1H, m), 1.76-1.95 (2H, m), 2.13-2.24 (1H, m), 2.37 (1H, dd, J = 12.7, 6.8 Hz), 2.42-2.62 (1H, m), 3.17 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.88 (1H, m), 4.82 (2H, d, J = 4.6 Hz), 5.04 (1H, d, J = 8.3 Hz), 5.24 (1H, d, J = 4.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.

0 Hz), 7.86-7.91 (4H, m), 9.21 (1H, s).

[0056] （参考例１０）（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１３Ｓ）－７－アミノ－３－（シクロプロピルメチル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－４ａ，９，１３－トリオールの合成：

[化17]



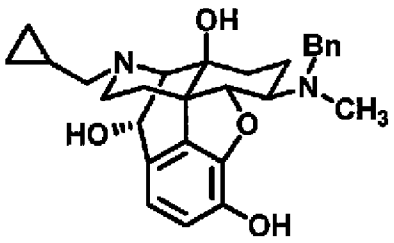
２－（（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１３Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－４ａ，９，１３－トリヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２，－メタノベンゾフロ［３，２，－ｅ］イソキノリン－７－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１３０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のエタノール（１．０ｍＬ）溶液に、ヒドラジン一水和物（３３ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で３時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム／メタノール＝１０／１）で精製し、（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１３Ｓ）－７－アミノ－３－（シクロプロピルメチル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－４ａ，９，１３－トリオール（９３ｍｇ、収率９４％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.11-0.22 (2H, m), 0.54-0.59 (2H, m), 0.86-0.92 (1H, m), 1.59-1.71 (10H, m), 1.99-2.20 (2H, m), 2.41-2.63 (4H, m), 3.09 (1H, s), 4.24 (1H, d, J = 7.6 Hz), 4.93 (1H, s), 6.77-6.85 (2H, m).

[0057] （参考例１１）（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１３Ｓ）－７－

（ベンジル（メチル）アミノ）－３－（シクロプロピルメチル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－４ａ，９，１３－トリオールの合成：

[化18]

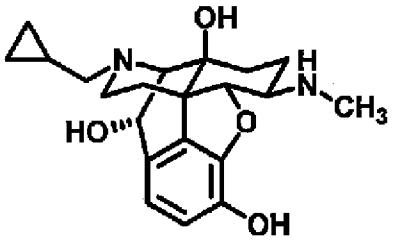


（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１３Ｓ）－７－アミノ－３－（シクロプロピルメチル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－４ａ，９，１３－トリオール（９３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）溶液に、ベンズアルデヒド（２１μＬ）、水素化トリアセトキシホウ素化ナトリウム（１４０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液にホルマリン（５０μＬ、０．６９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１／２）で精製し、（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１３Ｓ）－７－（ベンジル（メチル）アミノ）－３－（シクロプロピルメチル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－４ａ，９，１３－トリオール（５６ｍｇ、収率４９％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.12-0.22 (2H, m), 0.53-0.61 (2H, m), 0.85-0.95 (1H, m), 1.47-1.74 (5H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.19-2.26 (8H, m), 3.10 (1H, m), 3.69-3.82 (2H, m), 4.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.93 (1H, s), 5.23 (2H, s), 6.84 (2H, s), 7.16-7.45 (7H, m).

[0058] （参考例１２）（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１３Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－７－（メチルアミノ）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－４ａ，９，１３－トリオールの合成

[化19]



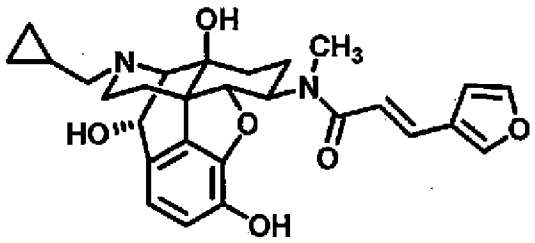
（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１３Ｓ）－７－（ベンジル（メチル）アミノ）－３－（シクロプロピルメチル）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－４ａ，９，１３－トリオール（５６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のメタノール（１ｍＬ）溶液に、１０％塩酸メタノール溶液（０．２ｍＬ）、１０％パラジウム／カーボン（約５０％含水、８ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。不溶物はセライトを通して濾別し、濾液を減圧濃縮し、（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１３Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－７－（メチルアミノ）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－４ａ，９，１３－トリオール（５２ｍｇ、収率１００％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.55-0.62 (2H, m), 0.76-0.90 (2H, m), 1.18-1.24 (1H, m), 1.63-1.66 (1H, m), 1.84-2.11 (4H, m), 2.56-2.67 (2H, m), 2.89 (3H, s), 2.95-3.12 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.43-3.51 (1H, m), 3.88 (1H, s), 5.29 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz).

[0059] （実施例３）（Ｅ）－Ｎ－（（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１

３Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－４ａ，９，１３－トリヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ，オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミドの合成：

[化20]



（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１３Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－７－（メチルアミノ）－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ－オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－４ａ，９，１３－トリオール（５２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍＬ）溶液に、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム－３－オキシドヘキサフルオロホスフェイト（９７ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（４９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、トランス－３－フランアクリル酸（３１ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応液にメタノール（１ｍＬ）、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応液に酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液、３５％アンモニア水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、粗生成物に酢酸エチルを加え、スラリー濾過し、（Ｅ）－Ｎ－（（４Ｒ，４ａＳ，７Ｒ，７ａＲ，１２ｂＳ，１３Ｓ）－３－（シクロプロピルメチル）－４ａ，９，１３－トリヒドロキシ－２，３，４，４ａ，５，６，７，７ａ，オクタヒドロ－１Ｈ－４，１２－メタノベンゾフロ［３，２－ｅ］イソキノリン－７－イル）－３－（フラン－３－イル）－Ｎ－メチルアクリルアミド（以下、実施例３の化合物）（２２ｍ

ｇ、収率４４％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ0.09-0.23 (2H, m), 0.45-0.53 (2H, m), 0.87-0.96 (1H, m), 1.18-1.35 (2H, m), 1.41-1.50 (1H, m), 1.70-1.96 (2H, m), 2.00-2.23 (2H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 2.50-2.62 (2H, m), 2.84 (2H, s), 2.92 (1H, s), 3.08 (1H, s), 3.58 (0.66H, br), 4.20 (0.33H, br), 4.63 (0.66H, d, J = 8.0 Hz), 4.71-4.82 (2H, m), 5.20 (0.34H, d, J = 4.6 Hz), 5.25 (0.66H, d, J = 4.6 Hz), 6.41 (0.66H, d, J = 15.4 Hz), 6.65 (1H, m), 6.78-6.91 (2H, m), 6.99 (0.34H, s), 7.21 (0.66H, d, J = 15.4 Hz), 7.37 (0.34H, d, J = 15.4 Hz), 7.67 (0.66H, s), 7.71 (0.34H, s), 7.92 (0.66H, s), 8.02 (0.34H, s), 9.17 (0.34H, s), 9.61 (0.66H, s).

[0060] （実施例４）ヒトオピオイドκ受容体及びμ受容体作動性試験：

ヒトオピオイドκ受容体又はヒトオピオイドμ受容体を安定発現した細胞を用いて、上記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩のヒトオピオイドκ受容体及びμ受容体作動性を評価した。

[0061] ＧｅｎｅＯｐｔｉｍｉｚｅｒ（登録商標；タカラバイオ）を用いて発現量が増大するように塩基配列を最適化した改変型ヒトオピオイドκ受容体遺伝子をＨＥＫ－２９３細胞に導入し、定法に従い、ヒトオピオイドκ受容体安定発現細胞を作製した。

[0062] ヒトオピオイドμ受容体遺伝子をＣＨＯ－ｄｈｆｒ（－）細胞に導入し、定法に従い、ヒトオピオイドμ受容体安定発現細胞を作製した。

[0063] ヒトオピオイドκ受容体安定発現細胞は、１０％ ＦＢＳ及び５０μｇ／ｍＬ Ｈｙｇｒｏｍｙｃｉｎ Ｂを含むＤＭＥＭを、ヒトオピオイドμ受容体安定発現細胞は、１０％ＦＢＳ及び５００μｇ／ｍＬ Ｇ４１８を含むＭＥＭ－αを、培養液として用い、３７℃、５％CO_2インキュベーター内で培養維持した。

[0064] 被験物質のヒトオピオイド受容体作動性の評価は、上記のヒトオピオイド

受容体安定発現細胞を用いて、Ｆｏｒｓｋｏｌｉｎ誘発ｃＡＭＰ産生に対する抑制作用を指標に行った。ｃＡＭＰ産生量の測定にはＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（登録商標） ｃＡＭＰ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ｋｉｔ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を用いた。

[0065] Ｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎバッファーとして、０．５ｍｍｏｌ／Ｌ ＩＢＭＸ、５ｍｍｏｌ／Ｌ ＨＥＰＥＳ、０．１％ ＢＳＡを含むＨＢＳＳバッファー（ｐＨ７．４）（以下、ＳＢ）を用時調製した。また、Ｌｙｓｉｓ／Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎバッファーとして、０．１％ ＢＳＡ、０．３％ Ｔｗｅｅｎ－２０（登録商標）を含むＨＥＰＥＳバッファー（ｐＨ７．４）（以下、Ｌ／ＤＢ）を用時調製した。ＳＢを用いて１Ｕ／５μＬの抗ｃＡＭＰ抗体アクセプタービーズ溶液、及び、Ｌ／ＤＢを用いてＳＡドナービーズ／ビオチン化ｃＡＭＰ検出ミックスを用時調製した。なお、ＳＡドナービーズ／ビオチン化ｃＡＭＰ検出ミックスは調製後、室温・遮光条件下で約６０分間インキュベートした。

[0066] 各被験物質及びＦｏｒｓｋｏｌｉｎは、ジメチルスルホキシド（以下、ＤＭＳＯ）に溶解した後、ＳＢで希釈したものを用い、被験物質／Ｆｏｒｓｋｏｌｉｎ混合溶液とした。反応系でのＦｏｒｓｋｏｌｉｎの最終濃度は１０μｍｏｌ／Ｌとし、ＤＭＳＯ最終濃度は０．４％以下とした。

[0067] 上記のヒトオピオイド受容体安定発現細胞（ヒトオピオイドκ受容体安定発現細胞又はヒトオピオイドμ受容体安定発現細胞）をＰＢＳ（－）に懸濁し、生細胞数を求めた。細胞をチューブに移し、５分間（室温、約４７０×ｇ）遠心分離し、細胞ペレットを得た。細胞ペレットに抗ｃＡＭＰ抗体アクセプタービーズ溶液を加え、１×１０^{6}ｃｅｌｌｓ／ｍＬの細胞／抗ｃＡＭＰ抗体アクセプタービーズを調製した。

[0068] プレート（３８４ウェル）に、被験物質／Ｆｏｒｓｋｏｌｉｎ混合溶液を５μＬ添加した。なお、「被験物質非添加ウェル」として、１０μｍｏｌ／ＬのＦｏｒｓｋｏｌｉｎを含むＳＢを５μＬ添加したウェルを設けた。各ウェルに、細胞/抗ｃＡＭＰ抗体アクセプタービーズを５μＬ添加した。

[0069] また、ｃＡＭＰ検量線を作成するために、キットに付属の５０μｍｏｌ／Ｌ　ｃＡＭＰスタンダード溶液をＳＢで系列希釈したｃＡＭＰ標準液を５μＬ、及び、抗ｃＡＭＰ抗体アクセプタービーズ溶液を５μＬ添加したウェルを設けた。

[0070] プレートを３７℃・遮光条件下で３０分間インキュベーションした後、すべてのウェルに、ＳＡドナービーズ／ビオチン化ｃＡＭＰ検出ミックスを１５μＬ添加した。プレートを室温・遮光条件下で１２０分間静置した後、ＥｎＶｉｓｉｏｎ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍａｅｒ）を用いて、各ウェルのＡｌｐｈａＳｃｒｅｅｎ（登録商標）シグナル（ｃｐｓ：ｃｏｕｎｔ　ｐｅｒ　ｓｅｃ）を測定した。

[0071] 各被験物質の評価は、公比１０の濃度で各濃度につきＮ＝２で実施した。ｃＡＭＰ検量線の作成にはＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍを用い、作成した検量線から各ウェルのｃＡＭＰ濃度を算出した。

[0072] 被験物質非添加ウェルのｃＡＭＰ濃度を抑制率０％とした。また、ヒトオピオイドκ受容体作動性試験においては、ヒトオピオイドκ受容体作動性を示すＵ－６９５９３（Ｓｉｇｍａ、＃Ｕ１０３）（最終濃度１０μｍｏｌ／Ｌ）を被験物質の代わりに添加したときのｃＡＭＰ濃度を抑制率１００％とした。ヒトオピオイドμ受容体作動性試験においては、ヒトオピオイドμ受容体作動性を示すＤＡＭＧＯ（Ｓｉｇｍａ、＃Ｅ７３８４）（最終濃度１０μｍｏｌ／Ｌ）を被験物質の代わりに添加したときのｃＡＭＰ濃度を抑制率１００％とした。各被験物質のＦｏｒｓｋｏｌｉｎ誘発ｃＡＭＰ産生に対する抑制率（％）を求め、抑制率５０％を挟む２点回帰により、各被験物質のEC_{50}を算出した。

[0073] 各被験物質のEC_{50}値を表１に示す。

[0074]

[表1]

【表１】

被験物質	EC_{50}（ｎｍｏｌ／Ｌ）	
	オピオイドκ受容体	オピオイドμ受容体
実施例２の化合物	０．０７３４	＞１００００
実施例３の化合物	０．５０８	４０６０

[0075] 表１の結果から明らかな通り、実施例２の化合物及び実施例３の化合物は、強力なヒトオピオイドκ受容体作動性を示した。一方、実施例２の化合物及び実施例３の化合物は、極めて弱いヒトオピオイドμ受容体作動性を示した。したがって、上記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩は、選択的オピオイドκ受容体作動性を有することが示され、薬物依存性や呼吸抑制などのオピオイドμ受容体作動薬の副作用が低減された、強力な鎮痛薬となり得る。

[0076] （実施例５）マウスにおける脳移行性確認試験：

上記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩をマウスに静脈内投与した後の血漿中濃度及び脳中濃度を測定し、脳移行性を評価した。比較化合物として、ナルフラフィン塩酸塩（国際公開第１９９３／０１５０８１号）を同様に評価した。

[0077] 実験には、固形飼料（オリエンタル酵母工業株式会社）及び水道水を自由に摂取させた７週齢のＣｒｌ：ＣＤ１（ＩＣＲ）系又はＣｒｌｊ：ＣＤ１（ＩＣＲ）系雄性マウス（日本チャールス・リバー株式会社）を使用した。

[0078] 被験物質をマウスに１ｍｇ／ｋｇの用量で単回静脈内投与した。実施例２の化合物、実施例３の化合物及び比較化合物の投与液は、それぞれ、生理食塩液、ＤＭＳＯ／Ｔｗｅｅｎ　８０／蒸留水混液（１：１：８）、ＤＭＳＯ／ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリン（以下、ＨＰ－β－ＣＤ）／蒸留水混液（１：８：１１）に溶解して調製した。投与液の静脈内投与は、無麻酔下で注射針及び注射筒を用いて５ｍＬ／ｋｇの容量で、尾静脈内に行った。

[0079] 静脈内投与後１５分に、マウスの後大静脈又は心臓からイソフルラン麻酔

下で採血した。なお、各被験物質につき、３匹のマウスに投与した。また、採血を終えたマウスを放血安楽死させた後、脳を摘出した。さらに、被験物質を投与していないマウスから、血液及び脳を採取した。

[0080] 採取した血液を、４℃、１５，０００ｒｐｍで１０分間遠心（日立工機　ＣＴ１５ＲＥ）して血漿を分離し、得られた血漿は分析用試料の調製時まで－３０℃で保管した。また、採取した脳は、脳重量の２～３倍量の蒸留水を加えて均一になるまで組織をすりつぶし（株式会社バイオメディカルサイエンス　Ｓｈａｋｅ　Ｍａｓｔｅｒ　Ｎｅｏ）、得られた脳ホモジナイズ液は分析用試料の調製時まで－３０℃で保管した。なお、被験物質を投与したマウスから得た血漿及び脳ホモジナイズ液を、それぞれマウス血漿サンプル、マウス脳サンプルとよび、被験物質を投与していないマウスから得た血漿及び脳ホモジナイズ液を、それぞれブランク血漿、ブランク脳とよぶ。

[0081] マウス血漿サンプル、又は、ブランク血漿で適宜希釈したマウス血漿サンプル５０μＬに、内部標準溶液５～２０μＬ及びメタノール、アセトニトリル又はメタノール／アセトニトリル混液（１：１）１００～２００μＬを添加し、撹拌してから、４℃で１０分間冷却した。また、マウス脳サンプル、又は、ブランク脳で適宜希釈したマウス脳サンプル５０μＬに、内部標準溶液５～２０μＬ及びメタノール、アセトニトリル又はメタノール／アセトニトリル混液（１：１）１００～２００μＬを添加し、撹拌してから、４℃で１０分間冷却した。検量線サンプルは、ブランク血漿及びブランク脳に検量線用標準液を添加したものを、同様に処理して調製した。

[0082] 冷却後の各サンプルを、４℃、３，０００ｒｐｍで１０分間遠心（日立工機　Ｈｉｍａｃ　ＣＦ７Ｄ２）し、上清を０．６６μｍフィルタープレート（コーニング）上に添加してさらに４oC、２，０００ｒｐｍで５分間遠心ろ過（日立工機　Ｈｉｍａｃ　ＣＦ７Ｄ２）し、得られたろ液に蒸留水（０～１００μＬ）を添加して、分析用試料とした。

[0083] 得られた分析用試料をＬＣ／ＭＳ／ＭＳ分析した。分析は、表２に示す条件又はそれに準じる方法で行った。

[0084] [表2]

【表２】

ＨＰＬＣシステム	ＬＣ－２０Ａ，３０Ａ（島津製作所）
カラム	ＣＡＰＣＥＬＬ　ＰＡＫ　Ｃ１８　ＭＧＩＩＩ ５μｍ、２．０ｍｍＩ．Ｄ．×５０ｍｍ（資生堂）
移動相	Ａ：０．１ｖｏｌ％ギ酸水溶液 Ｂ：０．１ｖｏｌ％ギ酸アセトニトリル溶液
流速	０．６　ｍＬ／ｍｉｎ
イオンモード	ポジティブ
グラジエントプログラム	移動相Ａ：Ｂ＝９５：５→２０：８０（％） 時間：１．０→４．０分（直線的濃度勾配）
ＭＳ／ＭＳシステム	ＱＴＲＡＰ５５００（ＡＢ　ＳＣＩＥＸ）

[0085] ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ分析の結果から、Ａｎａｌｙｓｔ　１．５又は１．６（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ）を用いて検量線を作成し、分析用試料中の被験物質の濃度を算出した。各被験物質について、投与した被験物質の血漿中濃度（ｎｇ／ｍＬ）及び脳中濃度（ｎｇ／ｇ組織）（平均値±標準偏差、Ｎ＝３）を算出した。また、各被験物質の脳中濃度／血漿中濃度比（Ｋｐ，ｂｒａｉｎ）を算出した。

[0086] その結果を表３に示す。表３は、各被験物質投与後１５分の脳中濃度（ｎｇ／ｇ組織）、血漿中濃度（ｎｇ／ｍＬ）及び脳中濃度／血漿中濃度比（Ｋｐ，ｂｒａｉｎ）を示したものである。

[0087] [表3]

【表３】

被験物質	脳中濃度（ｎｇ／ｇ組織）		血漿中濃度（ｎｇ／ｍＬ）		脳中／血漿中濃度比（Ｋｐ，ｂｒａｉｎ）	
	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差	平均値	±標準偏差
実施例２の化合物	６．８６	４．２９	９８．７	２３．７	０．０６５	０．０３０
実施例３の化合物	１４．４	３．３	１４７	５８	０．１０６	０．０４２
比較化合物	４７．０	９．４	１１６	２５	０．４０８	０．０５３

[0088] 実施例２の化合物及び実施例３の化合物の脳中濃度／血漿中濃度比は、０．２以下であった。したがって、上記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩は、末梢型であることが示された。

[0089] （実施例６）侵害受容性疼痛に対する効果：

侵害受容性疼痛を評価できるマウス酢酸ライジングモデルを用い、上記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩の鎮痛作用を評価した。

[0090] 実験には、固形飼料（オリエンタル酵母工業株式会社）及び水道水を自由に摂取させた５～６週齢のｄｄＹ系雄性マウス（日本エスエルシー株式会社）を使用した。

[0091] 実施例２の化合物は５％ＤＭＳＯ含有２０％ＨＰ－β－ＣＤに溶解し、実施例３の化合物は２０％ＨＰ－β－ＣＤに溶解して、各被験物質の投与液を調製した。調製した被験物質の投与液をマウスに５ｍＬ／ｋｇの容量で、尾静脈内投与した。各被験物質に対応する溶媒を対照として同様に投与し「溶媒群」とした。

[0092] 被験物質の投与の直後に０．６％酢酸溶液をマウス腹腔内に投与（１０ｍＬ／ｋｇ）し、ライジング反応（体を伸ばしたり、反らしたりする行動）を誘発させた。０．６％酢酸溶液投与１０分後から１０分間に生じたライジング反応を計数し、その回数を痛みの指標とした。

[0093] 溶媒群のライジング反応の回数の平均値を１００％として、ライジング反応を５０％抑制した被験物質の用量を５０％有効用量（ED_{50}）として示した。ED_{50}の算出には、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　ｖｅｒ．５．０４（ＧｒａｐｈＰａｄ社）を使用した。

[0094] その結果を表４に示す。

[0095] [表4]

【表４】

被験物質	ED_{50}（ｍｇ／ｋｇ）
実施例２の化合物	０．３１３
実施例３の化合物	０．１２０

[0096] 実施例２の化合物及び実施例３の化合物のED_{50}値は、＜１ｍｇ／ｋｇであり、優れた鎮痛作用を示すことが示された。したがって、上記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容さ

れる酸付加塩は、優れた鎮痛作用を示すことが明らかとなった。

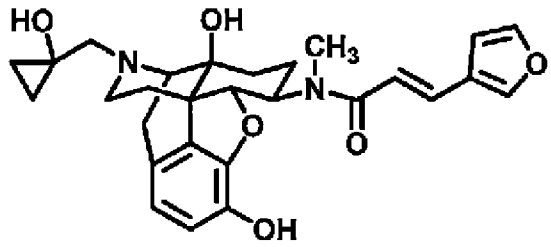
産業上の利用可能性

[0097] 上記の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩は、末梢型の選択的オピオイドκ受容体作動性を有するため、オピオイドμ受容体作動性に基づく薬物依存性や呼吸抑制、及び、中枢型のオピオイドκ受容体作動性に基づく鎮静や不快感などの副作用が低減された、鎮痛薬として用いることができる。

請求の範囲

[請求項1] 以下の式（Ｉ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩。

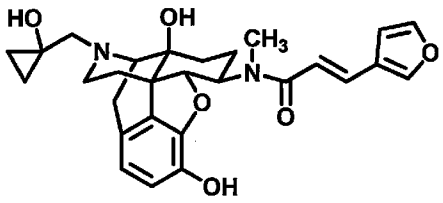
[化1]



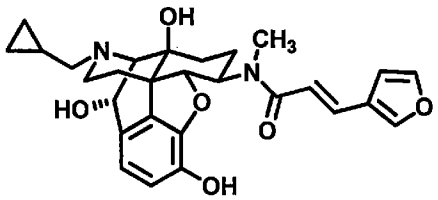
(I)

[請求項2] 以下の式（Ｉ）若しくは式（ＩＩ）で示されるモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する、医薬。

[化2]



(I)



(II)

[請求項3] 請求項２記載のモルヒナン誘導体又はその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する、鎮痛薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/059295

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D489/08(2006.01)i, *A61K31/485*(2006.01)i, *A61P25/04*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D489/08, A61K31/485, A61P25/04, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HORIKIRI, Hiromasa, et al., Chem. Pharm. Bull., 2004, 52(6), 664-669	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
02 June 2016 (02.06.16)	28 June 2016 (28.06.16)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2016/059295

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 1993/015081 A1 (Toray Industries, Inc.), 05 August 1993 (05.08.1993), example 68; claims & US 6323212 B1 example 68; claims & JP 2525552 B & EP 577847 A1 & DE 69321525 C & NO 933376 A & CA 2105072 A & NZ 246687 A & AU 666702 B & AT 172201 T & KR 10-1997-0011390 B & CA 2105072 A1 & US 6277859 B1 & EP 846694 A1 & DE 69321525 D & AU 3367193 A & FI 934144 A & AU 4067195 A & ES 2121988 T & DK 577847 T & AU 686483 B	1-3
A	US 2009/0170888 A1 (Toray Industries, Inc.), 02 July 2009 (02.07.2009), examples; claims & JP 5119919 B & EP 1870413 A1 & CA 2604071 A & AU 2006221314 A & PT 1870413 E & WO 2006/095836 A1 & KR 10-2007-0117574 A & CN 101137658 A & ES 2423004 T & KR 10-1324539 B	1-3
A	NEMOTO, Toru, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2013, 21, 7628-7647	1-3
A	SAGARA, Takeshi, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1995, 5(14), 1505-1508	2,3
A	JP 2002-308769 A (Toray Industries, Inc.), 23 October 2002 (23.10.2002), claim 1; examples (Family: none)	2,3

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１６／０５９２９５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D489/08(2006.01)i, A61K31/485(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D489/08, A61K31/485, A61P25/04, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１６年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	HORIKIRI, Hiromasa, et al., Chem. Pharm. Bull., 2004, 52(6), 664-669	1-3

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
０２．０６．２０１６	２８．０６．２０１６

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｈ　３３４２
黒川　美陶
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４４３

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 1993/015081 A1 (東レ株式会社) 1993.08.05, 実施例68, 特許請求の範囲 & US 6323212 B1, Example 68, Claims & JP 2525552 B & US 6277859 B1 & EP 577847 A1 & EP 846694 A1 & DE 69321525 C & DE 69321525 D & NO 933376 A & AU 3367193 A & CA 2105072 A & FI 934144 A & NZ 246687 A & AU 4067195 A & AU 666702 B & ES 2121988 T & AT 172201 T & DK 577847 T & KR 10-1997-0011390 B & AU 686483 B & CA 2105072 A1	1-3
A	US 2009/0170888 A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.) 2009.07.02, Example, Claims & JP 5119919 B & WO 2006/095836 A1 & EP 1870413 A1 & KR 10-2007-0117574 A & CA 2604071 A & CN 101137658 A & AU 2006221314 A & ES 2423004 T & PT 1870413 E & KR 10-1324539 B	1-3
A	NEMOTO, Toru, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2013, 21, 7628-7647	1-3
A	SAGARA, Takeshi, et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1995, 5(14), 1505-1508	2,3
A	JP 2002-308769 A (東レ株式会社) 2002.10.23, 請求項1, 実施例 (ファミリーなし)	2,3