

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4292738号  
(P4292738)

(45) 発行日 平成21年7月8日 (2009.7.8)

(24) 登録日 平成21年4月17日 (2009.4.17)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 489/09 (2006.01)

C O 7 D 489/09

A 6 1 K 31/485 (2006.01)

A 6 1 K 31/485

A 6 1 P 11/14 (2006.01)

A 6 1 P 11/14

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 29/00

請求項の数 10 (全 59 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-357400 (P2001-357400)  
 (22) 出願日 平成13年11月22日 (2001.11.22)  
 (65) 公開番号 特開2002-220391 (P2002-220391A)  
 (43) 公開日 平成14年8月9日 (2002.8.9)  
 審査請求日 平成16年10月12日 (2004.10.12)  
 (31) 優先権主張番号 特願2000-356382 (P2000-356382)  
 (32) 優先日 平成12年11月22日 (2000.11.22)  
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000003159  
 東レ株式会社  
 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号  
 (74) 代理人 100091096  
 弁理士 平木 祐輔  
 (74) 代理人 100118773  
 弁理士 藤田 節  
 (74) 代理人 100101904  
 弁理士 島村 直己  
 (72) 発明者 坂見 敏  
 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株  
 式会社 基礎研究所 医薬研究所内  
 (72) 発明者 河合 孝治  
 神奈川県鎌倉市手広1111番地 東レ株  
 式会社 基礎研究所 医薬研究所内  
 最終頁に続く

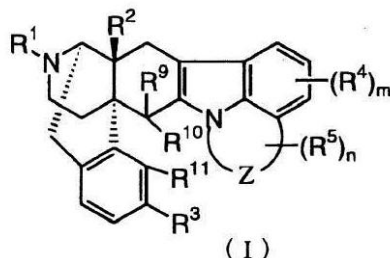
(54) 【発明の名称】 インドール誘導体およびその医薬用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式 (I)

【化1】



[式中 R<sup>1</sup> は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニル、フラン - 2 - イル - アルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である)、またはチオフエン - 2 - イル - アルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である) を表し、

R<sup>2</sup> は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、または炭素数 1 から 5 の脂肪族アシルオキシを表し、

$R^3$  は水素、ヒドロキシ、炭素数 2 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 の脂肪族アシルオキシ、または炭素数 7 から 13 のアラルキロキシを表し、

- Z - は炭素数 2 から 5 の炭素原子からなる架橋を表し、

m は 0 から 3 の整数を表し、

n は 0 から 10 の整数を表し、

m 個の  $R^4$ 、n 個の  $R^5$  はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルキル、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または  $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$  (ここで、p は 0 から 5 の整数を表し、 $R^6$  は水素、または炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 $R^7$ 、 $R^8$  はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、または炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキルを表す) を表すか、n 個の  $R^5$  のうち、同一の炭素原子に結合した 2 個の  $R^5$  が一つの酸素原子となってオキシ基を形成するか、または m 個の  $R^4$ 、n 個の  $R^5$  のうち、2 つの隣接する  $R^4$ 、または 2 つの隣接する  $R^5$ 、または  $R^4$ 、 $R^5$  が結合して、ベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘプタン縮合環を形成し (ただし、m と n とが同時に 0 であることはなく、なお且つ、m 個の  $R^4$ 、n 個の  $R^5$  のうち少なくとも一つはヒドロキシであるか、または同一の炭素原子に結合した 2 個の  $R^5$  が一つの酸素原子となってオキシ基を形成しなければならない)、

$R^9$  は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 2 から 5 のアルケニル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 1 から 3 のヒドロキシアルキル、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$  (p、 $R^6$  は前記定義に同じ) を表し、

$R^{10}$ 、 $R^{11}$  は結合して - O -、- S -、または -  $CH_2$  - を表すか、それぞれ別個に  $R^{10}$  は水素、 $R^{11}$  は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、または炭素数 1 から 5 の脂肪族アシルオキシを表す] で示されるインドール誘導体、またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 2】

一般式 (I) において、 $R^3$  が、水素、ヒドロキシ、またはアセトキシである請求項 1 記載のインドール誘導体、またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 3】

一般式 (I) において、 $R^1$  が炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニルである請求項 1 記載のインドール誘導体、またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 4】

一般式 (I) において、 $R^1$  がシクロプロピルメチルである請求項 3 記載のインドール誘導体、またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 5】

一般式 (I) において、 $R^1$  が水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、フラン - 2 - イル - アルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である)、またはチオフェン - 2 - イル - アルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である) である請求項 1 記載のインドール誘導体、またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 6】

一般式 (I) において、 $R^1$  が水素、メチル、フェネチル、フラン - 2 - イルエチル、チオフェン - 2 - イルエチルである請求項 5 記載のインドール誘導体、またはその薬理学的に許容される塩。

#### 【請求項 7】

一般式 (I) において、同一の炭素原子に結合した 2 個の  $R^5$  が一つの酸素原子となってオキシ基を形成する請求項 1 記載のインドール誘導体、またはその薬理学的に許容される塩。

## 【請求項 8】

一般式 (I) において、 $m$  個の  $R^4$  のうち少なくとも 1 個がヒドロキシである請求項 1 記載のインドール誘導体、またはその薬理学的に許容される塩。

## 【請求項 9】

一般式 (I) において、 $n$  個の  $R^5$  のうち少なくとも 1 個がヒドロキシである請求項 1 記載のインドール誘導体、またはその薬理学的に許容される塩。

## 【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩からなる医薬。

## 【発明の詳細な説明】

10

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なインドール誘導体およびその医薬用途に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

現在、オピオイド受容体は  $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$  の 3 種類に分類されている。そのうち 受容体については、他の型の受容体に比較して研究が遅れていたが、近年、 受容体の選択的ナリガンドがいくつか開発され、 受容体を介する薬理作用が明らかにされてきた。 受容体を介する薬理作用として、鎮痛作用、鎮咳作用、免疫抑制作用、脳細胞保護作用などが知られている。

20

## 【0003】

モルヒネに代表される  $\mu$  作動薬は鎮痛薬として用いられているが、薬物依存、中枢抑制、呼吸抑制、便秘などの重篤な  $\mu$  作動性副作用を有している。また、代表的鎮咳薬であるコデインも、 $\mu$  受容体を介するため、上記副作用が問題となっている。 作動薬の鎮咳作用も知られているが、薬物嫌悪性、精神作用などの副作用を有する。一方、 作動薬の鎮痛作用も報告されているが、 $\mu$  および 作動薬が有するような重篤な副作用を示す傾向は低い。

## 【0004】

上述したように 受容体を介する薬理作用はいくつか知られており、 受容体リガンドを各種疾患の治療薬として用いれば、 $\mu$  および 受容体に起因する薬物依存性、精神作用といった副作用との分離が期待できる。こうした中、 受容体選択的リガンドの開発が進められてきたが、より強い親和性ならびにより高い選択性で 受容体に作用する薬剤が求められている。

30

## 【0005】

リガンド化合物としては、WO 97 / 11948 などに記載のものが知られている。WO 97 / 11948 には、例えば本発明における一般式 (I) で  $R^1$  がシクロプロピルメチル、 $R^2$  が水酸基、 $R^3$  がメトキシ基、 $R^{10}$  と  $R^{11}$  が結合して  $-O-$ 、 $-Z-$  が  $-CH_2CH_2CH_2-$ 、かつ  $m$ 、 $n = 0$  に相当する化合物が記載されているが、本発明は、 $R^4$  および / または  $R^5$  として水酸基および / またはオキシ基を導入することで、代謝速度を低下させることが可能となり、優れた薬効を長く持続すること、ひいては投与回数

40

## 【0006】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、 $\mu$ 、 受容体に起因する依存性、中枢抑制、薬物嫌悪性などの重篤な副作用を示すことなく、鎮痛薬、鎮咳薬、免疫抑制薬、脳細胞保護薬などとして使用しうる 受容体選択的作用薬を提供することを目的とする。

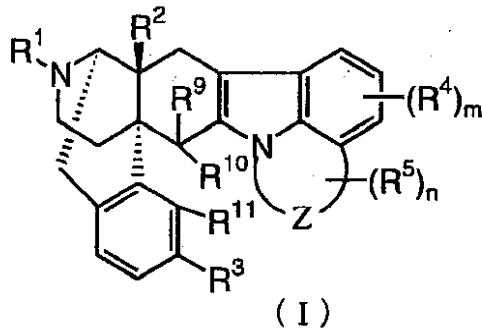
## 【0007】

## 【課題を解決するための手段】

上記目的を達成するため鋭意検討した結果、 受容体に高い選択性で作用するインドール誘導体を発見するに至り、本発明を完成させた。すなわち本発明は、下記一般式 (I)

50

## 【化 2】



10

[ 式中  $R^1$  は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 6 から 12 のアリール、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニル、フラン - 2 - イル - アルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である)、またはチオフェン - 2 - イル - アルキル (ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である) を表し、

$R^2$  は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、または炭素数 1 から 5 の脂肪族アシルオキシを表し、

$R^3$  は水素、ヒドロキシ、炭素数 2 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 の脂肪族アシルオキシ、または炭素数 7 から 13 のアラルキオキシを表し、

20

- Z - は炭素数 2 から 5 の炭素原子からなる架橋を表し、

m は 0 から 3 の整数を表し、

n は 0 から 10 の整数を表し、

m 個の  $R^4$ 、n 個の  $R^5$  はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルキル、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または  $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$  (ここで、p は 0 から 5 の整数を表し、 $R^6$  は水素、または炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 $R^7$ 、 $R^8$  はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、または炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキルを表す) を表すか、n 個の  $R^5$  のうち、同一の炭素原子に結合した 2 個の  $R^5$  が一つの酸素原子となってオキソ基を形成するか、または m 個の  $R^4$ 、n 個の  $R^5$  のうち、2 つの隣接する  $R^4$ 、または 2 つの隣接する  $R^5$ 、または  $R^4$ 、 $R^5$  が結合して、ベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘプタン縮合環を形成し (ただし、m 個の  $R^4$ 、n 個の  $R^5$  のうち少なくとも一つはヒドロキシであるか、または同一の炭素原子に結合した 2 個の  $R^5$  が一つの酸素原子となってオキソ基を形成しなければならない)、 $R^9$  は水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 2 から 5 のアルケニル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 1 から 3 のヒドロキシアルキル、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$  (p、 $R^6$  は前記定義に同じ) を表し、

30

$R^{10}$ 、 $R^{11}$  は結合して - O -、- S -、または -  $CH_2$  - を表すか、それぞれ別個に  $R^{10}$  は水素、 $R^{11}$  は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、または炭素数 1 から 5 の脂肪族アシルオキシを表す] で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩、およびこれを含んでなる医薬を提供する。

40

## 【0008】

また、本発明は上記一般式 (I) で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する オピオイド受容体作用薬を提供する。本発明で言う オピオイド受容体作用薬は、 オピオイド作動薬あるいは オピオイド拮抗薬を意味する。

## 【0009】

50

## 【発明の実施の形態】

本明細書において、炭素数 1 から 5 のアルキルとしては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチルが挙げられる。炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキルとしては、例えばシクロプロピルメチル、2 - シクロプロピルエチル、3 - シクロプロピルプロピル、4 - シクロプロピルブチル、シクロブチルメチル、シクロヘキシルメチルが挙げられる。炭素数 5 から 7 のシクロアルケニルアルキルとしては、例えばシクロブテニルメチル、2 - シクロブテニルエチル、3 - シクロブテニルプロピルが挙げられる。炭素数 6 から 12 のアリールとしては、例えばフェニル、ナフチル、トリルが挙げられる。炭素数 7 から 13 のアラルキルとしては、例えばベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、3 - フェニルプロピルが挙げられる。炭素数 3 から 7 のアルケニルとしては、例えばアリル、3 - ブテニル、プレニルが挙げられる。フラン - 2 - イル - アルキル（ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である）としては、例えば 2 - フリルメチル、2 - (2 - フリル)エチル、1 - (2 - フリル)エチル、3 - (2 - フリル)プロピルが挙げられる。チオフェン - 2 - イル - アルキル（ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である）としては、例えば 2 - チエニルメチル、2 - (2 - チエニル)エチル、1 - (2 - チエニル)エチル、3 - (2 - チエニル)プロピルが挙げられる。炭素数 1 から 5 のアルコキシとしては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシが挙げられる。炭素数 2 から 5 のアルコキシとしては、前記の炭素数 1 から 5 のアルコキシからメトキシを除外したものが挙げられる。炭素数 1 から 5 の脂肪族アシルオキシとしては、例えばホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、ペンタノイルオキシが挙げられる。炭素数 7 から 13 のアラルキロキシとしては、例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ナフチルメトキシが挙げられる。

## 【0010】

前記一般式 (I) で表される化合物において、 $R^1$  としては、好ましい態様の一つとしては、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキル、炭素数 3 から 7 のアルケニル、さらに炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキルが好ましい。また別の好ましい態様として、水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、フラン - 2 - イル - アルキル（ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である）、またはチオフェン - 2 - イル - アルキル（ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である）が挙げられる。

## 【0011】

これら、好ましい例の中でも、水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 4 から 7 のシクロアルキルメチル、炭素数 3 から 7 のアルケニル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、フラン - 2 - イル - アルキル（ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である）、またはチオフェン - 2 - イル - アルキル（ただしアルキル部の炭素数は 1 から 5 である）が好ましく、特に水素、フェネチル、メチル、2 - (2 - フリル)エチル（フラン - 2 - イルエチル）、2 - (2 - チエニル)エチル（チオフェン - 2 - イルエチル）が好ましく、また、シクロプロピルメチルも特に好ましい。

## 【0012】

$R^2$  としては、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシが好ましく、特に、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

$R^3$  としては、水素、ヒドロキシ、アセトキシが好ましく、特に、ヒドロキシが好ましい。

- Z - としては炭素数 2 から 5 のアルキレンが好ましい。

## 【0013】

$R^4$ 、 $R^5$  としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルキル、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ （ここで、p は 0 から 5 の整数を表し、R

<sup>6</sup> は水素、または炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 $R^7$ 、 $R^8$  はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、または炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキルを表す) が好ましく、特にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、イソチオシアナト、メルカプト、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジメチルカルバモイル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、アミノが好ましい。また、同一の炭素原子に結合した 2 個の  $R^5$  が一つの酸素原子となってオキシ基を形成するものも好ましい。また、隣接する 2 つの  $R^4$ 、2 つの  $R^5$ 、または  $R^4$ 、 $R^5$  が結合して、ベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘプタン縮合環を少なくとも 1 つ形成するものも好ましく、特にベンゼン縮合環を形成するものが好ましい。

#### 【0014】

$R^9$  としては、水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、アリル、ベンジルが好ましく、特に水素、メチルが好ましい。

$R^{10}$ 、 $R^{11}$  としては、結合して -O- であるもの、または  $R^{10}$  が水素で、 $R^{11}$  が水素、ヒドロキシ、メトキシのものが好ましく、特に両者が結合して -O- であるものが好ましい。

しかしながら、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0015】

本発明の一般式 (I) で表されるインドール誘導体は、 $m$  個の  $R^4$ 、 $n$  個の  $R^5$  のうち少なくとも一つはヒドロキシであるか、または同一の炭素原子に結合した 2 個の  $R^5$  が一つの酸素原子となってオキシ基を形成する化合物であり、具体的には、次の 1、2 および 3 に示す化合物が例示される。

#### 【0016】

1 化合物 1.3 に例示されるような、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、-Z-、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  は一般式 (I) の定義に同じであり、1 つの  $R^4$  がヒドロキシであり、残る 0 ~ 2 個の  $R^4$  および 0 ~ 10 個の  $R^5$  が、それぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルキル、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または  $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$  (ここで、 $p$  は 0 から 5 の整数を表し、 $R^6$  は水素、または炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 $R^7$ 、 $R^8$  はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、または炭素数 4 から 7 のシクロアルキルアルキルを表す) を表すか、同一の炭素原子に結合した 2 個の  $R^5$  が一つの酸素原子となってオキシ基を形成するか、または 2 つの隣接する  $R^4$ 、または 2 つの隣接する  $R^5$ 、または  $R^4$ 、 $R^5$  が結合して、ベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘプタン縮合環を形成する化合物。

#### 【0017】

2 化合物 2 に例示されるような、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、-Z-、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  は一般式 (I) の定義に同じであり、1 つの  $R^5$  がヒドロキシであり、残る 0 ~ 9 個の  $R^5$  および 0 ~ 3 個の  $R^4$  が、それぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルキル、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または  $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$  (ここで、 $p$  は 0 から 5 の整数を表し、 $R^6$  は水素、または炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 $R^7$ 、 $R^8$  はそれぞれ別個に水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、または炭素数 4 から 7 のシクロ

アルキルアルキルを表す)を表すか、同一の炭素原子に結合した2個の $R^5$ が一つの酸素原子となってオキシ基を形成するか、または2つの隣接する $R^4$ 、または2つの隣接する $R^5$ 、または $R^4$ 、 $R^5$ が結合して、ベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘプタン縮合環を形成する化合物。

#### 【0018】

3 化合物1に例示されるような、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $-Z-$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ は一般式(I)の定義に同じであり、同一の炭素原子に結合した2個の $R^5$ が一つの酸素原子となってオキシ基を形成し、残る0~8個の $R^5$ および0~3個の $R^4$ が、それぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ (ここで、 $p$ は0から5の整数を表し、 $R^6$ は水素、または炭素数1から5のアルキルを表し、 $R^7$ 、 $R^8$ はそれぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数4から7のシクロアルキルアルキルを表す)を表すか、同一の炭素原子に結合した2個の $R^5$ が一つの酸素原子となってオキシ基を形成するか、または2つの隣接する $R^4$ 、または2つの隣接する $R^5$ 、または $R^4$ 、 $R^5$ が結合して、ベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘプタン縮合環を形成する化合物。

#### 【0019】

上記1の好ましい例は、 $R^1$ が水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数3から7のアルケニル、炭素数7から13のアラルキル、フラン-2-イル-アルキル(ただしアルキル部の炭素数は1から5である)、またはチオフェン-2-イル-アルキル(ただしアルキル部の炭素数は1から5である)であり、 $R^2$ が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシであり、 $R^3$ が水素、ヒドロキシ、アセトキシであり、 $-Z-$ が炭素数2から5のアルキレンであり、1つの $R^4$ がヒドロキシであり、残る0~2個の $R^4$ および0~10個の $R^5$ が、それぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ (ここで、 $p$ は0から5の整数を表し、 $R^6$ は水素、または炭素数1から5のアルキルを表し、 $R^7$ 、 $R^8$ はそれぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数4から7のシクロアルキルアルキルを表す)であるか、同一の炭素原子に結合した2個の $R^5$ が一つの酸素原子となってオキシ基を形成するか、または隣接する2つの $R^4$ 、2つの $R^5$ 、または $R^4$ 、 $R^5$ が結合して、ベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘプタン縮合環を少なくとも1つ形成し、 $R^9$ が水素、炭素数1から5のアルキル、アリル、ベンジルであり、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ が結合して $-O-$ であるか、または $R^{10}$ が水素、 $R^{11}$ が水素、ヒドロキシ、メトキシの化合物であり、特に好ましい例は、 $R^1$ が水素、メチル、シクロプロピルメチル、フェネチル、フラン-2-イルエチル、チオフェン-2-イルエチルであり、 $R^2$ が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシであり、 $R^3$ がヒドロキシであり、 $-Z-$ が炭素数2から5のアルキレンであり、1つの $R^4$ がヒドロキシであり、残る0~2個の $R^4$ および0~10個の $R^5$ が、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、イソチオシアナト、メルカプト、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジメチルカルバモイル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル

、アミノであるか、同一の炭素原子に結合した2個の $R^5$ が一つの酸素原子となってオキソ基を形成するか、または隣接する2つの $R^4$ 、2つの $R^5$ 、または $R^4$ 、 $R^5$ が結合してベンゼン縮合環を形成し、 $R^9$ が水素またはメチルであり、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ が結合して-O-の化合物である。

# 【0020】

また、上記2の好ましい例は、 $R^1$ が水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数3から7のアルケニル、炭素数7から13のアラルキル、フラン-2-イル-アルキル(ただしアルキル部の炭素数は1から5である)、またはチオフェン-2-イル-アルキル(ただしアルキル部の炭素数は1から5である)であり、 $R^2$ が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシであり、 $R^3$ が水素、ヒドロキシ、アセトキシであり、-Z-が炭素数2から5のアルキレンであり、1つの $R^5$ がヒドロキシであり、残る0~9個の $R^5$ および0~3個の $R^4$ が、それぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ (ここで、pは0から5の整数を表し、 $R^6$ は水素、または炭素数1から5のアルキルを表し、 $R^7$ 、 $R^8$ はそれぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数4から7のシクロアルキルアルキルを表す)であるか、同一の炭素原子に結合した2個の $R^5$ が一つの酸素原子となってオキソ基を形成するか、または隣接する2つの $R^4$ 、2つの $R^5$ 、または $R^4$ 、 $R^5$ が結合して、ベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘプタン縮合環を少なくとも1つ形成し、 $R^9$ が水素、炭素数1から5のアルキル、アリル、ベンジルであり、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ が結合して-O-であるか、または $R^{10}$ が水素、 $R^{11}$ が水素、ヒドロキシ、メトキシの化合物であり、特に好ましい例は、 $R^1$ が水素、メチル、シクロプロピルメチル、フェネチル、フラン-2-イルエチル、チオフェン-2-イルエチルであり、 $R^2$ が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシであり、 $R^3$ がヒドロキシであり、-Z-が炭素数2から5のアルキレンであり、1つの $R^5$ がヒドロキシであり、残る0~9個の $R^5$ および0~3個の $R^4$ が、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、イソチオシアナト、メルカプト、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジメチルカルバモイル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、アミノであるか、同一の炭素原子に結合した2個の $R^5$ が一つの酸素原子となってオキソ基を形成するか、または隣接する2つの $R^4$ 、2つの $R^5$ 、または $R^4$ 、 $R^5$ が結合してベンゼン縮合環を形成し、 $R^9$ が水素またはメチルであり、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ が結合して-O-の化合物である。

# 【0021】

さらに、上記3の好ましい例は、 $R^1$ が水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数3から7のアルケニル、炭素数7から13のアラルキル、フラン-2-イル-アルキル(ただしアルキル部の炭素数は1から5である)、またはチオフェン-2-イル-アルキル(ただしアルキル部の炭素数は1から5である)であり、 $R^2$ が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、プロピオノキシ、メトキシ、エトキシであり、 $R^3$ が水素、ヒドロキシ、アセトキシであり、-Z-が炭素数2から5のアルキレンであり、同一の炭素原子に結合した2個の $R^5$ が一つの酸素原子となってオキソ基を形成し、残る0~8個の $R^5$ および0~3個の $R^4$ が、それぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシア



ナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ 、または $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ （ここで、 $p$ は0から5の整数を表し、 $R^6$ は水素、または炭素数1から5のアルキルを表し、 $R^7$ 、 $R^8$ はそれぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数4から7のシクロアルキルアルキルを表す）であるか、同一の炭素原子に結合した2個の $R^5$ が一つの酸素原子となってオキシ基を形成するか、または隣接する2つの $R^4$ 、2つの $R^5$ 、または $R^4$ 、 $R^5$ が結合して、ベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘプタン縮合環を少なくとも1つ形成し、 $R^9$ が水素、炭素数1から5のアルキル、アリル、ベンジルであり、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ が結合して-O-であるか、または $R^{10}$ が水素、 $R^{11}$ が水素、ヒドロキシ、メトキシの化合物であり、特に好ましい例は、 $R^1$ が水素、メチル、シクロプロピルメチル、フェネチル、フラン-2-イルエチル、チオフェン-2-イルエチルであり、 $R^2$ が水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシであり、 $R^3$ がヒドロキシであり、-Z-が炭素数2から5のアルキレンであり、同一の炭素原子に結合した2個の $R^5$ が一つの酸素原子となってオキシ基を形成し、残る0～8個の $R^5$ および0～3個の $R^4$ が、それぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、イソチオシアナト、メルカプト、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジメチルカルバモイル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、アミノであるか、同一の炭素原子に結合した2個の $R^5$ が一つの酸素原子となってオキシ基を形成するか、または隣接する2つの $R^4$ 、2つの $R^5$ 、または $R^4$ 、 $R^5$ が結合してベンゼン縮合環を形成し、 $R^9$ が水素またはメチルであり、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ が結合して-O-の化合物である。

しかしながら、もちろん本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0022】

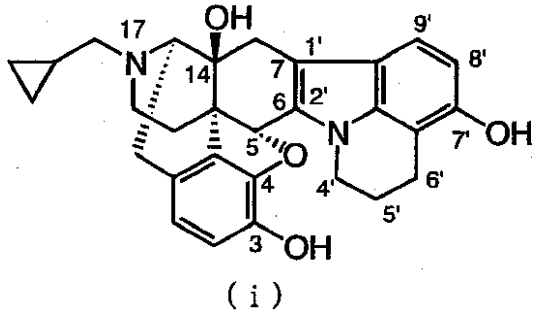
薬理学的に好ましい塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、 $p$ -トルエンスルホン酸塩、カンファ-スルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等の酸付加塩があげられ、中でも、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が好ましく用いられるが、これもまた、これらに限られるものではない。さらに、本発明の化合物は、カルボキシル基等の酸性官能基を有する場合には、アルカリ金属塩、有機アンモニウム塩として用いることもできる。

本発明の化合物は、代謝速度が遅く優れた薬効を長く持続することが可能である。

#### 【0023】

本発明の一般式(I)の化合物のうち、 $R^1$ がシクロプロピルメチル、 $R^2$ がヒドロキシ、 $R^3$ がヒドロキシ、-Z-がプロパノ、 $m$ が1、 $n$ が0、 $R^4$ が7'-ヒドロキシ、 $R^9$ が水素、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ が結合して-O-の化合物(i)

#### 【化3】



10

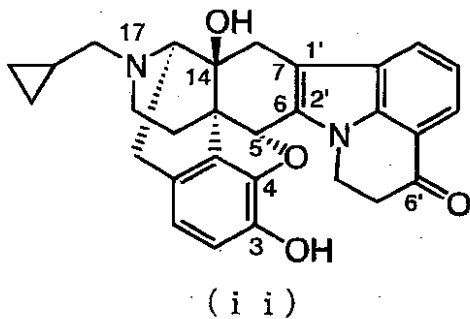
を、17 - シクロプロピルメチル - 6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 5', 6' - ジヒドロ - 4' H - ピロロ[3, 2, 1 - i j]キノリノ[2', 1': 6, 7]モルヒナン - 3, 7', 14 - トリオールと命名する。

【0024】

本発明の一般式(I)の化合物のうち、R<sup>1</sup>がシクロプロピルメチル、R<sup>2</sup>がヒドロキシ、R<sup>3</sup>がヒドロキシ、-Z-がプロパノ、mが0、nが2、2個のR<sup>5</sup>が6' - オキソ、R<sup>9</sup>が水素、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>が結合して - O - の化合物(i i)

【化4】

20



30

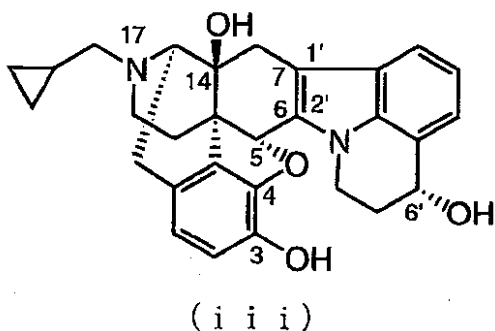
を、17 - シクロプロピルメチル - 6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 6' - オキソ - 5', 6' - ジヒドロ - 4' H - ピロロ[3, 2, 1 - i j]キノリノ[2', 1': 6, 7]モルヒナン - 3, 14 - ジオールと命名する。

【0025】

本発明の一般式(I)の化合物のうち、R<sup>1</sup>がシクロプロピルメチル、R<sup>2</sup>がヒドロキシ、R<sup>3</sup>がヒドロキシ、-Z-がプロパノ、mが0、nが1、R<sup>5</sup>が6' - ヒドロキシ、R<sup>9</sup>が水素、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>が結合して - O - の化合物(i i i)

【化5】

40



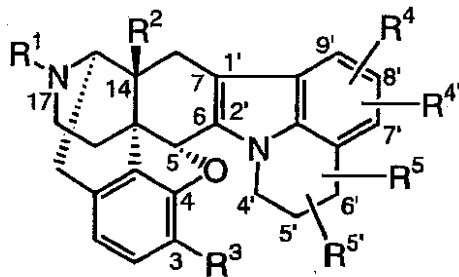
50

を、17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-5',6'-ジヒドロ-4'-H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリノ[2',1':6,7]モルヒナン-3,6',14-トリオールと命名する。

【0026】

本発明の化合物には、下記一般式(IA)

【化6】



(IA)

[式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は一般式(I)の定義に同じであり、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>はそれぞれ別個に、水素、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、SR<sup>6</sup>、SOR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、または(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>7</sup>)COR<sup>8</sup>(ここで、pは0から5の整数を表し、R<sup>6</sup>は水素、または炭素数1から5のアルキルを表し、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル、または炭素数4から7のシクロアルキルアルキルを表す)を表すか、同一の炭素原子に結合したR<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>が一つの酸素原子となってオキシ基を形成するか、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>のうちの二つが結合して、ベンゼン縮合環、ピリジン縮合環、シクロペンタン縮合環、シクロヘキサン縮合環、シクロヘプタン縮合環を形成する(ただし、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>のうちの少なくとも一つはヒドロキシであるか、または同一の炭素原子に結合したR<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup>が一つの酸素原子とな

【0027】

本発明は、R<sup>4</sup>および/またはR<sup>5</sup>として水酸基および/またはオキシ基を導入することで、代謝速度を低下させることが可能となり、優れた薬効を長く持続すること、ひいては投与回数の削減につながる。

一般式(IA)で示される化合物の具体例を表1から表17に示す。

【0028】

【表1】

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Me	OH	OH	7'-OH	H	H	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-F	H	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
Me	OH	OH	7'-OH	9'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
Me	OH	OH	8'-OH	H	H	H
Me	OH	OH	8'-OH	7'-F	H	H
Me	OH	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
Me	OH	OH	8'-OH	9'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
Me	OH	OH	9'-OH	H	H	H
Me	OH	OH	9'-OH	8'-F	H	H
Me	OH	OH	9'-OH	7'-Me	H	H
Me	OH	OH	9'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
Me	OH	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
Me	OH	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-Me	6'-Me
Me	OH	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
Me	OH	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
Me	OH	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
Me	OH	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	6'-Me	6'-Me
Me	OH	OH	7'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
Me	OH	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-ベンゾ	
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5',6'-ベンゾ	
Me	OH	OH	8'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
Me	OH	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-ベンゾ	
Me	OH	OH	9'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
Me	OH	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	5',6'-ベンゾ	
Me	OH	OH	H	H	4' $\alpha$ -OH	H
Me	OH	OH	H	8'-F	4' $\alpha$ -OH	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' $\alpha$ -OH	H
Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4' $\alpha$ -OH	H
Me	OH	OH	H	H	4' $\beta$ -OH	H
Me	OH	OH	H	8'-F	4' $\beta$ -OH	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' $\beta$ -OH	H
Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4' $\beta$ -OH	H
Me	OH	OH	H	H	5' $\alpha$ -OH	H
Me	OH	OH	H	8'-F	5' $\alpha$ -OH	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5' $\alpha$ -OH	H
Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5' $\alpha$ -OH	H
Me	OH	OH	H	H	5' $\beta$ -OH	H
Me	OH	OH	H	8'-F	5' $\beta$ -OH	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5' $\beta$ -OH	H
Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5' $\beta$ -OH	H
Me	OH	OH	H	H	6' $\alpha$ -OH	H
Me	OH	OH	H	8'-F	6' $\alpha$ -OH	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\alpha$ -OH	H
Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' $\alpha$ -OH	H
Me	OH	OH	H	H	6' $\beta$ -OH	H
Me	OH	OH	H	8'-F	6' $\beta$ -OH	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\beta$ -OH	H
Me	OH	OH	H	H	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me

10

20

30

40

【 0 0 2 9 】

【 表 2 】

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Me	OH	OH	H	8'-F	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
Me	OH	OH	H	H	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
Me	OH	OH	H	8'-F	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
Me	OH	OH	H	H	4'-オキソ	
Me	OH	OH	H	8'-F	4'-オキソ	
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4'-オキソ	
Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4'-オキソ	
Me	OH	OH	H	H	5'-オキソ	
Me	OH	OH	H	8'-F	5'-オキソ	
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5'-オキソ	
Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5'-オキソ	
Me	OH	OH	H	H	6'-オキソ	
Me	OH	OH	H	8'-F	6'-オキソ	
Me	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-オキソ	
Me	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	H	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-F	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	9'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	8'-OH	H	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	8'-OH	7'-F	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	8'-OH	9'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	H	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	8'-F	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	7'-Me	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-Me	6'-Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	6'-Me	6'-Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-ベンゾ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5',6'-ベンゾ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	8'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-ベンゾ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	5',6'-ベンゾ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	4' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	8'-F	4' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	4' $\beta$ -OH	H

【 0 0 3 0 】

【 表 3 】

10

20

30

40

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	8'-F	4' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	5' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	8'-F	5' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	5' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	8'-F	5' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	6' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	8'-F	6' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	6' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	8'-F	6' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	8'-F	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	8'-F	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	4'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	8'-F	4'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	5'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	8'-F	5'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	6'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	8'-F	6'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6'-オキソ	
H	OH	OH	7'-OH	H	H	H
H	OH	OH	7'-OH	8'-F	H	H
H	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
H	OH	OH	7'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
H	OH	OH	7'-OH	9'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
H	OH	OH	8'-OH	H	H	H
H	OH	OH	8'-OH	7'-F	H	H
H	OH	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
H	OH	OH	8'-OH	9'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
H	OH	OH	9'-OH	H	H	H
H	OH	OH	9'-OH	8'-F	H	H
H	OH	OH	9'-OH	7'-Me	H	H
H	OH	OH	9'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H

【 0 0 3 1 】

【 表 4 】

10

20

30

40

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
H	OH	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
H	OH	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
H	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-Me	6'-Me
H	OH	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
H	OH	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
H	OH	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
H	OH	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	6'-Me	6'-Me
H	OH	OH	7'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
H	OH	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-ベンゾ	
H	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5',6'-ベンゾ	
H	OH	OH	8'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
H	OH	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-ベンゾ	
H	OH	OH	9'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
H	OH	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	5',6'-ベンゾ	
H	OH	OH	H	H	4' $\alpha$ -OH	H
H	OH	OH	H	8'-F	4' $\alpha$ -OH	H
H	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' $\alpha$ -OH	H
H	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4' $\alpha$ -OH	H
H	OH	OH	H	H	4' $\beta$ -OH	H
H	OH	OH	H	8'-F	4' $\beta$ -OH	H
H	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' $\beta$ -OH	H
H	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4' $\beta$ -OH	H
H	OH	OH	H	H	5' $\alpha$ -OH	H
H	OH	OH	H	8'-F	5' $\alpha$ -OH	H
H	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5' $\alpha$ -OH	H
H	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5' $\alpha$ -OH	H
H	OH	OH	H	H	5' $\beta$ -OH	H
H	OH	OH	H	8'-F	5' $\beta$ -OH	H
H	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5' $\beta$ -OH	H
H	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5' $\beta$ -OH	H
H	OH	OH	H	H	6' $\alpha$ -OH	H
H	OH	OH	H	8'-F	6' $\alpha$ -OH	H
H	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\alpha$ -OH	H
H	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' $\alpha$ -OH	H
H	OH	OH	H	H	6' $\beta$ -OH	H
H	OH	OH	H	8'-F	6' $\beta$ -OH	H
H	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\beta$ -OH	H
H	OH	OH	H	H	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
H	OH	OH	H	8'-F	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
H	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
H	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
H	OH	OH	H	H	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
H	OH	OH	H	8'-F	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
H	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
H	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
H	OH	OH	H	H	4'-オキソ	
H	OH	OH	H	8'-F	4'-オキソ	
H	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4'-オキソ	
H	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4'-オキソ	
H	OH	OH	H	H	5'-オキソ	
H	OH	OH	H	8'-F	5'-オキソ	

【 0 0 3 2 】

【 表 5 】

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
H	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5'-オキソ	
H	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5'-オキソ	
H	OH	OH	H	H	6'-オキソ	
H	OH	OH	H	8'-F	6'-オキソ	
H	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-オキソ	
H	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-F	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	9'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	8'-OH	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	8'-OH	7'-F	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	8'-OH	9'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	8'-F	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	7'-Me	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-Me	6'-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	6'-Me	6'-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-ベンゾ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5',6'-ベンゾ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	8'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-ベンゾ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	5',6'-ベンゾ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	4'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	8'-F	4'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	4'β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	8'-F	4'β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4'β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4'β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	5'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	8'-F	5'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	5'β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	8'-F	5'β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5'β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5'β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	6'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	8'-F	6'α-OH	H

【 0 0 3 3 】

【 表 6 】

10

20

30

40



R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	6' β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	8'-F	6' β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	6' α-OH	6' β-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	8'-F	6' α-OH	6' β-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' α-OH	6' β-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' α-OH	6' β-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	6' β-OH	6' α-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	8'-F	6' β-OH	6' α-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' β-OH	6' α-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' β-OH	6' α-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	4'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	8'-F	4'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	5'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	8'-F	5'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	6'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	8'-F	6'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6'-オキソ	
アリル	OH	OH	7'-OH	H	H	H
アリル	OH	OH	7'-OH	8'-F	H	H
アリル	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
アリル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
アリル	OH	OH	8'-OH	H	H	H
アリル	OH	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
アリル	OH	OH	8'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	H	H
アリル	OH	OH	9'-OH	H	H	H
アリル	OH	OH	9'-OH	8'-F	H	H
アリル	OH	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
アリル	OH	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
アリル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-Me	6'-Me
アリル	OH	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
アリル	OH	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
アリル	OH	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
アリル	OH	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	6'-Me	6'-Me
アリル	OH	OH	7'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
アリル	OH	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-ベンゾ	
アリル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5',6'-ベンゾ	
アリル	OH	OH	8'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
アリル	OH	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-ベンゾ	
アリル	OH	OH	9'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
アリル	OH	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	5',6'-ベンゾ	
アリル	OH	OH	H	H	4' α-OH	H
アリル	OH	OH	H	8'-F	4' α-OH	H
アリル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' α-OH	H

10

20

30

40

【 0 0 3 4 】

【 表 7 】

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
アリル	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4' $\alpha$ -OH	H
アリル	OH	OH	H	H	4' $\beta$ -OH	H
アリル	OH	OH	H	8'-F	4' $\beta$ -OH	H
アリル	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4' $\beta$ -OH	H
アリル	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	4' $\beta$ -OH	H
アリル	OH	OH	H	H	5' $\alpha$ -OH	H
アリル	OH	OH	H	8'-F	5' $\alpha$ -OH	H
アリル	OH	OH	H	H	5' $\beta$ -OH	H
アリル	OH	OH	H	8'-F	5' $\beta$ -OH	H
アリル	OH	OH	H	H	6' $\alpha$ -OH	H
アリル	OH	OH	H	8'-F	6' $\alpha$ -OH	H
アリル	OH	OH	H	H	6' $\beta$ -OH	H
アリル	OH	OH	H	8'-F	6' $\beta$ -OH	H
アリル	OH	OH	H	H	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
アリル	OH	OH	H	8'-F	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
アリル	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
アリル	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
アリル	OH	OH	H	H	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
アリル	OH	OH	H	8'-F	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
アリル	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
アリル	OH	OH	7'-Me	9'-NH2	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
アリル	OH	OH	H	H	4'-オキソ	
アリル	OH	OH	H	8'-F	4'-オキソ	
アリル	OH	OH	H	8'-F	5'-オキソ	
アリル	OH	OH	H	H	6'-オキソ	
アリル	OH	OH	H	8'-F	6'-オキソ	
ベンジル	OH	OH	7'-OH	H	H	H
ベンジル	OH	OH	7'-OH	8'-F	H	H
ベンジル	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
ベンジル	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	H	H
ベンジル	OH	OH	8'-OH	H	H	H
ベンジル	OH	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
ベンジル	OH	OH	8'-OH	9'-NH2	H	H
ベンジル	OH	OH	9'-OH	H	H	H
ベンジル	OH	OH	9'-OH	8'-F	H	H
ベンジル	OH	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
ベンジル	OH	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
ベンジル	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'-Me	6'-Me
ベンジル	OH	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
ベンジル	OH	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
ベンジル	OH	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
ベンジル	OH	OH	9'-OH	9'-NH2	6'-Me	6'-Me
ベンジル	OH	OH	7'-OH	H	5', 6'-ベンゾ	
ベンジル	OH	OH	7'-OH	8'-F	5', 6'-ベンゾ	
ベンジル	OH	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5', 6'-ベンゾ	
ベンジル	OH	OH	8'-OH	H	5', 6'-ベンゾ	
ベンジル	OH	OH	8'-OH	9'-Me	5', 6'-ベンゾ	
ベンジル	OH	OH	9'-OH	H	5', 6'-ベンゾ	
ベンジル	OH	OH	9'-OH	9'-NH2	5', 6'-ベンゾ	
ベンジル	OH	OH	H	H	4' $\alpha$ -OH	H
ベンジル	OH	OH	H	8'-F	4' $\alpha$ -OH	H

【 0 0 3 5 】

【 表 8 】

10

20

30

40

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
ベンジル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' α-OH	H
ベンジル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4' α-OH	H
ベンジル	OH	OH	H	H	4' β-OH	H
ベンジル	OH	OH	H	8'-F	4' β-OH	H
ベンジル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' β-OH	H
ベンジル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4' β-OH	H
ベンジル	OH	OH	H	H	5' α-OH	H
ベンジル	OH	OH	H	8'-F	5' α-OH	H
ベンジル	OH	OH	H	H	5' β-OH	H
ベンジル	OH	OH	H	8'-F	5' β-OH	H
ベンジル	OH	OH	H	H	6' α-OH	H
ベンジル	OH	OH	H	8'-F	6' α-OH	H
ベンジル	OH	OH	H	H	6' β-OH	H
ベンジル	OH	OH	H	8'-F	6' β-OH	H
ベンジル	OH	OH	H	H	6' α-OH	6' β-Me
ベンジル	OH	OH	H	8'-F	6' α-OH	6' β-Me
ベンジル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' α-OH	6' β-Me
ベンジル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' α-OH	6' β-Me
ベンジル	OH	OH	H	H	6' β-OH	6' α-Me
ベンジル	OH	OH	H	8'-F	6' β-OH	6' α-Me
ベンジル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' β-OH	6' α-Me
ベンジル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' β-OH	6' α-Me
ベンジル	OH	OH	H	H	4'-オキソ	
ベンジル	OH	OH	H	8'-F	4'-オキソ	
ベンジル	OH	OH	H	8'-F	5'-オキソ	
ベンジル	OH	OH	H	H	6'-オキソ	
ベンジル	OH	OH	H	8'-F	6'-オキソ	
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-OH	H	H	H
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-OH	8'-F	H	H
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
2-チエニルエチル	OH	OH	8'-OH	H	H	H
2-チエニルエチル	OH	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
2-チエニルエチル	OH	OH	8'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	H	H
2-チエニルエチル	OH	OH	9'-OH	H	H	H
2-チエニルエチル	OH	OH	9'-OH	8'-F	H	H
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-Me	6'-Me
2-チエニルエチル	OH	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
2-チエニルエチル	OH	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
2-チエニルエチル	OH	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
2-チエニルエチル	OH	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	6'-Me	6'-Me
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-ベンゾ	
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5',6'-ベンゾ	
2-チエニルエチル	OH	OH	8'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
2-チエニルエチル	OH	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-ベンゾ	
2-チエニルエチル	OH	OH	9'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
2-チエニルエチル	OH	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	5',6'-ベンゾ	
2-チエニルエチル	OH	OH	H	H	4' α-OH	H

【 0 0 3 6 】

【 表 9 】

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
2-チエニルエチル	OH	OH	H	8'-F	4'- $\alpha$ -OH	H
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4'- $\alpha$ -OH	H
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4'- $\alpha$ -OH	H
2-チエニルエチル	OH	OH	H	H	4'- $\beta$ -OH	H
2-チエニルエチル	OH	OH	H	8'-F	4'- $\beta$ -OH	H
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4'- $\beta$ -OH	H
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4'- $\beta$ -OH	H
2-チエニルエチル	OH	OH	H	H	5'- $\alpha$ -OH	H
2-チエニルエチル	OH	OH	H	8'-F	5'- $\alpha$ -OH	H
2-チエニルエチル	OH	OH	H	H	5'- $\beta$ -OH	H
2-チエニルエチル	OH	OH	H	8'-F	5'- $\beta$ -OH	H
2-チエニルエチル	OH	OH	H	H	6'- $\alpha$ -OH	H
2-チエニルエチル	OH	OH	H	8'-F	6'- $\alpha$ -OH	H
2-チエニルエチル	OH	OH	H	H	6'- $\beta$ -OH	H
2-チエニルエチル	OH	OH	H	8'-F	6'- $\beta$ -OH	H
2-チエニルエチル	OH	OH	H	H	6'- $\alpha$ -OH	6'- $\beta$ -Me
2-チエニルエチル	OH	OH	H	8'-F	6'- $\alpha$ -OH	6'- $\beta$ -Me
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'- $\alpha$ -OH	6'- $\beta$ -Me
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6'- $\alpha$ -OH	6'- $\beta$ -Me
2-チエニルエチル	OH	OH	H	H	6'- $\beta$ -OH	6'- $\alpha$ -Me
2-チエニルエチル	OH	OH	H	8'-F	6'- $\beta$ -OH	6'- $\alpha$ -Me
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'- $\beta$ -OH	6'- $\alpha$ -Me
2-チエニルエチル	OH	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6'- $\beta$ -OH	6'- $\alpha$ -Me
2-チエニルエチル	OH	OH	H	H	4'-オキソ	
2-チエニルエチル	OH	OH	H	8'-F	4'-オキソ	
2-チエニルエチル	OH	OH	H	8'-F	5'-オキソ	
2-チエニルエチル	OH	OH	H	H	6'-オキソ	
2-チエニルエチル	OH	OH	H	8'-F	6'-オキソ	
Me	OMe	OH	7'-OH	H	H	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-F	H	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
Me	OMe	OH	7'-OH	9'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
Me	OMe	OH	8'-OH	H	H	H
Me	OMe	OH	8'-OH	7'-F	H	H
Me	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
Me	OMe	OH	8'-OH	9'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
Me	OMe	OH	9'-OH	H	H	H
Me	OMe	OH	9'-OH	8'-F	H	H
Me	OMe	OH	9'-OH	7'-Me	H	H
Me	OMe	OH	9'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
Me	OMe	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-Me	6'-Me
Me	OMe	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
Me	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
Me	OMe	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
Me	OMe	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	6'-Me	6'-Me
Me	OMe	OH	7'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-ベンゾ	
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5',6'-ベンゾ	

【 0 0 3 7 】

【 表 1 0 】

10

20

30

40

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Me	OMe	OH	8'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
Me	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-ベンゾ	
Me	OMe	OH	9'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
Me	OMe	OH	9'-OH	9'-NH2	5',6'-ベンゾ	
Me	OMe	OH	H	H	4'α-OH	H
Me	OMe	OH	H	8'-F	4'α-OH	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4'α-OH	H
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	4'α-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	4'β-OH	H
Me	OMe	OH	H	8'-F	4'β-OH	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4'β-OH	H
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	4'β-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	5'α-OH	H
Me	OMe	OH	H	8'-F	5'α-OH	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5'α-OH	H
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	5'α-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	5'β-OH	H
Me	OMe	OH	H	8'-F	5'β-OH	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5'β-OH	H
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	5'β-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	6'α-OH	H
Me	OMe	OH	H	8'-F	6'α-OH	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'α-OH	H
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	6'α-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	6'β-OH	H
Me	OMe	OH	H	8'-F	6'β-OH	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'β-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	6'α-OH	6'β-Me
Me	OMe	OH	H	8'-F	6'α-OH	6'β-Me
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'α-OH	6'β-Me
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	6'α-OH	6'β-Me
Me	OMe	OH	H	H	6'β-OH	6'α-Me
Me	OMe	OH	H	8'-F	6'β-OH	6'α-Me
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'β-OH	6'α-Me
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	6'β-OH	6'α-Me
Me	OMe	OH	H	H	4'-オキソ	
Me	OMe	OH	H	8'-F	4'-オキソ	
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	4'-オキソ	
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	4'-オキソ	
Me	OMe	OH	H	H	5'-オキソ	
Me	OMe	OH	H	8'-F	5'-オキソ	
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	5'-オキソ	
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	5'-オキソ	
Me	OMe	OH	H	H	6'-オキソ	
Me	OMe	OH	H	8'-F	6'-オキソ	
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-CO2Et	6'-オキソ	
Me	OMe	OH	7'-Me	9'-NH2	6'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	H	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-F	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-NH2	H	H

【 0 0 3 8 】

【 表 1 1 】

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	9'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	8'-OH	H	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	8'-OH	7'-F	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	8'-OH	9'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	H	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	8'-F	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	7'-Me	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-Me	6'-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	6'-Me	6'-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-ベンゾ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5',6'-ベンゾ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	8'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-ベンゾ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	5',6'-ベンゾ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	4'α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	8'-F	4'α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4'α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4'α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	4'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	8'-F	4'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	5'α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	8'-F	5'α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5'α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5'α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	5'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	8'-F	5'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	6'α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	8'-F	6'α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6'α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	6'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	8'-F	6'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	6'α-OH	6'β-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	8'-F	6'α-OH	6'β-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'α-OH	6'β-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6'α-OH	6'β-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	6'β-OH	6'α-Me

10

20

30

40

【 0 0 3 9 】

【 表 1 2 】

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	8'-F	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	4'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	8'-F	4'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	5'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	8'-F	5'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	6'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	8'-F	6'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6'-オキソ	
H	OMe	OH	7'-OH	H	H	H
H	OMe	OH	7'-OH	8'-F	H	H
H	OMe	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
H	OMe	OH	7'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
H	OMe	OH	7'-OH	9'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
H	OMe	OH	8'-OH	H	H	H
H	OMe	OH	8'-OH	7'-F	H	H
H	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
H	OMe	OH	8'-OH	9'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
H	OMe	OH	9'-OH	H	H	H
H	OMe	OH	9'-OH	8'-F	H	H
H	OMe	OH	9'-OH	7'-Me	H	H
H	OMe	OH	9'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
H	OMe	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
H	OMe	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-Me	6'-Me
H	OMe	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
H	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
H	OMe	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
H	OMe	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	6'-Me	6'-Me
H	OMe	OH	7'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
H	OMe	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-ベンゾ	
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5',6'-ベンゾ	
H	OMe	OH	8'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
H	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-ベンゾ	
H	OMe	OH	9'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
H	OMe	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	5',6'-ベンゾ	
H	OMe	OH	H	H	4' $\alpha$ -OH	H
H	OMe	OH	H	8'-F	4' $\alpha$ -OH	H
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' $\alpha$ -OH	H
H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4' $\alpha$ -OH	H
H	OMe	OH	H	H	4' $\beta$ -OH	H
H	OMe	OH	H	8'-F	4' $\beta$ -OH	H
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' $\beta$ -OH	H
H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4' $\beta$ -OH	H
H	OMe	OH	H	H	5' $\alpha$ -OH	H

【 0 0 4 0 】

【 表 1 3 】

10

20

30

40

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
H	OMe	OH	H	8'-F	5' $\alpha$ -OH	H
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5' $\alpha$ -OH	H
H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5' $\alpha$ -OH	H
H	OMe	OH	H	H	5' $\beta$ -OH	H
H	OMe	OH	H	8'-F	5' $\beta$ -OH	H
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5' $\beta$ -OH	H
H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5' $\beta$ -OH	H
H	OMe	OH	H	H	6' $\alpha$ -OH	H
H	OMe	OH	H	8'-F	6' $\alpha$ -OH	H
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\alpha$ -OH	H
H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' $\alpha$ -OH	H
H	OMe	OH	H	H	6' $\beta$ -OH	H
H	OMe	OH	H	8'-F	6' $\beta$ -OH	H
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\beta$ -OH	H
H	OMe	OH	H	H	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
H	OMe	OH	H	8'-F	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' $\alpha$ -OH	6' $\beta$ -Me
H	OMe	OH	H	H	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
H	OMe	OH	H	8'-F	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' $\beta$ -OH	6' $\alpha$ -Me
H	OMe	OH	H	H	4'-オキソ	
H	OMe	OH	H	8'-F	4'-オキソ	
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4'-オキソ	
H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4'-オキソ	
H	OMe	OH	H	H	5'-オキソ	
H	OMe	OH	H	8'-F	5'-オキソ	
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5'-オキソ	
H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5'-オキソ	
H	OMe	OH	H	H	6'-オキソ	
H	OMe	OH	H	8'-F	6'-オキソ	
H	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-オキソ	
H	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-F	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	9'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	8'-OH	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	8'-OH	7'-F	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	8'-OH	9'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	9'-OH	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	9'-OH	8'-F	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	9'-OH	7'-Me	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	9'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-Me	6'-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me

【 0 0 4 1 】

【 表 1 4 】

10

20

30

40



R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	6'-Me	6'-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-ベンゾ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5',6'-ベンゾ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	8'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-ベンゾ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	9'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	5',6'-ベンゾ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	H	4' α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	8'-F	4' α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4' α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	H	4' β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	8'-F	4' β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4' β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	H	5' α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	8'-F	5' α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5' α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5' α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	H	5' β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	8'-F	5' β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5' β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5' β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	H	6' α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	8'-F	6' α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	H	6' β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	8'-F	6' β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	H	6' α-OH	6' β-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	8'-F	6' α-OH	6' β-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' α-OH	6' β-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' α-OH	6' β-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	H	6' β-OH	6' α-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	8'-F	6' β-OH	6' α-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' β-OH	6' α-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' β-OH	6' α-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	H	4'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	8'-F	4'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	H	5'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	8'-F	5'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	5'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	H	6'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	H	8'-F	6'-オキソ	

10

20

30

40

【 0 0 4 2 】

【 表 1 5 】

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6'-オキソ	
アリル	OMe	OH	7'-OH	H	H	H
アリル	OMe	OH	7'-OH	8'-F	H	H
アリル	OMe	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
アリル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
アリル	OMe	OH	8'-OH	H	H	H
アリル	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
アリル	OMe	OH	8'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	H	H
アリル	OMe	OH	9'-OH	H	H	H
アリル	OMe	OH	9'-OH	8'-F	H	H
アリル	OMe	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
アリル	OMe	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
アリル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-Me	6'-Me
アリル	OMe	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
アリル	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
アリル	OMe	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
アリル	OMe	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	6'-Me	6'-Me
アリル	OMe	OH	7'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
アリル	OMe	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-ベンゾ	
アリル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5',6'-ベンゾ	
アリル	OMe	OH	8'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
アリル	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-ベンゾ	
アリル	OMe	OH	9'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
アリル	OMe	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	5',6'-ベンゾ	
アリル	OMe	OH	H	H	4' α-OH	H
アリル	OMe	OH	H	8'-F	4' α-OH	H
アリル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' α-OH	H
アリル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4' α-OH	H
アリル	OMe	OH	H	H	4' β-OH	H
アリル	OMe	OH	H	8'-F	4' β-OH	H
アリル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' β-OH	H
アリル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4' β-OH	H
アリル	OMe	OH	H	H	5' α-OH	H
アリル	OMe	OH	H	8'-F	5' α-OH	H
アリル	OMe	OH	H	H	5' β-OH	H
アリル	OMe	OH	H	8'-F	5' β-OH	H
アリル	OMe	OH	H	H	6' α-OH	H
アリル	OMe	OH	H	8'-F	6' α-OH	H
アリル	OMe	OH	H	H	6' β-OH	H
アリル	OMe	OH	H	8'-F	6' β-OH	H
アリル	OMe	OH	H	H	6' α-OH	6' β-Me
アリル	OMe	OH	H	8'-F	6' α-OH	6' β-Me
アリル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' α-OH	6' β-Me
アリル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' α-OH	6' β-Me
アリル	OMe	OH	H	H	6' β-OH	6' α-Me
アリル	OMe	OH	H	8'-F	6' β-OH	6' α-Me
アリル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' β-OH	6' α-Me
アリル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' β-OH	6' α-Me
アリル	OMe	OH	H	H	4'-オキソ	
アリル	OMe	OH	H	8'-F	4'-オキソ	

10

20

30

40

【 0 0 4 3 】

【 表 1 6 】

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
アリル	OMe	OH	H	8'-F	5'-オキソ	
アリル	OMe	OH	H	H	6'-オキソ	
アリル	OMe	OH	H	8'-F	6'-オキソ	
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-OH	H	H	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-OH	8'-F	H	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	8'-OH	H	H	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	H	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	8'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	H	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	9'-OH	H	H	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	9'-OH	8'-F	H	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-OH	H	6'-Me	6'-Me
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-OH	8'-F	6'-Me	6'-Me
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6'-Me	6'-Me
2-チエニルエチル	OMe	OH	8'-OH	H	6'-Me	6'-Me
2-チエニルエチル	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	6'-Me	6'-Me
2-チエニルエチル	OMe	OH	9'-OH	H	6'-Me	6'-Me
2-チエニルエチル	OMe	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	6'-Me	6'-Me
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-OH	8'-F	5',6'-ベンゾ	
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	5',6'-ベンゾ	
2-チエニルエチル	OMe	OH	8'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
2-チエニルエチル	OMe	OH	8'-OH	9'-Me	5',6'-ベンゾ	
2-チエニルエチル	OMe	OH	9'-OH	H	5',6'-ベンゾ	
2-チエニルエチル	OMe	OH	9'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	5',6'-ベンゾ	
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	H	4' α-OH	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	8'-F	4' α-OH	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' α-OH	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4' α-OH	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	H	4' β-OH	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	8'-F	4' β-OH	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	4' β-OH	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	4' β-OH	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	H	5' α-OH	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	8'-F	5' α-OH	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	H	5' β-OH	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	8'-F	5' β-OH	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	H	6' α-OH	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	8'-F	6' α-OH	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	H	6' β-OH	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	8'-F	6' β-OH	H
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	H	6' α-OH	6' β-Me
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	8'-F	6' α-OH	6' β-Me
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' α-OH	6' β-Me
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' α-OH	6' β-Me
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	H	6' β-OH	6' α-Me
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	8'-F	6' β-OH	6' α-Me
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-OH	8'-CO <sub>2</sub> Et	6' β-OH	6' α-Me
2-チエニルエチル	OMe	OH	7'-Me	9'-NH <sub>2</sub>	6' β-OH	6' α-Me
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	H	4'-オキソ	

10

20

30

40

【 0 0 4 4 】

【 表 1 7 】

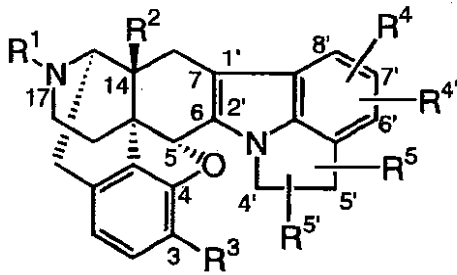
R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	8'-F	4'-オキソ	
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	8'-F	5'-オキソ	
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	H	6'-オキソ	
2-チエニルエチル	OMe	OH	H	8'-F	6'-オキソ	

## 【 0 0 4 5 】

表 8、9、16 および 17 に記載の 2 - チエニルエチルは 2 - ( 2 - チエニル ) エチルを 10  
 さす。

本発明の化合物には、下記一般式 ( I B )

## 【 化 7 】



( I B )

[ 式中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup> は前記の定義に同じ ] で示される  
 化合物も包含される。

一般式 ( I B ) で示される化合物の具体例を表 18 から表 21 に示す。

## 【 0 0 4 6 】

## 【 表 1 8 】

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Me	OH	OH	6'-OH	H	H	H
Me	OH	OH	6'-OH	7'-F	H	H
Me	OH	OH	6'-OH	7'-Me	H	H
Me	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
Me	OH	OH	7'-OH	H	H	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
Me	OH	OH	7'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
Me	OH	OH	8'-OH	H	H	H
Me	OH	OH	8'-OH	7'-F	H	H
Me	OH	OH	H	H	4' α-OH	H
Me	OH	OH	H	7'-F	4' α-OH	H
Me	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	4' α-OH	H
Me	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	4' α-OH	H
Me	OH	OH	H	H	4' β-OH	H
Me	OH	OH	H	7'-F	4' β-OH	H
Me	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	4' β-OH	H
Me	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	4' β-OH	H
Me	OH	OH	H	H	5' α-OH	H
Me	OH	OH	H	7'-F	5' α-OH	H
Me	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5' α-OH	H
Me	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5' α-OH	H
Me	OH	OH	H	H	5' β-OH	H
Me	OH	OH	H	7'-F	5' β-OH	H
Me	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5' β-OH	H
Me	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5' β-OH	H
Me	OH	OH	H	H	5' α-OH	5' β-Me
Me	OH	OH	H	7'-F	5' α-OH	5' β-Me
Me	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5' α-OH	5' β-Me
Me	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5' α-OH	5' β-Me
Me	OH	OH	H	H	5' β-OH	5' α-Me
Me	OH	OH	H	7'-F	5' β-OH	5' α-Me
Me	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5' β-OH	5' α-Me
Me	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5' β-OH	5' α-Me
Me	OH	OH	H	H	4'-オキソ	
Me	OH	OH	H	7'-F	4'-オキソ	
Me	OH	OH	H	H	5'-オキソ	
Me	OH	OH	H	7'-F	5'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	6'-OH	H	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	6'-OH	7'-F	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	6'-OH	7'-Me	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	H	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	7'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	8'-OH	H	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	8'-OH	7'-F	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	4' α-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	7'-F	4' α-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	4' α-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	4' α-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	4' β-OH	H

10

20

30

40

【 0 0 4 7 】

【 表 1 9 】

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	7'-F	4'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	4'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	4'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	5'α-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	7'-F	5'α-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5'α-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5'α-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	5'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	7'-F	5'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5'β-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	5'α-OH	5'β-Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	7'-F	5'α-OH	5'β-Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5'α-OH	5'β-Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5'α-OH	5'β-Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	5'β-OH	5'α-Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	7'-F	5'β-OH	5'α-Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5'β-OH	5'α-Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5'β-OH	5'α-Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	4'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	7'-F	4'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	5'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	7'-F	5'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	6'-OH	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	6'-OH	7'-F	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	6'-OH	7'-Me	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	7'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	8'-OH	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	8'-OH	7'-F	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	4'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	7'-F	4'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	4'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	4'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	4'β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	7'-F	4'β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	4'β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	4'β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	5'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	7'-F	5'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5'α-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	5'β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	7'-F	5'β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5'β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5'β-OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	5'α-OH	5'β-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	7'-F	5'α-OH	5'β-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5'α-OH	5'β-Me

10

20

30

40

【 0 0 4 8 】

【 表 2 0 】

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5' α-OH	5' β-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	5' β-OH	5' α-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	7'-F	5' β-OH	5' α-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5' β-OH	5' α-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5' β-OH	5' α-Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	4'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	7'-F	4'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	5'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	7'-F	5'-オキソ	
Me	OMe	OH	6'-OH	H	H	H
Me	OMe	OH	6'-OH	7'-F	H	H
Me	OMe	OH	6'-OH	7'-Me	H	H
Me	OMe	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
Me	OMe	OH	7'-OH	H	H	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
Me	OMe	OH	7'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
Me	OMe	OH	8'-OH	H	H	H
Me	OMe	OH	8'-OH	7'-F	H	H
Me	OMe	OH	H	H	4' α-OH	H
Me	OMe	OH	H	7'-F	4' α-OH	H
Me	OMe	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	4' α-OH	H
Me	OMe	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	4' α-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	4' β-OH	H
Me	OMe	OH	H	7'-F	4' β-OH	H
Me	OMe	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	4' β-OH	H
Me	OMe	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	4' β-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	5' α-OH	H
Me	OMe	OH	H	7'-F	5' α-OH	H
Me	OMe	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5' α-OH	H
Me	OMe	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5' α-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	5' β-OH	H
Me	OMe	OH	H	7'-F	5' β-OH	H
Me	OMe	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5' β-OH	H
Me	OMe	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5' β-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	5' α-OH	5' β-Me
Me	OMe	OH	H	7'-F	5' α-OH	5' β-Me
Me	OMe	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5' α-OH	5' β-Me
Me	OMe	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5' α-OH	5' β-Me
Me	OMe	OH	H	H	5' β-OH	5' α-Me
Me	OMe	OH	H	7'-F	5' β-OH	5' α-Me
Me	OMe	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5' β-OH	5' α-Me
Me	OMe	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5' β-OH	5' α-Me
Me	OMe	OH	H	H	4'-オキソ	
Me	OMe	OH	H	7'-F	4'-オキソ	
Me	OMe	OH	H	H	5'-オキソ	
Me	OMe	OH	H	7'-F	5'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	6'-OH	H	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	6'-OH	7'-F	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	6'-OH	7'-Me	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	H	H	H

10

20

30

40

【 0 0 4 9 】

【 表 2 1 】

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-Me	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	7'-OH	8'-NH <sub>2</sub>	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	8'-OH	H	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	8'-OH	7'-F	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	4' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	7'-F	4' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	4' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	4' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	4' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	7'-F	4' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	4' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	4' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	5' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	7'-F	5' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5' $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	5' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	7'-F	5' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5' $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	5' $\alpha$ -OH	5' $\beta$ -Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	7'-F	5' $\alpha$ -OH	5' $\beta$ -Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5' $\alpha$ -OH	5' $\beta$ -Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5' $\alpha$ -OH	5' $\beta$ -Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	5' $\beta$ -OH	5' $\alpha$ -Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	7'-F	5' $\beta$ -OH	5' $\alpha$ -Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	6'-OH	7'-CO <sub>2</sub> Et	5' $\beta$ -OH	5' $\alpha$ -Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	6'-Me	8'-NH <sub>2</sub>	5' $\beta$ -OH	5' $\alpha$ -Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	4'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	7'-F	4'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	5'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	7'-F	5'-オキソ	

10

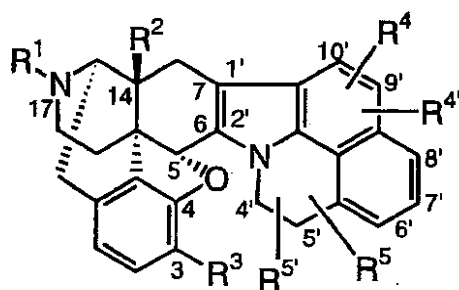
20

## 【 0 0 5 0 】

本発明の化合物には、一般式 ( I ) において R<sup>4</sup> と R<sup>5</sup> が結合して縮合環となるものも含まれ、下記一般式 ( I C )

30

## 【 化 8 】



( I C )

40

[ 式中 R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>5'</sup> は前記の定義に同じ ] で示される化合物も包含される。

## 【 0 0 5 1 】

一般式 ( I C ) で示される化合物の具体例を表 2 2 から表 2 5 に示す。

## 【 0 0 5 2 】

## 【 表 2 2 】



R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Me	OH	OH	9'-OH	H	H	H
Me	OH	OH	9'-OH	10'-F	H	H
Me	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
Me	OH	OH	10'-OH	H	H	H
Me	OH	OH	10'-OH	9'-Me	H	H
Me	OH	OH	10'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	H	H
Me	OH	OH	H	H	4' α-OH	H
Me	OH	OH	H	9'-F	4' α-OH	H
Me	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	4' α-OH	H
Me	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	4' α-OH	H
Me	OH	OH	H	H	4' β-OH	H
Me	OH	OH	H	9'-F	4' β-OH	H
Me	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	4' β-OH	H
Me	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	4' β-OH	H
Me	OH	OH	H	H	5' α-OH	H
Me	OH	OH	H	9'-F	5' α-OH	H
Me	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5' α-OH	H
Me	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5' α-OH	H
Me	OH	OH	H	H	5' β-OH	H
Me	OH	OH	H	9'-F	5' β-OH	H
Me	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5' β-OH	H
Me	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5' β-OH	H
Me	OH	OH	H	H	5' α-OH	5' β-Me
Me	OH	OH	H	9'-F	5' α-OH	5' β-Me
Me	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5' α-OH	5' β-Me
Me	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5' α-OH	5' β-Me
Me	OH	OH	H	H	5' β-OH	5' α-Me
Me	OH	OH	H	9'-F	5' β-OH	5' α-Me
Me	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5' β-OH	5' α-Me
Me	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5' β-OH	5' α-Me
Me	OH	OH	H	H	4'-オキソ	
Me	OH	OH	H	9'-F	4'-オキソ	
Me	OH	OH	H	H	5'-オキソ	
Me	OH	OH	H	9'-F	5'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	H	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	10'-F	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	10'-OH	H	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	10'-OH	9'-Me	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	10'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	H	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	4' α-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	9'-F	4' α-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	4' α-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	4' α-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	4' β-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	9'-F	4' β-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	4' β-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	4' β-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	5' α-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	9'-F	5' α-OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5' α-OH	H

10

20

30

40

【 0 0 5 3 】

【 表 2 3 】

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5'- $\alpha$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	5'- $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	9'-F	5'- $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5'- $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5'- $\beta$ -OH	H
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	5'- $\alpha$ -OH	5'- $\beta$ -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	9'-F	5'- $\alpha$ -OH	5'- $\beta$ -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5'- $\alpha$ -OH	5'- $\beta$ -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5'- $\alpha$ -OH	5'- $\beta$ -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	5'- $\beta$ -OH	5'- $\alpha$ -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	9'-F	5'- $\beta$ -OH	5'- $\alpha$ -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5'- $\beta$ -OH	5'- $\alpha$ -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5'- $\beta$ -OH	5'- $\alpha$ -Me
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	4'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	9'-F	4'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	H	5'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OH	OH	H	9'-F	5'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	10'-F	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	10'-OH	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	10'-OH	9'-Me	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	10'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	4'- $\alpha$ -OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	9'-F	4'- $\alpha$ -OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	4'- $\alpha$ -OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	4'- $\alpha$ -OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	4'- $\beta$ -OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	9'-F	4'- $\beta$ -OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	4'- $\beta$ -OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	4'- $\beta$ -OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	5'- $\alpha$ -OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	9'-F	5'- $\alpha$ -OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5'- $\alpha$ -OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5'- $\alpha$ -OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	5'- $\beta$ -OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	9'-F	5'- $\beta$ -OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5'- $\beta$ -OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5'- $\beta$ -OH	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	5'- $\alpha$ -OH	5'- $\beta$ -Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	9'-F	5'- $\alpha$ -OH	5'- $\beta$ -Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5'- $\alpha$ -OH	5'- $\beta$ -Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5'- $\alpha$ -OH	5'- $\beta$ -Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	5'- $\beta$ -OH	5'- $\alpha$ -Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	9'-F	5'- $\beta$ -OH	5'- $\alpha$ -Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5'- $\beta$ -OH	5'- $\alpha$ -Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5'- $\beta$ -OH	5'- $\alpha$ -Me
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	4'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	9'-F	4'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	H	5'-オキソ	
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	OH	OH	H	9'-F	5'-オキソ	

10

20

30

40

【 0 0 5 4 】

【 表 2 4 】

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
Me	OMe	OH	9'-OH	H	H	H
Me	OMe	OH	9'-OH	10'-F	H	H
Me	OMe	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
Me	OMe	OH	10'-OH	H	H	H
Me	OMe	OH	10'-OH	9'-Me	H	H
Me	OMe	OH	10'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	H	H
Me	OMe	OH	H	H	4' α-OH	H
Me	OMe	OH	H	9'-F	4' α-OH	H
Me	OMe	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	4' α-OH	H
Me	OMe	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	4' α-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	4' β-OH	H
Me	OMe	OH	H	9'-F	4' β-OH	H
Me	OMe	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	4' β-OH	H
Me	OMe	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	4' β-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	5' α-OH	H
Me	OMe	OH	H	9'-F	5' α-OH	H
Me	OMe	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5' α-OH	H
Me	OMe	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5' α-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	5' β-OH	H
Me	OMe	OH	H	9'-F	5' β-OH	H
Me	OMe	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5' β-OH	H
Me	OMe	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5' β-OH	H
Me	OMe	OH	H	H	5' α-OH	5' β-Me
Me	OMe	OH	H	9'-F	5' α-OH	5' β-Me
Me	OMe	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5' α-OH	5' β-Me
Me	OMe	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5' α-OH	5' β-Me
Me	OMe	OH	H	H	5' β-OH	5' α-Me
Me	OMe	OH	H	9'-F	5' β-OH	5' α-Me
Me	OMe	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5' β-OH	5' α-Me
Me	OMe	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5' β-OH	5' α-Me
Me	OMe	OH	H	H	4'-オキソ	
Me	OMe	OH	H	9'-F	4'-オキソ	
Me	OMe	OH	H	H	5'-オキソ	
Me	OMe	OH	H	9'-F	5'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	H	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	10'-F	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	10'-OH	H	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	10'-OH	9'-Me	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	10'-OH	9'-NH <sub>2</sub>	H	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	4' α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	9'-F	4' α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	4' α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	4' α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	4' β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	9'-F	4' β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	4' β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	4' β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	5' α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	9'-F	5' α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5' α-OH	H

10

20

30

40

【 0 0 5 5 】

【 表 2 5 】

R1	R2	R3	R4	R4'	R5	R5'
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5'-α-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	5'-β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	9'-F	5'-β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5'-β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5'-β-OH	H
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	5'-α-OH	5'-β-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	9'-F	5'-α-OH	5'-β-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5'-α-OH	5'-β-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5'-α-OH	5'-β-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	5'-β-OH	5'-α-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	9'-F	5'-β-OH	5'-α-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-OH	10'-CO <sub>2</sub> Et	5'-β-OH	5'-α-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	9'-Me	10'-NH <sub>2</sub>	5'-β-OH	5'-α-Me
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	4'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	9'-F	4'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	H	5'-オキソ	
シクロプロピルメチル	OMe	OH	H	9'-F	5'-オキソ	

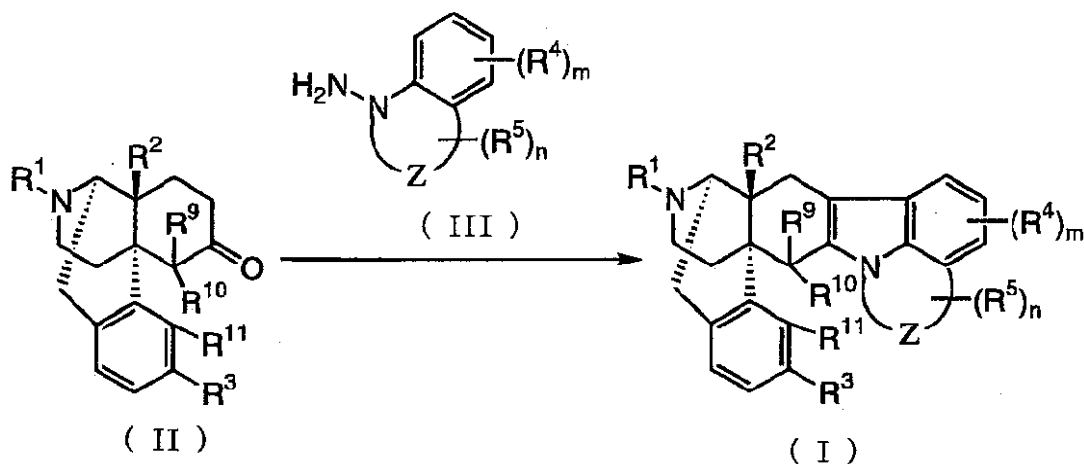
10

本発明の一般式 ( I ) で示される化合物は、具体的にはスキーム 1 の方法によって製造することができる。

【 0 0 5 6 】

【 化 9 】

20



30

スキーム 1

【 0 0 5 7 】

すなわち、一般式 ( I I ) [ 式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および  $R^{11}$  は一般式 ( I ) の定義に同じ ] で示されるモルヒナン誘導体を、一般式 ( I I I ) [ 式中 - Z -、m、n、 $R^4$ 、および  $R^5$  は一般式 ( I ) の定義に同じ ] で示されるヒドラジン誘導体と溶媒中酸触媒と共に反応させることによって得られる。

40

【 0 0 5 8 】

用いる溶媒としては、メタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール等のアルコール系溶媒、DMF、DMSO等の非プロトン性双極性溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2 - ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、酢酸、プロピオン酸等の溶媒として使用可能な有機酸等をあげることができるが、中でもメタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール等のアルコール系溶媒、DMF、DMSO等の非プロトン性双極性溶媒、酢酸、プロピオン酸等の

50

溶媒として使用可能な有機酸等が好ましく用いられ、特にメタノール、エタノール、DMF、酢酸が好ましく用いられる。

【0059】

用いる酸触媒としては、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等の無機酸、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、カンファースルホン酸等の有機スルホン酸、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、フタル酸等の有機カルボン酸（ただし、有機カルボン酸のみでは速やかに反応が進行しないことがあるが、その場合は適宜強酸を共触媒として添加するとよい）、酸性イオン交換樹脂等をあげることができるが、中でも、塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酸性イオン交換樹脂が好ましく用いられる。また、用いる酸の量としては、系中に存在する全塩基量に対して1から30当量、好ましくは1から10当量が用いられる。さらに、それらの酸の添加は、あらかじめ塩基成分を塩化しておく方法でも、また反応混合液に所望の量を加える方法でも行うことができる。反応温度としては0～300の範囲が考えられ、中でも0～170が好ましく、特に25～120が好ましい。

10

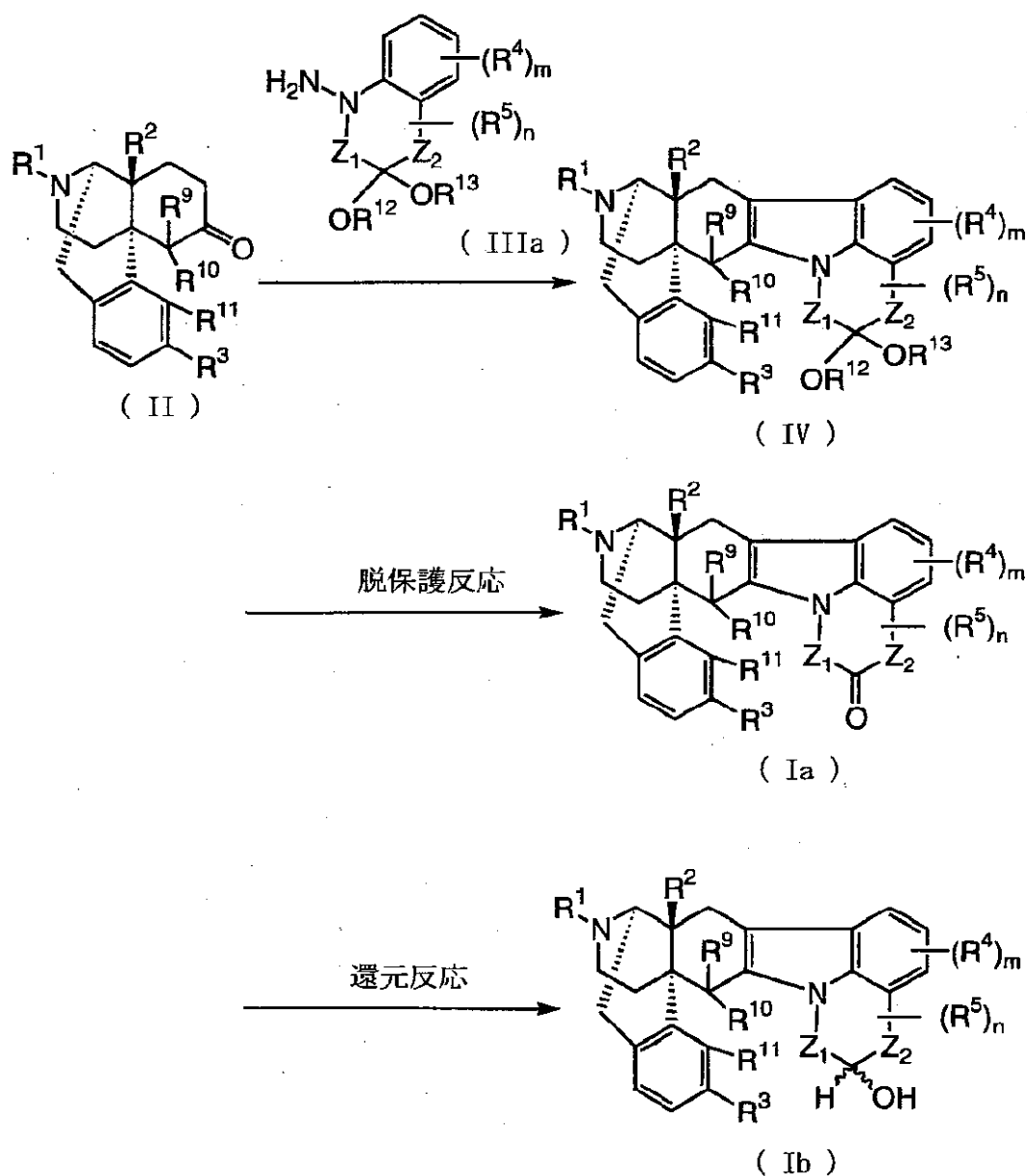
【0060】

本発明の一般式(I)の化合物のうち、2個の $R^5$ が同一の炭素原子に結合してオキソである一般式(Ia) [式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、およびmは一般式(I)の定義に同じであり、nは0から8の整数を表し、 $-Z_1-$ 、 $-Z_2-$ は炭素数0から4の炭素原子からなる架橋（ただし $-Z_1-$ 、 $-Z_2-$ の架橋炭素の総数は1以上4以下）を表す]で示される化合物、および、1個の $R^5$ がヒドロキシである一般式(Ib) [式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $-Z_1-$ 、 $-Z_2-$ 、m、およびnは前記の定義に同じ]で示される化合物は、スキーム2の方法によっても製造することができる。

20

【0061】

【化10】



スキーム2

## 【0062】

すなわち、一般式(II) [式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ は前記の定義に同じ]で示されるモルヒナン誘導体を、一般式(IIIa) [式中、 $-Z_1-$ 、 $-Z_2-$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ は前記の定義に同じであり、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ はカルボニル基の保護基を表し、ともにメチル、アセチル、または、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ が結合して、1,3-ジオキサラン環、1,3-ジオキサン環を形成しても良い]で示されるヒドラジン誘導体と、前記スキーム1と同様な反応条件で反応させることによって、一般式(V) [式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-Z_1-$ 、および $-Z_2-$ は前記の定義に同じ]で示される化合物へ変換し、つづいて、一般的に行われるカルボニル基の脱保護を実施することによって、化合物(Ia)を得ることができる。脱保護は、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ がともにメチルのとき、および $R^{12}$ 、 $R^{13}$ が結合して1,3-ジオキサラン環、または1,3-ジオキサン環を形成しているときは、例えば、水、またはアセトンの共存下に溶媒中酸触媒と共に反応させることによって行うことができる。また、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ がともにアセチルのときは、脱保護は溶媒中塩基を作用させることによって行うことができる。

## 【 0 0 6 3 】

化合物 ( I b ) は、前記で得られた化合物 ( I a ) に対して、溶媒中で一般的に用いられている還元剤を作用させて、カルボニル基をヒドロキシ基に変換することにより製造することができる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、L S - セレクトライド等が挙げられる。ここで ( I b ) は、 $\alpha$  - ヒドロキシ体と  $\beta$  - ヒドロキシ体の混合物として得られる可能性があるが、両者はクロマトグラフィー、あるいは再結晶などで分割することができる。

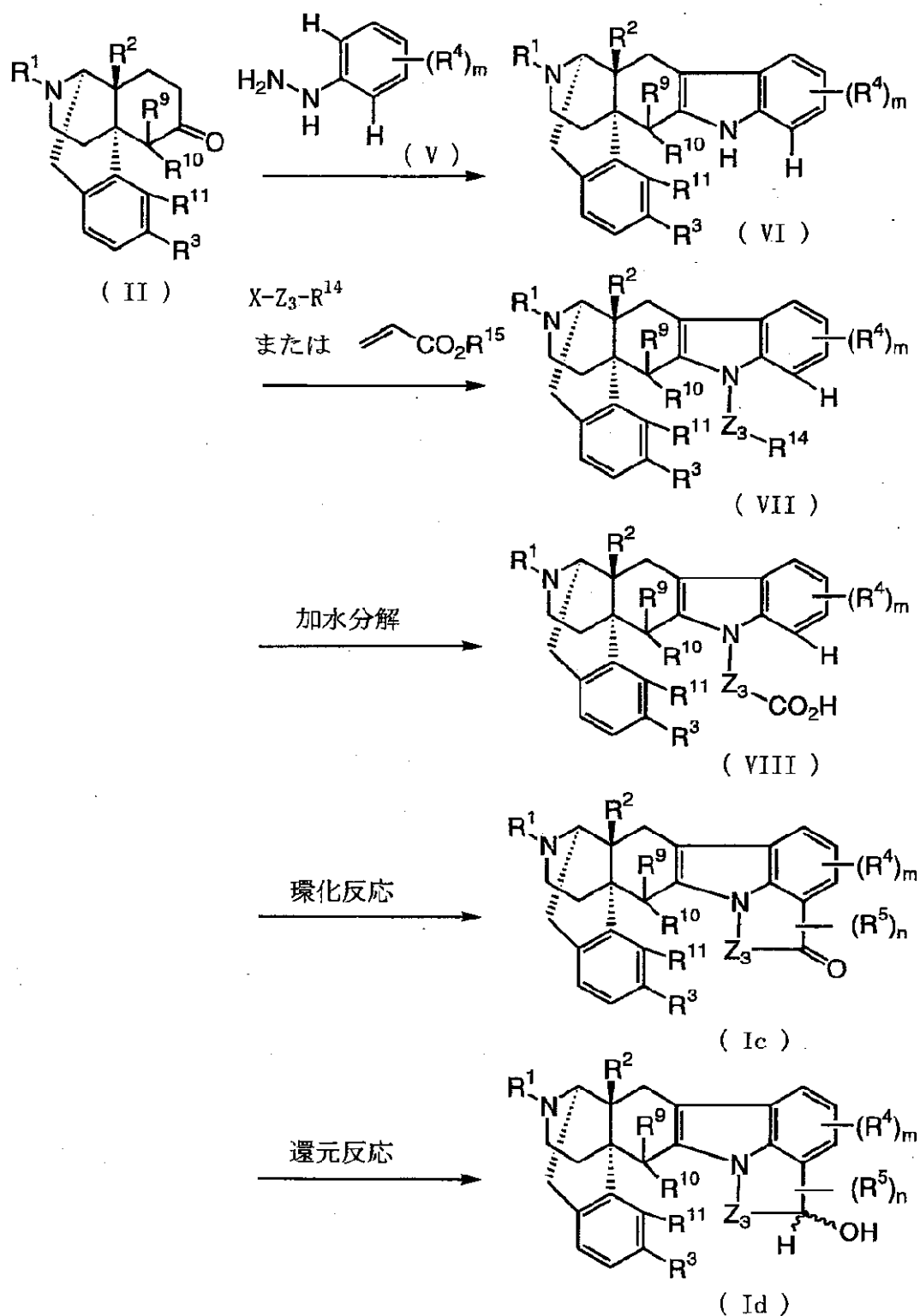
## 【 0 0 6 4 】

本発明の一般式 ( I ) の化合物のうち、2 個の  $R^5$  がインドールのベンゼン環に隣接する炭素原子に結合してオキソである一般式 ( I c ) [ 式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、および  $m$  は一般式 ( I ) の定義に同じであり、 $n$  は 0 から 8 の整数を表し、 $-Z_3-$  は炭素数 1 から 4 の炭素架橋を表す ] に示される化合物、および、インドールのベンゼン環に隣接する炭素原子に結合した 1 個の  $R^5$  がヒドロキシである一般式 ( I d ) [ 式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $m$ 、 $n$ 、および  $-Z_3-$  は前記の定義に同じ ] に示される化合物はスキーム 3 の方法によっても製造することができる。

10

## 【 0 0 6 5 】

## 【 化 1 1 】



スキーム3

## 【0066】

すなわち、まず、一般式(II)〔式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および $R^{11}$ は前記の定義に同じ〕で示されるモルヒナン誘導体を、一般式(V)〔式中 $m$ 、および $R^4$ は前記の定義に同じ〕で示されるヒドラジン誘導体と、前記スキーム1と同様な反応条件で反応させることによって、一般式(VI)〔式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $m$ は前記の定義に同じ〕で示される化合物が製造できる。

## 【0067】

10

20

30

40

50



一般式 (V I I) [式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $-Z_3-$ 、および  $m$  は前記の定義に同じであり、 $R^{14}$  はニトリル、または  $CO_2 R^{15}$  ( $R^{15}$  は炭素数 1 から 5 のアルキル) を表す] で示される化合物は、化合物 (V I) に対して、一般的に行われるアミノ基のアルキル化反応を実施することによって合成することができる。例えば、アルキル化反応として、 $X-Z_3-R^{14}$  [式中  $R^{14}$  は前記の定義に同じであり、 $-Z_3-$  は  $n$  個の  $R^5$  で置換されていてもよい炭素数 1 から 4 の炭素架橋であり、 $X$  は塩素、臭素、ヨウ素、 $TsO$ 、または  $MsO$  を表す] で示されるアルキル化剤、またはアクリル酸エステル [ $CH_2=CH-CO_2 R^{15}$  ( $R^{15}$  は前記の定義に同じ)] と、溶媒中塩基と共に反応させる方法が挙げられる。これらの反応では、テトラブチルアンモニウムクロリド、トリエチルベンジルアンモニウムクロリド等の相間移動触媒を添加することによって、反応時間を短縮させることができる。

10

#### 【0068】

一般式 (V I I) で示される化合物の  $R^{14}$  は、ニトリル、またはエステルの加水分解反応を実施することにより、カルボン酸へと変換することができ、一般式 (V I I I) [式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $-Z_3-$ 、および  $m$  は前記の定義に同じ] で示される化合物が得られる。

化合物 (V I I I) の環化反応によって、化合物 (I c) を製造することができる。環化は、一般的に用いられるフリーデル-クラフツアシル化反応を用いることにより実施することができ、例えば以下に示す二つの方法が挙げられる。すなわち、(1) 化合物 (V I I I) に対し、メタンスルホン酸および五酸化リンを作用させる方法、あるいは、(2) 化合物 (V I I I) のカルボキシル基をオキサリルクロリド、あるいは塩化チオニル等で酸クロリドへ変換した後、塩化アルミニウム等の酸を作用させる方法などが挙げられる。

20

#### 【0069】

さらに、化合物 (I c) に対して、溶媒中で一般的に用いられている還元剤を作用させて、カルボニル基をヒドロキシ基に変換することにより、化合物 (I d) を製造することができる。還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、 $LS$ -セレクトライド等が挙げられる。ここで (I d) は、  
 - ヒドロキシ体と - ヒドロキシ体の混合物として得られる可能性があるが、両者はクロマトグラフィー、あるいは再結晶などで分割することができる。

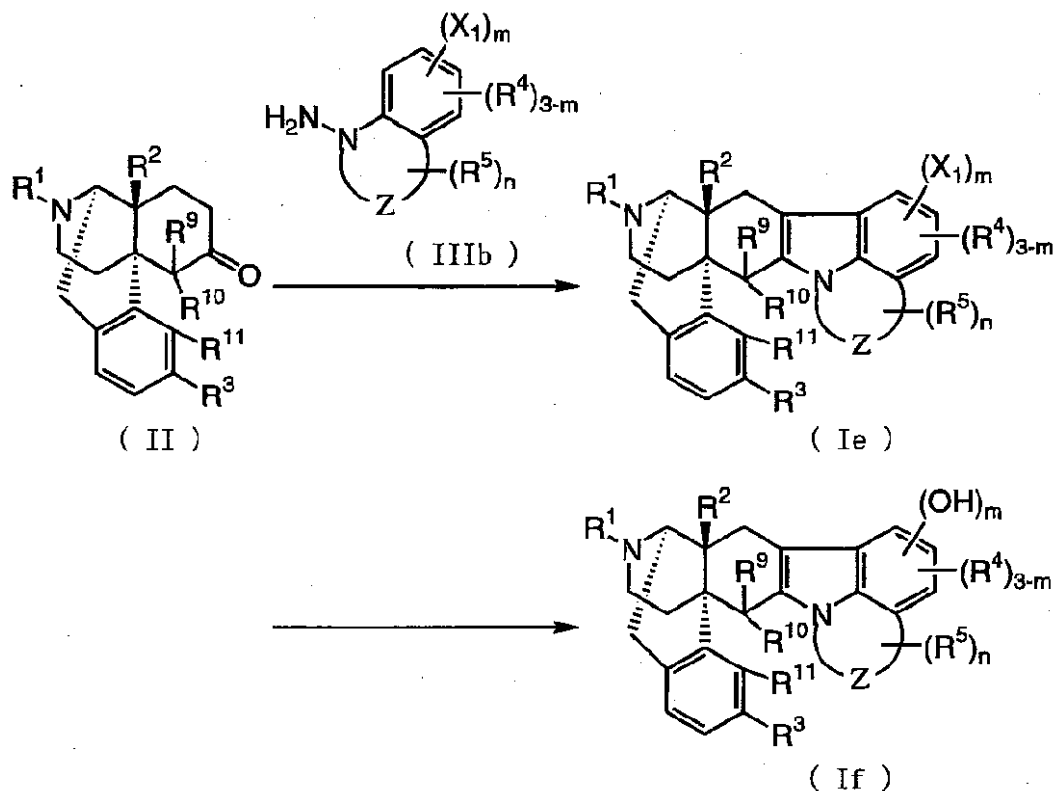
#### 【0070】

本発明の一般式 (I) の化合物のうち、 $m$  個の  $R^4$  のうち少なくとも 1 個がヒドロキシである一般式 (I f) [式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$  および  $n$  は一般式 (I) の定義に同じであり、 $R^4$  は一般式 (I) の定義に同じか水素であり、 $-Z-$  は炭素数 2 から 5 の炭素原子からなる架橋を表し、 $m$  は 1 から 3 の整数を表す] で示される化合物は、スキーム 4 の方法によっても製造することができる。

30

#### 【0071】

#### 【化12】



スキーム 4

## 【0072】

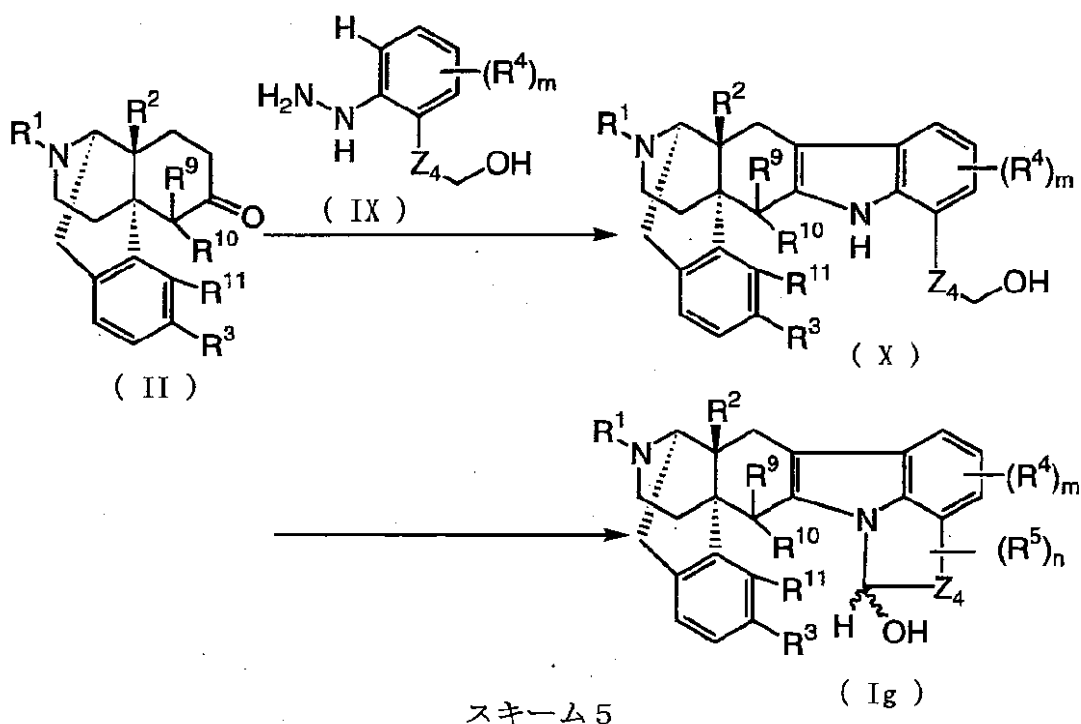
すなわち、一般式 (II) [式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および  $R^{11}$  は前記の定義に同じ] で示されるモルヒナン誘導体を、一般式 (IIIb) [式中、 $-Z-$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $R^4$ 、および  $R^5$  は前記の定義に同じであり、 $X_1$  はメトキシ、または臭素を表す] で示されるヒドラジン誘導体と、前記スキーム 1 と同様な反応条件で反応させることによって、一般式 (Ie) [式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $-Z-$ 、 $X_1$  は前記の定義に同じ] で示される化合物を合成し、つづいて、化合物 (Ie) の  $X_1$  をヒドロキシ基に変換することによって、化合物 (If) を製造することができる。 $X_1$  のヒドロキシ基への変換方法としては、 $X_1$  がメトキシの場合、化合物 (Ie) に対して、ジメチルホルムアミド等の溶媒中で  $CH_3(CH_2)_2SK$  等の塩基を作用させる方法、あるいは、ジクロロメタン等の溶媒中で  $BBr_3$  等の酸を作用させる方法が挙げられる。 $X_1$  が臭素の場合、 $X_1$  のヒドロキシ基への変換方法としては、化合物 (Ie) に対して、THF 等の溶媒中で  $n$ -ブチルリチウム等の有機リチウム化合物を作用させて  $X_1$  をリチウムに変換した後、これをニトロベンゼン等で酸化することによりヒドロキシに変換する方法が挙げられる。

## 【0073】

本発明の一般式 (I) の化合物のうち、窒素原子に隣接する炭素原子に結合した 1 個の  $R^5$  がヒドロキシである一般式 (Ig) [式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、および  $R^{11}$  は一般式 (I) の定義に同じであり、 $-Z_4-$  は炭素数 1 から 4 の炭素原子からなる架橋を表し、 $m$  は 0 から 3 の整数を表し、 $n$  は 0 から 8 の整数を表す] で示される化合物は、スキーム 5 の方法によっても製造することができる。

## 【0074】

## 【化 13】



10

20

## 【0075】

すなわち、まず、一般式(II) [式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、およびR<sup>11</sup>は前記の定義に同じ]で示されるモルヒナン誘導体を、一般式(IX) [式中m、およびR<sup>4</sup>は前記の定義に同じであり、-Z<sub>4</sub>-はn個のR<sup>5</sup>で置換されていてもよい炭素数1から4の炭素架橋を表す]で示されるヒドラジン誘導体と、前記スキーム1と同様な反応条件で反応させることによって、一般式(X) [式中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、-Z-、m、nは前記の定義に同じ]で示される化合物を合成することができる。つづいて、化合物(X)のヒドロキシ基を酸化してアルデヒド基へと変換すると、環化反応が進行し、化合物(Ig)を得ることができる。酸化反応としてはSwern酸化が好ましく用いられる。ここで化合物(Ig)は、-ヒドロキシ体と-ヒドロキシ体の混合物として得られる可能性があるが、両者はクロマトグラフィー、あるいは再結晶などで分割することができる。

30

## 【0076】

一般式(I)で表される本発明のインドール誘導体は医薬として有用であり、具体的にはオピオイド受容体作用薬、すなわちオピオイド受容体作動薬あるいはオピオイド受容体拮抗薬として利用できる。本発明の化合物は、オピオイド受容体に選択的に作用することから、薬物依存、中枢抑制、便秘、呼吸抑制、薬物嫌悪性、精神作用などのμ、または受容体に起因する副作用を示さない、鎮痛薬、鎮咳薬、免疫抑制薬および脳細胞保護薬などの薬剤として利用できる可能性がある。

40

## 【0077】

本発明の化合物を鎮痛薬、鎮咳薬、免疫抑制薬、脳細胞保護薬などの薬剤として臨床で使用する際には、薬剤はフリーの塩基またはその塩自体でもよく、また賦形剤、安定化剤、保存剤、緩衝剤、溶解補助剤、乳化剤、希釈剤、等張化剤などの添加剤が適宜混合されていてもよい。投与形態としては、錠剤・カプセル剤・顆粒剤・散剤・シロップ剤などによる経口剤、注射剤・坐剤・液剤などによる非経口剤、あるいは軟膏剤・クリーム剤・貼付剤などによる局所投与等を挙げることができる。本発明の鎮痛薬、鎮咳薬、免疫抑制薬お

50

よび脳細胞保護薬など 受容体を介する薬剤は上記有効成分を0.00001～90重量%、より好ましくは0.0001～70重量%含有することが望ましい。その使用量は症状、年齢、体重、投与方法等に応じて適宜選択されるが、成人に対して、注射剤の場合、有効成分量として1日0.1μg～1g、経口剤の場合1μg～10gであり、それぞれ1回または数回に分けて投与することができる。

【0078】

【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

【実施例1】

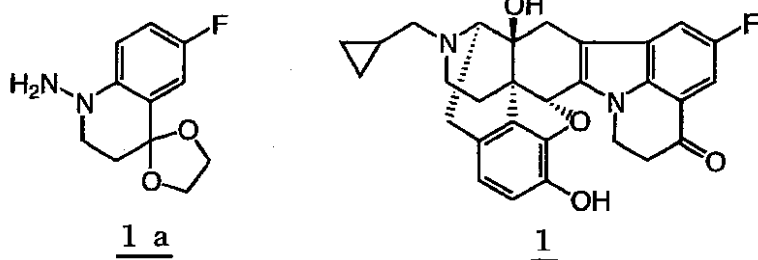
17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-8'-フルオロ-6'-オキソ-5',6'-ジヒドロ-4'H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリノ[2',1':6,7]モルヒナン-3,14-ジオール 1

【0079】

ナルトレキソン安息香酸塩(4.33 g、14.4 mmol)、1-アミノ-4-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-6-フルオロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン 1a (3.3 g、1当量)を酢酸(60 mL)中で混合し、室温で15時間攪拌した。反応終了後、反応液を、0℃に冷却したクロロホルム(300 mL)と10%水酸化ナトリウム水溶液(500 mL)の混液に滴下した。有機層を分離し、水層をクロロホルム(200 mL×5)で抽出した。有機層を集めて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた粗生成物には6'位のケタールがはずれたケトン体が含まれており、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(富士シリシア社製DM1020、60 g;クロロホルム/メタノール=50/1 30/1)で精製して目的物640 mgを得た。

【0080】

【化14】



【0081】

【実施例2-3】

17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-8'-フルオロ-5',6'-ジヒドロ-4'H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリノ[2',1':6,7]モルヒナン-3,6'-トリオール 2・安息香酸塩、17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-8'-フルオロ-5',6'-ジヒドロ-4'H-ピロロ[3,2,1-ij]キノリノ[2',1':6,7]モルヒナン-3,6'-トリオール 3・メタンスルホン酸塩

【0082】

17-シクロプロピルメチル-4,5-エポキシ-3-メトキシ-6-オキソモルヒナン-14-オール 2a (17 g、47.8 mmol)、4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(1.8 g、1当量)、メタンスルホン酸(4.6 g、1当量)をエタノール(220 mL)中で混合し、14時間加熱還流した。放冷後、10%水酸化ナトリウム水溶液(60 mL)を加え、析出した沈殿物を濾過により採取した。得られた粗生成物をテトラヒドロフラン(150 mL)とエタノール(200 mL)の混合溶媒から再結晶させて精製し、17-シクロプロピルメチル-6,7-ジデヒドロ-4,5-エポキシ-5'-フルオロ-3-メトキシ-インドロ

[ 2' , 3' : 6 , 7 ] モルヒナン - 14 - オール 2 b を得た (18 g、収率90%)。

【 0083 】

2 b (5.5 mg、12.7 mmol)、3 - プロモプロピオニトリル (3.4 g、2当量) をベンゼン中 (80 mL) で混合し、これに水酸化ナトリウム (13 g、25当量) を蒸留水 (14 g) に溶解させて加えた。テトラブチルアンモニウムクロリド (1.8 g、0.5当量) を加え、1時間加熱還流した。放冷後、蒸留水 (100 mL) を加え、分液し、クロロホルム (100 mL × 3) で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得られた粗生成物をメタノールから再結晶させて精製することにより、1' - (2 - シアノエチル) - 17 - シクロプロピルメチル - 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 5' - フルオロ - 3 - メトキシ - インドロ [ 2' , 3' : 6 , 7 ] モルヒナン - 14 - オール 2 c を得た (5.7 g、収率91%)。

10

【 0084 】

2 c (5.7 g)、水酸化ナトリウム (9.2 g) をテトラヒドロフラン (200 mL)、エタノール (100 mL)、蒸留水 (50 mL) の混液中で混合し、85 ° で44時間撹拌した。放冷後、反応液を酢酸エチル (300 mL) と飽和食塩水 (100 mL) の混液に加え、分液し、有機層を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することにより、1' - (2 - カルボキシエチル) - 17 - シクロプロピルメチル - 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 5' - フルオロ - 3 - メトキシ - インドロ [ 2' , 3' : 6 , 7 ] モルヒナン - 14 - オール 2 d を得た (定量的)。

【 0085 】

20

2 d (1 g、1.64 mmol) を無水ジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、二塩化オキサリル (0.5 mL、2.5当量) をゆっくり滴下し、30分間室温で撹拌した。ジメチルホルムアミド (0.01 mL) を加え、10分間室温で撹拌した後、反応溶液を濃縮した。ニトロベンゼン (10 mL)、無水塩化アルミニウム (547 mg、2.5当量) を加え、30分間撹拌した。反応終了後、蒸留水 (1 mL) をゆっくり滴下し、反応溶液をクロロホルム (100 mL) と飽和重曹水 (100 mL) の混液に加え、分液し、有機層をセライト濾過した。この溶液に蒸留水 (100 mL) を加え、分液し、クロロホルム (100 mL × 3) で抽出した。これを濃縮した後、酢酸エチル (200 mL)、メタンスルホン酸 (236 mg) を加え、分液した。有機層を蒸留水で逆抽出した後、酢酸エチル (300 mL)、飽和重曹水を加えてアルカリ性とした。分液し、水層を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、17 - シクロプロピルメチル - 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 8' - フルオロ - 3 - メトキシ - 6' - オキシ - 5' , 6' - ジヒドロ - 4' H - ピロロ [ 3 , 2 , 1 - i j ] キノリノ [ 2' , 1' : 6 , 7 ] モルヒナン - 14 - オール 2 e を得た (690 mg、収率84%)。

30

【 0086 】

2 e (11.7 g、23.4 mmol) をテトラヒドロフラン (50 mL)、メタノール (150 mL) に溶解し、0 ° で水素化ホウ素ナトリウム (2.7 g、3当量) を加えた。30分間撹拌した後、蒸留水 (200 mL)、クロロホルム (400 mL) を加えて分液し、クロロホルム (200 mL × 1) で抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して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 (メルク社製シリカゲル7734、600 g; クロロホルム/メタノール = 70/1 (20/1)) で精製して、低極性成分 (17 - シクロプロピルメチル - 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 8' - フルオロ - 3 - メトキシ - 5' , 6' - ジヒドロ - 4' H - ピロロ [ 3 , 2 , 1 - i j ] キノリノ [ 2' , 1' : 6 , 7 ] モルヒナン - 6' , 14 - ジオール 2 f) 4.7 g と高極性成分 (17 - シクロプロピルメチル - 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 8' - フルオロ - 3 - メトキシ - 5' , 6' - ジヒドロ - 4' H - ピロロ [ 3 , 2 , 1 - i j ] キノリノ [ 2' , 1' : 6 , 7 ] モルヒナン - 6' , 14 - ジオール 3 f) 2.9 g を得た。

40

【 0087 】

2 f (4.7 g、9.3 mmol)、n - プロパンチオール (5.1 mL、6当量) をジメチルホルムアミド (70 mL) 中で混合し、これにカリウム t - ブトキシド (5.7 g、5当量) を加え、135

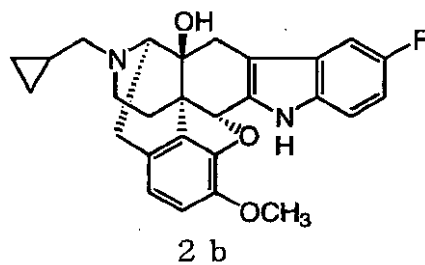
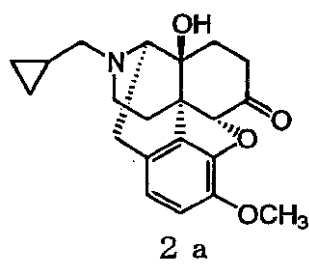
50

で2.5時間撹拌した。放冷後、反応溶液をトルエン（200 mL）と蒸留水（200 mL）の混合液中に移し、これにメタンスルホン酸（5 g）を加え撹拌した後、水層がアルカリ性になるまで飽和重曹水を加えた。分液し、トルエンで抽出（200 mL×3）し、有機層を蒸留水（200 mL×2）で洗滌した。硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得られた粗生成物を再結晶（THF）により精製し、目的物のフリー体3.47 gを得た。これを酢酸エチルに溶解し、安息香酸（1当量）の酢酸エチル溶液を加え、溶媒を留去した。これをエーテルに懸濁して濾取し、目的物 2・安息香酸塩を得た。また、原料として、2 fの替わりに3 fを用いることにより3を得た。これをメタンスルホン酸塩とし、目的物 3・メタンスルホン酸塩を得た。

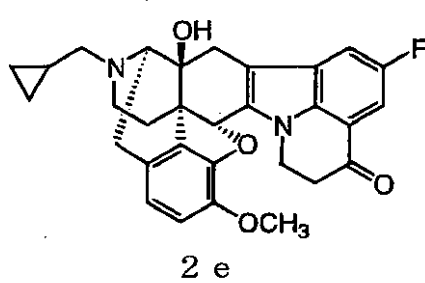
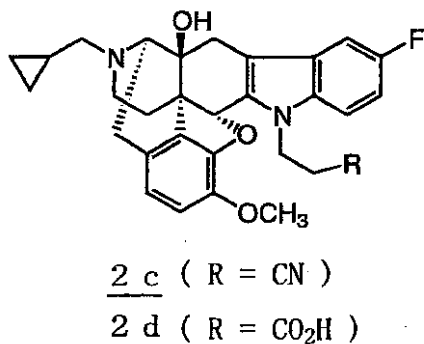
【 0 0 8 8 】

10

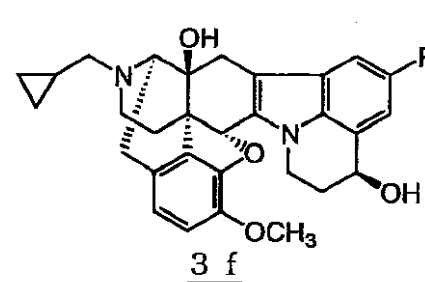
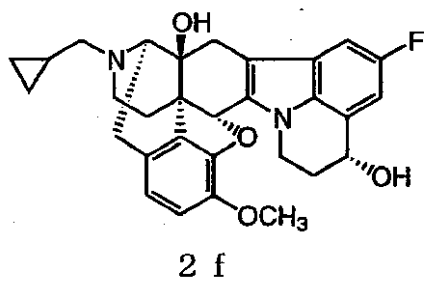
【 化 1 5 】



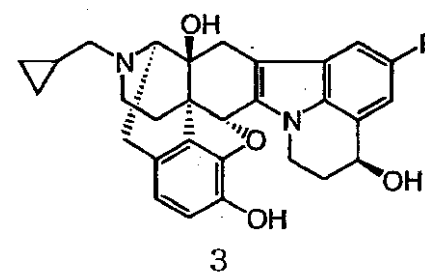
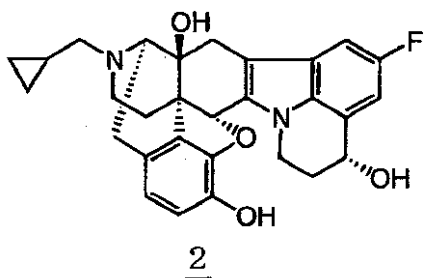
20



30



40



【 0 0 8 9 】

[ 実施例 4 - 5 ]

17 - アリル - 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 8 ' - フルオロ - 5 ' , 6 ' - ジヒドロ - 4 ' H - ピロロ [ 3 , 2 , 1 - i j ] キノリノ [ 2 ' , 1 ' : 6 , 7 ] モルヒナ

50

ン - 3 , 6 ' , 14 - トリオール 4、17 - アリル - 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5  
 - エポキシ - 8 ' - フルオロ - 5 ' , 6 ' - ジヒドロ - 4 ' H - ピロロ [ 3 , 2 , 1 - i j ]  
 キノリノ [ 2 ' , 1 ' : 6 , 7 ] モルヒナン - 3 , 6 ' , 14 - トリオール 5  
 【 0090 】

実施例 2 - 3 に記載の方法に準じて目的物を合成した。原料として、17 - アリル - 4 ,  
 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 6 - オキシモルヒナン - 14 - オール 4 a と 4 - フル  
 オロフェニルヒドラジン塩酸塩を用いて、17 - アリル - 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5  
 - エポキシ - 5 ' - フルオロ - 3 - メトキシ - インドロ [ 2 ' , 3 ' : 6 , 7 ] モルヒナ  
 ン - 14 - オール 4 b を得た。

【 0091 】

4 b ( 17.8 g、41.2 mmol )、アクリル酸エチル ( 10 g、2 当量 )、テトラブチルアンモ  
 ニウムクロリド ( 16 g、0.5 当量 )、炭酸カリウム ( 17 g、3 当量 ) をアセトニトリル ( 45  
 0 mL ) 中で混合し、3 時間加熱還流した。放冷後、不溶物を濾過により分離し、濾液を濃  
 縮した。クロロホルム ( 350 mL ) に溶解後、蒸留水 ( 250 mL ) を加えて分液し、無水硫酸  
 マグネシウムを加えて乾燥後、濃縮することにより、17 - アリル - 6 , 7 - ジデヒドロ  
 - 4 , 5 - エポキシ - 1 ' ( エトキシカルボニルエチル ) - 5 ' - フルオロ - 3 - メト  
 キシ - インドロ [ 2 ' , 3 ' : 6 , 7 ] モルヒナン - 14 - オール 4 c を得た。

4 c ( 2.2 g ) に水酸化ナトリウムを作用させて加水分解することにより、1' - ( 2 - カ  
 ルボキシエチル ) - 17 - アリル - 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 5 ' - フ  
 ルオロ - 3 - メトキシ - インドロ [ 2 ' , 3 ' : 6 , 7 ] モルヒナン - 14 - オール 4  
d を得た。

【 0092 】

4 d に二塩化オキサリルを作用させた後、塩化アルミニウムを作用させることにより、1  
 7 - アリル - 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 8 ' - フルオロ - 6 ' - オキシ  
 - 3 - メトキシ - 5 ' , 6 ' - ジヒドロ - 4 ' H - ピロロ [ 3 , 2 , 1 - i j ] キノリノ [ 2 ' , 1 ' : 6 , 7 ]  
 モルヒナン - 14 - オール 4 e を得た。

【 0093 】

4 e に水素化ホウ素ナトリウムを作用させて還元することにより、17 - アリル - 6 , 7  
 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 8 ' - フルオロ - 3 - メトキシ - 5 ' , 6 ' - ジヒド  
 ロ - 4 ' H - ピロロ [ 3 , 2 , 1 - i j ] キノリノ [ 2 ' , 1 ' : 6 , 7 ] モルヒナン - 6  
 ' , 14 - ジオール 4 f、17 - アリル - 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ  
 - 8 ' - フルオロ - 3 - メトキシ - 5 ' , 6 ' - ジヒドロ - 4 ' H - ピロロ [ 3 , 2 , 1 -  
 i j ] キノリノ [ 2 ' , 1 ' : 6 , 7 ] モルヒナン - 6 ' , 14 - ジオール 5 f を得た  
 。

4 f に n - プロパンチオール、カリウム t - ブトキシドを作用させることにより、目的物  
4 を得た。また、原料として、4 f の代わりに 5 f を用いることにより目的物 5 を得た。

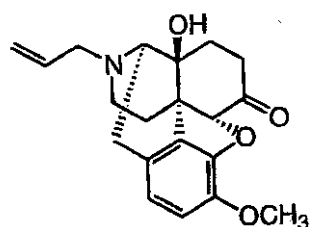
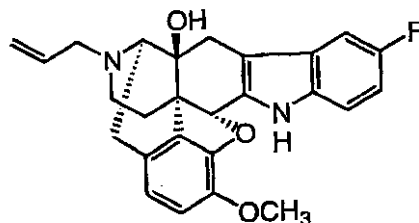
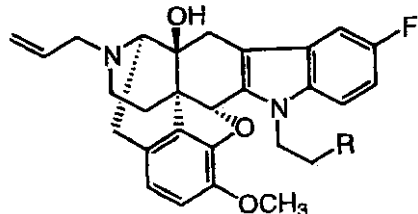
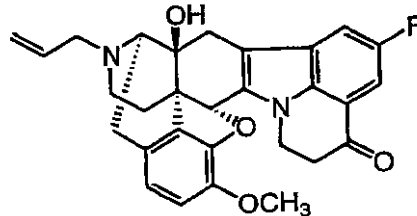
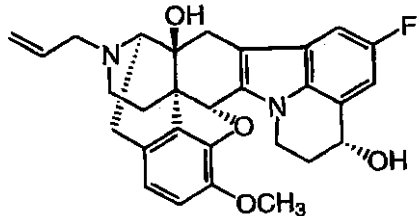
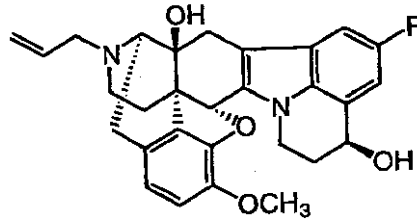
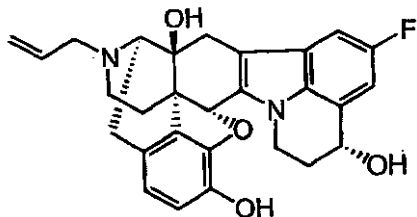
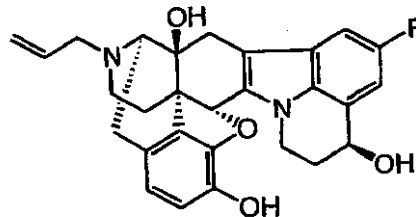
【 0094 】

【 化 16 】

10

20

30

4 a4 b4 c ( R = CO<sub>2</sub>Et )4 d ( R = CO<sub>2</sub>H )4 e4 f5 f45

【 0 0 9 5 】

[ 実施例 6 - 7 ]

6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 8' - フルオロ - 17 - メチル - 5', 6' - ジヒドロ - 4' H - ピロロ [ 3, 2, 1 - i j ] キノリノ [ 2', 1' : 6, 7 ] モルヒナン - 3, 6' , 14 - トリオール 6 ・安息香酸塩、6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 8' - フルオロ - 17 - メチル - 5', 6' - ジヒドロ - 4' H - ピロロ [ 3, 2, 1 - i j ] キノリノ [ 2', 1' : 6, 7 ] モルヒナン - 3, 6' , 14 - トリオール 7 ・安息香酸塩

実施例 4 - 5 に記載の方法に準じて目的物を合成した。原料として、4, 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - 17 - メチル - 6 - オキシモルヒナン - 14 - オールを用いて 6、7 を得た。これらをそれぞれ安息香酸の塩として、目的物を得た。

【 0 0 9 6 】

【 化 1 7 】

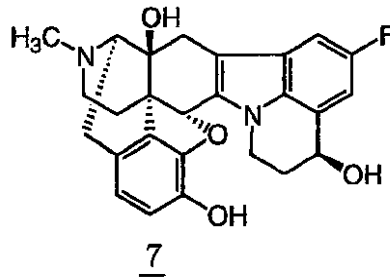
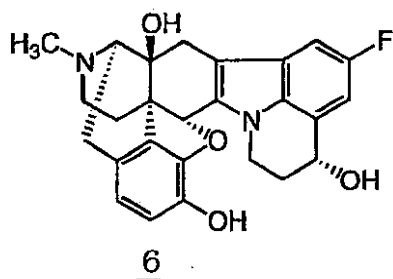
10

20

30

40





10

【0097】

[実施例8-9]

6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 8' - フルオロ - 5', 6' - ジヒドロ - 4' H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリノ [2', 1' : 6, 7] モルヒナン - 3, 6', 14 - トリオール 8、6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 8' - フルオロ - 5', 6' - ジヒドロ - 4' H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリノ [2', 1' : 6, 7] モルヒナン - 3, 6', 14 - トリオール 9

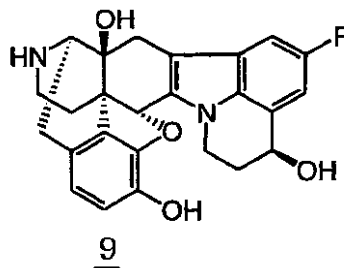
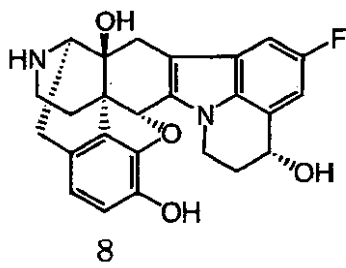
【0098】

4 (9.0 g, 19 mmol)、クロロトリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (5.0 g) をアセトニトリル (300 mL)、蒸留水 (100 mL) 中で混合し、4時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (富士シリシア社製シリカゲル NH-DM1020、400 g ; クロロホルム / メタノール = 25 / 1) で精製し、得られた物を再結晶 (メタノール / クロロホルム) により精製して目的物 8 を得た。また、原料として、4 の代わりに 5 を用いることにより目的物 9 を得た。

20

【0099】

【化18】



30

【0100】

[実施例10-11]

6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - フェネチル - 5', 6' - ジヒドロ - 4' H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリノ [2', 1' : 6, 7] モルヒナン - 3, 6', 14 - トリオール 10・酒石酸塩、6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - フェネチル - 5', 6' - ジヒドロ - 4' H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリノ [2', 1' : 6, 7] モルヒナン - 3, 6', 14 - トリオール 11・酒石酸塩  
実施例4-5に記載の方法に準じて、原料として、4a とフェニルヒドラジンを用いることにより、1' - (2 - カルボキシエチル) - 17 - アリル - 6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - インドロ [2', 3' : 6, 7] モルヒナン - 14 - オール 10a を得た。

40

【0101】

10a (2.5 g, 4.9 mmol)、5%パラジウム / 活性炭 (50%含水) (375 mg)、酢酸 (0.

50

6 mL) をエタノール (60 mL)、蒸留水 (15 mL) 中で混合し、24時間加熱還流した。反応溶液をセライトによりろ過し、ろ液に重曹水、クロロホルムを加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過、濃縮して、1' - (2 - カルボキシエチル) - 6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 3 - メトキシ - インドロ [2', 3' : 6, 7] モルヒナン - 14 - オール 10 b を得た (定量的)。

【0102】

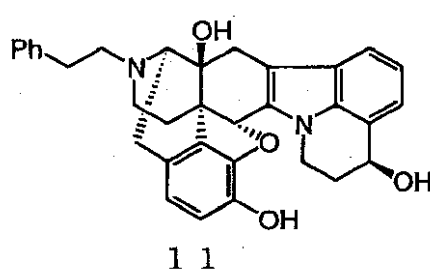
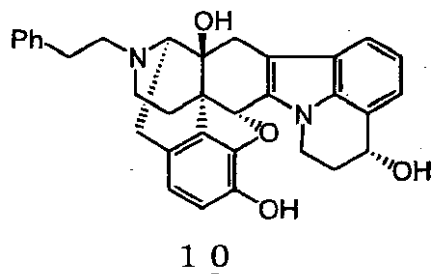
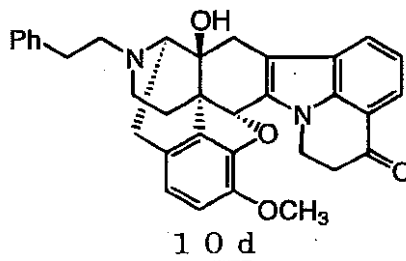
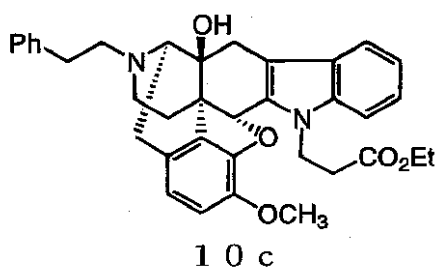
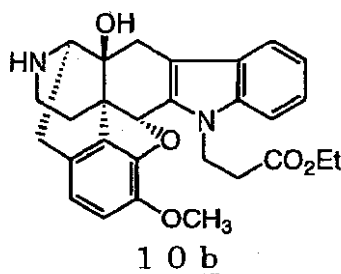
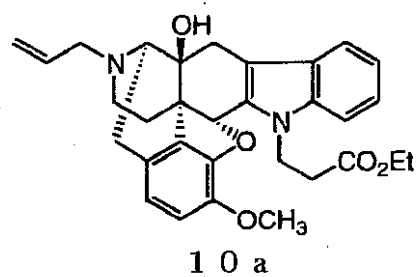
10 b (2.3 g, 4.9 mmol)、フェニルアセトアルデヒド (50% イソプロピルアルコール) (2.3 g)、酢酸 (0.33 mL) を水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム (2.1 g) を無水 THF 中 (50 mL) で混合し、室温で1.5時間撹拌した。反応溶液にアセトン、重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メルク社製シリカゲル7734、クロロホルム/メタノール = 100/1 75/1) で精製して、1' - (2 - カルボキシエチル) - 6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - フェネチル - 3 - メトキシ - インドロ [2', 3' : 6, 7] モルヒナン - 14 - オール 10 c を得た。

【0103】

実施例 4 - 5 に記載の方法に準じて、原料として、4 c の代わりに 10 c を用いて、6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - フェネチル - 3 - メトキシ - 6' - オキシ - 5', 6' - ジヒドロ - 4' H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリノ [2', 1' : 6, 7] モルヒナン - 14 - オール 10 d を得た。さらに実施例 4 - 5 に記載の方法に準じて、10 d から 10、11 を得た。これらをそれぞれ酒石酸の塩として、目的物を得た。

【0104】

【化19】



【0105】

## 【実施例 12】

6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - フェネチル - 6' - オキソ - 5', 6' - ジヒドロ - 4' H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリノ [2', 1' : 6, 7] モルヒナン - 3, 14 - ジオール 12・メタンスルホン酸塩

実施例 10 に記載の中間体 10 d (120 mg、0.23 mmol)、オルトギ酸メチル (0.6 mL)、トシル酸 (51 mg) をメタノール (6 mL) 中で混合し、室温で 3 時間撹拌した。反応溶液に重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 17 - フェネチル - 3, 6', 6' - トリメトキシ - 5', 6' - ジヒドロ - 4' H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリノ [2', 1' : 6, 7] モルヒナン - 14 - オール 12 a を得た (定量的)。

10

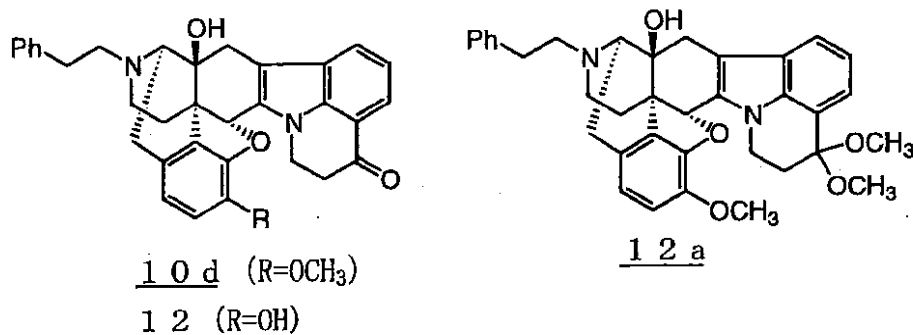
## 【0106】

12 a (99 mg、0.17 mmol)、n - プロパンチオール (0.15 mL) をジメチルホルムアミド (4 mL) 中で混合し、これにカリウム t - ブトキシド (158 mg) を加え、130 ° で 19 時間撹拌した。放冷後、1 規定塩酸 (2 mL) を加え、撹拌した。これに重曹水を加え、トルエンで抽出し、有機層を蒸留水で洗滌した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して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 (メルク社製シリカゲル 7734、クロロホルム / メタノール = 200 / 1 - 50 / 1) で精製して、12 を得た。これをメタンスルホン酸で塩化して、目的物を得た。

## 【0107】

## 【化 20】

20



30

## 【0108】

## 【実施例 13】

17 - シクロプロピルメチル - 6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 8' - フルオロ - 5', 6' - ジヒドロ - 4' H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリノ [2', 1' : 6, 7] モルヒナン - 3, 7', 14 - トリオール 13・メタンスルホン酸塩

実施例 1 に記載のインドール合成反応の方法に準じ、原料として、ナルトレキソン安息香酸塩と 1 - アミノ - 6 - フルオロ - 5 - メトキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン 13 a を用いて、17 - シクロプロピルメチル - 6, 7 - ジデヒドロ - 4, 5 - エポキシ - 8' - フルオロ - 7' - メトキシ - 5', 6' - ジヒドロ - 4' H - ピロロ [3, 2, 1 - i j] キノリノ [2', 1' : 6, 7] モルヒナン - 3, 14 - ジオール 13 b を得た。

40

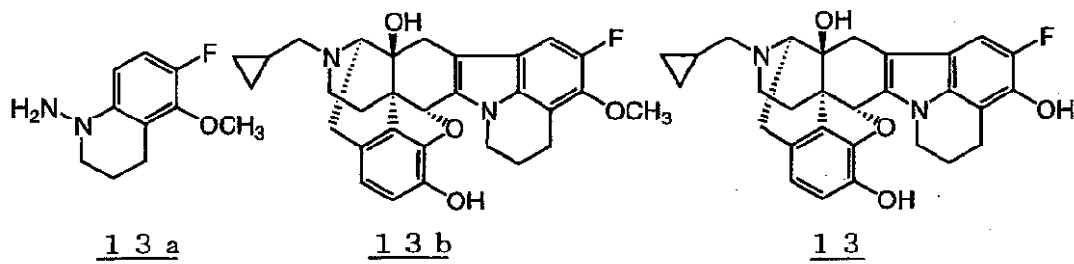
## 【0109】

13 b (400 mg、0.79 mmol) を、乾燥ジクロロメタン (5 mL) に溶解し、0 ° で三臭化ウ素ジクロロメタン溶液 (1.0 M、4.9 mL、4.9 mmol) を加え、室温で 2.5 時間撹拌した。反応終了後、0 ° で 28% アンモニア水 (10 mL) を加え、30 分間撹拌した。これをクロロホルム (100 mL) と蒸留水 (70 mL) の混液に移し、分液した。水層をクロロホルムで抽出し有機層を集めて乾燥、濃縮した。シリカゲルカラムにより精製し、目的物のフリー体 222 mg を得た。これをクロロホルム、メタノールに溶解し、メタンスルホン酸 (1 当量) を加え、溶媒を留去した。これをエーテルに懸濁して濾取し、目的物を得た。

50

【 0 1 1 0 】

【 化 2 1 】



10

【 0 1 1 1 】

実施例 1 4

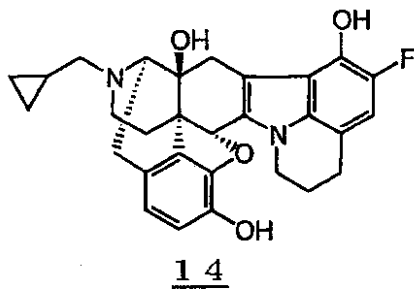
17 - シクロプロピルメチル - 6 , 7 - ジデヒドロ - 4 , 5 - エポキシ - 8 ' - フルオ  
ロ - 5 ' , 6 ' - ジヒドロ - 4 ' H - ピロロ [ 3 , 2 , 1 - i j ] キノリノ [ 2 ' , 1 ' : 6  
, 7 ] モルヒナン - 3 , 9 ' , 14 - トリオール 14 ・メタンスルホン酸塩

実施例 1 3 に記載の方法に準じ、目的物を合成した。原料として、13a の替わりに 1 -  
アミノ - 6 - フルオロ - 7 - メトキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロキノリンを用いて  
、目的物を得た。

【 0 1 1 2 】

20

【 化 2 2 】



30

以上の実施例で挙げた本発明の化合物の物性データを以下の一覧表に示す。

【 0 1 1 3 】

【 表 2 6 】

化合物 1	<p>収率: 9 % フリー体</p> <p>IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3406, 2925, 2833, 1685, 1638, 1493, 1458, 1384, 1211, 1140, 1048, 866.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.11-0.23 (2H, m), 0.50-0.66 (2H, m), 0.83-0.96 (1H, m), 1.86-1.96 (1H, m), 2.24-2.54 (4H, m), 2.58-2.68 (1H, m), 2.50-3.00 (5H, m), 3.14 (1H, d, J=19 Hz), 3.38 (1H, d, J=6.0 Hz), 4.25-4.45 (2H, m), 5.72 (1H, s), 6.53 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.58 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.23-7.33 (2H, m).</p>
化合物 2	<p>収率: 76 % 安息香酸塩 mp: 170°C (分解)</p> <p>IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3397, 2928, 1596, 1550, 1495, 1383, 723.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.08-0.22 (2H, m), 0.43-0.57 (2H, m), 0.83-0.95 (1H, m), 1.55-1.65 (1H, m), 2.08-2.25 (3H, m), 2.28-2.55 (4H, m), 2.62-2.80 (3H, m), 3.08 (1H, d, J=19 Hz), 3.29 (1H, d, J=6.3 Hz), 4.14-4.26 (1H, m), 4.26-4.38 (1H, m), 4.92 (1H, m), 5.50 (1H, br s), 5.74 (1H, s), 6.51 (2H, m), 6.88 (1H, dd, J=2.2, 10 Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.2, 10 Hz), 7.50 (2H, m), 7.62 (1H, dd, J=7.1, 7.2 Hz), 7.95 (2H, m), 8.95 (1H, br s).</p> <p>MS (Fab): 489 [M+H]<sup>+</sup>.</p> <p>元素分析: C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>1</sub>·1.0PhCO<sub>2</sub>H·0.1AcOEt·0.6H<sub>2</sub>O 計算値: C 69.36; H 5.92; N 4.44; F 3.01. 実測値: C 69.44; H 5.94; N 4.50; F 3.15.</p>
化合物 3	<p>収率: 74 % メタンスルホン酸塩 mp: 240°C (分解)</p> <p>IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3420, 2360, 2340, 1653, 1206, 1048.</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.37-0.55 (2H, m), 0.55-0.80 (m, 2H), 1.80-1.88 (1H, m), 2.03-2.20 (1H, m), 2.20-2.38 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.45-2.80 (4H, m), 2.82-3.00 (1H, m), 2.90 (1H, d, J=16 Hz), 3.05-3.18 (1H, m), 3.18-3.50 (4H, m), 4.06 (1H, d, J=6.0 Hz), 4.19-4.38 (2H, m), 4.97-5.02 (1H, m), 5.62 (1H, br s), 5.90 (1H, s), 6.36 (1H, br s), 6.60 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.63 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.2, 10 Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.2, 10 Hz), 8.95 (1H, br s), 9.23 (1H, br s).</p> <p>MS (EI): 488 [M]<sup>+</sup> (フリー体).</p> <p>元素分析: C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>1</sub>·1.0MeSO<sub>3</sub>H·0.16AcOEt·0.50H<sub>2</sub>O 計算値: C 60.55; H 5.85; N 4.61; S 5.28; F 3.13. 実測値: C 60.52; H 5.81; N 4.52; S 5.52; F 3.14.</p>

10

20

30

【 0 1 1 4 】

【 表 2 7 】

40

化合物 4	<p>収率: 71 % フリー体</p> <p>IR (KBr) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 3387, 2922, 2835, 1626, 1495, 1455, 1367, 1287, 1230, 1136, 1113, 1046, 995, 942, 865, 797.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (300 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>: 1.74 (1H, d, <math>J=9.0</math> Hz), 2.24-2.39 (4H, m), 2.57-2.66 (2H, m), 2.71-2.83 (1H, m), 3.16-3.24 (4H, m), 4.25-4.33 (1H, m), 4.37-4.46 (1H, m), 4.96-5.00 (1H, m), 5.16-5.29 (2H, m), 5.71 (1H, s), 5.83-5.94 (1H, m), 6.51-6.57 (2H, m), 6.88 (1H, dd, <math>J=8.0, 1.9</math> Hz), 6.97 (1H, dd, <math>J=7.7, 2.2</math> Hz).</p> <p>MS (EI): 474 <math>[\text{M}]^+</math>.</p>	10
化合物 5	<p>収率: 81 % フリー体</p> <p>IR (KBr) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 3377, 2923, 2840, 1625, 1495, 1456, 1366, 1318, 1288, 1230, 1137, 1113, 1059, 994, 967, 908, 863, 797, 750.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (300 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>) <math>\delta</math>: 1.73 (1H, d, <math>J=11.2</math> Hz), 2.22-2.40 (4H, m), 2.56-2.64 (2H, m), 2.69-2.82 (2H, m), 3.15-3.23 (4H, m), 4.22-4.30 (1H, m), 4.40-4.46 (1H, m), 4.97-5.01 (1H, m), 5.16-5.28 (2H, m), 5.70 (1H, s), 5.82-5.95 (1H, m), 6.53 (1H, d, <math>J=8.5</math> Hz), 6.56 (1H, d, <math>J=8.2</math> Hz), 6.89 (1H, dd, <math>J=8.0, 1.6</math> Hz), 6.95 (1H, dd, <math>J=8.0, 2.2</math> Hz).</p> <p>MS (EI): 474 <math>[\text{M}]^+</math>.</p>	20
化合物 6	<p>収率 70 % 安息香酸塩</p> <p>mp: 178-182 <math>^{\circ}\text{C}</math>.</p> <p>IR (KBr) <math>\text{cm}^{-1}</math>: 3388, 1625, 1596, 1550, 1495, 1454, 1384, 1140, 1123, 1110, 939.</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (300 MHz, <math>\text{DMSO-d}_6</math>) <math>\delta</math>: 1.60 (1H, m), 2.03-2.28 (3H, m), 2.30-2.54 (3H, m), 2.38 (3H, s), 2.67 (1H, d, <math>J=15</math> Hz), 2.62-2.77 (1H, m), 2.98 (1H, d, <math>J=6.0</math> Hz), 3.16 (1H, d, <math>J=19</math> Hz), 3.35 (1H, br s), 4.12-4.27 (1H, m), 4.27-4.38 (1H, m), 4.90 (1H, m), 5.51 (1H, br s), 5.73 (1H, s), 6.52 (2H, m), 6.88 (1H, dd, <math>J=2.2, 9.6</math> Hz), 7.01 (1H, dd, <math>J=2.0, 10</math> Hz), 7.46-7.54 (2H, m), 7.58-7.65 (1H, m), 7.92-7.98 (2H, m), 8.99 (1H, br s).</p> <p>MS (EI): 448 <math>[\text{M}]^+</math> (フリー体).</p> <p>元素分析: <math>\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_1 \cdot 1.0\text{PhCO}_2\text{H} \cdot 0.8\text{H}_2\text{O}</math>          計算値: C 67.64; H 5.71; N 4.91; F 3.22.          実測値: C 67.75; H 5.62; N 4.79; F 3.25.</p>	30

【 0 1 1 5 】

【 表 2 8 】

化合物 7	<p>収率 70 % 安息香酸塩 mp: 185 °C (分解). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3378, 1596, 1550, 1383, 1285, 1110, 862, 723. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.59 (1H, m), 2.02-2.37 (6H, m), 2.38 (3H, s), 2.66 (1H, d, J=15 Hz), 2.62-2.78 (1H, m), 2.97 (1H, d, J=6.0 Hz), 3.16 (1H, d, J=18 Hz), 3.35 (1H, br s), 4.15-4.27 (1H, m), 4.27-4.40 (1H, m), 4.93 (1H, m), 5.57 (1H, br s), 5.73 (1H, s), 6.51 (2H, m), 6.89 (1H, dd, J=2.0, 10 Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.5, 10 Hz), 7.45-7.54 (2H, m), 7.57-7.65 (1H, m), 7.92-7.98 (2H, m). MS (EI): 448 [M]<sup>+</sup>. 元素分析: C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>1</sub>·0.98PhCO<sub>2</sub>H·0.21Et<sub>2</sub>O·0.11·0.40H<sub>2</sub>O 計算値: C 68.21; H 5.53; N 5.04; F 3.13. 実測値: C 68.50; H 5.76; N 4.74; F 3.21.</p>
化合物 8	<p>収率: 28 % フリー体 mp: 300 °C (分解) IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3364, 2912, 1631, 1496, 1447, 1272, 1145, 1073, 1049, 982, 948, 866, 797. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.43 (1H, d, J=10 Hz), 2.08-2.27 (3H, m), 2.36 (1H, d, J=15 Hz), 2.50-2.68 (3H, m), 2.91 (1H, d, J=18 Hz), 3.05 (1H, d, J=6.6 Hz), 3.10 (1H, d, J=6.6 Hz), 3.16 (1H, d, J=6.3 Hz), 4.15-4.32 (2H, m), 4.89 (1H, br s), 5.50 (1H, d, J=4.9 Hz), 5.61 (1H, s), 6.45 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.49 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.85 (1H, dd, J=7.7, 2.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J=8.0, 2.2 Hz), 8.91 (1H, br s). MS (EI): 434 [M]<sup>+</sup> 元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F·1.4H<sub>2</sub>O 計算値: C 65.32; H 5.66; N 6.09; F 4.13. 実測値: C 65.59; H 5.29; N 5.89; F 4.17.</p>
化合物 9	<p>収率: 40 % フリー体 mp: 300 °C (分解) IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3377, 2922, 1627, 1495, 1450, 1369, 1288, 1227, 1142, 1107, 1052, 949, 871, 798. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.42 (1H, d, J=5.2 Hz), 2.05-2.14 (1H, m), 2.16-2.28 (2H, m), 2.35 (1H, d, J=16 Hz), 2.20-2.68 (3H, m), 2.90 (1H, d, J=17.9 Hz), 3.03-3.15 (3H, m), 4.06 (1H, br s), 4.05-4.32 (2H, m), 4.85-4.97 (1H, m), 5.53 (1H, d, J=5.2 Hz), 5.61 (1H, s), 6.45 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.49 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.82-6.87 (1H, m), 6.93-6.98 (1H, m), 8.89 (1H, br s). MS (EI): 434 [M]<sup>+</sup>. 元素分析値: C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F·0.9H<sub>2</sub>O·0.3MeOH 計算値: C 66.02; H 5.69; N 6.09; F 4.13. 実測値: C 66.26; H 5.64; N 5.80; F 3.99.</p>

10

20

30

40

【 0 1 1 6 】

【 表 2 9 】

化合物 10	<p>収率: 38 % 酒石酸塩 mp: 160 °C (分解). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3320, 2926, 1720, 1618, 1406, 1306, 1265, 1214, 1068, 937, 681. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.62 (1H, m), 2.13 (2H, m), 2.24-2.50 (3H, m), 2.72 (1H, d, J=16 Hz), 2.72-3.00 (6H, m), 3.10-3.30 (2H, m), 4.07-4.25 (1H, m), 4.18 (2H, s), 4.25-4.38 (1H, m), 4.90 (1H, m), 5.38 (1H, br s), 5.78 (1H, s), 6.52 (2H, m), 6.92 (1H, m), 7.04 (1H, m), 7.10-7.37 (6H, m), 9.00 (1H, br s). MS (ESI): 計算値: 521.2440 実測値: 521.2442 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
化合物 11	<p>収率: 67 % 酒石酸塩 mp: 153 °C (分解). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3320, 2926, 1720, 1619, 1506, 1406, 1305, 1264, 1214, 1067, 680. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.62 (1H, m), 2.15 (2H, m), 2.25-2.47 (3H, m), 2.72 (1H, d, J=15 Hz), 2.72-3.00 (6H, m), 3.10-3.32 (2H, m), 4.10-4.37 (2H, m), 4.18 (2H, s), 4.93 (1H, m), 5.40 (1H, br s), 5.76 (1H, s), 6.53 (2H, m), 6.91 (1H, m), 7.05 (1H, m), 7.10-7.38 (6H, m), 9.00 (1H, br s). MS (ESI): 計算値: 521.2440 実測値: 521.2421 [M+H]<sup>+</sup>.</p>
化合物 12	<p>収率: 26% メタンスルホン酸塩 mp: 230 °C (分解). IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3423, 2927, 1676, 1589, 1487, 1457, 1355, 1290, 1196, 1116, 1045, 937. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.90 (1H, m), 2.56-3.40 (10H, m), 3.01 (1H, d, J=16 Hz), 3.57 (1H, m), 4.00 (1H, m), 4.42-4.57 (1H, m), 4.57-4.70 (1H, m), 5.98 (1H, s), 6.39 (1H, br s), 6.65 (2H, m), 7.16 (1H, m), 7.25-7.43 (6H, m), 7.55 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.71 (1H, d, J=8.0 Hz), 9.19 (1H, br s), 9.23 (1H, br s). MS (ESI): 計算値: 519.2284 実測値: 519.2258 [M+H]<sup>+</sup>.</p>

10

20

30

【 0 1 1 7 】

【 表 3 0 】



化合物 13	<p>収率: 77 % メタンスルホン酸塩 mp: 180°C (分解) IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3434, 1637, 1480, 1459, 1191, 1045. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.35-0.55 (2H, m), 0.55-0.78 (2H, m), 1.75-1.85 (1H, m), 1.98-2.25 (1H, 2H), 2.45-3.00 (7H, m), 2.85 (1H, d, J=13 Hz), 3.05-3.30 (2H, m), 3.32-3.50 (2H, m), 4.03 (1H, d, J=6.0 Hz), 4.00-4.15 (1H, m), 4.15-4.27 (1H, m), 5.83 (1H, s), 6.32 (1H, br s), 6.58 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.63 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.93 (1H, d, J=11 Hz), 8.83-9.06 (2H, m), 9.20 (1H, br s). MS (EI): 489 [M]<sup>+</sup> (フリー体). 元素分析: C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>1</sub>·1.15MeSO<sub>3</sub>H·0.1Et<sub>2</sub>O·0.4H<sub>2</sub>O 計算値: C 59.97; H 6.09; N 4.40; S 5.79, F 2.98. 実測値: C 59.94; H 5.91; N 4.42; S 5.86, F 3.18.</p>
化合物 14	<p>収率: 30 % メタンスルホン酸塩 融点: 280 °C (分解) IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3398, 2928, 1638, 1560, 1521, 1508, 1458, 1437, 1380, 1328, 1291, 1194, 1116, 1024, 943, 914, 868, 839, 784. 1H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.41-0.45 (1H, m), 0.47-0.51 (1H, m), 0.60-0.65 (1H, m), 0.71-0.76 (1H, m), 1.04-1.10 (1H, m), 1.82 (1H, d, J=11 Hz), 2.06-2.10 (1H, m), 2.12-2.17 (1H, m), 2.31 (3.9H, s), 2.58 (1H, td, J=13.2, 4.6 Hz), 2.63 (1H, d, J=18.3Hz), 2.69-2.75 (1H, m), 2.81-2.83 (1H, m), 2.89-2.96 (1H, m), 3.09 (1H, d, J=11 Hz), 3.25 (1H, d, J=16 Hz), 3.29 (1H, d, J=7.1 Hz), 3.36-3.46 (3H, m), 4.07 (1H, d, J=7.1 Hz), 4.08-4.12 (1H, m), 4.21-4.25 (1H, m), 5.83 (1H, s), 6.30 (1H, br s), 6.60 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.63 (1H, d, J=8.1 Hz), 6.70 (1H, d, J=12 Hz), 8.89 (1.3H, brs), 9.22 (2H, br s). MS (FAB): 489 [M+H]<sup>+</sup>. 元素分析: C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub>·1.3MeSO<sub>3</sub>H·0.2H<sub>2</sub>O 計算値: C 58.97; H 5.65; N 4.52; S 6.76; F 3.08. 実測値: C 59.17; H 5.89; N 4.62; S 6.61; F 2.87.</p>

10

20

30

## 【 0 1 1 8 】

## [ 実施例 1 5 ]

## オピオイド活性

マウス輪精管 (MVD) を用いて、オピオイド受容体アゴニストであるモルヒネ (μ)、DPDPE ( )、U50,488H ( ) それぞれに対する拮抗作用を調べた。  
ddy 系雄性マウスを実験に供した。37 に保温したKrebs - Henseleit溶液 (NaCl 118 mM、KCl 4.7 mM、CaCl<sub>2</sub> 2.5 mM、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.1 mM、NaHCO<sub>3</sub> 25 mM、Glucose 11 mM) を満たし、5 % 二酸化炭素、95 % 酸素を通気したマグナス管に、動物より摘出した輪精管を懸垂した。電気刺激は上下の輪型の白金電極を介して0.1 Hz、5.0 mSで行った。組織収縮はIsometric Transducerを用いてポリグラフ上に記録した。

40

## 【 0 1 1 9 】

モルヒネ、DPDPE、U50,488Hを累積的に添加し、それぞれのIC<sub>50</sub>値 (電気刺激誘発収縮を50 %抑制する濃度) を算出した。次に、10 nMの被験化合物をあらかじめ添加し、その20分後からモルヒネ、DPDPE、U50,488Hを累積的に添加した。これにより、被験化合物の存在下、非存在下でのモルヒネ、DPDPE、U50,488HそれぞれのIC<sub>50</sub>値の比を求め、Schildらの方法 (Schild, H. O., Br. J. Pharmacol. Chemother., 4, 277 (1949)) にしたがって、pA<sub>2</sub>値を算出した。結果を表に示す。

## 【 0 1 2 0 】

50

【表 3 1】

オピオイド受容体拮抗試験結果			
化合物	pA2		
	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
<u>3</u>	N.D.	8.4	N.D.

N.D. : 拮抗しないためpA2値算出不可能であることを示す。

10

## 【 0 1 2 1 】

## 【発明の効果】

本発明の化合物は、高い親和性で選択的に 受容体に作用することから、薬物依存、中枢抑制、便秘、呼吸抑制、薬物嫌悪性、精神作用などの副作用を示さない、鎮痛薬、鎮咳薬、免疫抑制薬および脳細胞保護薬などの薬剤として利用できる可能性がある。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 P 37/06 (2006.01) A 6 1 P 37/06  
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1

(72)発明者 前田 至幸  
神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社 基礎研究所 医薬研究所内  
(72)発明者 青木 拓実  
神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社 基礎研究所 医薬研究所内  
(72)発明者 上野 新也  
神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社 基礎研究所 医薬研究所内

審査官 關 政立

(56)参考文献 国際公開第 9 7 / 0 1 1 9 4 8 ( W O , A 1 )  
特表平 1 0 - 5 0 0 1 3 2 ( J P , A )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
C07D 489/09  
A61K 31/485  
CAplus(STN)  
REGISTRY(STN)