

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号
特許第5017629号
(P5017629)

(45) 発行日 平成24年9月5日 (2012.9.5)

(24) 登録日 平成24年6月22日 (2012.6.22)

(51) Int.Cl.	F I
C O 7 D 489/08 (2006.01)	C O 7 D 489/08
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/10
A 6 1 P 1/12 (2006.01)	A 6 1 P 1/12

請求項の数 6 (全 62 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-552770 (P2003-552770)	(73) 特許権者	512128508
(86) (22) 出願日	平成14年12月16日 (2002.12.16)		シロンヴェルズ ゲーエムベーハー
(65) 公表番号	特表2005-516937 (P2005-516937A)		オーストリア, 6 O 2 O インズブルック, ウンターベルガーシュトラーセ 1 8
(43) 公表日	平成17年6月9日 (2005.6.9)	(74) 代理人	100094318
(86) 国際出願番号	PCT/EP2002/014343		弁理士 山田 行一
(87) 国際公開番号	W02003/051888	(72) 発明者	シュッツ, ヨハネス
(87) 国際公開日	平成15年6月26日 (2003.6.26)		オーストリア, インズブルック アー
審査請求日	平成16年9月13日 (2004.9.13)		6 O 2 O, ヒュターウェグ 6
審査番号	不服2009-15322 (P2009-15322/J1)	(72) 発明者	シュミッドハンマー, ヘルムート
審査請求日	平成21年8月21日 (2009.8.21)		オーストリア, インズブルック アー
(31) 優先権主張番号	101 61 963.4		6 O 2 O, ウンターベルグストラーセ 1 8
(32) 優先日	平成13年12月17日 (2001.12.17)		
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		

最終頁に続く

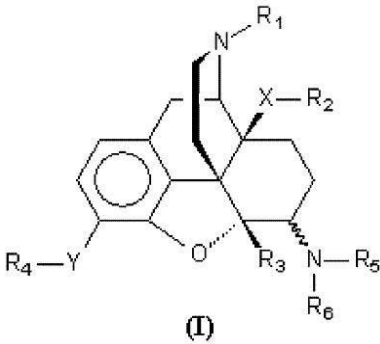
(54) 【発明の名称】 6-アミノ-モルフィナン誘導体、その製造法と適用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(式中、

R₁ は、C₁ - C₆ - アルキル；C₄ - C₁₆ - シクロアルキルアルキル（シクロアルキルは C₃ - C₁₀ - シクロアルキルであり、アルキルは C₁ - C₆ - アルキルである）を表し；

R₁ に結合した窒素は、2 個の置換基 R₁ で 4 級化されることもでき、置換基 R₁ は、同一または異なるものとすることができ、先に示した通りに定義され、もって第 2 の 4 級化置換基は、さらにヒドロキシル、オキシル（N オキサイド）およびアルコキシルを意味

することができ；

R_2 は、 C_1-C_6 -アルキル； C_7-C_{16} -アリールアルキル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）を表し；

R_3 は、水素を表し；

R_4 は、Y の定義を条件に、水素； C_7-C_{16} -アリールアルキル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； $C(N-Boc)NH-Boc$ （ Boc は、 $-C(=O)OC(CH_3)_3$ である）を表し；

R_5 は、 C_7-C_{16} -アリールアルキル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）、

さらに $CH(A)CO_2B$ （式中、A はヒドロキシル； C_1-C_6 -アルキル； C_2-C_6 -アルケニル； C_2-C_6 -アルキニル； C_4-C_{16} -シクロアルキルアルキル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルケニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルキニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）； C_7-C_{16} -アリールアルキル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_8-C_{16} -アリールアルケニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_8-C_{16} -アリールアルキニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）；アミノ； C_1-C_6 -アルキルアミノ；グアニジノ； C_1-C_6 -アルキル- CO_2B を表し；かつBは水素； C_1-C_{30} -アルキル； C_2-C_{30} -アルケニル； C_2-C_{30} -アルキニル； C_4-C_{16} -シクロアルキルアルキル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルケニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルキニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）； C_7-C_{16} -アリールアルキル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_8-C_{16} -アリールアルケニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_8-C_{16} -アリールアルキニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）；フェニル； $CH_2OCO-C_1-C_6$ -アルキル； $CH(C_1-C_6-アルキル)OCO-C_1-C_6$ -アルキル； $CH_2OCOO-C_1-C_6$ -アルキル； $CH(C_1-C_6-アルキル)OCOO-C_1-C_6$ -アルキル； $CH_2CON(C_1-C_6-アルキル)_2$ ； $CH(C_1-C_6-アルキル)CON(C_1-C_6-アルキル)_2$ ；フタリジル、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-イル）メチルを表す）を表し、

また、イミノメチル；N, N'-ジアルケニルアミジノ； C_2-C_6 -N-アルキニル-N, N'-ジアルキニルアミジノ； C_4-C_{16} -N-シクロアルキルアルキル-およびN, N'-ジシクロアルキルアミジノ（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_5-C_{16} -N-シクロアルキルアルケニル-およびN, N'-ジシクロアルキルアルケニルアミジノ（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_5-C_{16} -N-シクロアルキルアルキニル-およびN, N'-ジシクロアルキルアルキニルアミジノ（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）； C_7-C_{16} -N-アリールアルキル-およびN, N'-ジアリールアルキルアミジノ（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_8-C_{16} -N-アリールアルケニル-およびN, N'-ジアリールアルケニルアミジノ（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_8-C_{16} -N-アリールアルキニル-

10

20

30

40

50

およびN, N'-ジアリールアルキニルアミジノ（アリールはC₆-C₁₀-アリールであり、アルキニルはC₂-C₆-アルキニルである）；C₂-C₇-N-アルキルオキシカルボニル-およびN, N'-ビス（アルキルオキシカルボニル）アミジノ；C₃-C₈-N-アルケニルオキシカルボニル-およびN, N'-ビス（アルケニルオキシカルボニル）アミジノ；C₃-C₈-N-アルキニルオキシカルボニル-およびN, N'-ビス（アルキニルオキシカルボニル）アミジノ；C₈-C₁₇-N-アリールアルキルオキシカルボニル-およびN, N'-ビス（アリールアルキルオキシカルボニル）アミジノ（アリールはC₆-C₁₀-アリールであり、アルキルオキシはC₁-C₆-アルキルオキシである）；C₉-C₁₇-N-アリールアルケニルオキシカルボニル-およびN, N'-ビス（アリールアルケニルオキシカルボニル）アミジノ（アリールはC₆-C₁₀-アリールであり、アルケニルオキシはC₂-C₆-アルケニルオキシである）；C₉-C₁₇-N-アリールアルキニルオキシカルボニル-およびN, N'-ビス（アリールアルキニルオキシカルボニル）アミジノ（アリールはC₆-C₁₀-アリールであり、アルキニルオキシはC₂-C₆-アルキニルオキシである）；C₁-C₆-N-アルカノイル-およびN, N'-ジアルカノイルアミジノ；C₃-C₆-N-アルケノイル-およびN, N'-ジアルケノイルアミジノ；C₃-C₆-N-アルキノイル-およびN, N'-ジアルキノイルアミジノ；C₇-C₁₆-N-アリールアルカノイル-およびN, N'-ジアリールアルカノイルアミジノ（アリールはC₆-C₁₀-アリールであり、アルカノイルはC₁-C₆-アルキルである）；C₉-C₁₆-N-アリールアルケノイル-およびN, N'-ジアリールアルケノイルアミジノ（アリールはC₆-C₁₀-アリールであり、アルケノイルはC₃-C₆-アルケノイルである）；C₉-C₁₆-N-アリールアルキノイル-およびN, N'-ジアリールアルキノイルアミジノ（アリールはC₆-C₁₀-アリールであり、アルキノイルはC₃-C₆-アルキノイルである）；4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-[1, 3]ジアゼピン-2-イルを表し；

R₆は、水素、C₇-C₁₆-アリールアルキル（アリールはC₆-C₁₀-アリールであり、アルキルはC₁-C₆-アルキルである）、

さらにCH(A)CO₂B（式中、Aはヒドロキシル；C₁-C₆-アルキル；C₂-C₆-アルケニル；C₂-C₆-アルキニル；C₄-C₁₆-シクロアルキルアルキル（シクロアルキルはC₃-C₁₀-シクロアルキルであり、アルキルはC₁-C₆-アルキルである）；C₅-C₁₆-シクロアルキルアルケニル（シクロアルキルはC₃-C₁₀-シクロアルキルであり、アルケニルはC₂-C₆-アルケニルである）；C₅-C₁₆-シクロアルキルアルキニル（シクロアルキルはC₃-C₁₀-シクロアルキルであり、アルキニルはC₂-C₆-アルキニルである）；C₇-C₁₆-アリールアルキル（アリールはC₆-C₁₀-アリールであり、アルキルはC₁-C₆-アルキルである）；C₈-C₁₆-アリールアルケニル（アリールはC₆-C₁₀-アリールであり、アルケニルはC₂-C₆-アルケニルである）；C₈-C₁₆-アリールアルキニル（アリールはC₆-C₁₀-アリールであり、アルキニルはC₂-C₆-アルキニルである）；アミノ；C₁-C₆-アルキルアミノ；グアニジノ；C₁-C₆-アルキル-CO₂Bを表し；かつBは水素；C₁-C₃₀-アルキル；C₂-C₃₀-アルケニル；C₂-C₃₀-アルキニル；C₄-C₁₆-シクロアルキルアルキル（シクロアルキルはC₃-C₁₀-シクロアルキルであり、アルキルはC₁-C₆-アルキルである）；C₅-C₁₆-シクロアルキルアルケニル（シクロアルキルはC₃-C₁₀-シクロアルキルであり、アルケニルはC₂-C₆-アルケニルである）；C₅-C₁₆-シクロアルキルアルキニル（シクロアルキルはC₃-C₁₀-シクロアルキルであり、アルキニルはC₂-C₆-アルキニルである）；C₇-C₁₆-アリールアルキル（アリールはC₆-C₁₀-アリールであり、アルキルはC₁-C₆-アルキルである）；C₈-C₁₆-アリールアルケニル（アリールはC₆-C₁₀-アリールであり、アルケニルはC₂-C₆-アルケニルである）；C₈-C₁₆-アリールアルキニル（アリールはC₆-C₁₀-アリールであり、アルキニルはC₂-C₆-アルキニルである）；フェニル；CH₂OCO-C₁-C₆-アルキ

10

20

30

40

50

ル； $\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル})\text{OCO}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ ； $\text{CH}_2\text{OCOO}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ ； $\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル})\text{OCOO}-\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ ； $\text{CH}_2\text{CON}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル})_2$ ； $\text{CH}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル})\text{CON}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル})_2$ ；フタリジル、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサソル-4-イル)メチルを表す)を表し、

また、イミノメチル；N, N'-ジアルケニルアミジノ；N, N'-ジアルキニルアミジノ； $\text{C}_4-\text{C}_{16}\text{-N-シクロアルキルアルキル}$ —およびN, N'-ジシクロアルキルアミジノ（シクロアルキルは $\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{-シクロアルキル}$ であり、アルキルは $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ である）； $\text{C}_5-\text{C}_{16}\text{-N-シクロアルキルアルケニル}$ —およびN, N'-ジシクロアルキルアルケニルアミジノ（シクロアルキルは $\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{-シクロアルキル}$ であり、アルケニルは $\text{C}_2-\text{C}_6\text{-アルケニル}$ である）； $\text{C}_5-\text{C}_{16}\text{-N-シクロアルキルアルキニル}$ —およびN, N'-ジシクロアルキルアルキニルアミジノ（シクロアルキルは $\text{C}_3-\text{C}_{10}\text{-シクロアルキル}$ であり、アルキニルは $\text{C}_2-\text{C}_6\text{-アルキニル}$ である）； $\text{C}_7-\text{C}_{16}\text{-N-アリールアルキル}$ —およびN, N'-ジアリールアルキルアミジノ（アリールは $\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{-アリール}$ であり、アルキルは $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ である）； $\text{C}_8-\text{C}_{16}\text{-N-アリールアルケニル}$ —およびN, N'-ジアリールアルケニルアミジノ（アリールは $\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{-アリール}$ であり、アルケニルは $\text{C}_2-\text{C}_6\text{-アルケニル}$ である）； $\text{C}_8-\text{C}_{16}\text{-N-アリールアルキニル}$ —およびN, N'-ジアリールアルキニルアミジノ（アリールは $\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{-アリール}$ であり、アルキニルは $\text{C}_2-\text{C}_6\text{-アルキニル}$ である）； $\text{C}_2-\text{C}_7\text{-N-アルキルオキシカルボニル}$ —およびN, N'-ビス（アルキルオキシカルボニル）アミジノ； $\text{C}_3-\text{C}_8\text{-N-アルケニルオキシカルボニル}$ —およびN, N'-ビス（アルケニルオキシカルボニル）アミジノ； $\text{C}_3-\text{C}_8\text{-N-アルキニルオキシカルボニル}$ —およびN, N'-ビス（アルキニルオキシカルボニル）アミジノ； $\text{C}_8-\text{C}_{17}\text{-N-アリールアルキルオキシカルボニル}$ —およびN, N'-ビス（アリールアルキルオキシカルボニル）アミジノ（アリールは $\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{-アリール}$ であり、アルキルオキシは $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキルオキシ}$ である）； $\text{C}_9-\text{C}_{17}\text{-N-アリールアルケニルオキシカルボニル}$ —およびN, N'-ビス（アリールアルケニルオキシカルボニル）アミジノ（アリールは $\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{-アリール}$ であり、アルケニルオキシは $\text{C}_2-\text{C}_6\text{-アルケニルオキシ}$ である）； $\text{C}_9-\text{C}_{17}\text{-N-アリールアルキニルオキシカルボニル}$ —およびN, N'-ビス（アリールアルキニルオキシカルボニル）アミジノ（アリールは $\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{-アリール}$ であり、アルキニルオキシは $\text{C}_2-\text{C}_6\text{-アルキニルオキシ}$ である）； $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-N-アルカノイル}$ —およびN, N'-ジアルカノイルアミジノ； $\text{C}_3-\text{C}_6\text{-N-アルケノイル}$ —およびN, N'-ジアルケノイルアミジノ； $\text{C}_3-\text{C}_6\text{-N-アルキノイル}$ —およびN, N'-ジアルキノイルアミジノ； $\text{C}_7-\text{C}_{16}\text{-N-アリールアルカノイル}$ —およびN, N'-ジアリールアルカノイルアミジノ（アリールは $\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{-アリール}$ であり、アルカノイルは $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ である）； $\text{C}_9-\text{C}_{16}\text{-N-アリールアルケノイル}$ —およびN, N'-ジアリールアルケノイルアミジノ（アリールは $\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{-アリール}$ であり、アルケノイルは $\text{C}_3-\text{C}_6\text{-アルケノイル}$ である）； $\text{C}_9-\text{C}_{16}\text{-N-アリールアルキノイル}$ —およびN, N'-ジアリールアルキノイルアミジノ（アリールは $\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{-アリール}$ であり、アルキノイルは $\text{C}_3-\text{C}_6\text{-アルキノイル}$ である）；4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-[1, 3]ジアゼピン-2-イルを表し；

Xは酸素を表し；かつ

Yは酸素を表し、または基（ $\text{Y}-\text{R}_4$ ）はHを表す。）

である化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R_1 が $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ を表し； R_4 および R_6 が水素を表し； R_5 が $\text{CH}(\text{A})\text{CO}_2\text{B}$ （式中、Aはヒドロキシル； $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ ； $\text{C}_7-\text{C}_{16}\text{-アリールアルキル}$ （アリールは $\text{C}_6-\text{C}_{10}\text{-アリール}$ であり、アルキルは $\text{C}_1-\text{C}_6\text{-アルキル}$ で

10

20

30

40

50

ある) ; アミノ ; またはグアニジノを表し ; Bは水素またはC₁ - C₆ - アルキルを表す) を表し ; R₅ はさらにアミジノ ; C₂ - C₇ - (アルキルオキシカルボニル) アミジノ ; C₃ - C₈ - (アルケニルオキシカルボニル) アミジノ ; C₃ - C₈ - (アルキニルオキシカルボニル) アミジノ ; C₈ - C₁₇ - (アリールアルキルオキシカルボニル) アミジノ (アリールはC₆ - C₁₀ - アリールであり、アルキルオキシはC₁ - C₆ - アルキルオキシである) ; C₉ - C₁₇ - (アリールアルケニルオキシカルボニル) アミジノ (アリールはC₆ - C₁₀ - アリールであり、アルケニルオキシはC₂ - C₆ - アルケニルオキシである) ; C₉ - C₁₇ - (アリールアルキニルオキシカルボニル) アミジノ (アリールはC₆ - C₁₀ - アリールであり、アルキニルオキシはC₂ - C₆ - アルキニルオキシである) であってもよい、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

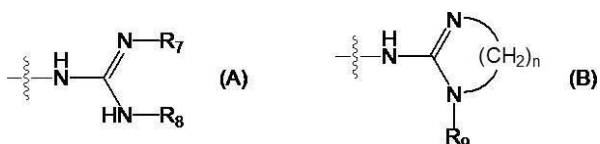
【請求項3】

R₅ が、CH(CH₃)COOC(CH₃)₃、CH(CH₃)COOH、CH(CH₂Ph)COOC(CH₃)₃、CH(CH₂Ph)COOH、C(N-Boc)NH-Boc、C(NH)NH₂、下記式(A)で表される基及び下記式(B)で表される基から選択され、

R₆ が、水素、CH(CH₃)COOC(CH₃)₃、CH(CH₃)COOH、CH(CH₂Ph)COOC(CH₃)₃、CH(CH₂Ph)COOH、C(N-Boc)NH-Boc、C(NH)NH₂、下記式(A)で表される基及び下記式(B)で表される基から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【化2】



[式中、R₇ および R₈ は、同一でも異なってもよく、水素 ; tert-ブトキシカルボニル (Boc) ; ベンジルオキシカルボニル (Z) ; C₂ - C₇ - アルキルオキシカルボニル ; C₃ - C₈ - アルケニルオキシカルボニル ; C₃ - C₈ - アルキニルオキシカルボニル ; C₈ - C₁₇ - アリールアルキルオキシカルボニル (アリールはC₆ - C₁₀ - アリールであり、アルキルオキシはC₁ - C₆ - アルキルオキシである) ; C₉ - C₁₇ - アリールアルケニルオキシカルボニル (アリールはC₆ - C₁₀ - アリールであり、アルケニルオキシはC₂ - C₆ - アルケニルオキシである) ; C₉ - C₁₇ - アリールアルキニルオキシカルボニル (アリールはC₆ - C₁₀ - アリールであり、アルキニルオキシはC₂ - C₆ - アルキニルオキシである) ; C₂ - C₇ - アルカノイル ; C₈ - C₁₇ - アラルカノイル (アリールはC₆ - C₁₀ - アリールであり、アルキルはC₂ - C₇ - アルキルである) ; C₁ - C₆ - アルキル ; C₂ - C₆ - アルケニル ; C₂ - C₆ - アルキニル ; C₄ - C₁₆ - シクロアルキルアルキル (シクロアルキルはC₃ - C₁₀ - シクロアルキルであり、アルキルはC₁ - C₆ - アルキルである) ; C₅ - C₁₆ - シクロアルキルアルケニル (シクロアルキルはC₃ - C₁₀ - シクロアルキルであり、アルケニルはC₂ - C₆ - アルケニルである) ; C₅ - C₁₆ - シクロアルキルアルキニル (シクロアルキルはC₃ - C₁₀ - シクロアルキルであり、アルキニルはC₂ - C₆ - アルキニルである) ; C₇ - C₁₆ - アリールアルキル (アリールはC₆ - C₁₀ - アリールであり、アルキルはC₁ - C₆ - アルキルである) ; C₈ - C₁₆ - アリールアルケニル (アリールはC₆ - C₁₀ - アリールであり、アルケニルはC₂ - C₆ - アルケニルである) ; C₈ - C₁₆ - アリールアルキニル (アリールはC₆ - C₁₀ - アリールであり、アルキニルはC₂ - C₆ - アルキニルである) を表す。

30

40

また、式中、R₉ は、水素 ; tert-ブトキシカルボニル (Boc) またはベンジルオキシカルボニル (Z) ; C₂ - C₇ - アルキルオキシカルボニル ; C₃ - C₈ - アルケニルオキシカルボニル ; C₃ - C₈ - アルキニルオキシカルボニル ; C₈ - C₁₇ - アリールアルキルオキシカルボニル (アリールはC₆ - C₁₀ - アリールであり、アルキルオ

50

キシは C_1-C_6 -アルキルオキシである) ; C_9-C_{17} -アリールアルケニルオキシカルボニル (アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルケニルオキシは C_2-C_6 -アルケニルオキシである) ; C_9-C_{17} -アリールアルキニルオキシカルボニル (C_6-C_{10} -アリールであり、アルキニルオキシは C_2-C_6 -アルキニルオキシである) ; C_2-C_7 -アルカノイル ; C_8-C_{17} -アラルカノイル (アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_2-C_7 -アルキルである) ; C_1-C_6 -アルキル ; C_2-C_6 -アルケニル ; C_2-C_6 -アルキニル ; C_4-C_{16} -シクロアルキルアルキル (シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである) ; C_5-C_{16} -シクロアルキルアルケニル (シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである) ; C_5 10
 $-C_{16}$ -シクロアルキルアルキニル (シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである) ; C_7-C_{16} -アリールアルキル (アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである) ; C_8-C_{16} -アリールアルケニル (アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである) ; C_8-C_{16} -アリールアルキニル (アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである) を表し ; nは2から4までの数を表す。]

【請求項4】

(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ)-酢酸-tert-ブチルエステル、(4, 5 α -エポキシ-3 20
-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ)-酢酸-tert-ブチルエステル、(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ)-酢酸、(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ)-酢酸、(2'S)-2'-(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ)-プロピオン酸-tert-ブチルエステル、(2'S)-2'-(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ)-プロピオン酸-tert-ブチルエステル、(2'S)-2'-(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ)-プロピオン酸、(2'S)-2'-(30
(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ)-プロピオン酸、(2'S)-2'-(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ)-3'-フェニルプロピオン酸-tert-ブチルエステル、(2'S)-2'-(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ)-3'-フェニルプロピオン酸-tert-ブチルエステル、(2'S)-2'-(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ)-3'-フェニルプロピオン酸、(2'S)-2'-(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ)-3'-フェニルプロピオン酸、6 α -アミノ-4, 5 α -エポキシ-14 β - 40
メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール、6 β -ジベンジルアミノ-4, 5 α -エポキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール、6 β -アミノ-4, 5 α -エポキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール、4, 5 α -エポキシ-6 β -[N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)グアニジニル]-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール、4, 5 α -エポキシ-6 β -グアニジニル-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール、4, 5 α -エポキシ-6 α -[N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)グアニジニル]-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール、4, 5 α -エポキシ-6 α -グアニジニル-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール、1, 3-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)-2-{4, 5 α -エポキシ-6 50

β-[N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル) グアニジニル]-14β-メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-イル}-イソウレア、1, 3-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)-2-{4, 5α-エポキシ-6α-[N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル) グアニジニル]-14β-メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-イル}-イソウレア、(4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-メトキシ-17-メチルモルフィナン-6α-イルアミノ)-酢酸-エチルエステル二塩酸塩、(4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-メトキシ-17-メチルモルフィナン-6β-イルアミノ)-酢酸-エチルエステル二塩酸塩、(4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-エトキシ-17-メチルモルフィナン-6α-イルアミノ)-酢酸-tert-ブチルエステル、(4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-エトキシ-17-メチルモルフィナン-6β-イルアミノ)-酢酸-tert-ブチルエステル、(4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-エトキシ-17-メチルモルフィナン-6α-イルアミノ)-酢酸ビス(テトラフルオロホウ酸塩)、(4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-エトキシ-17-メチルモルフィナン-6β-イルアミノ)-酢酸ビス(テトラフルオロホウ酸塩)、(2'S)-2'-(17-シクロプロピルメチル-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシモルフィナン-6β-イルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸-tert-ブチルエステル、(2'S)-2'-(17-シクロプロピルメチル-4, 5α-エポキシ-3, 14β-ジヒドロキシモルフィナン-6β-イルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸ビス(テトラフルオロホウ酸塩)、{17-シクロプロピルメチル-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-[(3-フェニルプロピル) オキシ]-モルフィナン-6α-イルアミノ}-酢酸-tert-ブチルエステル、{17-シクロプロピルメチル-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-[(3-フェニルプロピル) オキシ]-モルフィナン-6α-イルアミノ}-酢酸-tert-ブチルエステル、(2'S)-2'-(17-シクロプロピルメチル-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-[(3-フェニルプロピル) オキシ]-モルフィナン-6α-イルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸-tert-ブチルエステル、{17-シクロプロピルメチル-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-[(3-フェニルプロピル) オキシ]-モルフィナン-6β-イルアミノ}-酢酸二塩酸塩；から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

薬学的に許容される担体物質と、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物および／またはその薬学的に許容される酸付加塩とを含む医薬組成物。

【請求項6】

医薬品としての請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、高活性鎮痛剤として使用可能な6-アミノモルフィナン化合物のクラスに関する。本発明は、それらの薬学的に許容される塩および容易に入手できる誘導体（例えば、アミノ酸誘導体のエステルまたはアミド）にも関し、それらの製造方法及び医薬品の製造の応用にも関する。

【0002】

鎮痛効果を伝達する中枢神経系（CNS）レセプターとしてのオピオイドレセプターの存在は、明確に証明されている。これらのレセプターは、μ、κおよびδの3種類のサブタイプに細分される。オピオイドによるこれらのレセプターの活性化が鎮痛効果を生じる。μレセプターの活性化は最強の鎮痛効果を引き起こし、この場合、特に6位に酸素を有するモルフィナン（モルヒネ、オキシモルフォン、ヒドロモルフォンなど）が、有効な鎮痛剤として使用される。過去に、このクラスの物質の構造-活性関係の研究に多大な労力が費やされている。

【0003】

Journal of Medicinal Chemistry 1984年, 27巻, 1575-1579頁には、3位に様々な置換基を持った様々な14-メトキシモルフィナン-6-オンが記述されている。これらの誘導体は、14-ヒドロキシ体よりも高い鎮痛効果を呈する。

【0004】

5-メチルオキシモルフォン (= 14-ヒドロキシ-5-メチルジヒドロモルフィノン) の詳細な研究がHelvetica Chimica Acta (1988年, 71巻, 1801-1804頁) に記述されており、これは、5-メチル基の導入がオキシモルフォンのオピオイド作動性を減少させるという結果に達している。

10

【0005】

14-アルコキシモルフィナン-6-オンに関する別の研究がHelvetica Chimica Acta 1989年, 72巻, 1233-1239頁に記述されており、そこでは、3位の各種置換基とアミノ窒素の影響が評価された。

【0006】

ドイツの開示文献DE 3412727は、14-ヒドロキシ体よりも高い活性を持つ14-アルコキシ-N-メチルモルフィナン-6-オン (14-O-アルコキシモルフォン) を記述している。

【0007】

最近、末梢におけるオピオイドレセプターの存在も検出されている (例えば、骨、関節、軟骨、筋肉など)。これらの末梢オピオイドレセプターによっても、無痛覚が得られることが立証できた (C. Stein, New Engl. J. Med. 1995年, 332巻, 1685-1690頁)。この場合、注射によって損傷組織に直接適用するオピオイド (例えばモルヒネ) は、少量しか必要でない。少ない投与量は、中枢神経系により伝えられる副作用を引き起こさない。特に炎症やニューロパチー痛の治療中に、鎮痛効果が認められている (R. Likarら、Brit. J. Anaesth. 1999年, 83巻, 241-244頁; V. Kayserら、Neurosci. 1995年, 64巻, 537-545頁)。その種の適用 (注射) は、治療上、非常に不利になる。罹患組織または関節への反復注射は、出血、感染症または軟骨損傷などのリスクを伴う。中枢神経系への進入がごく限られており (血液脳関門を通過できない、あるいは、通過しても非常にごくわずかであることから)、全身または経口投与できる鎮痛効果のある物質が大きな関心をもたれている。

20

30

【0008】

本発明の目的は、好ましくはCNSへの進入を制限され、好ましくは中枢ではなく末梢で作用し、好ましくは全身または経口投与も可能な高活性鎮痛剤を製造することであった。これに関して成功する見込みのある物質は、中枢作用によって起こる副作用を持たずに末梢鎮痛効果のみを発揮する物質であろう。

【0009】

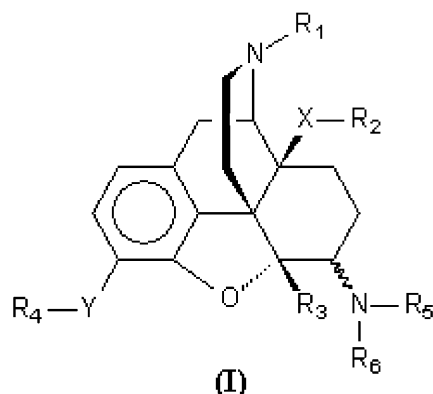
本発明は、独立クレームの課題を介して上述の課題を解決する。好ましい実施態様をサブクレームに示す。

40

【0010】

本発明は、式 (I) の高活性化化合物を提供する。

【化 1】



10

【0011】

式中、置換基は以下の意味を有する。

【0012】

R₁ は、水素；C₁－C₆－アルキル；C₂－C₆－アルケニル；C₂－C₆－アルキニル；C₁－C₆－モノヒドロキシアルキル；C₂－C₆－ジヒドロキシアルキル；C₃－C₆－トリヒドロキシアルキル；C₄－C₁₆－シクロアルキルアルキル（シクロアルキルはC₃－C₁₀－シクロアルキルであり、アルキルはC₁－C₆－アルキルである）；C₅－C₁₆－シクロアルキルアルケニル（シクロアルキルはC₃－C₁₀－シクロアルキルであり、アルケニルはC₂－C₆－アルケニルである）；C₅－C₁₆－シクロアルキルアルキニル（シクロアルキルはC₃－C₁₀－シクロアルキルであり、アルキニルはC₂－C₆－アルキニルである）；C₇－C₁₆－アリールアルキル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルキルはC₁－C₆－アルキルである）；C₈－C₁₆－アリールアルケニル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルケニルはC₂－C₆－アルケニルである）；C₈－C₁₆－アリールアルキニル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルキニルはC₂－C₆－アルキニルである）を表す。

20

【0013】

R₁ に結合した窒素は、2 個の置換基 R₁ で4級化されることもでき、置換基 R₁ は、同一または異なるものとすることができ、先に示した通りに定義され、もって第2の4級化置換基は、さらにヒドロキシル、オキシル（Nオキサイド）およびアルコキシルを意味することができる。

30

【0014】

R₂ は、以下のXの定義を条件に、水素；C₁－C₆－アルキル；C₁－C₆－モノヒドロキシアルキル；C₂－C₆－ジヒドロキシアルキル；C₃－C₆－トリヒドロキシアルキル；C₂－C₆－アルケニル；C₂－C₆－アルキニル；C₄－C₁₆－シクロアルキルアルキル（シクロアルキルはC₃－C₁₀－シクロアルキルであり、アルキルはC₁－C₆－アルキルである）；C₅－C₁₆－シクロアルキルアルケニル（シクロアルキルはC₃－C₁₀－シクロアルキルであり、アルケニルはC₂－C₆－アルケニルである）；C₅－C₁₆－シクロアルキルアルキニル（シクロアルキルはC₃－C₁₀－シクロアルキルであり、アルキニルはC₂－C₆－アルキニルである）；C₇－C₁₆－アリールアルキル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルキルはC₁－C₆－アルキルである）；C₈－C₁₆－アリールアルケニル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルケニルはC₂－C₆－アルケニルである）；C₈－C₁₆－アリールアルキニル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルキニルはC₂－C₆－アルキニルである）；C₂－C₆－アルカノイル；C₃－C₆－アルケノイル；C₃－C₆－アルキノイル；C₇－C₁₆－アリールアルカノイル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルカノイルはC₁－C₆－アルカノイルである）；C₉－C₁₆－アリールアルケノイル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルケノイルはC₃－C₆－アルケノイ

40

50

ルである) ; $C_9 - C_{16}$ - アリールアルキノイル (アリールが $C_6 - C_{10}$ - アリールであり、アルキノイルは $C_3 - C_6$ - アルキノイルである) を表す。

【0015】

R_3 は、水素 ; $C_1 - C_6$ - アルキル ; $C_2 - C_6$ - アルケニル ; $C_7 - C_{16}$ - アリールアルキル (アリールは $C_6 - C_{10}$ - アリールであり、アルキルは $C_1 - C_6$ - アルキルである) ; $C_8 - C_{16}$ - アリールアルケニル (アリールは $C_6 - C_{10}$ - アリールであり、アルケニルは $C_2 - C_6$ - アルケニルである) ; アルコキシアルキル (アルコキシは $C_1 - C_6$ - アルコキシであり、アルキルは $C_1 - C_6$ - アルキルである) ; CO_2 ($C_1 - C_6$ - アルキル) ; CO_2H ; CH_2OH を表す。

【0016】

R_4 は、以下のYの定義を条件に、水素 ; $C_1 - C_6$ - アルキル ; $C_2 - C_6$ - アルケニル ; $C_2 - C_6$ - アルキニル ; $C_4 - C_{16}$ - シクロアルキルアルキル (シクロアルキルは $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキルであり、アルキルは $C_1 - C_6$ - アルキルである) ; $C_5 - C_{16}$ - シクロアルキルアルケニル (シクロアルキルは $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキルであり、アルケニルは $C_2 - C_6$ - アルケニルである) ; $C_5 - C_{16}$ - シクロアルキルアルキニル (シクロアルキルは $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキルであり、アルキニルは $C_2 - C_6$ - アルキニルである) ; $C_7 - C_{16}$ - アリールアルキル (アリールは $C_6 - C_{10}$ - アリールであり、アルキルは $C_1 - C_6$ - アルキルである) ; $C_8 - C_{16}$ - アリールアルケニル (アリールは $C_6 - C_{10}$ - アリールであり、アルケニルは $C_2 - C_6$ - アルケニルである) ; $C_8 - C_{16}$ - アリールアルキニル (アリールは $C_6 - C_{10}$ - アリールであり、アルキニルは $C_2 - C_6$ - アルキニルである) ; $C_2 - C_6$ - アルカノイル ; $C_3 - C_6$ - アルケノイル ; $C_3 - C_6$ - アルキノイル ; $C_7 - C_{16}$ - アリールアルカノイル (アリールは $C_6 - C_{10}$ - アリールであり、アルカノイルは $C_1 - C_6$ - アルカノイルである) ; $C_9 - C_{16}$ - アリールアルケノイル (アリールは $C_6 - C_{10}$ - アリールであり、アルケノイルは $C_3 - C_6$ - アルケノイルである) ; $C_9 - C_{16}$ - アリールアルキノイル (アリールは $C_6 - C_{10}$ - アリールであり、アルキノイルは $C_3 - C_6$ - アルキノイルである) ; イミノメチル、ホルムアミジニル、 $C_1 - C_6$ - N-アルキル-およびN, N'-ジアルキルホルムアミジニル ; $C_2 - C_6$ - N-アルケニル-およびN, N'-ジアルケニルホルムアミジニル ; $C_2 - C_6$ - N-アルキニル-およびN, N'-ジアルキニルホルムアミジニル ; $C_4 - C_{16}$ - N-シクロアルキルアルキル-およびN, N'-ジシクロアルキルアルキルホルムアミジニル (シクロアルキルは $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキルであり、アルキルは $C_1 - C_6$ - アルキルである) ; $C_5 - C_{16}$ - N-シクロアルキルアルケニル-およびN, N'-ジシクロアルキルアルケニルホルムアミジニル (シクロアルキルは $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキルであり、アルケニルは $C_2 - C_6$ - アルケニルである) ; $C_5 - C_{16}$ - N-シクロアルキルアルキニル-およびN, N'-ジシクロアルキルアルキニルホルムアミジニル (シクロアルキルは $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキルであり、アルキニルは $C_2 - C_6$ - アルキニルである) ; $C_7 - C_{16}$ - N-アリールアルキル-およびN, N'-ジアリールアルキルホルムアミジニル (アリールは $C_6 - C_{10}$ - アリールであり、アルキルは $C_1 - C_6$ - アルキルである) を表す。

【0017】

R_5 および R_6 は、同一または異なるものとしてことができ、水素 ; $C_1 - C_6$ - アルキル ; $C_2 - C_6$ - アルケニル ; $C_2 - C_6$ - アルキニル ; $C_4 - C_{16}$ - シクロアルキルアルキル (シクロアルキルは $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキルであり、アルキルは $C_1 - C_6$ - アルキルである) ; $C_5 - C_{16}$ - シクロアルキルアルケニル (シクロアルキルは $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキルであり、アルケニルは $C_2 - C_6$ - アルケニルである) ; $C_5 - C_{16}$ - シクロアルキルアルキニル (シクロアルキルは $C_3 - C_{10}$ - シクロアルキルであり、アルキニルは $C_2 - C_6$ - アルキニルである) ; $C_7 - C_{16}$ - アリールアルキル (アリールは $C_6 - C_{10}$ - アリールであり、アルキルは $C_1 - C_6$ - アルキルである) ; $C_8 - C_{16}$ - アリールアルケニル (アリールは $C_6 - C_{10}$ - アリールであり

10

20

30

40

50

、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである)； C_8-C_{16} -アリールアルキニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）を表し；

さらに、 R_5 および R_6 は、同一または異なるものとしてすることができ、 $CH(A)CO_2B$ （式中、 A は水素；ヒドロキシル； C_1-C_6 -アルキル； C_2-C_6 -アルケニル； C_2-C_6 -アルキニル； C_4-C_{16} -シクロアルキルアルキル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルケニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルキニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）； C_7-C_{16} -アリールアルキル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_8-C_{16} -アリールアルケニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_8-C_{16} -アリールアルキニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）；アミノ； C_1-C_6 -アルキルアミノ；グアニジノ； C_1-C_6 -アルキル- CO_2B を表し；かつ B は水素； C_1-C_{30} -、好ましくは C_1-C_6 -アルキル； C_2-C_{30} -、好ましくは C_2-C_6 -アルケニル； C_2-C_{30} -、好ましくは C_2-C_6 -アルキニル； C_4-C_{16} -シクロアルキルアルキル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルケニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルキニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）； C_7-C_{16} -アリールアルキル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_8-C_{16} -アリールアルケニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_8-C_{16} -アリールアルキニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）；フェニル；置換フェニル； $CH_2OCO-C_1-C_6$ -アルキル； $CH(C_1-C_6$ -アルキル) $OCO-C_1-C_6$ -アルキル； $CH_2OCOO-C_1-C_6$ -アルキル； $CH(C_1-C_6$ -アルキル) $OCOO-C_1-C_6$ -アルキル； $CH_2CON(C_1-C_6$ -アルキル) $_2$ ； $CH(C_1-C_6$ -アルキル) $CON(C_1-C_6$ -アルキル) $_2$ ；フタリジル、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル）メチルを表す）を表し；

さらに、 $CH(A)SO_3B$ （式中、 A および B は上に定義された通りである）を表し；

また R_5 および R_6 は、同一または異なるものとしてすることができ、イミノメチル、ホルムアミジニル、 C_1-C_6 - N -アルキル-および N 、 N' -ジアルキルホルムアミジニル； C_2-C_6 - N -アルケニル-および N 、 N' -ジアルケニルホルムアミジニル； C_2-C_6 - N -アルキニル-および N 、 N' -ジアルキニルホルムアミジニル； C_4-C_{16} - N -シクロアルキルアルキル-および N 、 N' -ジシクロアルキルアルキルホルムアミジニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_5-C_{16} - N -シクロアルキルアルケニル-および N 、 N' -ジシクロアルキルアルケニルホルムアミジニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_5-C_{16} - N -シクロアルキルアルキニル-および N 、 N' -ジシクロアルキルアルキニルホルムアミジニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）； C_7-C_{16} - N -アリールアルキル-および N 、 N' -ジアリールアルキルホルムアミジニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_8-C_{16} - N -アリールアルケニル-および N 、 N' -ジアリールアルケニルホルムアミジニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであ

10

20

30

40

50

り、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである) ; C_8-C_{16} -N-アリアルアルキニル-およびN, N'-ジアリアルアルキニルホルムアミジニル (アリアルは C_6-C_{10} -アリアルであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである) ; C_2-C_7 -N-アルキルオキシカルボニル-およびN, N'-ビス (アルキルオキシカルボニル) ホルムアミジニル ; C_3-C_8 -N-アルケニルオキシカルボニル-およびN, N'-ビス (アルケニルオキシカルボニル) ホルムアミジニル ; C_3-C_8 -N-アルキニルオキシカルボニル-およびN, N'-ビス (アルキニルオキシカルボニル) ホルムアミジニル ; C_8-C_{17} -N-アリアルアルキルオキシカルボニル-およびN, N'-ビス (アリアルアルキルオキシカルボニル) ホルムアミジニル (アリアルは C_6-C_{10} -アリアルであり、アルキルオキシは C_1-C_6 -アルキルオキシである) ; C_9-C_{17} -N-アリアルアルケニルオキシカルボニル-およびN, N'-ビス (アリアルアルケニルオキシカルボニル) ホルムアミジニル (アリアルは C_6-C_{10} -アリアルであり、アルケニルオキシは C_2-C_6 -アルケニルオキシである) ; C_9-C_{17} -N-アリアルアルキニルオキシカルボニル-およびN, N'-ビス (アリアルアルキニルオキシカルボニル) ホルムアミジニル (アリアルは C_6-C_{10} -アリアルであり、アルキニルオキシは C_2-C_6 -アルキニルオキシである) ; C_1-C_6 -N-アルカノイル-およびN, N'-ジアルカノイルホルムアミジニル ; C_3-C_6 -N-アルケノイル-およびN, N'-ジアルケノイルホルムアミジニル ; C_3-C_6 -N-アルキノイル-およびN, N'-ジアルキノイルホルムアミジニル ; C_7-C_{16} -N-アリアルアルカノイル-およびN, N'-ジアリアルアルカノイルホルムアミジニル (アリアルは C_6-C_{10} -アリアルであり、アルカノイルは C_1-C_6 -アルキルである) ; C_9-C_{16} -N-アリアルアルケノイル-およびN, N'-ジアリアルアルケノイルホルムアミジニル (アリアルは C_6-C_{10} -アリアルであり、アルケノイルは C_3-C_6 -アルケノイルである) ; C_9-C_{16} -N-アリアルアルキノイル-およびN, N'-ジアリアルアルキノイルホルムアミジニル (アリアルは C_6-C_{10} -アリアルであり、アルキノイルは C_3-C_6 -アルキノイルである) ; 4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-[1, 3]ジアゼピン-2-イルも表す。

【0018】

Xは酸素、硫黄またはメチレンであり、あるいは、基 ($X-R_2$) はHである。

【0019】

Yは酸素であり、あるいは基 ($Y-R_4$) はHである。

【0020】

本発明は、式 (I) の化合物の薬学的に許容される酸付加塩および容易に入手できる誘導体 (例えば、アミノ酸誘導体のエステルまたはアミド) も含む。

【0021】

本発明では、アルキル、アルケニルおよびアルキニルの用語は、分岐および非分岐の両アルキル、アルケニルおよびアルキニル基、並びに、モノ、ジおよびトリヒドロキシ置換分岐および非分岐アルキル、アルケニルおよびアルキニル基を含む。アリアルは、非置換またはモノ、ジまたはトリ置換体であることができ、この場合、置換基をヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、チオシアナート、トリフルオロメチル、 C_1-C_3 -アルキル、 C_1-C_3 -アルコキシ、 CO_2H 、 $CONH_2$ 、 CO_2 (C_1-C_3 -アルキル)、 $CONH$ (C_1-C_3 -アルキル)、 CON (C_1-C_3 -アルキル) $_2$ 、 CO (C_1-C_3 -アルキル) ; アミノ ; (C_1-C_3 -モノアルキル) アミノ、(C_1-C_3 -ジアルキル) アミノ、 C_5-C_6 -シクロアルキルアミノ ; (C_1-C_3 -アルカノイル) アミド、SH、 SO_3H 、 SO_3 (C_1-C_3 -アルキル)、 SO_2 (C_1-C_3 -アルキル)、 SO (C_1-C_3 -アルキル)、 C_1-C_3 -アルキルチオまたは C_1-C_3 -アルカノイルチオから独立して選択できる。アルキル、アルケニル、アルキニルおよびアリアルに関する上記の定義は、本出願の全置換基に有効である。

【0022】

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、薬学的に、かつ、薬理学的に許容される式（I）の化合物の塩を含む。本発明によれば、無機塩および有機塩は、いずれも適している。本発明において適切な無機塩の例は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩およびテトラフルオロホウ酸塩である。可能な有機塩は、例えば、酢酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、安息香酸塩、ステアリン酸塩、パモ酸塩、メタンスルホン酸塩、サリチル酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、アスパラギン酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、トリフルオロ酢酸およびオロチン酸塩である。

【0023】

酸付加塩は、従来の薬学的に許容される付加塩として好ましく、特に好ましいのは、塩酸塩、臭化水素酸塩、テトラフルオロホウ酸塩およびテトラフルオロ酢酸塩である。XとYは酸素であるのが好ましい。好ましくは、 R_1 は上に定義されたアルキル、特にメチルまたはエチルであり、この場合、メチルが好ましく、あるいは、シクロアルキルアルキル、好ましくは、シクロプロピルメチルである。好ましくは、 R_2 はHでなく、Xとのエステル単位を形成する基でもない。対照的に、請求項1に定義した R_2 の他の定義が好ましく、この場合、特に上に定義したアルキルであるのが好ましく、特に好ましいのはメチル、エチルおよびプロピルで、必要によって、例えばフェニル基で置換され、例えば、3-フェニルプロピル基を形成する（即ち、言い換えれば、 R_2 にはアリールアルキル基、特に3-フェニルプロピルが好ましい）。 R_1 と R_2 は、特に好ましくは、共に同時にアルキル、特にいずれも同時にメチルか、メチル（ R_1 ）とエチル（ R_2 ）である。さらに好ましい R_1 と R_2 の組み合わせは、シクロアルキルアルキル、特に R_1 がシクロプロピルメチルおよび R_2 がアリールアルキル、好ましくはフェニルプロピルである。 R_3 と R_4 は、いずれの場合も、好ましくは水素かアルキルで、この場合、アルキル基としてメチルが特に好ましい。さらに、 R_4 は、 $C(N-Boc)(NH-Boc)$ が好ましい。 R_5 と R_6 は、好ましくは、一方がHで、他方がHと異なるように選択し、この場合、このラジカルは、Hとは異なり、ハロゲン化されていないのが好ましい。 R_5 と R_6 は、好ましくは、互いに独立して、水素、 $CH_2COOC(CH_3)_3$ 、 CH_2COOH 、 $CH(CH_3)COOC(CH_3)_3$ 、 $CH(CH_3)COOH$ 、 $CH(CH_2Ph)COOC(CH_3)_3$ 、 $CH(CH_2Ph)COOH$ 、 $C(N-Boc)NH-Boc$ および $C(NH)NH_2$ から選択され、 R_6 は好ましくはHであり、 R_5 は好ましくは上記の基のいずれかであるかHである。 R_5 と R_6 は共にHであるのも好ましい。

【0024】

特に好ましい態様では、XとYは酸素である。そして、好ましくは、 R_1 はメチルおよびシクロプロピルメチルで、 R_2 はアルキルおよびアリールアルキル、特にメチルおよび3-フェニルプロピルであり、 R_3 、 R_4 および R_6 は水素である。そして、好ましくは、 R_5 はtert-ブトキシカルボニルメチル、ヒドロキシカルボニルメチル、2-(tert-ブトキシカルボニルエチル)、2-(ヒドロキシカルボニルエチル)、2-(tert-ブトキシカルボニル-1-フェニルエチル)、2-(ヒドロキシカルボニル-2-フェニルエチル)、水素、ベンジル（この場合、 R_6 もベンジル基である）、N、N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)ホルムアミジニルおよびホルムアミジニルとして選択される。

【0025】

本発明の特に好ましい態様では、式Iの化合物は以下の化合物から選択される：

(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ)-酢酸-tert-ブチルエステル

(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ)-酢酸-tert-ブチルエステル

(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ)-酢酸

(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ)-酢酸

- (2' S) - 2' - (4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ) - プロピオン酸-tert-ブチルエステル
- (2' S) - 2' - (4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ) - プロピオン酸-tert-ブチルエステル
- (2' S) - 2' - (4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ) - プロピオン酸
- (2' S) - 2' - (4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ) - プロピオン酸
- (2' S) - 2' - (4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ) - 3'-フェニルプロピオン酸-tert-ブチルエステル 10
- (2' S) - 2' - (4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ) - 3'-フェニルプロピオン酸-tert-ブチルエステル
- (2' S) - 2' - (4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ) - 3'-フェニルプロピオン酸
- (2' S) - 2' - (4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ) - 3'-フェニルプロピオン酸
- 6 α -アミノ-4, 5 α -エポキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール 20
- 6 β -ジベンジルアミノ-4, 5 α -エポキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール
- 6 β -アミノ-4, 5 α -エポキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール
- 4, 5 α -エポキシ-6 β -[N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル) グアニジニル] - 14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール
- 4, 5 α -エポキシ-6 β -グアニジニル-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール
- 4, 5 α -エポキシ-6 α -[N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル) グアニジニル] - 14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール 30
- 4, 5 α -エポキシ-6 α -グアニジニル-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール
- 1, 3-ビス-(tert-ブトキシカルボニル) - 2 - {4, 5 α -エポキシ-6 β -[N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル) グアニジニル] - 14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-イル} - イソウレア
- 1, 3-ビス-(tert-ブトキシカルボニル) - 2 - {4, 5 α -エポキシ-6 α -[N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル) グアニジニル] - 14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-イル} - イソウレア
- (4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ) - 酢酸-エチルエステル 二塩酸塩 40
- (4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ) - 酢酸-エチルエステル 二塩酸塩
- (4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -エトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ) - 酢酸-tert-ブチルエステル
- (4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -エトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ) - 酢酸-tert-ブチルエステル
- (4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -エトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ) - 酢酸 ビス(テトラフルオロホウ酸塩)
- (4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -エトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ) - 酢酸 ビス(テトラフルオロホウ酸塩) 50

(2' S) - 2' - (17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシモルフィナン-6 β -イルアミノ) - 3-フェニルプロピオン酸-tert-ブチルエステル

(2' S) - 2' - (17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシモルフィナン-6 β -イルアミノ) - 3-フェニルプロピオン酸 ビス(テトラフルオロホウ酸塩)

{17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -[(3-フェニルプロピル)オキシ]-モルフィナン-6 α -イルアミノ}-酢酸-tert-ブチルエステル

{17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -[(3-フェニルプロピル)オキシ]-モルフィナン-6 α -イルアミノ}-酢酸-tert-ブチルエステル

(2' S) - 2' - (17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -[(3-フェニルプロピル)オキシ]-モルフィナン-6 α -イルアミノ) - 3-フェニルプロピオン酸-tert-ブチルエステル

{17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -[(3-フェニルプロピル)オキシ]-モルフィナン-6 β -イルアミノ}-酢酸 二塩酸塩。

【0026】

現在、関連発明の化合物は、有効な6-アミノモルフィナンタイプのオピオイドレセプターリガンドであり、鎮痛薬として、免疫刺激または免疫抑制効果を持つ免疫調節薬として、癌治療薬、炎症抑制剤として、抗リウマチ薬、利尿剤、食欲低下薬として、止瀉薬、麻酔薬として、または神経保護活性物質として、高い治療適用能力を持つことが判明している。

【0027】

そのため、特許請求の範囲に挙げた化合物は、疼痛、機能性腸疾患、例えば腹痛、腸閉塞(イレウス)または便秘の治療に、哺乳類、特にヒトの治療、レイノー病の治療、血管収縮によって惹起される愁訴の治療、月経困難、狭心症、心筋梗塞、気腫、気管支痙攣、慢性閉塞性気管支炎、リウマチ愁訴、ネフローゼ、リウマチ疾患に伴う腎炎の各治療、腫瘍、褐色細胞腫、アジソン病、肝硬変、小腸および大腸の慢性炎症(過敏性大腸症候群-過敏性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病など)、例えばアヘン、コカインまたはアルコールなどの中毒からの離脱、あるいは、神経不安や統合失調症などの精神病の治療に適用できる可能性がある。

【0028】

本発明の化合物は、急性および慢性疼痛を含む運動系の疼痛、例えば頸部痛、背痛、股関節痛、膝痛、肩痛または筋肉痛の治療、複合性局所性疼痛症候群、幻肢痛、顔面神経痛、リウマチ痛、癌性疼痛、火傷による疼痛、事故後の疼痛、慢性炎症による疼痛、内臓痛、例えば緊張性頭痛などの頭痛、頸部関連頭痛または偏頭痛、例えば対麻痺や視床病変などを伴う中枢性病変後の疼痛、帯状疱疹神経痛や帯状疱疹後神経痛などの神経痛、狭心症や末梢閉塞性動脈疾患などの虚血性疼痛、術後疼痛、糖尿病性ニューロパチーによる疼痛などのニューロパチー性疼痛、ウイルス感染症後疼痛、あるいは、神経病変後疼痛の治療用医薬品の製造への適用に適している。

【0029】

本発明の医薬組成物は、有効成分として本発明の化合物および/または薬学的に許容されるその塩を薬学的に許容される担体物質と共に含有し、本明細書に記載の病態の治療に適している。

【0030】

本発明の適用には、鎮痛剤、免疫調節剤、抗腫瘍剤、抗増殖剤、抗炎症剤、抗リウマチ薬、利尿剤、食欲低下剤、抗下痢薬、麻酔薬、神経保護活性物質として、また、腸閉塞(イレウス)の予防および治療用の活性物質としての適用がある。

【0031】

10

20

30

40

50

好ましい適用は、疼痛、機能性腸疾患の治療、レイノー病の治療、血管収縮によって惹起される愁訴、狭心症、心筋梗塞、気腫、気管支痙攣、慢性閉塞性気管支炎、リウマチ愁訴（慢性関節リウマチ、関節症、骨関節炎、脊椎症、腰痛、エリテマトーデス、脊椎関節障害を含む）、ネフローゼ、リウマチ疾患に伴う腎炎の各治療、腫瘍、癌、褐色細胞腫、アジソン病、肝硬変、小腸および大腸の慢性炎症（過敏性大腸症候群—過敏性大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病など）の治療、薬物乱用、精神疾患、勃起不全の治療および／または哺乳動物、特にヒトへの移植後の移植片の拒絶の抑制のための医薬品の製造に対して行われる。

【0032】

驚くべきことに、本発明の化合物は、血液脳関門を通過できない、もしくは、わずかにしか通過できないと判明しており、そのため、末梢に有効な治療薬としての適用の点で、例えば疼痛の治療、リウマチ療法、哺乳動物、特にヒトへの移植後の臓器の拒絶抑制および勃起不全の治療のための医薬品として、それらは特に重要であると思われる。中枢神経系への進入がわずかであるので、例えば悪心、嘔吐、鎮静、めまい、錯乱、呼吸抑制、躁病などの中枢性副作用に関連する副作用発現率が著しく低下している。

【0033】

さらに、驚くべきことに、本発明の化合物は、鎮痛効果の持続時間が非常に長いことが分かった。これによって、該医薬品の投与量および投与回数を減少させることができ、これが、副作用と毒性の発現率を低下させ、並びに、患者の該医薬品の服用をさらに容易にする。

【0034】

化合物の製造

式（I）で表される本発明の化合物は、以下の方法によって得ることができる。

【0035】

式（II）のテバインから出発し、この化合物を硫酸ジアルキル、フルオロスルホン酸アルキルエステル、アルキルスルホン酸アルキルエステル、アリールスルホン酸アルキルエステル、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アラルキル、アルキルスルホン酸アラルキルエステル、アリールスルホン酸アラルキルエステル、ハロゲン化アリールアルケニル、クロロギ酸エステルなどと、テトラヒドロフラン、1，2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテルなどの溶媒中、*n*-ブチルリチウム、ジエチルアミドリチウム、ジイソプロピルアミドリチウムなどの強塩基の存在下、低温（-20℃～-80℃）で反応させ、式（III）の化合物を得る（Bodenら、J. Org. Chem.，47巻，1347-1349頁，1982年；Schmidhammerら、Helv. Chim. Acta，71巻，642-647頁，1988年；Gatesら、J. Org. Chem.，54巻，972-975頁，1984年参照）。式（III）において、R₃は、C₁-C₆-アルキル；C₂-C₆-アルケニル；C₇-C₁₆-アリールアルキル（アリールはC₆-C₁₀-アリールであり、アルキルはC₁-C₆-アルキルである）；C₈-C₁₆-アリールアルケニル（アリールはC₆-C₁₀-アリールであり、アルケニルはC₂-C₆-アルケニルである）；アルコキシアルキル（アルコキシはC₁-C₆-アルコキシであり、アルキルはC₁-C₆-アルキルである）；CO₂（C₁-C₆-アルキル）；CO₂Hを表す。

【0036】

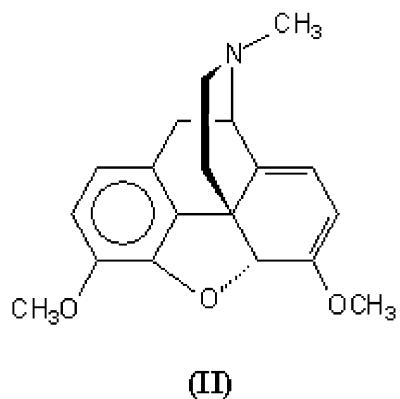
10

20

30

40

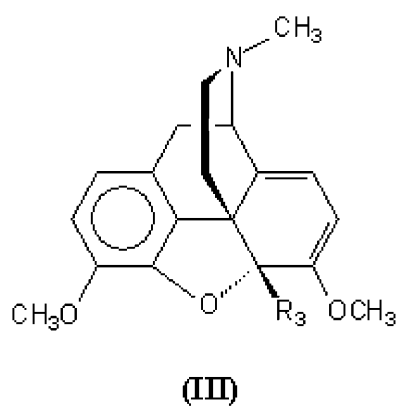
【化 2】



10

【0037】

【化 3】



20

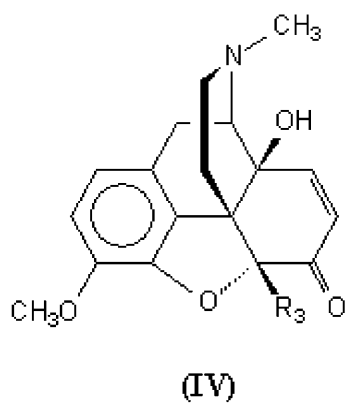
【0038】

式 (III) の化合物またはテバイン (式 (I)) は、対応する式 (IV) の 14-ヒドロキシコデイノンに転換できる。この反応は過ギ酸 (H. Schmidhammer ら、*Helv. Chim. Acta*, 71 巻, 1801-1804 頁, 1988 年)、*m*-クロロ過安息香酸などと、0℃～60℃の温度で実施する。好ましい方法は、0℃～40℃での過ギ酸との反応である。

30

【0039】

【化 4】



40

50

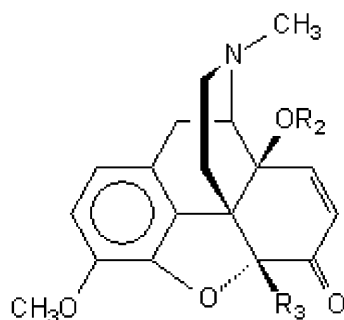
(式中、 R_3 は、水素； C_1-C_6 -アルキル； C_2-C_6 -アルケニル； C_7-C_{16} -アリールアルキル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_8-C_{16} -アリールアルケニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）；アルコキシアルキル（アルコキシは C_1-C_6 -アルコキシであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； CO_2 (C_1-C_6 -アルキル)を表す。)

【0040】

次に、これらの式 (IV) の14-ヒドロキシコデイノンを、ジアルキル硫酸塩、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化アリールアルキル、ハロゲン化アリールアルケニル、ハロゲン化アリールアルキニルまたはクロロギ
酸エステルと、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) やテトラヒドロフラン (THF)
などの溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウムまたはナトリウムアミドなどの強塩
基の存在下で反応させ、式 (V) の化合物を得る。

【0041】

【化5】



(V)

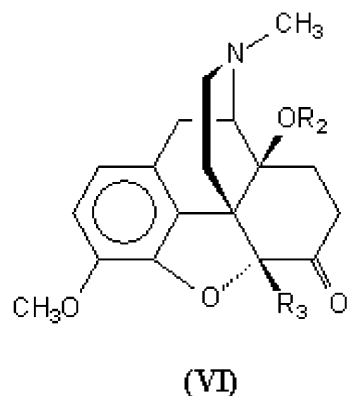
(式中、 R_3 は上記の定義の通りであり； R_2 は、水素； C_1-C_6 -アルキル； C_2-C_6 -アルケニル； C_2-C_6 -アルキニル； C_4-C_{16} -シクロアルキルアルキル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルケニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルキニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）； C_7-C_{16} -アリールアルキル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_8-C_{16} -アリールアルケニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_8-C_{16} -アリールアルキニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）； C_1-C_6 -アルカノイル； C_3-C_6 -アルケノイル； C_3-C_6 -アルキノイル； C_7-C_{16} -アリールアルカノイル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルカノイルは C_1-C_6 -アルカノイルである）； C_9-C_{16} -アリールアルケノイル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルケノイルは C_3-C_6 -アルケノイルである）； C_9-C_{16} -アリールアルキノイル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキノイルは C_3-C_6 -アルキノイルである）を表す。)

【0042】

次に、これらの化合物を、アルコール、アルコール/水混合液、氷酢酸などの溶媒中で Pd/C, PdO, Pd/Al₂O₃, Pt/C, PtO₂, Pt/Al₂O₃ などの触媒を使った接触水素化によって還元し、式 (VI) の化合物を得る。

【0043】

【化 6】



10

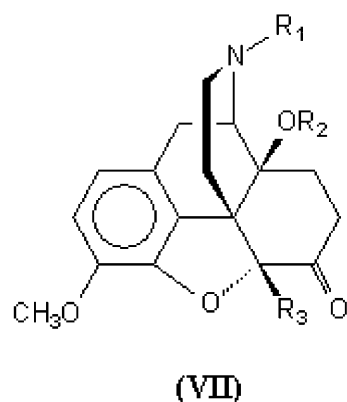
(式中、 R_2 と R_3 は上記の通りに定義される。)

【0044】

1, 2-ジクロロメタン、クロロホルムなどの溶媒中、クロロギ酸エステルまたはプロモシアノゲンによって以下のN-脱メチル化を実施し、式(VII)の化合物を得る。

【0045】

【化 7】



20

(式中、 R_1 は、 $\text{CO}_2\text{CH}(\text{Cl})\text{CH}_3$, $\text{CO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, CO_2Ph , CN などを表し； R_2 と R_3 は上記の通りに定義される。)

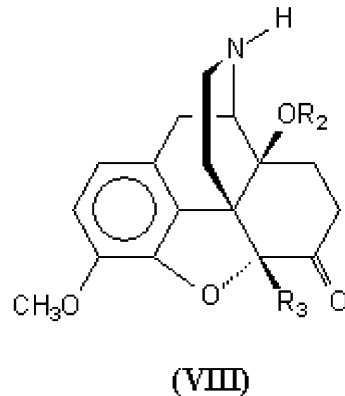
【0046】

式(VII)のカルバメートは、アルコール中の還流加熱(1-クロロエチルカルバメートの場合)またはハロゲン化水素またはハロゲンの添加に続くアルコール中の還流加熱(ビニルカルバメートの場合)によって開裂し、酸またはアルカリ加水分解によって式(VII)のシアナミドを得て、それによって、式(VIII)のN-ノル化合物を得る。

40

【0047】

【化 8】



10

(式中、 R_2 と R_3 は、上記の通りに定義される。)

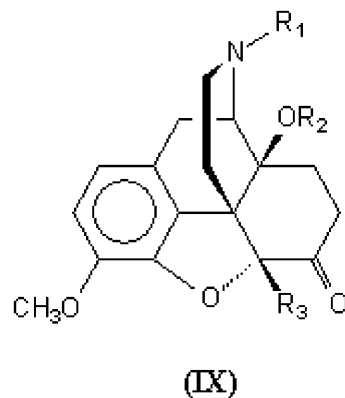
【0048】

式 (VII) の化合物の N-アルキル化は、ハロゲン化アルキル、ジアルキル硫酸、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキルアルキル、ハロゲン化シクロアルケニルアルキル、ハロゲン化アリールアルキル、ハロゲン化アリールアルケニル、ハロゲン化アリールアルキニルなどと、ジクロロメタン、クロロホルムまたは N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンなどの強塩基の存在下で反応させることで達成し、それによって、式 (IX) の化合物を得る。

20

【0049】

【化 9】



30

(式中、 R_2 と R_3 は上記の通りに定義され； R_1 が水素； C_1-C_6 -アルキル； C_2-C_6 -アルケニル； C_2-C_6 -アルキニル； C_4-C_{16} -シクロアルキルアルキル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルケニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルキニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）； C_7-C_{16} -アリールアルキル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_8-C_{16} -アリールアルケニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_8-C_{16} -アリールアルキニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）を表す。)

40

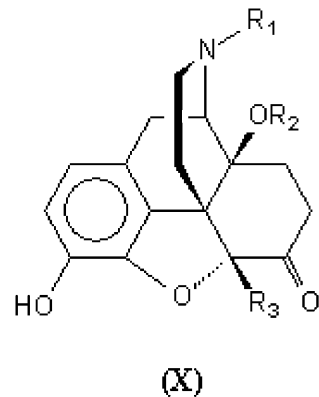
50

【0050】

0℃の三臭化ホウ素（ジクロロメタンまたはクロロホルムの溶媒中）、48%臭化水素酸（還流加熱）、アルカンチオール酸ナトリウム（N，N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中）または他の一般に周知のエーテル開裂試薬によるこれら式（IX）の化合物のエーテル開裂によって、式（X）のフェノール化合物を得る。

【0051】

【化10】



10

（式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は、上記の通りに定義される。）

20

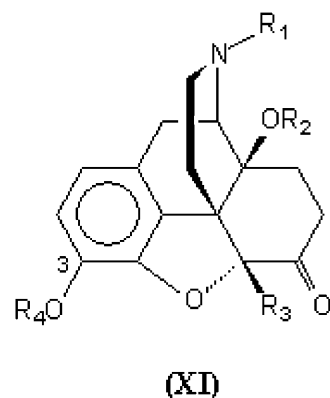
【0052】

式（X）の化合物の3-Oアルキル化は、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトンまたはN，N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で、ハロゲン化アルキル、ジアルキル硫酸、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化シクロアルキルアルキル、ハロゲン化シクロアルキルアルケニル、ハロゲン化アリールアルキル、ハロゲン化アリールアルケニル、ハロゲン化アリールアルキニルなどで達成する。式（X）の化合物の3-Oアシル化は、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトンまたはN，N-ジメチルホルムアミド、ピリジンなどの溶媒中でハロゲン化カルボン酸、無水カルボン酸などで達成でき、それによって、式（XI）の化合物を得る。

30

【0053】

【化11】



40

（式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は上記の通りに定義され； R_4 は C_1-C_6 -アルキル； C_2-C_6 -アルケニル； C_2-C_6 -アルキニル； C_4-C_{16} -シクロアルキルアルキル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルケニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_5 -

50

C₁₆－シクロアルキルアルキニル（シクロアルキルはC₃－C₁₀－シクロアルキルであり、アルキニルはC₂－C₆－アルキニルである）；C₇－C₁₆－アリールアルキル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルキルはC₁－C₆－アルキルである）；C₈－C₁₆－アリールアルケニル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルケニルはC₂－C₆－アルケニルである）；C₈－C₁₆－アリールアルキニル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルキニルはC₂－C₆－アルキニルである）；C₁－C₆－アルカノイル；C₃－C₆－アルケノイル；C₃－C₆－アルキノイル；C₇－C₁₆－アリールアルカノイル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルカノイルはC₁－C₆－アルキルである）；C₉－C₁₆－アリールアルケノイル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルケノイルはC₃－C₆－アルケノイルである）；C₉－C₁₆－アリールアルキノイル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルキノイルはC₃－C₆－アルキノイルである）を表す。）

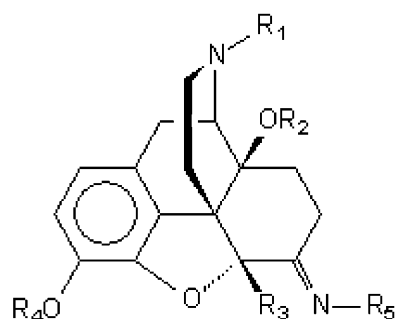
10

【0054】

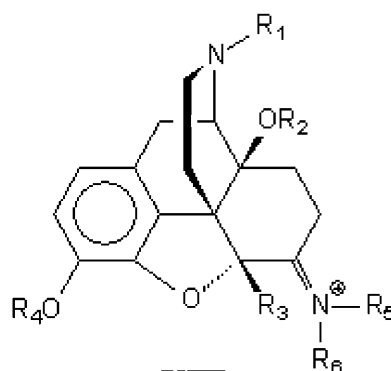
式（X I）の化合物を、アルコール、N，N－ジメチルホルムアミドまたはトルエンなどの溶媒中で、酢酸アンモニウム、一級および二級アミン、ヒドロキシアミン塩酸塩、アミノ酸、アミノ酸エステルなどと反応させ、式（X I I）のイミンと式（X I I I）のイミニウム塩を得る。

【0055】

【化12】



(XII)



(XIII)

20

30

（式中、R₁、R₂、R₃およびR₄は上記の通りに定義され；R₅およびR₆は同一でも異なってもよく、水素、ヒドロキシル、C₁－C₆－アルキル；C₂－C₆－アルケニル；C₂－C₆－アルキニル；C₄－C₁₆－シクロアルキルアルキル（シクロアルキルはC₃－C₁₀－シクロアルキルであり、アルキルはC₁－C₆－アルキルである）；C₅－C₁₆－シクロアルキルアルケニル（シクロアルキルはC₃－C₁₀－シクロアルキルであり、アルケニルはC₂－C₆－アルケニルである）；C₅－C₁₆－シクロアルキルアルキニル（シクロアルキルはC₃－C₁₀－シクロアルキルであり、アルキニルはC₂－C₆－アルキニルである）；C₇－C₁₆－アリールアルキル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルキルはC₁－C₆－アルキルである）；C₈－C₁₆－アリールアルケニル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルケニルはC₂－C₆－アルケニルである）；C₈－C₁₆－アリールアルキニル（アリールはC₆－C₁₀－アリールであり、アルキニルはC₂－C₆－アルキニルである）；CH（A）CO₂Bを表す（式中、Aは水素；ヒドロキシル；C₁－C₆－アルキル；C₂－C₆－アルケニル；C₂－C₆－アルキニル；C₄－C₁₆－シクロアルキルアルキル（シクロアルキルはC₃－C₁₀－シクロアルキルであり、アルキルはC₁－C₆－アルキルである）；C₅－C₁₆－シクロアルキルアルケニル（シクロアルキルはC₃－C₁₀－シクロアルキルであり、アルケニルはC₂－C₆－アルケニルである）；C₅－C₁₆－シクロアルキルアルキニル（シクロアルキルはC₃－C₁₀－シクロアルキルであり、アルキニルはC₂－C₆－アルキニルである）；C₇－C₁₆－アリールアルキル（アリールはC₆－C₁₀

40

50

ーアリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである)； C_8-C_{16} -アリールアルケニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_8-C_{16} -アリールアルキニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）；アミノ； C_1-C_6 -アルキルアミノ；グアニジノ； C_1-C_6 -アルキルグアニジノ； C_1-C_6 -アルキル- CO_2 Bを表し；Bは、水素； C_1-C_6 -アルキル； C_2-C_6 -アルケニル； C_2-C_6 -アルキニル； C_4-C_{16} -シクロアルキルアルキル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルケニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルキニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）； C_7-C_{16} -アリールアルキル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_8-C_{16} -アリールアルケニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_8-C_{16} -アリールアルキニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキニルが C_2-C_6 -アルキニルである）を表す。）

10

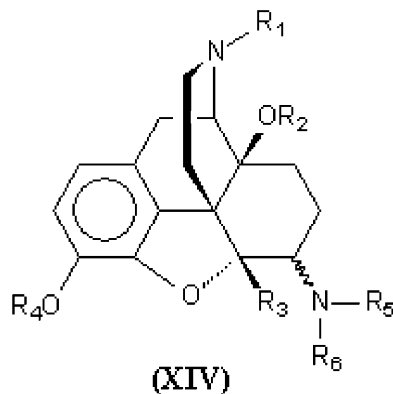
【0056】

イミンおよびイミニウム塩の還元は、アルコール中、複合金属水素化物、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウムおよび水素化シアノホウ素ナトリウムなどにより、テトラヒドロフラン（THF）中、ボランテトラヒドロフランなどにより、Pd/Cなどの水素添加触媒の存在下でシクロヘキセンまたはシクロヘキサジエンなどにより、アルコールや氷酢酸などの溶媒中、水素添加触媒、例えばPd/C, PdO, Pd/Al₂O₃, Pt/C, Pt/C（スルフィド化）, PtO₂, Pt/Al₂O₃, Rh/C, Rh/Al₂O₃などの存在下で水素により、起こり、対応する式（XIV）のアミンを得る。

20

【0057】

【化13】



30

（式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 を上記の通りに定義され； R_5 および R_6 は、同一でも異なってもよく、水素； C_1-C_6 -アルキル； C_2-C_6 -アルケニル； C_2-C_6 -アルキニル； C_4-C_{16} -シクロアルキルアルキル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルケニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである）； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルキニル（シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである）； C_7-C_{16} -アリールアルキル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである）； C_8-C_{16} -アリールアルケニル（アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルで

40

50

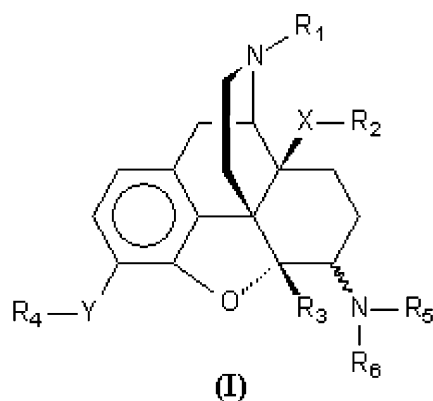
ある) ; C_8-C_{16} -アリーールアルキニル (アリーールは C_6-C_{10} -アリーールであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである) ; $CH(A)CO_2B$ を表す (式中、Aは水素 ; ヒドロキシル ; C_1-C_6 -アルキル ; C_2-C_6 -アルケニル ; C_2-C_6 -アルキニル ; C_4-C_{16} -シクロアルキルアルキル (シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである) ; C_5-C_{16} -シクロアルキルアルケニル (シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである) ; C_5-C_{16} -シクロアルキルアルキニル (シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである) ; C_7-C_{16} -アリーールアルキル (アリーールは C_6-C_{10} -アリーールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである) ; C_8-C_{16} -アリーールアルケニル (アリーールは C_6-C_{10} -アリーールであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである) ; C_8-C_{16} -アリーールアルキニル (アリーールは C_6-C_{10} -アリーールであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである) ; アミノ ; C_1-C_6 -アルキルアミノ ; グアニジノ ; C_1-C_6 -アルキルグアニジノ ; C_1-C_6 -アルキル- CO_2B を表し ; Bは水素 ; C_1-C_6 -アルキル ; C_2-C_6 -アルケニル ; C_2-C_6 -アルキニル ; C_4-C_{16} -シクロアルキルアルキル (シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである) ; C_5-C_{16} -シクロアルキルアルケニル (シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである) ; C_5-C_{16} -シクロアルキルアルキニル (シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである) ; C_7-C_{16} -アリーールアルキル (アリーールは C_6-C_{10} -アリーールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである) ; C_8-C_{16} -アリーールアルケニル (アリーールは C_6-C_{10} -アリーールであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである) ; C_8-C_{16} -アリーールアルキニル (アリーールは C_6-C_{10} -アリーールであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである) を表す))

【0058】

これらの化合物は、本発明の式 (I) の化合物に相当する。

【0059】

【化14】



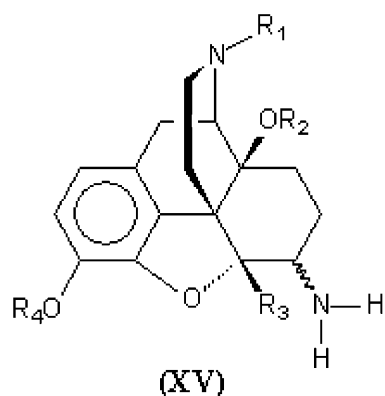
(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は上記の通りに定義され、XとYは酸素である。)

【0060】

本発明の式 (I) の化合物における R_5 と R_6 が水素で、XとYが酸素である場合、これらの式 (XV) の6-アミノ化合物は、N、N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、塩化水銀 (II) や硝酸銀などの塩、並びに、トリエチルアミン、N-エチルジイソプロピルアミンなどの塩基の存在下で、N、N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)-S-メチルイソチオウレアなどのグアニジン化剤と反応させ、使用するグアニジン化剤の量に応じて、式 (XVI) の化合物または式 (XVIa) の化合物が得られる。

【 0 0 6 1 】

【 化 1 5 】

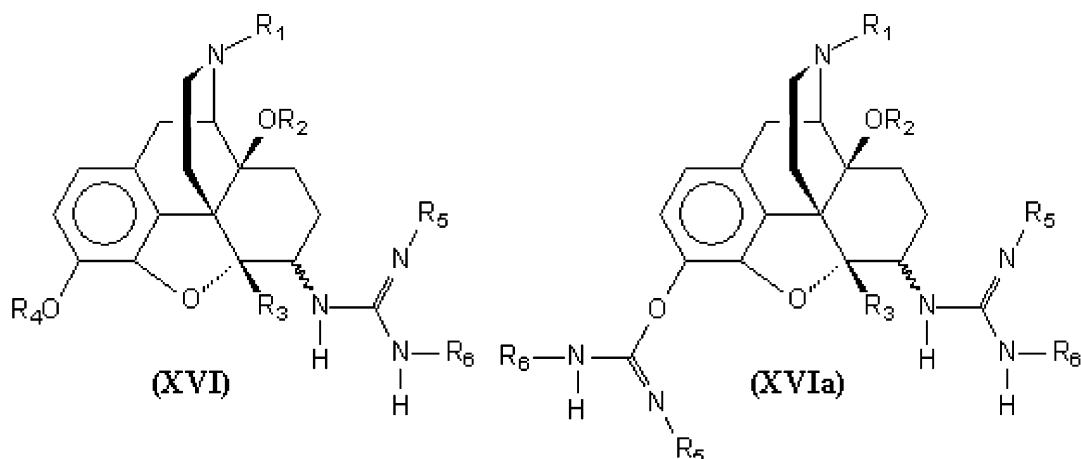


10

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は上記の通りに定義される)

【 0 0 6 2 】

【 化 1 6 】



20

30

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は上記の通りに定義され； R_5 および R_6 は、同一でも異なってもよく、水素；tert-ブトキシカルボニル (Boc) やベンジルオキシカルボニル (Z) などの保護基； C_2-C_7 -アルキルオキシカルボニル； C_3-C_8 -アルケニルオキシカルボニル； C_3-C_8 -アルキニルオキシカルボニル； C_8-C_{17} -アリールアルキルオキシカルボニル (アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルオキシは C_1-C_6 -アルキルオキシである)； C_9-C_{17} -アリールアルケニルオキシカルボニル (アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルケニルオキシは C_2-C_6 -アルケニルオキシである)； C_9-C_{17} -アリールアルキニルオキシカルボニル (アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキニルオキシは C_2-C_6 -アルキニルオキシである)； C_2-C_7 -アルカノイル； C_8-C_{17} -アララルカノイル (アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_2-C_7 -アルキルである)； C_1-C_6 -アルキル； C_2-C_6 -アルケニル； C_2-C_6 -アルキニル； C_4-C_{16} -シクロアルキルアルキル (シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである)； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルケニル (シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである)； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルキニル (シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである)； C_7-C_{16} -アリールアルキル (アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6

40

50

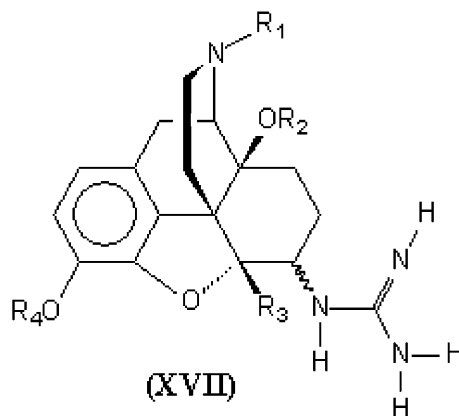
ーアルキルである) ; $C_8 - C_{16}$ - アリールアルケニル (アリールは $C_6 - C_{10}$ - アリールであり、アルケニルは $C_2 - C_6$ - アルケニルである) ; $C_8 - C_{16}$ - アリールアルキニル (アリールは $C_6 - C_{10}$ - アリールであり、アルキニルは $C_2 - C_6$ - アルキニルである) を表す)

【0063】

その後、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、アルコール、アルコール／水混合液などの溶媒中のハロゲン化水素酸、トリフルオロ酢酸、テトラフルオロホウ酸などによって保護基 (R_5 , R_6) を開裂により、式 (XVII) の 6-グアニジニル化合物が生成する。

【0064】

【化17】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は上記の通りに定義される。)

【0065】

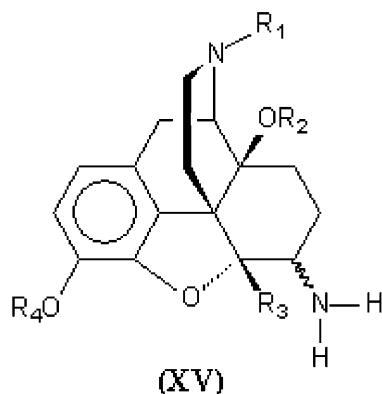
これらの化合物は、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 が上記の通りに定義され、 R_5 がホルムアミジニルであり、 R_6 が水素であり、XおよびYが酸素である、本発明の式 (I) の化合物に相当する。

【0066】

本発明に係る式 (I) の化合物の R_5 および R_6 が水素で、XおよびYが酸素である場合、これらの式 (XV) の 6-アミノ化合物は、例えばN-アシル-2-(メチルメルカプト)-2-イミダゾリン (これは、市販の2-(メチルメルカプト)-2-イミダゾリン ヨウ化水素酸塩で容易に代用できる; Mundlaら, Tetrahedron Lett., 41巻, 6563頁, 2000年参照) などと、酢酸、酢酸／エタノール 1 : 10 ; 酢酸／イソプロパノール 1 : 10 などの溶媒中で反応させ、式 (XVII) の化合物を得る。

【0067】

【化 18】

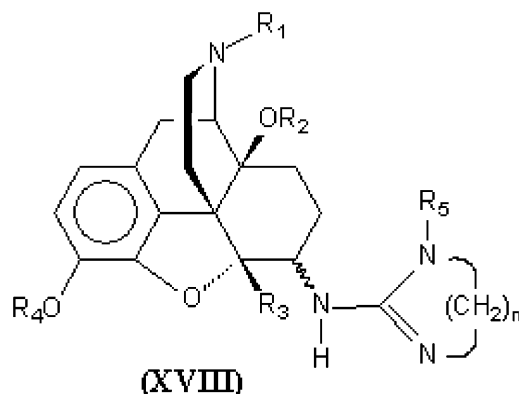


10

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は上記の通り定義される)

【0068】

【化 19】



20

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は上記の通りに定義され； R_5 は水素；例えば *tert*-ブトキシカルボニル (Boc) またはベンジルオキシカルボニル (Z) などの保護基； C_2-C_7 -アルキルオキシカルボニル； C_3-C_8 -アルケニルオキシカルボニル； C_3-C_8 -アルキニルオキシカルボニル； C_8-C_{17} -アリーールアルキルオキシカルボニル (アリーールは C_6-C_{10} -アリーールであり、アルキルオキシは C_1-C_6 -アルキルオキシである)； C_9-C_{17} -アリーールアルケニルオキシカルボニル (アリーールは C_6-C_{10} -アリーールであり、アルケニルオキシは C_2-C_6 -アルケニルオキシである)； C_9-C_{17} -アリーールアルキニルオキシカルボニル (C_6-C_{10} -アリーールであり、アルキニルオキシは C_2-C_6 -アルキニルオキシである)； C_2-C_7 -アルカノイル； C_8-C_{17} -アラールカノイル (アリーールは C_6-C_{10} -アリーールであり、アルキルは C_2-C_7 -アルキルである)； C_1-C_6 -アルキル； C_2-C_6 -アルケニル； C_2-C_6 -アルキニル； C_4-C_{16} -シクロアルキルアルキル (シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである)； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルケニル (シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである)； C_5-C_{16} -シクロアルキルアルキニル (シクロアルキルは C_3-C_{10} -シクロアルキルであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである)； C_7-C_{16} -アリーールアルキル (アリーールは C_6-C_{10} -アリーールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである)； C_8-C_{16} -アリーールアルケニル (アリーールは C_6-C_{10} -アリーールであり、アルケニルは C_2-C_6 -アルケニルである)； C_8-C_{16} -アリーールアルキニル (アリーールは C_6-C_{10} -アリーールであり、アルキニルは C_2-C_6 -アルキニルである)；

30

40

50

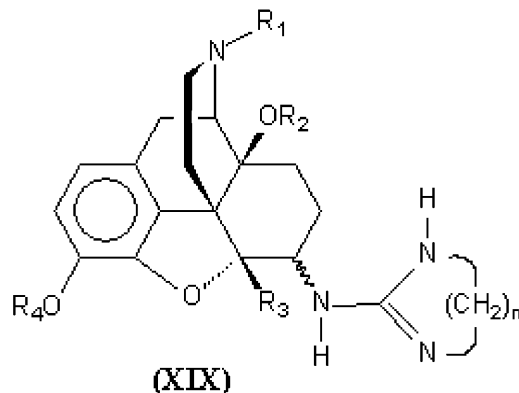
アリールであり、アルキニルは $C_2 - C_6$ -アルキニルである) を表し; n は 2 から 4 までの数を表す)

【0069】

その後の保護基 (R_5) の開裂は、酢酸/エタノール 1:10、酢酸/イソプロパノール 1:10、メタノール/水 3:1 などの溶媒中での式 (XVII) の化合物の還流加熱によって起こり、式 (XIX) の化合物が得られる。

【0070】

【化20】



10

(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は上記の通りに定義され; n は 2 から 4 までの数である。)

【0071】

これらの化合物は、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 が上記の通りに定義され、 R_5 が 4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル ($n=2$)、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル ($n=3$) または 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-[1, 3] ジアゼピン-2-イル ($n=4$) であり、 R_6 が水素であり、XとYが酸素である、本発明の式 (I) の化合物に相当する。

【0072】

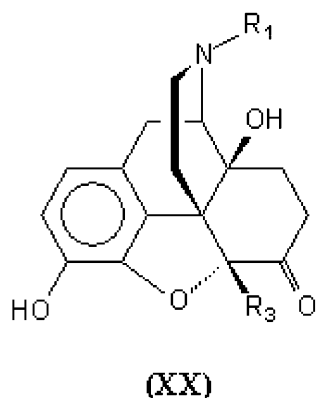
別の経路は、式 (XX) の化合物 (式中、 R_1 および R_3 は上記の通りに定義される; 例えば式 (IX) 参照) で開始する (Weissら、J. Amer. Chem. Soc., 77巻, 5891頁, 1955年; Iijimaら、J. Med. Chem., 21巻, 398-400頁, 1978年; Coopら、J. Org. Chem., 63巻, 4392-4396頁, 1998年; Schmidhammerら、Helv. Chim. Acta, 71巻, 1801-1804頁, 1988年; Schmidhammerら、Helv. Chim. Acta, 73巻, 1986-1990頁, 1990年参照)。

【0073】

20

30

【化 2 1】



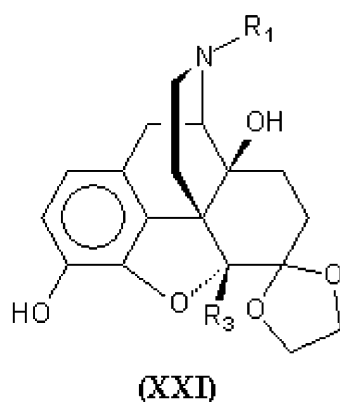
10

【0074】

式 (XX) のケトンをメタンスルホン酸などの存在下でエチレングリコール（反応試薬および溶媒として）と反応させ、式 (XXI) の化合物を形成する。

【0075】

【化 2 2】



20

30

（式中、 R_1 および R_3 は上記の通りに定義される）

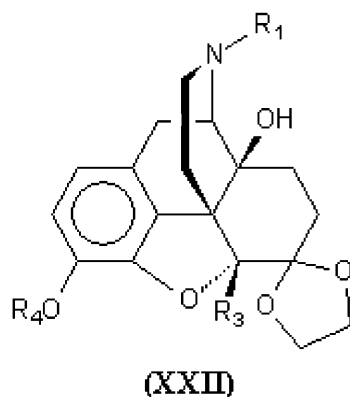
【0076】

式 (XXI) の化合物への 3-O 保護基の導入は、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトンまたは N, N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、重炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で、例えば、ハロゲン化ベンジルまたはトリアルキルハロゲンシランによって達成され、それによって式 (XXII) の化合物を得る。

【0077】

40

【化 2 3】



10

(式中、 R_1 および R_3 は上記の通りに定義され； R_4 はベンジル、トリ- (C_1-C_6 -アルキル) シリルまたはトリス- (C_7-C_{16} -アリールアルキル) シリル (アリールは C_6-C_{10} -アリールであり、アルキルは C_1-C_6 -アルキルである) などの保護基である)

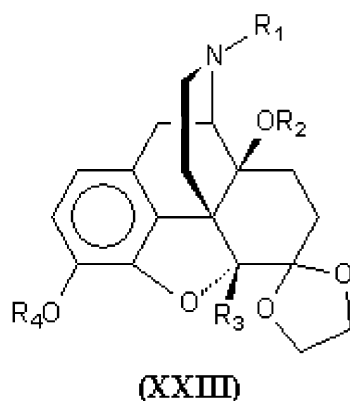
【0078】

次に、これらの 14-ヒドロキシ化合物を、ジアルキル硫酸、ハロゲン化アルキル、ハロゲン化アルケニル、ハロゲン化アルキニル、ハロゲン化アリールアルキル、ハロゲン化アリールアルケニル、ハロゲン化アリールアルキニルまたはクロロギ酸エステルと、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) やテトラヒドロフラン (THF) などの溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウムまたはナトリウムアミドなどの強塩基の存在下で反応させ、式 (XXIII) の化合物を得る。

20

【0079】

【化 2 4】



30

(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は上記の通りに定義され (例えば、式 (IX) 参照)、 R_4 は式 (XXII) の通りに定義される)

【0080】

R_2 および R_4 がベンジルである場合、式 (XXI) の化合物は、水素化ナトリウムの存在下、DMF中で、2当量の臭化ベンジルと直接反応させ、 R_2 および R_4 がベンジルであり、 R_1 および R_3 が上記の通りに定義される、式 (XXIII) の 3, 14-ジベンジル誘導体を形成できる。

【0081】

式 (XXIII) の化合物の 3-O保護基とケタール基の酸性開裂は、メタノール中の塩酸、ジクロロメタン中のテトラフルオロホウ酸、トリフルオロ酢酸によって一段階で実

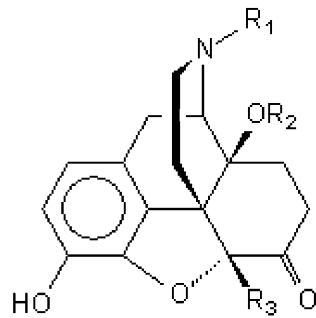
40

50

施し、式 (X) の化合物を得る (第一経路参照)。

【0082】

【化25】



(X)

(式中、 R_1 、 R_2 および R_3 は上記の通りに定義される)

【0083】

これに代る方法として、式 (X X I I I) の化合物中の R_4 がベンジルである場合、例えばアルコール、アルコール/水混合液、氷酢酸などの溶媒中、触媒、例えば Pd/C、PdO、Pd/ Al_2O_3 、Pt/C、PtO₂、Pt/ Al_2O_3 などの存在下、水素ガスとの 3-O ベンジル結合の水添分解とそれに続く 6 位のケタール基の、例えばメタノールおよび濃塩酸による酸加水分解によって、式 (X) の化合物を得ることができる。

【0084】

式 (X) の化合物を、式 (X I) ~ (X I V) の化合物を経る第一の手順に対応させて反応させ、本発明の式 (I) の化合物とする。

【0085】

以下の実施例で、本発明の化合物の製造を詳細に説明する。

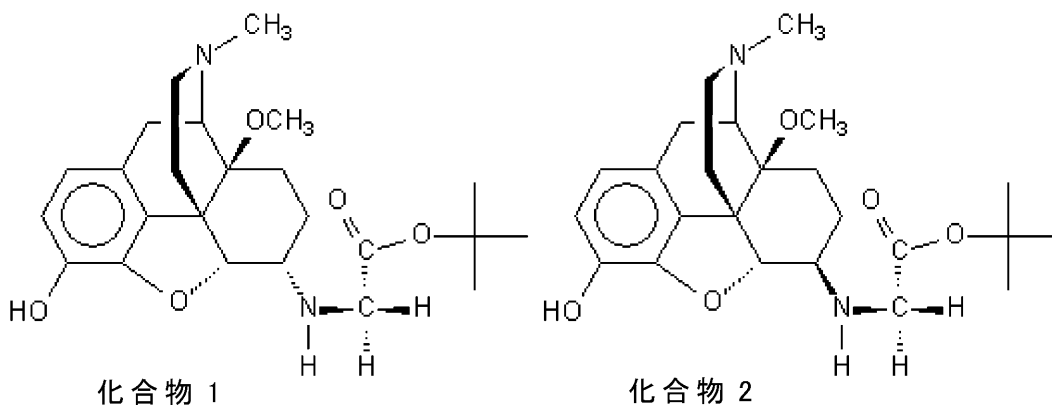
【0086】

実施例 1

(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ)-酢酸-tert-ブチルエステル (化合物 1) および (4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ)-酢酸-tert-ブチルエステル (化合物 2) の合成

【0087】

【化26】



化合物 1

化合物 2

【0088】

14-オ-メチルオキシモルフォン臭化水素酸塩 (H. Schmidhammerら、*Helv. Chim. Acta* 1990年, 71巻, 1179-1783頁) (2.36g、5.96mmol) およびグリシン-tert-ブチルエステル塩酸塩 (1.11g、6.62mmol) の無水メタノール (100ml) 溶液を、室温、窒素下、1時間攪拌した。次に、 NaCNBH_3 (0.55g、8.75mmol) のメタノール (50ml) 溶液を20分間かけて滴下し、その溶液を、さらに、室温、窒素下で攪拌した。19時間後、水 (20ml) を添加し、混合液を蒸発させた。残渣を水 (400ml) と混合し、濃アンモニアでアルカリ性にし、 NaCl で飽和し、ジエチルエーテル (1×100ml、3×50ml) で抽出した。有機相を合わせ、水 (1×200ml) と飽和 NaCl 溶液 (1×200ml) で洗浄した後、乾燥し (Na_2SO_4)、蒸発させた。水相を CH_2Cl_2 / イソプロパノール 4:1 (1×100ml、3×50ml) で抽出した。有機相を合わせ、上記のエーテル相と同じ方法で処理した。第一の抽出 (ジエチルエーテル) から、2種類の生成物 (化合物1及び化合物2) を含む黄色の油1.05gが得られた。第二の抽出 (CH_2Cl_2 / イソプロパノール) から、前記の2種類の生成物とは別に、対応する6-ヒドロキシ誘導体を含む黄色の油0.72gが得られた。これら2生成物をMPLC (p=5パール, シリカゲル60、 CH_2Cl_2 / メタノール 10:1) で分離、精製した。

10

【0089】

化合物1: 収量: オレンジ色の発泡樹脂0.28g (11%)。IR (KBr): 3407 (OH)、1731 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.66 (d、 $J=8.1$ 、1芳香族H); 6.48 (d、 $J=8.1$ 、1芳香族H); 5.05 (s、br、 $\text{OH}-\text{C}(3)$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(6)$); 4.65 (d、 $J=3.6$ 、 $\text{H}-\text{C}(5)$); 3.42 (s、 $\text{C}(6)-\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}-$); 3.21 (s、 $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(14)$); 2.36 (s、 CH_3N); 1.43 (s、 $-\text{COOC}(\underline{\text{CH}_3})_3$); CI-MS: m/z 431 (M^++1)。

20

【0090】

化合物2: 収量: 黄色の発泡樹脂0.63g (24%)。IR (KBr): 3421 (OH)、1729 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6.68 (d、 $J=8.0$ 、1芳香族H); 6.53 (d、 $J=8.0$ 、1芳香族H); 4.71 (s、br、 $\text{OH}-\text{C}(3)$ 、 $\text{C}(6)-\text{NH}-$); 4.47 (d、 $J=7.0$ 、 $\text{H}-\text{C}(5)$); 3.48 (d、 $J=17.3$ 、1H、 $\text{C}(6)-\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}-$); 3.32 (d、 $J=17.3$ 、1H、 $\text{C}(6)-\text{NH}-\underline{\text{CH}_2}-$); 3.19 (s、 $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(14)$); 2.42 (s、 CH_3N); 1.42 (s、 $-\text{COOC}(\underline{\text{CH}_3})_3$); CI-MS: m/z 431 (M^++1)。

30

【0091】

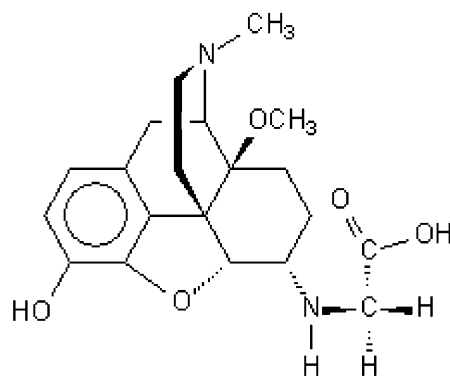
実施例2

(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ)-酢酸 セスキ (トリフルオロアセテート) (化合物3・1.5TFA) の合成

【0092】

40

【化 2 7】



化合物 3

10

【0093】

化合物 1 (0.18 g, 0.42 mmol) および 30%トリフルオロ酢酸 (TFA) の CH_2Cl_2 (7 ml) 混合液を室温で 9 時間攪拌した後、蒸発させた。残渣 (オレンジ色発泡樹脂 0.26 g) をイソプロパノール/ジエチルエーテル/メタノールで晶出させた。予想されたビス (トリフルオロアセテート) は得られていないが、代わりに、セスキ (トリフルオロアセテート) が得られ、これを数回の元素分析で証明している。収量ベージュ色の 3・1.5 TFA 0.13 g (57%) : 融点 $> 190^\circ\text{C}$ (分解) ; IR (KBr) : 3428 (OH)、1677 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ 6.90 (d, $J=8.4$, 1 芳香族 H) ; 6.81 (d, $J=8.4$, 1 芳香族 H) ; 4.47 (dd, $^3J=3.0$, $^4J=1.0$, H-C(5)) ; 3.87 (d, $J=1.4$, C(6)-NH-CH₂-) ; 3.35 (s, $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(14)$) ; 2.94 (s, CH_3N) ; ESI-MS : m/z 375 (M^++1)。

20

【0094】

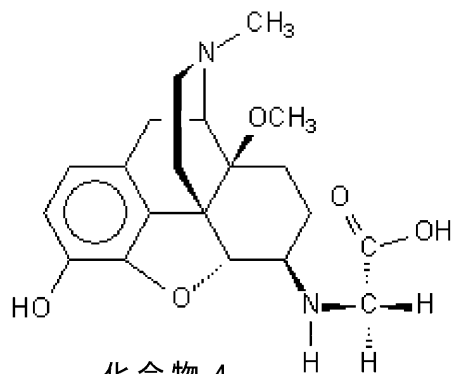
実施例 3

(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ)-酢酸 セスキ (トリフルオロアセテート) (化合物 4・1.5 TFA) の合成

30

【0095】

【化 2 8】



化合物 4

40

【0096】

化合物 2 (0.30 g, 0.70 mmol) および 30%トリフルオロ酢酸 (TFA) の CH_2Cl_2 (11 ml) 混合液を室温で 5 時間攪拌した後、蒸発させた。残渣 (黄色発泡樹脂 0.43 g) をイソプロパノール/ジエチルエーテル/メタノールで晶出させた。予想されたビス (トリフルオロアセテート) は得られていないが、その代わりに、セス

50

キ（トリフルオロアセテート）が得られ、これを数回の元素分析で証明している。収量ベージュ色の4・1.5 TFA 0.21 g (55%)；融点 $>210^{\circ}\text{C}$ （分解）；IR (KBr)：3419 (OH)、1677 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ； $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)： δ 6.89 (d、 $J=8.6$ 、1芳香族H)；6.83 (d、 $J=8.6$ 、1芳香族H)；4.90 (d、 $J=7.8$ 、H-C(5))；4.04 (s、C(6)-NH-CH₂-)；3.32 (s、 $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(14)$)；2.91 (s、 CH_3N)；ESI-MS： m/z 375 (M^++1)。

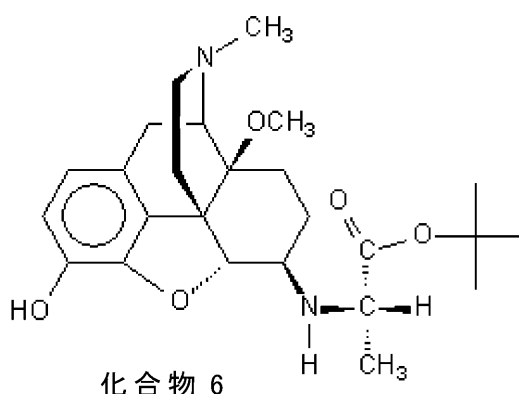
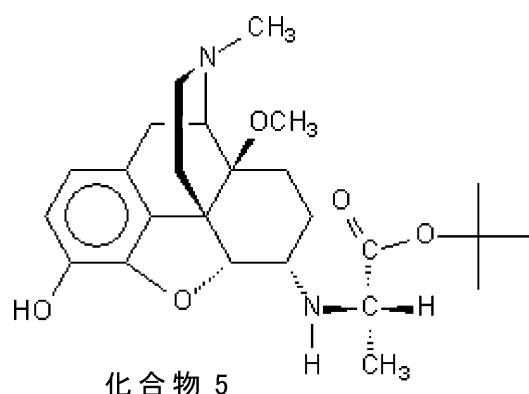
【0097】

実施例 4

(2'S)-2'-((4,5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ)-プロピオン酸-tert-ブチルエステル (化合物5) および (2'S)-2'-((4,5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ)-プロピオン酸-tert-ブチルエステル (化合物6) の合成

【0098】

【化29】



【0099】

14-O-メチルオキシモルフォン臭化水素酸塩 (H. Schmidhammerら、Helv. Chim. Acta 1990年、71巻、1779-1783頁) (2.54 g、6.41 mmol)、L-アラニン-tert-ブチルエステル塩酸塩 (1.75 g、9.63 mmol)、無水エタノール (150 ml)、N-エチルジイソプロピルアミン (2.8 ml、16.07 mmol) およびモレキュラー・シーブ (2.8 g) の混合物を室温、窒素下で5時間攪拌した。次に、 NaCNBH_3 (0.51 g、8.12 mmol) 溶液を20分間かけて一滴ずつエタノール (20 ml) に添加し、さらに、その溶液を室温、窒素下で攪拌した。2日後、水 (5 ml) を添加し、その混合物を蒸発させた。残渣を水 (200 ml) と混合し、ジエチルエーテル ($2 \times 100 \text{ ml}$ 、 $2 \times 50 \text{ ml}$) で抽出した。有機相を合わせて、飽和NaCl溶液 ($1 \times 200 \text{ ml}$) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) 後、蒸発させた。水相を CH_2Cl_2 ($2 \times 100 \text{ ml}$ 、 $2 \times 50 \text{ ml}$) で抽出した。有機相を合わせて、エーテル相と同じ方法で処理した。第一の抽出 (ジエチルエーテル) から、2種類の生成物 (化合物5および化合物6) を含む黄色油1.34 gが得られた。第二の抽出 (CH_2Cl_2) から、前記の2種類の生成物とは別に、対応する6-ヒドロキシ誘導体を含む黄色油0.68 gが得られた。これら生成物2種類をMPLC ($p=5$ パール、シリカゲル60、 CH_2Cl_2 /メタノール 10:1) で分離、精製した。化合物5をメタノールで晶出させ、化合物6は分析量 (50 mg) のみをイソプロパノールから晶出でき、残渣 (0.75 g) が白色発泡樹脂として得られた。

【0100】

化合物 5：収量：無色結晶 0.32 g (11%)：融点 196–200℃；IR (KBr)：3203 (OH)、1729 (C=O) cm^{-1} ； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 6.69 (d、 $J=8.2$ 、1 芳香族 H)；6.47 (d、 $J=8.2$ 、1 芳香族 H)；4.70 (d、 $J=3.2$ 、H-C (5))；3.55 (q、 $J=6.8$ 、C (6)–NH–CH (CH₃)–)；3.19 (s、CH₃O–C (14))；2.35 (s、CH₃N)；1.47 (s、–COOC (CH₃)₃)；1.26 (d、 $J=6.8$ 、C (6)–NH–CH (CH₃)–)；CI–MS： m/z 445 (M^++1)。

【0101】

化合物 6：収量：無色結晶および白色発泡樹脂 0.80 g (24%)：融点 235–240℃ (分解)；IR (KBr)：3423 (OH)、1722 (C=O) cm^{-1} ； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 6.69 (d、 $J=8.0$ 、1 芳香族 H)；6.54 (d、 $J=8.2$ 、1 芳香族 H)；4.39 (d、 $J=7.2$ 、H–C (5))；3.32 (q、 $J=7.0$ 、C (6)–NH–CH (CH₃)–)；3.20 (s、CH₃O–C (14))；2.39 (s、CH₃N)；1.41 (s、–COOC (CH₃)₃)；1.26 (d、 $J=6.8$ 、C (6)–NH–CH (CH₃)–)；CI–MS： m/z 445 (M^++1)。

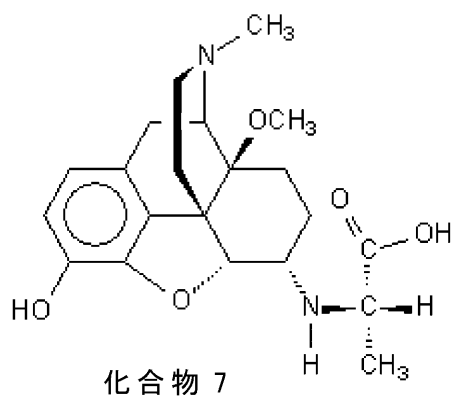
【0102】

実施例 5

(2'S)–2'–(4, 5 α –エポキシ–3–ヒドロキシ–14 β –メトキシ–17–メチルモルフィナン–6 α –イルアミノ)–プロピオン酸 ビス (テトラフルオロホウ酸) (化合物 7 · 2HBF₄) の合成

【0103】

【化 30】



【0104】

化合物 5 (0.30 g、0.70 mmol) の CH_2Cl_2 (3 ml) 溶液に 54% テトラフルオロホウ酸 (HBF₄) のジエチルエーテル溶液 (0.33 ml、2.39 mmol) を混合し、この混合物を室温で 1 時間超音波処理した。生じた沈殿を濾過し、乾燥した。収量 白色の 7 · 2HBF₄ 0.21 g (79%)：融点 > 290℃ (分解)；IR (KBr)：3423 (OH)、1741 (C=O)、1064 (B–F) cm^{-1} ； $^1\text{H-NMR}$ (D_2O)： δ 6.90 (d、 $J=8.0$ 、1 芳香族 H)；6.81 (d、 $J=8.0$ 、1 芳香族 H)；5.02 (d、 $J=2.8$ 、H–C (5))；4.24 (q、 $J=7.0$ 、C (6)–NH–CH (CH₃)–)；3.35 (s、CH₃O–C (14))；2.94 (s、CH₃N)；1.63 (d、 $J=7.0$ 、C (6)–NH–CH (CH₃)–)。

【0105】

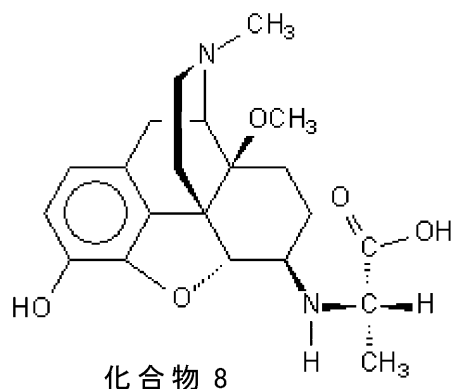
実施例 6

(2'S)–2'–(4, 5 α –エポキシ–3–ヒドロキシ–14 β –メトキシ–17–

メチルモルフィナン-6β-イルアミノ)-プロピオン酸 ビス(テトラフルオロホウ酸)
(化合物8・2HBF₄)の合成

【0106】

【化31】



10

【0107】

化合物6(0.25g、0.56mmol)のCH₂Cl₂(4ml)溶液に54%テ
トラフルオロホウ酸(HBF₄)のジエチルエーテル溶液(0.39ml、2.85mm
ol)を混合し、この混合物を室温で1時間超音波処理した。生じた沈殿を濾過し、乾燥
した。収量 白色の8・2HBF₄ 0.28g(89%)：融点>290℃(分解)；
IR(KBr)：3423(OH)、1720(C=O)、1083(B-F)cm⁻¹
；¹H-NMR(D₂O)：δ 6.87(s、2芳香族H)；4.86(d、J=7.
6, H-C(5))；4.31(q、J=7.0、C(6)-NH-CH(CH₃)-)
；3.33(s、CH₃O-C(14))；2.92(s、CH₃N)；1.58(d、
J=7.0、C(6)-NH-CH(CH₃)-)。

20

【0108】

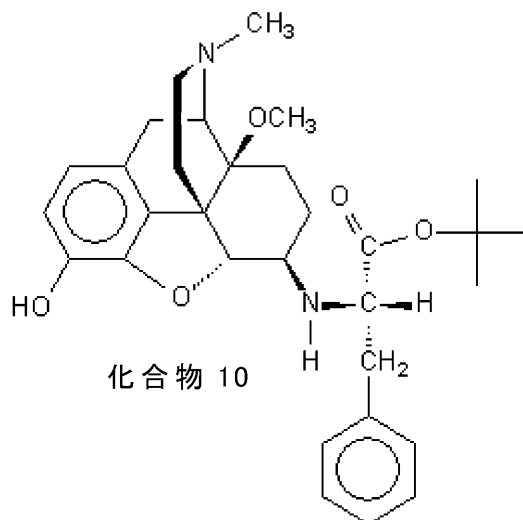
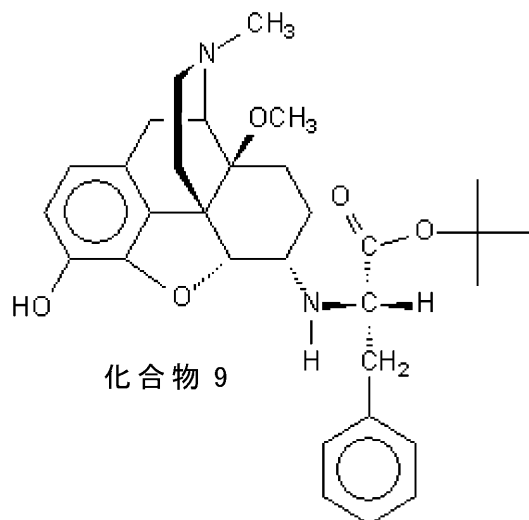
実施例7

(2'S)-2'-(4,5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-メトキシ-17-
メチルモルフィナン-6α-イルアミノ)-3'-フェニルプロピオン酸-tert-ブ
チルエステル(化合物9)および(2'S)-2'-(4,5α-エポキシ-3-ヒドロ
キシ-14β-メトキシ-17-メチルモルフィナン-6β-イルアミノ)-3'-フェ
ニルプロピオン酸-tert-ブチルエステル(化合物10)の合成

30

【0109】

【化 3 2】



10

【0110】

14-*O*-メチルオキシモルフォン臭化水素酸塩 (H. Schmidhammer ら、
Helv. Chim. Acta 1990年, 71巻, 1779-1783頁) (2
 . 70 g、6. 81 mmol)、*L*-フェニルアラニン-*tert*-ブチルエステル塩酸
 塩 (2. 74 g、10. 63 mmol)、無水エタノール (150 ml)、*N*-エチルジ
 イソプロピルアミン (3. 04 ml、17. 49 mmol) およびモレキュラー・シーブ
 (3. 0 g) の混合物を室温、窒素下で2. 5時間攪拌した。次に、 NaCNBH_3 (0
 . 47 g、7. 48 mmol) 溶液を20分間かけて一滴ずつエタノール (20 ml) に
 加え、さらに、その溶液を室温、窒素下で攪拌した。3日後、水 (10 ml) を添加し、
 その混合物を蒸発させた。残渣を水 (300 ml) と混合し、 CH_2Cl_2 (1×100
 ml、4×50 ml) で抽出した。有機相を合わせて、セライトで濾過し、飽和 NaCl
 溶液 (1×200 ml) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) 後、蒸発させた。黄色油 3. 9
 6 g が得られ、その油から、MPLC ($p=5$ パール、シリカゲル 60、 CH_2Cl_2 /
 メタノール 10:1) を使って2種類の生成物をおのおの純粋な形として得た。元の化
 合物 (14-*O*-メチルオキシモルフォン) 0. 68 g を褐色発泡樹脂として回収した。

20

30

【0111】

化合物 9: 収量: オレンジ色発泡樹脂 0. 34 g (10%) : IR (KBr) : 333
 6 (OH)、1725 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7. 31
 -7. 17 (m、5 芳香族 H); 6. 71 (d、 $J=8. 0$ 、1 芳香族 H); 6. 47 (d、 $J=8. 0$ 、1 芳香族 H); 4. 71 (d、 $J=3. 2$ 、 $\text{H}-\text{C}(5)$); 3. 77
 -3. 69 (m、 $\text{C}(6)-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-$); 3. 12 (s、 $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(14)$); 2. 94-2. 90 (m、 $\text{C}(6)-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-$); 2
 . 35 (s、 CH_3N); 1. 32 (s、 $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$); CI-MS: m/z 521 (M^++1)。

40

【0112】

化合物 10: 収量: オレンジ色発泡樹脂 0. 81 g (23%) : IR (KBr) : 34
 09 (OH)、1724 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7. 2
 9-7. 17 (m、5 芳香族 H); 6. 70 (d、 $J=8. 0$ 、1 芳香族 H); 6. 54
 (d、 $J=8. 0$ 、1 芳香族 H); 4. 39 (d、 $J=7. 4$ 、 $\text{H}-\text{C}(5)$); 3. 5
 1-3. 43 (m、 $\text{C}(6)-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-$); 3. 20 (s、 $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(14)$); 2. 98-2. 78 (m、 $\text{C}(6)-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{Ph})-$);
 2. 44 (s、 CH_3N); 1. 28 (s、 $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$); CI-MS: m/z 521 (M^++1)。

50

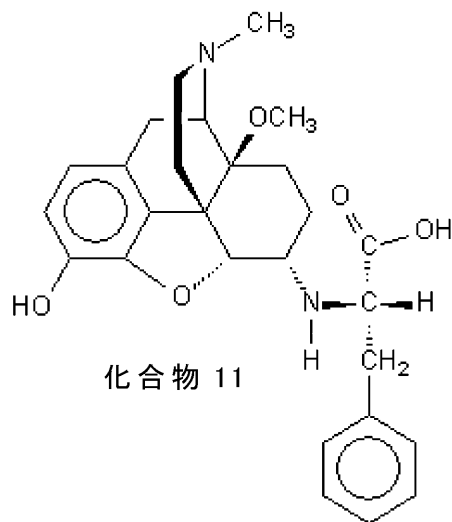
【0113】

実施例 8

(2' S) - 2' - (4, 5 α - エポキシ - 3 - ヒドロキシ - 14 β - メトキシ - 17 -
メチルモルフィナン - 6 α - イルアミノ) - 3' - フェニルプロピオン酸 ビス (テトラ
フルオロホウ酸) (化合物 11・2 H B F₄) の合成

【0114】

【化 3 3】



10

20

【0115】

化合物 9 (0.16 g、0.31 mmol) の CH₂Cl₂ (3 ml) 溶液に 54% テ
トラフルオロホウ酸 (H B F₄) のジエチルエーテル溶液 (0.25 ml、1.81 mm
ol) を混合し、この混合物を室温で 30 分間、超音波処理した。次に、この混合物を蒸
発させ、残渣 (オレンジ色の油 0.21 g) を水に溶解し、凍結乾燥した。収量 白色凍
結乾燥品 0.18 g (90%) : ¹H-NMR (D₂O) : δ 7.46 - 7.35 (m
、5 芳香族 H) ; 6.86 (d、J = 8.2, 1 芳香族 H) ; 6.77 (d、J = 8.2
、1 芳香族 H) ; 4.90 (d、J = 3.4, H-C (5)) ; 4.46 (t, J = 6.
8, C (6) - NH - CH (CH₂ Ph) -) ; 3.35 (d、J = 6.8, C (6) -
NH - CH (CH₂ Ph) -) ; 3.25 (s、CH₃ O - C (14)) ; 2.90 (s
、CH₃ N)。

30

【0116】

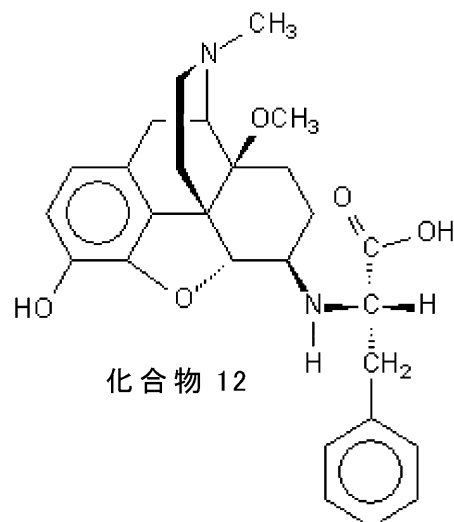
実施例 9

(2' S) - 2' - (4, 5 α - エポキシ - 3 - ヒドロキシ - 14 β - メトキシ - 17 -
メチルモルフィナン - 6 β - イルアミノ) - 3' - フェニルプロピオン酸 ビス (テトラ
フルオロホウ酸) (化合物 12・2 H B F₄) の合成

【0117】

40

【化 3 4】



10

【0118】

化合物10 (0.41 g、0.79 mmol) の CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液に54% テトラフルオロホウ酸 (HBF_4) のジエチルエーテル溶液 (0.60 ml、4.35 mmol) を混合し、この混合物を室温で30分間超音波処理した。次に、この混合物を蒸発させ、残渣 (オレンジ色の油0.54 g) を水に溶解し、凍結乾燥した。収量 白色凍結乾燥品0.46 g (90%) : $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ 7.28 (s、5芳香族H) ; 6.88 (d、 $J=8.4$, 1芳香族H) ; 6.81 (d、 $J=8.4$, 1芳香族H) ; 4.83 (d、 $J=7.6$, H-C(5)) ; 4.54 (t, $J=7.0$, C(6)-NH-CH(CH₂Ph)-) ; 3.25 (s、 $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(14)$) ; 2.86 (s、 CH_3N)。

20

【0119】

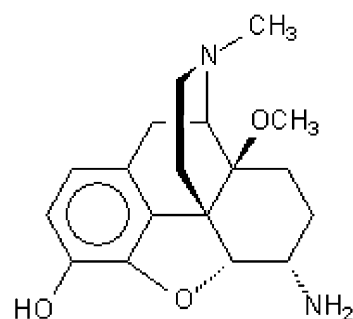
実施例10

6 α -アミノ-4, 5 α -エポキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール (化合物13) の合成

30

【0120】

【化 3 5】



40

【0121】

14-O-メチルオキシモルフォン臭化水素酸塩 (H. Schmidhammerら、Helv. Chim. Acta 1990年、71巻、1779-1783頁) (6.22 g、15.70 mmol)、酢酸アンモニウム (12.00 g、156 mmol)、 NaCNBH_3 (0.81 g、7.64 mmol) および無水メタノール (100 ml

50

の混合物を、室温、窒素下で23時間攪拌した。次に、この溶液を濃HClで酸性にし（ベージュ色の沈殿）、この混合物を蒸発させた。残渣を水（550ml）に溶解し、CH₂Cl₂（1×200ml）で抽出し、水不溶性成分を除去した。水相を濃アンモニアでアルカリ性にし、NaClで飽和し、CH₂Cl₂/イソプロパノール 4：1（2×250ml、3×125ml）で抽出した。有機相を合わせて、飽和NaCl溶液（1×200ml）で洗浄した後、乾燥（Na₂SO₄）し、蒸発させた。蒸発残渣（ベージュ色の結晶）をメタノールから再結晶した。収量：白色粉末1.95g（39%）：融点>300℃（分解）；IR（KBr）：3421（OH）cm⁻¹；¹H-NMR（Me₂SO-d₆）：δ 6.55（d、J=8.0、1芳香族H）；6.29（d、J=8.0、1芳香族H）；4.33（dd、³J=4.0、⁴J=0.8、H-C（5））；3.38（s、br、OH-C（3）、NH₂-C（6））；3.13（s、CH₃O-C（14））；2.24（s、CH₃N）；CI-MS：m/z 317（M⁺+1）。

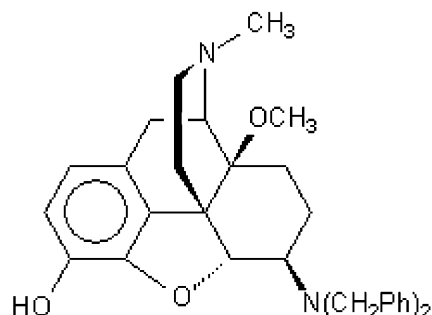
【0122】

実施例11

6β-ジベンジルアミノ-4, 5α-エポキシ-14β-メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール（化合物14）の合成

【0123】

【化36】



化合物 14

【0124】

14-O-メチルオキシモルフォン臭化水素酸塩（H. Schmidhammerら、Helv. Chim. Acta 1990年、71巻、1779-1783頁）（2.00g、5.05mmol）のメタノール/水 9：1（80ml）溶液に安息香酸銀（1.17g、5.11mmol）を混合し、40℃で90分間攪拌した。生じた臭化銀の沈殿を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣にエタノール/トルエン 2：3（50ml）を混合し、溶媒を留去した。このようにして、14-O-メチルオキシモルフォン安息香酸塩2.35gを黄色発泡樹脂として得た。これにトルエン（250ml）、安息香酸（0.93g、7.62mmol）、ジベンジルアミン（1.49g、7.54mmol）およびスパーテル先端分の量のp-トルエンスルホン酸一水和物を混合し、水分離器を使って、この混合物を20時間還流加熱した。次に、この溶液を50mlの体積まで減少させ、無水エタノール（220ml）、NaCNBH₃（0.30g、4.77mmol）およびモレキュラー・シーブを添加し、その溶液を室温、窒素下で6時間攪拌した。混合物をメタノール（100ml）で希釈し、濾過した後、濾液を蒸発させた。残渣に水（550ml）を混合し、濃アンモニアでアルカリ性にし、CH₂Cl₂（1×200ml、3×100ml）で抽出した。有機相を合わせて、水（5×300ml）と飽和NaCl溶液（1×200ml）で洗浄し、乾燥（Na₂SO₄）した後、蒸発させた。蒸発残渣（褐色油2.42g）をメタノールで晶出させた。収量：ベージュ色の結晶1.43g（57%）：融点124-128℃；IR（KBr）：3178（OH）cm⁻¹；¹H-NMR（CDCl₃）：δ 7.45-7.20（m、10芳香族H）；6.56（d、

J = 8.1、1芳香族H) ; 6.44 (d、J = 8.1、1芳香族H) ; 4.72 (d、J = 6.8、H-C(5)) ; 3.87 (d、J = 14.0、2H、(PhCH₂)₂N-C(6)) ; 3.61 (d、J = 14.0、2H、(PhCH₂)₂N-C(6)) ; 3.20 (s、CH₃O-C(14)) ; 2.34 (s、CH₃N) ; CI-MS : m/z 497 (M⁺ + 1)。

【0125】

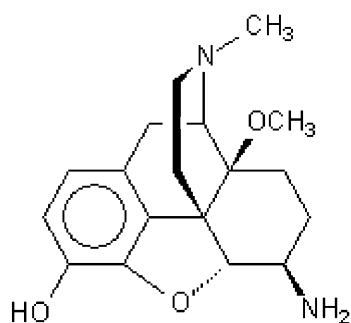
実施例12

6β-アミノ-4,5α-エポキシ-14β-メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール(化合物15)の合成

【0126】

10

【化37】



20

化合物15

【0127】

化合物14(1.02g、2.05mmol)、10%Pd/C触媒(0.52g)、シクロヘキセン(30ml)および無水メタノール(30ml)の混合物を窒素下で16時間還流加熱した。次に、触媒を濾過し、濾液を蒸発させた。残渣(白色発泡樹脂0.66g)をイソプロパノール/ジエチルエーテル1:1(2ml)から晶出させた。収量:ベージュ色の結晶0.33g(42%) ; 融点>235-239℃ ; IR(KBr) : 3348(OH) cm⁻¹ ; ¹H-NMR(CDCl₃) : 6.62(d、J = 8.0、1芳香族H) ; 6.54(d、J = 8.0、1芳香族H) ; 4.26(d、J = 7.0、H-C(5)) ; 3.22(s、CH₃O-C(14)) ; 2.36(s、CH₃N) ; CI-MS : m/z 317 (M⁺ + 1)。

30

【0128】

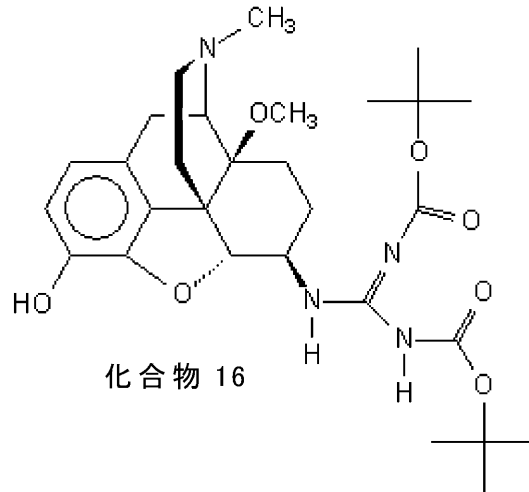
実施例13

4,5α-エポキシ-6β-[N,N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)グアニジニル]-14β-メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール(化合物16)の合成

【0129】

40

【化 3 8】



10

【0130】

化合物 15 (0.94 g, 2.97 mmol)、N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)-S-メチルイソチオウレア (0.92 g, 3.17 mmol) および N-エチルジイソプロピルアミン (0.58 ml, 3.33 mmol) の無水 N, N'-ジメチルホルムアミド (40 ml) 溶液に硝酸銀 (0.54 g, 3.18 mmol) を混合し、この混合物を 4 時間攪拌した。次に、メルカプタン銀をセライトで濾過した後、CH₂Cl₂ (4×50 ml) で洗浄した。濾液を水 (10×150 ml) と飽和 NaCl 溶液 (2×150 ml) で洗浄した後、乾燥 (Na₂SO₄) し、蒸発させた。このようにして、黄色発泡樹脂 1.46 g を得て、これを、MPLC (p=5 バール、シリカゲル 60、CH₂Cl₂/メタノール/濃アンモニア 95:4.5:0.5) で精製した。収量：緑色発泡樹脂 0.77 g (46%) : ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 11.49 (s, br, NH-COO(CH₃)₃) ; 8.59 (d, J=8.0, C(6)-NH-) ; 6.71 (d, J=8.4, 1 芳香族 H) ; 6.56 (d, J=8.4, 1 芳香族 H) ; 4.41 (d, J=7.2, H-C(5)) ; 3.22 (s, CH₃O-C(14)) ; 2.38 (s, CH₃N) ; 1.51 (s, C(CH₃)₃) , 1.47 (s, C(CH₃)₃) 。

20

30

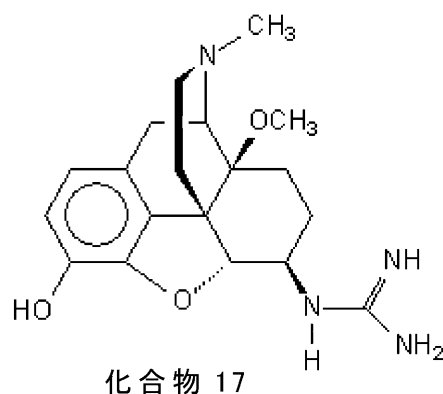
【0131】

実施例 14

4, 5α-エポキシ-6β-グアニジニル-14β-メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール 二塩酸塩 (化合物 17・2HCl) の合成

【0132】

【化 3 9】



40

50

【0133】

化合物16 (50 mg、0.089 mmol) のジエチルエーテル (3 ml) 溶液にエーテル塩酸および水4滴を混合し、透明酸性反応物とした。この混合物を室温で1時間超音波処理した後、蒸発させた。残渣 (白色発泡樹脂40 mg) を水に溶解し、凍結乾燥した。収量：白色凍結乾燥品として30 mg (79%) 17・2 HCl : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.59 (s、OH-C(3)) ; 9.29 (s、br、 NH^+) ; 8.53 (d、 $J=8.0$ 、C(6)-NH-) ; 7.29 (s、br、C(6)-NH-C(NH_2) $_{2+}$)、6.78 (d、 $J=8.1$ 、1芳香族H) ; 6.69 (d、 $J=8.1$ 、1芳香族H) ; 4.49 (d、 $J=7.2$ 、H-C(5)) ; 3.26 (s、 $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(14)$) ; 2.84 (s、 CH_3N)。

10

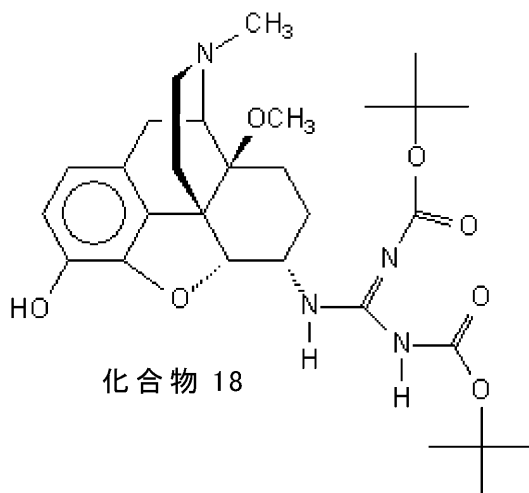
【0134】

実施例15

4, 5 α -エポキシ-6 α -[N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル) グアニジニル]-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール (化合物18) の合成

【0135】

【化40】



20

30

【0136】

化合物13 (1.00 g、3.16 mmol)、N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)-S-メチルイソチオウレア (1.00 g、3.44 mmol) およびN-エチルジイソプロピルアミン (0.60 ml、3.44 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (60 ml) 溶液に硝酸銀 (0.55 g、3.24 mmol) を混合し、この混合物を1.5時間攪拌した。次に、メルカプタン銀をセライトで濾過した後、 CH_2Cl_2 (4 $\times$ 50 ml) で洗浄した。濾液を水 (6 $\times$ 200 ml) と飽和NaCl溶液 (1 $\times$ 200 ml) で洗浄した後、乾燥 (Na_2SO_4) し、蒸発させた。このようにして、黄色油1.85 gを得て、これを、MPLC (p=5 バール、シリカゲル60、 CH_2Cl_2 /メタノール 10:1) で精製した。収量：白色発泡樹脂0.67 g (38%) : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 11.53 (s、br、NH-COO(CH_3) $_3$) ; 8.81 (d、 $J=8.0$ 、C(6)-NH-) ; 6.73 (d、 $J=8.2$ 、1芳香族H) ; 6.56 (d、 $J=8.2$ 、1芳香族H) ; 4.66 (dd、 $^3J=2.6$ 、 $^4J=1.6$ 、H-C(5)) ; 3.25 (s、 $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(14)$) ; 2.35 (s、 CH_3N) ; 1.50 (s、2 $\times$ C(CH_3) $_3$)。

40

【0137】

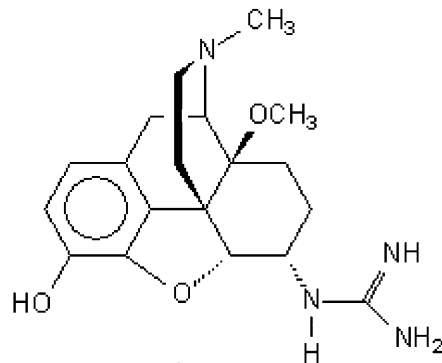
50

実施例 1 6

4, 5 α -エポキシ-6 α -グアニジニル-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-オール 二塩酸塩（化合物 19・2HCl）の合成

【0138】

【化41】



化合物 19

10

【0139】

化合物 18（50mg、0.089mmol）のジエチルエーテル（3ml）溶液にエーテル塩酸および水4滴を混合し、透明酸性反応物とした。この混合物を室温で1.5時間超音波処理した後、蒸発させた。残渣（白色発泡樹脂40mg）を水に溶解し、凍結乾燥した。収量：白色凍結乾燥品として19・2HCl 35mg（92%）：¹H-NMR（CDCl₃）： δ 9.29（s、br、NH⁺）；9.20（s、OH-C（3））；7.57（d、J=8.8、C（6）-NH-）；7.46（s、br、C（6）-NH-C（NH₂）₂⁺）；6.76（d、J=8.1、1芳香族H）；6.62（d、J=8.1、1芳香族H）；4.70（d、J=4.0、H-C（5））；3.36（s、CH₃O-C（14））；2.88（s、CH₃N）。

20

【0140】

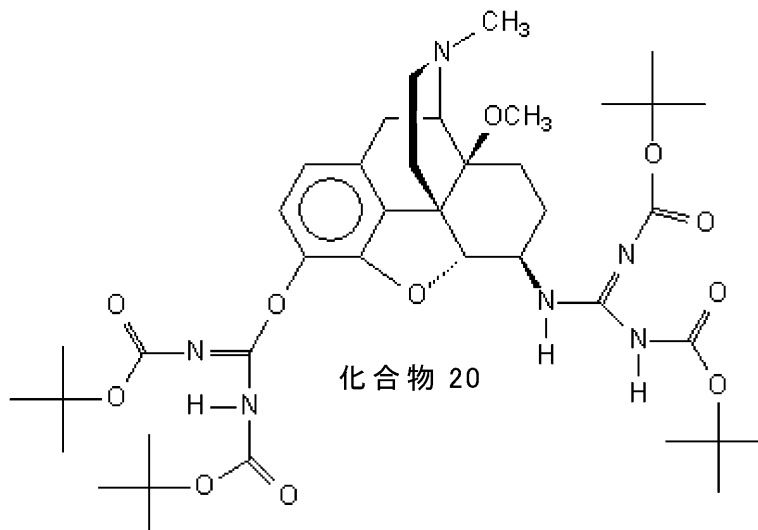
実施例 1 7

1, 3-ビス-（tert-ブトキシカルボニル）-2- {4, 5 α -エポキシ-6 β -[N, N'-ビス-（tert-ブトキシカルボニル）グアニジニル]-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-イル}-イソウレア（化合物 20）の合成

30

【0141】

【化42】



化合物 20

40

50

【0142】

化合物15 (0.12 g、0.38 mmol), N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)-S-メチルイソチオウレア (0.24 g、0.83 mmol) およびトリエチルアミン (0.12 ml、0.86 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に硝酸銀 (0.14 g、0.82 mmol) を混合し、この混合物を17時間攪拌した。次に、メルカプタン銀をセライトで濾過した後、CH₂Cl₂ (4×50 ml) で洗浄した。濾液を水 (5×200 ml) と飽和NaCl溶液 (1×200 ml) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) し、蒸発させた。このようにして、黄色の発泡樹脂0.10 gを得て、MPLC (p=5パール、シリカゲル60、CH₂Cl₂/メタノール/濃アンモニア 100:5:0.5) で精製した。収量: 白色発泡樹脂45 mg (15%) : ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 11.54 (s, NH-COO(CH₃)₃) ; 10.44 (s, br, NH-COO(CH₃)₃) ; 8.59 (d, J=8.8, C(6)-NH-) ; 6.91 (d, J=8.0, 1芳香族H) ; 6.64 (d, J=8.0, 1芳香族H) ; 4.51 (d, J=4.4, H-C(5)) ; 3.28 (s, CH₃O-C(14)) ; 2.37 (s, CH₃N) ; 1.51 (s, 2×C(CH₃)₃)、1.47 (s, 2×C(CH₃)₃)。FAB-MS: m/z 801 (M⁺+1)。

10

【0143】

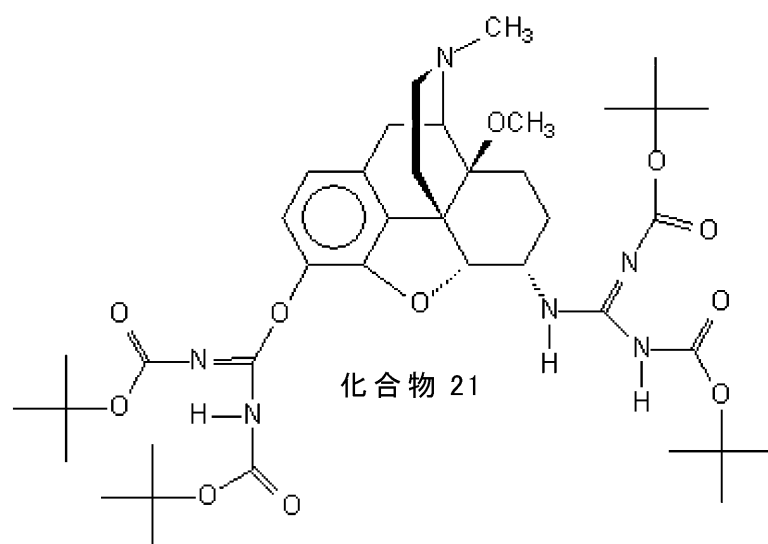
実施例18

1, 3-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)-2-{4, 5α-エポキシ-6α-[N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)グアニジニル]-14β-メトキシ-17-メチルモルフィナン-3-イル}-イソウレア (化合物21) の合成

20

【0144】

【化43】



30

【0145】

化合物13 (0.50 g、1.58 mmol), N, N'-ビス-(tert-ブトキシカルボニル)-S-メチルイソチオウレア (1.00 g、3.54 mmol) およびトリエチルアミン (0.5 ml、4.94 mmol) の無水N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に硝酸銀 (0.58 g、3.12 mmol) を混合し、この混合液を20時間攪拌した。次に、メルカプタン銀をセライトで濾過した後、CH₂Cl₂ (5×50 ml) で洗浄した。濾液を水 (5×200 ml) と飽和NaCl溶液 (1×200 ml) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 後、蒸発させた。このようにして、黄色発泡樹脂1.14 gを得て、MPLC (p=5パール、シリカゲル60、CH₂Cl₂/メタノール/濃アンモニア 100:5:0.5) で精製した。収量: 白色発泡樹脂0.75 g (62%)

40

50

%) : $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 11.56 (s, $\text{NH-COO}(\text{CH}_3)_3$) ; 10.69 (s, br, $\text{NH-COO}(\text{CH}_3)_3$) ; 8.68 (d, $J=8.8$, C(6)-NH-) ; 6.87 (d, $J=8.0$, 1芳香族H) ; 6.66 (d, $J=8.0$, 1芳香族H) ; 4.63 (d, $J=3.6$, H-C(5)) ; 3.27 (s, $\text{CH}_3\text{O-C}(14)$) ; 2.36 (s, CH_3N) ; 1.51 (s, $4\times\text{C}(\text{CH}_3)_3$) 。
ESI-MS : m/z 801 (M^++1) 。

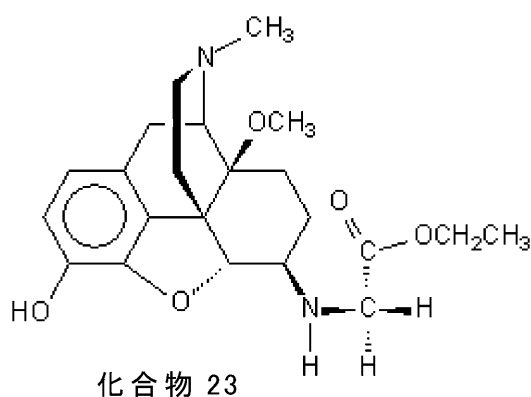
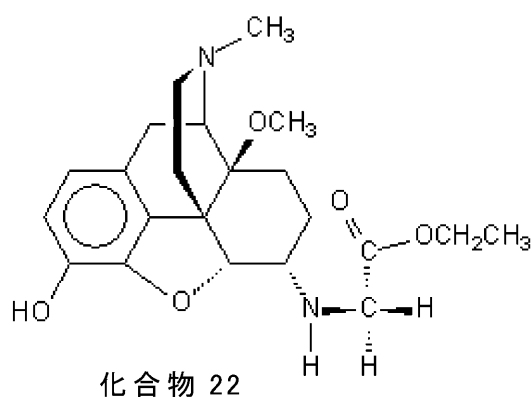
【0146】

実施例 19

(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ)-酢酸-エチルエステル 二塩酸塩 (化合物 22 $\cdot$ 2HCl) およ
び (4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -メトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ)-酢酸-エチルエステル 二塩酸塩 (化合物 23 $\cdot$ 2HCl) の
合成

【0147】

【化 4 4】



【0148】

14-O-メチルオキシモルフォン臭化水素酸塩 (H. Schmidhammer ら、
Helv. Chim. Acta 1990年, 71巻, 1779-1783頁) (2
.00g、5.05mmol)、グリシンエチルエステル塩酸塩 (1.06g、7.59
mmol)、無水エタノール (100ml)、トリエチルアミン (1.8ml、12.9
1mmol) およびモレキュラー・シーブ (2.5g) の混合物を室温、窒素下で3.5
時間攪拌した。次に、 NaCNBH_3 (0.49g、7.80mmol) を小分けして添
加し、その溶液を室温、窒素下でさらに攪拌した。4日後、水 (5ml) を添加し、混合
物を蒸発させた。残渣に水 (200ml) を混合し、 CH_2Cl_2 ($2\times 100\text{ml}$, 2
 $\times 50\text{ml}$) で抽出した。有機相を合わせて、飽和NaCl溶液 ($2\times 100\text{ml}$) で洗
浄し、乾燥 (Na_2SO_4) 後、蒸発させ、褐色の油0.76gを得た。MPLC (p
= 4パール, シリカゲル60、 CH_2Cl_2 /メタノール 10:2) で2生成物を分離、
精製した。その後、それらを少量のメタノールに溶解し、エーテル塩酸で二塩酸塩に転換
させた。22 $\cdot$ 2HClの結晶化は起こらなかったため、溶媒を留去し、残渣を水に溶解
し、凍結乾燥した。23 $\cdot$ 2HClの母液も蒸発させ、残渣を水に溶解した後、凍結乾燥
した。

【0149】

化合物 22 $\cdot$ 2HCl : 収量 : 黄色凍結乾燥品0.20g (8%) : IR (KBr) :
3423 (OH)、1743 (C=O) cm^{-1} ; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ
9.81、9.50、9.34 (3s、4H、OH、 NH^+ 、 NH_2^+)、6.81 (d、 $J=8.1$ 、1芳香族H) ; 6.64 (d、 $J=8.1$ 、1芳香族H) ; 4.50 (d、 $J=3.6$ 、H-C(5)) ; 4.23 (q、 $J=6.9$ 、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$)
; 3.13 (s、 $\text{CH}_3\text{O-C}(14)$) ; 2.88 (d、 $J=4.4$ 、 CH_3N) ; 1

. 26 (t、J=6.9、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$)。

【0150】

化合物23・2HCl：収量：白色結晶0.20g(8%)(0.11g)および黄色凍結乾燥品(0.09g)：融点 $>200^\circ\text{C}$ (分解)；IR(KBr)：3413(OH)、1745($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ； $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6)： δ 10.02、9.61、9.51(3s、4H、OH、 NH^+ 、 NH_2^+)、6.82(d、J=8.0、1芳香族H)；6.70(d、J=8.0、1芳香族H)；4.95(d、J=7.4、 $\text{H}-\text{C}(5)$)；4.22(q、J=7.0、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$)；3.26(s、 $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(14)$)；2.85(s、 CH_3N)；1.25(t、J=7.0、 $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$)。

10

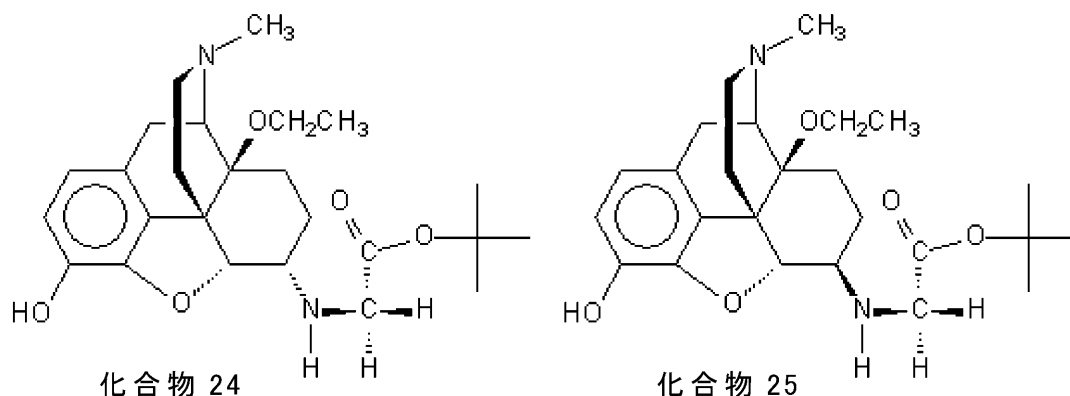
【0151】

実施例20

(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -エトキシ-17-メチルモルフィナン-6 α -イルアミノ)-酢酸-tert-ブチルエステル(化合物24)および(4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -エトキシ-17-メチルモルフィナン-6 β -イルアミノ)-酢酸-tert-ブチルエステル(化合物25)の合成

【0152】

【化45】



20

【0153】

14-O-エチルオキシモルフォン(H. Schmidhammer, R. Krassnig, Sci. Pharm. 1990年, 58巻, 255-257頁)(1.02g、3.09mmol)、グリシン-tert-ブチルエステル塩酸塩(0.7g、4.63mmol)、無水エタノール(100ml)、N-エチルジイソプロピルアミン(0.9ml、5.0mmol)およびモレキュラー・シーブ(2g)の混合物を室温、窒素下で3時間攪拌した。次に、 NaCNBH_3 (0.25g、3.98mmol)のエタノール(20ml)溶液を一滴ずつ添加し、その溶液を室温、窒素下でさらに攪拌した。2日後、水(5ml)を添加し、セライトで濾過した後、その混合物を蒸発させた。残渣を水(150ml)と混合し、ジエチルエーテル($2 \times 100\text{ml}$ 、 $1 \times 80\text{ml}$ 、 $2 \times 50\text{ml}$)で抽出した。有機相を合わせて、飽和NaCl溶液($3 \times 100\text{ml}$)で洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)後、蒸発させた。水相を CH_2Cl_2 /イソプロパノール4：1($2 \times 100\text{ml}$)で抽出した。有機相を合わせて、上記のエーテル相と同一の方法で処理した。第一の抽出(ジエチルエーテル)から黄色の発泡樹脂1.05gが得られ、第二の抽出(CH_2Cl_2 /イソプロパノール)から白色の発泡樹脂0.17gが得られた。これら2生成物をMPLC(p=5パール、シリカゲル60、 CH_2Cl_2 /メタノール10：1)で分離、精製した。

40

【0154】

化合物24：収量：白色発泡樹脂0.09g(7%)：IR(KBr)：3425(OH)、1735($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} ； $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 6.66(d、

50

J = 8.0、1 芳香族H) ; 6.47 (d、J = 8.0、1 芳香族H) ; 4.68 (d、J = 2.6、H-C(5)) ; 3.43 (s、C(6)-NH-CH₂-) ; 2.32 (s、CH₃N) ; 1.45 (s、-COOC(CH₃)₃) ; 1.15 (t、J = 7.0、C(14)-OCH₂CH₃) ; CI-MS : m/z 445 (M⁺ + 1)。

【0155】

化合物25 : 収量 : 白色発泡樹脂 0.19 g (14%) : IR (KBr) : 3440 (OH)、1734 (C=O) cm⁻¹ ; ¹H-NMR (CDCl₃) : δ 6.67 (d、J = 8.0、1 芳香族H) ; 6.53 (d、J = 8.0、1 芳香族H) ; 4.48 (d、J = 7.0、H-C(5)) ; 3.50 (d、J = 17.2、1H、C(6)-NH-CH₂-) ; 3.23 (d、J = 17.2、1H、C(6)-NH-CH₂-) ; 2.33 (s、CH₃N) ; 1.44 (s、-COOC(CH₃)₃) ; 1.19 (t、J = 7.0、C(14)-OCH₂CH₃) ; CI-MS : m/z 445 (M⁺ + 1)。

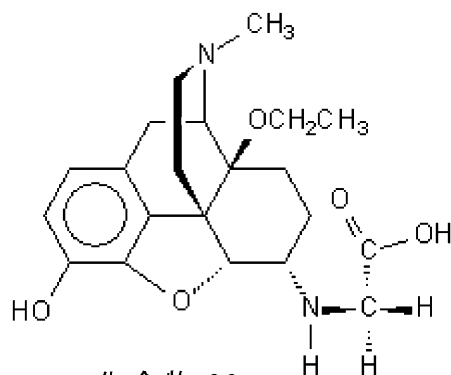
【0156】

実施例21

(4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-エトキシ-17-メチルモルフィナン-6α-イルアミノ)-酢酸ビス(テトラフルオロホウ酸)(化合物26・2HBF₄)の合成

【0157】

【化46】



化合物 26

【0158】

化合物24 (0.05 g、0.11 mmol) のCH₂Cl₂ (3 ml) 溶液に54% テトラフルオロホウ酸 (HBF₄) のジエチルエーテル (0.08 ml) 溶液を混合し、この混合物を室温で15分間超音波処理した。次に、生じた沈殿を濾過し、乾燥した。収量 : 白色の3・2HBF₄ 0.03 g (53%) : 融点 > 286°C (分解) ; IR (KBr) : 3466 (OH)、1735 (C=O)、1067 (B-F) cm⁻¹ ; ¹H-NMR (D₂O) : δ 6.90 (d、J = 8.0、1 芳香族H) ; 6.81 (d、J = 8.0、1 芳香族H) ; 5.07 (d、J = 3.6、H-C(5)) ; 4.02 (s、C(6)-NH-CH₂-) ; 2.96 (s、CH₃N) ; 1.24 (t、J = 7.0、C(14)-OCH₂CH₃) ; ESI-MS : m/z 389 (M⁺ + 1)。

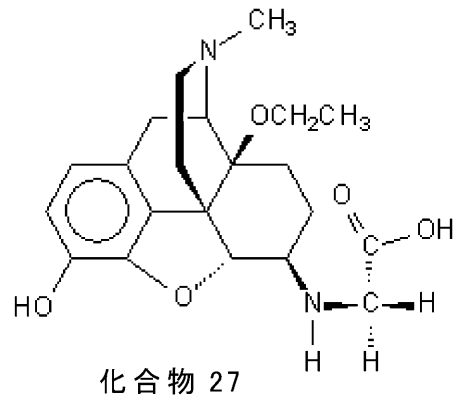
【0159】

実施例22

(4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-エトキシ-17-メチルモルフィナン-6β-イルアミノ)-酢酸ビス(テトラフルオロホウ酸)(化合物27・2HBF₄)の合成

【0160】

【化 4 7】



10

【0161】

化合物 25 (0.10 g、0.22 mmol) の CH_2Cl_2 (6 ml) 溶液に 54% テトラフルオロホウ酸 (HBF_4) のジエチルエーテル (0.16 ml) 溶液を混合し、この混合物を室温で 15 分間超音波処理した。次に、生じた沈殿を濾過し、乾燥した。収量：白色の 3・2 HBF_4 0.09 g (73%)；融点 $> 280^\circ\text{C}$ (分解)；IR (KBr)：3426 (OH)、1758 ($\text{C}=\text{O}$)、1064 (B-F) cm^{-1} ； ^1H -NMR (D_2O)： δ 6.90 (d、 $J=8.0$ 、1 芳香族 H)；6.85 (d、 $J=8.0$ 、1 芳香族 H)；4.92 (d、 $J=7.6$ 、H-C(5))；4.03 (s、C(6)-NH-CH₂-)；2.94 (s、CH₃N)；1.29 (t、 $J=6.8$ 、C(14)-OCH₂CH₃)；ESI-MS： m/z 389 (M^++1)。

20

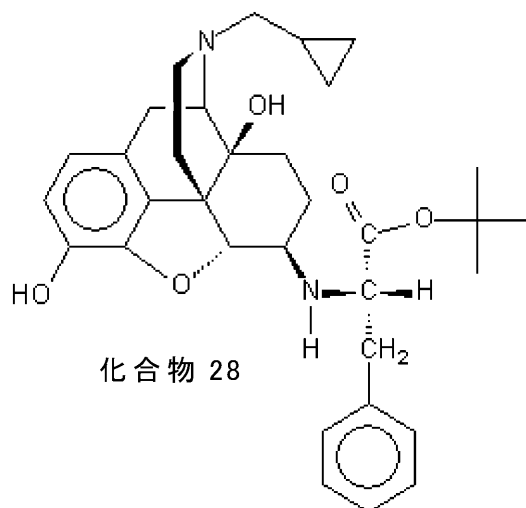
【0162】

実施例 23

(2'S)-2'-(17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシモルフィナン-6 β -イルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸-tert-ブチルエステル (化合物 28) の合成

【0163】

【化 4 8】



40

【0164】

ナルトレキソン塩酸塩 (英国特許 GB1119270、1968) (5.46 g、13.23 mmol)、L-フェニルアラニン-tert-ブチルエステル塩酸塩 (5.46 g、21.18 mmol)、無水エタノール (250 ml)、N-エチルジイソプロピル

50

アミン (6 ml、43.4 mmol) およびモレキュラー・シーブ (5 g) の混合物を室温、窒素下で6時間攪拌した。次に、 NaCNBH_3 (0.91 g、14.48 mmol) 溶液を添加し、さらに、その溶液を室温、窒素下で攪拌した。6日後、水 (20 ml) を添加し、濾過した後、濾液を蒸発させた。残渣に水 (300 ml) を混合し、濃アンモニアでアルカリ性にし、 CH_2Cl_2 (1×100 ml、4×50 ml) で抽出した。有機相を合わせて、水 (2×200 ml) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) 後、蒸発させた。蒸発残渣 (8.44 g) から、サーキュラークロマトグラフィー (シリカゲル60、 CH_2Cl_2 /メタノール/濃アンモニア 250:1:0.1~150:2.5:0.2) を使って、2 g を精製した。収量: 白色発泡樹脂として純粋な28を0.33 g (全粗生成物の19%) : $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 8.98 (s、OH-C(3))、7.22 (m、5芳香族H)、6.56 (d、 $J=8.0$ 、1芳香族H) ; 6.46 (d、 $J=8.0$ 、1芳香族H) ; 4.78 (s、OH-C(14)) ; 4.14 (d、 $J=6.0$ 、H-C(5)) ; 1.20 (s、 $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$) ; 0.84 (m、CH(シクロプロピル)) ; 0.47 (m、 CH_2 (シクロプロピル)) ; 0.09 (m、 CH_2 (シクロプロピル)) ; CI-MS : m/z 547 (M^++1)。

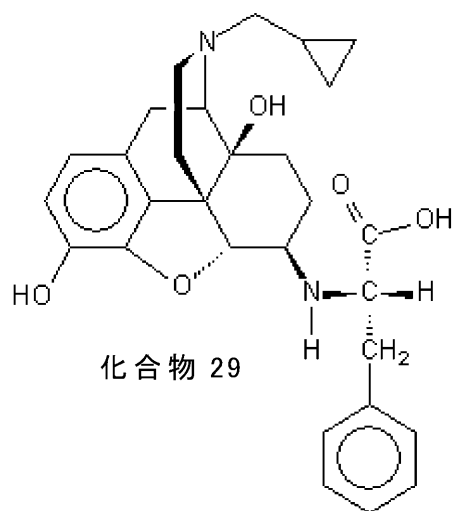
【0165】

実施例24

(2'S)-2'-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシモルフィナン-6 β -イルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸ビス(テトラフルオロホウ酸) (化合物29・ 2HBF_4) の合成

【0166】

【化49】



【0167】

化合物28 (0.18 g、0.33 mmol) の CH_2Cl_2 (5 ml) 溶液に54%テトラフルオロホウ酸 (HBF_4) のジエチルエーテル (0.22 ml) 溶液を混合し、この混合液を0℃で1時間攪拌した。生じた沈殿を濾過、乾燥した。粗生成物をサーキュラークロマトグラフィー (シリカゲル60、 CH_2Cl_2 /メタノール 7:3~3:7、その後メタノール単独) で精製した。収量 黄色発泡樹脂として純粋な29・ 2HBF_4 0.06 g (27%)。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.17 (m、5芳香族H)、6.45 (d、 $J=8.2$ 、1芳香族H) ; 6.35 (d、 $J=8.2$ 、1芳香族H) ; 4.73 (s、OH-C(14)) ; 4.08 (d、 $J=7.4$ 、H-C(5)) ; 0.80 (m、CH(シクロプロピル)) ; 0.44 (m、 CH_2 (シクロプロピル)) ; 0.09 (m、 CH_2 (シクロプロピル)) ; HR-FAB-MS : m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_5$ (M^++1) の計算値491.2536、実測値491.2540。

【0168】

10

20

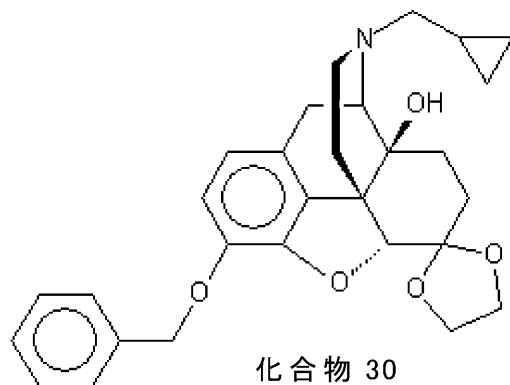
30

40

50

実施例 2 5

3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -ヒドロキシ-モルフィナン-6-スピロ-2'-1, 3-ジオキサラン (化合物 30) の合成
 【0169】
 【化50】



10

【0170】

17-シクロプロピル-4, 5 α -エポキシ-3, 14 β -ジヒドロキシモルフィナン-6-スピロ-2'-ジオキサラン (H. Schmidhammerら、Heterocycles 1998年, 49巻, 489-497頁) (6.90g、17.90mmol)、 K_2CO_3 (6.70g、48.48mmol)、臭化ベンジル (2, 34ml、19.66mmol) および無水DMF (70ml) の混合物を室温、窒素下で21時間攪拌した。無機物を濾過し、 CH_2Cl_2 ですすぎ、濾液を蒸発させた。残渣 (黄色結晶) をメタノールから再結晶させた。収量：黄色結晶として純粋な30を7.37g (87%)。融点130-131 $^{\circ}C$ ；IR (KBr)：3352 (OH) cm^{-1} ； ^1H -NMR ($CDCl_3$)： δ 7.42-7.27 (m、5芳香族H)；6.75 (d、J=8.3、1芳香族H)；6.54 (d、J=8.3、1芳香族H)；5.17 (d、J=11.7、 OCH_2Ph)、5.10 (d、J=11.7、 OCH_2Ph)、4.58 (s、H-C(5))；4.19-3.73 (m、C(6)-O- CH_2 - CH_2 -O-C(6))；CI-MS： m/z 476 ($M^+ + 1$)。

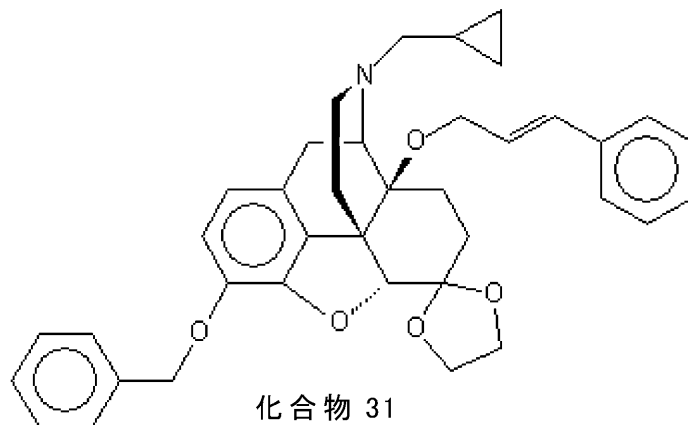
20

30

【0171】実施例 2 6

3-ベンジルオキシ-17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-14 β -{[(E)-3-フェニルプロプ-2-エニル]オキシ}モルフィナン-6-スピロ-2'-1, 3-ジオキサラン 塩酸塩 (化合物 31 $\cdot HCl$) の合成
 【0172】

【化 5 1】



10

【0173】

化合物 30 (4.00 g、8.41 mmol)、無水 DMF (50 ml)、NaH (0.60 g、25.23 mmol、石油エーテルによって数回洗浄した 60% NaH 分散液 1.00 g から) の混合物を 0℃、窒素下で 20 分間攪拌した。その後、臭化シンナミル (2.15 g、10.93 mmol) の DMF (20 ml) 溶液を一滴ずつ添加し、この混合物を窒素下、室温でさらに 3 時間攪拌した。小片の水を慎重に添加して過剰の NaH を分解した後、混合物を水 400 ml に注ぎ、CH₂Cl₂ (4×75 ml) で抽出した。有機相を合わせて、水 (5×300 ml) と飽和 NaCl 溶液 (1×100 ml) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) 後、蒸発させた。蒸発残渣 (オレンジ色の油) 5.25 g をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、CH₂Cl₂/メタノール/濃アンモニア 250:2:0.5) で精製した。収量 純粋な 31 を 1.86 g (37%)。分析目的で、0.2 g をエーテルに溶解し、エーテル塩酸の添加によって 31・HCl が黄土色の粉末として沈殿した。融点 133–136℃; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8.33 (br s、NH⁺); 7.53–7.24 (m、10 芳香族 H); 6.93 (d、J=8.4、1 芳香族 H); 6.72–6.68 (m、1 芳香族 H、2 オレフィン H); 5.15 (s、OCH₂Ph); 4.65 (s、H-C(5)); 4.31–4.21 (m、C(6)–O–CH₂–CH₂–O–C(6)); 1.09 (m、CH(シクロプロピル)); 0.72–0.44 (m、2×CH₂(シクロプロピル)); CI-MS: m/z 592 (M⁺+1)。

20

30

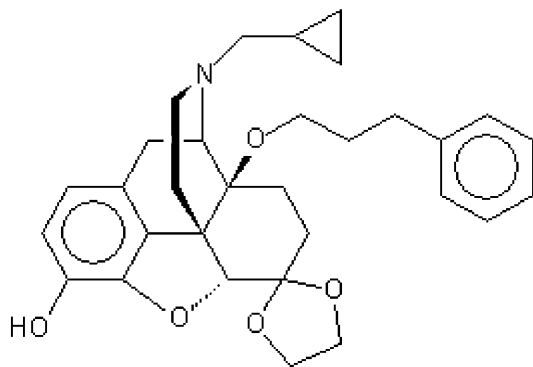
【0174】

実施例 27

17-シクロプロピルメチル-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-[3-(フェニルプロピル)オキシ]モルフィナン-6-スピロ-2'-1, 3-ジオキサラン塩酸塩 (化合物 32・HCl) の合成

【0175】

【化 5 2】



化合物 32

10

【0176】

31 (0.89 g, 1.51 mmol)、メタノール (50 ml)、THF (15 ml) および 10% Pd/C (90 mg) の混合物を室温、30 psi 下で 2 時間水素添加した。次に、触媒を濾過し、濾液を蒸発させた。蒸発残渣 (黄色油 1.0 g) をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 60、CH₂Cl₂/メタノール/濃アンモニア 250:5:0.5) で精製した。収量 純粋な 32 を 0.41 g (53%)。分析目的で、70 mg をエーテルに溶解し、エーテル塩酸の添加によって 32・HCl が白色粉末として沈殿した。融点 158–162 °C; ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 9.24 (s, OH); 7.79 (br, s, NH⁺); 7.35–7.19 (m, 5 芳香族 H); 6.68 (d, J = 8.0, 1 芳香族 H); 6.57 (d, J = 8.0, 1 芳香族 H); 4.51 (s, H-C(5)); 4.31–4.21 (m, C(6)–O–CH₂–CH₂–O–C(6)); CI-MS: m/z 504 (M⁺ + 1)。

20

【0177】

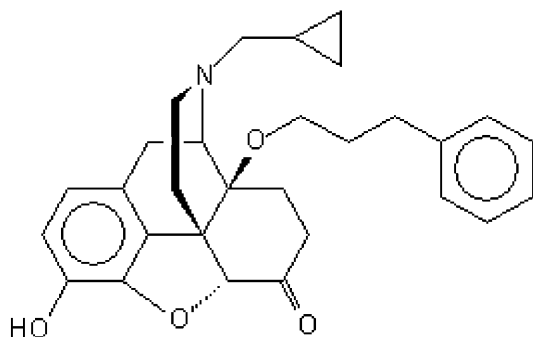
実施例 28

17-シクロプロピルメチル-4, 5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-[3-(フェニルプロピル)オキシ]モルフィナン-6-オン 塩酸塩 (化合物 33・HCl) の合成

30

【0178】

【化 5 3】



化合物 33

40

【0179】

32 (4.00 g, 7.94 mmol) のメタノール (28 ml) および濃塩酸 (12 ml) の溶液を 1.5 時間還流加熱した後、氷/水 100 ml に注ぎ、濃アンモニアでアルカリ性にした。この混合物を CH₂Cl₂ (4 × 100 ml) で抽出し、有機相を合わ

50

せて、水（ $2 \times 100 \text{ ml}$ ）と飽和NaCl溶液（ $2 \times 100 \text{ ml}$ ）で洗浄し、乾燥（ Na_2SO_4 ）し、蒸発させた。蒸発残渣（褐色油 3.98 g ）をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60 、 CH_2Cl_2 ／メタノール／濃アンモニア $250:3:0.5$ ）で精製した。収量 純粋な 33 を 3.05 g （ 83% ）。分析のため 90 mg をエーテルに溶解し、エーテル塩酸の添加により、 $33 \cdot \text{HCl}$ が無色の結晶として沈殿した。融点 $220-230^\circ\text{C}$ ； $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 9.52 （s、OH）； 8.20 （s、 NH^+ ）； $7.30-7.18$ （m、5芳香族H）； 6.71 （d、 $J=8.0$ 、1芳香族H）； 6.64 （d、 $J=8.0$ 、1芳香族H）； 4.89 （s、 $\text{H}-\text{C}(5)$ ）；CI-MS： m/z 460 （ M^++1 ）。

【0180】

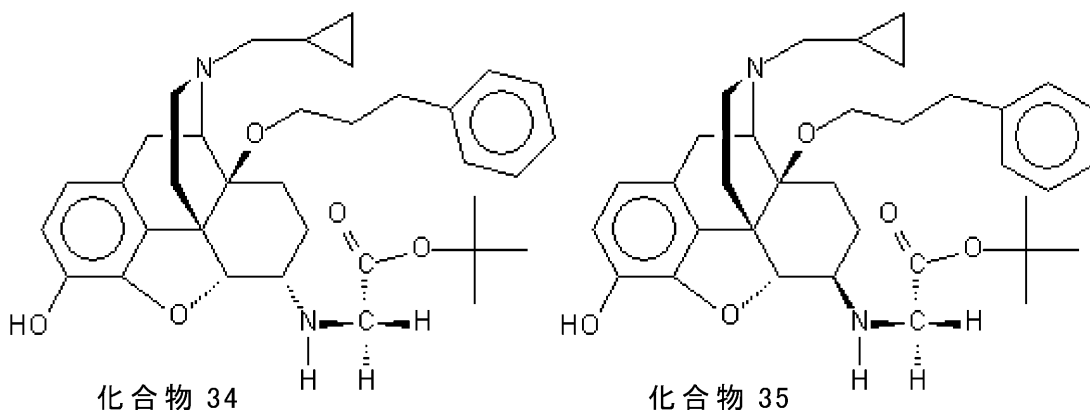
10

実施例 29

{17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -[(3-フェニルプロピル)オキシ]-モルフィナン-6 α -イルアミノ}-酢酸-tert-ブチルエステル（化合物34）および{17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -[(3-フェニルプロピル)オキシ]-モルフィナン-6 β -イルアミノ}-酢酸-tert-ブチルエステル（化合物35）の合成

【0181】

【化54】



20

【0182】

化合物33（ 0.7 g 、 1.41 mmol ）、グリシン-tert-ブチルエステル塩酸塩（ 0.26 g 、 1.55 mmol ）、無水エタノール（ 20 ml ）、トリエチルアミン（ 0.49 ml 、 3.53 mmol ）およびモレキュラー・シーブ（ 0.7 g ）の混合物を窒素下、室温で23時間攪拌した。次に、 NaCNBH_3 （ 0.13 g 、 2.07 mmol ）を添加し、この溶液を窒素下、室温でさらに攪拌した。3日後、水（ 5 ml ）を添加し、濾過後、濾液を蒸発させた。残渣に水（ 20 ml ）を混合し、濃アンモニアでアルカリ性にし、 CH_2Cl_2 （ $1 \times 50 \text{ ml}$ 、 $3 \times 30 \text{ ml}$ ）で抽出した。有機相を合わせ、飽和NaCl溶液（ $3 \times 200 \text{ ml}$ ）で洗浄し、乾燥（ Na_2SO_4 ）した後、蒸発させた。蒸発残渣（褐色油 0.62 g ）をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 60 、 CH_2Cl_2 ／メタノール／濃アンモニア $250:2:0.5$ ）で分離、精製した。

40

【0183】

化合物34：収量 70 mg （ 9% ）。 $^1\text{H-NMR}$ （ CDCl_3 ）： δ $7.28-7.16$ （m、5芳香族H）； 6.67 （d、 $J=8.1$ 、1芳香族H）； 6.45 （d、 $J=8.1$ 、1芳香族H）； 4.70 （d、 $J=3.4$ 、 $\text{H}-\text{C}(5)$ ）； 1.44 （s、 $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ）；CI-MS： m/z 575 （ M^++1 ）。

【0184】

化合物35：収量 40 mg （ 5% ）。 $^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ 8.96 （s、OH）； $7.31-7.16$ （m、5芳香族H）； 6.54 （d、 $J=8.3$ 、1芳香族H）； 6.45 （d、 $J=8.3$ 、1芳香族H）； 4.25 （d、 $J=6.6$ 、H

50

—C(5)) ; 1. 39 (s, —COOC(CH₃)₃) ; CI-MS : m/z 575 (M⁺+1)。

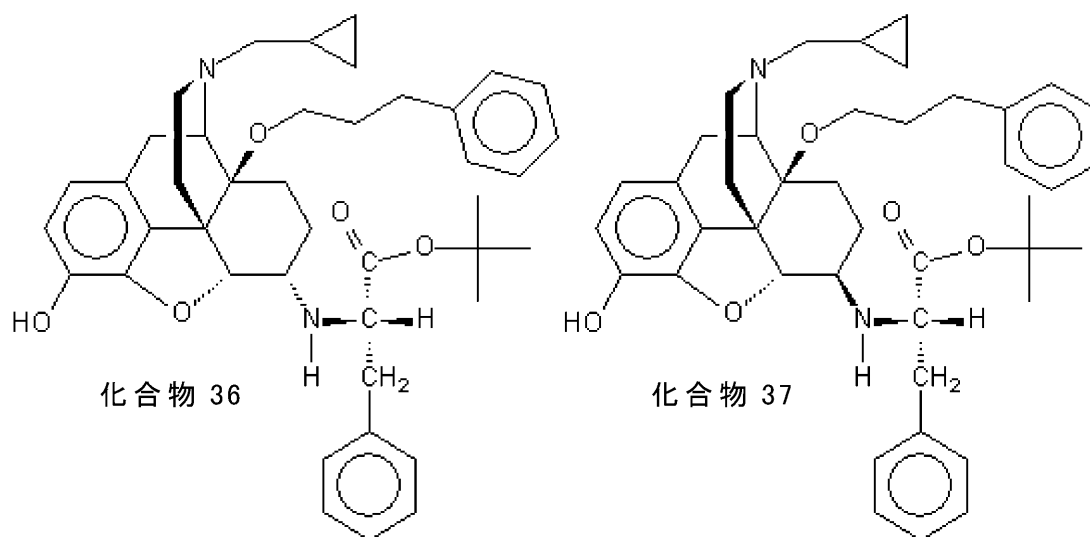
【0185】

実施例30

(2'S)-2'-((17-シクロプロピルメチル-4,5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-[(3-フェニルプロピル)オキシ]-モルフィナン-6α-イルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸-tert-ブチルエステル (化合物36) および (2'S)-2'-((17-シクロプロピルメチル-4,5α-エポキシ-3-ヒドロキシ-14β-[(3-フェニルプロピル)オキシ]-モルフィナン-6β-イルアミノ)-3-フェニルプロピオン酸-tert-ブチルエステル (化合物37) の合成

【0186】

【化55】



【0187】

化合物33 (0.7g, 1.41mmol)、L-フェニルアラニン-tert-ブチルエステル塩酸塩 (0.55g, 2.13mmol)、無水エタノール (20ml)、トリエチルアミン (0.49ml, 3.53mmol) およびモレキュラー・シーブ (0.7g) の混合物を窒素下、室温で23時間攪拌した。次に、NaCNBH₃ (0.13g, 2.07mmol) を添加し、この溶液を窒素下、室温でさらに攪拌した。4日後、水 (5ml) を添加し、濾過後、濾液を蒸発させた。残渣に水 (20ml) を混合し、濃アンモニアでアルカリ性にし、CH₂Cl₂ (1×50ml, 3×30ml) で抽出した。有機相を合わせ、飽和NaCl溶液 (3×100ml) で洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) した後、蒸発させた。蒸発残渣 (褐色油) をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル60、CH₂Cl₂/メタノール/濃アンモニア 250:2:0.5) で分離、精製した。

【0188】

化合物36 : 収量70mg (7%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 8.90 (s, OH) ; 7.31-7.12 (m, 5芳香族H) ; 6.56 (d, J=8.2, 1芳香族H) ; 6.40 (d, J=8.2, 1芳香族H) ; 4.52 (d, J=3.6, H-C(5)) ; 1.22 (s, —COOC(CH₃)₃) ; CI-MS : m/z 665 (M⁺+1)。

【0189】

化合物37 : 収量0.33g (35%)。¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 8.98 (s, OH) ; 7.27-7.13 (m, 5芳香族H) ; 6.54 (d, J=8.0, 1芳香族H) ; 6.44 (d, J=8.0, 1芳香族H) ; 4.21 (d, J=7.0, H-C(5)) ; 1.20 (s, —COOC(CH₃)₃) ; CI-MS : m/z 665 (M⁺+1)。

65 ($M^+ + 1$)。

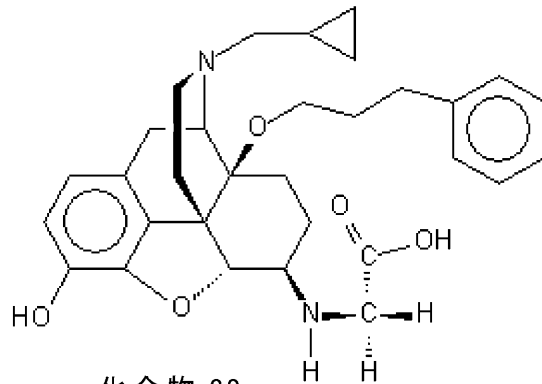
【0190】

実施例 31

{17-シクロプロピルメチル-4, 5 α -エポキシ-3-ヒドロキシ-14 β -[(3-フェニルプロピル)オキシ]-モルフィナン-6 β -イルアミノ} 酢酸 二塩酸塩 (化合物 38 · 2HCl) の合成

【0191】

【化 56】



化合物 38

【0192】

化合物 35 (40 mg, 0.07 mmol) および 4M HCl のジオキサン (2 ml) 混合物を 6 時間還流加熱した。沈殿を濾過し、乾燥した。収量 白色の 38 · 2HCl を 10 mg (24%) : $^1\text{H-NMR}$ (D_2O) : δ 7.38–7.26 (m, 5 芳香族 H) ; 6.89 (d, $J=8.0$, 1 芳香族 H) ; 6.83 (d, $J=8.0$, 1 芳香族 H) ; 4.91 (d, $J=7.4$, H-C(5)) ; 4.00 (s, C(6)-NH-CH₂-)。

【0193】

実施例 32

オピオイドレセプター結合実験

【0194】

放射性リガンドとして [^3H] DAMGO (μ -レセプターアゴニスト) を使用し、先の刊行物 (M. Spetea ら、Neurochemical Research 1998 年, 23 巻, 1213–1218 頁) に厳密に従って、ラット脳のホモジネートに対するオピオイドレセプター結合実験を行った。

【0195】

化合物 1-4、7、8、11、16、17、22、23 および 38 は、主として鎮痛を司る μ -オピオイドレセプターに非常に高い親和性を示す (表 1)。これらの化合物と比較して、モルヒネは μ -オピオイドレセプターに対して低い親和性を明らかに示す。

【0196】

【表 1】

化合物 1－4、7、8、11、16、17、22、23 および 38
ならびにモルヒネのオピオイドレセプターの結合実験

化合物	K_i (nM) (μ -レセプター)
1	0.48
2	1.30
3	0.90
4	0.83
7	0.77
8	1.90
11	0.95
16	0.61
17	0.25
22	0.21
23	0.80
38	0.24
モルヒネ	6.55

10

20

【0197】

実施例 33

鎮痛試験

【0198】

ラットに対する試験（「ラットテールフリック試験」）を適用した。この試験を既述の通りに実施した（Zs. Fuerstら、Eur. J. Pharmac. 1993年、236巻、209－215頁）。

【0199】

化合物 3、4、7 および 8 は、非常に高い鎮痛活性を示した。化合物 4 は、皮下投与（s.c）後にモルヒネの 6.8 倍の活性があり、脳室内投与（i.c.v）後にモルヒネの 2.38 30
倍の活性がある（表 2）。化合物 3、4、7 および 8 の高 s.c/i.c.v 比值は、モルヒネに比較して、これらの化合物が優先的に末梢に分布し、末梢で優先的に鎮痛効果も生じることを示している。これは、これらの数字から、化合物 3 が非常に限定的にしか血液脳関門を通過できず、そのため、その有効性が主として末梢（中枢神経系外）で認められることを意味する。これは、例えば悪心、嘔吐、鎮静、めまい、錯乱、呼吸抑制および躁病などの中枢性の副作用に関する副作用の非常に低い発現率と合致する。

【0200】

化合物 3 および 4 は、モルヒネよりも実質的に長い鎮痛効果期間を示す。化合物 3（0.5 μ g/ラット）および 4（0.25 μ g/ラット）は、120 分後でもなお 100%
40
の鎮痛活性を示したが、モルヒネ（50 μ g/ラット）の鎮痛活性は、120 分後に 20% まで低下した（表 3）。化合物 3 および 4 は、180 分後、なおも 90% の鎮痛活性を維持している。

【0201】

【表 2】

化合物 3、4、7、8 およびモルヒネの「ラットテールフリック試験」

化合物	ED ₅₀ (μg/kg, sc ^a)	ED ₅₀ (μg/kg, icv ^b)	sc/icv
3	8 6	0. 4 9	1 7 6
4	2 8	0. 4 2	6 7
7	1 0 0	0. 7 5	1 3 3
8	5 0 0	0. 6 7	7 4 6
モルヒネ	1 9 0 0	1 0 0	1 9

^a s c = 皮下投与 ^b i c v = 脳室内投与

10

【0 2 0 2】

【表 3】

「ラットテールフリック試験」において、脳室内投与の 1 0、2 0、3 0、6 0
1 2 0 および 1 8 0 分後の化合物 3、4 及びモルヒネの鎮痛効果（パーセント）

化合物 (μg/ラット ^a)	1 0	2 0	3 0	6 0	1 2 0	1 8 0 分
3 (0. 5)	4 6	6 2	5 9	1 0 0	1 0 0	9 0
4 (0. 2 5)	6 1	7 4	7 6	1 0 0	1 0 0	9 0
モルヒネ (5 0)	5 7	9 1	7 4	5 9	2 0	N D

^a 使用したラットの体重はいずれも 1 2 0 g である。^b N D = 測定せず。

20

【0 2 0 3】

実施例 3 4

ランダル・セリット試験

【0 2 0 4】

ランダル・セリット試験 (L. O. Randall および J. J. Selitto, Arch. Int. Pharmacodyn. 1957 年, 111 巻, 409-419 頁) を適用し、ラットの右後足のカラギン誘発痛覚過敏への鎮痛効果を検討した。このようにして、機械的刺激 (例えば、I. Bileviciute-Ljungar および M. Spetea, Br. J. Pharmacol. 2001 年, 132 巻, 252-258 頁) による「後足払いのけ時間」 (“hind-paw withdrawal latency” HWL; 右後足を払いのけるまでの時間) を測定する。

30

【0 2 0 5】

化合物 4 および中枢作用参照物質 14-メトキシメトポン (Zs. Fuerstら, Eur. J. Pharmacol. 1993 年, 236 巻, 209-215 頁) は、共に、皮下投与後、それぞれ 20 μg/kg の用量で、有意な鎮痛活性を示した (後足払いのけ時間 (HWL) の少なくとも 100% の増加を有意な鎮痛活性と見なす)。化合物 4 は、長い持続効果を示す (約 14 時間) が、14-メトキシメトポンの効果は、実質的に短く 2 時間であった。

40

【0 2 0 6】

化合物 4 の末梢のみの鎮痛効果は以下の試験で証明された。化合物 4 (20 μg/kg) の鎮痛効果は、選択的末梢作用オピオイド拮抗剤ナロキソンメチオダイド (等量) の皮下投与によって完全に中和されたが、14-メトキシメトポン (20 μg/kg) の鎮痛効果は、選択的末梢作用オピオイド拮抗剤ナロキソンメチオダイド (等量) の皮下投与に影響されなかった。これは、化合物 4 の鎮痛効果が末梢オピオイドレセプターを経由するが、14-メトキシメトポンの鎮痛効果は、中枢神経系のオピオイドレセプターを経由することの証明になる。これによって、化合物 4 が血液脳関門を通過できず、それ故、中枢神経系を経由する副作用 (例、呼吸抑制、めまい、錯乱、鎮静、眠気、躁病) を示し得な

50

い、という結論に達する。

【0207】

実施例35

ラットにおける呼吸抑制試験

【0208】

本試験では、麻酔ラットの呼吸量および呼吸頻度を測定した。

【0209】

化合物3および4を、その呼吸抑制を惹起できる性質について検査した（表4参照）。化合物3および4の皮下投与（s c）の場合、呼吸抑制を惹起するには、非常に高い用量が必要であった。脳室内投与（i c v）では、実質的により低めの用量で呼吸抑制が惹起

10

【0210】

脳室内投与後、鎮痛ED₅₀値（「ラットテールフリック試験」）は、呼吸抑制試験のED₅₀値と酷似しているが、これらの数値は皮下投与後には非常に異なる。3および4皮下投与後の呼吸抑制試験の高ED₅₀値を皮下投与後の「ラットテールフリック試験」の低ED₅₀値と比較すると、化合物3に関しては、呼吸抑制を惹起するには、鎮痛量よりも12倍高い用量が必要である事が分かる。化合物4の場合、18倍高い用量が必要である。従って、化合物3および4の鎮痛量は、呼吸抑制を誘発できない。

20

【0211】

【表4】

化合物3、4、モルヒネおよびフェンタニルに対する

「ラットにおける呼吸抑制試験」

化合物	ED ₅₀ (μg/kg, sc ^a)	ED ₅₀ (μg/kg, icv ^b)	sc/icv
3	1000	0.83	1205
4	500	0.42	1190
フェンタニル	25	125	0.2
モルヒネ	2800	83	34

^a s c = 皮下投与 ^b i c v = 脳室内投与

30

【0212】

実施例36

抗アロディニア（抗異痛症）効果の決定

【0213】

ラットに対して2種類の試験を実施した：

- a) フォンフレイ試験（機械的アロディニア）
- b) 冷水アロディニア試験（熱アロディニア）

【0214】

これらの試験は、ニューロパチー痛に対する物質の効果を検討するモデルに関する。両試験とも、坐骨神経周囲の結紮を適用した（G. J. BennettおよびY. K. Xie, Pain 1988年, 33巻, 87-107頁）。

40

【0215】

a) フォンフレイ試験（機械的アロディニア）

ラット（200～250g）の後足の皮膚にフォンフレイヘアでわずかに圧力（2～60g）を加え、各種の時間間隔（物質投与後から5、15、30および60分後）における後ろ足払いのけ時間を調べた。被験物質は足底内（i p l）投与した。

【0216】

化合物4は、皮下投与後、100μg/ラットの用量で、有意な抗アロディニア活性を示す（少なくとも100%の後ろ足払いのけ時間の増加を有意な抗アロディニア活性と見

50

なす)。末梢作用オピオイド拮抗剤ナロキソンメチオダイド (i p l) は、化合物 4 の抗アロディニア効果を完全に中和できた。

【0217】

b) 冷水アロディニア試験 (熱アロディニア)

熱刺激 (冷水) を使用して、ラット (200 ~ 300 g) の後足の払いのけを誘発した。(物質投与後) 5、15 および 30 分後に、後足の払いのけ時間を検討した (J. C. Hunter ら、Eur. J. Pharmacol. , 1997 年, 324 巻, 153 - 160 頁)。被験物質は足底内投与 (i p l) した。

【0218】

化合物 4 は、皮下投与後、100 μ g / ラットの用量で、有意な抗アロディニア活性を示す (少なくとも 100 % の後ろ足払いのけ時間の増加を有意な抗アロディニア活性と見なす)。末梢作用オピオイド拮抗剤ナロキソンメチオダイド (i p l) は、化合物 4 の抗アロディニア効果を完全に中和できた。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	5/40	(2006.01)	A 6 1 P	5/40	
A 6 1 P	7/10	(2006.01)	A 6 1 P	7/10	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/08	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	23/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	23/00	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	25/22	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/32	(2006.01)	A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/36	(2006.01)	A 6 1 P	25/32	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/36	
A 6 1 P	29/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	29/02	
A 6 1 P	37/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
C 0 7 D	489/09	(2006.01)	A 6 1 P	37/04	
			A 6 1 P	37/06	
			C 0 7 D	489/09	

合議体

審判長 井上 雅博

審判官 齋藤 恵

審判官 大畑 通隆

(56)参考文献 国際公開第95/3308 (WO, A1)

国際公開第95/3307 (WO, A1)

国際公開第93/15081 (WO, A1)

国際公開第01/14383 (WO, A1)

特表2003-528819 (JP, A)

米国特許第4730048 (US, A)

J. Med. Chem. , 1989年, Vol. 32, No. 9, p. 2068-2071

J. Med. Chem. , 1980年, Vol. 23, p. 234-237

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D489/00-09

A61K 31/00-485
CA(STN)
REGISTRY(STN)