

筑波大学

博士（医学）学位論文

モルヒナン骨格を有する
新規オレキシン1受容体拮抗薬の
結合必須構造の検討

2018

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

大 類 彩

目次

目次.....	i
略語表.....	iv
序論.....	1
第一章 オレキシンの受容体とオレキシン受容体リガンド.....	1
第一節 オレキシンとオレキシン受容体.....	1
第二節 オレキシン受容体を標的とする創薬研究.....	4
第二章 ナルフラフィンのオレキシン受容体拮抗作用.....	7
第一節 オレキシンとオピオイドの関係.....	7
第二節 モルヒナン骨格を有する κ オピオイド受容体作動薬 ナルフラフィンのオレキシン 1 受容体拮抗作用の発見.....	8
第三節 ナルフラフィンの活性構造最適化.....	10
第四節 既存のオレキシン受容体リガンドとナルフラフィン誘導体の 受容体結合時の活性立体配座.....	12
本論.....	15
第一章 オレキシン受容体結合時の活性立体配座に影響を及ぼす 4,5-エポキシ環と 6 位アミド側鎖の配向の検討.....	15
第一節 序論.....	15
第二節 4,5-エポキシ環と 6 位アミド側鎖の配向がオレキシン受容体 拮抗作用に及ぼす影響.....	16
第一項 6α 異性体 YNT-1369 およびモルヒナン化合物 YNT-816, 817 の合成.....	16

第二項	合成化合物のオレキシニン受容体拮抗作用試験結果.....	20
第三項	側鎖の配向と拮抗作用との関係.....	21
第三節	考察と結論.....	24
第二章	14 位ヒドロキシ基がオレキシニン受容体拮抗作用および	
	オレキシニン受容体結合時の活性立体配座に及ぼす影響.....	25
第一節	序論.....	25
第二節	14 位ヒドロキシ基がオレキシニン受容体拮抗作用および	
	オレキシニン受容体結合時の活性立体配座に及ぼす影響	26
第一項	4,5-エポキシモルヒナン誘導体の合成.....	26
第二項	4,5-エポキシモルヒナン化合物のオレキシニン受容体拮抗作用試験結果...	28
第三項	側鎖の配向と拮抗作用との関係.....	30
第三節	モルヒナン化合物のオレキシニン 1 受容体拮抗作用における	
	14 位ヒドロキシ基の影響.....	32
第一項	モルヒナン誘導体の合成.....	32
第二項	モルヒナン化合物のオレキシニン受容体拮抗作用試験結果.....	36
第三項	側鎖の配向と拮抗作用との関係.....	37
第四節	考察と結論.....	39
第三章	3 位置換基と A 環ベンゼン環の芳香族性の	
	オレキシニン拮抗作用に及ぼす影響.....	40
第一節	序論.....	40
第二節	4,5-エポキシモルヒナン化合物における 3 位置換基が	
	オレキシニン受容体拮抗作用に及ぼす影響.....	41
第一項	3-H 体および 3-OBn 体の合成.....	41
第二項	4,5-エポキシモルヒナン化合物のオレキシニン受容体拮抗作用試験結果...	43
第三節	モルヒナン化合物における 3 位置換基と A 環ベンゼン環の芳香族性が	
	オレキシニン受容体拮抗作用に及ぼす影響.....	44
第一項	3-H 体および A 環還元体の合成.....	44

第二項 モルヒナン化合物のオレキシン受容体拮抗作用試験結果.....	47
第四節 考察と結論.....	49
総括.....	50
実験の部.....	52
参考文献.....	129
学会および文献目録.....	140
謝辞.....	143
出典.....	144

略語表

Ac: acethyl
AM: acetoxymethyl
aq.: aqueous
Bn: benzyl
Boc: *tertiary*-butoxycarbonyl
BSA: bovine serum albumin
CAMDAS: conformational analyzer with molecular dynamic and sampling
CHO: chinese hamster ovary
DCE: dichloroethane
DIPEA: diisopropyl ethyl amine
DMEM: dulbecco's modified eagle medium
DMF: dimethylformamide
DMSO: dimethylsulfoxide
DOR: δ opioid receptor
DORA: dual orexin receptor antagonist
EC₅₀: 50% effective concentration
Emax: maximum effect
ESI: electrospray ionization
Et: ethyl
FBS: fetal bovine serum
GPCR: G protein-coupled receptor
HBSS: Hanks' balanced salt solution
HEPES: 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid
hOX₁R: human orexin 1 receptor
hOX₂R: human orexin 2 receptor
HR-MS: high resolution mass spectra
IC₅₀: 50% inhibitory concentration
IR: infrared spectroscopy
JNK: c-Jun N-terminal kinase
K_i: inhibition constant
KOR: κ opioid receptor
liq.: liquid
MD: molecular dynamics
Me: methyl

MOR: μ opioid receptor
mp: melting point
mRNA: messenger ribonucleic acid
MS: mass spectra
NMR: nuclear magnetic resonance
NOESY: nuclear overhauser effect spectroscopy
OXA: orexin A
OXB: orexin B
OXR: orexin receptor
OX₁R: orexin 1 receptor
OX₂R: orexin 2 receptor
Pd/C: palladium on carbon
PDB: protein data bank
Ph: phenyl
ppm: parts per million
ps: per second
quant.: quantitative
REM: rapid eye movement
RMS: root mean square
rt: room temperature
tert-: tertiary
SEM: standard error of the mean
SORA: selective orexin antagonist
SOREM: sleep onset REM
STD: standard
TCE: tetrachloroethane
TFA: trifluoroacetic acid
THF: tetrahydrofuran
TLC: thin layer chromatography
TMS: tetramethylsilane
Troc: 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl
1-SORA: 1 selective orexin receptor antagonist
2-SORA: 2 selective orexin receptor antagonist

序 論

第一章. オレキシン受容体とオレキシン受容体リガンド

第一節. オレキシンとオレキシン受容体

オレキシン（オレキシン A (OXA) とオレキシン B (OXB)）は、1998年に柳沢、櫻井らによって2種類のオーファン G 蛋白質共役型受容体に対するリガンドとして同定された神経ペプチドである¹⁾。同時期に de Lecea と Sutcliffe らは、視床下部に特異的に発現する mRNA から推測されたペプチド前駆体より、二つの神経ペプチド(ヒポクレチン-1、ヒポクレチン-2)を発表しているが、後に OXA、OXB と同じものであると分かり、現在は同一の神経ペプチドとして扱われている²⁾。

OXA は 33 アミノ酸残基からなるペプチドで、分子内に 2 対のジスルフィド結合を有する。一方、OXB は 28 アミノ酸残基からなる直鎖状のペプチドである。OXA と OXB は共通の前駆体（ラットおよびマウス：130 残基、ヒト：131 残基）であるプレプロオレキシン（prepro-orexin）から生合成される（Figure 1）¹⁾。

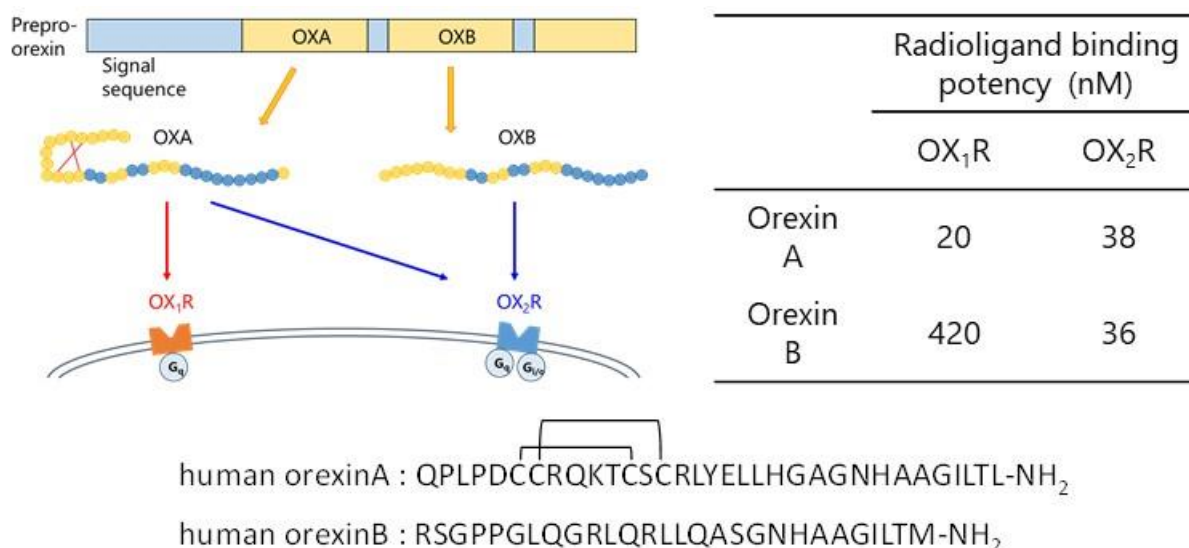


Figure 1. オレキシンとオレキシン受容体^{1), 3)}

オレキシンが作用するオレキシン受容体 (OXR) には、オレキシン 1 受容体 (OX₁R) とオレキシン 2 受容体 (OX₂R) の 2 種類のサブタイプが存在する。ど

ちらも7回膜貫通型G蛋白質共役型受容体(GPCR)であるが、OX₁RはGタンパク質のサブクラスのうちGqに共役しており、一方でOX₂Rは、GqおよびGi/oに共役する³⁾。また、OX₁Rに対するOXAの親和性はOXBよりもおよそ20倍高いが、OX₂Rに対するOXAとOXBの親和性は同程度である¹⁾(Figure 1)。

オレキシンは摂食中枢に局在し、脳室内投与によって摂食量を増加させる作用があることから、発見当初は摂食行動を制御する神経ペプチドとして注目された¹⁾。その後の研究からオレキシンが欠損すると睡眠覚醒サイクルが不安定になることから、オレキシンとナルコレプシーとの関係性が見出され、その後はオレキシンの覚醒制御における役割に注目が集まっている^{4),5)}。ナルコレプシーとは、日中の過度の眠気の特徴とする睡眠障害であり、正常な睡眠・覚醒のパターン(覚醒、non-REM睡眠、REM睡眠)を維持できず、覚醒相から直接REM睡眠に陥る現象(sleep-onset REM現象)の出現を特徴とする。主な症状としては、睡眠発作、情動脱力発作(カタプレキシー)、入眠時幻覚、睡眠麻痺などが挙げられる。OX₁Rノックアウトマウスにおいては、ほぼ正常と近い睡眠・覚醒を示すのに対し、OX₂Rノックアウトマウスにおいては明らかな睡眠・覚醒の分断化(睡眠相が覚醒相を中断する現象)と覚醒相からレム睡眠への直接の移行(SOREM)が見られ、ナルコレプシー様症状を示した。しかし、OX₁RおよびOX₂Rの二重ノックアウトマウスでは、前者よりもより重篤なナルコレプシー様症状を呈したことから、生理的には両方の受容体が覚醒の制御に関与していることが分かる^{6),7)}。

オレキシンを産生する神経細胞は視床下部外側野に局在しているが、その投射先は小脳を除く中枢神経系全域にわたっており、また投射先によってOXRサブタイプの発現分布が異なっている(Figure 2)^{8),9)}。OX₁Rではノルアドレナリン作動性神経の起始核である青斑核(locus coeruleus; LC)に高い発現がみられ、OX₂Rではヒスタミン作動性神経の起始核である結節乳頭体核(tuberomamillary nucleus; TMN)に高い発現がみられる。またセロトニン作動性神経の起始核である縫線核(raphe nucleus)やドーパミン作動性神経の起始核である腹側被蓋野(ventral tegmental area)には、OX₁RとOX₂R両方の発現が見られる。さらにREM睡眠の制御に関わる脳幹のアセチルコリン作動性神経の起始核である外背側被蓋核(laterodorsal tegmental nucleus; LDT)や橋脚被蓋核(pedunculopontine tegmental nucleus; PPT)にもOX₂Rが発現している。また、オレキシンがオレキ

シン受容体 (OX₁R または OX₂R) を介して、ノルアドレナリン神経、ヒスタミン神経、ドーパミン神経、セロトニン神経を活性化することが *in vitro* の電気生理学実験から明らかになっている^{5), 10), 11)}。

オレキシン神経の入力系についても、生理学的知見や解剖学的知見から明らかになってきている (Figure 2)^{12), 13)}。情動の制御に関与する扁桃体中心核や分界条床核といった大脳辺縁系や、報酬系に関与する側坐核からの興奮性入力を受け、また視索前野の GABA 作動性神経からの抑制性入力を受けている。また、グレリンなどのペプチドによっても活性化され、レプチンによる抑制を受け、細胞外グルコース濃度が高いときにも抑制されることが分かっている。

オレキシン神経の投射先の多様性からも分かるように、オレキシンは摂食や睡眠覚醒以外にも様々な生理作用を有していると考えられており、自律神経系^{11), 14), 15)}、エネルギー代謝^{16), 17), 18)}、報酬系^{12), 19), 20)}、情動記憶・情動表出^{12), 21), 22), 23)}、ストレス応答^{12), 24)}など多岐に渡る。

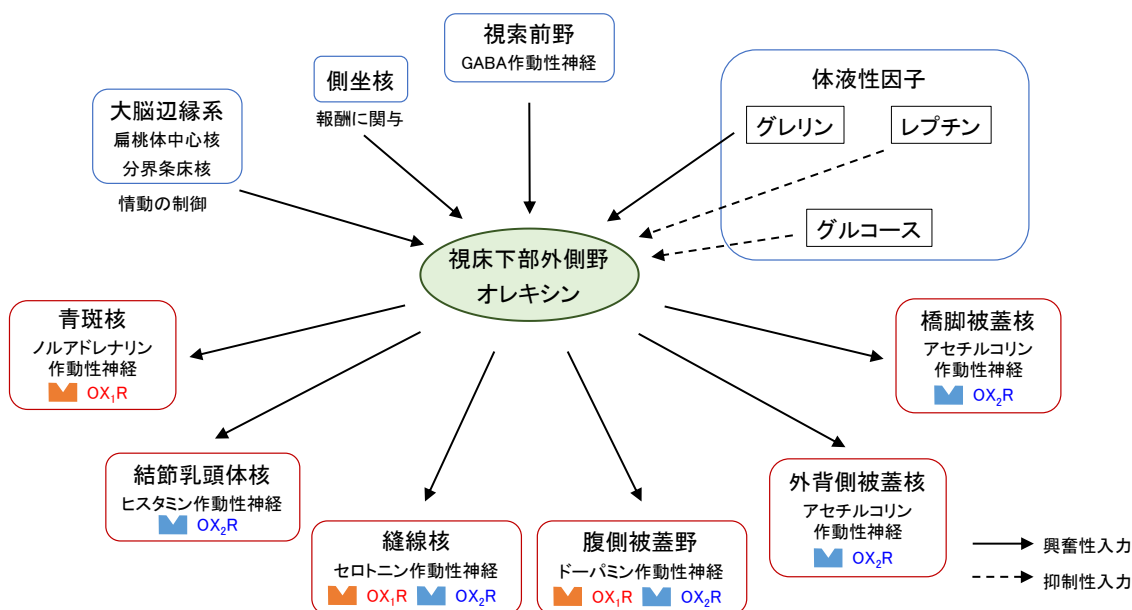


Figure 2. オレキシン神経の入出力系

第二節. オレキシン受容体を標的とする創薬研究

第一節で述べた様に、オレキシンは生体の様々な生理機能に関与し、特に覚醒の維持に関与することから世界中が注目し、1999年頃から数多くの製薬企業で低分子のオレキシン受容体拮抗薬の研究が盛んに行われた^{25), 26)}。既にオレキシン 1 受容体選択的拮抗薬 (1-SORA) やオレキシン 2 受容体選択的拮抗薬 (2-SORA)、オレキシン 1 受容体/オレキシン 2 受容体非選択的拮抗薬 (DORA) が複数報告されており、2-SORA や DORA は覚醒維持を抑制することから特に睡眠導入薬としての開発が行われてきた。またこれら一連の拮抗薬を用いた薬理学的研究から、特に OX_1R は情動や報酬系に主に関与していることが分かり、1-SORA は薬物依存症の治療薬として期待されている¹²⁾。以下に具体的な 1-SORA と 2-SORA (Figure 3) および DORA (Figure 4) を示す。

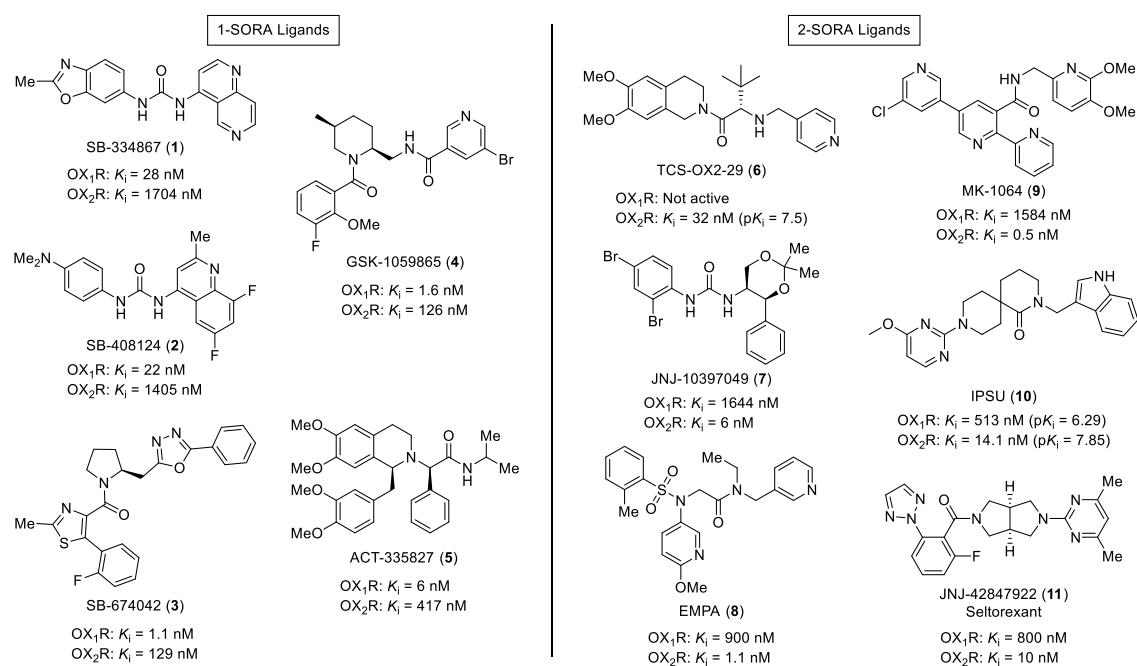


Figure 3. 代表的な 1-SORA と 2-SORA

2001年にグラクソスミスクライン社が初の 1-SORA 化合物 SB-334867 (1) を報告し²⁷⁾、その後、薬物動態を改善した SB-408124 (2), SB-674042 (3) へと至っている²⁸⁾。化合物 1 は基礎研究において、これまでに 1-SORA の中で最も良く用いられてきたリガンドである。その他の 1-SORA としては、同じくグラクソス

ミスクライン社の GSK-1059865 (4)²⁹⁾ やアクテリオン社の ACT-335827 (5)³⁰⁾ が挙げられる。また 2017 年には、アクテリオン社の ACT-539313 が不安障害を標的とした治療薬として Phase 1 試験が開始されたと報告されている³¹⁾。一方で 2-SORA については、メルク社が 2003 年に初の 2-SORA 化合物 TCS-OX2-29 (6)³²⁾ を報告し、その後ジョンソン&ジョンソン (J&J) 社の JNJ-10397049 (7)³³⁾、アクテリオン社の EMPA (8)³⁴⁾ が報告された。その他の 2-SORA ではメルク社の MK-1064 (9)³⁵⁾、ノバルティス社の IPSU (10)³⁶⁾、ジョンソン&ジョンソン社の Seltorexant (11)³⁷⁾ が挙げられる。筆者の知る限り 2-SORA で臨床試験に上がったものは 9 と 11 であり、9 は既に開発が中止されているが、11 は現在不眠症と気分障害に対する治療薬として臨床試験が行われている³⁸⁾。

DORA に関しても数多くの報告がなされており、主に不眠症治療をターゲットとして開発されたものが殆どである。以下に臨床試験に入った DORA 化合物をまとめた (Figure 4)。まず一番初めに臨床試験に入った化合物はアクテリオン社の Almorexant (12)³⁹⁾ であるが、Phase 3 試験の途中で中止された。またアクテリオン社が開発した ACT-462206 (13)⁴⁰⁾ やグラクソスミスクライン社の SB-649868 (14)⁴¹⁾ も臨床試験が行われたが、どちらも途中で開発は中止された。一方、メルク社が開発した MK-4305 (15, 一般名 Suvorexant)⁴²⁾ は臨床試験を中断することなく、2014 年にアメリカ、日本において承認され、睡眠導入薬 (商品名ベルソムラ) として現在臨床使用されている。またメルク社は、15 のバックアップ化合物として Filorexant (16) を開発し、この化合物は、原発性不眠症以外に片頭痛予防、疼痛を伴う糖尿病性神経障害、大鬱病性障害に対する治療薬として開発され、Phase 2 試験まで終了している⁴³⁾。またエーザイ社が開発した Lemborexant (17) は、現在不眠障害を対象とした Phase 3 試験ならびにアルツハイマー型認知症に伴う不規則睡眠覚醒リズム障害を対象とした Phase 2 試験が行われている⁴⁴⁾。さらにアクテリオン社の Nemorexant (18) も、不眠症を対象とした Phase 3 試験が現在進行中である^{31b), 45)}。

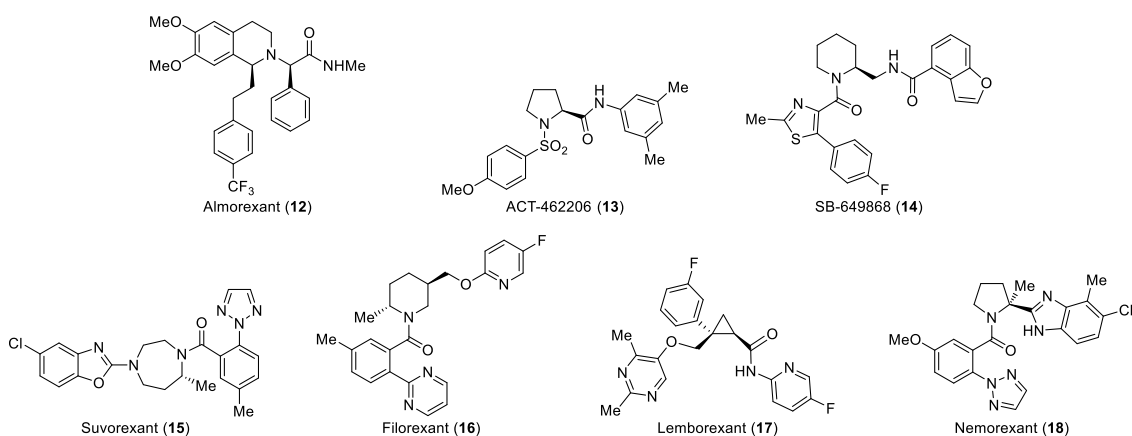


Figure 4. 臨床試験に入った DORA 化合物一覧

このように低分子のオレキシン受容体拮抗薬は非常に多くの報告があるが、低分子のオレキシン受容体作動薬に関する報告は数件のみである。まず 2010 年に柳沢らにより OX_2R 作動薬が報告された⁴⁶⁾。柳沢らの報告では、Yan-7874 (19, Figure 5) が類縁化合物の中で最も強い OX_2R 作動活性を示したとあるが、それ以上の詳細な活性・選択性に関する情報は記載されていなかった。その後 2017 年に Turku らによりその詳細が報告されている⁴⁷⁾。また 2014 年には Cano らによって 2-(2-aminophenoxy)-3-chloronaphthalene-1,4-dione 誘導体が OX_2R 作動活性を示したという報告がなされたが⁴⁸⁾、筆者の知る限り続報は無い。一方、2015 年には長瀬研究室と柳沢研究室の共同研究により OX_2R 選択的作動薬である YNT-185 (20, Figure 5) が創製され⁴⁹⁾、ナルコレプシーモデルマウスを用いた投与実験において劇的なナルコレプシー治療効果が報告された⁵⁰⁾。また 2017 年には武田薬品工業から新規 OX_2R 選択的作動薬 TAK-925 (21, Figure 5) が報告され、現在は健康成人、健康高齢者及びナルコレプシー患者を対象として Phase 1 試験が行われている⁵¹⁾。このように OX_2R 作動薬については近年目覚ましい進歩が見られるが、 OX_1R 選択的な作動薬については未だ報告例は無い。

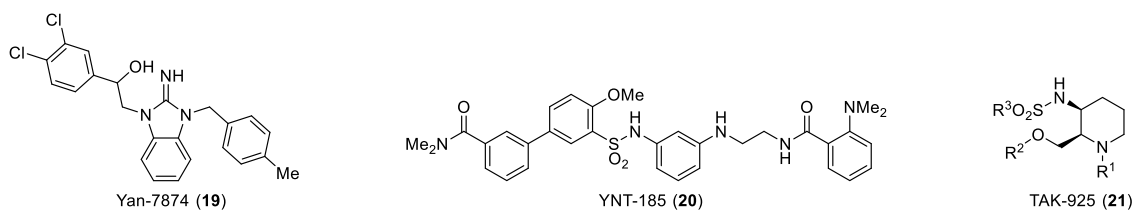


Figure 5. OX_2R 選択的作動薬の構造

第二章. ナルフラフィンのオレキシン受容体拮抗作用

第一節. オレキシンとオピオイドの関係

近年、オレキシン産生神経のシナプス小胞体中に、興奮性のオレキシンと、内因性 κ オピオイド受容体 (KOR) リガンドである抑制性のダイノルフィン (**22**, Figure 6) が共存し⁵²⁾、視床下部のオレキシン神経が興奮するとこれらのペプチドは同時に放出されていることが報告された⁵³⁾。また、オレキシンとダイノルフィンは反対の作用を有するにも関わらず視床下部の同一のシナプス小胞内に蓄積されていることが分かった⁵⁴⁾。さらに、コカイン自己投与、脳刺激報酬、衝動的行動においてこれらの2つのペプチドは反対の役割を果たすことが示唆された⁵⁴⁾。特にその効果が大きいのはドーパミン作動性神経の起始核である腹側被蓋野 (Ventral tegmental area) であり、オレキシンは共存伝達物質であるダイノルフィンの抗報酬作用を減弱することで、報酬作用を促進させると報告されている⁵⁴⁾。2017年には、オレキシンおよびダイノルフィンが腹側被蓋野へ入力され、さらにその両ペプチドのバランスによってドーパミン神経の投射先が調整されることで、報酬獲得行動が引き起こされることを示唆する報告もなされた⁵⁵⁾。このように、相反する作用を有する2つのペプチドが同時に共存・放出される意義について、多くの研究者が興味を持ち、その意義を研究している⁵⁶⁾。

H-Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-X
Dynorphin (**22**)

Dynorphin A: X = Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln-OH
Dynorphin B: X = Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr-OH

Figure 6. ダイノルフィンの構造

また2015年には、*in vitro* の過剰発現系において OX_1R (G_q と共役) と KOR (G_i と共役) がヘテロダイマー化し、 $G_{\alpha s}$ シグナルを活性化するという報告がなされた⁵⁷⁾。さらに同年に、 OX_1R は JNK 依存機構を介して KOR の機能を調整する、という報告もなされている⁵⁸⁾。

以上のように、オレキシンとダイノルフィンまたは OX_1R と KOR に何らかの関連性があることが大きく示唆されている。

第二節. モルヒナン骨格を有する κ オピオイド受容体作動薬ナルフラフィンのオレキシン1受容体拮抗作用の発見

長瀬らは長年オピオイド受容体に対する研究を行い、オピオイドリガンドを数多く報告している⁵⁹⁾。オピオイド受容体には μ , δ , κ の3つのタイプが存在し、モルヒネを代表とするオピオイド μ 受容体 (MOR) 作動薬は鎮痛活性を有するが、依存性をはじめとする重篤な副作用が問題となっており、これまでに依存性の無い鎮痛薬を開発すべく世界中で研究が行われてきた。これらの研究を通じて、依存性は主に MOR を介することが示されたことから、依存性の分離を期待して、 δ 受容体 (DOR) や KOR に対するリガンドが鎮痛薬のターゲットとなった。しかし、アップジョン社が最初の KOR 作動薬である U-50488H (**23**, Figure 7)⁶⁰⁾ を報告して依頼、ほとんどの製薬会社はその類似化合物を開発したがこれらの類似体は、KOR の副作用の1つである重度の薬物嫌悪性といった精神作用が問題となり、臨床試験初期に中止されている。一方長瀬らが開発した KOR 作動薬ナルフラフィン (**24**, Figure 7) は世界で初めて依存性、嫌悪性が分離できたオピオイドリガンドであり、強力な鎮痛活性を有していたため、当初は術後疼痛に適用に臨床試験が行われた。しかし、臨床試験の鎮痛用量では鎮静作用が分離できず、別の適用症である腎透析患者の重度の痒みを対象に臨床使用が実施され、2009年にこの適用症で製造販売の許可を得て発売が開始された⁶¹⁾。それ以来、多くの研究者が、同じ KOR 作動薬の中で、**24** のみが嫌悪作用を示さないメカニズムについて興味を持ち、研究を続けている⁶²⁾。

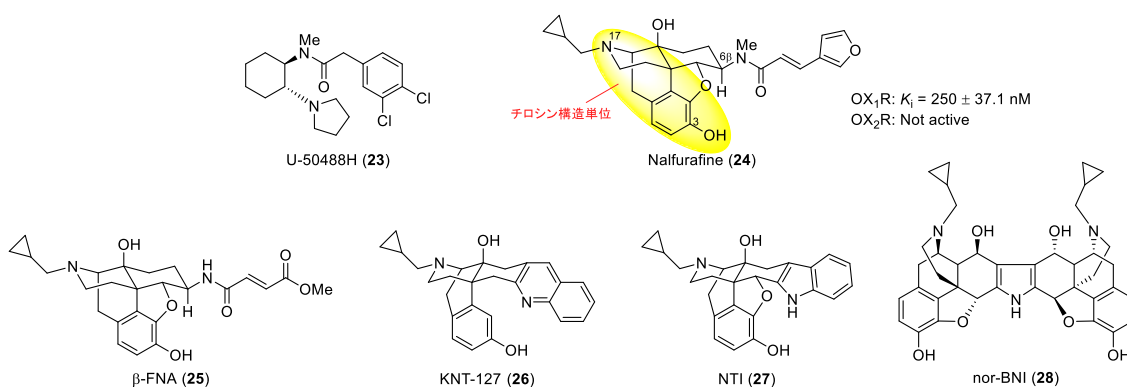


Figure 7. 様々なオピオイドリガンド

長瀬らは、前節で述べたオレキシンとオピオイドの関係に注目し、**24** が嫌悪性を示さない理由の 1 つに OX_1R が関連するのではないかという仮説を立てた。そこで長瀬研が有する膨大なオピオイドリガンドライブラリーを用いて、**24** や様々なオピオイドリガンドを合わせて OXR に対しスクリーニングを行った結果、予想通り **24** が OX_1R に対して最も強い拮抗作用を示すことを見出した (OX_1R : $K_i = 250 \pm 37.1$ nM, OX_2R : Not active) ⁶³)。また興味深いことに、他のオピオイド受容体選択的なりガンドである MOR 拮抗薬 β -FNA (**25**) ⁶⁴)、DOR 作動薬 KNT-127 (**26**) ⁶⁵) や DOR 拮抗薬 NTI (**27**) ⁶⁶)、KOR 拮抗薬 nor-BNI (**28**) ⁶⁷) や KOR 作動薬 U-50488H (**23**) はどれもオレキシン受容体に対して親和性を示さなかったことから、**24** の特異的構造が OX_1R 拮抗作用に重要であることが分かる (Figure 7)。また、KOR 作動薬の **24** はダイノルフィンの N 末端チロシン部分構造を有するが、同じ KOR 作動薬の **23** は有さない (Figure 6, Figure 7)。これはダイノルフィンを模倣する部分骨格を持つ **24** がオレキシン受容体に対して親和性を示したという重要な情報であり、将来オレキシンとオピオイド受容体の関係性を解明する手掛かりになり得ると考えられる。

第三節. ナルフラフィンの活性構造最適化

これまでにモルヒナン骨格を有するオレキシン受容体リガンドの報告例は無く、ナルフラフィン (**24**) の OX_1R 選択性は既存の 1-SORA (Figure 3) と比較しても非常に高かった。しかし、 OX_1R への親和性は低かったことから、 OX_1R への親和性の向上を目指した構造最適化が実施された。本内容は筆者も共同研究者として研究に参加しており、その内容は 2017 年の *J. Med. Chem.* にて報告されている⁶³⁾。

種々の構造最適化の結果、**24** の 3 位ヒドロキシ基をメチル化し、17 位をベンゼンスルホニル化した YNT-707 (**29**) が非常に高い OX_1R 拮抗作用と選択性 (OX_1R : $K_i = 8.14 \pm 0.606$ nM, OX_2R : Not active) を示した (Figure 8)。

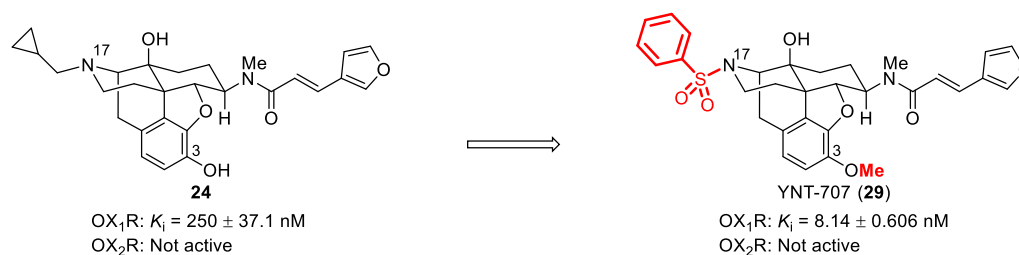


Figure 8. YNT-707 (**29**) の創出

さらに水溶性化合物創出を目的とし種々の置換基導入を行ったところ、17 位側鎖上のベンゼン環のオルト位にジメチルアミノ基を、6 位側鎖に塩基性窒素を有する 2-ピリジル基を導入した誘導体 YNT-1310 (**30**) が OX_1R に対して最も高い拮抗作用と選択性 (OX_1R : $K_i = 1.36 \pm 0.174$ nM, OX_2R : Not active) を示し、これを二硫酸塩とすることで非常に高い水溶性 (200 mg in 1 mL) を達成することに成功した (Figure 9)。30 はオピオイド受容体に対して親和性を示さず、また、モルヒネ依存マウスへの腹腔内投与により、このマウスの離脱症状発現に対する強い抑制効果も確認された。

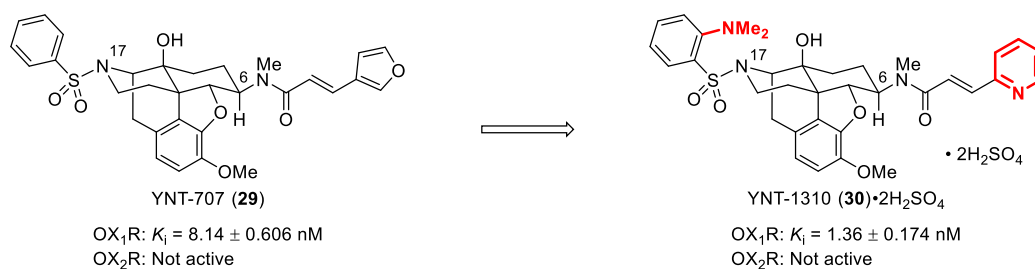


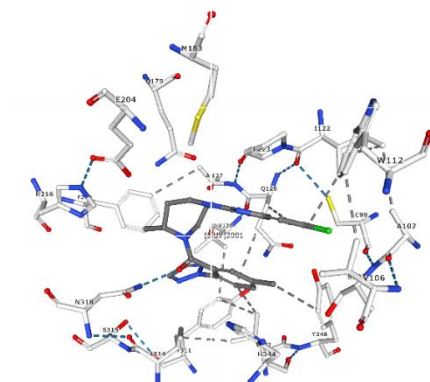
Figure 9. 水溶性化合物 YNT-1310 (30) · 2H₂SO₄ の創出

このように KOR 作動薬とオレキシンの関係から仮説を立て、当研究室の中ですでに止痒薬として市販されているナルフラフィンがオレキシン受容体に拮抗作用を有することを見だし、その活性向上と水溶性の向上を達成し、薬理学試験で、OX₁R を介する効果も確認された。このようにして今回我々が開発したナルフラフィン誘導体は、新規 OX₁R 拮抗薬として臨床への応用が期待されるだけでなく、今後オレキシンと κ オピオイド受容体の関係を解明する研究において重要なツールになると期待している。

第四節. 既存のオレキシン受容体リガンドとナルフラフィン誘導体の受容体結合時の活性立体配座

これまでに **OXR** リガンドの活性立体配座研究が盛んに行われており、既にいくつかのオレキシンリガンドについて、**OXR** との共結晶 X 線構造解析結果が報告されている。2015 年に **DORA** のスポレキサント (**15**) と **OX₂R** との共結晶が報告され⁶⁸⁾、2016 年には **15** と **OX₁R** の共結晶が報告された⁶⁹⁾。これらの共結晶 X 線構造解析結果から、**15** は **OX₁R** および **OX₂R** に結合する際に、U 字型に折れ曲がった配座を取ると報告されている (Figure 10)。また **15** の開発候補化合物の活性立体配座検討結果からも U 字型配座が提唱されており⁷⁰⁾、共結晶 X 線構造解析結果と良い一致を示している。

15 と **OX₁R** との共結晶 X 線結晶構造
(PDB_ID: 4S0V)



15 と **OX₂R** との共結晶 X 線結晶構造
(PDB_ID: 4ZJ8)

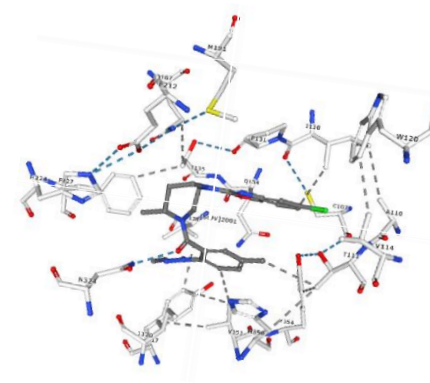


Figure 10. スポレキサント (**15**) と **OX₁R** および **OX₂R** との共結晶 X 線構造

また 2016 年には 1-SORA の SB-674042 (**3**) と OX_1R との共結晶も報告されており、**3** が OX_1R に結合する際も同様に U 字型の配座が重要であると報告されている (Figure 11) ⁶⁹⁾。さらに 2018 年になって 2-SORA の EMPA (**8**) と OX_2R との共結晶が報告され、**8** が OX_2R に結合する際も、他と同様に U 字型の配座を取ると報告された ⁷¹⁾。これらの結果から、どの OXR リガンドも OXR に結合するために U 字型の配座を取るといふ点では共通していることがわかる。

3 と OX_1R との共結晶 X 線結晶構造 (PDB_ID: 4ZJC)

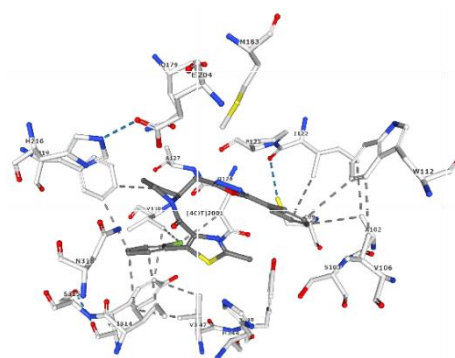


Figure 11. SB-674042 (**15**) と OX_1R との共結晶 X 線構造

次に、YNT-1310 (**30**) と OX_1R とのドッキングシミュレーションの結果 (Figure 12a および b)、DORA **15** (Figure 12c) ならびに 1-SORA **3** (Figure 12d) との重ね合わせ結果を以下に示す。先に示した様に、**15** や **3** は OX_1R との結合において U 字型の配座を取ると報告されている。しかし我々が開発した **30** は OX_1R との結合において、上記で述べたような U 字型の活性配座を取っておらず、その予想活性立体配座は同じ OX_1R に対して拮抗作用のある **15** や **3** とは一致しないという、大変興味深い結果が得られた。

そこで筆者は、既報のものと比較して **30** の異常に高い OX_1R 選択性は、活性配座の違いに起因するのではないかという仮説を立てた。そして本骨格を有するリガンドが OX_1R に結合する為の必須構造部位および適切な空間的配置を理解することが出来れば、これまでに無いより独創的な新規オレキシンリガンドの創出に繋げられると考え、本博士論文研究において、関連誘導体の必須構造の解明を行った。第一章ではオレキシン受容体結合時の活性立体配座に影響を及ぼす 4,5-エポキシ環と 6 位アミド側鎖の配向の検討について、第二章では 14 位ヒドロキシ基がオレキシン受容体拮抗作用およびオレキシン受容体結合時の活性立体配座に及ぼす影響について、第三章では 3 位置換基と A 環ベンゼン環の芳香族性のオレキシン受容体拮抗作用に及ぼす影響についてそれぞれ述べる。

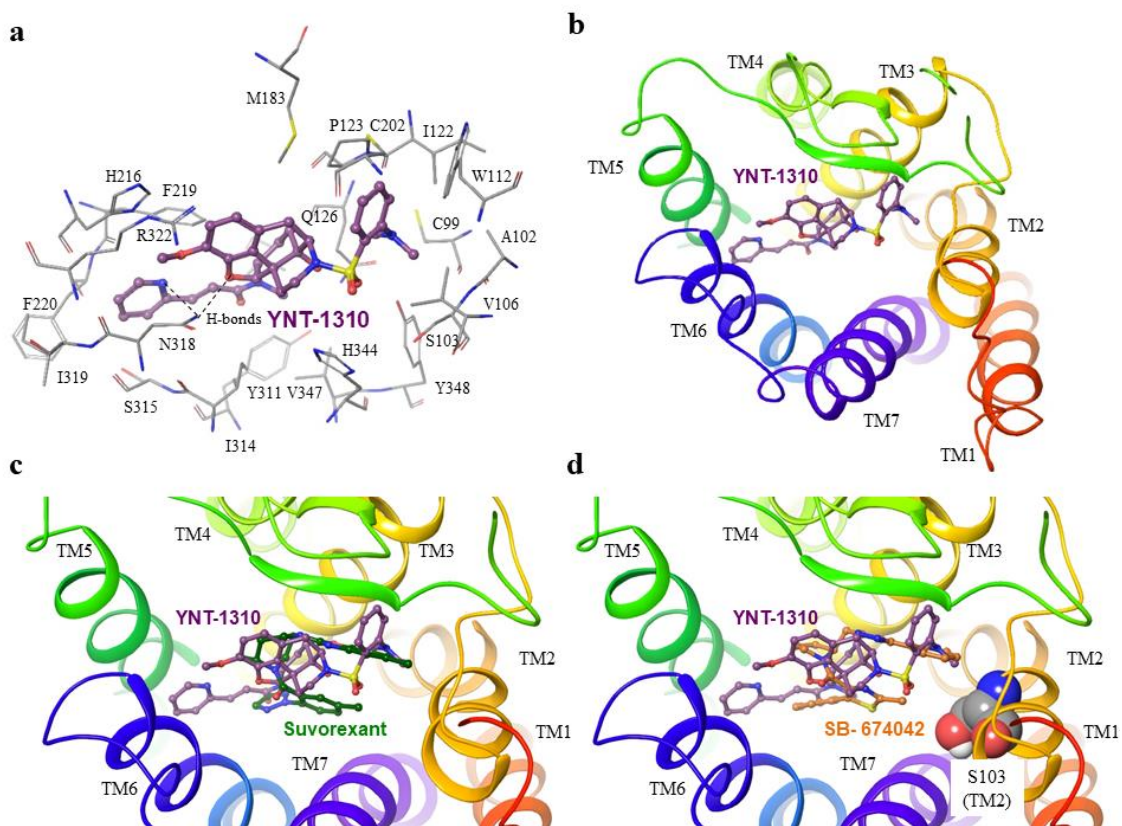


Figure 12. (a), (b) ドッキングシミュレーションによる **30** と OX₁R との結合様式, (c) **30** (purple) と **15** (green) の OX₁R への結合様式の重ね合わせ, (d) **30** (purple) と **3** (orange) の OX₁R への結合様式重ね合わせ

本論

第一章 オレキシン受容体結合時の活性立体配座に影響を及ぼす 4,5-エポキシ環と 6 位アミド側鎖の配向の検討

第一節 序論

序論で述べた通り、筆者は YNT-1310 (**30**) の OX_1R に対する結合様式が既存の OX_1R 拮抗薬と異なるという仮説を立て、これが本誘導体の非常に高い OX_1R 選択性に起因しているのではないかと考えた。そこで本誘導体が OX_1R に結合する際の適切な空間的配置を理解することで、より独創的な新規オレキシンリガンドの創出の手掛かりを得ることができると考え、本誘導体の活性立体配座並びに必須構造部位を研究することとした。**30** は当研究室のモルヒナン誘導体の中で最も強い OX_1R 拮抗作用を示したが、分子構造内に 2 つの塩基性窒素を有しており、置換基と配座の関係の議論が煩雑となるため、本研究においては 2 つの塩基性窒素を持たないよりシンプルな YNT-707 (**29**) を基盤として進めていくこととした。序論で示した様に、17 位置換基についてはベンゼンスルホン基が有用であるためこれで固定し、また 6 位アミド側鎖は 3-フリルアクリルアミド基に固定した。

本章では 4,5-エポキシ環の有無と 6 位アミド側鎖の配向に着目し、**29** の 6 位アミド側鎖の伸長方向を 6β (C 環に対して上方に出ている結合) から 6α (C 環に対して下方に出ている結合) に変換した誘導体および 4,5-エポキシ環を除去した誘導体 (モルヒナン化合物) について合成、薬理評価ならびに配座解析を行った (Figure 13)。

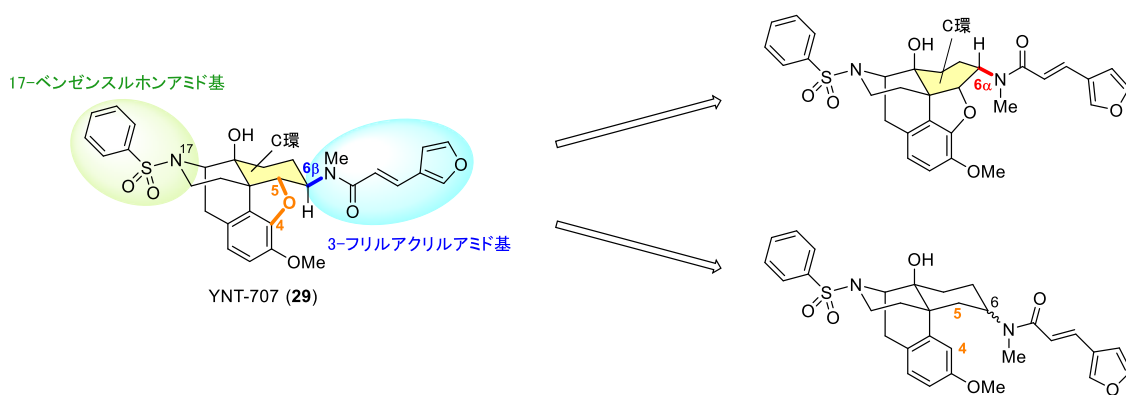


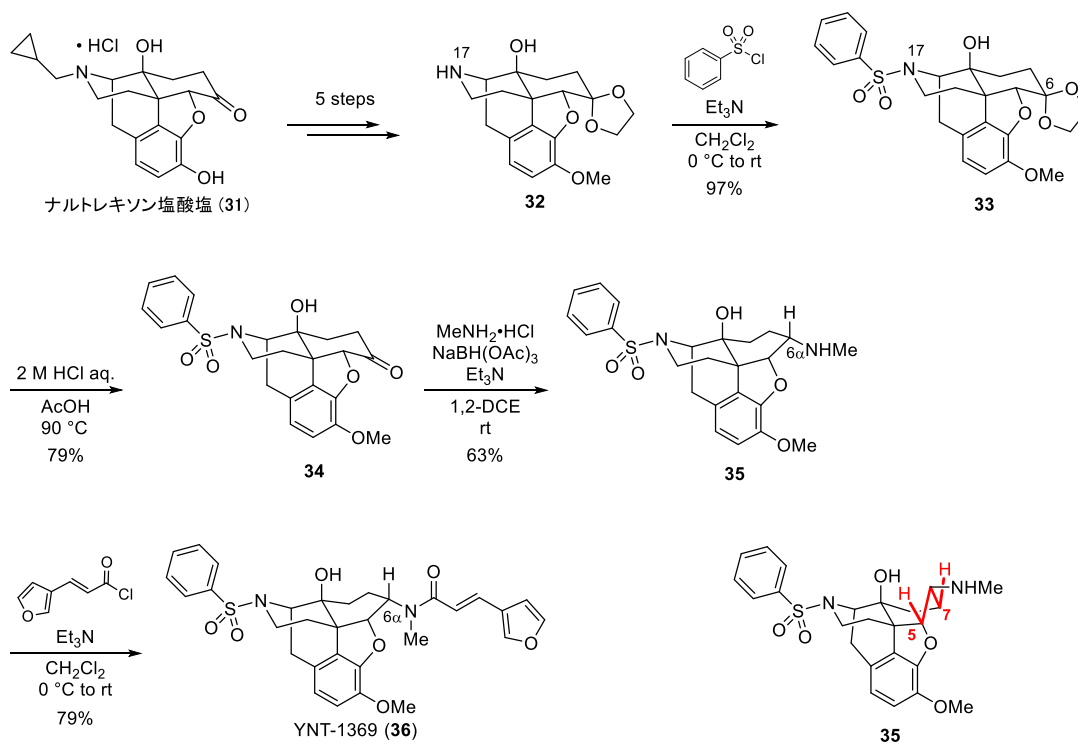
Figure 13. YNT-707 (**29**) 誘導体設計

第二節 4,5-エポキシ環と6位アミド側鎖の配向がオレキシン受容体拮抗作用に及ぼす影響

第一項 6 α 異性体 YNT-1369 およびモルヒナン化合物 YNT-816, 817 の合成

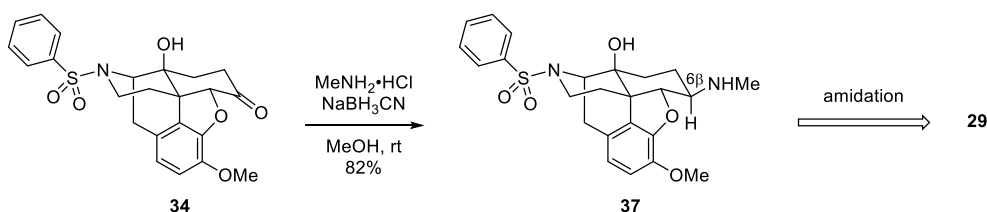
第一節で設計した化合物の合成は以下に示すルートに従って行った。

始めに6位 α 異性体 YNT-1369 (**36**) の合成を Scheme 1 に示す。まず既知の報告例に従い、ナルトレキソン塩酸塩 (**31**) から5工程で **32** を合成し⁶³、**32** に対し塩化ベンゼンスルホニルと反応させることで17位窒素のベンゼンスルホニル化を行い、**33** を得た (97%)。続いて2M塩酸により6位アセタールの加水分解を行い、ケトン体 **34** を合成した (79%)。次に **34** に対しメチルアミン塩酸塩とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、トリエチルアミンを用いて還元的アミノ化を行い、6 α -アミン **35** を得た (63%)。このときトリエチルアミンを用いたのはメチルアミン塩酸塩の脱塩を行うためである。そして **35** に対しトランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリドを用いてアミド化を行い、目的物 YNT-1369 (**36**) を合成した (79%)。



Scheme 1

35における6位アミンの立体配置については、Scheme 1に示す通り、5位と7位のプロトンのW shape型の遠隔カップリング ($J=1.4$ Hz)が観測されたことから決定した。すなわち、C環が舟形であり、5位および7位が擬エクアトリアル位であることから、6位アミンは α 配置であると考えられる。一方で、Scheme 2に示す様に、ケトン**34**に対しメチルアミン塩酸塩とシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いると**35**とは異なるアミン**37**⁷²⁾が得られ(82%)、この化合物では5位と7位のプロトンの遠隔カップリングは観測されなかった。さらに**37**に対しScheme 1と同様にアミド化を行うと6 β -アミド YNT-707 (**29**)⁶¹⁾が得られたことから、**37**における6位アミンは β 立体配置と決定した。以上の結果からも、**35**における6位アミンの立体配置は α であると考えられる。



Scheme 2

Scheme 1とScheme 2の還元的アミノ化で、還元剤を変えることで立体選択性が異なる理由としては、4,5-エポキシ環と還元剤との立体障害(A)もしくは、6位C-N結合と7位のプロトンとのねじれ歪み(B)の影響によると考えている(Figure 14)。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いた反応(Scheme 1, **35**)では、還元剤が大きく、ねじれ歪みよりも立体障害の方の影響を強く受け、より立体的に空いている上方からの還元が進行し6 α 体が生成するが、一方でシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いた際は(Scheme 2, **37**)、より小さい還元剤であることから立体障害よりもねじれ歪みの影響を強く受け、下方からの還元が進行することで6 β 体が生成したと考えられる。

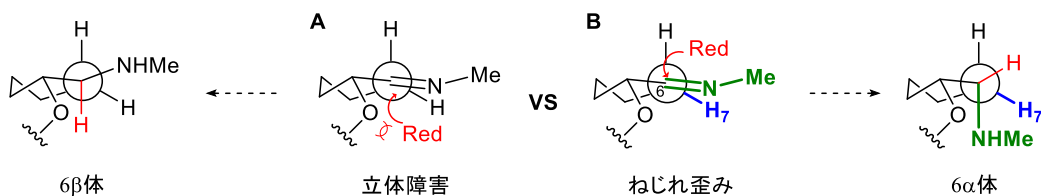
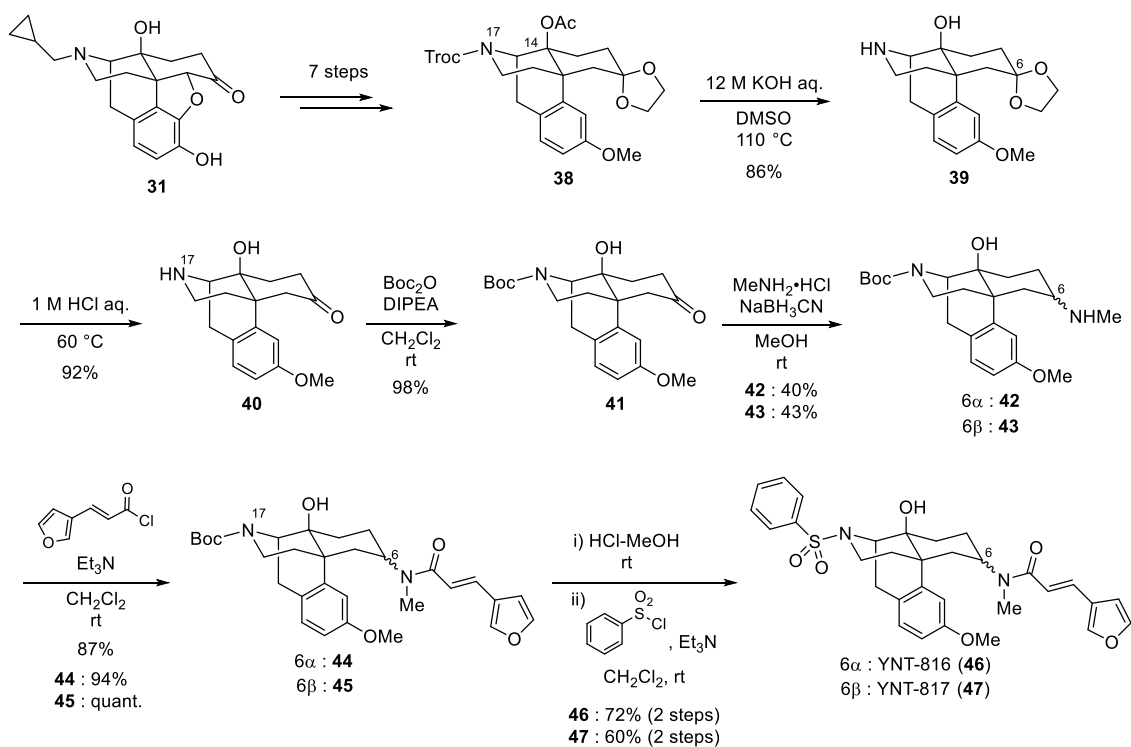


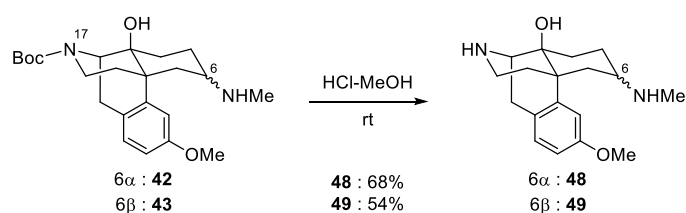
Figure 14. 還元的アミノ化の立体選択性

次に、4,5-エポキシ環を除去した誘導体（モルヒナン化合物）である YNT-816 (**46**) および YNT-817 (**47**) の合成を示す (Scheme 3)。既知の報告例に従いナルトレキソン塩酸塩から 7 工程で **38** を合成し⁷³⁾、**38** をジメチルスルホキシド溶媒中 12 M 水酸化カリウム水溶液で処理することで、17 位 *N*-Troc 基および 14 位 *O*-アセチル基がともに加水分解された **39** を得た (86%)。次に 1 M 塩酸を用いて 6 位アセタールの加水分解を行い、得られた **40** (92%) に対し二炭酸ジ-*tert*-ブチルを用いて 17 位窒素の Boc 化を行い、**41** を合成した (98%)。ケトン **41** に対し、メチルアミン塩酸塩とシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元的アミノ化を行い、得られた 6 α -アミン **42** (40%) および 6 β -アミン **43** (43%) をそれぞれアミド化することで、6 α -アミド **44** (94%) および 6 β -アミド **45** (quant.) をそれぞれ合成した。次に **44** および **45** に対し、塩酸-メタノールを用いて 17 位 Boc 基の脱保護を行い、続くベンゼンスルホニル化により、目的化合物 YNT-816 (**46**, 72%, 2 steps) および YNT-817 (**47**, 60%, 2 steps) をそれぞれ合成した。



Scheme 3

また **42** および **43** の 6 位アミンの立体配置については、それぞれ塩酸-メタノールを用いて 17-Boc 基の脱保護を行い (Scheme 4)、得られた 17-アミン **48** および **49** の 6 位プロトンの結合定数、ケミカルシフトおよび 4 位と 6 位プロトンの NOESY 相関により決定した (Figure 15)。Figure 15 に示す様に、まず **49** では明らかに大きな結合定数 ($J = 11.5 \text{ Hz}$, アキシアルプロトン同士のビシナルカップリング) が含まれており、**49** が 6 β 体であると考えられる。またケミカルシフトでは、エクソトリアルプロトンを有する **48** の方が **49** よりも低磁場にあることも特徴的であり、これは 6 員環の σ 結合の反遮蔽効果をエクソトリアルプロトンが受けている為であると考えられる。さらに NOESY 相関では、**48** では 4 位と 6 位のプロトンの相関が観測されなかったのに対し、**49** ではその相関が確認できた点からも、本立体配置決定は妥当であると考えている。以降モルヒナン化合物の還元的アミノ化における立体配置決定は、これらを総合して判断した。



Scheme 4

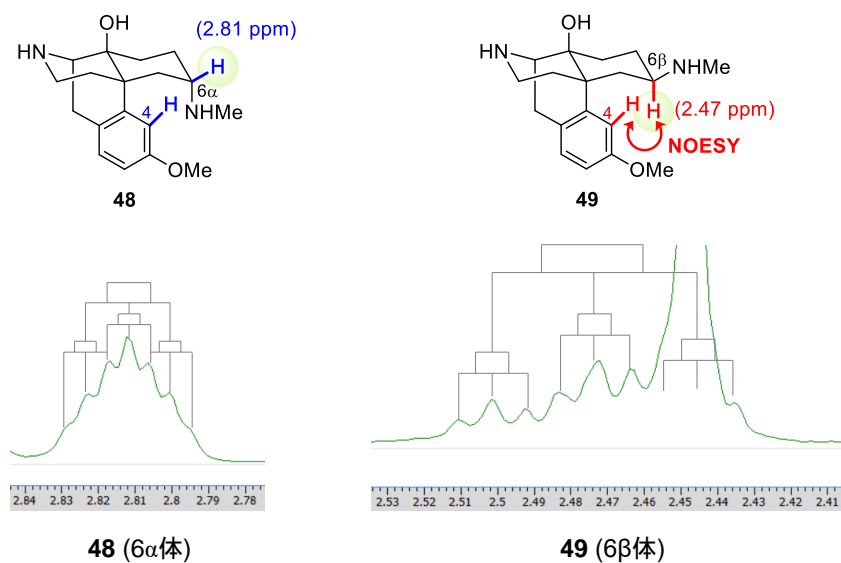


Figure 15. 6 位アミンの立体配置決定

第二項 合成化合物のオレキシン受容体拮抗作用試験結果

次に合成した化合物について *in vitro* で OXR 拮抗活性を評価した。OXR に対する拮抗活性は、ヒトオレキシン受容体 (hOX₁R, hOX₂R) を過剰発現させたチャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用い、試験対象化合物の前処理後に OXA を作用させた際の細胞内カルシウム濃度変化により評価した。また得られた測定値を元に、化合物の OXA に対する 50% 阻害濃度 (IC₅₀) を算出し、これと OXA の EC₅₀ 値を用いて Cheng-Prusoff 式によりそれぞれの化合物の K_i 値を算出した。その結果を以下に示す (Table 1)。

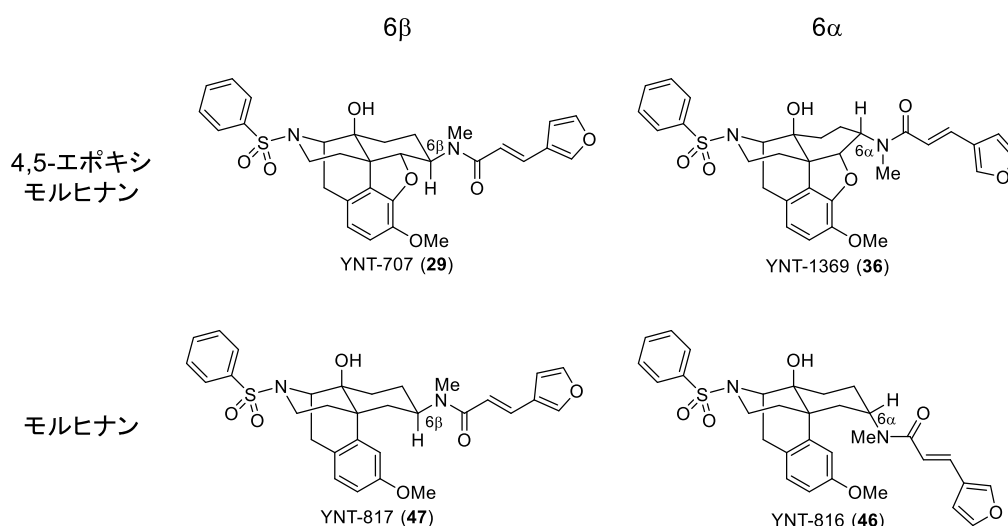


Table 1. YNT-707 誘導体の OXR 拮抗作用試験結果

Compounds	K _i (nM) ^a	
	OX ₁ R	OX ₂ R
29	8.14 ± 0.61	— ^b
36	849 ± 177.3	— ^b
47	31.6 ± 10.6	— ^b
46	11.2 ± 1.91	294 ± 77.7

^a K_i values represent the mean ± SEM. These values were calculated by Cheng-Prusoff equation using EC₅₀ values of OXA and IC₅₀ values of nalfurafine derivatives. IC₅₀ values were obtained from at least three independent calcium assays. ^b K_i value was not calculated. IC₅₀ value was over 10,000 nM (cut off value) or was not obtain from concentration-response curve.

Table 1 に示す様に、まず 4,5-エポキシモルヒナン化合物 **29** および **36** を比較すると、6 α 側鎖を有する **36** は、6 β 側鎖を有する **29** と比較して OX₁R に対する拮抗作用が大きく減弱する結果となった。この結果から 6 位アミド側鎖の立体配置が OX₁R 拮抗作用に大きな影響を及ぼすことが分かる。また、4,5-エポキシ環が除去されたモルヒナン化合物のうち、6 β 体 **47** は、4,5-エポキシ環を有し同じ 6 β 体である **29** と比較して拮抗作用は減弱したが、高い OX₁R 選択性は保持していた。一方 6 α 体である **46** の OX₁R への拮抗作用は、4,5-エポキシ環を有し同じ 6 α 体である **36** と比べて大幅に向上し、さらに弱いながらも OX₂R へも拮抗作用を示した。さらに α 体と β 体では、4,5-エポキシ環の有無により拮抗作用の強弱が逆転することがわかった。以上の結果は、4,5-エポキシ環が 6 位アミド側鎖の配向に大きく影響することを示唆している。

第三項 側鎖の配向と拮抗作用との関係

次にこれら誘導体について立体配座解析を行い、低エネルギー構造における側鎖の配向と OX₁R に対するの拮抗作用の関係を検討した。立体配座解析を用いた解析は昭和大学合田研究室にて行って頂いた。また一部の化合物において OX₂R に対する拮抗作用も見られたが、OX₁R と比べるとかなり弱く、高い OX₁R 選択性は保持していたため、本論文においては議論しないこととする。

YNT-1310 (**30**) を用いた OX₁R とのドッキング計算結果については序論でも記したが、ここでは特に 6 位アミド側鎖および 17 位ベンゼンスルホニル基の配向について考察する。Figure 16 に示すように、**30** は OX₁R 結合時には 6 位アミド側鎖が C 環に対し下方に配向し、17 位ベンゼンスルホニル基が D 環に対して上方に配向するという結果が得られている。

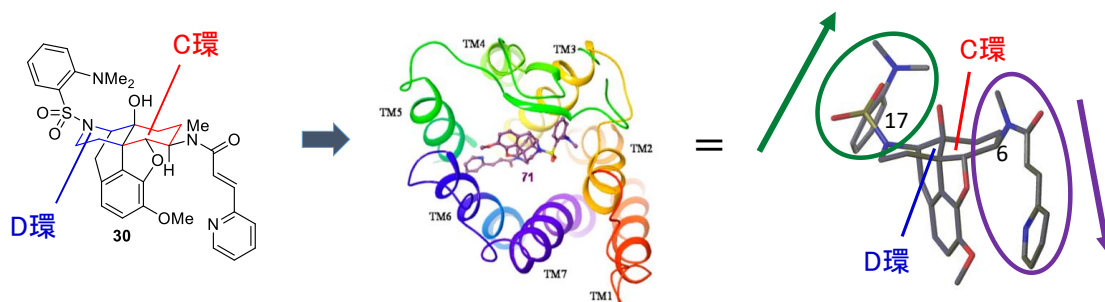


Figure 16. OX₁R とのドッキング計算で得られた **30** の結合配座解析 (活性配座)

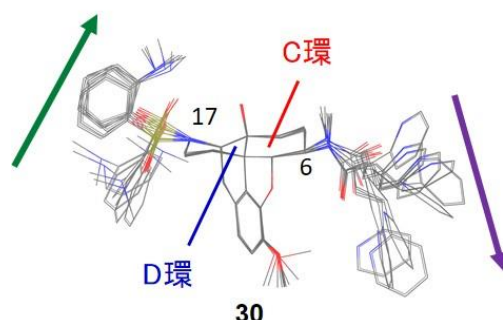


Figure 17. CAMDAS (Conformational Analyzer with Molecular Dynamic And Sampling) により得られた **30** の低エネルギー配座集団 (最安定配座より 2 kcal/mol 以内)

次に CAMDAS⁷⁴⁾ という計算プログラムを用いて **30** の配座解析を行った (Figure 17)。CAMDAS は、真空中の高温分子動力学計算、エネルギー極小化計算、及び二面角に基づいたクラスター解析を行うことで、化合物の立体配座解析を行うプログラムである。Figure 17 に示す解析結果は、CAMDAS が算出した様々な配座のうち、最安定配座から 2 kcal/mol 以内の配座の重ね合わせ図になっている。Figure 16 と Figure 17 の結果を比較すると、CAMDAS が算出した低エネルギー配座集団 (実際に存在確率が高いと思われる配座集団) の中に、ドッキングモデルで得られた OX₁R に対する結合配座 (活性配座) と非常に近い配座が含まれていることが分かる。すなわち、**30** は単独で存在する場合においても活性配座と近い構造をとっており、OX₁R と結合する際に大きな構造変化を必要としないと予想される。したがって、**30** は OX₁R と結合する際の構造変化 (単独構造から活性配座への構造変化) に必要なエネルギーコストが非常に小さく、これが YNT-1310 の高い活性の一因になっていると考えられる。このように、CAMDAS による配座解析は、側鎖の配向と拮抗作用との関係の議論に有効であると考え、今回合成した化合物についても同様に CAMDAS による配座解析を行った。以下にその結果を示す (Figure 18)。

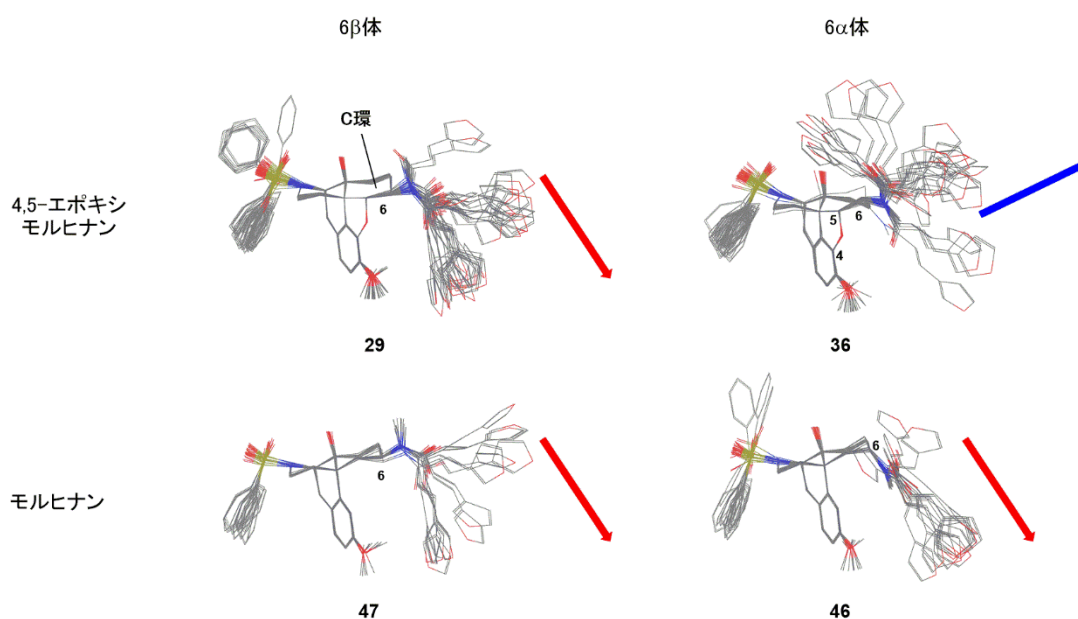


Figure 18. CAMDAS による配座解析結果 (29, 36, 47, 46)
 (最安定配座より 2 kcal/mol 以内の配座の重ね合わせ)

これらの 6 位アミド側鎖の配向に注目すると、OX₁R に対して拮抗作用の強い **29** ($K_i = 8.14$ nM), **47** ($K_i = 31.6$ nM), **46** ($K_i = 11.2$ nM) は側鎖が下方に配向し、逆に拮抗作用の弱い **36** ($K_i = 849$ nM) は上方に配向する傾向が見られた。特に 6 α 側鎖を有する化合物 **36** と **46** を比較すると、4,5-エポキシ環を除去することで 6 位アミド側鎖が C 環の上方から下方に配向する傾向が高くなることで、拮抗作用が向上することが支持される結果となった。さらに **36** の 6 位アミド側鎖が上方に配向したのは、4,5-エポキシ環と 6 位 α 側鎖の間で立体障害が生じ、反発で 6 位アミド側鎖が C 環上方に押し上げられてしまうためであると考えられる (Figure 19)。

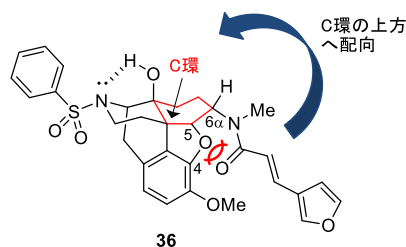


Figure 19. YNT-1369 (**36**) における 4,5-エポキシ環と 6 位アミド側鎖間の影響

第三節. 考察と結論

6位アミド側鎖の伸長方向と4,5-エポキシ環の有無がOX₁Rに対する活性や配座に及ぼす影響について検討した結果、これら2つの因子の違いによって、OX₁Rに対する活性や選択性、並びに6位アミド側鎖の配向が大きく変化するという結果が得られた。

すなわち、YNT-707 (**29**) の6位 α 異性体 **36** ($K_i=849$ nM) は **29** ($K_i=8.14$ nM) と比べて OX₁R に対する活性が大きく減弱し、4,5-エポキシ環を除去した6 α 体 **46** ($K_i=11.2$ nM) および6 β 体 **47** ($K_i=31.6$ nM) では **29** と同等の OX₁R 拮抗作用を示した。

これらの結果とCAMDAS配座解析結果を総合すると、拮抗作用の強い化合物は6位アミド側鎖が下方に配向し、逆に拮抗作用の弱い化合物は上方に配向する傾向が見られ、活性の強弱と6位アミド側鎖の配向の間に相関性が見られる結果となった。

以上の結果から、4,5-エポキシ環の有無が6位アミド側鎖の安定配向に大きく影響し、OX₁R活性発現には6位アミド側鎖がよりC環の下方に配向することが重要であることが示唆された。

第二章. 14位ヒドロキシ基がオレキシン受容体拮抗作用およびオレキシン受容体結合時の活性立体配座に及ぼす影響

第一章 序論

第一章では6位アミド側鎖の伸長方向および4,5-エポキシ環の有無の違いによる、活性ならびに側鎖の配向への影響について検討を行ったところ、4,5-エポキシ環が6位アミド側鎖の配向に影響を及ぼすことが分かった。しかし、17位ベンゼンスルホニル基の配向に関しては殆ど影響が見られなかった。

そこで第二章では14位ヒドロキシ基(14-OH)に注目し、14位ヒドロキシ基がOX₁R拮抗作用に及ぼす影響、および6位アミド側鎖や17位ベンゼンスルホニル基の立体配座に及ぼす影響を検討することとした。そこで4,5-エポキシモルヒナン化合物およびモルヒナン化合物(4,5-エポキシ環を持たない化合物)について、それぞれ14位ヒドロキシ基を脱水(14,8-Δ)またはHに変換した誘導体を合成し、その薬理評価並びに配座解析を行った(Figure 20)。第二節では上段の4,5-エポキシモルヒナン化合物について、第三節では下段のモルヒナン化合物について、それぞれ述べる。

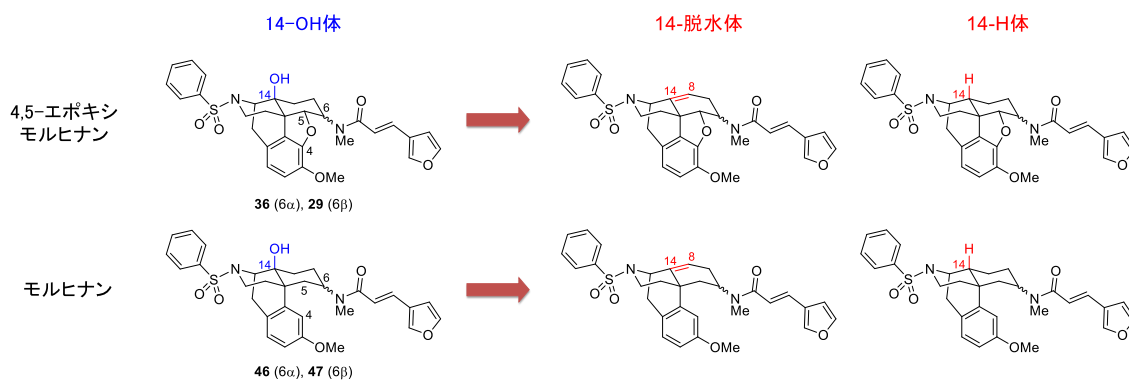


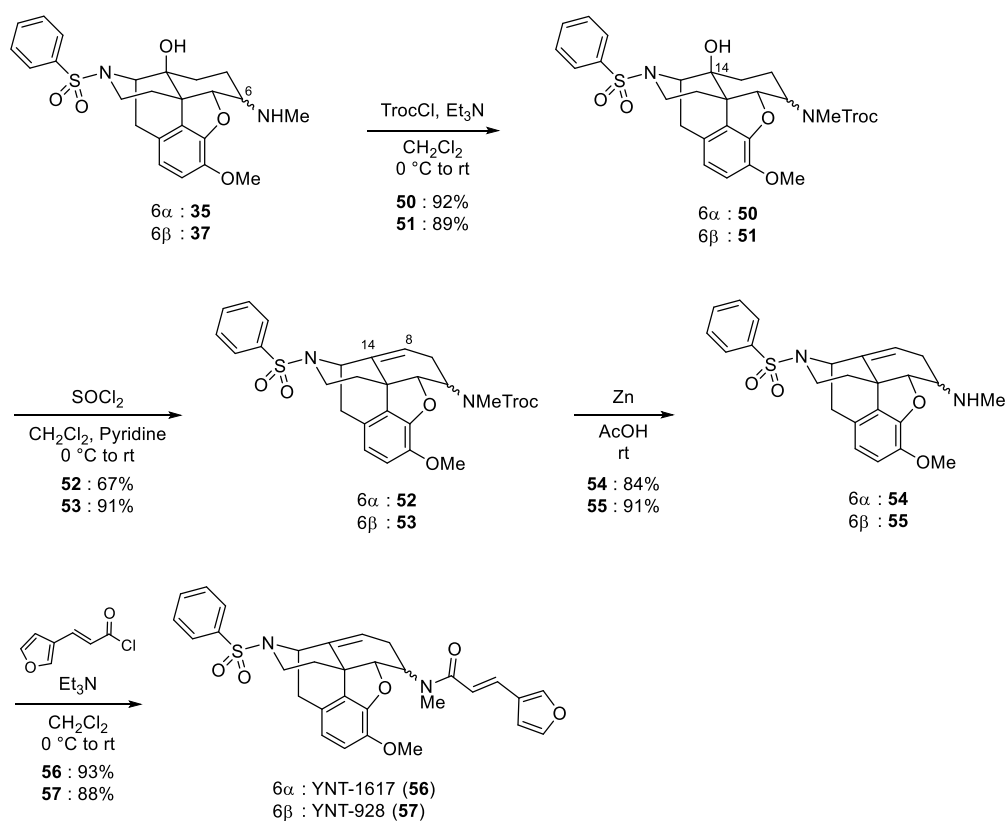
Figure 20. 化合物設計

第二節 14位ヒドロキシ基がオレキシン受容体拮抗作用およびオレキシン受容体結合時の活性立体配座に及ぼす影響

第一項 4,5-エポキシモルヒナン誘導体の合成

4,5-エポキシモルヒナン化合物 YNT-1310 (**36**, 6 α) および YNT-707 (**29**, 6 β) の14位ヒドロキシ基を脱水またはHに変換した誘導体を合成した。

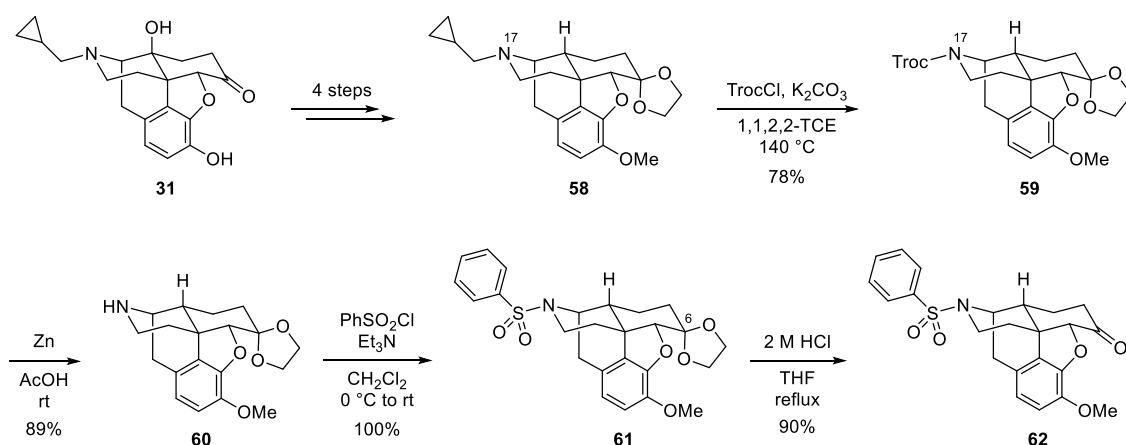
まず、14-脱水体である YNT-1617 (**56**) および YNT-928 (**57**) の合成を以下 (Scheme 5) に示す。6 α -アミン **35** および 6 β -アミン **37** に対し、ギ酸2,2,2-トリクロロエチルを用いて *N*-Troc 化を行い、**50** (92%) および **51** (89%) を合成した。続いてジクロロメタン-ピリジン溶媒中塩化チオニルを用いて14位ヒドロキシ基の脱水を行うことで、14-8位に二重結合を有する **52** (67%) および **53** (91%) をそれぞれ得た。次に酢酸溶媒下亜鉛粉末を用いて Troc 基の脱保護を行い、得られた **54** (84%) および **55** (91%) をアミド化することで14-脱水体 YNT-1617 (**56**, 93%) および YNT-928 (**57**, 88%) をそれぞれ合成した。



Scheme 5

次に 14-H 体 YNT-1607 (**65**) および YNT-1608 (**66**) の合成を示す (Scheme 6, Scheme 7)。また **54** および **55** に対し加圧条件下接触水素還元を行っても二重結合の還元が進行しなかったため、以下のようなルートで合成を行っている。

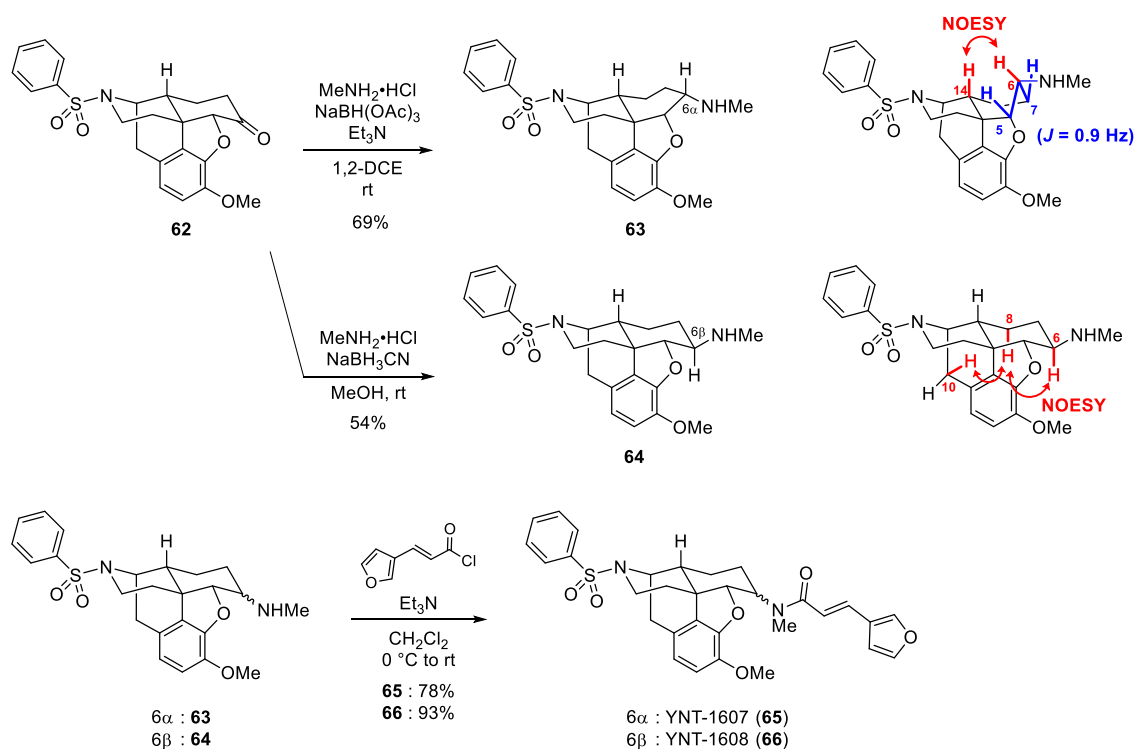
まず既知の報告に従い **31** から 4 工程で **58** を合成し⁷⁵⁾、続いてぎ酸 2,2,2-トリクロロエチルと炭酸カリウムを用いて 17 位シクロプロピルメチル基を Troc 基に変換し、**59** を得た (78%)。次に酢酸中亜鉛で処理し、得られた 17-アミン **60** (89%) のベンゼンスルホニル化を行うことで **61** を合成した (100%)。さらに 6 位アセタールの加水分解を行うことでケトン **62** を合成した (90%) (Scheme 6)。



Scheme 6

次に **62** に対してメチルアミン塩酸塩とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元的アミノ化を行うと 6 α -アミン **63** が得られ (69%)、一方で還元剤をシアノ水素化ホウ素ナトリウムにすると 6 β -アミン **64** が得られた (54%)。4,5-エポキシモルヒナン化合物における還元的アミノ化の収率が中程度である理由は、一部ケトンの還元が進行するためであるが、これは 4,5-エポキシ環による電子的および立体的歪みによる影響であると考えている。ここで 6 位の立体配置の決定は、結合定数および NOESY 相関を用いて行った。すなわち、6 α -アミン **63** では 5 位と 7 位の W 型の遠隔カップリング ($J = 0.9$ Hz) 並びに 6 位と 14 位のプロトンの NOESY 相関が観測されたが、6 β -アミン **64** ではこれらはいずれも観測されず、代わりに 6 位プロトンと 8 位アキシャルプロトンの NOESY 相関並びに 8 位アキシャルプロトンと 10 位プロトンの NOESY 相関が観測され

た。また立体選択性に関しては Figure 14 と同様に立体障害とねじれ歪みの影響によるものと考えられる。そして、得られたアミン **63** および **64** をそれぞれアミド化することで目的化合物 YNT-1607 (**65**, 78%) と YNT-1608 (**66**, 93%) をそれぞれ合成した (Scheme 7)。



Scheme 7

第二項 4,5-エポキシモルヒナン化合物のオレキシン受容体拮抗作用試験結果

次に合成した化合物についてオレキシン受容体に対する拮抗作用を評価した。結果を以下に示す (Table 2)。

まず 6β 誘導体における OX_1R に対する拮抗作用は、14位ヒドロキシ基を有する **29** ($K_i = 8.14 \text{ nM}$) に比べ、14-脱水体 **57** ($K_i = 2.06 \text{ nM}$)、14-H体 **66** ($K_i = 1.97 \text{ nM}$) はどちらも向上し、**57** と **66** はほぼ同程度であった。一方 6α 誘導体における OX_1R に対する拮抗作用は、14位ヒドロキシ基を有する **36** ($K_i = 849 \text{ nM}$) と比べて、14-脱水体 **56** ($K_i = 17.8 \text{ nM}$) および 14-H体 **65** ($K_i = 187 \text{ nM}$) は共に向上しているが、**56** と **65** でその強さに大きな差が見られた。さらに脱水体 **56** で

は OX₂R に対する拮抗作用 ($K_i = 123 \text{ nM}$) も見られた。このように 14 位ヒドロキシ基を除去することで全体的に拮抗作用が向上する結果が得られ、また 6 α 体と 6 β 体でその拮抗作用向上の割合が大きく異なることから、14 位ヒドロキシ基が 17 位ベンゼンスルホニル基や 6 位アミド側鎖の配向に何らかの影響を及ぼしていることが示唆される。

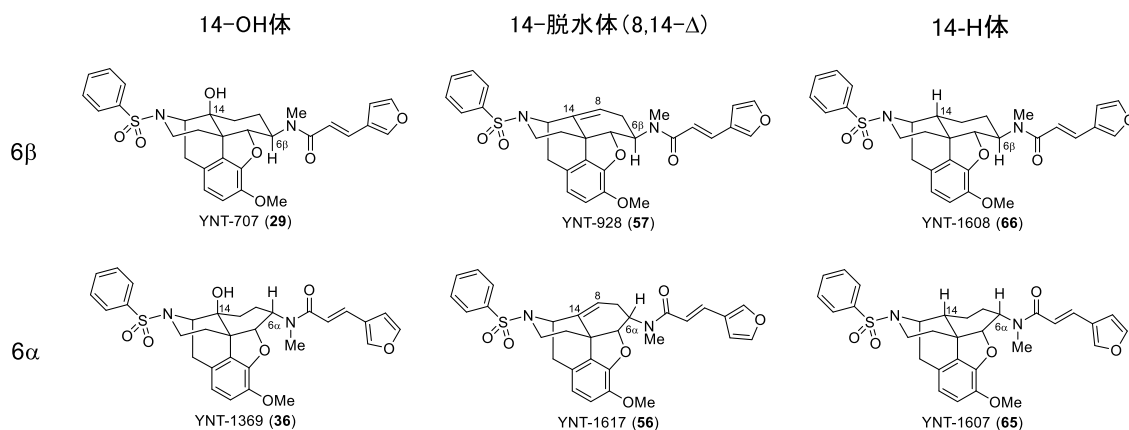


Table 2. 4,5-エポキシモルヒナン誘導体の OX_R 拮抗作用試験結果

Derivatives	K_i (nM) ^a	
	OX ₁ R	OX ₂ R
29	8.14 ± 0.61	— ^b
6β		
57	2.06 ± 0.14	— ^b
66	1.97 ± 0.14	— ^b
36	849 ± 177	— ^b
6α		
56	17.8 ± 9.83	123 ± 72.7
65	187 ± 5.84	— ^b

^a K_i values represent the mean ± SEM. These values were calculated by Cheng–Prusoff equation using EC₅₀ values of OXA and IC₅₀ values of nalfurafine derivatives. IC₅₀ values were obtained from at least three independent calcium assays. ^b K_i value was not calculated. IC₅₀ value was over 10,000 nM (cut off value) or was not obtain from concentration–response curve.

第三項 側鎖の配向と拮抗作用との関係

次に合成した化合物について第一章と同様に CAMDAS による配座解析を行ったので、以下に結果を示す (Figure 21)。

まず上段の 6 β 誘導体の計算結果を比較すると、**29**, **57**, **66** の 6 位アミド側鎖はいずれも C 環の下方に配向する傾向が見られ、これら誘導体の中でそれほど大きな差は見られない。しかし 17 位ベンゼンスルホニル基については、より拮抗作用の弱い 14-OH 体 **29** ($K_i = 8.14$ nM) と比べて、脱水体 **57** ($K_i = 2.06$ nM) および H 体 **66** ($K_i = 1.97$ nM) の方が D 環上方への配向する傾向が見られる。よって 6 β 誘導体における親和性の違いは、主に 17 位ベンゼンスルホニル基の配向に影響されていると考えられる。

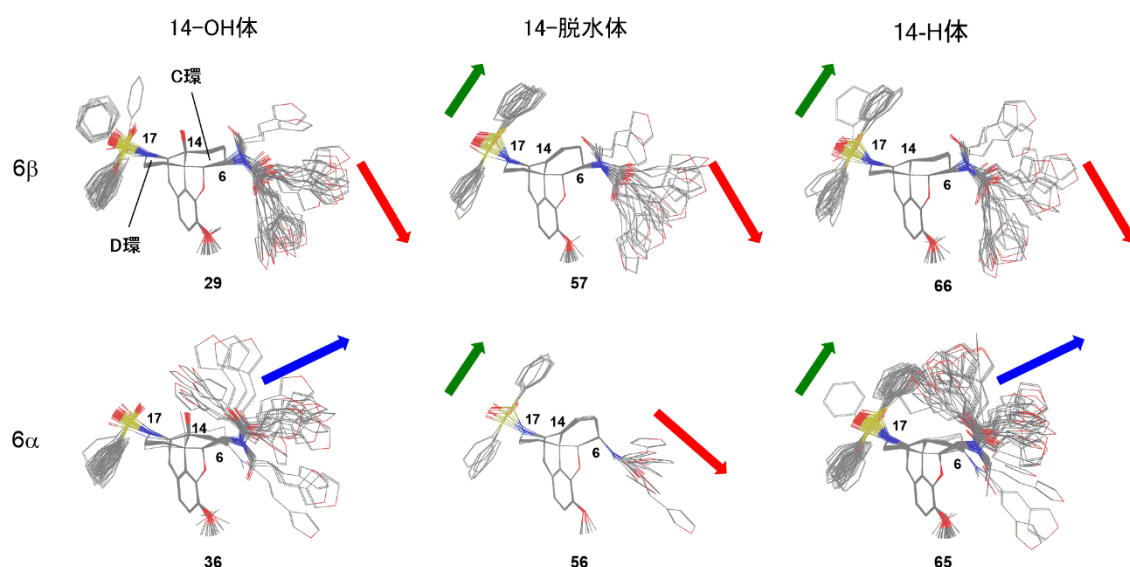


Figure 21. CAMDAS による配座解析結果 (**29**, **57**, **66**, **36**, **56**, **65**)

(最安定配座より 2 kcal/mol 以内の配座の重ね合わせ)

次に下段の 6 α 誘導体の結果を比較すると、14 位ヒドロキシ基を持たない **56** および **65** の 17 位ベンゼンスルホニル基は、14-OH 体 **36** と比較してより D 環の上方に配向する傾向が見られ、これは 6 β 体と同様の傾向であることが分かる。しかし 6 位アミド側鎖については、脱水体 **56** では、より C 環下方へ配向しているが、興味深いことに 14-H 体 **65** ではほとんど C 環の上方に配向している。よって **56** ($K_i = 17.8$ nM) と **65** ($K_i = 187$ nM) の親和性の違いは、主に 6 位アミド

側鎖の配向の違いに起因していると考えられる。6位アミド側鎖の配向の違いについては以下のように考察した (Figure 22)。まず 14-H 体 **65** では、第一章の Figure 19 の **36** と同様に、4,5-エポキシ環と 6 位 α 側鎖間で立体障害が生じ、6 位アミド側鎖が上方に押し上げられると考えられる。一方で 14-脱水体 **56** では、14-8 位に二重結合を有することで C 環のコンフォメーションが変化し、6 位アミド側鎖と 4,5-エポキシ環の距離が遠くなることで立体障害の影響を受けにくくなり、側鎖が下方に配向できるようになったため活性の向上につながったと考えられる。

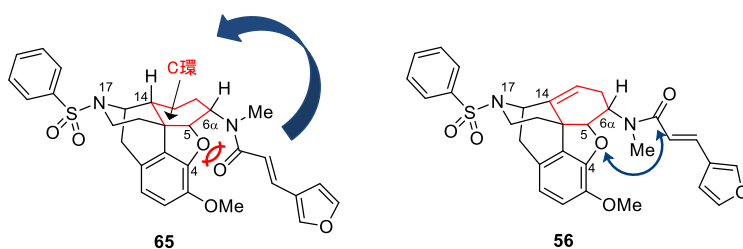


Figure 22. **65** および **56** における 4,5-エポキシ環と 6 位アミド側鎖間の影響

さらに興味深いことに、14 位ヒドロキシ基を除去した全ての誘導体の 17 位ベンゼンスルホニル基は、対応する 14-OH 体と比べてより D 環上方に配向していることがわかる。これは 14 位ヒドロキシ基を除去することで 14 位と 17 位の立体反発または水素結合が消失し、17 位ベンゼンスルホニル基の D 環上位への配向が促進されたために拮抗作用が向上したと推測している。すなわち、14 位ヒドロキシ基は YNT-707 誘導体において OX_1R への拮抗作用を低下させる要因になっていることが示唆される。

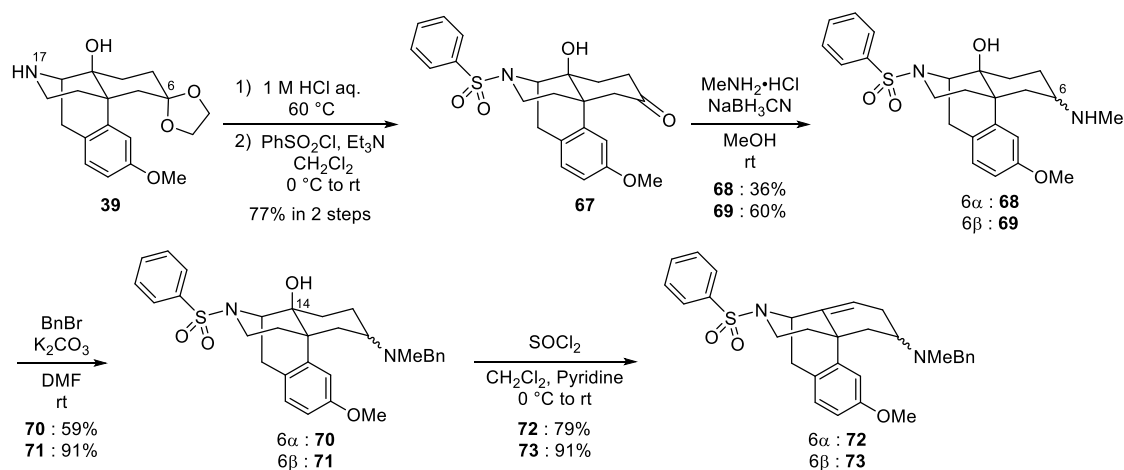
以上の結果より、本誘導体において 14 位ヒドロキシ基は主に 17 位ベンゼンスルホニル基の配向に影響を及ぼし、また、17 位ベンゼンスルホニル基が D 環の上方に、6 位アミド側鎖が C 環の下方に配向する配座が OX_1R の活性発現に重要であることが支持される結果となった。

第三節. モルヒナン化合物のオレキシン 1 受容体拮抗作用における 14 位ヒドロキシ基の影響

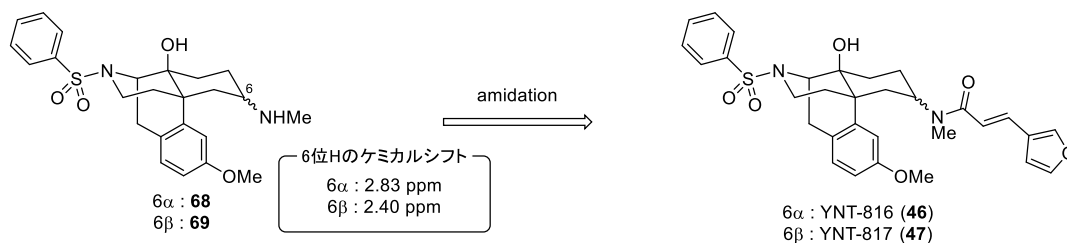
第一項 モルヒナン誘導体の合成

モルヒナン化合物 YNT-816 (**46**, 6 α) および YNT-817 (**47**, 6 β) において、14 位ヒドロキシ基を脱水または H に変換した誘導体を合成した。

まず、共通中間体である **72** および **73** までの合成を示す (Scheme 8)。 **39** の 6 位アセタールの加水分解を行い、続いて 17 位アミンをベンゼンスルホニル化し、**67** (77%, 2 steps) を合成した。これに対しメチルアミン塩酸塩とシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元的アミノ化を行い、6 α -アミン **68** (36%) および 6 β -アミン **69** (60%) を得た。次に **68** および **69** の 6 位アミンをベンジル化し、得られた **70** (59%) および **71** (91%) に対しピリジン存在下塩化チオニルを用いて 14 位ヒドロキシ基の脱水を行うことで、14-8 位に二重結合を有する 6 α 体 **72** (79%) および 6 β 体 **73** (91%) を合成した。還元的アミノ化を行った際に得られた **68** および **69** の 6 位アミンの立体配置については、6 位プロトンのケミカルシフトと、これらをそれぞれアミド化し第一章で得られた YNT-816 (**46**) および YNT-817 (**47**) と比較することで決定した (Scheme 9)。

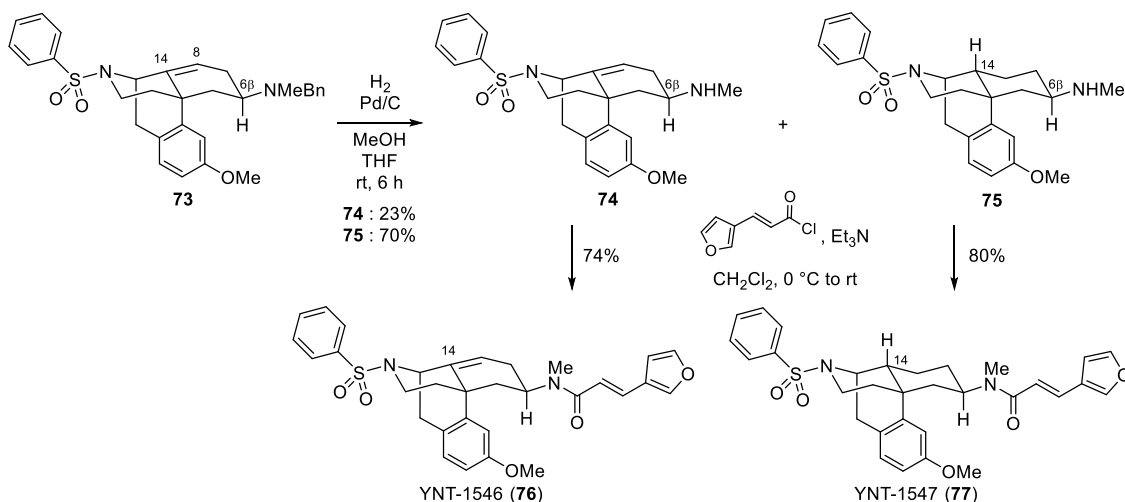


Scheme 8



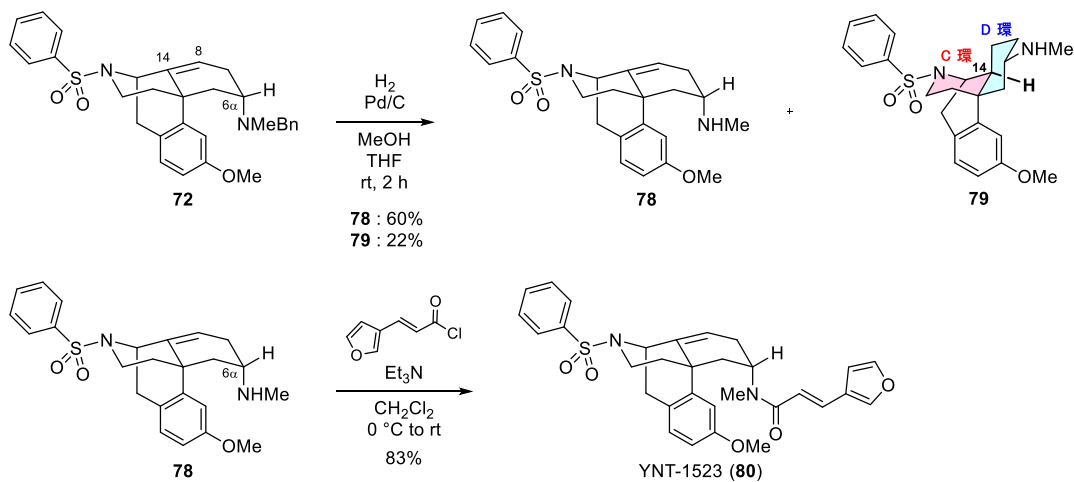
Scheme 9

次に 6 β 体の合成を以下に示す (Scheme 10)。二重結合 (14,8- Δ) とベンジル基をどちらも有する **73** に対し Pd/C を用いて室温で接触水素還元を 6 時間行うことで、ベンジル基は脱保護され二重結合が残存する **74** (23%) と、どちらも還元された 14-H 体 **75** (70%) をそれぞれ得た。また、これらの 6 位アミンをそれぞれアミド化することで目的化合物 YNT-1546 (**76**, 77%) と YNT-1547 (**77**, 80%) をそれぞれ合成した。



Scheme 10

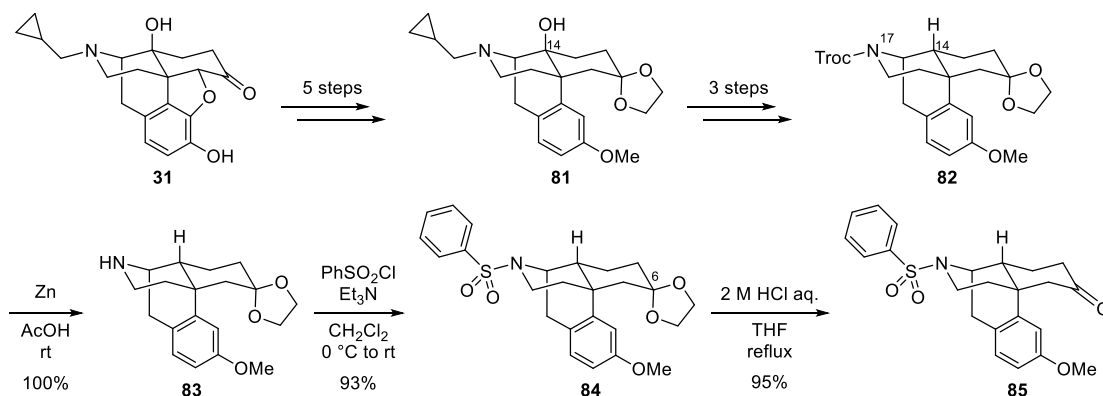
次に 6 α 体の合成を Scheme 11 に示す。6 β 体と同様に二重結合とベンジル基をどちらも有する **72** に対し Pd/C を用いて室温で接触水素還元を 2 時間行うことで、二重結合が還元されずに残った **78** (60%) とどちらも還元された **79** (22%) が得られたが、**79** は予想に反し 14 位の立体配置が逆の化合物 (C 環および D 環がシス縮環) であった。14 位 H の立体配置の決定については後程示す。**78** についてはアミド化を行い、目的化合物 YNT-1523 (**80**, 83%) を得た。



Scheme 11

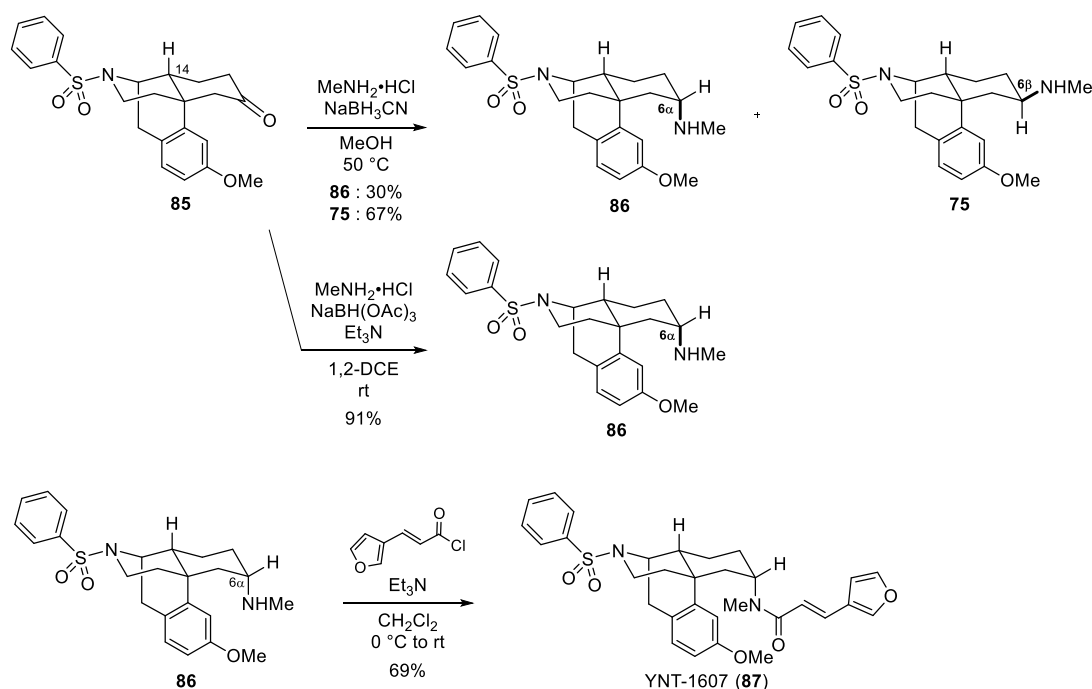
また **79** の 6 位アミンをアミド化した化合物についても活性を評価したが、全く拮抗作用を示さなかった。そこで目的のトランス縮環化合物 (C 環および D 環がトランス縮環) を得るため、別の手法を用いて合成を行った (Scheme 12, 13)。

既知の報告に従い、**31** から 8 工程で **82** を合成した⁷⁶⁾。この際中間体 **81** の 14 位ヒドロキシ基に対し、脱水、接触水素還元を行うと、二重結合の還元はモルヒナン骨格の上方から選択的に進行することが報告されている。次に **82** に対し、亜鉛粉末を用いた 17-Troc 基の脱保護 (91%)、続くベンゼンスルホニル化を行い、得られた **84** (93%) に対し 6 位アセタールの加水分解を行うことで **85** を合成した (95%) (Scheme 12)。



Scheme 12

次に、**85** に対しメチルアミン塩酸塩を用いて還元的アミノ化を行った。還元剤としてシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いると 6α -アミン **86** (30%) と 6β -アミン **75** (67%) の 2 種類の化合物が得られ、一方で還元剤としてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いると 6α -アミン **86** (91%) だけが選択的に得られた。後者で 6α 体だけ選択的に得られた理由については、Figure 14 と同様に立体障害を避けるように上方からの還元が選択的に進行したためであると考えられる。次にアミン **86** に対しアミド化を行い、目的化合物 YNT-1607 (**87**, 69%) を合成した (Scheme 13)。



Scheme 13

ここで **86** と **75** の 6 位アミンの立体配置については、6 位プロトンのケミカルシフトおよび 4 位プロトンと 6 位プロトンの NOESY 相関により決定した (Figure 23)。また 6β 体に関しては、Scheme 10 と Scheme 13 で同一のアミン **75** が得られたが、 6α 体に関しては、**79** (Scheme 11) と **86** (Scheme 13) は別の化合物であった。特に **79** については Figure 23 に示す通り、15 位アキシャルプロトンと 6 位プロトン並びに 8 位プロトンの NOESY 相関が見られたことからこれらの立体配置決定は妥当であると考えている。

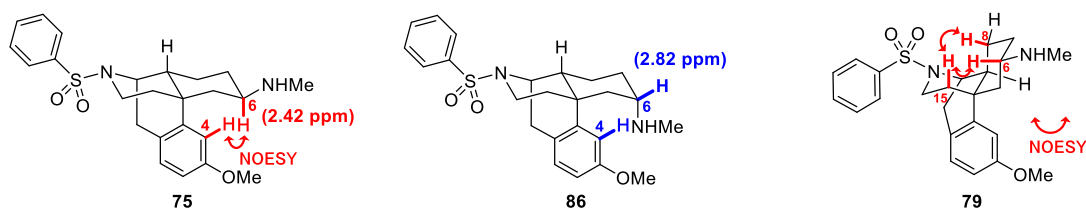


Figure 23. 6 位立体配置決定

第二項 モルヒナン化合物のオレキシン受容体拮抗作用試験結果

次に、以下に合成した化合物のオレキシン受容体拮抗作用を示す (Table 3)。

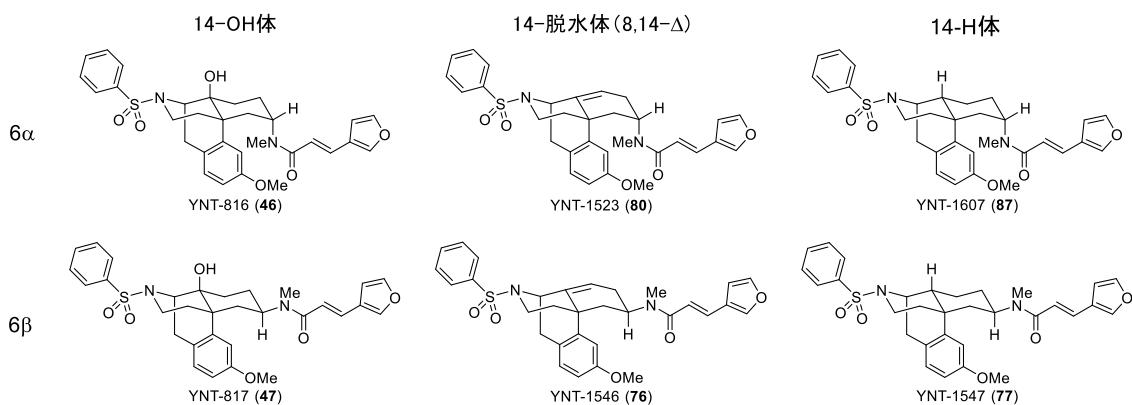


Table 3. モルヒナン誘導体の OXR 拮抗作用試験結果

Derivatives		K_i (nM) ^a	
		OX ₁ R	OX ₂ R
	46	11.2 ± 1.91	294 ± 77.7
6 α	80	502 ± 27.1	— ^b
	87	4.34 ± 0.86	79.9 ± 7.32
	47	31.6 ± 1.91	— ^b
6 β	76	5.89 ± 0.81	— ^b
	77	5.51 ± 1.98	— ^b

^a K_i values represent the mean ± SEM. These values were calculated by Cheng–Prusoff equation using EC₅₀ values of OXA and IC₅₀ values of naltrexone derivatives. IC₅₀ values were obtained from at least three independent calcium assays. ^b K_i value was not calculated. IC₅₀ value was over 10,000 nM (cut off value) or was not obtain from concentration–response curve.

6 α 誘導体のうち14-H体**87** (OX₁R: K_i = 4.34 nM, OX₂R: 79.9 nM) は、14-OH体**46** (OX₁R: K_i = 11.2 nM, OX₂R: 294 nM) よりも OX₁R に強い拮抗作用を示した。しかし、14-脱水体**80** は OX₁R に弱い活性を示したのみであった (K_i = 502 nM)。一方で、6 β 誘導体**47, 76, 77** はいずれも OX₁R のみに強い拮抗作用を示し、14位ヒドロキシ基を有する**47** (K_i = 31.6 nM) よりも 14-脱水体**76** (K_i = 5.89 nM) および 14-H体**77** (K_i = 5.51 nM) の方がより OX₁R 拮抗作用が強いという結果が得られた。以上のように、14位ヒドロキシ基を除去すると、**80** を除いて OX₁R に対する拮抗作用が向上するという結果となった。

第三項 側鎖の配向と拮抗作用との関係

続いて合成化合物について CAMDAS を用いて配座解析を行ったので、結果を以下に示す (Figure 24)。

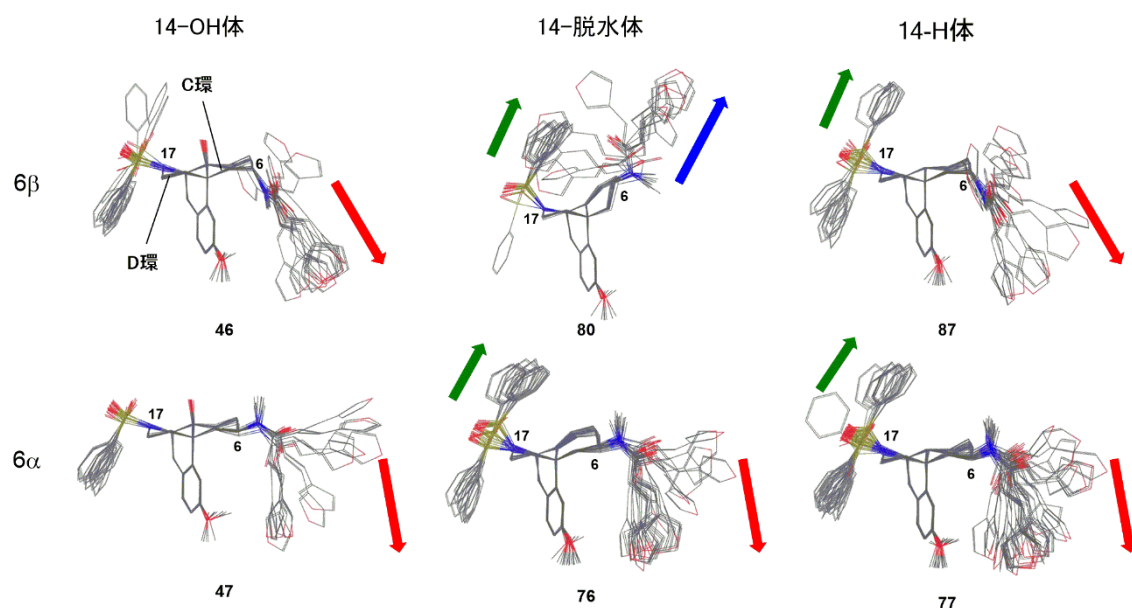


Figure 24. CAMDAS による配座解析 (**46, 80, 87, 47, 76, 77**)
(最安定配座より 2 kcal/mol 以内の配座の重ね合わせ)

OX₁R に対して非常に強い活性を示した 6 α 体**87** (K_i = 4.34 nM)、6 β 体**76** (K_i = 5.89 nM) および**77** (K_i = 5.51 nM) は、CAMDAS による配座解析の結果、6位

アミド側鎖が C 環下方に伸長し、さらに対応する OH 体と比較して 17 位ベンゼンスルホニル基がより D 環上方に位置しやすいという傾向がみられた。一方、14 位ヒドロキシ基を有する **46** (OX_1R : $K_i = 11.2$ nM) および **47** ($K_i = 31.6$ nM) は、14 位ヒドロキシ基を持たない **87**、**76** および **77** に比べると OX_1R 拮抗作用が弱く、その原因として 17 位ベンゼンスルホニル基が D 環下方に位置する傾向にあることが示唆された。さらに、非常に弱い OX_1R 拮抗作用を示した **80** ($K_i = 502$ nM) では、17 位ベンゼンスルホニル基は D 環の上方に配向しておりこの点では **87** や **76**、**77** と同様であるが、6 位アミド側鎖が C 環上方に存在しやすいという点で他の化合物と異なっている。これは C 環の配座の変化が 6 位アミド側鎖配向に大きな影響を与えたものと考えられる。また本結果により、 OX_1R 拮抗作用発現において、17 位ベンゼンスルホニル基と 6 位アミド側鎖では、6 位アミド側鎖の配向のほうがより影響を受けやすいことを示唆された。

以上の結果から、17 位ベンゼンスルホニル基が D 環上方に配向しやすく、6 位アミド側鎖が C 環下方に伸長しやすい場合に OX_1R への拮抗作用が強いという関係がみられ、17 位ベンゼンスルホニル基と 6 位アミド側鎖ではより 6 位アミド側鎖の影響が OX_1R 拮抗作用に強く影響することが示唆された。

第四節. 考察と結論

本章においては 14 位ヒドロキシ基に着目し、OXR 拮抗作用への影響および 6 位アミド側鎖と 17 位ベンゼンスルホニル基の立体配座への影響について検討を行ってきた。

まず第二節の 4,5-エポキシモルヒナン化合物において、14 位ヒドロキシ基を脱水もしくは H に変換した化合物は、どれも対応する 14-OH 体と比較して親和性が向上した。またこれらの誘導体の 17 位ベンゼンスルホニル基は、対応する 14-OH 体と比べてより D 環の上方に配向する傾向が見られた。よって、14 位ヒドロキシ基は主に 17 位ベンゼンスルホニル基の配向に影響を及ぼし、また 17 位ベンゼンスルホニル基が D 環上方に、6 位アミド側鎖が C 環下方に配向する化合物が、OX₁R に対する親和性が高く、拮抗作用の強弱と CAMDAS の計算結果に良い相関性が見られた。

次に第三節のモルヒナン化合物においては、化合物 **80** を除いて 14 位ヒドロキシ基を除去すると活性が向上し、17 位ベンゼンスルホニル基の配向は第二節と同様に D 環上方に配向することが示唆された。また、17 位ベンゼンスルホニル基と 6 位アミド側鎖では、より 6 位アミド側鎖の配向が親和性に重要であることが示唆された。

以上の結果は、6 位アミド側鎖が下方に 17 位ベンゼンスルホニル基が上方に配向することが OX₁R 拮抗作用発現に重要であり、このような配座が活性立体配座であることを支持している (Figure 25)。さらに OX₁R 拮抗作用発現において、17 位ベンゼンスルホニル基と 6 位アミド側鎖が必須である一方で、4,5-エポキシ環と 14 位ヒドロキシ基はファーマコフォア部位としては必須ではないが、14 位ヒドロキシ基は 17 位ベンゼンスルホニル基を下方に配向させることで、OX₁R 拮抗作用を低下させる要因になっていると考えられる。

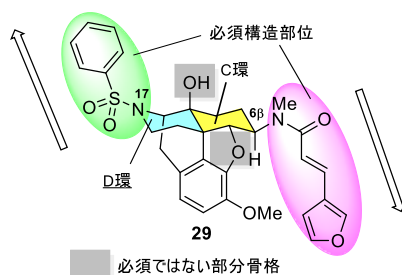


Figure 25. 必須構造部位と活性立体配座

第三章 3 位置換基と A 環ベンゼン環の芳香族性のオレキシシン拮抗作用に及ぼす影響

第一節 序論

第一章、第二章において、4,5-エポキシ環や 14 位ヒドロキシ基が OX_1R 拮抗作用および立体配座に及ぼす影響について報告した。その結果、6 位アミド側鎖が下方に、17 位ベンゼンスルホニル基が上方に配向することが OX_1R 拮抗作用発現に重要であり、これが活性立体配座であることが示唆された。また、4,5-エポキシ環と 14 位ヒドロキシ基はそれぞれ 6 位アミド側鎖と 17 位ベンゼンスルホニル基の配向を制御しているが、 OX_1R 拮抗作用発現のためのファーマコフォア部位としては必須ではないことが分かった (Figure 26)。

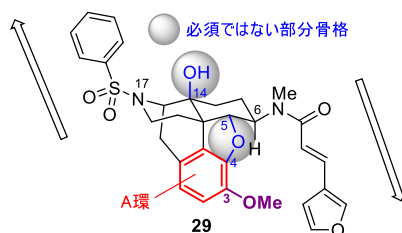


Figure 26. 必須構造部位検討

そこでさらに必須構造の検討を行うべく、次に 3 位置換基と A 環ベンゼン環の芳香族性に着目し、これらが OX_1R 拮抗作用にどのような影響を及ぼすかについて検討することとした。

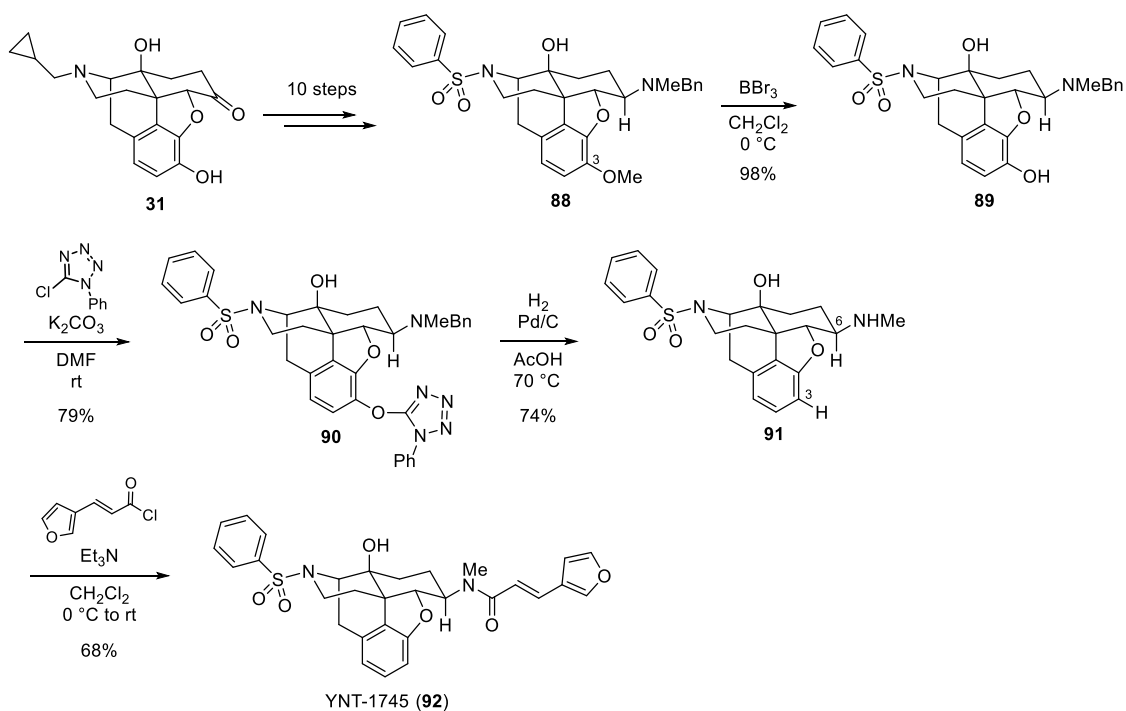
第二節では 4,5-エポキシモルヒナン化合物における 3 位置換基が OX_1R 拮抗作用に及ぼす影響について述べる。第三節ではモルヒナン化合物において 3 位置換基、A 環ベンゼン環を段階的に除去した際の OX_1R 拮抗作用への影響について述べる。

第二節 4,5-エポキシモルヒナン化合物における3位置換基がオレキシン受容体拮抗作用に及ぼす影響

第一項 3-H 体および3-OBn 体の合成

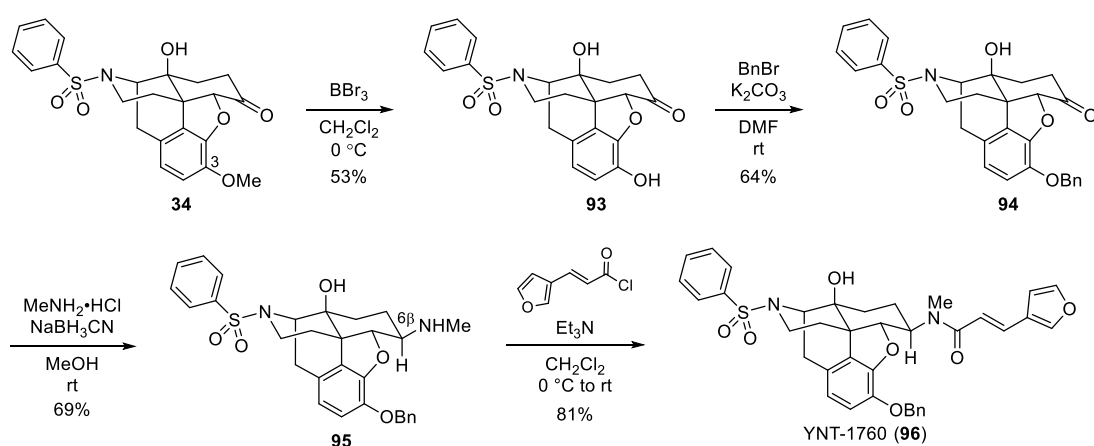
4,5-エポキシモルヒナン化合物における3位置換基の影響を検討するため、YNT-707 (**29**) の3位メトキシ基を除去(3-H)もしくはベンジルオキシ基(-OBn)に変換した誘導体をそれぞれ合成した。

まず3位H体の合成を示す (Scheme 14)。31 から10工程で得られる**88**⁷²⁾に対し三臭化ホウ素を用いて3位メトキシ基の脱メチル化を行い、**89**を合成した(98%)。次に**89**と5-クロロ-1-フェニル-1*H*-テトラゾールを反応させ、得られた**90**(79%)に対し接触水素還元を行うことにより、3位がHに、6位が脱ベンジル化された**91**を合成した(74%)⁷⁵。これをアミド化することにより目的化合物 YNT-1745 (**92**)を得た(68%)。



Scheme 14

次に、3位 OBn 体の合成を示す (Scheme 15)。34 の 3 位メトキシ基の脱メチル化を行い、得られた 93 (53%) の *O*-ベンジル化により、94 を合成した (64%)。次に、94 とメチルアミン塩酸塩およびシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元的アミノ化を行い、6β-アミン 95 を得た (69%)。95 の 6 位アミンの立体配置は、ケミカルシフト及び 6 位プロトンと 8 位アキシャルプロトン、並びに 8 位アキシャルプロトンと 10 位プロトンの NOESY 相関により決定した (Figure 27)。次に 95 のアミド化を行い、YNT-1760 (96) を合成した (81%)。



Scheme 15

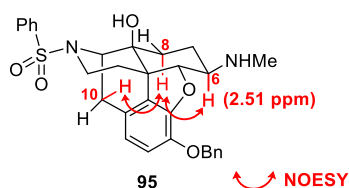


Figure 27. NOESY 相関による 95 の立体配置決定

第二項 4,5-エポキシモルヒナン化合物のオレキシン受容体拮抗作用試験結果

次に得られた誘導体の OXR 拮抗作用を以下に示す (Figure 28)。

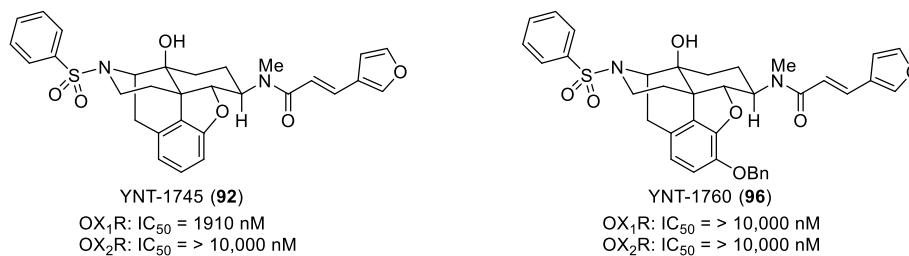


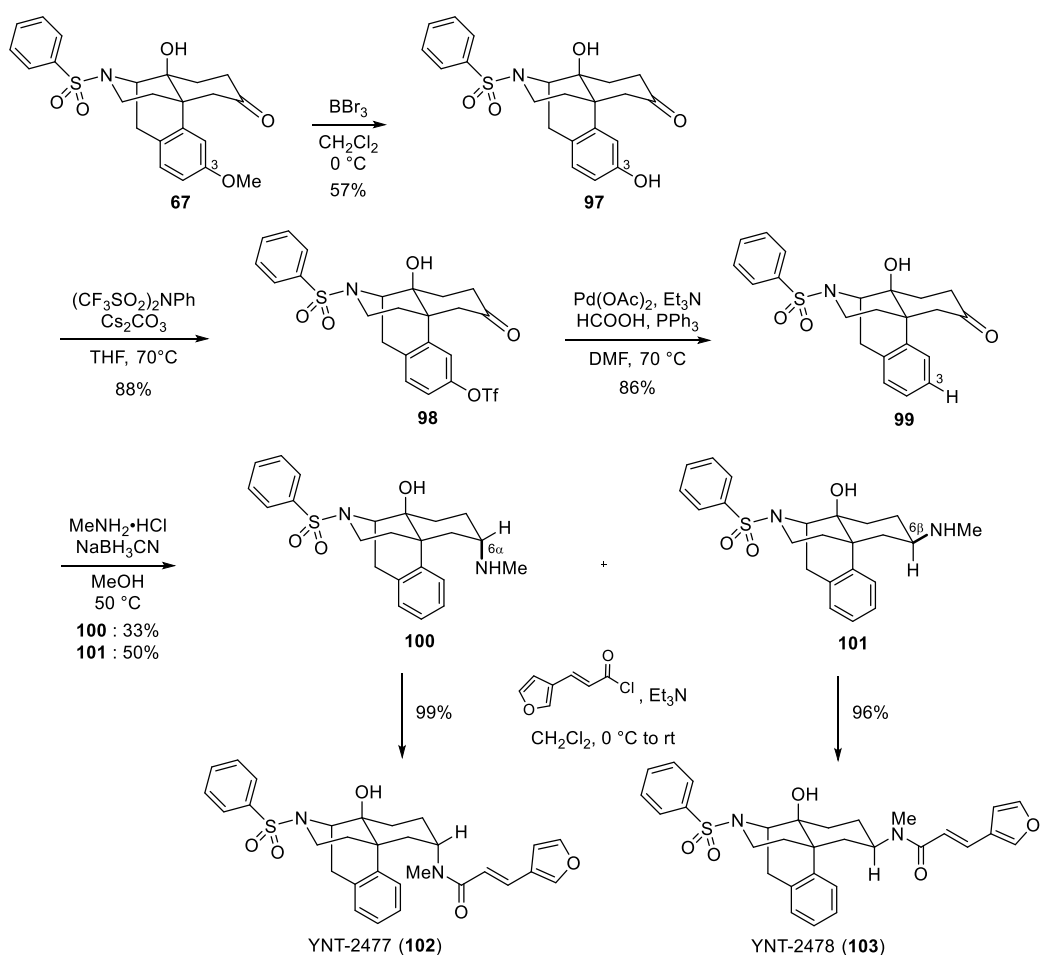
Figure 28. **92** および **96** の OXR 拮抗作用試験結果

YNT-707 (**29**) (OX₁R: $K_i = 8.14$ nM, IC₅₀ = 13.2 nM) と比較して、3位H体 **92** では OX₁R への拮抗作用が大幅に減弱し、ベンジルオキシ体 **96** では消失する結果が得られた。これらの結果から、4,5-エポキシモルヒナン誘導体において3位メトキシ基は重要な役割を果たしていると考えられる。

第三節 モルヒナン化合物における 3 位置換基と A 環ベンゼン環の芳香族性がオレキシン受容体拮抗作用に及ぼす影響

第一項 3 位 H 体および A 環還元体の合成

モルヒナン化合物において、3 位メトキシ基および A 環ベンゼン環の芳香族性が OX_1R 拮抗作用に及ぼす影響を検討するため、YNT-816 (46), YNT-817 (47) の 3 位メトキシ基を除去した誘導体、さらに A 環ベンゼン環を還元した誘導体をそれぞれ合成した (Scheme 16, 17, 18)。



Scheme 16

まず3位メトキシ基を除去した誘導体の合成を示す (Scheme 16)。67の3位メトキシ基の脱メチル化を行い、97を合成した (57%)。次にScheme 14と同様に97をテトラゾール化し、続いて接触水素還元を行ったが、反応は進行しなかった。そこで97に対し*N*-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)を用いて3位ヒドロキシ基をトリフラートへと変換し、得られた98 (88%) に対して酢酸パラジウムとギ酸を用いて加水素分解を行うことで、3位H体99を合成した (86%)。次に99に対しメチルアミン塩酸塩とシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いた還元的アミノ化を行い、続いて得られたαアミン100 (33%) とβアミン101 (50%)をそれぞれアミド化することで目的化合物 YNT-2477 (102, 99%) と YNT-2478 (103, 96%) を合成した。このとき100と101の6位アミンの立体配置は、6位プロトンのケミカルシフトおよび6位と4位のプロトンのNOESY 相関により決定した (Figure 29)。

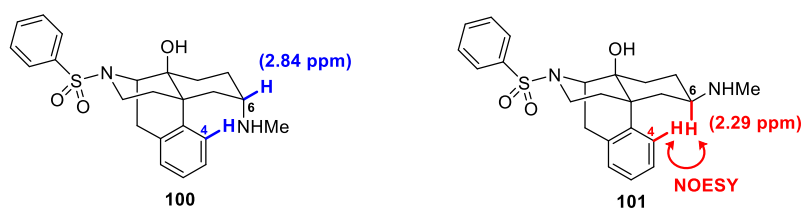
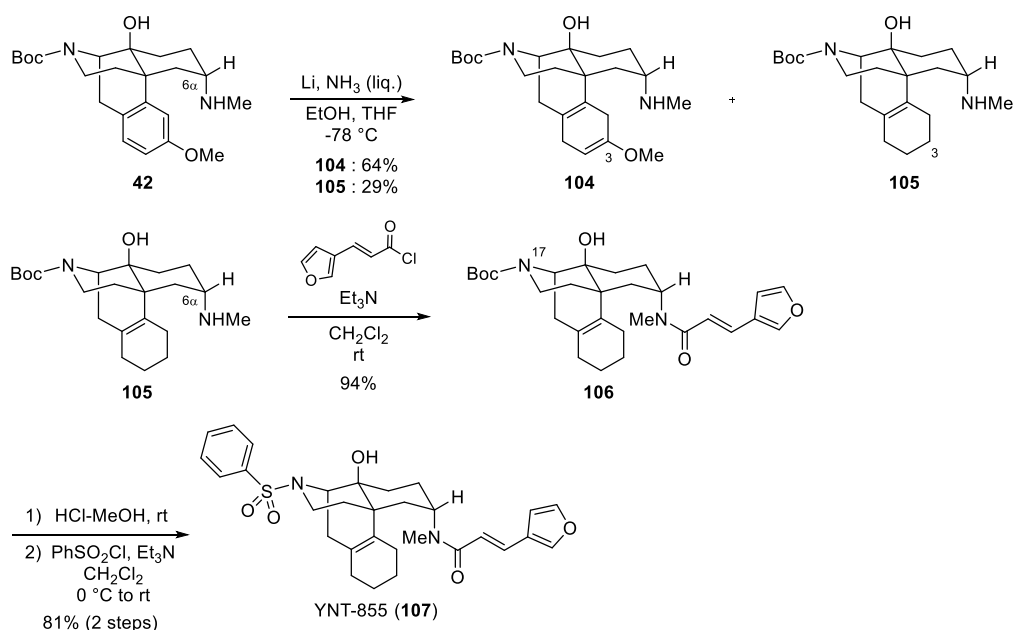


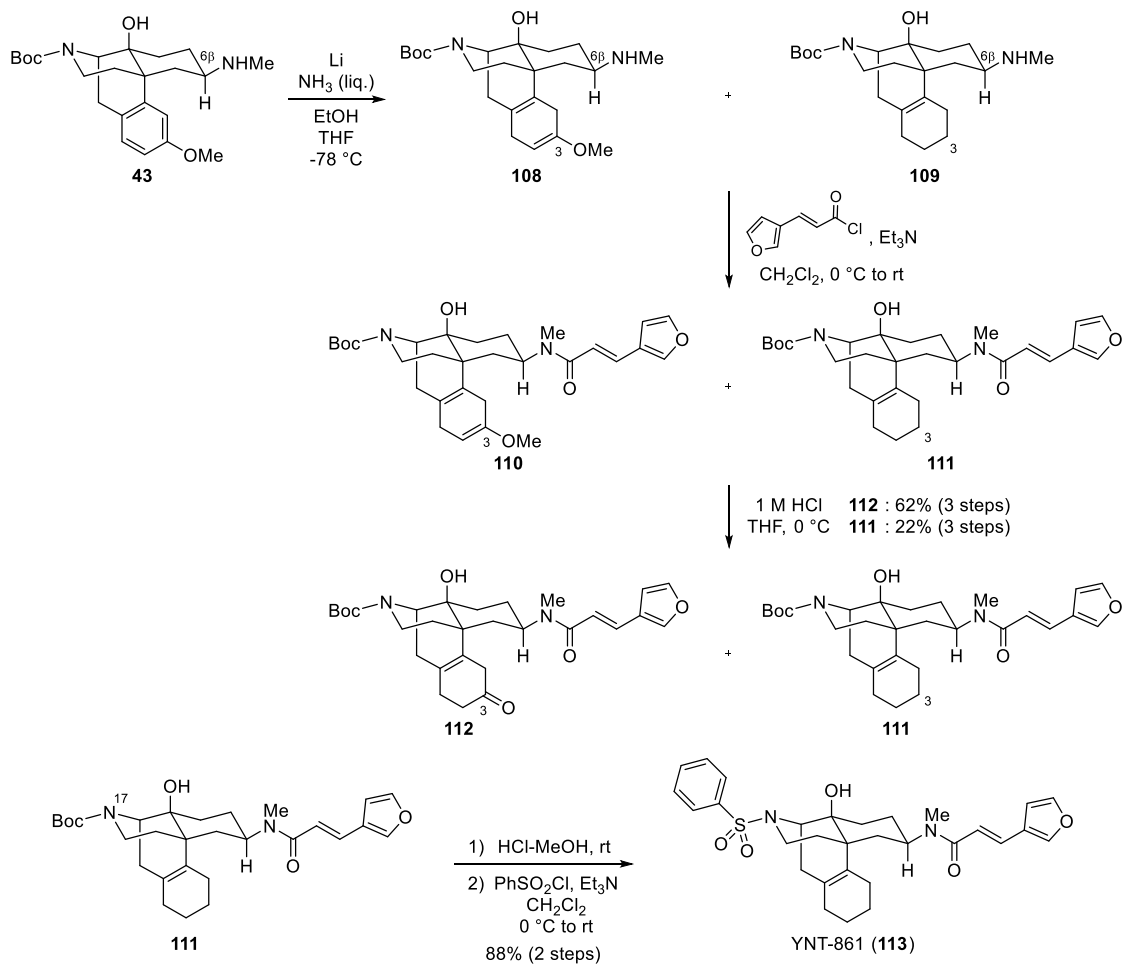
Figure 29. NOESY 相関による6位アミンの立体配置決定

次にA環のベンゼン環を還元した誘導体のうち6α体のものを示す (Scheme 17)。42に対しリチウムを用いて-78°CでBirch還元を行い、3位メチルエノールエーテル体104 (64%) と3位メチレン体105 (29%)をそれぞれ得た⁷⁷⁾。次に105の6位アミンをアミド化し、得られた106 (94%)の17-Boc基の脱保護、続くベンゼンスルホン化を行い、目的化合物 YNT-855 (107, 81%, 2 steps) を合成した。



Scheme 17

次に 6 β 体の合成を示す (Scheme 18)。6 β -アミン **43** を用いて同様に Birch 還元を行ったが、得られたメチルエノールエーテル体 **108** とメチレン体 **109** は分離困難であったため、そのまま次の反応に用いた。続いてこれらの混合物に対し 6 位アミンのアミド化を行ったが、得られた **110** および **111** の混合物は同様に分離困難であった。そこで 1 M 塩酸を用いて加水分解することで、メチルエノールエーテル体 **110** が加水分解されケトンへと変換された **112** (62%, 3 steps) と 3 位メチレン体である **111** (22%, 3 steps) が得られ、この段階で分離精製を行った。次に、得られた **111** において 17-Boc 基の脱保護、続くスルホンアミド化を行うことで、目的化合物 YNT-861 (**113**) を合成した。



Scheme 18

第二項 モルヒナン化合物のオレキシン受容体拮抗作用試験結果

次に得られた化合物の OXR 拮抗作用試験結果を以下に示す (Table 4)

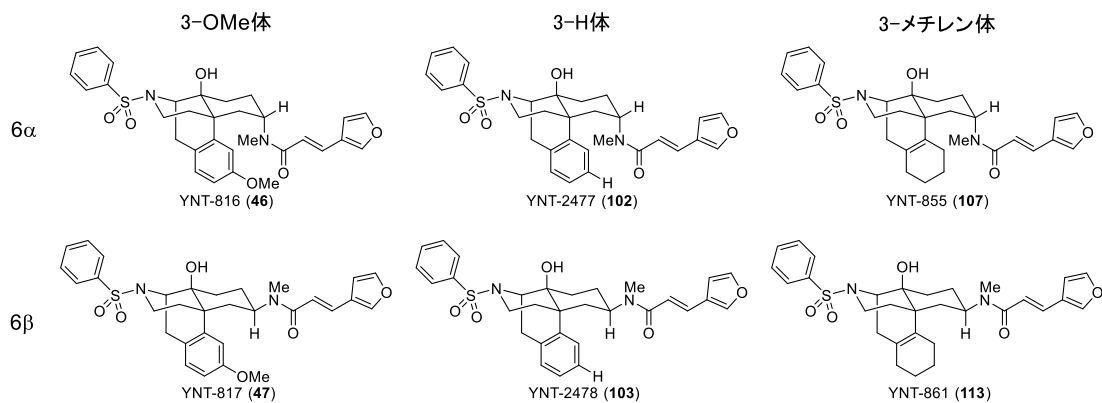


Table 4. 合成化合物の OXR 拮抗作用試験結果

Derivatives	K_i (nM) ^a		
	OX ₁ R	OX ₂ R	
	46	11.2 ± 1.91	294 ± 77.7
6 α	102	9.35 ± 1.96	173 ± 12.1
	107	7.45 ± 0.304	91.9 ± 31.6
	47	31.6 ± 1.91	— ^b
6 β	103	461 ± 83.8	— ^b
	113	— ^b	— ^b

^a K_i values represent the mean ± SEM. These values were calculated by Cheng–Prusoff equation using EC₅₀ values of OXA and IC₅₀ values of nalfurafine derivatives. IC₅₀ values were obtained from at least three independent calcium assays. ^b K_i value was not calculated. IC₅₀ value was over 10,000 nM (cut off value) or was not obtain from concentration–response curve.

6 α 誘導体において、3-H 体 **102** (OX₁R: K_i = 9.35 nM, OX₂R: K_i = 173 nM) および 3-メチレン体 **107** (OX₁R: K_i = 7.45 nM, OX₂R: K_i = 91.9 nM) は、3 位メトキシ基の存在する **46** (OX₁R: K_i = 11.2 nM, OX₂R: K_i = 294 nM) と同等の OXR 拮抗作用を示した。一方で、興味深いことに 6 β 誘導体においては、3-H 体 **103** (K_i = 461 nM) は、**47** (K_i = 31.6 nM) に比べて OX₁R 拮抗作用が減弱する結果となり、また、3-メチレン体 **113** では拮抗作用が殆ど見られなかった。以上の結果から、3 位メトキシ基、A 環のベンゼン環はともに 6 α 体では OXR 拮抗作用に大きな影響を与えないが、6 β 体では大きな活性低下を導くという、異なる結果となった。

第四節 考察と結論

4,5-エポキシモルヒナン化合物においては3位メトキシ基を除去もしくはより嵩高いベンジルオキシ基に変換すると、それぞれ活性が大きく減弱する結果となった。モルヒナン化合物においては、6 β 誘導体で3位の除去およびA環のベンゼン環を還元すると前者と同様に拮抗作用が減弱する結果となったが、一方で6 α 誘導体については、3位の除去およびA環のベンゼン環を還元しても拮抗作用が保持されていた。

この現象の解析を、3位メトキシ基を有する4,5-エポキシモルヒナン化合物 YNT-707 (**29**, 6 β)、モルヒナン化合物 YNT-816 (**46**, 6 α) ならびに YNT-817 (**47**, 6 β) の CAMDAS 配座解析結果を用いて考察する (Figure 30)。**29** および **47** の 6 β 側鎖は **46** と比べてある程度自由度が高く、また最も存在確率が高い配向の位置はベンゼン環及び3位メトキシ基との距離が近い。すなわち **29** および **47** の6位アミド側鎖は、3位メトキシ基と何らかの相互作用によりC環の下方に配向しているが、A環およびメトキシ基の消失によりこの関与が消失することで、6位アミド側鎖の配向がより多様化してしまい、拮抗作用の減少につながるのではないかと考えられる。一方で6 α 体**46**は、A環および3位メトキシ基との距離が遠いが6位アミド側鎖の下方への存在確率が高く、側鎖の配向もある程度固定されているため、A環および3位メトキシ基の影響を受けにくいのではないかと考えられる。これらの関与の詳細については今後さらなる検討を行っていく。

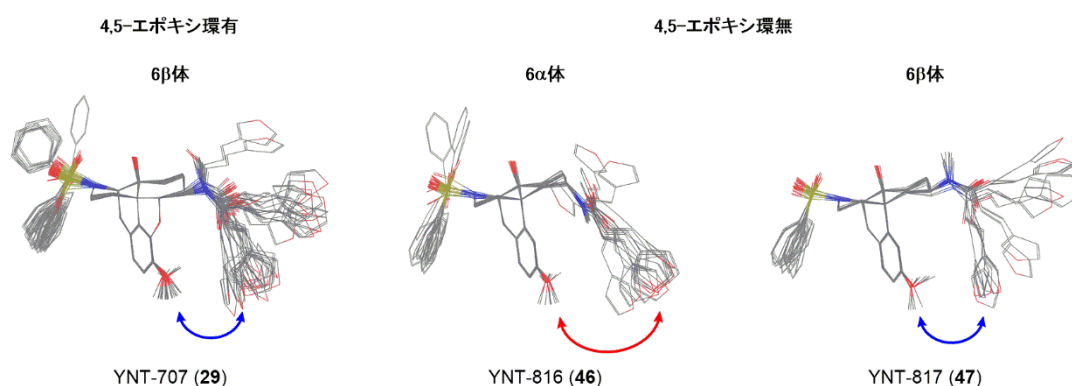


Figure 30. 3位メトキシ基と6位アミド側鎖末端のフラン環の距離 (**29**, **46**, **47** の CAMDAS 配座解析結果より)

総括

筆者は、モルヒナン骨格を有する誘導体の OX_1R に対する結合様式が既存の OX_1R 拮抗薬リガンド異なるという仮説を立て、これが本誘導体の非常に高い OX_1R 選択性に寄与しているのではないかと仮説を立てた。そこで筆者は、本誘導体が OX_1R に結合する為の適切な空間的配置を理解することでより独創的な新規オレキシリンリガンドの創出の手掛かりを得ることができると考え、**YNT-707 (29)** および関連誘導体の受容体結合時の必須構造部位の解明を試みた。

その結果、4,5-エポキシ環および 14 位ヒドロキシ基は OX_1R とのファーマコフォア部位としては必須ではないことが分かった。しかし、4,5-エポキシ環の有無は主に 6 位アミド側鎖の配向に、14 位ヒドロキシ基は 17 位ベンゼンスルホニル基の配向にそれぞれ影響を与えることで、活性に影響を及ぼすことが分かった。特に 14 位ヒドロキシ基は主に 17 位ベンゼンスルホニル基を下方に配向させることで活性を低下させる要因になり得るということが示唆された。

また、3 位メトキシ基と A 環ベンゼン環の芳香族性は、 6α 誘導体では OX_1R との結合において必須ではないが、 6β 誘導体では除去すると活性が大きく減弱することからも、6 位アミド側鎖の配向に何等かの影響を及ぼしていることが示唆された。

さらに必須構造を検討する過程で、6 位アミド側鎖が C 環の下方に、17 位ベンゼンスルホニル基が D 環の上方に配向すると OX_1R への拮抗作用が向上することからも、このような配座が OX_1R に対する活性立体配座であることが示唆された (Figure 31)。またこれらの結果は、**YNT-1310 (30)** と OX_1R とのドッキングシュミレーション結果とも良い相関性が見られた。さらに活性発現には 6 位アミド側鎖と 17 位ベンゼンスルホニル基が重要であるが、より 6 位アミド側鎖の影響が大きいことも示唆される結果が得られた。

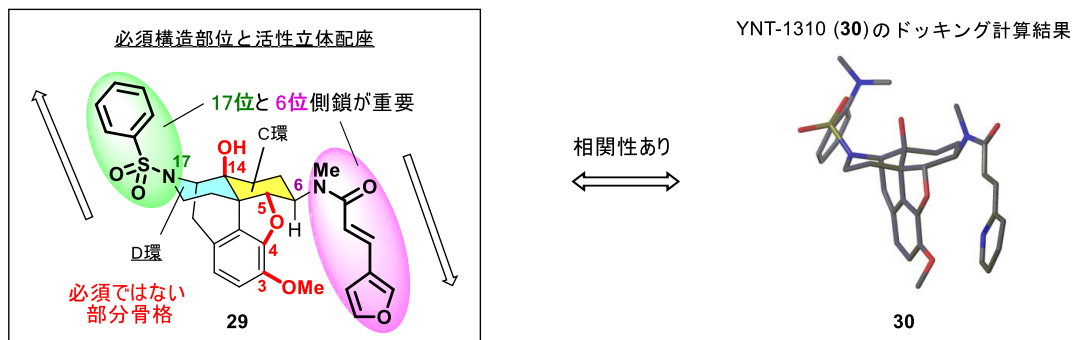


Figure 31. モルヒナン誘導体の必須構造部位と活性立体配座

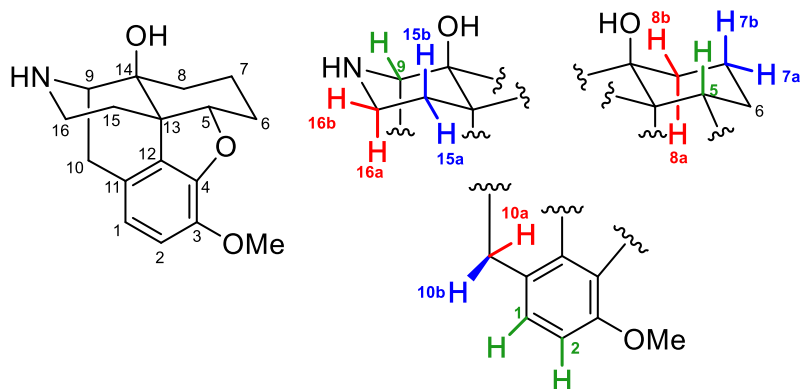
序論で示した様に、 OX_1R は情動に関与しており、特に OX_1R 拮抗薬は薬物依存治療薬や抗鬱・抗不安薬として期待されるが、臨床試験が行われている化合物は数少ない。また薬物依存症に対する治療薬としては μ オピオイド受容体拮抗薬であるナロキソンがあるが、興奮、嘔吐および下痢等を伴う禁断症状が副作用として問題となっている。したがって禁断症状の無いマイルドな治療薬の開発が大変望まれており、 OX_1R 選択的拮抗薬が新しい機序の薬物依存症治療薬として期待されている。モルヒナン誘導体は OX_1R に対する選択性が既存のものと比較して非常に高いことから臨床への適用が期待されるが、血液脳関門透過性の観点から分子量が大きいことが問題となる。そこで今後は、今回得られた情報を基にモルヒナン骨格をより単純化したこれまでに無い独創的なリガンド探索を行うことで、分子量を低下させながらも高い選択性を維持した、より臨床に適応し得る化合物の創出が期待される。さらに、オピオイドリガンド、オレキシンリガンドと共に今回得られた情報も活用していくことで、序論で記したオレキシン受容体とオピオイド受容体の関係を紐解く為にも役立つことを期待する。

実験の部

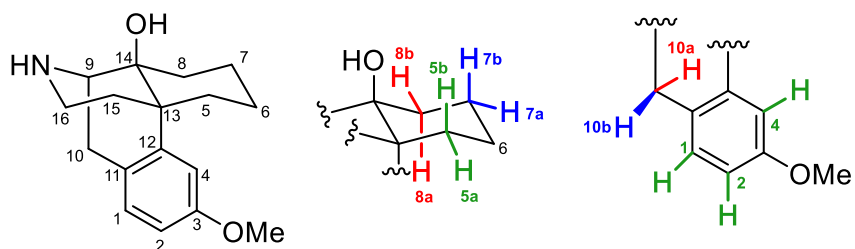
各種 NMR スペクトルは、JEOLECS-400 (400 MHz) を使用して測定し、溶媒には重クロロホルム、重ベンゼンを用いた。¹H-NMR 測定の基準値に TMS の 0.00 ppm を使用し、¹³C-NMR の基準値に重クロロホルムの 77.0 ppm 及び重ベンゼンの 128.0 ppm を使用し、補正した。MS スペクトルは JMS-100LP (ESI モード) を、IR スペクトルは JASCO FT/IR-4100 を用いて測定した。融点はヤナコ MP-500P 融点測定器にて測定し、融点の補正は行わなかった。TLC はメルク社 Silica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm) を、分取 TLC は Silica gel 60 F₂₅₄ (0.50 mm) を用い、検出は紫外線 (254 nm) 照射、及び、リンモリブデン酸、アニスアルデヒド、ニンヒドリンによる発色によって行った。シリカゲルカラムクロマトグラフィーはシリカゲル (関東化学, Silica gel 60 N, spherical, neutral, 40–50 μm) 及び NH-シリカゲル (富士シリシア化学, 40–75 μm) を用いた。水はイオン交換水を、アンモニア水は 28%アンモニア水を用いた。

モルヒナン骨格の炭素番号を以下に記す。また ¹H-NMR の帰属については特に記載が無い限り、以下の記載方法に従う。

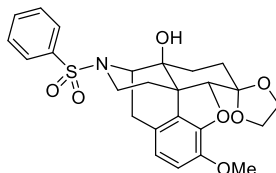
4,5-エポキシモルヒナン化合物



モルヒナン化合物



(4'R,4a'S,7a'R,12b'S)-9'-Methoxy-3'-(phenylsulfonyl)-1',2',3',4',5',6'-hexahydro-4a'H,7a'H-spiro[[1,3]dioxolane-2,7'-[4,12]methanobenzofuro[3,2-e]isoquinolin]-4a'-ol (**33**)



33

32 (3.52 g, 10.2 mmol) を無水ジクロロメタン (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (3.6 mL, 25.8 mmol) を加えた。氷冷下で塩化ベンゼンスルホニル (1.6 mL, 12.5 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (30 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) および飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 → 20 : 1) 次いで (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 → 1 : 1) で精製し、標題化合物 **33** (4.78 g, 97%) を白色アモルファスとして得た。

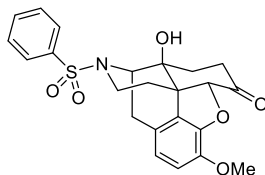
IR (film): 3501, 1159 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.45–1.58 (m, 3H), 1.59–1.69 (m, 1H), 2.13–2.23 (m, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 5.0 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 3.7 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 18.3, 5.5 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.63–3.71 (m, 1H), 3.75–3.81 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.87–3.93 (m, 1H), 3.96–4.03 (m, 1H), 4.13–4.20 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51–7.58 (m, 2H), 7.59–7.66 (m, 1H), 7.81–7.88 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.6, 28.7, 29.5, 30.0, 38.9, 47.6, 56.5, 59.2, 65.0, 66.4, 70.0, 93.1, 108.3, 114.1, 118.5, 123.3, 127.1 (×2), 129.3 (×2), 129.4, 132.9, 139.8, 142.7, 146.3.

HR-MS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₅H₂₇NO₇SNa, 508.1406; found, 508.1402.

(4*R*,4*aS*,7*aR*,12*bS*)-4*a*-Hydroxy-9-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7(7*aH*)-one (**34**)



34

33 (4.76 g, 9.80 mmol) を酢酸 (60 mL) に溶解し、2 M 塩酸 (40 mL) を加え、アルゴン雰囲気下、90 °Cで 10 時間攪拌した。放冷後、反応混合物にクロロホルム / メタノール = (1 : 1) 混液を加えて析出した白色固体を溶解し、減圧下にて濃縮した。濃縮残渣に 6 M 水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、クロロホルム : 2-プロパノール (3 : 1) 混液 (200, 100, 50 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をクロロホルム / 酢酸エチルに溶解し、*n*-ヘキサンを加えて沈殿させ、標題化合物 **34** (3.43 g, 79%) を白色固体として得た。

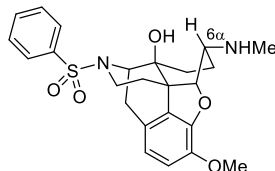
IR (film): 3478, 1725, 1159 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.55–1.71 (m, 2H), 1.93 (ddd, *J* = 13.3, 5.0, 3.2 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 14.4, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 5.5 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 2.74 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 3.7 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 18.8, 6.0 Hz, 1H), 3.04 (ddd, *J* = 14.4, 14.4, 5.0 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.74–3.82 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.55–7.61 (m, 2H), 7.63–7.69 (m, 1H), 7.82–7.88 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.2, 29.4, 31.1, 35.8, 38.7, 50.2, 56.8, 58.8, 70.4, 89.9, 115.3, 119.7, 123.0, 127.1 (×2), 128.1, 129.5 (×2), 133.2, 139.4, 143.4, 145.1, 207.3.

HR-MS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₃H₂₃NO₆SNa, 464.1144; found, 464.1145.

(4*R*,4*aS*,7*S*,7*aR*,12*bS*)-9-Methoxy-7-(methylamino)-3-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahydro-4*aH*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-4*a*-ol (**35**)



35

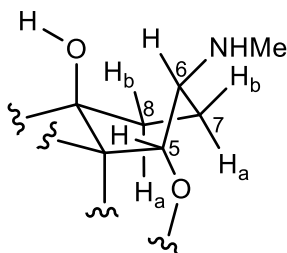
34 (150 mg, 0.340 mmol) を 1,2-ジクロロエタン (15 mL) に溶解し、メチルアミン塩酸塩 (230 mg, 3.41 mmol)、トリエチルアミン (120 μ L, 0.861 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (144 mg, 0.679 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 11.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、クロロホルム (15, 20, 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 : 9) = 100 : 1 \rightarrow 10 : 1) で精製し、標題化合物 **35** (98.1 mg, 63%) を白色固体として得た。

IR (film): 3476, 1165 cm^{-1} .

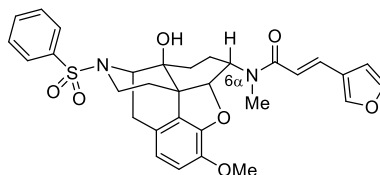
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.75 (dddd, J = 12.8, 12.8, 9.4, 9.4 Hz, 1H, 7a), 1.38 (dd, J = 15.1, 9.4 Hz, 1H, 8a), 1.58–1.71 (m, 2H, 7b, 15a), 1.78 (ddd, J = 15.1, 9.4, 9.4 Hz, 1H, 8b), 2.31 (ddd, J = 12.8, 12.8, 5.5 Hz, 1H, 15b), 2.43 (d, J = 19.2 Hz, 1H, 10b), 2.50 (s, 3H, NMe), 2.79–2.89 (m, 2H, 10a, 16a), 3.10 (brs, 1H), 3.09 (ddd, J = 12.8, 3.7, 3.7 Hz, 1H, 6), 3.68–3.75 (m, 1H, 16b), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.15 (d, J = 6.9 Hz, 1H, 9), 4.76 (dd, J = 3.7, 1.4 Hz, 1H, 5), 6.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54–7.60 (m, 2H), 7.61–7.68 (m, 1H), 7.81–7.88 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.9, 29.4, 29.7, 33.0, 33.5, 38.1, 46.4, 54.7, 56.4, 58.8, 70.5, 89.0, 114.1, 118.5, 124.7, 127.2 ($\times 2$), 129.5 ($\times 2$), 129.9, 133.1, 139.2, 141.8, 147.2.

HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 457.1797; found, 457.1791.



(*E*)-3-(Furan-3-yl)-*N*-[(4*R*,4*aS*,7*S*,7*aR*,12*bS*)-4*a*-hydroxy-9-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,4*a*,5,6,7,7*a*-octahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-yl]-*N*-methylacrylamide (**36**)



36

35 (13.6 mg, 0.0298 mmol) を無水ジクロロメタン (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (12.5 μ l, 0.0897 mmol) を加えた。氷冷下でトランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (5.6 mg, 0.0358 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (10 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) および飽和食塩水 (5 mL) で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : 2-プロパノール = 20 : 1) で精製し、標題化合物 **36** (13.6 mg, 79%) を白色固体として得た。

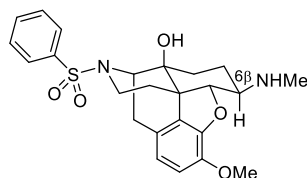
IR (film): 3365, 1651, 1596, 1162 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20–1.59 (m, 3H, 7,8), 1.59–1.86 (m, 1H, 15a), 1.93 (ddd, J = 14.7, 9.6, 9.6 Hz, 1H, 8), 2.27–2.42 (m, 1.3H, 15b,10b), 2.57 (d, J = 18.8 Hz, 0.7H, 10b), 2.76–2.97 (m, 2H, 16a, 10a), 3.00–3.16 (m, 0.7H, OH), 3.03 (s, 0.9H, NMe), 3.09 (s, 2.1H, NMe), 3.32–3.42 (m, 0.3H, OH), 3.61–3.70 (m, 0.7H, 16b), 3.71–3.81 (m, 0.3H, 16b), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H, 9), 4.60–4.75 (m, 0.6H, 5,6), 4.86 (d, J = 3.7 Hz, 0.7H, 5), 5.21 (ddd, J = 13.7, 3.7, 3.7 Hz, 0.7H, 6), 6.38–6.49 (m, 1H), 6.57–6.75 (m, 3H), 7.39–7.49 (m, 1H), 7.52–7.71 (m, 5H), 7.81–7.89 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.5, 19.1, 29.2, 29.9, 30.1, 32.1, 32.2, 32.9, 38.0, 47.2, 47.4, 49.5, 52.1, 56.7, 57.0, 58.5, 58.7, 69.8, 70.0, 90.9, 92.5, 107.4, 114.6, 115.4, 117.0, 117.7, 118.8, 119.1, 123.2, 124.7, 125.2, 127.2, 129.4, 129.5, 129.8, 132.6, 132.9, 133.1, 133.2, 139.0, 139.3, 142.0, 142.2, 144.0, 144.1, 144.16, 144.19, 147.3, 166.8.

HR-MS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₃₁H₃₂N₂O₇SNa, 599.1828; found, 599.1803.

(4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-9-Methoxy-7-(methylamino)-3-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahydro-4*aH*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-4*a*-ol (**37**)



37

34 (50.0 mg, 0.113 mmol) をメタノール (4 mL) に懸濁し、メチルアミン塩酸塩 (76.3 mg, 1.13 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (21.3 mg, 0.339 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、50 °C で 6 時間攪拌した。放冷後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) および水 (5 mL) を加え、クロロホルム (30, 20, 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : アンモニア水 / メタノール = 1/9) = 20:1) で精製し、標題化合物 **37** (42.6 mg, 82%) を白色固体として得た。

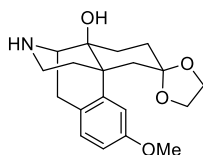
IR (film): 3504, 1159 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.29–1.42 (m, 1H), 1.45–1.60 (m, 2H), 1.61–1.80 (m, 2H), 2.30 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 5.5 Hz, 1H, 15b), 2.45 (s, 3H, NMe), 2.49–2.59 (m, 1H, 6), 2.65(d, *J* = 18.8 Hz, 1H, 10b), 2.80 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 3.7 Hz, 1H, 16a), 2.92 (dd, *J* = 18.8, 6.0 Hz, 1H, 10a), 3.56–3.68 (m, 1H, 16b), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, 9), 4.40 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, 5), 6.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.48–7.66 (m, 3H), 7.82–7.92 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.8, 29.4, 30.16, 30.24, 33.7, 38.9, 46.5, 56.5, 58.6, 59.6, 69.9, 93.0, 114.2, 118.8, 124.3, 127.2 (×2), 129.2 (×2), 130.6, 132.7, 140.1, 143.4, 144.7.

HR-MS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₄H₂₉N₂O₅S, 457.1797; found, 457.1786.

(4b'*R*,8a'*S*,9'*R*)-3'-Methoxy-7',8',9',10'-tetrahydro-5'*H*,8a'*H*-spiro[[1,3]dioxolane-2,6'-[9,4b](epiminoethano)phenanthren]-8a'-ol (**39**)



39

38 (300 mg, 0.547 mmol) をジメチルスルホキシド (1.1 mL) に溶解し、12 M 水酸化カリウム水溶液 (1.1 mL) を加え、アルゴン雰囲気下、110 °C で 14 時間攪拌した。放冷後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて pH を 8 に調整し、水 (10 mL) を加え、クロロホルム / 2-プロパノール (3 : 1) 混液 (12.6, 3.3 mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 97 : 3 → 94 : 6 → 91 : 9) で精製し、標題化合物 **39** (155 mg, 86%) を白色固体として得た。

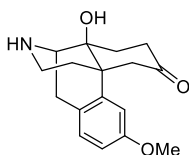
IR (film): 3417 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.01–1.08 (m, 1H), 1.47–1.60 (m, 2H), 1.74 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.7 Hz, 1H), 1.96–2.08 (m, 1H), 2.13–2.29 (m, 3H), 2.50–2.61 (m, 2H), 2.90 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 17.9, 6.0 Hz, 1H), 3.72–4.01 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.31 (brs, 1H), 6.72 (dd, J = 8.6, 2.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 29.9, 31.0, 34.6, 37.0, 37.3, 37.9, 42.8, 55.2, 55.7, 63.8, 64.3, 68.5, 108.9, 111.3, 112.6, 127.3, 127.8, 141.9, 157.2.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_4$, 332.1862; found, 332.1860.

(4*bR*,8*aS*,9*R*)-8*a*-Hydroxy-3-methoxy-8,8*a*,9,10-tetrahydro-5*H*-9,4*b*-
(epiminoethano)phenanthren-6(7*H*)-one (**40**)



40

39 (3.84 g, 11.6 mmol) を 1 M 塩酸 (39 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて pH を 8 にし、水 (30 mL) を加え、クロロホルム / 2-プロパノール (3 : 1) 混液 (80 mL, 40 mL, 20 mL × 2) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 19 : 1 → 9 : 1) で精製し、標題化合物 **40** (3.06 g, 92%) を白色アモルファスとして得た。

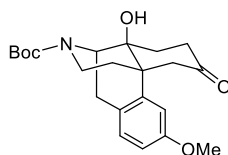
IR (film): 3403, 1710 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.11–1.19 (m, 1H), 1.74–1.89 (m, 2H), 2.07–2.18 (m, 2H), 2.60–2.72 (m, 2H), 2.72–2.83 (m, 2H), 3.00 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.08 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 18.3, 6.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.61 (brs, 1H), 6.70 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 31.8, 34.4, 36.5, 36.7, 37.7, 46.0, 46.6, 55.0, 55.2, 68.8, 111.1, 112.5, 127.3, 128.2, 140.4, 158.3, 210.0.

HR-MS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3$, 288.1600; found, 288.1595.

tert-Butyl (4*bR*,8*aS*,9*R*)-8*a*-hydroxy-3-methoxy-6-oxo-6,7,8,8*a*,9,10-hexahydro-5*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthrene-11-carboxylate (**41**)



41

40 (3.06 g, 10.6 mmol) を無水ジクロロメタン (35 mL) に溶解し、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (5.6 mL, 32.2 mmol) および二炭酸ジ-*tert*-ブチル (3 mL, 13.1 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、クロロホルム (50 mL × 2, 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮し、トルエンで 3 回共沸した。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 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、標題化合物 **41** (4.04 g, 98%) を白色アモルファスとして得た。

IR (film): 3430, 1712, 1682 cm⁻¹.

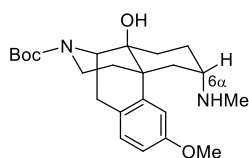
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.04–1.36 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.81–1.96 (m, 2H), 2.09–2.27 (m, 2H), 2.52–2.73 (m, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.74–2.86 (m, 2H), 2.90 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 18.3, 6.4 Hz, 1H), 3.68–3.97 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.22–4.60 (m, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.3 (×3), 32.3, 32.6, 35.2, 36.1, 37.3, 45.3, 45.9, 53.7, 55.2, 69.4, 80.5, 111.3, 112.8, 126.0, 128.8, 139.4, 156.5, 158.5, 209.4.

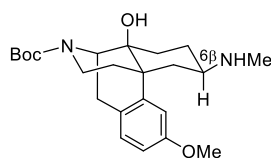
HR-MS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₉NO₅Na, 410.1943; found, 410.1944.

tert-Butyl (4*bR*,6*S*,8*aS*,9*R*)-8*a*-hydroxy-3-methoxy-6-(methylamino)-6,7,8,8*a*,9,10-hexahydro-5*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthrene-11-carboxylate (**42**, 6*α*)

tert-Butyl (4*bR*,6*R*,8*aS*,9*R*)-8*a*-hydroxy-3-methoxy-6-(methylamino)-6,7,8,8*a*,9,10-hexahydro-5*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthrene-11-carboxylate (**43**, 6*β*)



42



43

41 (2.00 g, 5.16 mmol) を無水メタノール (26 mL) に溶解し、メチルアミン塩酸塩 (3.52 g, 52.1 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.394 g, 6.27 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 35 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (80 mL) を加え、クロロホルム (80, 40, 20, 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 99 : 1 → 49 : 1 → 24 : 1 → 23 : 2 → 9 : 1) で精製し、標題化合物 **42** (0.836 g, 40%) を白色アモルファスとして、 標題化合物 **43** (0.895 g, 43%) を白色固体としてそれぞれ得た。

42 (6*α* 体)

IR (film): 3440, 1674 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.93–1.55 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.59–1.69 (m, 1H), 1.76 (ddd, J = 13.4, 13.4, 3.7 Hz, 1H), 1.90–2.15 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.34–2.51 (m, 2H), 2.71–2.86 (m, 2H), 3.25 (dd, J = 17.9, 5.5 Hz, 1H), 3.61–3.86 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.56–3.88 (m, 1H), 4.00–4.30 (m, 1H), 6.73 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.1, 26.8, 27.0, 28.4, 32.2, 32.6, 34.3, 35.9, 36.9, 38.1, 40.0, 54.9, 55.1, 55.3, 56.5, 69.4, 80.1, 111.6, 112.3, 126.1, 126.4, 129.2, 142.1, 156.3, 157.9.

HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$, 403.2597; found, 403.2590.

43 (6 β 体)

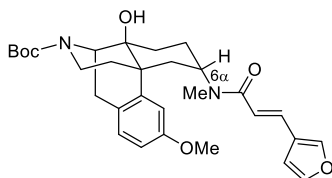
IR (film): 3414, 1673 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.98–1.23 (m, 1H), 1.36–1.90 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.93–2.38 (m, 3H), 2.38–2.68 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.83 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 3.19 (dd, J = 18.3, 6.0 Hz, 1H), 3.65–3.91 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.08–4.39 (m, 1H), 6.74 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 28.1, 28.4, 30.8, 31.2, 32.7, 33.4, 35.2, 36.6, 37.8, 41.6, 53.7, 54.4, 55.2, 55.8, 69.4, 80.0, 110.8, 111.7, 126.9, 128.8, 141.5, 156.3, 158.6.

HR-MS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$, 403.2597; found, 403.2592.

tert-Butyl (4*bR*,6*S*,8*aS*,9*R*)-6-[(*E*)-3-(furan-3-yl)-*N*-methylacrylamido]-8*a*-hydroxy-3-methoxy-6,7,8,8*a*,9,10-hexahydro-5*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthrene-11-carboxylate (**44**)



44

42 (23.4 mg, 0.0581 mmol) を無水ジクロロメタン (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (25.0 μ L, 0.179 mmol) およびトランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (11.7 mg, 0.0747 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、クロロホルム (10, 5, 3 mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1/9) = 15 : 1) 次いで (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、標題化合物 **44** (28.7 mg, 94%) を白色アモルファスとして得た。

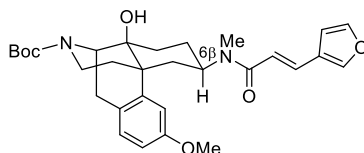
IR (film): 3427, 1677, 1652, 1598 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.00–1.37 (m, 1H), 1.37–1.73 (m, 11H), 1.74–2.94 (m, 11H), 3.31 (dd, J = 18.3, 5.5 Hz, 1H), 3.48–3.93 (m, 4H), 4.04–4.90 (m, 2H), 6.23–6.43 (m, 0.7H), 6.51–6.84 (m, 3.3H), 6.91–7.03 (m, 1H), 7.38–7.47 (m, 1H), 7.48–7.72 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.8, 28.3, 29.6, 31.2, 32.1, 32.9, 35.6, 36.9, 38.1, 39.8, 48.7, 54.4, 54.8, 55.8, 69.3, 80.2, 107.4, 110.3, 113.6, 118.9, 123.2, 126.6, 128.7, 131.7, 141.3, 143.7, 144.0, 156.4, 158.2, 166.7.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$, 545.2628; found, 545.2623.

tert-Butyl (4*bR*,6*R*,8*aS*,9*R*)-6-[(*E*)-3-(furan-3-yl)-*N*-methylacrylamido]-8*a*-hydroxy-3-methoxy-6,7,8,8*a*,9,10-hexahydro-5*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthrene-11-carboxylate (**45**)



45

43 (20.2 mg, 0.0502 mmol) を無水ジクロロメタン (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (21.0 μ L, 0.151 mmol) およびトランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (9.5 mg, 0.0607 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、クロロホルム (10, 5, 3 mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1/9) = 15 : 1) 次いで (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、標題化合物 **45** (28.6 mg, quant.) を白色アモルファスとして得た。

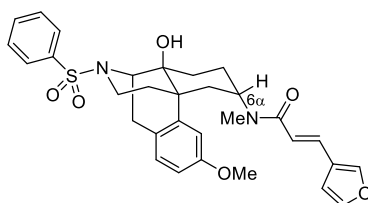
IR (film): 3426, 1680, 1651, 1600 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.98–1.34 (m, 1H), 1.39–1.75 (m, 12H), 1.85–2.75 (m, 6H), 2.79–2.95 (m, 1H), 2.99 (s, 2.1H), 3.05 (s, 0.9H), 3.13–3.29 (m, 1H), 3.64–4.03 (m, 1.7H), 3.70 (s, 2.1H), 3.87 (m, 0.9H), 4.07–4.46 (m, 1H), 4.52–4.70 (m, 0.3H), 6.40–6.66 (m, 2H), 6.75 (brd, J = 8.2 Hz, 0.3H), 6.80 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 0.7H), 6.87–7.14 (m, 2H), 7.36–7.46 (m, 1H), 7.48–7.68 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.0, 25.4, 28.0, 28.4, 29.8, 31.2, 32.6, 34.3, 35.1, 36.6, 37.8, 42.1, 42.2, 48.3, 51.9, 54.1, 54.7, 55.4, 55.6, 68.7, 69.2, 80.2, 80.3, 107.4, 107.6, 110.0, 110.6, 111.8, 112.8, 117.1, 118.2, 123.07, 123.12, 126.3, 127.0, 128.5, 129.4, 132.2, 132.6, 140.3, 140.9, 143.6, 143.8, 144.0, 156.5, 158.6, 158.8, 166.3, 166.4.

HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$, 545.2628; found, 545.2616.

(*E*)-3-(Furan-3-yl)-*N*-[(4*bR*,6*R*,8*aS*,9*R*)-8*a*-hydroxy-3-methoxy-11-(phenylsulfonyl)-6,7,8,8*a*,9,10-hexahydro-5*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-6-yl]-*N*-methylacrylamide (**46**)



46

44 (24.0 mg, 0.0459 mmol) を 10% 塩化水素-メタノール溶液 (2 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で 11 時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を無水ジクロロメタン (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (19.2 μ L, 0.138 mmol) および塩化ベンゼンスルホニル (8.8 μ L, 0.0688 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、クロロホルム (10, 5, 3 mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (トルエン : 酢酸エチル = 1 : 1) 次いで (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、標題化合物 **46** (18.6 mg, 72%) を白色アモルファスとして得た。

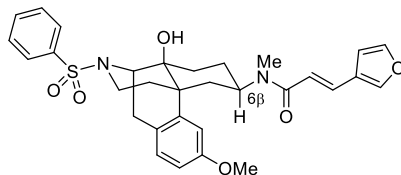
IR (film): 3444, 1649, 1609, 1160 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.11–1.39 (m, 1H, 15), 1.49–1.91 (m, 3H), 1.95–2.96 (m, 9H), 2.55 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H, 16a), 3.09 (dd, J = 18.8, 6.0 Hz, 1H, 10a), 3.45–3.89 (m, 4H, OMe, 16b), 4.06 (d, J = 6.0 Hz, 1H, 9), 4.39–4.72 (m, 1H, 6), 6.20–6.41 (m, 0.7H), 6.48–6.83 (m, 4.3H), 7.38–7.46 (m, 1H), 7.48–7.72 (m, 5H), 7.76–7.88 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.8, 29.1, 30.7, 31.2, 32.0, 36.1, 39.0, 39.7, 48.6, 54.9, 57.3, 68.9, 107.4, 110.4, 113.8, 118.8, 123.2, 126.0, 127.1 (\times 2), 128.4, 129.3 (\times 2), 131.8, 132.9, 139.7, 140.9, 143.7, 144.1, 158.3, 166.7.

HR-MS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₃₁H₃₄N₂O₆SNa, 585.2035; found, 585.2046.

(*E*)-3-(Furan-3-yl)-*N*-[(4*bR*,6*R*,8*aS*,9*R*)-8*a*-hydroxy-3-methoxy-11-(phenylsulfonyl)-6,7,8,8*a*,9,10-hexahydro-5*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-6-yl]-*N*-methylacrylamide (**47**)



47

45 (23.8 mg, 0.0455 mmol) を 10% 塩化水素-メタノール溶液 (2 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で 11 時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を無水ジクロロメタン (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (19.0 μL, 0.136 mmol) および塩化ベンゼンスルホニル (8.7 μL, 0.0680 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、クロロホルム (10, 5, 3 mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (ベンゼン : 酢酸エチル : メタノール = 10 : 10 : 1) で精製し、標題化合物 **47** (15.4 mg, 60%) を白色アモルファスとして得た。

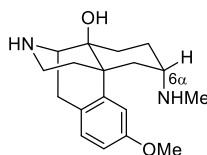
IR (film): 3444, 1650, 1612, 1161 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.12–1.27 (m, 1H), 1.39–1.51 (m, 1H), 1.52–1.74 (m, 2H), 1.90–2.37 (m, 4H), 2.40 (d, *J* = 18.3 Hz, 0.4H, 10b), 2.49 (d, *J* = 18.3 Hz, 0.6H, 10b), 2.56–2.70 (m, 1H, 16), 2.72 (s, 0.6H, OH), 2.76 (s, 0.4H, OH), 2.86–3.11 (m, 1H, 10a), 2.98 (s, 1.8H, NMe), 3.05 (s, 1.2H, NMe), 3.66–3.70 (m, 1H, 16), 3.66 (s, 1.8H, OMe), 3.84 (s, 1.2H, OMe), 3.79–3.95 (m, 0.6H, 6), 4.02 (d, *J* = 5.5 Hz, 0.4H, 9), 4.05 (d, *J* = 5.5 Hz, 0.6H, 9), 4.51–4.65 (m, 0.4H, 6), 6.36–6.48 (m, 1.2H), 6.52–6.62 (m, 0.8H), 6.62–6.77 (m, 1.4H), 6.79–6.91 (m, 1.2H), 6.96–7.04 (m, 0.4H), 7.34–7.45 (m, 1H), 7.47–7.67 (m, 5H), 7.77–7.88 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.1, 25.5, 28.0, 29.9, 30.1, 30.3, 30.6, 30.8, 32.6, 34.3, 35.6, 35.8, 38.6, 38.7, 42.0, 42.1, 48.1, 51.8, 54.7, 55.4, 57.0, 57.3, 68.2, 68.6, 107.4, 107.5, 110.0, 110.4, 112.0, 113.1, 117.0, 118.2, 123.1, 125.5, 126.3, 127.1, 128.2, 129.2, 129.4, 132.2, 132.7, 132.9, 139.7, 139.9, 140.4, 143.7, 143.8, 144.0, 158.8, 159.0, 166.4.

HR-MS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₃₁H₃₄N₂O₆SNa, 585.2035; found, 585.2027.

(4*bR*,6*S*,8*aS*,9*R*)-3-Methoxy-6-(methylamino)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-8*aH*-9,4*b*-
(epiminoethano)phenanthren-8*a*-ol (**48**)



48

42 (30.3 mg, 0.0753 mmol) を 10% 塩化水素-メタノール溶液 (2 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、クロロホルム : 2-プロパノール (3 : 1) 混液 (5 mL, 3 mL × 3, 2 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 3 : 1) で精製し、標題化合物 **48** (15.4 mg, 68%) を無色アモルファスとして得た。

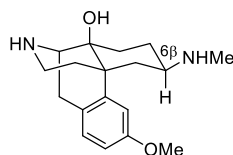
IR (film): 3332 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.03 (m, 1H, 15), 1.27–1.35 (m, 1H, 8), 1.61–1.74 (m, 2H, 7,8), 1.96–2.15 (m, 3H, 15,5,7), 2.26 (s, 3H, NMe), 2.31–2.40 (m, 1H, 5), 2.50 (ddd, J = 11.9, 11.9, 3.2 Hz, 1H, 16a), 2.57 (ddd, J = 11.9, 5.5, 1.8 Hz, 1H, 16b), 2.78–2.84 (m, 1H, 6), 2.88 (d, J = 18.3 Hz, 1H, 10b), 2.89–2.93 (m, 1H, 9), 3.30 (dd, J = 18.3, 5.5 Hz, 1H, 10a), 3.80 (s, 3H, OMe), 6.72 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.5, 26.8, 32.5, 34.4, 34.5, 37.1, 37.6, 40.8, 55.1, 55.3, 56.1, 69.2, 111.6, 112.0, 127.7, 128.5, 142.9, 157.6.

HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$, 303.2073; found, 303.2066.

(4*bR*,6*R*,8*aS*,9*R*)-3-Methoxy-6-(methylamino)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-8*aH*-9,4*b*-
(epiminoethano)phenanthren-8*a*-ol (**49**)



49

43 (45.0 mg, 0.112 mmol) を 10% 塩化水素-メタノール溶液 (2 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、クロロホルム : 2-プロパノール (3 : 1) 混液 (5 mL, 3 mL × 3, 2 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1/9) = 3 : 1) で精製し、無標題化合物 **49** (18.4 mg, 54%) を無色アモルファスとして得た。

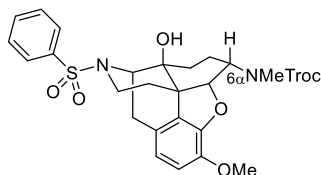
IR (film): 3407 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.01–1.09 (m, 1H, 15a), 1.46–1.67 (m, 3H, 8,7), 1.71–1.78 (m, 1H, 7), 1.78 (dd, J = 13.3, 11.9 Hz, 1H, 5), 2.04 (ddd, J = 12.8, 11.0, 6.9 Hz, 1H, 15b), 2.21–2.29 (m, 1H, 5), 2.45 (s, 3H, NMe), 2.47 (dddd, 1H, J = 11.5, 11.5, 3.7, 3.7 Hz, 6), 2.55–2.68 (m, 2H, 16), 2.94 (d, J = 18.3 Hz, 1H, 10b), 2.94–2.98 (m, 1H, 9), 3.22 (dd, J = 18.3, 6.0 Hz, 1H, 10a), 3.79 (s, 3H, OMe), 6.72 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 28.3, 30.8, 33.1, 34.3, 36.3, 36.9, 37.4, 42.3, 53.7, 55.2, 55.5, 69.0, 110.6, 111.4, 128.15, 128.20, 142.3, 158.4.

HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$, 303.2073; found, 303.2064.

2,2,2-Trichloroethyl [(4*R*,4*aS*,7*S*,7*aR*,12*bS*)-4*a*-hydroxy-9-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,4*a*,5,6,7,7*a*-octahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-yl](methyl)carbamate (**50**)



50

35 (98.1 mg, 0.215 mmol) を無水ジクロロメタン (3 mL) に溶解し、トリエチルアミン (75.0 μ L, 0.538 mmol) を加えた。氷冷下でクロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (35.5 μ L, 0.258 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 10.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、クロロホルム (10, 5, 3 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) で精製し、標題化合物 **50** (125 mg, 92%) を白色アモルファスとして得た。

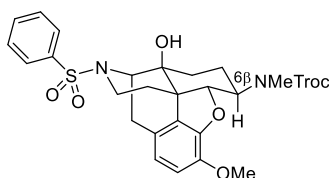
IR (film): 3491, 1711, 1163 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20–1.36 (m, 1H), 1.40–1.58 (m, 2H), 1.61–1.75 (m, 1H), 1.83–1.97 (m, 1H), 2.21–2.37 (m, 1H), 2.36 (d, J = 18.8 Hz, 0.5H), 2.51 (d, J = 18.8 Hz, 0.5H), 2.73–3.04 (m, 2H), 2.97 (s, 1.5H), 2.98 (s, 1.5H), 3.09 (s, 0.5H), 3.17 (s, 0.5H), 3.64–3.78 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.14–4.23 (m, 1H), 4.58 (d, J = 11.9 Hz, 0.5H), 4.68–4.92 (m, 3H), 5.03 (d, J = 11.9 Hz, 0.5H), 6.41 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 7.52–7.70 (m, 3H), 7.77–7.92 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 18.4, 29.1, 29.7, 29.9, 30.0, 30.7, 31.1, 32.3, 32.6, 38.0, 47.1, 47.2, 51.3, 51.6, 56.6, 56.7, 58.6, 69.80, 69.83, 75.1, 75.2, 90.7, 91.4, 95.6, 95.7, 114.6, 114.8, 118.86, 118.90, 124.8, 124.9, 127.2, 129.45, 129.50, 129.6, 133.1, 133.2, 139.1, 139.2, 142.0, 142.1, 147.1, 147.3, 154.1, 154.7.

HR-MS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₂₇H₂₉Cl₃N₂O₇SNa, 653.0659; found, 653.0668.

2,2,2-Trichloroethyl [(4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-4*a*-hydroxy-9-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,4*a*,5,6,7,7*a*-octahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-yl](methyl)carbamate (**51**)



51

37 (123 mg, 0.269 mmol) を無水ジクロロメタン (3 mL) に溶解し、トリエチルアミン (94.0 μ L, 0.674 mmol) を加えた。氷冷下でクロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (45.0 μ L, 0.327 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (30 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 \rightarrow 20 : 1) で精製し、標題化合物 **51** (152 mg, 89%) を白色アモルファスとして得た。

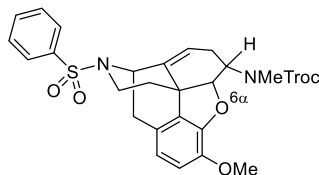
IR (film): 3485, 1714, 1163 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.34–1.52 (m, 2H), 1.52–1.62 (m, 1H), 1.64–1.76 (m, 1H), 2.16–2.36 (m, 2H), 2.54 (d, J = 18.3 Hz, 0.4H), 2.55 (d, J = 18.3 Hz, 0.6H), 2.72 (dddd, J = 12.8, 12.8, 4.1, 4.1 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 18.3, 6.0 Hz, 1H), 2.92–3.06 (m, 1H), 2.98 (s, 1.2H), 3.00 (s, 1.8H), 3.61–4.03 (m, 2H), 3.82 (s, 1.2H), 3.84 (s, 1.8H), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 11.9 Hz, 0.4H), 4.64 (d, J = 11.9 Hz, 0.6H), 4.69 (d, J = 8.2 Hz, 0.6H), 4.73 (d, J = 8.2 Hz, 0.4H), 4.79 (d, J = 11.9 Hz, 0.6H), 4.95 (d, J = 11.9 Hz, 0.4H), 6.45 (d, J = 8.2 Hz, 0.4H), 6.46 (d, J = 8.2 Hz, 0.6H), 6.65 (d, J = 8.2 Hz, 0.4H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 0.6H), 7.52–7.60 (m, 2H), 7.60–7.68 (m, 1H), 7.80–7.88 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.5, 22.3, 29.0, 29.1, 29.3, 29.4, 30.2, 30.7, 30.8, 31.7, 38.9, 47.1, 47.2, 56.2, 57.2, 58.3, 59.1, 70.1, 74.9, 75.0, 88.7, 89.0, 95.5, 95.6, 114.1, 115.9, 119.1, 123.2, 123.5, 127.0, 129.4, 130.2, 133.0, 139.6, 143.2, 143.6, 144.4, 154.35, 154.41.

HR-MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ calcd for C₂₇H₂₉Cl₃N₂O₇SNa, 653.0659; found, 653.0645.

2,2,2-Trichloroethyl [(4*R*,7*S*,7*aR*,12*bS*)-9-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-yl](methyl)carbamate (**52**)



52

50 (102 mg, 0.161 mmol) を無水ジクロロメタン (2 mL) に溶解し、無水ピリジン (1 mL) を加えた。氷冷下で塩化チオニル (58.7 μ L, 0.805 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、クロロホルム (10, 7, 5 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (ベンゼン : 酢酸エチル = 10 : 1) で精製し、標題化合物 **52** (66.4 mg, 67%) を白色アモルファスとして得た。

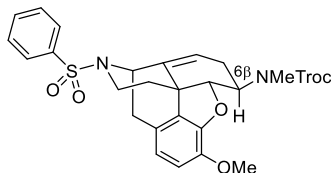
IR (film): 1713, 1160 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.60–1.83 (m, 2H), 2.05–2.44 (m, 2H), 2.25 (s, 1.8H), 2.27 (s, 1.2H), 2.76–3.03 (m, 2H), 3.16–3.34 (m, 1H), 3.72–3.90 (m, 1H), 3.81 (s, 1.2H), 3.82 (s, 1.8H), 4.55 (d, J = 11.5 Hz, 0.6H), 4.58–4.86 (m, 3.4H), 4.87–5.00 (m, 1H), 5.56–5.65 (m, 1H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 0.4H), 6.50 (d, J = 8.2 Hz, 0.6H), 6.67 (d, J = 8.2 Hz, 0.6H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 0.4H), 7.46–7.64 (m, 3H), 7.80–7.90 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.0, 24.1, 30.5, 31.2, 34.5, 34.7, 36.1, 36.3, 39.1, 43.1, 43.3, 50.5, 54.7, 56.7, 56.8, 75.5, 88.6, 88.7, 95.4, 95.5, 114.6, 114.7, 116.1, 116.2, 119.8, 125.97, 126.01, 127.30, 127.33, 129.1, 131.0, 132.67, 132.74, 135.2, 135.3, 140.2, 140.3, 142.9, 143.0, 145.6, 145.8, 154.4, 155.1.

HR-MS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₂₇H₂₇Cl₃N₂O₆SNa, 635.0553; found, 635.0575.

2,2,2-Trichloroethyl [(4*R*,7*R*,7*aS*,12*bS*)-9-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-yl](methyl)carbamate (**53**)



53

51 (131 mg, 0.207 mmol) を無水ジクロロメタン (4 mL) に溶解し、無水ピリジン (2 mL) を加えた。氷冷下で塩化チオニル (75.0 μL, 1.03 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物に氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、クロロホルム (15 mL, 10 mL×2) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 → 1 : 1) で精製し、標題化合物 **53** (116 mg, 91%) を白色アモルファスとして得た。

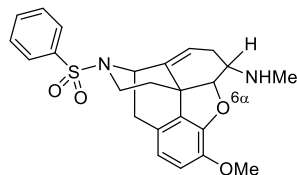
IR (film): 1715, 1159 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.61–1.87 (m, 2H), 1.95–2.11 (m, 1H), 2.29–2.50 (m, 1H), 2.83 (d, *J* = 18.3 Hz, 0.6H), 2.86 (d, *J* = 18.3 Hz, 0.4H), 2.93–3.07 (m, 1H), 2.97 (s, 1.2H), 3.03 (s, 1.8H), 3.11–3.23 (m, 1H), 3.50–3.90 (m, 2H), 3.82 (s, 1.8H), 3.83 (s, 1.2H), 4.55–4.99 (m, 4H), 5.52–5.62 (m, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.6H), 6.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.4H), 7.46–7.55 (m, 2H), 7.55–7.64 (m, 1H), 7.78–7.90 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.0, 25.9, 31.8, 34.2, 34.3, 35.2, 35.4, 39.1, 45.3, 45.4, 54.7, 56.2, 56.3, 56.9, 75.0, 75.1, 88.3, 88.8, 95.2, 95.6, 114.0, 114.9, 116.1, 119.8, 125.7, 126.0, 127.2, 129.1, 131.0, 132.6, 134.8, 135.0, 140.39, 140.44, 143.1, 143.3, 143.8, 154.3.

HR-MS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₇H₂₇Cl₃N₂O₆SNa, 635.0553; found, 635.0556.

(4*R*,7*S*,7*aR*,12*bS*)-9-Methoxy-*N*-methyl-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-amine (**54**)



54

52 (46.3 mg, 0.0754 mol) を酢酸 (2 mL) に溶解し、亜鉛粉末 (29.6 mg, 0.453 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 3.5 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮した。氷冷下で濃縮残渣にアンモニア水 (2 mL) および水 (3 mL) を加え、クロロホルム (15, 10, 5 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 → 100 : 1 → 50 : 1 → 20 : 1) で精製し、標題化合物 **54** (27.8 mg, 84%) を白色固体として得た。

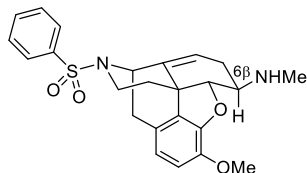
IR (film): 1160 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.62 (ddd, J = 12.8, 12.8, 5.0 Hz, 1H, 15b), 1.71–1.81 (m, 1H, 15a), 1.85 (ddd, J = 16.9, 3.2, 2.3 Hz, 1H, 7), 2.22 (s, 3H, NMe), 2.26 (ddd, J = 16.9, 6.4, 3.7 Hz, 1H, 7), 2.84 (d, J = 18.2 Hz, 1H, 10b), 3.03–3.14 (m, 2H, 10a,6), 3.23 (ddd, J = 14.2, 12.8, 3.7 Hz, 1H, 16a), 3.72–3.81 (m, 1H, 16b), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 5), 4.93 (d, J = 6.9 Hz, 1H, 9), 5.49 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H, 8), 6.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48–7.55 (m, 2H), 7.55–7.62 (m, 1H), 7.82–7.88 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 25.1, 33.9, 35.3, 36.7, 39.1, 42.2, 55.0, 56.4, 56.7, 91.2, 113.5, 114.9, 119.7, 125.2, 127.3 ($\times 2$), 130.0 ($\times 2$), 131.0, 132.5, 135.3, 140.5, 142.1, 145.1.

HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 439.1692; found, 439.1682.

(4*R*,7*R*,7*aS*,12*bS*)-9-Methoxy-*N*-methyl-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-amine (**55**)



55

53 (96.0 mg, 0.156 mmol) を酢酸 (3 mL) に溶解し、亜鉛粉末 (61.2 mg, 0.936 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮した。氷冷下で濃縮残渣にアンモニア水 (5 mL) を加え、クロロホルム (20 mL, 10 mL×2) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 → 100 : 1 → 100 : 3 → 20 : 1) で精製し、標題化合物 **55** (62.5 mg, 91%) を白色アモルファスとして得た。

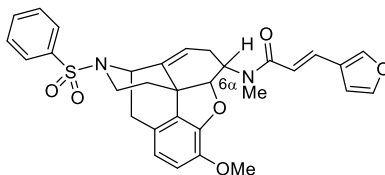
IR (film): 1160 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.56 (ddd, J = 12.8, 12.8, 5.4 Hz, 1H, 15b), 1.64 (ddd, J = 16.5, 11.5, 1.8 Hz, 1H, 7b), 1.74 (ddd, J = 12.8, 3.7, 1.4 Hz, 1H, 15a), 2.25 (ddd, J = 16.5, 6.9, 4.6 Hz, 1H, 7a), 2.37 (s, 3H, NMe), 2.40 (ddd, J = 11.5, 9.2, 4.6 Hz, 1H, 6), 2.90 (d, J = 18.3 Hz, 1H, 10b), 3.03 (dd, J = 18.3, 6.9 Hz, 1H, 10a), 3.20 (ddd, J = 14.2, 12.8, 3.7 Hz, 1H, 16a), 3.70–3.80 (m, 1H, 16b), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H, 5), 4.93 (d, J = 6.9 Hz, 1H, 9), 5.54 (dd, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H, 8), 6.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42–7.53 (m, 2H), 7.54–7.61 (m, 1H), 7.74–7.90 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 26.3, 33.8, 34.3, 35.3, 39.2, 44.2, 54.9, 56.5, 57.5, 94.3, 113.7, 116.2, 119.5, 125.8, 127.3 (×2), 129.0 (×2), 131.6, 132.6, 135.0, 140.4, 143.4 (×2).

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 439.1692; found, 439.1686.

(*E*)-3-(Furan-3-yl)-*N*-[(4*R*,7*S*,7*aR*,12*bS*)-9-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-yl]-*N*-methylacrylamide (**56**)



56

54 (21.0 mg, 0.0479 mmol) を無水ジクロロメタン (1.0 mL) に溶解し、トリエチルアミン (16.7 μ L, 0.120 mmol) を加えた。氷冷下でトランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (9.0 mg, 0.0575 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (10 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) および飽和食塩水 (5 mL) で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 \rightarrow 100 : 3) で精製し、標題化合物 **56** (24.8 mg, 93%) を白色アモルファスとして得た。

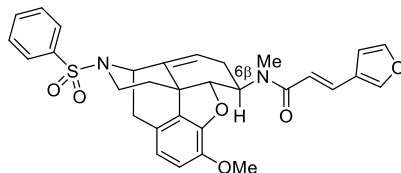
IR (film): 1652, 1605, 1160 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.64–1.90 (m, 2H, 15), 1.98–2.46 (m, 2.9H, NMe,7), 2.59 (s, 2.1H, NMe), 2.72–3.08 (m, 2H, 10), 3.14–3.38 (m, 1H, 16), 3.68–3.87 (m, 1H, 16), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.44–4.58 (m, 0.3H, 6), 4.66–4.80 (m, 1H, 5), 4.85–5.01 (m, 1H, 9), 5.05–5.21 (m, 0.7H, 6), 5.51–5.77 (m, 1H, 8), 6.34–6.86 (m, 4H), 7.33–7.69 (m, 6H), 7.79–7.93 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.7, 24.8, 29.4, 32.1, 34.0, 35.2, 35.9, 36.3, 39.0, 39.3, 42.4, 43.7, 48.1, 51.3, 54.6, 54.8, 56.7, 57.3, 88.1, 89.0, 107.3, 107.5, 114.6, 115.7, 115.9, 116.8, 117.5, 119.1, 119.8, 120.0, 123.1, 125.7, 126.2, 127.4, 129.1, 129.9, 131.4, 131.9, 132.7, 132.8, 134.8, 135.4, 140.1, 140.2, 142.6, 143.2, 143.6, 143.9, 144.1, 145.2, 145.8, 167.4, 167.9.

HR-MS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₃₁H₃₀N₂O₆SNa, 581.1722; found, 581.1726.

(*E*)-3-(Furan-3-yl)-*N*-[(4*R*,7*R*,7*aS*,12*bS*)-9-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,6,7,7*a*-hexahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-yl]-*N*-methylacrylamide (**57**)



57

55 (35.9 mg, 0.0819 mmol) を無水ジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリエチルアミン (29.0 μ L, 0.208 mmol) を加えた。氷冷下でトランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (15.4 mg, 0.0984 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (10 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 \rightarrow 20 : 1)、次いで分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 1) で精製し、標題化合物 **57** (40.1 mg, 88%) を白色アモルファスとして得た。

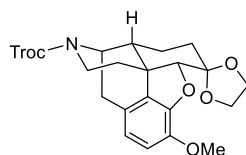
IR (film): 1653, 1604, 1159 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.62–1.94 (m, 2H, 15), 2.01 (ddd, J = 16.5, 6.9, 4.6 Hz, 1H, 7a), 2.23–2.54 (m, 1H, 7b), 2.84 (d, J = 18.3 Hz, 0.4H, 10b), 2.87 (d, J = 18.3 Hz, 0.6H, 10b), 2.92–3.16 (m, 1H, 10a), 2.96 (s, 1.8H, NMe), 3.12 (s, 1.2H, NMe), 3.18 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H, 16a), 3.64–3.90 (m, 1.6H, 16b,6), 3.69 (s, 1.8H, OMe), 3.80 (s, 1.2H, OMe), 3.93–4.20 (m, 0.4H, 6), 4.60 (d, J = 9.9 Hz, 0.6H, 5), 4.88–5.03 (m, 0.4H, 5), 4.92 (d, J = 6.4 Hz, 0.4H, 9), 4.96 (d, J = 6.4 Hz, 0.6H, 9), 5.59 (d, J = 6.9 Hz, 0.4H, 8), 5.62 (d, J = 6.9 Hz, 0.6H, 8), 6.10–6.18 (m, 1.2H), 6.50–6.66 (m, 1.8H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 0.4H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 0.6H), 7.30–7.70 (m, 6H), 7.79–7.95 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.9, 26.3, 28.0, 34.1, 34.1, 35.2, 35.4, 39.0, 39.1, 45.1, 45.3, 54.4, 54.6, 54.8, 56.41, 56.7, 88.3, 88.4, 107.37, 107.40, 114.6, 115.8, 116.6, 117.9, 118.0, 119.7, 120.4, 123.0, 123.1, 126.0, 127.2, 129.0, 129.1, 131.0, 131.4, 132.1, 132.56, 132.59, 132.66, 134.5, 135.0, 140.31, 140.38, 142.6, 143.40, 143.48, 143.6, 143.6, 143.7, 143.9, 144.1, 167.1, 167.9.

HR-MS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₃₁H₃₀N₂O₆SNa, 581.1722; found, 581.1712.

2,2,2-Trichloroethyl (4*R*,4*a**R*,7*a**R*,12*b**S*)-9'-methoxy-1',2',4',4*a*',5',6'-hexahydro-3*H*,7*a**H*-spiro[[1,3]dioxolane-2,7'-[4,12]methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinoline]-3'-carboxylate (**59**)



59

58 (337 mg, 0.879 mmol) を 1,1,2,2-テトラクロロエタン (10 mL) に溶解し、炭酸カリウム (606 mg, 4.38 mmol) およびクロロギ酸 2,2,2-トリクロロエチル (600 μ L, 4.36 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、140 °C で 2.5 時間攪拌した。放冷後、反応混合物に水 (10 mL) を加え、クロロホルム (20, 15, 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 \rightarrow 3 : 1 \rightarrow 1 : 1) で精製し、標題化合物 **59** (347 mg, 78%) を白色固体として得た。

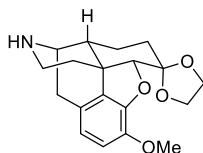
IR (film): 1712 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.14 (dddd, J = 12.8, 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.47–1.73 (m, 3H), 1.73–1.89 (m, 2H), 2.03–2.14 (m, 1H), 2.73 (d, J = 18.3 Hz, 0.4H), 2.76 (d, J = 18.3 Hz, 0.6H), 2.80–3.00 (m, 2H), 3.76–3.84 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85–3.94 (m, 1H), 3.97–4.09 (m, 2H), 4.15–4.24 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.64–4.70 (m, 1H), 4.72 (d, J = 11.9 Hz, 0.4H), 4.73 (d, J = 11.9 Hz, 0.6H), 4.79 (d, J = 11.9 Hz, 0.6H), 4.87 (d, J = 11.9 Hz, 0.4H), 6.645 (d, J = 8.2 Hz, 0.4H), 6.653 (d, J = 8.2 Hz, 0.6H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.0, 22.1, 28.5, 28.9, 33.0, 35.6, 35.9, 38.5, 38.7, 41.3, 41.4, 43.7, 43.8, 51.7, 51.8, 56.5, 64.9, 66.4, 75.03, 75.07, 94.04, 94.06, 95.68, 95.74, 108.2, 113.89, 113.92, 119.2, 124.5, 124.7, 127.75, 127.82, 142.5, 146.6, 153.1, 153.5.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{Cl}_3\text{NO}_6\text{Na}$, 526.0567; found, 526.0557.

(4'R,4a'R,7a'R,12b'S)-9'-Methoxy-2',3',4',4a',5',6'-hexahydro-1'H,7a'H-spiro[[1,3]dioxolane-2,7'-[4,12]methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinoline] (**60**)



60

59 (354 mg, 0.701 mmol) を酢酸 (12 mL) に懸濁し、亜鉛粉末 (459 mg, 7.02 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 9.5 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮した。氷冷下で濃縮残渣にアンモニア水 (30 mL) を加え、クロロホルム / 2-プロパノール (3 : 1) 混液 (60, 40, 30 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル : アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 2 : 1 : 0.5) で精製し、標題化合物 **60** (205 mg, 89%) を白色固体として得た。

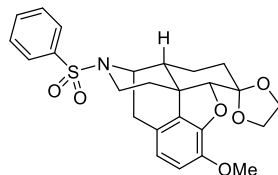
IR (film): 3318 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.08 (dddd, *J* = 12.8, 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.46–1.60 (m, 2H), 1.61–1.76 (m, 3H), 1.83 (brs, 1H), 2.11 (ddd, *J* = 12.8, 4.1, 2.8 Hz, 1H), 2.68–2.83 (m, 3H), 2.91 (dd, *J* = 18.3, 5.5 Hz, 1H), 3.31–3.40 (m, 1H), 3.76–3.84 (m, 1H), 3.85–3.94 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.01–4.09 (m, 1H), 4.15–4.24 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.5, 30.9, 33.2, 37.2, 39.2, 43.2, 44.5, 52.6, 56.4, 64.9, 66.4, 94.5, 108.4, 113.3, 118.6, 126.6, 129.2, 142.1, 146.4.

HR-MS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₁₉H₂₄NO₄, 330.1705; found, 330.1710.

(4'R,4a'R,7a'R,12b'S)-9'-Methoxy-3'-(phenylsulfonyl)-2',3',4',4a',5',6'-hexahydro-1'H,7a'H-spiro[[1,3]dioxolane-2,7'-[4,12]methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinoline] (**61**)



61

60 (189 mg, 0.574 mmol) を無水ジクロロメタン (10 mL) に溶解し、トリエチルアミン (200 μ L, 1.43 mmol) を加えた。氷冷下で塩化ベンゼンスルホニル (88.3 μ L, 0.690 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) 加え、クロロホルム (20, 15, 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 \rightarrow 2 : 1) で精製し、標題化合物 **61** (270 mg, 100%) を白色アモルファスとして得た。

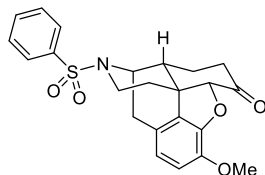
IR (film): 1159 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.05 (dddd, J = 12.8, 12.8, 12.8, 2.8 Hz, 1H), 1.46 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.51–1.59 (m, 1H), 1.64 (ddd, J = 12.8, 4.1, 2.8 Hz, 1H), 1.69–1.83 (m, 2H), 2.07 (ddd, J = 12.8, 4.1, 3.2 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 18.3 Hz, 1H), 2.70 (dd, J = 18.3, 5.5 Hz, 1H), 2.83 (ddd, J = 13.4, 10.9, 5.0 Hz, 1H), 3.67–3.74 (m, 1H), 3.74–3.81 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.83–3.91 (m, 1H), 3.96–4.05 (m, 1H), 4.12–4.21 (m, 1H), 4.39–4.47 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.48–7.56 (m, 2H), 7.56–7.64 (m, 1H), 7.80–7.87 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.9, 27.4, 32.8, 35.8, 39.4, 41.9, 43.7, 53.2, 56.5, 64.9, 66.4, 94.0, 108.1, 113.9, 119.0, 124.5, 126.9 ($\times 2$), 127.5, 129.2 ($\times 2$), 132.5, 140.7, 142.5, 146.5.

HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{SNa}$, 492.1457; found, 492.1454.

(4*R*,4*aR*,7*aR*,12*bS*)-9-Methoxy-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7(7*aH*)-one (**62**)



62

61 (270 mg, 0.575 mmol) をテトラヒドロフラン (8 mL) に溶解し、2 M 塩酸 (8 mL) を加え、アルゴン雰囲気下、9 時間加熱還流した。放冷後、反応混合物を減圧下にて濃縮し、濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL)、炭酸カリウム (500 mg) および水 (5 mL) を加え、クロロホルム (20, 15, 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 → 3 : 2) で精製し、標題化合物 **62** (219 mg, 90%) を白色アモルファスとして得た。

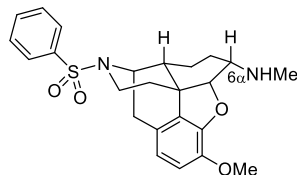
IR (film): 1729, 1158 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 (dddd, *J* = 13.3, 13.3, 13.3, 3.2 Hz, 1H), 1.83–1.95 (m, 2H), 2.02 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 5.0 Hz, 1H), 2.33 (ddd, *J* = 13.7, 13.7, 4.6 Hz, 1H), 2.39–2.46 (m, 1H), 2.47 (d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 2.47–2.55 (m, 1H), 2.97 (dd, *J* = 18.3, 6.0 Hz, 1H), 2.97 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 3.7 Hz, 1H), 3.73–3.81 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.51 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51–7.58 (m, 2H), 7.59–7.65 (m, 1H), 7.82–7.88 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.1, 27.2, 34.8, 39.2, 39.6, 42.0, 46.9, 52.7, 56.7, 91.0, 114.9, 120.1, 124.2, 125.7, 126.9 (×2), 129.3 (×2), 132.7, 140.4, 143.2, 145.4, 206.6.

HR-MS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₃H₂₃NO₅SNa, 448.1195; found, 448.1180.

(4*R*,4*aR*,12*bS*)-9-Methoxy-*N*-methyl-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,4*a*,5,6,7,7*a*-octahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-amine (**63**)



63

62 (30 mg, 0.0705 mmol) を 1,2-ジクロロエタン (2 mL) に溶解し、メチルアミン塩酸塩 (47.6 mg, 0.705 mmol)、トリエチルアミン (10.0 μ L, 0.0717 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (44.8 mg, 0.211 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 9 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、クロロホルム (15, 10, 5 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 20 : 1) で精製し、標題化合物 **63** (21.5 mg, 69%) を白色アモルファスとして得た。

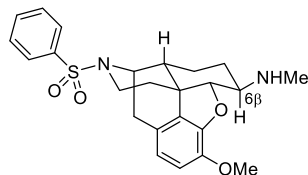
IR (film): 1160 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.72–0.95 (m, 2H, 7*a*,8*a*), 1.40–1.54 (m, 1H, 7*b*), 1.57–1.72 (m, 1H, 8*b*), 1.78 (ddd, J = 12.8, 3.7, 1.8 Hz, 1H, 15*a*), 1.90 (ddd, J = 12.8, 12.8, 5.0 Hz, 1H, 15*b*), 1.98 (brs, 1H, NH), 2.21 (ddd, J = 10.1, 8.2, 3.2 Hz, 1H, 14), 2.35 (d, J = 18.8 Hz, 1H, 10*b*), 2.45 (s, 3H, NMe), 2.66 (ddd, J = 11.5, 4.1, 3.7 Hz, 1H, 6), 2.77 (d, J = 18.8, 6.4 Hz, 1H, 10*a*), 2.86 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.7 Hz, 1H, 16*a*), 3.66–3.74 (m, 1H, 16*b*), 3.84 (s, 3H, OMe), 4.39 (dd, J = 6.9, 3.2 Hz, 1H, 9), 4.76 (dd, J = 4.1, 0.9 Hz, 1H, 5), 6.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41–7.57 (m, 2H), 7.57–7.63 (m, 1H), 7.80–7.88 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 20.3, 21.5, 27.2, 33.5, 36.7, 37.5, 38.7, 42.8, 53.0, 56.4 ($\times 2$), 89.2, 113.7, 119.0, 125.7, 127.0 ($\times 2$), 128.9, 129.2 ($\times 2$), 132.6, 140.4, 141.7, 146.9.

HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 441.1848; found, 441.1843.

(4*R*,4*aR*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-9-Methoxy-*N*-methyl-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,4*a*,5,6,7,7*a*-octahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-amine (**64**)



64

化合物 **62** (30 mg, 0.0705 mmol) をメタノール (2 mL) に溶解し、メチルアミン塩酸塩 (47.6 mg, 0.705 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (13.3 mg, 0.212 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 9 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 mL) および水 (3 mL) を加え、クロロホルム (20, 15, 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 20 : 1) で精製し、標題化合物 **64** (16.8 mg, 54%) を白色油状物質として得た。

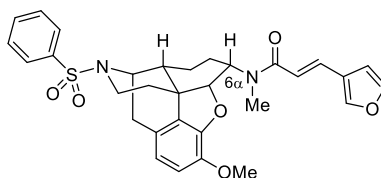
IR (film): 1160 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (dddd, *J* = 12.8, 12.8, 12.8, 2.3 Hz, 1H, 8a), 1.03 (dddd, *J* = 12.8, 12.8, 12.8, 2.3 Hz, 1H, 7b), 1.55–1.63 (m, 1H, 8b), 1.64–1.78 (m, 2H, 15), 1.80–1.89 (m, 1H, 7a), 1.94–2.07 (m, 1H, 14), 1.98 (brs, 1H, NH), 2.29 (ddd, *J* = 12.8, 7.3, 4.6 Hz, 1H, 6), 2.41 (s, 3H, NMe), 2.53 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H, 10b), 2.75 (dd, *J* = 18.8, 6.0 Hz, 1H, 10a), 2.75–2.84 (m, 1H, 16a), 3.65–3.73 (m, 1H, 16b), 3.86 (s, 3H, OMe), 4.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, 5), 4.41 (dd, *J* = 6.0, 3.2 Hz, 1H, 9), 6.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.49–7.56 (m, 2H), 7.56–7.64 (m, 1H), 7.79–7.88 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.4, 26.8, 27.6, 33.9, 34.8, 39.6, 42.4, 43.0, 53.1, 56.5, 61.0, 94.8, 114.0, 119.2, 124.8, 126.9 (×2), 128.9, 129.2 (×2), 132.5, 140.7, 143.7, 144.2.

HR-MS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₂₄H₂₉N₂O₄S, 441.1848; found, 441.1835.

(*E*)-3-(Furan-3-yl)-*N*-[(4*R*,4*aR*,7*S*,7*aR*,12*bS*)-9-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,4*a*,5,6,7,7*a*-octahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-yl]-*N*-methylacrylamide (**65**)



65

63 (21.5 mg, 0.0488 mmol) を無水ジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリエチルアミン (17.0 μ L, 0.122 mmol) を加えた。氷冷下でトランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (9.2 mg, 0.0588 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (10 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 60 : 1) で精製し、標題化合物 **65** (21.3 mg, 78%) を白色アモルファスとして得た。

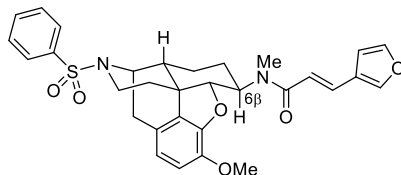
IR (film): 1652, 1604, 1161 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.84–1.04 (m, 1H), 1.16–1.36 (m, 2H), 1.69–1.77 (m, 1H, 15a), 1.77–1.89 (m, 1H, 8), 1.94 (ddd, J = 12.8, 12.8, 5.0 Hz, 1H, 15b), 2.34 (ddd, J = 9.2, 3.2, 3.2 Hz, 1H, 14), 2.49 (d, J = 18.8 Hz, 1H, 10b), 2.81–2.94 (m, 2H, 10a, 16a), 3.07 (s, 3H, NMe), 3.61–3.70 (m, 1H, 16b), 3.85 (s, 3H, OMe), 4.43 (dd, J = 6.0, 3.2 Hz, 1H, 9), 4.72 (ddd, J = 12.8, 4.1, 4.1 Hz, 1H, 6), 4.84 (d, J = 4.1 Hz, 1H, 5), 6.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.58–6.62 (m, 1H), 6.63 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41–7.45 (m, 1H), 7.51–7.68 (m, 5H), 7.82–7.88 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 19.0, 21.1, 27.5, 32.1, 34.8, 36.6, 38.4, 43.6, 50.8, 52.8, 56.6, 91.1, 107.4, 114.3, 117.4, 119.2, 123.1, 126.2, 127.0 (\times 2), 128.9, 129.2 (\times 2), 132.65, 132.72, 140.3, 141.9, 144.0, 144.1, 147.0, 166.8.

HR-MS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₃₁H₃₂N₂O₆SNa, 583.1879; found, 583.1891.

(*E*)-3-(Furan-3-yl)-*N*-[(4*R*,4*aR*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-9-methoxy-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,4*a*,5,6,7,7*a*-octahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-yl]-*N*-methylacrylamide (**66**)



66

64 (16.8 mg, 0.0381 mmol) を無水ジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリエチルアミン (13.3 μ L, 0.0954 mmol) を加えた。氷冷下でトランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (7.2 mg, 0.0460 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 1.5 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (10 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 60 : 1) で精製し、標題化合物 **66** (19.8 mg, 93%) を白色固体として得た。

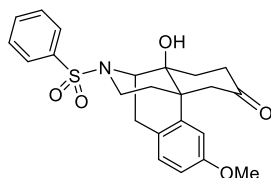
IR (film): 1652, 1606, 1157 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.94–1.16 (m, 1H), 1.52–1.90 (m, 5H), 2.11 (ddd, J = 12.8, 3.7, 3.7 Hz, 1H, 14), 2.52 (d, J = 18.8 Hz, 1H, 10b), 2.71–2.85 (m, 2H, 10a,16), 2.95 (s, 2.1H, NMe), 3.12 (s, 0.9H, NMe), 3.61–3.86 (m, 2H, 16,6), 3.78 (s, 2.1H, OMe), 3.83 (s, 0.9H, OMe), 4.38–4.47 (m, 1H, 9), 4.48 (d, J = 8.2 Hz, 0.7H, 5), 4.88 (d, J = 8.2 Hz, 0.3H, 5), 6.36 (d, J = 15.6 Hz, 0.7H), 6.40–6.46 (m, 0.7H), 6.48–6.62 (m, 1.6H), 6.71 (d, J = 8.2 Hz, 0.3H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 0.7H), 7.34–7.39 (m, 0.7H), 7.39–7.44 (m, 0.3H), 7.43–7.67 (m, 5H), 7.80–7.90 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.3, 24.4, 25.6, 27.2, 27.4, 27.5, 28.5, 34.7, 39.45, 39.50, 42.1, 43.47, 43.54, 52.8, 53.0, 56.8, 57.0, 57.8, 89.5, 89.7, 107.4, 107.6, 115.0, 115.2, 118.0, 118.1, 119.4, 120.1, 123.0, 123.2, 124.9, 125.1, 126.9, 128.6, 128.7, 129.2, 132.2, 132.4, 132.5, 132.6, 140.5, 140.6, 143.3, 143.6, 143.8, 143.9, 144.1, 166.8, 167.6.

HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$, 583.1879; found, 583.1876.

(4*bR*,8*aS*,9*R*)-8*a*-Hydroxy-3-methoxy-11-(phenylsulfonyl)-8,8*a*,9,10-tetrahydro-5*H*-9,4*b*-
(epiminoethano)phenanthren-6(7*H*)-one (**67**)



67

39 (3.60 g, 10.9 mmol) を 1 M 塩酸 (50 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、60 °C で 3.5 時間攪拌した。放冷後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (70 mL) を加え、クロロホルム / 2-プロパノール (3 : 1) 混液 (100 mL × 2, 50 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を無水ジクロロメタン (60 mL) に溶解し、トリエチルアミン (4.6 mL, 33.0 mmol) を加えた。氷冷下で塩化ベンゼンスルホニル (2.1 mL, 16.4 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) を加え、クロロホルム (40, 100, 50 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 → 1 : 2) で精製後、クロロホルム / 酢酸エチル / *n*-ヘキサンから再結晶を行い、標題化合物 **67** (3.58 g, 77%) を白色プリズム晶として得た。

m.p.: 194–196 °C

IR (KBr): 3444, 1713, 1160 cm⁻¹.

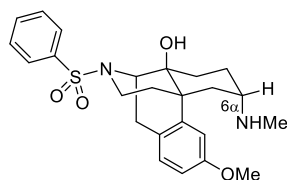
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23–1.32 (m, 1H), 1.75–1.90 (m, 2H), 2.13 (dddd, *J* = 14.7, 4.6, 2.3, 2.3 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 5.5 Hz, 1H), 2.43 (d, *J* = 18.8, Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H), 2.75–2.86 (m, 2H), 2.94 (dd, *J* = 18.8, 6.4 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.66–3.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.52–7.61 (m, 2H), 7.61–7.69 (m, 1H), 7.81–7.88 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30.1, 31.5, 35.8, 37.3, 38.1, 45.1, 45.8, 55.2, 56.7, 68.9, 111.2, 113.0, 125.2, 127.1 (×2), 128.5, 129.4 (×2), 133.0, 139.0, 139.5, 158.7, 208.8.

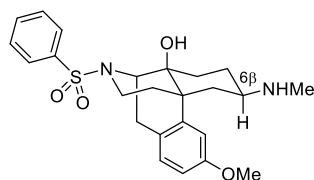
HR-MS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₃H₂₅NO₅SNa, 450.1351; found, 450.1342.

(4*bR*,6*S*,8*aS*,9*R*)-3-Methoxy-6-(methylamino)-11-(phenylsulfonyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-8*aH*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-8*a*-ol (**68**, 6*α*)

(4*bR*,6*R*,8*aS*,9*R*)-3-Methoxy-6-(methylamino)-11-(phenylsulfonyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-8*aH*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-8*a*-ol (**69**, 6*β*)



68



69

67 (1.00 g, 2.34 mmol) をメタノール (70 mL) に溶解し、メチルアミン塩酸塩 (3.16 g, 46.8 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (370 mg, 5.89 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 28 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) および水 (35 mL) を加え、クロロホルム / 2-プロパノール (3 : 1) 混液 (100 mL × 2, 60 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (60 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 100 : 1 → 10 : 1) および分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : トルエン : テトラヒドロフラン : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 10 : 10 : 5 : 2) で精製し、標題化合物 **68** (378 mg, 37%) と **69** (625 mg, 60%) をそれぞれ白色アモルファスとして得た。

68 (6*α*)

IR (film): 3408, 1164 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.11–1.18 (m, 1H, 15*a*), 1.33–1.41 (m, 1H), 1.54–1.77 (m, 2H), 1.98–2.15 (m, 3H), 2.24 (s, 3H, NMe), 2.32–2.39 (m, 1H, 5), 2.46 (d, J = 18.3, Hz, 1H, 10*b*), 2.50 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.7 Hz, 1H, 16*a*), 2.58 (d, J = 0.9 Hz, 1H, OH), 2.80–2.85 (m, 1H, 6), 3.04 (dd, J = 18.3, 5.5 Hz, 1H, 10*a*), 3.54–3.61 (m, 1H, 16*b*), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 9), 6.66 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H, 2), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 1), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H, 4), 7.46–7.65 (m, 3H), 7.75–7.86 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 23.9, 26.7, 30.6, 32.1, 34.3, 36.4, 38.9, 40.0, 55.0, 55.3, 57.8, 69.1, 111.5, 112.5, 125.7, 127.0 ($\times 2$), 128.9, 129.3 ($\times 2$), 132.8, 139.9, 141.5, 158.0.

HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 443.2005; found, 443.1996.

69 (6β)

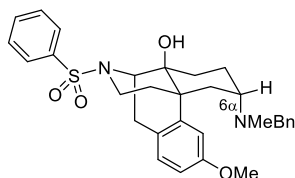
IR (film): 3315, 1160 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.13–1.21 (m, 1H, 15a), 1.40–1.78 (m, 5H), 2.08 (ddd, J = 12.8, 12.8, 5.0 Hz, 1H, 15b), 2.20–2.27 (m, 1H), 2.33–2.47 (m, 1H, 6), 2.42 (s, 3H, NMe), 2.48 (d, J = 17.9 Hz, 1H, 10b), 2.62 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H, 16a), 2.56–2.68 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 17.9, 6.0 Hz, 1H, 10a), 3.56–3.64 (m, 1H, 16b), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.03 (d, J = 6.0 Hz, 1H, 9), 6.66 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H, 2), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 1), 6.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H, 4), 7.47–7.65 (m, 3H), 7.76–7.88 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 27.5, 30.5, 30.6, 32.8, 35.6, 35.9, 38.7, 41.6, 53.5, 55.2, 57.2, 68.9, 110.6, 112.1, 126.1, 127.0 ($\times 2$), 128.6, 129.3 ($\times 2$), 132.8, 139.8, 140.8, 158.7.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 443.2005; found, 443.1993.

(4*bR*,6*S*,8*aS*,9*R*)-6-[Benzyl(methyl)amino]-3-methoxy-11-(phenylsulfonyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-8*aH*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-8*a*-ol (**70**)



70

68 (122 mg, 0.276 mmol) を無水 *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (190 mg, 1.37 mmol) および臭化ベンジル (98.0 μ L, 0.825 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水 (10 mL) を加え、酢酸エチル (50, 30, 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮し、トルエン共沸を3回行った。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 (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 100 : 1 \rightarrow 5 : 1) で精製し、標題化合物 **70** (87.0 mg, 59%) を白色アモルファスとして得た。

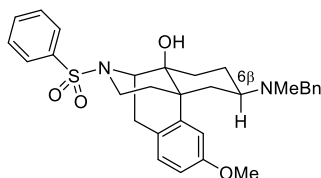
IR (film): 3550, 1163 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.16–1.23 (m, 1H), 1.30–1.40 (m, 1H), 1.70–1.85 (m, 2H), 1.90–2.00 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 2.02–2.15 (m, 2H), 2.43–2.57 (m, 2H), 2.48 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 2.62–2.71 (m, 2H), 3.08 (dd, J = 17.9, 5.5 Hz, 1H), 3.14 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.53–3.67 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 4.00 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.52–6.61 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.02–7.13 (m, 3H), 7.49–7.57 (m, 2H), 7.58–7.64 (m, 1H), 7.78–7.85 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 22.8, 28.2, 30.8, 32.5, 37.0, 39.4, 40.6 (\times 2), 55.1, 58.0, 58.1, 59.2, 69.7, 111.9, 112.3, 125.0, 126.3, 127.2 (\times 2), 127.9 (\times 2), 128.1 (\times 2), 128.4, 129.4 (\times 2), 132.9, 140.1, 140.6, 143.1, 158.0.

HR-MS (ESI): m/z [M + H]⁺ calcd for C₃₁H₃₇N₂O₄S, 533.2474; found, 533.2471.

(4*bR*,6*R*,8*aS*,9*R*)-6-[Benzyl(methyl)amino]-3-methoxy-11-(phenylsulfonyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-8*aH*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-8*a*-ol (**71**)



71

69 (62.4 mg, 0.141 mmol) を無水 *N,N*-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、炭酸カリウム (48.7 mg, 0.352 mmol) および臭化ベンジル (18.4 μl, 0.155 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水 (5 mL) を加え、クロロホルム (20 mL, 10 mL×2) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮し、トルエン共沸を 3 回行った。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、標題化合物 **71** (68.3 mg, 91%) を白色固体として得た。

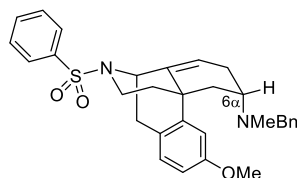
IR (film): 3550, 1162 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.14–1.22 (m, 1H), 1.39–1.50 (m, 1H), 1.54–1.64 (m, 2H), 1.88–2.18 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.47 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.55–2.67 (m, 3H), 2.94 (dd, *J* = 18.3, 6.0 Hz, 1H), 3.53–3.65 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.16–7.22 (m, 1H), 7.23–7.32 (m, 4H), 7.50–7.56 (m, 2H), 7.58–7.64 (m, 1H), 7.79–7.86 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.1, 30.4, 31.1, 31.5, 35.9, 37.3, 38.7, 42.0, 55.2, 57.2, 57.3, 58.0, 69.1, 110.7, 111.9, 126.1, 126.7, 127.1 (×2), 128.1 (×2), 128.5, 128.7 (×2), 129.3 (×2), 132.8, 139.8, 140.2, 141.0, 158.7.

HR-MS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₃₁H₃₇N₂O₄S, 533.2474; found, 533.2458.

(4b*R*, 6*S*, 9*R*)-*N*-Benzyl-3-methoxy-*N*-methyl-11-(phenylsulfonyl)-6,7,9,10-tetrahydro-5*H*-9,4b-(epiminoethano)phenanthren-6-amine (**72**)



72

70 (87.0 mg, 0.163 mmol) を無水ジクロロメタン (2 mL) に溶解し、無水ピリジン (1 mL) を加えた。氷冷下で塩化チオニル (59.4 μ L, 0.814 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL)、炭酸カリウム (100 mg) および水 (10 mL) を加え、クロロホルム (20, 15, 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。トルエンで 3 回、クロロホルムで 2 回共沸した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー(クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、標題化合物 **72** (66.5 mg, 79%) を白色アモルファスとして得た。

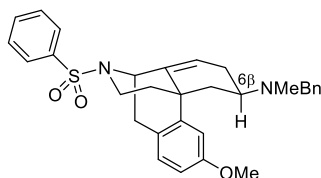
IR (film): 1160 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20–1.28 (m, 1H), 1.74 (ddd, J = 12.8, 12.8, 5.0 Hz, 1H), 1.88 (dd, J = 12.8, 12.8 Hz, 1H), 1.94–2.01 (m, 2H), 2.17–2.25 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.47–2.57 (m, 1H), 2.94 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.93–3.04 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 17.4, 6.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.67–3.75 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 4.1, 4.1 Hz, 1H), 6.66–6.73 (m, 2H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26–7.37 (m, 5H), 7.37–7.44 (m, 2H), 7.46–7.52 (m, 1H), 7.76–7.82 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.8, 36.0, 37.3, 37.4, 39.3, 39.7, 40.5, 55.3, 55.7, 55.8, 57.9, 110.7, 111.6, 120.2, 126.99, 127.0, 127.3 ($\times 2$), 128.3 ($\times 2$), 128.5, 128.68 ($\times 2$), 128.7 ($\times 2$), 132.3, 135.0, 139.7, 140.6, 144.0, 158.6.

HR-MS (ESI): m/z [M + H]⁺ calcd for C₃₁H₃₅N₂O₃S, 515.2368; found, 515.2355.

(4*bR*, 6*R*, 9*R*)-*N*-Benzyl-3-methoxy-*N*-methyl-11-(phenylsulfonyl)-6,7,9,10-tetrahydro-5*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-6-amine (**73**)



73

71 (64.1 mg, 0.120 mmol) を無水ジクロロメタン (2 mL) に溶解し、無水ピリジン (1 mL) を加えた。氷冷下で塩化チオニル (43.8 μL, 0.600 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、クロロホルム (10 mL, 5 mL×2) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。トルエンで 3 回、クロロホルムで 2 回共沸した。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 (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 → 20 : 1) で精製し、標題化合物 **73** (56.1 mg, 91%) を白色アモルファスとして得た。

IR (film): 1162 cm⁻¹.

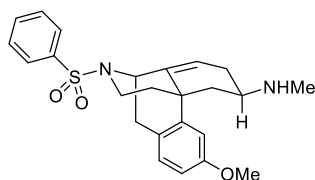
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.37 (dd, *J* = 12.8, 12.8 Hz, 1H), 1.45–1.56 (m, 2H), 2.06–2.21 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.48–2.58 (m, 1H), 2.66 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.85 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 2.86–2.98 (m, 1H), 3.08 (dd, *J* = 17.4, 6.4 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.56–3.66 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.74 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.59–5.64 (m, 1H), 6.64–6.70 (m, 1H), 6.81–6.86 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.16–7.33 (m, 5H), 7.45–7.53 (m, 2H), 7.54–7.61 (m, 1H), 7.80–7.88 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 28.2, 36.0, 37.3, 37.6, 39.4, 40.0, 40.9, 54.8, 55.2, 55.6, 58.1, 108.8, 111.6, 119.1, 126.8, 127.3 (×2), 128.1 (×2), 128.6, 128.7 (×2), 128.9 (×2), 129.0, 132.4, 136.1, 139.8, 140.6, 142.2, 158.6.

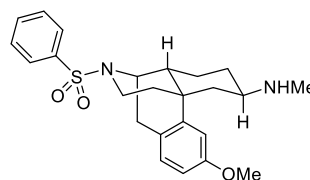
HR-MS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₃₁H₃₅N₂O₃S, 515.2368; found, 515.2360.

(4*bR*,6*R*,9*R*)-3-Methoxy-*N*-methyl-11-(phenylsulfonyl)-6,7,9,10-tetrahydro-5*H*-9,4*b*-
(epiminoethano)phenanthren-6-amine (**74**)

(4*bS*,6*R*,8*aR*,9*R*)-3-Methoxy-*N*-methyl-11-(phenylsulfonyl)-6,7,8,8*a*,9,10-hexahydro-5*H*-9,4*b*-
(epiminoethano)phenanthren-6-amine (**75**)



74



75

73 (56.1 mg, 0.109 mmol) をメタノール (4 mL) およびテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解し、Pd/C (Degussa type, Pd 5%, 含水) (54.2 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 20 : 1) で精製し、標題化合物 **74** (10.7 mg, 23%) および **75** (32.4 mg, 70%) をそれぞれ白色固体として得た。

74

IR (film): 1162 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.24 (dd, J = 12.8, 11.9 Hz, 1H, 5b), 1.40–1.49 (m, 2H, 15), 1.81 (ddd, J = 16.9, 10.1, 1.8 Hz, 1H, 7b), 2.11 (brs, 1H, NH), 2.25 (dddd, J = 16.9, 5.5, 5.5, 1.8 Hz, 1H, 7a), 2.38–2.48 (m, 1H, 6), 2.41 (s, 3H, NMe), 2.57–2.65 (m, 1H, 5a), 2.86–2.99 (m, 1H, 16a), 2.90 (d, J = 17.9 Hz, 1H, 10b), 3.11 (dd, J = 17.9, 6.4 Hz, 1H, 10a), 3.57–3.65 (m, 1H, 16b), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H, 9), 5.57 (dd, J = 5.5, 1.8 Hz, 1H, 8), 6.69 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H, 2), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H, 4), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 1), 7.46–7.52 (m, 2H), 7.53–7.59 (m, 1H), 7.80–7.86 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 32.2, 33.2, 37.8, 39.3, 39.4, 39.7, 40.5, 51.9, 54.9, 55.3, 108.8, 111.6, 118.1, 127.3 ($\times 2$), 128.5, 128.9 ($\times 2$), 129.1, 132.4, 136.3, 140.5, 142.3, 158.6.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 425.1899; found, 425.1901.

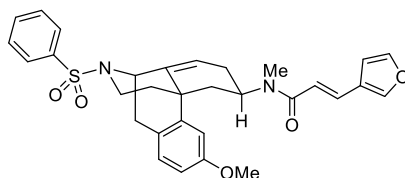
IR (film): 1157 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.02–1.19 (m, 3H, 5,8,7), 1.37–1.44 (m, 1H, 15a), 1.50–1.72 (m, 3H, 8,15b,14), 1.84–2.10 (m, 2H, 7,NH), 2.32–2.46 (m, 1H, 6), 2.41 (s, 3H, NMe), 2.46 (d, J = 18.3 Hz, 1H, 10b), 2.54–2.61 (m, 1H, 5), 2.66 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H, 16a), 2.90 (dd, J = 18.3, 6.0 Hz, 1H, 10a), 3.58–3.65 (m, 1H, 16b), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.18–4.23 (m, 1H, 9), 6.66 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H, 2), 6.79–6.85 (m, 2H, 1,4), 7.46–7.54 (m, 2H), 7.55–7.61 (m, 1H), 7.78–7.85 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 25.2, 29.8, 32.5, 33.2, 37.4, 39.1, 41.2, 42.5, 43.9, 51.6, 53.9, 55.2, 110.7, 111.6, 126.9 ($\times 2$), 127.3, 128.9, 129.1 ($\times 2$), 132.4, 139.6, 140.8, 158.6.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 427.2055; found, 427.2048.

(*E*)-3-(Furan-3-yl)-*N*-[(4*bR*,6*R*,9*R*)-3-methoxy-11-(phenylsulfonyl)-6,7,9,10-tetrahydro-5*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-6-yl]-*N*-methylacrylamide (**76**)



76

74 (10.7 mg, 0.0252 mmol) を無水ジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリエチルアミン (8.8 μ L, 0.0631 mmol) を加えた。氷冷下、トランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (4.7 mg, 0.0300 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (10 mL) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 1) で精製し、標題化合物 **76** (10.2 mg, 74%) を白色固体として得た。

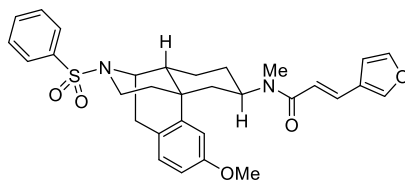
IR (film): 1651, 1608, 1161 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.48–1.83 (m, 3H), 1.97–2.26 (m, 1.3H), 2.33–2.53 (m, 1.7H), 2.74–3.22 (m, 6H, NMe, 10, 16), 3.57–3.80 (m, 1.9H, OMe, 16), 3.62 (s, 2.1H, OMe), 3.81–3.94 (m, 0.7H, 6), 4.33–4.48 (m, 0.3H, 6), 4.71–4.84 (m, 0.3H, 9), 4.79 (d, J = 5.5 Hz, 0.7H, 9), 5.59–5.69 (m, 1H, 8), 6.04–6.14 (m, 0.7H), 6.24 (d, J = 15.1 Hz, 0.7H), 6.48–7.00 (m, 3.6H), 7.28–7.35 (m, 0.7H), 7.38–7.67 (m, 5.3H), 7.78–7.90 (m, 2H);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 27.8, 28.0, 29.6, 30.3, 37.4, 37.5, 38.7, 39.2, 39.3, 40.2, 40.3, 41.1, 47.3, 50.0, 54.5, 54.8, 55.2, 107.3, 107.9, 109.1, 111.6, 112.3, 117.1, 117.75, 117.8, 118.2, 122.9, 127.2, 128.4, 128.7, 129.0, 129.6, 132.5, 132.6, 136.2, 136.6, 140.4, 141.3, 141.5, 143.6, 143.7, 143.9, 144.1, 158.6, 166.4, 166.7.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$, 567.1930; found, 567.1917.

(*E*)-3-(Furan-3-yl)-*N*-[(4*bS*,6*R*,8*aR*,9*R*)-3-methoxy-11-(phenylsulfonyl)-6,7,8,8*a*,9,10-hexahydro-5*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-6-yl]-*N*-methylacrylamide (**77**)



77

75 (32.4 mg, 0.0760 mmol) を無水ジクロロメタン (2 mL) に溶解し、トリエチルアミン (26.5 μ L, 0.190 mmol) を加えた。氷冷下、トランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (14.3 mg, 0.0913 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (15 mL) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、標題化合物 **77** (33.2 mg, 80%) を白色アモルファスとして得た。

IR (film): 1651, 1608, 1156 cm^{-1} .

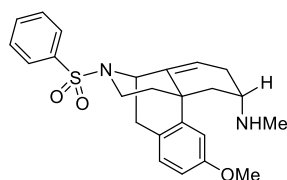
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.17–1.35 (m, 1.3H), 1.38–2.10 (m, 6.7H), 2.29–2.42 (m, 1.3H), 2.46 (d, *J* = 18.3 Hz, 0.7H), 2.58–2.72 (m, 1H), 2.80–3.05 (m, 1H), 2.92 (s, 2.1H, NMe), 2.99 (s, 0.9H, NMe), 3.56–3.95 (m, 1.7H, 6,16), 3.66 (s, 2.1H, OMe), 3.83 (s, 0.9H, OMe), 4.14–4.30 (m, 1H, 9), 4.37–4.53 (m, 0.3H, 6), 6.33–6.48 (m, 1.3H), 6.50–6.62 (m, 0.7H), 6.62–6.93 (m, 2.7H), 6.93–7.01 (m, 0.3H), 7.34–7.45 (m, 1H), 7.47–7.66 (m, 5H), 7.78–7.88 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 25.4, 25.5, 27.7, 29.1, 29.5, 29.6, 29.9, 30.4, 38.1, 38.9, 39.1, 40.6, 41.1, 41.3, 43.3, 43.9, 48.8, 51.3, 51.6, 52.0, 54.7, 55.3, 107.4, 107.6, 110.0, 110.4, 111.7, 112.7, 116.8, 118.1, 123.0, 123.1, 126.8, 126.9, 127.5, 128.6, 129.1, 129.6, 132.3, 132.4, 132.5, 132.8, 138.6, 139.0, 140.6, 140.7, 143.7, 143.8, 144.0, 158.7, 158.9, 166.3, 166.4.

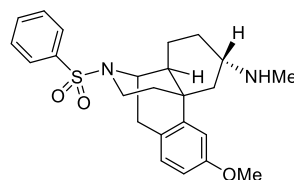
HR-MS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₃₁H₃₄N₂O₅SNa, 569.2086; found, 569.2080.

(4*bR*,6*S*,9*R*)-3-Methoxy-*N*-methyl-11-(phenylsulfonyl)-6,7,9,10-tetrahydro-5*H*-9,4*b*-
(epiminoethano)phenanthren-6-amine (**78**)

(4*bS*,6*S*,8*aS*,9*R*)-3-Methoxy-*N*-methyl-11-(phenylsulfonyl)-6,7,8,8*a*,9,10-hexahydro-5*H*-9,4*b*-
(epiminoethano)phenanthren-6-amine (**79**)



78



79

72 (75.7 mg, 0.147 mmol) をテトラヒドロフラン (1.5 mL) に溶解し、メタノール (3 mL) および Pd/C (type STD, Pd 5%, 含水) (100 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 20 : 1) で精製し、標題化合物 **78** (37.3 mg, 60%) および **79** (14.1 mg, 22%) をそれぞれ白色アモルファスとして得た。

78

IR (film): 3434, 1161 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.24–1.30 (m, 1H, 15a), 1.60–1.71 (m, 2H), 1.80 (ddd, J = 12.8, 12.8, 5.0 Hz, 1H, 15b), 2.16–2.28 (m, 2H), 2.32–2.42 (m, 1H), 2.44 (s, 3H, NMe), 2.91 (d, J = 17.9 Hz, 1H, 10b), 2.92–3.03 (m, 1H, 16a), 3.14 (dd, J = 17.9, 6.0 Hz, 1H, 10a), 3.66–3.74 (m, 1H, 16b), 3.75 (s, 3H, OMe), 4.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H, 9), 5.56 (dd, J = 6.4, 1.8 Hz, 1H, 8), 6.66–6.72 (m, 2H, 2,4), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H, 1), 7.46–7.53 (m, 2H), 7.54–7.60 (m, 1H), 7.80–7.86 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 31.4, 33.4, 35.8, 38.8, 40.2, 40.4, 41.5, 52.7, 55.2, 55.6, 110.3, 111.8, 119.2, 127.0, 127.3 ($\times 2$), 128.4, 128.8 ($\times 2$), 132.3, 135.5, 140.6, 143.6, 158.5.

HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 425.1899; found, 425.1900.

79

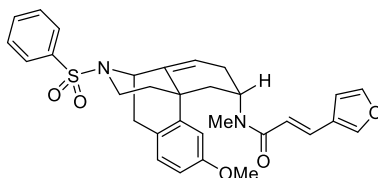
IR (film): 3320, 1163 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.96–1.09 (m, 1H, 7), 1.09–1.17 (m, 1H, 15a), 1.21–1.31 (m, 2H, 5, NH), 1.59–1.69 (m, 2H, 8, 14), 1.83–1.97 (m, 1H, 8), 2.09–2.18 (m, 1H, 7), 2.32 (ddd, J = 12.8, 12.8, 5.5 Hz, 1H, 15b), 2.41–2.48 (m, 1H, 5), 2.45 (d, J = 17.9 Hz, 1H, 10b), 2.50 (s, 3H, NMe), 2.61 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H, 16a), 2.70 (dddd, J = 11.5, 11.5, 4.1, 4.1 Hz, 1H, 6), 2.96 (dd, J = 17.9, 6.0 Hz, 1H, 10a), 3.58–3.67 (m, 1H, 16b), 3.75 (s, 3H, OMe), 4.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H, 9), 6.65 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H, 2), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H, 4), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 1), 7.47–7.54 (m, 2H), 7.54–7.61 (m, 1H), 7.77–7.83 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.8, 31.9, 32.1, 33.3, 33.7, 35.6, 39.2, 40.8, 42.9, 52.3, 54.5, 55.2, 109.6, 111.7, 126.9 ($\times 2$), 127.2, 128.6, 129.1 ($\times 2$), 132.3, 140.7, 145.0, 158.2.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 427.2055; found, 427.2053.

(*E*)-3-(Furan-3-yl)-*N*-[(4*bR*,6*S*,9*R*)-3-methoxy-11-(phenylsulfonyl)-6,7,9,10-tetrahydro-5*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-6-yl]-*N*-methylacrylamide (**80**)



80

アルゴン雰囲気下、**78** (12.0 mg, 0.0283 mmol) を無水ジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリエチルアミン (9.9 μ L, 0.0710 mmol) を加えた。氷冷下、トランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (5.3 mg, 0.0339 mmol) を加え、室温で 14.5 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (10 mL) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1/9) = 50:1) で精製し、標題化合物 **80** (12.8 mg, 83%) を白色アモルファスとして得た。

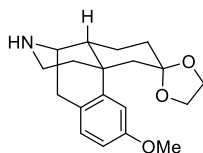
IR (film): 1652, 1607, 1159 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.32–1.47 (m, 1H), 1.87–2.37 (m, 5H), 2.82–3.21 (m, 3H), 2.89 (s, 0.9H, NMe), 2.94 (s, 2.1H, NMe), 3.64–3.95 (m, 1.3H, 6,16), 3.76 (s, 3H, OMe), 4.62–4.82 (m, 1.7H, 6,9), 5.54 (d, J = 5.0 Hz, 0.7H, 8), 5.65 (d, J = 5.0 Hz, 0.3H, 8), 6.44 (d, J = 16.0 Hz, 0.3H), 6.54–6.66 (m, 2.7H), 6.71 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H, 2), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 0.3H, 1), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 0.7H, 1), 7.40–7.69 (m, 6H), 7.80–7.88 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 27.3, 27.7, 28.7, 29.7, 35.3, 36.2, 38.0, 39.3, 39.9, 40.1, 40.4, 40.5, 46.7, 50.6, 55.2, 55.5, 55.54, 107.4, 110.3, 110.5, 111.8, 112.1, 117.1, 117.6, 118.9, 119.1, 123.0, 126.7, 127.0, 127.2, 128.6, 129.0, 132.5, 132.6, 132.8, 135.4, 135.5, 140.2, 140.5, 142.7, 143.4, 144.0, 144.1, 144.3, 158.6, 158.7, 166.5, 166.7.

HR-MS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₃₁H₃₂N₂O₅SNa, 567.1930; found, 567.1920.

(4b'S,8a'R,9'R)-3'-Methoxy-8',8a',9',10'-tetrahydro-5'H,7'H-spiro[[1,3]dioxolane-2,6'-[9,4b](epiminoethano)phenanthrene] (**83**)



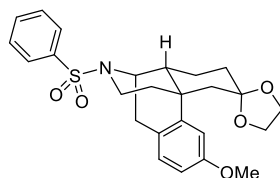
83

82 (234 mg, 0.478 mmol) を酢酸 (6 mL) に溶解し、亜鉛粉末 (187 mg, 2.86 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 21 時間攪拌した。反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮した。氷冷下で濃縮残渣にアンモニア水 (10 mL) を加え、クロロホルム (20, 15, 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1/9) = 100 : 1 → 20 : 1 → 10 : 1 → 5 : 1) で精製し、標題化合物 **83** (150 mg, 100%) を白色油状物質として得た。

スペクトルデータは既存のものとは一致した。

Ida, Y.; Nemoto, T.; Hirayama, S.; Fujii, H.; Osa, Y.; Imai, M.; Nakamura, T.; Kanemasa, T.; Kato, A.; Nagase, H. Synthesis of quinolinomorphinan-4-ol derivatives as δ opioid receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 949–961.

(4b'S,8a'R,9'R)-3'-Methoxy-11'-(phenylsulfonyl)-8',8a',9',10'-tetrahydro-5'H,7'H-spiro[[1,3]dioxolane-2,6'-[9,4b](epiminoethano)phenanthrene] (**84**)



84

83 (146 mg, 0.463 mmol) を無水ジクロロメタン (6 mL) に溶解し、トリエチルアミン (162 μ L, 1.16 mmol) を加えた。氷冷下、塩化ベンゼンスルホン (71.3 μ L, 0.557 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (20 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄した。有機層を飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 \rightarrow 2 : 1) で精製し、標題化合物 **84** (197 mg, 93%) を白色アモルファスとして得た。

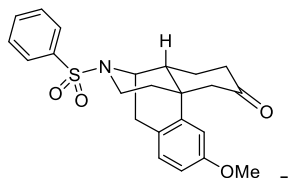
IR (film): 1157 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.30–1.44 (m, 2H), 1.50 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.50–1.65 (m, 3H), 1.66–1.78 (m, 2H), 2.44 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.51–2.58 (m, 1H), 2.60 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 18.3, 5.5 Hz, 1H), 3.55–3.63 (m, 1H), 3.70–3.96 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 4.21–4.25 (m, 1H), 6.65 (dd, *J* = 8.2, 2.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.47–7.53 (m, 2H), 7.55–7.61 (m, 1H), 7.78–7.84 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 24.5, 29.7, 35.3, 37.9, 39.0, 42.1, 42.8, 43.6, 51.7, 55.2, 63.8, 64.4, 108.2, 111.5, 112.4, 126.4, 126.9 ($\times 2$), 128.7, 129.1 ($\times 2$), 132.4, 138.9, 140.8, 157.5.

HR-MS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₅H₂₉NO₅SNa, 478.1664; found, 478.1668.

(4*bS*,8*aR*,9*R*)-3-Methoxy-11-(phenylsulfonyl)-8,8*a*,9,10-tetrahydro-5*H*-9,4*b*-
(epiminoethano)phenanthren-6(7*H*)-one (**85**)



85

84 (172 mg, 0.378 mmol) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、2M 塩酸 (4 mL) を加え、アルゴン雰囲気下室温で9時間加熱還流した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、濃縮残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL)、炭酸カリウム (1 g) および水 (5 mL) を加え、クロロホルム (20, 15, 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 → 3 : 2) で精製し、標題化合物 **85** (148 mg, 95%) を白色アモルファスとして得た。

IR (film): 1712, 1155 cm^{-1} .

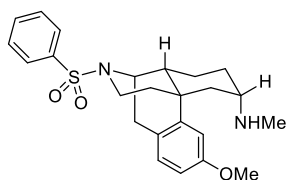
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.40–1.57 (m, 2H), 1.80–1.94 (m, 2H), 2.20–2.30 (m, 2H), 2.31–2.43 (m, 2H), 2.42 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 2.67 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 18.8, 6.4 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.2, 1.8 Hz, 1H), 3.63–3.71 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.35 (dd, J = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50–7.57 (m, 2H), 7.58–7.64 (m, 1H), 7.81–7.87 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 26.2, 29.4, 38.4, 40.7, 41.2, 41.3, 43.0, 51.0, 51.1, 55.2, 111.4, 112.8, 126.3, 126.9 ($\times 2$), 128.9, 129.2 ($\times 2$), 132.6, 137.1, 140.5, 158.6, 207.9.

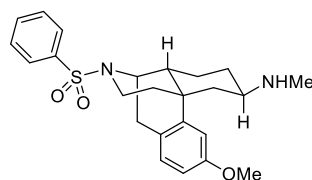
HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{SNa}$, 434.1402; found, 434.1403.

(4b*S*,6*S*,8a*R*,9*R*)-3-Methoxy-*N*-methyl-11-(phenylsulfonyl)-6,7,8,8a,9,10-hexahydro-5*H*-9,4b-(epiminoethano)phenanthren-6-amine (**86**)

(4b*S*,6*R*,8a*R*,9*R*)-3-Methoxy-*N*-methyl-11-(phenylsulfonyl)-6,7,8,8a,9,10-hexahydro-5*H*-9,4b-(epiminoethano)phenanthren-6-amine (**75**)



86



75

85 (50.0 mg, 0.122 mmol) をメタノール (4 mL) に溶解し、メチルアミン塩酸塩 (82.4 mg, 1.22 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (23.1 mg, 0.367 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、50 °Cで4.5時間攪拌した。放冷後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) および水 (5 mL) を加え、クロロホルム (15, 10, 5 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 20 : 1) で精製し、標題化合物 **86** (15.4 mg, 30%) および標題化合物 **75** (34.6 mg, 67%) をそれぞれ白色固体として得た。

また、**85** (50.0 mg, 0.122 mmol) を1,2-ジクロロエタン (4 mL) に溶解し、メチルアミン塩酸塩 (82.4 mg, 1.22 mmol)、トリエチルアミン (17.0 μ L, 0.122 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (77.6 mg, 0.366 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で4.5時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) を加え、クロロホルム (15, 10, 5 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取 TLC (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 : 9) = 20 : 1) で精製し、標題化合物 **86** (47.0 mg, 91%) を白色アモルファスとして得た。

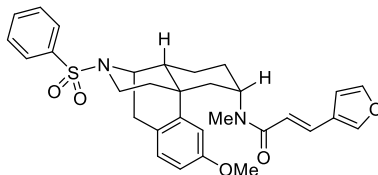
IR (film): 1162 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.20–1.53 (m, 5H), 1.55 (ddd, J = 12.8, 12.8, 5.0 Hz, 1H, 15b), 1.71 (ddd, J = 11.9, 3.2, 3.2 Hz, 1H, 14), 1.85–1.92 (m, 1H, 7), 2.22 (s, 3H, NMe), 2.43 (d, J = 17.9, Hz, 1H, 10b), 2.54 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H, 16a), 2.65–2.73 (m, 1H, 5), 2.79–2.84 (m, 1H, 6), 2.96 (dd, J = 17.9, 5.5 Hz, 1H, 10a), 3.54–3.62 (m, 1H, 16b), 3.77 (s, 3H, OMe), 4.14–4.21 (m, 1H, 9), 6.66 (dd, J = 8.2, 2.8 Hz, 1H, 2), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 1), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H, 4), 7.47–7.53 (m, 2H), 7.54–7.61 (m, 1H), 7.78–7.83 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.3, 29.4, 29.9, 34.2, 36.1, 37.7, 39.3, 42.5, 44.6, 52.0, 54.9, 55.2, 111.5, 112.3, 126.9 ($\times 3$), 129.1 ($\times 2$), 129.4, 132.3, 139.9, 140.8, 158.0.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 427.2055; found, 427.2066.

(*E*)-3-(Furan-3-yl)-*N*-[(4*bS*,6*S*,8*aR*,9*R*)-3-methoxy-11-(phenylsulfonyl)-6,7,8,8*a*,9,10-hexahydro-5*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-6-yl]-*N*-methylacrylamide (**87**)



87

86 (22.9 mg, 0.0537 mmol) を無水ジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリエチルアミン (18.7 μ L, 0.136 mmol) を加えた。氷冷下、トランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (10.1 mg, 0.0645 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (10 mL) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 1) で精製し、標題化合物 **87** (20.2 mg, 69%) を白色アモルファスとして得た。

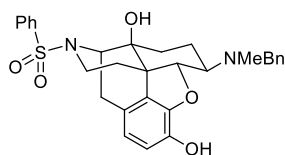
IR (film): 1651, 1606, 1157 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.30–1.90 (m, 8H), 2.21 (s, 3H, NMe), 2.50 (d, J = 18.3 Hz, 1H, 10a), 2.60 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H, 16a), 2.87–3.12 (m, 1H), 3.02 (dd, J = 18.3, 5.5 Hz, 1H, 10a), 3.48–3.79 (m, 1H, 16b), 3.57 (s, 3H, OMe), 4.20–4.27 (m, 1H, 9), 4.50–4.70 (m, 1H, 6), 6.21–6.39 (m, 0.8H), 6.51–6.71 (m, 3.2H), 6.76–6.84 (m, 1H), 7.39–7.45 (m, 1H), 7.47–7.66 (m, 5H), 7.79–7.85 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 23.2, 26.0, 29.9, 31.2, 35.7, 38.0, 39.5, 41.8, 42.8, 48.4, 51.6, 54.9, 107.4, 110.2, 113.4, 118.7, 123.2, 126.9 ($\times 2$), 127.1, 128.8, 129.1 ($\times 2$), 132.0, 132.4, 139.6, 140.7, 143.8, 144.1, 158.3, 166.9.

HR-MS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₃₁H₃₄N₂O₅SNa, 569.2086; found, 569.2082.

(4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-7-[Benzyl(methyl)amino]-3-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahydro-4*aH*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinoline-4*a*,9-diol (**89**)



89

アルゴン雰囲気下、**88** (102 mg, 0.187 mmol) を無水ジクロロメタン (5 mL) に溶解し、氷冷下で三臭化ホウ素 (1.0 M ジクロロメタン溶液, 0.56 ml, 0.560 mmol) を滴下し、1 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下でアンモニア水 (10 ml) を滴下し、30 分間攪拌後、クロロホルム (30, 25, 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3 → 1 : 5) で精製し、標題化合物 **89** (97.2 mg, 98%) を白色アモルファスとして得た。

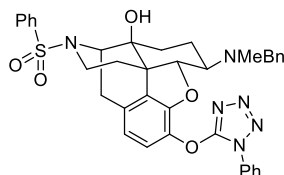
IR (film): 3443, 1160 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.20–1.32 (m, 1H), 1.50–1.62 (m, 2H), 1.60–1.70 (m, 1H), 1.93 (dddd, *J* = 12.8, 12.8, 12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.25 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 5.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.45–2.55 (m, 2H), 2.73 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 3.7 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 18.3, 5.5 Hz, 1H), 3.03 (brs, 1H), 3.52 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.64–3.72 (m, 1H), 3.78 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.18–7.24 (m, 1H), 7.25–7.32 (m, 4H), 7.51–7.58 (m, 2H), 7.59–7.66 (m, 1H), 7.80–7.86 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 17.0, 29.4 (×2), 30.2, 38.2, 39.1, 47.3, 58.5, 59.2, 62.9, 70.5, 90.6, 117.3, 119.0, 122.9, 127.0, 127.1 (×2), 128.3 (×2), 128.7 (×2), 129.4 (×2), 130.3, 133.0, 139.1, 139.7, 139.9, 142.4.

HR-MS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₃₀H₃₃N₂O₅S, 533.2110; found, 533.2090.

(4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-7-[Benzyl(methyl)amino]-9-[(1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-yl)oxy]-3-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahydro-4*aH*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-4*a*-ol (**90**)



90

89 (84.7 mg, 0.159 mmol) を無水 *N,N*-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、炭酸カリウム (55.0 mg, 0.398 mmol) および 5-クロロ-1-フェニル-1*H*-テトラゾール (34.5 mg, 0.191 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 27 時間攪拌した。反応混合物に水 (15 mL) を加え、クロロホルム / 2-プロパノール (3 : 1) 混液 (30, 25, 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。トルエンで 3 回、クロロホルムで 3 回共沸した。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 (NH-シリカゲル、*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 1 : 1) で精製し、標題化合物 **90** (84.8 mg, 79%) を白色アモルファスとして得た。

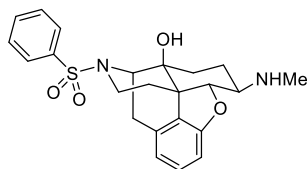
IR (film): 3492, 1160 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.34 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.54–1.64 (m, 2H), 1.65–1.77 (m, 1H), 1.92–2.07 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.29 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 5.5 Hz, 1H), 2.55–2.67 (m, 1H), 2.62 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 3.7 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 18.8, 6.0 Hz, 1H), 3.18 (brs, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.66–3.76 (m, 1H), 4.19 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.13–7.24 (m, 5H), 7.43–7.60 (m, 5H), 7.61–7.67 (m, 1H), 7.79–7.89 (m, 4H).

¹³C NMR (400 MHz, Benzene-*d*₆): δ = 19.3, 29.3, 30.1, 30.4, 37.7, 38.9, 47.4, 58.8, 59.1, 64.5, 70.3, 92.6, 119.2, 121.7, 122.4 (×2), 127.1, 127.4 (×2), 128.4 (×2), 128.8 (×2), 129.0, 129.2 (×2), 129.6 (×2), 130.7, 132.5, 133.1, 133.6, 137.4, 140.4, 141.0, 146.8, 160.2.

HR-MS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₃₇H₃₇N₆O₅S, 677.2546; found, 677.2534.

(4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-7-(Methylamino)-3-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahydro-4*aH*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-4*a*-ol (**91**)



91

90 (72.3 mg, 0.107 mmol) を酢酸 (5 mL) に溶解し、Pd/C (type STD, Pd 5%, 含水) (81.0 mg) を加え、水素雰囲気下、70 °Cで 23.5 時間攪拌した。放冷後、反応混合物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下にて濃縮した。濃縮残渣にアンモニア水 (20 mL) を加え、クロロホルム / 2-プロパノール (3 : 1) 混液 (50, 40, 30 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 10 : 1) で精製し、標題化合物 **91** (33.6 mg, 74%) を白色アモルファスとして得た。

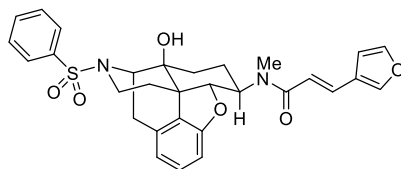
IR (film): 3497, 1160 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.28–1.39 (m, 1H), 1.45–1.59 (m, 2H), 1.62–1.77 (m, 2H), 2.31 (ddd, J = 12.8, 12.8, 5.5 Hz, 1H), 2.42–2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.67 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.7 Hz, 1H), 2.79 (brs, 1H), 2.95 (dd, J = 18.8, 6.0 Hz, 1H), 3.58–3.68 (m, 1H), 4.23 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50–7.64 (m, 2H), 7.58–7.64 (m, 1H), 7.85–7.90 (m, 2H).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 21.8, 29.4, 30.1, 30.7, 33.7, 38.8, 45.9, 58.5, 59.7, 70.0, 92.4, 108.1, 118.1, 127.1 ($\times 2$), 129.0, 129.15, 129.21 ($\times 2$), 132.3, 132.7, 140.0, 157.2.

HR-MS (ESI) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$, 427.1692; found, 427.1683.

(*E*)-3-(Furan-3-yl)-*N*-[(4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-4*a*-hydroxy-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,4*a*,5,6,7,7*a*-octahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-yl]-*N*-methylacrylamide (**92**)



92

化合物 **91** (33.6 mg, 0.0788 mmol) を無水ジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリエチルアミン (28.0 μ L, 0.201 mmol) を加えた。氷冷下でトランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (14.9 mg, 0.0952 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、クロロホルム (10, 5, 3 mL) で抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、標題化合物 **92** (29.1 mg, 68%) を淡黄色固体として得た。

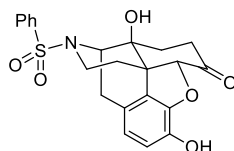
IR (film): 3376, 1651, 1592, 1158 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.38–1.61 (m, 3H), 1.62–1.90 (m, 1H), 2.11–2.42 (m, 2H), 2.53–2.80 (m, 2H, 10b, 16a), 2.85–3.25 (m, 2H, 10a, OH), 3.00 (s, 2.1H, NMe), 3.13 (s, 0.9H, NMe), 3.58–3.81 (m, 1.7H, 6, 16b), 4.18 (d, J = 5.5 Hz, 0.3H, 9), 4.21 (d, J = 5.5 Hz, 0.7H, 9), 4.25–4.43 (m, 0.3H, 6), 4.56 (d, J = 7.8 Hz, 0.7H, 5), 4.67 (d, J = 7.8 Hz, 0.3H, 5), 6.23 (d, J = 15.1 Hz, 0.7H), 6.36 (s, 0.7H), 6.47–6.77 (m, 2.6H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 0.3H, 2), 7.14 (t, J = 7.8 Hz, 0.7H, 2), 7.34–7.45 (m, 1H), 7.45–7.72 (m, 5H), 7.79–7.92 (m, 2H).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 21.3, 22.9, 28.7, 28.9, 29.2, 29.7, 30.1, 30.2, 30.6, 32.0, 38.8, 38.9, 46.6, 55.9, 58.0, 58.9, 59.1, 70.1, 70.3, 88.4, 88.9, 107.4, 109.2, 109.5, 117.5, 117.7, 118.2, 118.9, 123.1, 127.1, 128.7, 129.0, 129.4, 129.45, 129.49, 129.6, 131.5, 132.0, 132.1, 133.0, 133.1, 139.5, 139.7, 143.79, 143.85, 144.0, 144.1, 155.9, 156.4, 166.8, 167.3.

HR-MS (ESI) m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{SNa}$, 569.1722; found, 569.1730.

(4*R*,4*aS*,7*aR*,12*bS*)-4*a*,9-Dihydroxy-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7(7*aH*)-one (**93**)



93

アルゴン雰囲気下、**34** (300 mg, 0.680 mmol) を無水ジクロロメタン (15 mL) に溶解し、氷冷下で三臭化ホウ素 (1.0 M ジクロロメタン溶液, 2 mL, 2.00 mmol) を滴下し、2 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下でアンモニア水 (8 mL) を滴下し、30 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を加え、クロロホルム (50, 30, 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。分液操作で溶解、抽出できなかった固体はメタノールに溶解し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 → 1 : 2) で精製し、標題化合物 **93** (154 mg, 53%) を薄桃色固体として得た。

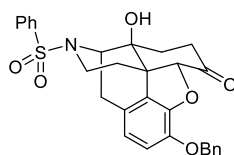
IR (film): 3457, 1720, 1159 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.60 (ddd, *J* = 14.7, 13.3, 3.2 Hz, 1H), 1.62–1.72 (m, 1H), 1.95 (ddd, *J* = 13.3, 5.0, 3.2 Hz, 1H), 2.32 (ddd, *J* = 14.7, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 18.8 Hz, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 5.5 Hz, 1H), 2.70–2.84 (m, 2H), 3.07 (ddd, *J* = 14.7, 14.7, 5.0 Hz, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.76–3.85 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53–7.61 (m, 2H), 7.63–7.70 (m, 1H), 7.80–7.90 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.0, 29.2, 31.0, 35.8, 38.8, 50.5, 58.8, 70.6, 90.1, 118.6, 120.2, 122.4, 127.1 (×2), 127.8, 129.5 (×2), 133.2, 139.3, 139.4, 143.6, 209.1.

HR-MS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₁NO₆SNa, 450.0987; found, 450.0983.

(4*R*,4*aS*,7*aR*,12*bS*)-9-(Benzyloxy)-4*a*-hydroxy-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,4*a*,5,6-hexahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7(7*aH*)-one (**94**)



94

93 (83.7 mg, 0.196 mmol) を無水 *N,N*-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解し、炭酸カリウム (81.3 mg, 0.588 mmol) および臭化ベンジル (35.0 μ L, 0.295 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で9時間攪拌した。反応混合物に水 (5 mL) を加え、クロロホルム (20, 10, 5 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 100 : 0 \rightarrow 50 : 1) および分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 200 : 3) で精製し、標題化合物 **94** (65.0 mg, 64%) を白色アモルファスとして得た。

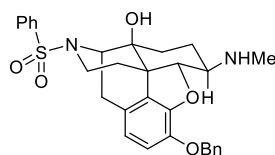
IR (film): 3492, 1726, 1160 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.53–1.72 (m, 2H), 1.93 (ddd, J = 13.3, 5.0, 3.2 Hz, 1H), 2.30 (ddd, J = 14.7, 3.2, 3.2 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 2.48 (ddd, J = 12.8, 12.8, 5.5 Hz, 1H), 2.71 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.7 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 18.8, 6.0 Hz, 1H), 3.04 (ddd, J = 14.7, 14.2, 5.0 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.72–3.85 (m, 1H), 4.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 5.18 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.24–7.39 (m, 3H), 7.39–7.46 (m, 2H), 7.52–7.60 (m, 2H), 7.61–7.69 (m, 1H), 7.80–7.90 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 29.2, 29.4, 31.1, 35.8, 38.7, 50.1, 58.7, 70.3, 72.0, 89.9, 118.3, 119.7, 123.7, 127.1 ($\times 2$), 127.7 ($\times 2$), 127.8, 128.37 ($\times 2$), 128.41, 129.5 ($\times 2$), 133.1, 137.1, 139.4, 142.2, 145.5, 207.4.

HR-MS (ESI): m/z [M + Na]⁺ calcd for C₂₉H₂₇NO₆SNa, 540.1457; found, 540.1451.

(4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-9-(Benzyloxy)-7-(methylamino)-3-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4,5,6,7,7*a*-octahydro-4*aH*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-4*a*-ol (**95**)



95

化合物 **94** (35.0 mg, 0.0676 mmol) をメタノール (4 mL) に溶解し、メチルアミン塩酸塩 (45.6 mg, 0.675 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (12.7 mg, 0.202 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 20.5 時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (3 mL) および水 (3 mL) を加え、クロロホルム (20, 10, 5 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 20 : 1) で精製し、標題化合物 **95** (24.7 mg, 69%) を白色アモルファスとして得た。

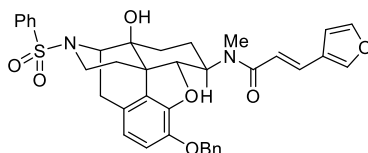
IR (film): 3315, 2952, 1159 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.29–1.42 (m, 1H, 8), 1.44–1.60 (m, 2H, 7,15*a*), 1.61–1.82 (m, 2H, 7,8), 2.29 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 5.5 Hz, 1H, 15*b*), 2.44 (s, 3H, NMe), 2.46–2.55 (m, 1H, 6), 2.61 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H, 10*b*), 2.78 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 3.7 Hz, 1H, 16*a*), 2.89 (dd, *J* = 18.3, 6.0 Hz, 1H, 10*a*), 3.57–3.69 (m, 1H, 16*b*), 4.20 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, 9), 4.40 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, 5), 5.13 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26–7.44 (m, 5H), 7.50–7.66 (m, 3H), 7.83–7.91 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.9, 29.4, 30.1 (×2), 33.8, 38.8, 46.5, 58.5, 59.7, 69.9, 71.7, 93.1, 117.2, 118.9, 124.8, 127.1 (×2), 127.4 (×2), 127.9, 128.4 (×2), 129.2 (×2), 130.9, 132.7, 137.2, 140.1, 142.3, 145.1.

HR-MS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ calcd for C₃₀H₃₃N₂O₅S, 533.2110; found, 533.2112.

(*E*)-*N*-[(4*R*,4*aS*,7*R*,7*aR*,12*bS*)-9-(Benzyloxy)-4*a*-hydroxy-3-(phenylsulfonyl)-2,3,4,4*a*,5,6,7,7*a*-octahydro-1*H*-4,12-methanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-7-yl]-3-(furan-3-yl)-*N*-methylacrylamide (**96**)



96

化合物 **95** (24.7 mg, 0.0464 mmol) を無水ジクロロメタン (1.5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (16.2 μ L, 0.116 mmol) を加えた。氷冷下でトランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (8.7 mg, 0.0556 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (10 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) および飽和食塩水 (5 mL) で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 50 : 1) で精製し、標題化合物 **96** (24.5 mg, 81%) を白色アモルファスとして得た。

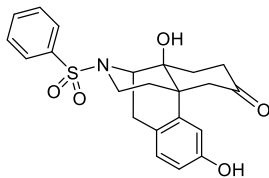
IR (film): 3366, 1651, 1600, 1160 cm^{-1} .

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.39–1.61 (m, 3H), 1.62–1.90 (m, 1H), 2.15–2.39 (m, 2H), 2.54 (d, J = 18.8 Hz, 0.3H, 10b), 2.55 (d, J = 18.8 Hz, 0.7H, 10b), 2.66–2.79 (m, 1H, 16a), 2.81–2.92 (m, 1H, 10a), 3.01 (s, 2.1H, OMe), 3.01 (s, 1H, OH), 3.14 (s, 0.9H, OMe), 3.63–3.84 (m, 1.7H, 6,16b), 4.12–4.22 (m, 1H, 9), 4.26–4.47 (m, 0.3H, 6), 4.62 (d, J = 7.8 Hz, 0.7H, 5), 4.73 (d, J = 7.8 Hz, 0.3H, 5), 5.00–5.22 (m, 2H), 6.36–6.53 (m, 2.4H), 6.56–6.65 (m, 0.6H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 0.3H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 0.7H), 7.18–7.35 (m, 4H), 7.38–7.67 (m, 7H), 7.81–7.87 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 21.4, 22.9, 28.9, 29.2, 29.4, 29.6, 29.7, 30.3, 30.5, 32.1, 38.9, 39.0, 47.0, 47.2, 56.1, 58.0, 59.0, 59.01, 70.0, 70.3, 72.3, 72.4, 88.8, 89.3, 107.4, 107.7, 117.7, 117.8, 118.4, 118.6, 119.1, 119.8, 123.07, 123.14, 124.2, 124.4, 127.1, 127.7, 127.9, 128.26, 128.30, 129.4, 129.5, 130.7, 130.9, 132.5, 132.8, 133.0, 133.1, 136.6, 137.6, 139.6, 139.7, 143.1, 143.5, 143.7, 143.7, 144.0, 144.1, 144.5, 166.7, 167.6.

HR-MS (ESI) m/z [M + Na]⁺ calcd for C₃₇H₃₆N₂O₇SNa, 675.2141; found, 675.2145.

(4*bR*,8*aS*,9*R*)-3,8*a*-Dihydroxy-11-(phenylsulfonyl)-8,8*a*,9,10-tetrahydro-5*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-6(7*H*)-one (**97**)



97

アルゴン雰囲気下、**67** (1.01 g, 2.36 mmol) を無水ジクロロメタン (60 mL) に溶解し、氷冷下で三臭化ホウ素 (1.0 M ジクロロメタン溶液, 7.1 mL, 7.10 mmol) を滴下し、2時間攪拌した。反応混合物に氷冷下でアンモニア水 (35 mL) を滴下し、クロロホルム (50 mL × 2, 30 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 5 : 5 : 1) 次いで (*n*-ヘキサン : テトラヒドロフラン = 2 : 1 → 1 : 1) で精製し、標題化合物 **97** (554 mg, 57%) を白色アモルファスとして得た。

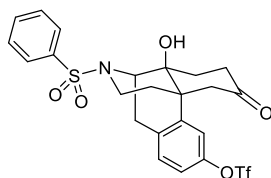
IR (film): 3430, 1703, 1159 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.23–1.32 (m, 1H), 1.75–1.92 (m, 2H), 2.11–2.19 (m, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 13.1, 13.1, 5.5 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 18.3 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H), 2.75–2.90 (m, 2H), 2.91 (dd, *J* = 18.3, 6.4 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.66–3.74 (m, 1H), 4.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.60 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.53–7.61 (m, 2H), 7.61–7.68 (m, 1H), 7.81–7.87 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30.1, 31.5, 35.7, 37.3, 38.1, 45.1, 45.9, 56.7, 68.9, 112.6, 114.8, 124.7, 127.1 (×2), 128.8, 129.5 (×2), 133.1, 138.9, 139.4, 155.3, 211.0.

HR-MS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₂H₂₃NO₅SNa, 436.1195; found, 436.1207.

(4*bR*,8*aS*,9*R*)-8*a*-Hydroxy-6-oxo-11-(phenylsulfonyl)-6,7,8,8*a*,9,10-hexahydro-5*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-3-yl trifluoromethanesulfonate (**98**)



98

97 (222 mg, 0.537 mmol) をテトラヒドロフラン (7 mL) に溶解し、炭酸セシウム (227 mg, 0.697 mmol) および *N*-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (211 mg, 0.591 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、70 °Cで4時間攪拌した。放冷後、反応混合物に水 (15 mL) を加え、酢酸エチル (20, 15, 10 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 2) で精製し、標題化合物 **98** (259 mg, 88%) を白色アモルファスとして得た。

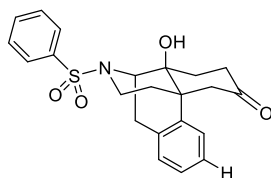
IR (film): 3491, 1715, 1423, 1218, 1163 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.21–1.29 (m, 1H), 1.72 (dddd, *J* = 13.5, 13.5, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 13.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 2.11–2.20 (m, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 5.0 Hz, 1H), 2.52 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 2.54 (ddd, *J* = 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H), 2.75 (dd, *J* = 14.2, 1.8 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 13.5, 13.5, 6.9 Hz, 1H), 3.02 (dd, *J* = 19.2, 6.4 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 1.4, 1H), 3.69–3.77 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.55–7.62 (m, 2H), 7.64–7.70 (m, 1H), 7.82–7.88 (m, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 30.6, 31.5, 35.7, 37.2, 37.8, 45.3, 45.6, 56.1, 68.4, 118.6 (q, *J* = 319.8 Hz), 119.1, 120.2, 127.1 (×2), 129.4, 129.6 (×2), 133.3, 134.1, 139.2, 140.8, 148.6, 207.7.

HR-MS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ calcd for C₂₃H₂₂F₃NO₇S₂Na, 568.0688; found, 568.0680.

(4*bR*,8*aS*,9*R*)-8*a*-Hydroxy-11-(phenylsulfonyl)-8,8*a*,9,10-tetrahydro-5*H*-9,4*b*-
(epiminoethano)phenanthren-6(7*H*)-one (**99**)



99

98 (156 mg, 0.286 mmol) を無水 *N,N*-ジメチルホルムアミド (8 mL) に溶解し、トリエチルアミン (160 μ L, 1.15 mmol)、ギ酸 (43.0 μ L, 1.14 mmol)、トリフェニルホスフィン (15.0 mg, 0.0572 mmol) および 酢酸パラジウム (6.4 mg, 0.0285 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、70 °C で 3.5 時間攪拌した。放冷後、反応混合物に水 (20 mL) を加え、酢酸エチル (25, 20, 15 mL) で抽出した。有機層を合わせて水 (20 mL, 15 mL \times 2, 10 mL) および飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1 \rightarrow 1 : 2 \rightarrow 1 : 3) で精製し、標題化合物 **99** (97.5 mg, 86%) を白色アモルファスとして得た。

IR (film): 3492, 1714, 1164 cm^{-1} .

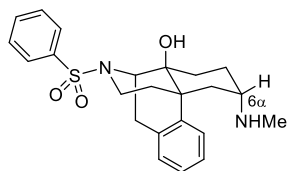
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.22–1.30 (m, 1H), 1.79 (dddd, J = 13.7, 13.7, 5.0, 1.4 Hz, 1H), 1.87 (ddd, J = 13.7, 7.3, 1.8 Hz, 1H), 2.08–2.16 (m, 1H), 2.27 (ddd, J = 12.8, 12.8, 5.0 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 2.60 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H), 2.82 (ddd, J = 13.7, 13.7, 7.3 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 14.2, 1.8 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 18.8, 6.4 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.66–3.74 (m, 1H), 4.22 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.83 (brd, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 7.3, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (brdd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.24–7.29 (m, 1H), 7.53–7.60 (m, 2H), 7.62–7.68 (m, 1H), 7.82–7.88 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 30.9, 31.5, 35.9, 37.3, 38.0, 44.9, 45.7, 56.6, 68.8, 125.9, 127.0, 127.1 (\times 2), 127.3, 127.5, 129.5 (\times 2), 133.1, 133.4, 137.7, 139.5, 209.0.

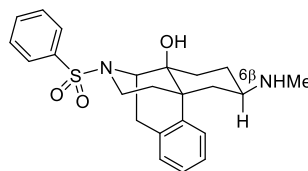
HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{SNa}$, 420.1246; found, 420.1245.

(4*bR*,6*S*,8*aS*,9*R*)-6-(Methylamino)-11-(phenylsulfonyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-8*aH*-9,4*b*-
(epiminoethano)phenanthren-8*a*-ol (**100**, 6 α)

(4*bR*,6*R*,8*aS*,9*R*)-6-(Methylamino)-11-(phenylsulfonyl)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-8*aH*-9,4*b*-
(epiminoethano)phenanthren-8*a*-ol (**101**, 6 β)



100



101

99 (67.7 mg, 0.170 mmol) をメタノール (8 mL) に溶解し、メチルアミン塩酸塩 (115 mg, 1.70 mmol) およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム (32.1 mg, 0.510 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、50 °Cで14時間攪拌した。放冷後、反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 mL) および水 (10 mL) を加え、クロロホルム (30, 20, 15 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 10 : 1) で精製し、標題化合物 **100** (23.0 mg, 33%) を淡黄色固体として、標題化合物 **101** (35.4 mg, 50%) を白色固体として得た。

100 (6 α)

IR (film): 3434, 1164 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.10–1.19 (m, 1H, 15), 1.33–1.42 (m, 1H, 8), 1.60–1.72 (m, 2H, 8,7), 2.00–2.13 (m, 3H, 5,7,15), 2.20 (s, 3H, NMe), 2.38–2.53 (m, 2H, 5,16a), 2.53 (d, J = 18.8 Hz, 1H, 10b), 2.62 (brs, 1H, OH or NH), 2.81–2.88 (m, 1H, 6), 3.11 (dd, J = 18.8, 5.5 Hz, 1H, 10a), 3.53–3.62 (m, 1H, 16b), 4.00 (d, J = 5.5 Hz, 1H, 9), 6.83 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (ddd, J = 7.3, 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (brdd, J = 7.3, 7.3 Hz, 1H), 7.44 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.50–7.57 (m, 2H), 7.58–7.65 (m, 1H), 7.78–7.85 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 23.3, 26.5, 31.4, 32.5, 34.1, 36.4, 38.8, 39.8, 54.9, 57.7, 69.1, 126.2, 126.4, 126.6, 127.0 ($\times 2$), 127.9, 129.3 ($\times 2$), 132.8, 133.6, 139.9, 140.1.

HR-MS(ESI): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$, 435.1718; found, 435.1719.

101 (6β)

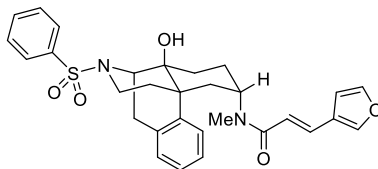
IR (film): 3315, 1159 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, Benzene- d_6): δ = 0.76–0.86 (m, 1H, 15), 1.18 (ddd, J = 13.3, 13.3, 4.1 Hz, 1H, 8a), 1.31–1.41 (m, 1H, 8b), 1.48–1.60 (m, 1H, 7a), 1.70–1.89 (m, 2H, 7b,5b), 2.02 (ddd, J = 12.8, 12.8, 5.0 Hz, 1H, 15a), 2.12–2.21 (m, 1H, 5a), 2.23–2.35 (m, 1H, 6), 2.26 (s, 3H, NMe), 2.42 (d, J = 18.8 Hz, 1H, 1b), 2.46 (ddd, J = 12.8, 12.8, 3.2 Hz, 1H, 16a), 2.65 (dd, J = 18.8, 6.0 Hz, 1H, 10a), 3.49–3.58 (m, 1H, 16b), 4.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H, 9), 6.54 (brd, J = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (ddd, J = 7.4, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.93–7.04 (m, 4H), 7.14–7.20 (m, 1H⁴), 7.75–7.82 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, Benzene- d_6): δ = 28.0, 31.0, 31.7, 33.2, 35.9, 36.4, 38.9, 41.6, 53.9, 57.6, 69.1, 125.7, 126.3, 127.1, 127.4 ($\times 2$), 129.1 ($\times 2$), 132.2, 134.8, 140.4, 141.3. 1C は溶媒ピークに重なっている。

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{SNa}$, 435.1718; found, 435.1717.

(*E*)-3-(Furan-3-yl)-*N*-[(4*bR*,6*S*,8*aS*,9*R*)-8*a*-hydroxy-11-(phenylsulfonyl)-6,7,8,8*a*,9,10-hexahydro-5*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-6-yl]-*N*-methylacrylamide (**102**)



102

100 (21.4 mg, 0.0519 mmol) を無水ジクロロメタン (1.5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (18.1 μ L, 0.130 mmol) を加えた。氷冷下でトランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (9.8 mg, 0.0626 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 20 分間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (10 mL) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 30 : 1) で精製し、標題化合物 **102** (27.3 mg, 99%) を白色固体として得た。

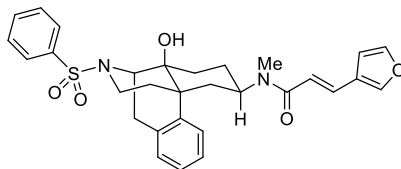
IR (film): 3389, 1651, 1594, 1159 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.10–1.35 (m, 1H), 1.51–1.88 (m, 3H), 1.96–2.40 (m, 6H), 2.40–3.00 (m, 3H), 2.53 (ddd, J = 12.6, 12.6, 3.2 Hz, 1H, 16a), 3.15 (dd, J = 18.8, 6.0 Hz, 1H, 10a), 3.51–3.69 (m, 1H, 16b), 4.09 (d, J = 6.0 Hz, 1H, 9), 4.43–4.66 (m, 1H, 6), 6.13–6.80 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.94–7.13 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39–7.47 (m, 1H), 7.49–7.70 (m, 5H), 7.79–7.86 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.9, 29.0, 29.7, 31.0, 31.4, 36.1, 38.8, 39.4, 48.8, 57.2, 68.9, 107.4, 118.6, 123.2, 126.1, 126.4, 126.8, 127.1 ($\times 2$), 127.4, 129.3 ($\times 2$), 131.7, 132.9, 134.1, 139.7, 143.8, 144.1, 166.7.

HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$, 555.1930; found, 555.1915.

(*E*)-3-(Furan-3-yl)-*N*-[(4*bR*,6*R*,8*aS*,9*R*)-8*a*-hydroxy-11-(phenylsulfonyl)-6,7,8,8*a*,9,10-hexahydro-5*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-6-yl]-*N*-methylacrylamide (**103**)



103

101 (26.2 mg, 0.0635 mmol) を無水ジクロロメタン (1.5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (22.1 μ L, 0.159 mmol) を加えた。氷冷下でトランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (11.9 mg, 0.0760 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (10 mL) で希釈し、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 20 : 1) で精製し、標題化合物 **103** (32.6 mg, 96%) を白色固体として得た。

IR (film): 3384, 1651, 1597, 1159 cm^{-1} .

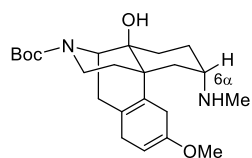
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.13–1.22 (m, 1H), 1.39–1.52 (m, 1H), 1.53–1.70 (m, 2H), 1.98–2.38 (m, 4H), 2.46 (d, J = 18.8 Hz, 0.5H, 10b), 2.50–2.67 (m, 1.5H, 10b, 16a), 2.76–2.85 (m, 1H, OH), 2.94–3.11 (m, 1H, 10a), 2.98 (s, 1.5H, NMe), 3.06 (s, 1.5H, NMe), 3.60–3.69 (m, 1H, 16b), 3.80–3.92 (m, 0.5H, 6), 4.05 (d, J = 6.0 Hz, 0.5H, 9), 4.08 (d, J = 6.0 Hz, 0.5H, 9), 4.52–4.65 (m, 0.5H, 6), 6.33–6.43 (m, 1H), 6.54–6.64 (m, 1H), 6.80 (d, J = 7.3 Hz, 0.5H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 0.5H), 7.08 (dd, J = 7.3, 7.3 Hz, 0.5H), 7.12–7.23 (m, 1H), 7.25–7.33 (m, 1H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 0.5H), 7.49–7.67 (m, 5H), 7.80–7.86 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.1, 25.5, 27.8, 29.8, 30.6, 30.7, 30.9, 31.1, 32.5, 34.2, 35.6, 35.9, 38.5, 38.6, 41.8, 41.9, 47.9, 51.7, 56.9, 57.3, 68.2, 68.6, 107.4, 107.5, 117.3, 117.9, 123.1, 124.6, 125.7, 126.5, 126.7, 127.0, 127.2, 127.3, 127.5, 128.2, 129.4, 132.3, 132.5, 132.9, 133.0, 133.7, 134.5, 138.7, 139.1, 139.6, 143.8, 143.9, 144.1, 166.3, 166.4.

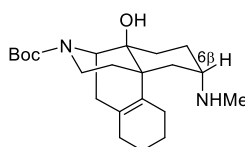
HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$, 555.1930; found, 555.1908.

Tert-butyl (4*bR*,6*S*,8*aS*,9*R*)-8*a*-hydroxy-3-methoxy-6-(methylamino)-4,5,6,7,8,8*a*,9,10-octahydro-1*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthrene-11-carboxylate (**104**)

Tert-butyl (4*bR*,6*S*,8*aS*,9*R*)-8*a*-hydroxy-6-(methylamino)-2,3,4,5,6,7,8,8*a*,9,10-decahydro-1*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthrene-11-carboxylate (**105**)



104



105

窒素気流下、アンモニアガスを $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に冷却し、液体アンモニア (約 15 mL) を貯めた。**42** (491 mg, 1.22 mmol) を無水テトラヒドロフラン (6 mL) に溶解し、液体アンモニアに加えた。無水エタノール (0.6 mL) およびリチウム (51 mg, 7.35 mmol) を加え、10 分間攪拌した。反応混合物にエタノール (2 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。メタノール (2 mL) を加えて 30 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 mL) を加えてさらに 30 分間攪拌した。クロロホルム / 2-プロパノール (3 : 1) 混液 (40, 30, 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (ベンゼン : テトラヒドロフラン : (アンモニア水 / メタノール = 1 / 9) = 10 : 5 : 1) で精製し、標題化合物 **104** (314 mg, 64%) および **105** (134 mg, 29%) をそれぞれ白色アモルファスで得た。

104

IR (film): 3443, 1680 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.02–1.31 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.56–2.09 (m, 7H), 2.33–2.56 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.64–2.98 (m, 4H), 3.10–3.26 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.66–4.10 (m, 2H), 4.56–4.62 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 23.9, 26.6, 28.4 ($\times 3$), 28.8, 29.9, 31.6, 32.4, 34.7, 35.1, 37.2, 38.4, 39.7, 53.9, 54.9, 55.1, 56.3, 69.7, 80.0, 89.3, 126.1, 128.3, 128.5, 153.3, 156.3.

HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$, 405.2753; found, 405.2743.

105

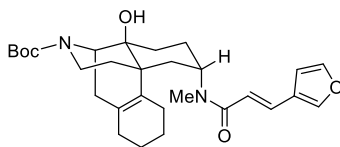
IR (film): 3441, 1674 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.04–1.52 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.56–2.03 (m, 12H), 2.20–2.49 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.69–2.76 (m, 1H), 2.76–2.94 (m, 1H), 3.65–4.09 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.7, 23.1, 23.4, 25.6, 26.3, 28.4 ($\times 3$), 30.0, 30.2, 32.3, 34.7, 35.8, 37.6, 38.7, 39.9, 55.0, 56.5, 69.7, 79.9, 128.8, 131.7, 156.4.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$, 377.2804; found, 377.2810.

tert-Butyl (4*bR*,6*S*,8*aS*,9*R*)-6-[(*E*)-3-(furan-3-yl)-*N*-methylacrylamido]-8*a*-hydroxy-2,3,4,5,6,7,8,8*a*,9,10-decahydro-1*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthrene-11-carboxylate (**106**)



106

105 (77.6 mg, 0.206 mmol) を無水ジクロロメタン (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (72.0 μ L, 0.517 mmol) を加えた。氷冷下でトランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (39 mg, 0.249 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で1時間攪拌した。さらにトリエチルアミン (72.0 μ L, 0.517 mmol) およびトランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (39 mg, 0.249 mmol) を加え、1時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (30 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30, 20 mL) で洗浄した。有機層を飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1 \rightarrow 3 : 1 \rightarrow 1 : 1 \rightarrow 1 : 3) で精製し、標題化合物 **106** (96.3 mg, 94%) を白色アモルファスとして得た。

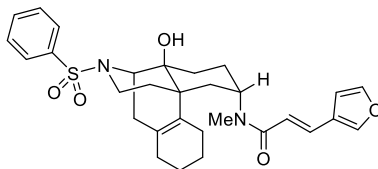
IR (film): 3427, 1669, 1651, 1595 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.04–1.34 (m, 2H), 1.34–1.60 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.60–2.55 (m, 15H), 2.72–2.91 (m, 1H), 2.99 (s, 1.8H), 3.07 (s, 1.2H), 3.66–4.24 (m, 2H), 4.35–4.53 (m, 0.6H), 4.56–4.76 (m, 0.4H), 6.51–6.69 (m, 2H), 7.40–7.45 (m, 1H), 7.49–7.65 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 21.9, 22.2, 22.6, 22.9, 23.4, 25.5, 28.4, 28.7, 29.7, 29.9, 30.7, 31.4, 31.8, 34.2, 36.2, 37.5, 38.6, 39.4, 39.6, 48.5, 49.9, 54.3, 55.9, 69.4, 69.6, 80.1, 107.4, 117.6, 117.9, 123.2, 129.5, 129.9, 130.8, 131.2, 132.3, 132.4, 143.8, 144.0, 156.3, 166.8.

HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$, 519.2835; found, 519.2821.

(*E*)-3-(Furan-3-yl)-*N*-[(4*bR*,6*S*,8*aS*,9*R*)-8*a*-hydroxy-11-(phenylsulfonyl)-2,3,4,5,6,7,8,8*a*,9,10-decahydro-1*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-6-yl]-*N*-methylacrylamide (**107**)



107

106 (66.5 mg, 0.134 mmol) を 10% 塩化水素-メタノール溶液 (5 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下室温で 23.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、得られた粗生成物を無水ジクロロメタン (7 mL) に懸濁した。氷冷下、トリエチルアミン (65.0 μ L, 0.466 mmol) および塩化ベンゼンスルホニル (21.0 μ L, 0.164 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (30 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 \rightarrow 97 : 3) で精製し、標題化合物 **107** (58.2 mg, 81%) を白色アモルフラスとして得た。

IR (film): 3432, 1651, 1596, 1159 cm^{-1} .

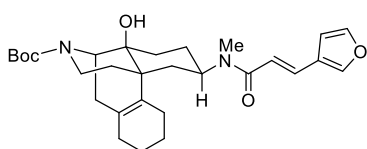
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.10–1.41 (m, 3H), 1.42–2.30 (m, 15H), 2.56 (s, 0.4H, OH), 2.70–2.89 (m, 1H), 2.80 (s, 0.6H, OH), 2.94 (s, 1.8H, NMe), 3.03 (s, 1.2H, NMe), 3.50–3.75 (m, 1H, 16), 3.80–3.94 (m, 1H, 9), 4.37–4.52 (m, 0.6H, 6), 4.57–4.72 (m, 0.4H, 6), 6.49–6.69 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.49–7.66 (m, 5H), 7.78–7.85 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 21.9, 22.2, 22.6, 22.9, 23.4, 25.5, 28.4, 28.7, 29.7, 29.9, 30.7, 31.4, 31.8, 34.2, 36.2, 37.5, 38.6, 39.4, 39.6, 48.5, 49.9, 54.3, 55.9, 69.4, 69.6, 80.1, 107.4, 117.6, 117.9, 123.2, 129.5, 129.9, 130.8, 131.2, 132.3, 132.4, 143.8, 144.0, 156.3, 166.8.

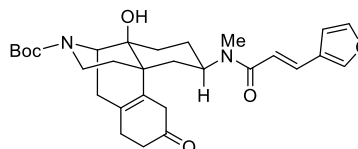
HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$, 559.2243; found, 559.2239.

tert-Butyl (4*bR*,6*R*,8*aS*,9*R*)-6-[(*E*)-3-(furan-3-yl)-*N*-methacrylamido]-8*a*-hydroxy-2,3,4,5,6,7,8,8*a*,9,10-decahydro-1*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthrene-11-carboxylate (**111**)

tert-Butyl (4*bR*,6*R*,8*aS*,9*R*)-6-[(*E*)-3-(furan-3-yl)-*N*-methacrylamido]-8*a*-hydroxy-3-oxo-2,3,4,5,6,7,8,8*a*,9,10-decahydro-1*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthrene-11-carboxylate (**112**)



111



112

窒素気流下、アンモニアガスを -78°C に冷却し、液体アンモニア (約 30 mL) を貯めた。**43** (447 mg, 1.11 mmol) を無水テトラヒドロフラン (26 mL) に溶解し、液体アンモニアに加えた。無水エタノール (2 mL) およびリチウム (46.2 mg, 6.66 mmol) を加えて 10 分間攪拌した後、さらにリチウム (15.4 mg, 2.22 mmol) を加えて 10 分間攪拌した。反応混合物にエタノール (5 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) および水 (50 mL) を加え、クロロホルム / 2-プロパノール (3 : 1) 混液 (150, 130, 100 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物は分離困難であったため、精製せずに次反応に用いた。粗生成物を無水ジクロロメタン (13 mL) に溶解し、トリエチルアミン (387 μL , 2.78 mmol) を加えた。氷冷下でトランス-3(3-フリル)アクリロイルクロリド (209 mg, 1.33 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (30 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物は分離困難であったため、精製せずに次反応に用いた。粗生成物をテトラヒドロフラン (9 mL) に溶解し、氷冷下で 1 M 塩酸 (9 mL) を加え、アルゴン雰囲気下、5 分間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (25 mL) を加え、酢酸エチル (30, 25, 20 mL) で抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (*n*-ヘキサン : アセトン = 2 : 1) で精製し、標題化合物 **111** (121 mg, 22%) および **112** (350 mg, 62%) をそれぞれ白色アモルファスとして得た。

111

IR (film): 3430, 1681, 1652, 1600 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.02–2.06 (m, 26H), 2.08–2.44 (m, 2H), 2.74–3.04 (m, 1H), 2.94 (s, 0.9H), 3.01 (s, 2.1H), 3.65–4.17 (m, 2.3 H), 4.57–4.69 (m, 0.7H), 6.49–6.66 (m, 2H), 7.39–7.44 (m, 1H), 7.47–7.62 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.3, 22.6, 23.3, 23.96, 24.0, 24.6, 25.2, 27.8, 28.4, 29.2, 29.7, 29.8, 30.9, 31.7, 31.8, 33.0, 35.9, 37.1, 38.1, 41.8, 49.1, 53.3, 53.7, 54.3, 55.7, 68.8, 69.1, 80.0, 107.0, 107.4, 117.8, 123.05, 123.1, 129.0, 129.6, 130.0, 130.9, 131.9, 132.5, 143.7, 143.9, 144.1, 156.4, 166.3, 166.7.

HR-MS (ESI): m/z $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}$, 519.2835; found, 519.2817.

112

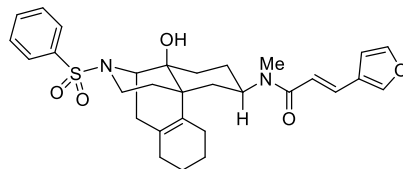
IR (film): 3432, 1713, 1682, 1652, 1597 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.94–1.64 (m, 14H), 1.67–2.33 (m, 6H), 2.38–3.05 (m, 9H), 3.42–4.24 (m, 3.1H), 4.52–4.65 (m, 0.9H), 6.51–6.61 (m, 2H), 7.38–7.45 (m, 1H), 7.46–7.64 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 24.0, 25.4, 28.0, 28.4, 29.2, 29.6, 29.9, 31.2, 32.6, 34.3, 35.0, 36.8, 37.7, 42.1, 42.2, 48.3, 52.0, 53.8, 54.2, 54.7, 55.4, 55.7, 68.7, 69.2, 69.5, 80.3, 107.4, 107.6, 110.0, 110.5, 111.8, 112.9, 117.0, 117.8, 118.2, 123.06, 123.1, 126.3, 127.1, 128.5, 129.4, 132.2, 132.6, 140.3, 140.9, 143.6, 143.8, 144.0, 156.4, 158.6, 158.8, 166.3, 166.4, 168.5, 210.8.

HR-MS (ESI): (m/z): $[\text{M} + \text{Na}]^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$, 533.2628; found, 533.2616.

(*E*)-3-(Furan-3-yl)-*N*-[(4*bR*,6*R*,8*aS*,9*R*)-8*a*-hydroxy-11-(phenylsulfonyl)-2,3,4,5,6,7,8,8*a*,9,10-decahydro-1*H*-9,4*b*-(epiminoethano)phenanthren-6-yl]-*N*-methylacrylamide (**113**)



113

111 (60.8 mg, 0.122 mmol) を 10% 塩化水素-メタノール溶液 (5 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮した。得られた粗生成物を無水ジクロロメタン (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (60.0 μ L, 0.430 mmol) を加えた。氷冷下で塩化ベンゼンスルホン (19.0 μ L, 0.148 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、室温で 10 分間攪拌した。反応混合物をクロロホルム (30 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。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 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2 \rightarrow 1 : 4) で精製し、標題化合物 **113** (57.9 mg, 88%) を白色アモルファスとして得た。

IR (film): 3438, 1651, 1599, 1158 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.15–1.38 (m, 2H), 1.38–2.38 (m, 16H), 2.50–2.68 (m, 1H, OH), 2.85 (ddd, J = 12.4, 12.4, 3.2 Hz, 1H, 16a), 2.92 (s, 0.9H, NMe), 3.00 (s, 2.1H, NMe), 3.63 (dd, J = 12.4, 4.6 Hz, 1H, 16b), 3.71–3.90 (m, 1.3H, 6,9), 4.53–4.67 (m, 0.7H, 6), 6.45–6.65 (m, 2H), 7.38–7.44 (m, 1H), 7.44–7.65 (m, 5H), 7.78–7.89 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 22.1, 22.4, 23.1, 23.8, 23.9, 24.4, 25.2, 27.8, 29.5, 29.6, 30.1, 30.2, 30.5, 30.7, 31.7, 32.9, 33.2, 33.4, 38.8, 39.0, 41.7, 41.8, 48.9, 53.1, 56.9, 57.2, 68.3, 68.6, 106.9, 107.4, 117.75, 117.82, 123.1, 127.0, 129.2, 129.3, 130.2, 130.7, 131.7, 132.5, 132.75, 132.8, 139.7, 143.6, 143.8, 144.1, 166.2, 166.6.

HR-MS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{SNa}$, 559.2243; found, 559.2247.

オレキシン受容体拮抗作用の評価（カルシウムイメージング）

ヒト OX₁R または OX₂R を安定発現化させたチャイニーズハムスター卵巣 CHO-K1 細胞を 96 ウェルプレート（10000 cells/well）に播種し、5%ウシ胎児血清（FBS）添加ダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）で、37 °Cで 48 時間培養した。培養後、培養培地を取り除き、ハンクス平衡塩溶液（HBSS、GIBCO）[20 mM HEPES (Sigma-Aldrich)、2.5 mM Probenecid (WAKO)、5% Cremophor EL (Fluka) および 0.1% ウシ血清アルブミン（BSA）(Sigma-Aldrich) を含む] に置き換え、さらに蛍光カルシウム指示薬 Fura 2-AM（Cayman Chemical 社製）4 μM を加えて 37 °Cで 1 時間培養した。その後、細胞を洗浄し、HBSS 緩衝液 50 μL を添加した。次に種々の濃度の試験化合物 25 μL を加えて 15 分間前処理し、ヒトオレキシン A（OXA、0.3 nM、ペプチド研究所）25 μL を加え、細胞内カルシウム濃度の変化を観察した。細胞内カルシウム濃度の変化の観察は、Functional Drug Screening System 7000 システム（Hamamatsu Photonics）を用いて、340 nm および 380 nm の二波長を励起することによる 510 nm の蛍光強度比から細胞内 Ca²⁺濃度の増加を測定した。得られた測定値を基に、Graph Pad Prism5J（MDF）を用いて化合物のオレキシン A に対する IC₅₀ 値をそれぞれ算出し、得られた IC₅₀ 値を用いて Cheng-Prusoff の式： $K_i = IC_{50} / [1 + (L / EC_{50})]$ により K_i 値を算出した。このとき、IC₅₀ は各試験化合物の IC₅₀ 値、L は各実験でのオレキシン A 濃度であり、EC₅₀ はオレキシン A の EC₅₀ 値である。

化合物の配座解析（昭和大学合田研究室により実施）

配座解析は、Conformational Analyzer with Molecular Dynamics And Sampling (CAMDAS) 2.1 プログラムを用いて行った。CAMDAS は真空中の高温分子動力学計算、エネルギー極小化計算、及び二面角に基づいたクラスター解析を組み合わせることで配座解析を行うプログラムである。

以下の計算を、CAMDAS を用いて各化合物について実施した。まず、異なる初期構造を 10 個用意し、それぞれの初期構造について 1000 ps の分子動力学（MD）計算を同時に行った。多様な立体配座を効率良くサンプリングするために、系の温度は 1200K に維持し、MD 計算を行った。分子のポテンシャルエネルギーを評価するための分子力場として Merck Molecular Force Field (MMFF) を用いた。また、静電相互作用における溶媒分子の遮蔽効果を模倣するために、比誘電率を 80 に設定した。各 MD トrajекトリから 0.1 ps 間隔で 10,000 個の立体配座をサンプリングした。各化合物に対して 10 個の MD 計算を同時に行うの

で、全部で 100,000 個の立体配座をサンプリングすることになる。次に、合計 100,000 個の立体配座をあらかじめ指定した二面角の値に基づいてクラスター解析（1回目）を行った。クラスター解析には、回転することで重原子の相対配置が変化する二面角を全て使用した。また、異なる立体配座と見なすための二面角偏差の閾値を $\pm 30^\circ$ とした。さらに、クラスター解析（1回目）で得られた立体配座集団についてエネルギー極小化計算を行った。エネルギー極小化計算はポテンシャルエネルギーの勾配の二乗平均平方根（RMS）が $0.05 \text{ kcal mol}^{-1} \text{ \AA}^{-1}$ 未満になるまで行った。最後に、エネルギー極小化された立体配座集団についてクラスター解析（2回目）を1回目と同じ条件で行った。これにより、最終的な立体配座集団を生成した。

また本論文においては、得られた多数の配座のうち、最安定配座から 2 kcal/mol 以内の配座を重ね合わせて提示している。

参考文献

- 1) Sakurai, T.; Amemiya, A.; Ishii, M.; Matsuzaki, I.; Chemelli, R. M.; Tanaka, H.; Williams, S. C.; Richardson, J. A.; Kozlowski, G. P.; Wilson, S.; Arch, J. R.; Buckingham, R. E.; Haynes, A. C.; Carr, S. A.; Annan, R. S.; McNulty, D. E.; Liu, W. S.; Terrett, J. A.; Elshourbagy, N. A.; Bergsma, D. J.; Yanagisawa, M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* **1998**, *92*, 573–585.
- 2) de Lecea, L.; Kilduff, T. S.; Peyron, C.; Gao, X.; Foye, P. E.; Danielson, P. E.; Fukuhara, C.; Battenberg, E. L.; Gautvik, V. T.; Bartlett II, F. S.; Frankel, W. N.; van den Pol, A. N.; Bloom, F. E.; Gautvik, K. M.; Sutcliffe, J. G. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1998**, *95*, 322–327.
- 3) Zhu, Y.; Miwa, Y.; Yamanaka, A.; Yada, T.; Shibahara, M.; Abe, Y.; Sakurai, T.; Goto, K. Orexin receptor type-1 couples exclusively to pertussis toxin-insensitive G-proteins, while orexin receptor type-2 couples to both pertussis toxin-sensitive and -insensitive G-proteins. *J. Pharmacol. Sci.* **2003**, *92*, 259–266.
- 4) Marcus, J. N.; Aschkenasi, C. J.; Lee, C. E.; Chemelli, R. M.; Saper, C. B.; Yanagisawa, M.; Elmquist, J.K. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. *J. Comp. Neurol.* **2001**, *435*, 6–25.
- 5) Hagan, J. J.; Leslie, R. A.; Patel, S.; Evans, M. L.; Wattam, T. A.; Holmes, S.; Benham, C. D.; Taylor, S. G.; Routledge, C.; Hemmati, P.; Munton, R. P.; Ashmeade, T. E.; Shah, A. S.; Hatcher, J. P.; Hatcher, P. D.; Jones, D. N.; Smith, M. I.; Piper, D. C.; Hunter, A. J.; Porter, R. A.; Upton, N. Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1999**, *96*, 10911–10916.
- 6) Willie, J. T.; Chemelli, R. M.; Sinton, C. M.; Tokita, S.; Williams, S. C.; Kisanuki, Y. Y.; Marcus, J. N.; Lee, C.; Elmquist, J. K.; Kohlmeier, K. A.; Leonard, C. S.; Richardson, J. A.; Hammer, R. E.; Yanagisawa, M. Distinct narcolepsy syndromes in Orexin receptor-2 and Orexin null mice: molecular genetic dissection of Non-REM and REM sleep regulatory processes. *Neuron* **2003**, *38*, 715–730.
- 7) Willie, J. T.; Chemelli, R. M.; Sinton, C. M.; Yanagisawa, M. To eat or to sleep? Orexin in the regulation of feeding and wakefulness. *Annu. Rev. Neurosci.* **2001**, *24*, 429–458.
- 8) Nambu, T.; Sakurai, T.; Mizukami, K.; Hosoya, Y.; Yanagisawa, M.; Goto, K. Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res.* **1999**, *827*, 243–260.

- 9) Chemelli, R. M.; Willie, J. T.; Sinton, C. M.; Elmquist, J. K.; Scammell, T.; Lee, C.; Richardson, J. A.; Williams, S. C.; Xiong, Y.; Kisanuki, Y.; Fitch, T. E.; Nakazato, M.; Hammer, R. E.; Saper, C. B. Yanagisawa, M. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* **1999**, *98*, 437–451.
- 10) Yamanaka, A.; Tsujino, N.; Funahashi, H.; Honda, K.; Guan, J. L.; Wang, Q. P.; Tominaga, M.; Goto, K.; Shioda, S.; Sakurai, T. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2002**, *290*, 1237–1245.
- 11) Nakamura, T.; Uramura, K.; Nambu, T.; Yada, T.; Goto, K.; Yanagisawa, M.; Sakurai, T. Orexin-induced hyperlocomotion and stereotypy are mediated by the dopaminergic system. *Brain Res.* **2000**, *873*, 181–187.
- 12) Sakurai, T. The role of orexin in motivated behaviours. *Nat Rev Neurosci.* **2014**, *15*, 719–731.
- 13) Saito, Y. C.; Maejima, T.; Nishitani, M.; Hasegawa, E.; Yanagawa, Y.; Mieda, M.; Sakurai, T. Monoamines Inhibit GABAergic Neurons in Ventrolateral Preoptic Area That Make Direct Synaptic Connections to Hypothalamic Arousal Neurons. *J. Neurosci.* **2018**, *38*, 6366–6378.
- 14) Shirasaka, T.; Nakazato, M.; Matsukura, S.; Takasaki, M.; Kannan, H. Sympathetic and cardiovascular actions of orexins in conscious rats. *Am. J. Physiol.* **1999**, *277*, R1780–R1785.
- 15) Dergacheva, O.; Philbin, K.; Bateman, R.; Mendelowitz, D. Hypocretin-1 (orexin A) prevents the effects of hypoxia/hypercapnia and enhances the GABAergic pathway from the lateral paragigantocellular nucleus to cardiac vagal neurons in the nucleus ambiguus. *Neuroscience* **2011**, *175*, 18–23.
- 16) Yamanaka, A.; Beuckmann, C. T.; Willie, J. T.; Hara, J.; Tsujino, N.; Mieda, M.; Tominaga, M.; Yagami, K.; Sugiyama, F.; Goto, K.; Yanagisawa, M.; Sakurai, T. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron*, **2003**, *38*, 701–713.
- 17) Funato, H.; Tsai, A. L.; Willie, J. T.; Kisanuki, Y.; Williams, S. C.; Sakurai, T.; Yanagisawa, M. Enhanced orexin receptor-2 signaling prevents diet-induced obesity and improves leptin sensitivity. *Cell Meta.* **2009**, *9*, 64–76.
- 18) Tsuneki, H.; Wada, T.; Sasaoka, T. Role of orexin in the central regulation of glucose and energy homeostasis. *Endocr J.* **2012**, *59*, 365–374.
- 19) Harris, G. C.; Wimmer, M.; Aston-Jones, G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature* **2005**, *437*, 556–559.
- 20) Baimel, C.; Bartlett, S. E.; Chiou, L. C.; Lawrence, A. J.; Muschamp, J. W.; Patkar, O.; Tung, L. W.; Borgland, S. L. Orexin/hypocretin role in reward: implications for

- opioid and other addictions. *Br. J. Pharmacol.* **2015**, *172*, 334–348.
- 21) Johnson, P. L.; Truitt, W.; Fitz, S. D.; Minick, P. E.; Dietrich, A.; Sanghani, S.; Träskman-Bendz, L. T.; Goddard, A. W.; Brundin, L.; Shekhar, A. A key role for orexin in panic anxiety. *Nature Med.* **2010**, *16*, 111–115.
- 22) Soya, S.; Shoji, H.; Hasegawa, E.; Hondo, M.; Miyakawa, T.; Yanagisawa, M.; Mieda, M.; Sakurai, T. Orexin receptor-1 in the locus coeruleus plays an important role in cue-dependent fear memory consolidation. *J Neurosci.* **2013**, *33*, 14549–14557.
- 23) Soya, S.; Takahashi, T. M.; McHugh, T. J.; Maejima, T.; Herlitze, S.; Abe, M.; Sakimura, K.; Sakurai, T. Orexin modulates behavioral fear expression through the locus coeruleus. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 1606.
- 24) Furlong, T. M.; Vianna, D. M. L.; Liu, L.; Carrive, P. Hypocretin/orexin contributes to the expression of some but not all forms of stress and arousal. *Eur. J. Neurosci.* **2009**, *30*, 1603–1614.
- 25) For reviews
- a) Roecker, A.; Cox, C.; Coleman, P. Orexin receptor antagonists: new therapeutic agents for the treatment of insomnia. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 504–530.
- b) Boss, C.; Roch, C. Recent trends in orexin research 2010–2015. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2875–2887.
- c) Lebold, T. P.; Bonaventure, P.; Shireman, B. T. Selective orexin receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4761–4769.
- 26) For recent examples, see:
- a) Wu, S.; Sun, Y.; Hu, Y.; Zhang, H.; Hou, L.; Liu, X.; Li, Y.; He, H.; Luo, Z.; Chen, Y.; Wang, Y.; Shi, W.; Shen, L.; Cao, C.; Liang, W.; Xu, Q.; Lv, Q.; Lan, J.; Li, J.; Chen, S. Discovery of novel substituted octahydropyrrolo[3,4-c]pyrroles as dual orexin receptor antagonists for insomnia treatment. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 1458–1462.
- b) Wu, S.; Sun, Y.; Hu, Y.; Zhang, H.; Hou, L.; Liu, X.; Li, Y.; He, H.; Luo, Z.; Chen, Y.; Wang, Y.; Shi, W.; Shen, L.; Cao, C.; Liang, W.; Xu, Q.; Lv, Q.; Lan, J.; Li, J.; Chen, S. Investigation of orexin-2 selective receptor antagonists: Structural modifications resulting in dual orexin receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 1364–1370.
- c) Futamura, A.; Nozawa, D.; Araki, Y.; Tamura, Y.; Tokura, S.; Kawamoto, H.; Tokumaru, Y.; Kakihara, S.; Aoki, T.; Ohtake, N. Identification of highly selective and potent orexin receptor 1 antagonists derived from a dual orexin receptor 1/2 antagonist based on the structural framework of pyrazoylethylbenzamide. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 5203–5215.

- d) Stump, C. A.; Cooke, A. J.; Bruno, J.; Cabalu, T. D.; Gotter, A. L.; Harell, C. M.; Kuduk, S. D.; McDonald, T. P.; O'Brien, J.; Renger, J. J.; Williams, P. D.; Winrow, C. J.; Coleman, P. J. Discovery of highly potent and selective orexin 1 receptor antagonists (1-SORAs) suitable for in vivo interrogation of orexin 1 receptor pharmacology. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *26*, 5809–5814.
- 27) a) Porter, R. A.; Chan, W. N.; Coulton, S.; Johns, A.; Hadley, M. S.; Widdowson, D.; Jerman, J. C.; Brough, S. J.; Coldwell, M.; Smart, D.; Jewitt, F.; Jeffrey, P.; Austin, N. 1,3-Biaryureas as selective non-peptide antagonists of the orexin-1 receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 1907–1910.
- b) Smart, D.; Sabido-David, C.; Brough, S. J.; Jewitt, F.; Johns, A.; Porter, R. A.; Jerman, J. C. SB-334867: The first selective orexin-1 receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol.* **2001**, *132*, 1179–1182.
- 28) Langmead, C. J.; Jerman, J. C.; Brough, S. J.; Scott, C.; Porter, R. A.; Herdon, H. J. Characterization of the binding of [3H]-SB-674042, a novel nonpeptide antagonist, to the human orexin-1 receptor. *Br. J. Pharmacol.* **2004**, *141*, 340–346.
- 29) a) Alvaro, G.; Amantini, D.; Stasi, L. Pyridine derivatives used to treat Orexin related disorders. PCT Int. Appl. WO2009124956A1.
- b) Gozzi, A.; Turrini, G.; Piccoli, L.; Massagrande, M.; Amantini, D.; Antolini, M.; Martinelli, P.; Cesari, N.; Montanari, D.; Tessari, M.; Corsi, M.; Bifone, A. Functional magnetic resonance imaging reveals different neural substrates for the effects of orexin-1 and orexin-2 receptor antagonists. *PLoS One* **2011**, *6*, e16406.
- 30) Steiner, M. A.; Gatfield, J.; Brisbare-Roch, C.; Dietrich, H.; Treiber, A.; Jenck, F.; Boss, C. Discovery and characterization of ACT-335827, an orally available, brain penetrant orexin receptor type 1 selective antagonist. *ChemMedChem* **2013**, *8*, 898–903.
- 31) a) Bolli, M.; Boss, C.; Brotschi, C.; Heidmann, B.; Sifferlen, T.; Williams, J.T. 2-(1,2,3-triazol-2-yl)benzamide and 3-(1,2,3-triazol-2-yl)picolinamide derivatives as orexin receptor antagonists. PCT Int. Appl. WO2013068935A1.
- b) <https://www.idorsia.com/about-idorsia/idorsia-today/our-pipeline> (accessed on September 12, 2018)
- 32) a) Hirose, M.; Egashira, S.; Goto, Y.; Hashihayata, T.; Ohtake, N.; Iwaasa, H.; Hata, M.; Fukami, T.; Kanatani, A.; Yamada, K. *N*-acyl 6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline: The first orexin-2 receptor selective non-peptidic antagonist. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 4497–4499.
- b) Mould, R.; Brown, J.; Marshall, F. H.; Langmead, C. J. Binding kinetics differentiates functional antagonism of orexin-2 receptor ligands. *Br. J. Pharmacol.*

- 2014**, *171*, 351–363.
- 33) McAtee, L. C.; Sutton, S. W.; Rudolph, D. A.; Li, X.; Aluisio, L. E.; Phuong, V. K.; Dvorak, C. A.; Lovenberg, T. W.; Carruthers, N. I.; Jones, T. K. Novel substituted 4-phenyl-[1,3]dioxanes: Potent and selective orexin receptor 2 (OX2R) antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4225–4229.
- 34) a) Aissaoui, H.; Clozel, M.; Weller, T.; Koberstein, R.; Sifferlen, T.; Fischli, W. Sulfonylamino-acetic acid derivatives. WO 2004033418A3.
 b) Malherbe, P.; Borroni, E.; Gobbi, L.; Knust, H.; Nettekoven, M.; Pinard, E.; Roche, O.; Rogers-Evans, M.; Wettstein, J.; Moreau, J. L. Biochemical and behavioural characterization of EMPA, a novel high-affinity, selective antagonist for the OX2 receptor. *Br. J. Pharmacol.* **2009**, *156*, 1326–1341.
- 35) Roecker, A. J.; Mercer, S. P.; Schreier, J. D.; Cox, C. D.; Fraley, M. E.; Steen, J. T.; Lemaire, W.; Bruno, J. G.; Harrell, C. M.; Garson, S. L.; Gotter, A. L.; Fox, S. V.; Stevens, J.; Tannenbaum, P. L.; Prueksaritanont, T.; Cabalu, T. D.; Cui, D.; Stellabott, J.; Hartman, G. D.; Young, S. D.; Winrow, C. J.; Renger, J. J.; Coleman, P. J. Discovery of 5''-chloro-*N*-[(5,6-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]-2,2':5',3''-terpyridine-3'-carboxamide (MK-1064): A selective orexin-2 receptor antagonist (2-SORA) for the treatment of insomnia. *ChemMedChem* **2014**, *9*, 311–322.
- 36) Betschart, C.; Hintermann, S.; Behnke, D.; Cotesta, S.; Fendt, M.; Gee, C. E.; Jacobson, L. H.; Laue, G.; Ofner, S.; Chaudhari, V.; Badiger, S.; Pandit, C.; Wagner, J.; Hoyer, D. Identification of a novel series of orexin receptor antagonists with a distinct effect on sleep architecture for the treatment of insomnia. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7590–7607.
- 37) Letavic, M. A.; Bonaventure, P.; Carruthers, N. I.; Dugovic, C.; Koudriakova, T.; Lord, B.; Lovenberg, T. W.; Ly, K. S.; Mani, N. S.; Nepomuceno, D.; Pippel, D. J.; Rizzolio, M.; Shelton, J. E.; Shah, C. R.; Shireman, B. T.; Young, L. K.; Yun, S. Novel octahydropyrrolo[3,4-c]pyrroles are selective orexin-2 antagonists: SAR leading to a clinical candidate. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 5620–5636.
- 38) ClinicalTrials.gov (U.S. National Library of Medicine) URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/home> (accessed on September 12, 2018)
- 39) a) Brisbare-Roch, C.; Dingemans, J.; Koberstein, R.; Hoever, P.; Aissaoui, H.; Flores, S.; Mueller, C.; Nayler, O.; van Gerven, J.; de Haas, S. L.; Hess, P.; Qiu, C.; Buchmann, S.; Scherz, M.; Weller, T.; Fischli, W.; Clozel, M.; Jenck, F. Promotion of sleep by targeting the orexin system in rats, dogs, and humans. *Nat. Med.* **2007**, *13*, 150–155.
 b) Hoever, P.; Dorffner, G.; Beneš, H.; Penzel, T.; Danker-Hopfe, H.; Barbanj, M.

- J.; Pillar, G.; Saletu, B.; Polo, O.; Kunz, D.; Zeitlhofer, J.; Berg, S.; Partinen, M.; Bassetti, C. L.; Högl, B.; Ebrahim, I. O.; Holsboer-Trachsler, E.; Bengtsson, H.; Peker, Y.; Hemmeter, U. M.; Chiossi, E.; Hajak, G.; Dingemans, J. Orexin receptor antagonism, a new sleep-enabling paradigm: a proof-of-concept clinical trial. *Clin. Pharmacol. Ther.* **2012**, *91*, 975–985.
- 40) a) Hoch, M.; van Gersel, H.; van Gerven, J.; Dingemans, J. Entry-into-humans study with ACT-462206, a novel dual orexin receptor antagonist, comparing its pharmacodynamics with almorexant. *J. Clin. Pharmacol.* **2014**, *54*, 979–986.
- b) Boss, C.; Roch-Brisbare, C.; Steiner, M. A.; Treiber, A.; Dietrich, H.; Jenck, F.; von Raumer, M.; Sifferlen, T.; Brotschi, C.; Heidmann, B.; Williams, J. T.; Aissaoui, H.; Siegrist, R.; Gatfield, J. Structure-activity relationship, biological, and pharmacological characterization of the proline sulfonamide ACT-462206: a potent, brain-penetrant dual orexin 1/orexin 2 receptor antagonist. *ChemMedChem* **2014**, *9*, 2486–2496.
- 41) a) Bettica, P.; Squassante, L.; Zamuner, S.; Nucci, G.; Danker-Hopfe, H.; Ratti, E. The orexin antagonist SB-649868 promotes and maintains sleep in men with primary insomnia. *Sleep* **2012**, *35*, 1097–1104.
- b) Bettica, P.; Nucci, G.; Pyke, C.; Squassante, L.; Zamuner, S.; Ratti, E.; Gomeni, R.; Alexander, R. Phase I studies on the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of SB-649868, a novel dual orexin receptor antagonist. *J. Psychopharmacol.* **2012**, *26*, 1058–1070.
- 42) a) Cox, C. D.; Breslin, M. J.; Whitman, D. B.; Schreier, J. D.; McGaughey, G. B.; Bogusky, M. J.; Roecker, A. J.; Mercer, S. P.; Bednar, R. A.; Lemaire, W.; Bruno, J. G.; Reiss, D. R.; Harrell, C. M.; Murphy, K. L.; Garson, S. L.; Doran, S. M.; Prueksaritanont, T.; Anderson, W. B.; Tang, C.; Roller, S.; Cabalu, T. D.; Cui, D.; Hartman, G. D.; Young, S. D.; Koblan, K. S.; Winrow, C. J.; Renger, J. J.; Coleman, P. J. Discovery of the dual orexin receptor antagonist [(7R)-4-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)-7-methyl-1,4-diazepan-1-yl][5-methyl-2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]methanone (MK-4305) for the treatment of insomnia. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5320–5332.
- b) Coleman, P. J.; Gotter, A. L.; Herring, W. J.; Winrow, C. J.; Renger, J. J. The Discovery of Suvorexant, the First Orexin Receptor Drug for Insomnia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2017**, *57*, 509–533.
- 43) a) Coleman, P. J.; Schreier, J. D.; Cox, C. D.; Breslin, M. J.; Whitman, D. B.; Bogusky, M. J.; McGaughey, G. B.; Bednar, R. A.; Lemaire, W.; Doran, S. M.; Fox, S. V.; Garson, S. L.; Gotter, A. L.; Harrell, C. M.; Reiss, D. R.; Cabalu, T. D.; Cui, D.;

- Prueksaritanont, T.; Stevens, J.; Tannenbaum, P. L.; Ball, R. G.; Stellabott, J.; Young, S. D.; Hartman, G. D.; Winrow, C. J.; Renger, J. J. Discovery of [(2R,5R)-5-[(5-fluoropyridin-2-yl)oxy]methyl]-2-methylpiperidin-1-yl][5-methyl-2-(pyrimidin-2-yl)phenyl]methanone (MK-6096): A dual orexin receptor antagonists with potent sleep-promoting properties. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 415–424.
- b) Chabi, A.; Zhang, Y.; Jackson, S.; Cady, R.; Lines, C.; Herring, W. J.; Connor, K. M.; Michelson, D. Randomized controlled trial of the orexin receptor antagonist filorexant for migraine prophylaxis. *Cephalalgia*. **2015**, *35*, 379–388.
- c) Connor, K. M.; Mahoney, E.; Jackson, S.; Hutzelmann, J.; Zhao, X.; Jia, N.; Snyder, E.; Snavely, D.; Michelson, D.; Roth, T.; Herring, W. J. A Phase II Dose-Ranging Study Evaluating the Efficacy and Safety of the Orexin Receptor Antagonist Filorexant (MK-6096) in Patients with Primary Insomnia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2016**, *19*, pyw022.
- d) Connor, K. M.; Ceesay, P.; Hutzelmann, J.; Snavely, D.; Krystal, A. D.; Trivedi, M. H.; Thase, M.; Lines, C.; Herring, W. J.; Michelson, D. Phase II Proof-of-Concept Trial of the Orexin Receptor Antagonist Filorexant (MK-6096) in Patients with Major Depressive Disorder. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2017**, *20*, 613–618.
- e) Joseph Herring, W.; Ge, J. Y.; Jackson, S.; Assaid, C.; Connor, K. M.; Michelson, D. Orexin Receptor Antagonism in Painful Diabetic Neuropathy: A Phase 2 Trial With Filorexant. *Clin. J. Pain.* **2018**, *34*, 37–43.
- 44) a) Yoshida, Y.; Naoe, Y.; Terauchi, T.; Ozaki, F.; Doko, T.; Takemura, A.; Tanaka, T.; Sorimachi, K.; Beuckmann, C. T.; Suzuki, M.; Ueno, T.; Ozaki, S.; Yonaga, M. Discovery of (1R,2S)-2-[(2,4-dimethylpyrimidin-5-yl)oxy]methyl]-2-(3-fluorophenyl)-N-(5-fluoropyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide (E2006): A potent and efficacious oral orexin receptor antagonist. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4648–4664.
- b) Beuckmann, C. T.; Suzuki, M.; Ueno, T.; Nagaoka, K.; Arai, T.; Higashiyama, H. In Vitro and In Silico Characterization of Lemborexant (E2006), a Novel Dual Orexin Receptor Antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2017**, *362*, 287–295.
- c) 寺内 太郎, ボイクマン カーステン, 吉田 融. 不眠障害および不規則睡眠覚醒リズム障害治療薬を志向したオレキシン 1/2 受容体新規デュアルアンタゴニスト Lemborexant (E2006) の創製 MEDCHEM NEWS, **2018**, *28*, 137–142.
- 45) Treiber, A.; de Kanter, R.; Roch, C.; Gatfield, J.; Boss, C.; von Raumer, M.; Schindelholz, B.; Muehlan, C.; van Gerven, J.; Jenck, F. The Use of Physiology-Based Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Modeling in the Discovery of the Dual Orexin Receptor Antagonist ACT-541468. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2017**, *362*,

489–503.

- 46) Yanagisawa, M. Small-molecule agonist for type-2 orexin receptor. USA patent US20100150840A1.
- 47) Turku, A.; Rinne, M. K.; Boije Af Gennäs, G.; Xhaard, H.; Lindholm, D.; Kukkonen, J. P. Orexin receptor agonist Yan 7874 is a weak agonist of orexin/hypocretin receptors and shows orexin receptor-independent cytotoxicity. *PLoS One* **2017**, *12*, e0178526.
- 48) Cano, M.; Grima, P. M.; Palomer Benet, A. 2-(2-aminophenoxy)-3-chloronaphthalene-1,4-dione compounds having orexin 2 receptor agonist activity. PCT Int. Appl. WO2014198880A1.
- 49) Nagahara, T.; Saitoh, T.; Kutsumura, N.; Irukayama-Tomobe, Y.; Ogawa, Y.; Kuroda, D.; Gouda, H.; Kumagai, H.; Fujii, H.; Yanagisawa, M.; Nagase, H. Design and Synthesis of Non-Peptide, Selective Orexin Receptor 2 Agonists. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7931–7937.
- 50) Irukayama-Tomobe, Y.; Ogawa, Y.; Tominaga, H.; Ishikawa, Y.; Hosokawa, N.; Ambai, S.; Kawabe, Y.; Uchida, S.; Nakajima, R.; Saitoh, T.; Kanda, T.; Vogt, K.; Sakurai, T.; Nagase, H.; Yanagisawa, M. Nonpeptide orexin type-2 receptor agonist ameliorates narcolepsy-cataplexy symptoms in mouse models. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2017**, *114*, 5731–5736.
- 51) Fujimoto, T.; Rikimaru, K.; Fukuda, K.; Sugimoto, H.; Matsumoto, T.; Tokunaga, N.; Hirozane, M. Substituted piperidine compound and use thereof. PCT Int. Appl. WO 2017135306.
- 52) Chou, T. C.; Lee, C. E.; Lu, J.; Elmquist, J. K.; Hara, J.; Willie, J. T.; Beuckmann, C. T.; Chemelli, R. M.; Sakurai, T.; Yanagisawa, M.; Saper, C. B.; Scammell, T. E. Orexin (hypocretin) neurons contain dynorphin. *J. Neurosci.* **2001**, *21*, RC168.
- 53) Li, Y.; van den Pol, A. N. Differential target-dependent actions of coexpressed inhibitory dynorphin and excitatory hypocretin/orexin neuropeptides. *J. Neurosci.* **2006**, *26*, 13037–13047.
- 54) Muschamp, J. W.; Hollander, J. A.; Thompson, J. L.; Voren, G.; Hassinger, L. C.; Onvani, S.; Kamenecka, T. M.; Borgland, S. L.; Kenny, P. J.; Carlezon, W. A. Jr. Hypocretin (orexin) facilitates reward by attenuating the antireward effects of its cotransmitter dynorphin in ventral tegmental area. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **2014**, *111*, E1648–E1655.
- 55) Baimel, C.; Lau, B. K.; Qiao, M.; Borgland, S. L. Projection-Target-Defined Effects of Orexin and Dynorphin on VTA Dopamine Neurons. *Cell Rep.* **2017**, *18*, 1346–1355.

- 56) Matzeu, A.; Martin-Fardon, R. Drug Seeking and Relapse: New Evidence of a Role for Orexin and Dynorphin Co-transmission in the Paraventricular Nucleus of the Thalamus. *Front. Neurol.* **2018**, *9*, 720.
- 57) Chen, J.; Zhang, R.; Chen, X.; Wang, C.; Cai, X.; Liu, H.; Jiang, Y.; Liu, C.; Bai, B. Heterodimerization of human orexin receptor 1 and kappa opioid receptor promotes protein kinase A/cAMP-response element binding protein signaling via a G α s-mediated mechanism. *Cell. Signal.* **2015**, *27*, 1426–1438.
- 58) Robinson, J. D.; McDonald, P. H. The orexin 1 receptor modulates kappa opioid receptor function via a JNK-dependent mechanism. *Cell. Signal.* **2015**, *27*, 1449–1456.
- 59) a) Nagase, H.; Fujii, H. Opioid in Preclinical and Clinical Trials. *Chemistry of Opioid, Top. Curr. Chem.*, Springer, **2011**, *299*, 29–62.
 b) Nagase, H.; Fujii, H. Synthesis of Novel Basic Skeletons Derived from Naltrexone. *Chemistry of Opioid, Top. Curr. Chem.*, Springer, **2011**, *299*, 187–237.
- 60) Piercey, M. F.; Lahti, R. A.; Schroeder, L. A.; Einspahr, F. J.; Barsuhn, C. U-50488H, A pure kappa receptor agonist with spinal analgesic loci in the mouse. *Life Sci.* **1982**, *31*, 1197–1200.
- 61) a) Nagase, H.; Hayakawa, J.; Kawamura, K.; Kawai, K.; Takezawa, Y.; Matsuura, H.; Tajima, C.; Endo, T. Discovery of a structurally novel opioid κ -agonist derived from 4,5-epoxy morphinan. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 366–369.
 b) Kawai, K.; Hayakawa, J.; Miyamoto, T.; Imamura, Y.; Yamane, S.; Wakita, H.; Fujii, H.; Kawamura, K.; Matsuura, H.; Izumimoto, N.; Kobayashi, R.; Endo, T.; Nagase, H. Design, synthesis, and structure-activity relationship of novel opioid κ -agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9188–9201.
 c) Nagase, H.; Fujii, H. Opioid in preclinical and clinical trials. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *299*, 29–62.
- 62) Fujii, H.; Hirayama, S.; Nagase, H. Opioid Kappa Receptor Selective Agonist TRK-820 (Nalfurafine Hydrochloride), *Pharmacology*, Intech Open (Ed Luca Gallelli) **2012**, pp 82–98.
- 63) Nagase, H.; Yamamoto, N.; Yata, M.; Ohru, S.; Okada, T.; Saitoh, T.; Kutsumura, N.; Nagumo, Y.; Irukayama-Tomobe, Y.; Ishikawa, Y.; Ogawa, Y.; Hirayama, S.; Kuroda, D.; Watanabe, Y.; Gouda, H.; Yanagisawa, M. Design and Synthesis of Potent and Highly Selective Orexin 1 Receptor Antagonists with a Morphinan Skeleton and Their Pharmacologies. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1018–1040.
- 64) Sayre, L. M.; Larson, D. L.; Takemori, A. E.; Portoghese, P. S. Design and synthesis of naltrexone-derived affinity labels with nonequilibrium opioid agonist and

- antagonist activities. Evidence for the existence of different mu receptor subtypes in different tissues. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 1325–1335.
- 65) Nagase, H.; Nemoto, T.; Matsubara, A.; Saito, M.; Yamamoto, N.; Osa, Y.; Hirayama, S.; Nakajima, M.; Nakao, K.; Mochizuki, H.; Fujii, H. Design and synthesis of KNT-127, a δ -opioid receptor agonist effective by systemic administration. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6302–6305.
- 66) Portoghese, P. S.; Sultana, M.; Nagase, H.; Takemori, A. E. Application of the message-address concept in the design of highly potent and selective δ receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 281–282.
- 67) a) Portoghese, P. S.; Nagase, H.; Lipkowski, A. W.; Larson, D. L.; Takemori, A. E. Binaltorphimine-related bivalent ligands and their kappa opioid receptor antagonist selectivity. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 836–841.
 b) Takemori, A. E.; Ho, B. Y.; Naeseth, J. S.; Portoghese, P. S. Nor-binaltorphimine, a highly selective kappa-opioid antagonist in analgesic and receptor binding assays. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1988**, *246*, 255–258.
- 68) Yin, J.; Mobarec, J. C.; Kolb, P.; Rosenbaum, D. M. Crystal structure of the human OX2 orexin receptor bound to the insomnia drug suvorexant. *Nature*, **2015**, *519*, 247–250.
- 69) Yin, J.; Babaoglu, K.; Brautigam, C. A.; Clark, L.; Shao, Z.; Scheuermann, T. H.; Harrell, C. M.; Gotter, A. L.; Roecker, A. J.; Winrow, C. J.; Renger, J. J.; Coleman, P. J.; Rosenbaum, D. M. Structure and ligand-binding mechanism of the human OX1 and OX2 orexin receptors. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2016**, *23*, 293–299.
- 70) a) Cox, C. D.; McGaughey, G. B.; Bogusky, M. J.; Whitman, D. B.; Ball, R. G.; Winrow, C. J.; Renger, J. J.; Coleman, P. J. Conformational analysis of *N,N*-disubstituted-1,4-diazepane orexin receptor antagonists and implications for receptor binding. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2997–3001.
 b) Coleman, P. J.; Schreier, J. D.; Roecker, A. J.; Mercer, S. P.; McGaughey, G. B.; Cox, C. D.; Hartman, G. D.; Harrell, C. M.; Reiss, D. R.; Doran, S. M.; Garson, S. L.; Anderson, W. B.; Tang, C.; Prueksaritanont, T.; Winrow, C. J.; Renger, J. J. Discovery of 3,9-diazabicyclo[4.2.1]nonanes as potent dual orexin receptor antagonists with sleep-promoting activity in the rat. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 4201–4205.
 c) McGaughey, G.; Bayly, C. I.; Cox, C. D.; Schreier, J. D.; Breslin, M. J.; Bogusky, M. J.; Pitzenberger, S.; Ball, R.; Coleman, P. J. Shaping suvorexant: Application of experimental and theoretical methods for driving synthetic designs. *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2014**, *28*, 5–12.

- 71) Suno, R.; Kimura, K. T.; Nakane, T.; Yamashita, K.; Wang, J.; Fujiwara, T.; Yamanaka, Y.; Im, D.; Horita, S.; Tsujimoto, H.; Tawaramoto, M. S.; Hirokawa, T.; Nango, E.; Tono, K.; Kameshima, T.; Hatsui, T.; Joti, Y.; Yabashi, M.; Shimamoto, K.; Yamamoto, M.; Rosenbaum, D. M.; Iwata, S.; Shimamura, T.; Kobayashi, T. Crystal Structures of Human Orexin 2 Receptor Bound to the Subtype-Selective Antagonist EMPA. *Structure* **2018**, *26*, 7–19.
- 72) Nagase, H.; Yamamoto, N.; Irukayama, Y.; Saito, T.; Yanagisawa, M. Morphinan derivative and medicinal usage thereof. PCT Int. Appl. WO2017073710A1.
- 73) Ida, Y.; Matsubara, A.; Nemoto, T.; Saito, M.; Hirayama, S.; Fujii, H.; Nagase, H. Synthesis of quinolinomorphinan derivatives as highly selective δ opioid receptor ligands. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 5810–5831.
- 74) Tsujishita, H.; Hirono, S. CAMDAS: an automated conformational analysis system using molecular dynamics. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **1997**, *11*, 305–315.
- 75) Osa, Y.; Ida, Y.; Yano, Y.; Furuhata, K.; Nagase, H. A New Useful Conversion Method of Naltrexone to 14-Deoxynaltrexone. *Heterocycles.* **2006**, *69*, 271–282.
- 76) Ida, Y.; Nemoto, T.; Hirayama, S.; Fujii, H.; Osa, Y.; Imai, M.; Nakamura, T.; Kanemasa, T.; Kato, A.; Nagase, H. Synthesis of quinolinomorphinan-4-ol derivatives as δ opioid receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 949–961.
- 77) Nagase, H.; Imaide, S.; Hirayama, S.; Nemoto, T.; Fujii, H. Essential structure of opioid κ receptor agonist nalfurafine for binding to the κ receptor 2: synthesis of decahydro(iminoethano)phenanthrene derivatives and their pharmacologies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5071–5074.

学会および文献目録

本博士論文の各章は次のジャーナルにて発表された。

1. Yamamoto, N.^a; Ohruai, S.^a; Okada, T.; Yata, M.; Saitoh, T.; Kutsumura, N.; Nagumo, Y.; Irukayama-Tomobe, Y.; Ogawa, Y.; Ishikawa, Y.; Watanabe, Y.; Hayakawa, D.; Gouda, H.; Yanagisawa, M.; Nagase, H. Essential structure of orexin 1 receptor antagonist YNT-707, Part I: Role of the 4,5-epoxy ring for binding with orexin 1 receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 4176–4179.

^aBoth authors have equally contributed.

2. Ohruai, S.; Yamamoto, N.; Saitoh, T.; Kutsumura, N.; Nagumo, Y.; Irukayama-Tomobe, Y.; Ogawa, Y.; Ishikawa, Y.; Watanabe, Y.; Hayakawa, D.; Gouda, H.; Yanagisawa, M.; Nagase, H. Essential structure of orexin 1 receptor antagonist YNT-707, Part II: Drastic effect of the 14-hydroxy group on the orexin 1 receptor antagonistic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 774–777.

3. Yamamoto, N.^a; Ohruai, S.^a; Okada, T.; Saitoh, T.; Kutsumura, N.; Nagumo, Y.; Irukayama-Tomobe, Y.; Ogawa, Y.; Ishikawa, Y.; Watanabe, Y.; Hayakawa, D.; Gouda, H.; Yanagisawa, M.; Nagase, H. Essential structure of orexin 1 receptor antagonist YNT-707, Part III: Role of the 14-hydroxy and 3-methoxy groups in the YNT-707 derivatives without 4,5-epoxy ring on orexin 1 receptor antagonistic activity. *Bioorg. Med. Chem.* in press.

^aBoth authors have equally contributed.

また本博士論文の各章は、以下の学会にて発表された。

1. 山本 直司、大類 彩、岡田 卓大、谷田 誠浩、斉藤 毅、沓村 憲樹、南雲 康行、入鹿山 容子、小川 靖裕、石川 有紀子、平山 重人、渡辺 友里恵、早川 大地、黒田 大祐、合田 浩明、柳沢 正史、長瀬 博 “モルヒナン骨格を有す

るオレキシン1受容体(OX1R)特異的拮抗薬の設計・合成とOX1R結合の活性立体配座”第35回メディシナルケミストリーシンポジウム、名古屋大学豊田講堂、2017年10月26日。(ポスター)

2. 大類 彩、山本 直司、岡田 卓大、谷田 誠浩、斉藤 毅、沓村 憲樹、南雲 康行、入鹿山 容子、石川 有紀子、小川 泰裕、渡邊 友里恵、早川 大地、合田 浩明、柳沢 正史、長瀬 博 “オレキシン1受容体拮抗薬 YNT-707 の必須構造部位検討” 第61回日本薬学会関東支部大会、慶應大学薬学部 芝共立キャンパス、2017年9月16日。(口頭)

また本博士論文の序論第二章は次のジャーナルおよび学会発表にて発表された。

1. Nagase, H.; Yamamoto, N.; Yata, M.; Ohru, S.; Okada, T.; Saitoh, T.; Kutsumura, N.; Nagumo, Y.; Irukayama-Tomobe, Y.; Ishikawa, Y.; Ogawa, Y.; Hirayama, S.; Kuroda, D.; Watanabe, Y.; Gouda, H.; Yanagisawa, M. Design and Synthesis of Potent and Highly Selective Orexin 1 Receptor Antagonists with a Morphinan Skeleton and Their Pharmacologies. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 1018–1040.
2. Sayaka Ohru, Naoshi Yamamoto, Masahiro Yata, Takahiro Okada, Tsuyoshi Saitoh, Noriki Kutsumura, Yasuyuki Nagumo, Yoko Irukayama-Tomobe, Yukiko Ishikawa, Yasuhiro Ogawa, Shigeto Hirayama, Masashi Yanagisawa, Hiroshi Nagase. “Design and synthesis of orexin 1 receptor selective antagonists” Tsukuba Global Science Week (TGSW), International Congress Center EPOCHAL TSUKUBA, September 26, 2017. (口頭)
3. 大類 彩、山本 直司、谷田 誠浩、岡田 卓大、斉藤 毅、沓村 憲樹、南雲 康行、入鹿山 容子、石川 有紀子、小川 靖裕、平山 重人、柳沢 正史、長瀬 博 “モルヒナン骨格を有するオレキシン1受容体選択的拮抗薬の設計・合成とその薬理作用” 第34回メディシナルケミストリーシンポジウム、つくば国際会議場、2016年11月30日 (ポスター)

4. 岡田 卓大、山本 直司、谷田 誠浩、大類 彩、斉藤 毅、沓村 憲樹、南雲 康行、入鹿山 容子、石川 有紀子、小川 靖裕、平山 重人、柳沢 正史、長瀬 博 “モルヒナン骨格を有する新規オレキシシン 1 受容体選択的拮抗薬の設計・合成②”第 60 回日本薬学会関東支部大会、東京大学、2016 年 9 月 17 日 (口頭)
5. 大類 彩、山本 直司、谷田 誠浩、岡田 卓大、斉藤 毅、沓村 憲樹、南雲 康行、入鹿山 容子、石川 有紀子、小川 靖裕、柳沢 正史、長瀬 博 “モルヒナン骨格を有する新規オレキシシン 1 受容体選択的拮抗薬の設計・合成①” 第 60 回日本薬学会関東支部大会、東京大学、2016 年 9 月 17 日 (口頭)
6. 山本 直司、谷田 誠浩、大類 彩、岡田 卓大、斉藤 毅、沓村 憲樹、南雲 康行、入鹿山 容子、石川 有紀子、小川 靖裕、柳沢 正史、長瀬 博 “ナルフラフィンの構造を基にしたオレキシシン 1 受容体選択的拮抗薬の設計・合成およびその薬理作用” 第 36 回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム、北海道大学、2016 年 8 月 19 日 (口頭)
7. Naoshi Yamamoto, Masahiro Yata, Sayaka Ohrui, Takahiro Okada, Tsuyoshi Saitoh, Noriki Kutsumura, Yasuyuki Nagumo, Yoko Irukayama-Tomobe, Yukiko Ishikawa, Yasuhiro Ogawa, Daisuke Kuroda, Hiroaki Gouda, Masashi Yanagisawa, Hiroshi Nagase. “Synthesis of Novel, Potent and Highly Selective Orexin 1 Receptor Antagonists with a Morphinan Skeleton” The 25th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, Keio Plaza Hotel Tama, May 16, 2016. (ポスター)
8. 山本 直司、大類 彩、岡田 卓大、斉藤 毅、入鹿山 容子、小川 靖裕、石川 有紀子、柳沢 正史、長瀬 博 “オレキシシン 1 受容体選択的拮抗薬の設計・合成” 第 33 回 メディシナルケミストリーシンポジウム、幕張国際研修センター、2015 年 11 月 (ポスター)

謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始熱心かつ親身にご指導、ご鞭撻を賜りました、指導教員である筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構長瀬研究室の 長瀬博教授に深謝し、心より御礼申し上げます。

主査の 櫻井武教授、並びに副査の木越英夫教授、繁森英幸教授、坂口昌徳准教授には、貴重なお時間を割いて頂き、多大なるご助言を賜りましたことを、心より御礼申し上げます。

終始ご指導、ご激励を賜りました、国際統合睡眠医科学研究機構長瀬研究室職員の 沓村憲樹博士、山本直司博士、南雲康行博士、斉藤毅博士に深く感謝致します。また適切なご助言、ご配慮を賜りました、同研究室研究員の 井岡修二博士、須貝智也博士、Akindele Tito 博士、渡邊義一博士、茂木雄三博士ならびに同研究室卒業生である 中嶋龍博士に深く感謝致します。

共同研究者であり、研究生活において切磋琢磨し、常に支えて頂きました、同研究室の 岡田卓大氏、谷田誠浩氏、前田健汰氏に感謝致します。研究生活において唯一の同期として、日々切磋琢磨した 張岩氏に感謝致します。また日々研究環境を整えて頂きました、同研究室 山田直子秘書に感謝致します。そして研究室生活を共にし、常に支えて頂きました同研究室の皆様に感謝致します。

オレキシン拮抗作用の評価において多大なご協力を賜りました、筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構機構長 柳沢正史教授、同機構柳沢研究室の 入鹿山容子博士、石川有紀子氏、小川靖裕博士に深謝致します。

計算化学において多大なご協力を頂きました、昭和大学薬学部物性解析薬学講座生物物理化学部門 合田浩明教授、黒田大祐博士、渡邊友里江博士、早川大地博士に深謝致します。

また、オピオイド受容体に対する活性評価において多大なご強力を賜りました、北里大学薬学部生命薬化学研究室 藤井秀明教授、平山重人博士に深謝致します。

末尾に、研究生活を温かく見守り、経済的な支援をして下さいました両親に深く感謝致します。

出典

本学位論文では

Bioorg. Med. Chem. Lett. **2018**, 28, 774–777. (doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.12.069)

Bioorg. Med. Chem. Lett. **2017**, 27, 4176–4179. (doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.07.011)

に掲載された論文の内容を、Elsevier 社の規定にしたがって再利用している。

参照: <https://www.elsevier.com/about/policies/copyright#>