薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (6) 641-648 (1980)

鎮痛剤の合成研究 (第 52 報¹⁾) 4a-(3-Substituted phenyl)-1,2-disubstituted
Decahydrocinnoline 誘導体の合成 (複素環式化合物の合成研究 第 843 報²⁾)

亀谷哲治,^{3a)} 気賀沢和雄, 柊木峯治, 石丸晴英, 我妻永利,
小萩沢利孝, 中村俊久^{3b)}

東北大学薬学部,^{3a)} グレラン製薬株式会社研究所^{3b)}

Studies on the Syntheses of Analgesics. LII.¹⁾ Synthesis of 4a-(3-Substituted
phenyl)-1,2-disubstituted Decahydrocinnoline Derivatives (Studies on
the Syntheses of Heterocyclic Compounds. DCCCXLIII²⁾)

TETSUJI KAMETANI,^{3a)} KAZUO KIGASAWA, MINEHARU HIIRAGI, HARUHIDE ISHIMARU,
NAGATOSHI WAGATSUMA, TOSHITAKA KOHAGIZAWA, and TOSHIHISA NAKAMURA^{3b)}

Pharmaceutical Institute, Tohoku University^{3a)} and Research Laboratories,
Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.^{3b)}

(Received February 8, 1980)

A series of decahydrocinnoline derivatives (II), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), (XIII), (XVI), (XVII) and (XVIII), possessing a 3-substituted phenyl group at the 4a-position were synthesized and evaluated for their analgesic activity.

Keywords—analgesic; 2-cyclopropylmethyl-4a-(3-substituted phenyl)decahydrocinnoline; 2-methyl-4a-(3-substituted phenyl)decahydrocinnoline; 2-phenethyl-4a-(3-substituted phenyl)decahydrocinnoline; 1,2-disubstituted 4a-(3-hydroxyphenyl)decahydrocinnoline

先に著者らは非麻薬性の鎮痛作用を有する薬物の探索を目的として, morphinan 環の炭素原子を窒素原子に変換した新規な骨格である 9-azamorphinan 誘導体 (I)^{4a-e)} を合成したことを報告した. これらの化合物はいずれも鎮痛効果が認められ, なかでも (Ib)⁴⁾ は特に強力であり, かつ morphine に対して拮抗作用を示すことから非常に興味をもたれた. なお本化合物 (Ib)^{4d)} は 4a-(3-benzyloxyphenyl)-2-cyclopropylmethyldecahydrocinnoline (IIb) を合成中間体として化合物 (III) を経て合成したが, その後 (IIb) にもマウスにおける種々の鎮痛作用を検討した結果, morphine と同等の鎮痛作用を有することが判明した. このことから, さらに優れた化合物を探すべく以下の化合物を合成しその鎮痛効力を検討したので報告する.

4a 位にフェニル基を有する decahydrocinnoline 体はこれまであまり合成されておらず,^{4a,b,5)} また鎮痛作用に関しては報告されていない. ただ近縁化合物である decahydroisoquinoline 誘導体 (IV) ではすでに鎮痛作用が報告されており,^{6a-c)} 特に $R^1=H$, $R^2=-CH_2-<$ の化合物は臨床試験も試みられているようである.⁷⁾

- 1) 第 51 報: T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, H. Ishimaru, T. Nakamura, K. Shirayama *J. Heterocycl. Chem.*, **16**, 581 (1979).
- 2) 第 842 報: T. Kametani, T. Ohsawa, M. Ihara, *Heterocycles*, **14**, 951 (1980).
- 3) Location: a) Aobayama, Sendai; b) Sakurashinmachi, Setagaya-ku, Tokyo.
- 4) a) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, N. Wagatsuma, *Chem. Pharm. Bull.*, **16**, 296 (1968); b) T. Kametani, K. Kigasawa, K. Wakisaka, N. Wagatsuma, *Chem. Pharm. Bull.*, **17**, 1096 (1969); c) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, N. Wagatsuma, K. Wakisaka, F. Satoh, S. Saito, *J. Med. Chem.*, **13**, 1064 (1970); d) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, N. Wagatsuma, T. Uryu, K. Araki, *J. Med. Chem.*, **16**, 301 (1973); e) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, N. Wagatsuma, O. Kusama, T. Uryu, *Heterocycles*, **4**, 41 (1976).
- 5) 三橋監物, 塩谷俊作, 薬誌, **80**, 1348 (1960).
- 6) a) DuPont & Co., Belg. Patent, 802557 (1974); b) Eli-Lilly & Co., 特開昭 50-149688 (1975); c) Eli-Lilly & Co., 特開昭 51-16680 (1976).
- 7) Eli-Lilly & Co., *J. Am. Med. Assoc.*, **240**, 1996 (1978).

さて著者らの見出した化合物 (IIb) は 4a 位のフェニル基に対して *meta* 位の水酸基がベンジル基で保護されているにもかかわらず morphine と同等の鎮痛作用を示し、さらに脱ベンジル化した 2-cyclopropylmethyl-4a-(3-hydroxyphenyl)decahydrocinnoline (VIIb) は morphine の 10 倍という強力な鎮痛作用を示したことから新たに文献未知の 1,2-disubstituted 4a-(3-substituted phenyl)decahydrocinnoline 28 種類を合成し、その鎮痛効力を調べた。

これらの合成法は Chart 4 にしたがって行った。まず 2-(3-benzyloxyphenyl)-2-carboxymethylcyclohexanone(V)^{4c)} にモノ置換ヒドラジン (VI) [$R=CH_2-$]

TABLE I.

Compd. No.	R ¹	R ²	mp(°C)(Recryst. solvent)
VIIa	PhCH ₂	CH ₃	111—112 (EtOH)
VIIb ^{4d)}	PhCH ₂	CH ₂ -	113—114.5 (EtOH)
VIIc ^{4e)}	PhCH ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	100—102 (EtOH)
XIVa	H	CH ₃	226—228 (MeOH)
XIVb	H	CH ₂ -	122—124 (iso-PrOH)
XIVc	H	CH ₂ CH ₂ Ph	220—221 (DMF-MeOH)
XVa ^{4a)}	CH ₃	CH ₃	Oil
XVb	CH ₃	CH ₂ -	Oil
XVc ^{4c)}	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Ph	120—121 (MeOH)

TABLE II.

Compd. No.	R ¹	R ²	R ³	mp(°C) (Recryst. solvent)
IIa	PhCH ₂	CH ₃	H	114—116 ^{b)} (EtOH)
IIb ^{4c)}	PhCH ₂	CH ₂ -	H	230—232 ^{b)} (MeOH-ether)
IIc ^{4c)}	PhCH ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	H	203—206 ^{b)} (iso-PrOH-ether)
VIIIa	H	CH ₃	H	206—208 ^{b)} (iso-PrOH-ether)
VIIIb	H	CH ₂ -	H	246—249 ^{b)} (EtOH-ether)
VIIIc ^{4c)}	H	CH ₂ CH ₂ Ph	H	233—235 ^{b)} (EtOH)
IXa	PhCH ₂	CH ₃	COCH ₃	120—121 ^{a)} (ether-petr. ether)
IXb	PhCH ₂	CH ₂ -	COCH ₃	94—95 ^{a)} (ether- <i>n</i> -hexane)
IXc	PhCH ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	COCH ₃	Oil ^{a)}
Xa	H	CH ₃	COCH ₃	230—232 ^{a)} (MeOH)
Xb	H	CH ₂ -	COCH ₃	219—221 ^{a)} (MeOH)
Xc	H	CH ₂ CH ₂ Ph	COCH ₃	198—200 ^{a)} (MeOH)
XIa	CH ₃ CO	CH ₃	COCH ₃	Oil ^{a)}
XIb	CH ₃ CO	CH ₂ -	COCH ₃	Oil ^{a)}
XIc	CH ₃ CO	CH ₂ CH ₂ Ph	COCH ₃	Oil ^{a)}
XIIa	PhCH ₂	CH ₃	CH ₂ CH ₃	156—158 ^{b)} (MeOH-ether)
XIIb	PhCH ₂	CH ₂ -	CH ₂ CH ₃	180—182 ^{b)} (MeOH-ether)
XIIc	PhCH ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₃	176—178 ^{c)} (EtOH-ether)
XIIIa	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	142—144 ^{b)} (EtOH-ether)
XIIIb	H	CH ₂ -	CH ₂ CH ₃	156—157 ^{b)} (EtOH-ether)
XIIIc	H	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₃	179—181 ^{a)} (C ₆ H ₆ -petr. ether)
XVIa ^{4a)}	CH ₃	CH ₃	H	236—237 ^{b)} (iso-PrOH)
XVIb	CH ₃	CH ₂ -	H	192—194 ^{c)} (MeOH)
XVIc ^{4c)}	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Ph	H	209—211 ^{b)} (iso-PrOH-ether)
XVIIa ^{4a)}	CH ₃	CH ₃	COCH ₃	113 ^{a)} (acetone)
XVIIb	CH ₃	CH ₂ -	COCH ₃	117—119 ^{a)} (ether-petr. ether)
XVIIc	CH ₃	CH ₂ CH ₂ Ph	COCH ₃	113—174 ^{c)} (EtOH-ether)
XVIIIa	CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₃	181—182 ^{b)} (iso-PrOH-ether)
XVIIIb	CH ₃	CH ₂ -	CH ₂ CH ₃	179—181 ^{b)} (iso-PrOH-ether)
XVIIIc	CH ₂	CH ₂ CH ₂ Ph	CH ₂ CH ₃	192—194 ^{c)} (MeOH)

a) Free base.

b) Hydrochloride.

c) Oxalate.

(VIb)]^{4a)} を縮合させ、それぞれ 2-置換 4a-(3-benzyloxyphenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-3-cinnolinone (VIIa), (VIIb)^{4d)} および (VIIc)^{4c)} を得た。続いて水素化リチウムアルミニウム還元に付すことによって 2-置換 4a-(3-benzyloxyphenyl)decahydrocinnoline (IIa), (IIb)^{4d)} および (IIc)^{4c)} を得た。この decahydrocinnoline 誘導体 (II) はさらにパラジウム-炭素触媒の存在下接触還元を行い hydroxy 体 (VIIIa), (VIIIb) および (VIIIc)^{4c)} とした。また化合物 (II) の塩酸塩を酢酸ナトリウムの存在下、無水酢酸で acetyl 化を行い 2-置換

Chart 4

1-acetyl-4a-(3-benzyloxyphenyl)decahydrocinnoline (IXa), (IXb) および (IXc) とし、引き続きパラジウム-炭素触媒の存在下接触還元で脱ベンジル化し hydroxy 体 (Xa), (Xb) および (Xc) を得、さらに各々を無水酢酸との加熱により acetoxy 体 (XIa), (XIb) および (XIc) を得た。また化合物 (IX) は水素化リチウムアルミニウムで還元し 2-置換 4a-(3-benzyloxyphenyl)-1-ethyldecahydrocinnoline (XIIa), (XIIb) および (XIIc) とし、さらに各々をパラジウム-炭素触媒による接触還元につすことにより hydroxy 体 (XIIIa), (XIIIb) および (XIIIc) へと導いた。

一方 4a 位フェニル基の 3 位にメトキシ基を有する誘導体は、まず化合物 (VII) をパラジウム-炭素触媒による接触還元し、hydroxy 体 (XIVa), (XIVb) および (XIVc) とし、続いてジメチル硫酸でメチル化しそれぞれ (XVa),^{4a)} (XVb) および (XVc)^{4c)} に導き、これらを水素化リチウムアルミニウム還元し 2-置換 4a-(3-methoxyphenyl)decahydrocinnoline (XVIa),^{4a)} (XVIb) および (XVIc)^{4c)} を得た。次に化合物 (XVI) の塩酸塩を酢酸ナトリウムの存在下、無水酢酸で acetyl 化を行い 2-置換 1-acetyl-4a-(3-methoxyphenyl)decahydrocinnoline (XVIIa),^{4a)} (XVIIb) および (XVIIc) とし、続いて水素化リチウムアルミニウム還元につしそれぞれ

Chart 5

TABLE III.

Compd. No.	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm ⁻¹	NMR δ	Formula (Solvent)	Analysis (%) Calcd (Found)			Method	Yield (%)
				C	H	N		
VIIa	1650(CO)	3.33 (3H, s, N-CH ₃), 5.03 (2H, s, PhCH ₂ O-)	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂ (CDCl ₃)	75.83 (75.38)	6.94 7.01	8.04 8.03)	A	61
XIVa	3250(OH), 1630(CO)	3.10 (3H, s, N-CH ₃) (d ₆ -DMSO)	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂	69.74 (69.93)	7.02 6.74	10.85 10.73)	B	73
XIVb	3100(OH), 1620(CO)	0.20—0.70 (5H, m, cyclopropane ring protons), 3.42, 3.88 (each 1H, each dd, <i>J</i> =7 Hz, 14 Hz, N- CH ₂ -) (CDCl ₃)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ · 1/2C ₆ H ₆ ^{a)}	74.93 (74.74)	7.75 7.46	7.81 8.30)	B	65
XIVc	3150(OH), 1620(CO)	2.78 (2H, t, <i>J</i> =8 Hz, CH ₂ CH ₂ Ph), 3.81 (2H, t, <i>J</i> =8 Hz, CH ₂ CH ₂ Ph) (d ₆ -DMSO)	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₂	75.83 (76.08)	6.94 6.91	8.04 8.00)	B	90
XVb	1660(CO) (neat)	0.13—0.53 (5H, m, cyclopropane- ring protons), 3.63 (3H, s, OCH ₃) (CCl ₄)	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂	73.04 (73.11)	7.74 7.83	8.97 8.90)	C	65
IIa	2350—2500 (N+H)	2.83 (3H, s, N-CH ₃), 5.13 (2H, s, PhCH ₂ O-) (d ₆ -DMSO)	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O · H ₂ O	67.58 (67.63)	7.99 7.98	7.16 7.25)	D	50
VIIIa	2450—2750 (N+H)	2.83 (3H, s, N-CH ₃) (d ₆ -DMSO)	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O · HCl · 1/4H ₂ O	62.70 (62.94)	8.24 8.36	9.75 9.84)	E	60
VIIIb	2550—2650 (N+H)	0.36—0.90 (5H, m, cyclopropane ring protons) (d ₆ -DMSO)	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O · HCl	66.96 (66.80)	8.43 8.69	8.68 8.72)	E	61
IXa	1640(CO)	2.03 (3H, s, COCH ₃), 2.73 (3H, s, N-CH ₃), 3.70 (1H, dd, <i>J</i> =2 Hz, 14 Hz, C _{4a} -H), 5.06 (2H, s, PhCH ₂ O-) (CCl ₄)	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂	76.15 (75.85)	7.99 8.02	7.40 7.50)	F	88

IXb	1640(CO)	0—0.50 (5H, m, cyclopropane ring protons), 2.06 (3H, s, COCH ₃), 3.22 (1H, dd, $J=2$ Hz, 14 Hz, C _{4a} -H), 5.07 (2H, s, PhCH ₂ O-) (CCl ₄)	C ₂₇ H ₃₄ N ₂ O ₂	77.47 (77.58)	8.19 8.39	6.69 6.46)	F	60
IXc	1645(CO) (neat)	2.02 (3H, s, COCH ₃), 2.70 (1H, dd, $J=2$ Hz, 14 Hz, C _{4a} -H), 5.06 (2H, s, PhCH ₂ O-) (CDCl ₃)	C ₃₁ H ₃₆ N ₂ O ₂	79.45 (79.20)	7.74 7.73	5.98 5.91)	F	46
Xa	1610(CO)	2.01 (3H, s, COCH ₃), 2.70 (3H, s, N-CH ₃), 3.77 (1H, dd, $J=4$ Hz, 12 Hz, C _{4a} -H) (d ₆ -DMSO)	C ₁₇ H ₂₄ N ₂ O ₂	70.80 (70.77)	8.39 8.44	9.71 10.00)	G	92
Xb	1610(CO)	0.10—0.60 (5H, m, cyclopropane ring protons), 2.13 (3H, s, COCH ₃), 3.67 (1H, dd, $J=4$ Hz, 12 Hz, C _{4a} -H) (d ₆ -DMSO)	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₂	73.13 (72.99)	8.59 8.70	8.53 8.23)	G	76
Xc	1610(CO)	1.93 (3H, s, COCH ₃), 3.70 (1H, dd, $J=4$ Hz, 12 Hz, C _{4a} -H) (d ₆ -DMSO)	C ₂₄ H ₃₀ N ₂ O ₂	76.15 (76.49)	7.99 7.52	7.40 7.65)	G	69
XIa	1740(CO)	1.94 (3H, s, COCH ₃), 2.20 (3H, s, COCH ₃), 2.68 (3H, s, NCH ₃), 3.66 (1H, dd, $J=4$ Hz, 12 Hz, C _{4a} -H) (CCl ₄)	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₃	69.06 (68.86)	7.93 7.67	8.48 8.47)	H	63
XIb	1750(CO) 1640(CO) (neat)	0.10—0.60 (5H, m, cyclopropane ring protons), 2.13 (3H, s, COCH ₃), 2.23 (3H, s, COCH ₃), 3.63 (1H, dd, $J=4$ Hz, 12 Hz, C _{4a} -H) (CCl ₄)	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₃	71.32 (71.08)	8.16 8.10	7.56 7.56)	H	80
XIc	1750(CO) 1640(CO) (neat)	1.91 (3H, s, COCH ₃), 2.21 (3H, s, COCH ₃) (CCl ₄)	C ₂₆ H ₃₂ N ₂ O ₃	74.25 (73.84)	7.67 7.74	6.66 6.43)	H	74
XIIa	2250—2700 (N ⁺ H)	1.31 (3H, t, $J=7$ Hz, -CH ₂ CH ₃), 2.88 (3H, s, NCH ₃), 5.10 (2H, s, PhCH ₂ O-) (d ₆ -DMSO)	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O· HCl·1/2H ₂ O	70.63 (70.30)	8.46 8.11	6.76 6.83)	I	85
XIIb	2250—2600 (N ⁺ H)	0.26—0.87 (5H, m, cyclopropane ring protons), 1.28 (3H, t, $J=7$ Hz, -CH ₂ CH ₃), 5.10 (2H, s, PhCH ₂ O-) (d ₆ -DMSO)	C ₂₇ H ₃₆ N ₂ O· HCl	73.52 (73.89)	8.45 8.55	6.35 6.45)	I	70
XIIc		1.15 (3H, t, $J=7$ Hz, -CH ₂ CH ₃), 5.10 (2H, s, PhCH ₂ O-) (d ₆ -DMSO)	C ₃₁ H ₃₈ N ₂ O· C ₂ H ₂ O ₄ · 1/2H ₂ O	71.58 (71.69)	7.46 7.29	5.06 5.02)	I	72
XIIIa	2300—2650 (N ⁺ H)	1.13 (3H, t, $J=7$ Hz, -CH ₂ CH ₃), 2.96 (3H, s, N-CH ₃) (d ₆ -DMSO)	C ₁₇ H ₂₆ N ₂ O· HCl·H ₂ O	62.08 (62.13)	8.58 8.44	8.51 8.34)	J	52
XIIIb	2400—2600 (N ⁺ H)	0.30—0.83 (5H, m, cyclopropane ring protons), 1.15 (3H, t, $J=7$ Hz, -CH ₂ CH ₃) (d ₆ -DMSO)	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O· HCl·1/2 H ₂ O	66.73 (66.93)	8.96 8.69	7.78 7.77)	J	49
XIIIc		1.35 (3H, t, $J=7$ Hz, -CH ₂ CH ₃) (CDCl ₃)	C ₂₄ H ₃₂ N ₂ O	79.08 (78.82)	8.85 8.61	7.69 7.56)	J	75
XVIb		0.16—0.66 (5H, m, cyclopropane ring protons), 3.80 (3H, s, OCH ₃) (d ₆ -DMSO)	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O· C ₂ H ₂ O ₄	64.59 (64.25)	7.74 7.74	7.17 7.38)	K	56
XVIIb	1645(CO)	0—0.52 (5H, m, cyclopropane ring protons), 2.06 (3H, s, COCH ₃), 3.74 (3H, s, OCH ₃) (CCl ₄)	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₂	73.64 (73.99)	8.83 9.02	8.19 8.49)	L	85
XVIIc	1710(CO)	1.83 (3H, s, COCH ₃), 3.70 (3H, s, OCH ₃) (d ₆ -DMSO)	C ₂₅ H ₃₂ N ₂ O ₂ · 1/2 C ₂ H ₂ O ₄	71.36 (71.03)	7.60 7.60	6.40 6.35)	L	40
XVIIIa	2350—2650 (N ⁺ H)	1.20 (3H, t, $J=7$ Hz, -CH ₂ CH ₃), 2.90 (3H, s, NCH ₃), 3.75 (3H, s, OCH ₃) (d ₆ -DMSO)	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O· HCl	66.54 (66.07)	8.99 8.78	8.62 8.55)	M	63
XVIIIb	2250—2450 (N ⁺ H)	0.20—0.80 (5H, m, cyclopropane ring protons), 1.16 (3H, t, $J=7$ Hz, -CH ₂ CH ₃), 3.75 (3H, s, OCH ₃) (d ₆ -DMSO)	C ₂₁ H ₃₂ N ₂ O· HCl·1/6 H ₂ O	68.54 (68.48)	9.12 9.29	7.61 7.75)	M	52
XVIIIc		1.11 (3H, t, $J=7$ Hz, -CH ₂ CH ₃), 3.76 (3H, s, OCH ₃) (d ₆ -DMSO)	C ₂₅ H ₃₄ N ₂ O· C ₂ H ₂ O ₄	69.50 (69.46)	7.74 7.52	5.97 5.69)	M	65

a) Solvated benzene (equivalent to three protons) was observed at 6.66 ppm in the NMR spectrum (CDCl₃).

2-置換 1-ethyl-4a-(3-methoxyphenyl)decahydrocinnoline (XVIIIa), (XVIIIb) および (XVIIIc) を得た。なおここで得られた decahydrocinnoline 誘導体には *cis* および *trans* の立体異性体が考えられるが、先の報告^{4a)} および (Ic) の X 線解析⁸⁾ に基づきすべて *trans* 体と決定した。

このようにして得た decahydrocinnoline 誘導体 (II), (VIII), (IX), (X), (XII), (XIII), (XVI), (XVII) および (XVIII) の hot plate 法による鎮痛作用は、中でも化合物 (XIIIa) が最も強く morphine の約 27 倍 (ED₅₀ 0.07 mg/kg, マウスによる皮下投与) を示し、化合物 (VIIIb) で morphine の約 10 倍 (ED₅₀ 0.2 mg/kg, マウスによる皮下投与), さらに化合物 (XVIIIa) で morphine の約 3 倍 (ED₅₀ 0.7 mg/kg, マウスによる皮下投与) の効力を示した。また化合物 (IIb) と化合物 (XIIIb) では morphine と同等の効力 (ED₅₀ 1.6 mg/kg, マウスによる皮下投与) を示した。

なお, Kovent⁹⁾ らは hexahydropyridazine 環で鎮痛作用の有する化合物を報告しているが、このような decahydrocinnoline 誘導体が鎮痛効力を有するというのは新しい知見と考えられ興味を持たれる。

実 験 の 部¹⁰⁾

Table III に記載した新化合物の一般的合成法として (A) から (M) までの方法を次に記述した。

(A) 4a-(3-Benzoyloxyphenyl)-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-2-methyl-3-cinnolinone (VIIa) 2-(3-Benzoyloxyphenyl)-2-carboxymethylcyclohexanone (V)^{4c)} に methylhydrazine (VIa) 1.2 倍モル加え, benzene 中生成する H₂O を共沸で除去しながら 6 hr 加熱還流する。冷後 benzene 溶液を 5% HCl 水溶液, 飽和 NaHCO₃ 水溶液および H₂O で洗浄し, Na₂SO₄ で乾燥後溶媒留去する。残留物を EtOH より再結晶し吸引ろ取する。

(B) 2-置換 2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-4a-(3-hydroxyphenyl)-3-cinnolinone (XIVa—c) 化合物 (VIIa—c) を EtOH に溶解し, 30% Pd-C 触媒の存在下, 常温常圧で接触還元につす。触媒をろ去し, EtOH を留去する。残留物を適切な溶媒で再結晶し吸引ろ取する。

(C) 2-Cyclopropylmethyl-2,3,4,4a,5,6,7,8-octahydro-4a-(3-methoxyphenyl)-3-cinnolinone (XVb) 化合物 (XIVb) を 10% NaOH 水溶液に溶解し, これに 1.5 倍モルの Me₂SO₄ を攪拌しながら滴下する。滴下後さらに 20 min 攪拌する。次いでさらに 10% NaOH 水溶液を加え 30 min 間水浴上で加温する。冷後 ether で抽出。抽出液は水洗後 Na₂SO₄ で乾燥し溶媒留去する。残留物を benzene を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し精製する。

(D) 4a-(3-Benzoyloxyphenyl)-2-methyldecahydrocinnoline (IIa) LiAlH₄ の dioxane 懸濁液に加熱還流下攪拌しながら, 化合物 (VIIa) の dioxane 溶液を滴下する。滴下後さらに 10 hr 加熱還流する。冷後過剰の LiAlH₄ を 30% NaOH 水溶液で分解し, dioxane 層を傾瀉で分取し K₂CO₃ で乾燥する。続いて HCl ガスを導入し, 溶媒を留去する。残留物を EtOH で再結晶し吸引ろ取する。

(E) 4a-(3-Hydroxyphenyl)-2-methyl (または cyclopropylmethyl) decahydrocinnoline (VIIIa—b) 化合物 (IIa—b) の HCl 塩をそのまま EtOH に溶解し, 30% Pd-C の存在下常温常圧で接触還元につしたのち, 触媒をろ去, EtOH を留去する。残留物を適切な溶媒で再結晶し吸引ろ取する。

(F) 2-置換 1-acetyl-4a-(3-benzoyloxyphenyl) decahydrocinnoline (IXa—c) 化合物 (IIa—c) の HCl 塩に Ac₂O および AcONa を加え 3.5—7 hr 加熱還流する。冷後 H₂O を加えて CHCl₃ 抽出する。抽出液は水洗, Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去する。残留物を適切な溶媒で再結晶し吸引ろ取する。結晶化困難な化合物 (IXc) については benzene—petr. ether (1:2 v/v) を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し精製する。

(G) 2-置換 1-acetyl-4a-(3-hydroxyphenyl) decahydrocinnoline (Xa—c) 化合物 (IXa—c) を EtOH に溶解し, 30% Pd-C の存在下常温常圧で接触還元につしたのち, 触媒をろ去, EtOH を留去する。残留物を MeOH より再結晶し吸引ろ取する。

(H) 2-置換 4a-(3-acetoxyphenyl)-1-acetyldecahydrocinnoline (XIa—c) 化合物 (Xa—c) に Ac₂O を加え 4—5 hr 加熱還流する。冷後 H₂O を加えて benzene 抽出し, 抽出液は水洗, Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去する。残留物を benzene を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し精製する。

(I) 2-置換 4a-(3-benzoyloxyphenyl)-1-ethyldecahydrocinnoline (XIIa—c) LiAlH₄ の dioxane 懸濁液に加熱還流下攪拌しながら, 化合物 (IXa—c) の dioxane 溶液を滴下する。滴下後さらに 4—8 hr 加熱還流する。冷後過剰の LiAlH₄ を 30% NaOH 水溶液で分解し, dioxane 層を傾瀉で分取し K₂CO₃ で乾燥する。続いて HCl ガスを導入し, 溶媒を留去する。残留物を適切な溶媒で再結晶し吸引ろ取する。なお化合物 (XIIc) は遊離

8) 我妻永利, 学位論文, “Benzomorphan 関連化合物の合成,” 1972.

9) M.J. Kovent, H.S.I. Tan, *J. Pharm. Sci.*, **61**, 1781 (1972).

10) 融点は未補正, NMR 測定は日本電子 MH-60 を用い, 内部標準は TMS を用いた。IR 測定は日立-215 を用いた。

塩基を MeOH に溶解し、等モルのシユウ酸を加えて溶媒を留去する。残留物を EtOH-ether より再結晶し吸引ろ取する。

(J) 2-置換 1-ethyl-4a-(3-hydroxyphenyl)decahydrocinnoline (XIIIa—c) 化合物 (XIIa—c) の HCl 塩をそのまま EtOH に溶解し、30% Pd-C の存在下常温常圧で接触還元に付したのち、触媒をろ去、EtOH を留去する。残留物を EtOH-ether で再結晶し吸引ろ取する。なお化合物 (XIIIc) は遊離塩基として benzene-petr. ether (1:1 v/v) より再結晶し吸引ろ取する。

(K) 2-Cyclopropylmethyl-4a-(3-methoxyphenyl)decahydrocinnoline (XVIb) LiAlH_4 の dioxane 懸濁液に加熱還流下攪拌しながら、化合物 (XVb) の dioxane 溶液を滴下する。滴下後さらに 6 hr 加熱還流する。冷後過剰の LiAlH_4 を 30% NaOH 水溶液で分解し、dioxane 層を傾瀉で分取し K_2CO_3 で乾燥する。続いて等モルのシユウ酸を加えて溶媒を留去する。残留物を MeOH で再結晶しシユウ酸塩を吸引ろ取する。

(L) 1-Acetyl-2-cyclopropylmethyl (または phenethyl)-4a-(3-methoxyphenyl)decahydrocinnoline (XVIIb—c) 化合物 (XVIb—c) の HCl 塩に Ac_2O および AcONa を加え 1—4.5 hr 加熱還流する。冷後 H_2O を加えて CHCl_3 抽出する。抽出液は水洗、 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去する。残留物を ether-petr. ether (1:1 v/v) より再結晶し吸引ろ取する。結晶化困難な化合物 (XVIIc) については benzene-petr. ether (1:2 v/v) を溶出溶媒としてシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し無色油状物を得。本物質を MeOH に溶解し、等モルのシユウ酸を加えて溶媒を留去する。残留物を EtOH-ether (1:1 v/v) より再結晶し吸引ろ取する。

(M) 2-置換 1-ethyl-4a-(3-methoxyphenyl)decahydrocinnoline (XVIIIa—c) LiAlH_4 の dioxane 懸濁液に加熱還流下攪拌しながら、化合物 (XVIIa—c) の dioxane 溶液を滴下する。滴下後さらに 5—6.5 hr 加熱還流する。冷後過剰の LiAlH_4 を 30% NaOH 水溶液で分解し、dioxane 層を傾瀉で分取し K_2CO_3 で乾燥する。続いて HCl ガスを導入し、溶媒を留去する。残留物を iso-PrOH-ether で再結晶し吸引ろ取する。なお化合物 (XVIIIc) は遊離塩基を MeOH に溶解し、等モルのシユウ酸を加えて溶媒を留去する。残留物を MeOH より再結晶し吸引ろ取する。

謝辞 本研究に際し元素分析の労をとられた東北大学薬学部中央分析室の小柳知恵子氏および虫明久美子氏に感謝致しますとともに、グレラン製薬株式会社、柳沢 昭社長および高木 修研究開発本部長の御鞭撻に深謝致します。