(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0088537
(43) 공개일자 2012년08월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 489/12 (2006.01) *C07D 489/02* (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01) *A61P 25/04* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-7025806
(22) 출원일자(국제) 2010년04월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2011년10월28일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2010/000587
(87) 국제공개번호 WO 2010/121369
국제공개일자 2010년10월28일
(30) 우선권주장
61/172,521 2009년04월24일 미국(US)

(71) 출원인
브럭 유니버시티
캐나다, 온타리오 엘2에스 3에이1, 에스티. 캐써린즈, 글렌리쥐 애비뉴 500
(72) 발명자
허드리키, 토마스
캐나다 온타리오 엘2티 1더블유7, 세인트캐사린즈, 173 록하트 드라이브
캐롤, 로버트
영국, 허츠 에스지2 9엘엑스, 스티버니지, 88 곤빌 크레센트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
손민

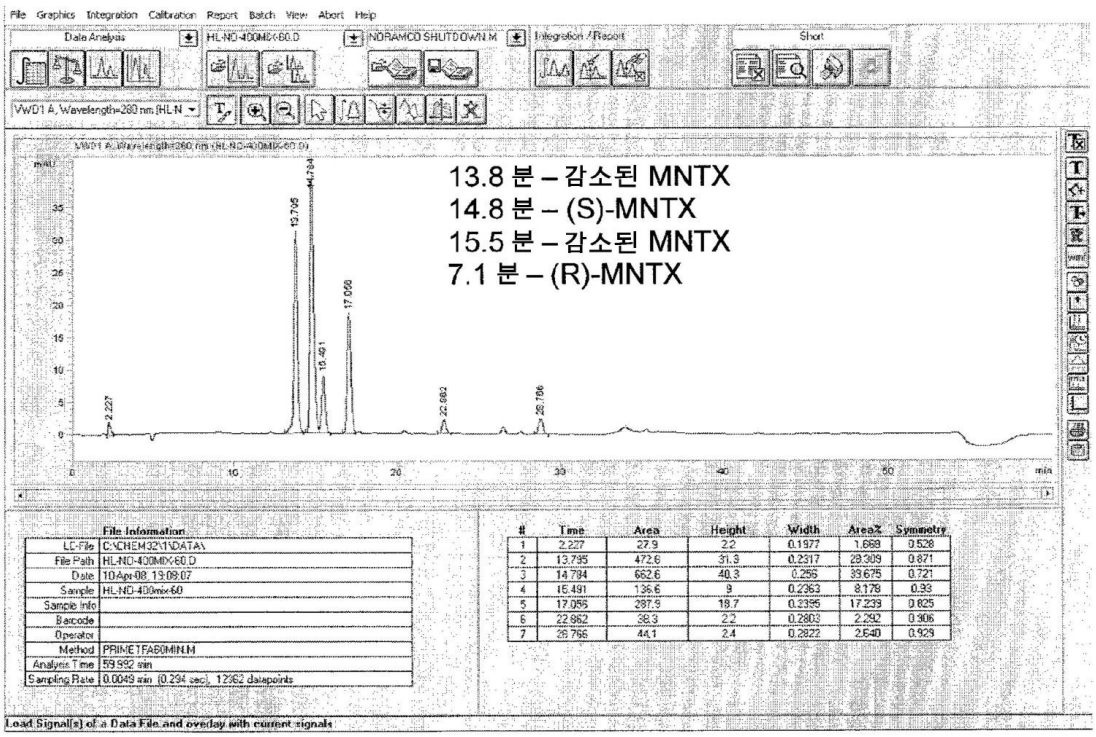
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **모르피난 및 모르피논 화합물의 제조방법**

(57) 요 약

본 출원은 약제학적 제제로서 유용한 모르피난 및 모르피논 화합물의 합성방법을 기술한다. 또한 이들 화합물의 제조에 유용한 신규의 중간체가 포함된다. 본 방법은 오리파빈을 4급화시켜 (질소에서) *R*- 및 *S*- 이성체 4급 염의 혼합물을 제공한다. *R*-이성체 또는 *S*-와 *R*- 이성체들의 혼합물은 탈메틸화 하여 다양한 모르피난 및 모르피논 화합물로 전환할 수 있다.

대 표 도



(72) 발명자

라이쉬, 한스

오스트리아, 4866 운터아크 엠 아테제, 엠 코글 6/2

마차라, 알레스

체코 16900 브레브노프, 프라하 6, 아나스타조바 21

베르너, 루카스

체코 43201 카단, 호무토푸스카 1229

아담스, 데이비드 알.

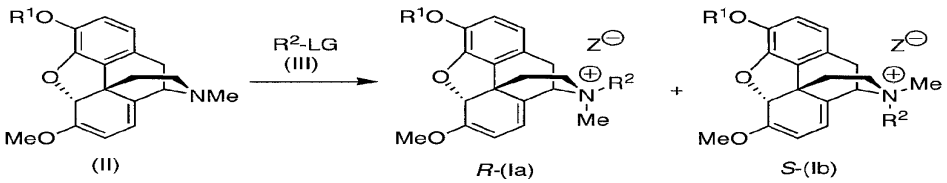
캐나다, 온타리오 엘2브이 5비2, 소롤드, 1436 비버담스 로드

특허청구의 범위

청구항 1

하기 단계 (a),(b) 및 (c)를 포함하는 모르피난 및 모르피논의 합성에 유용한 중간체의 제조방법:

(a) 하기 화학식 *R*-(Ia) 및 *S*-(Ib)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 하기 화학식(II)의 화합물을 하기 화학식(III)의 화합물과 반응시키는 단계:



상기 식에서,

R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

R^3은 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

LG는 이탈기이며,

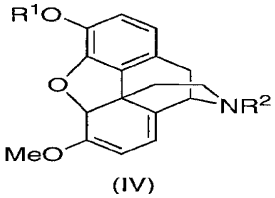
PG는 보호기이며,

Z는 적절한 대 음이온이며, 또한

각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 되며;

(b) 임의로, 상기 화학식 *R*-(Ia)의 화합물을 분리하는 단계, 및

(c) 임의로, 하기 화학식(IV)의 화합물을 형성하기 위한 *N*-탈메틸화 조건하에 상기 화학식 *S*-(Ib)의 화합물, 상기 화학식 *R*-(Ia)의 화합물 또는 상기 화학식 *R*-(Ia) 및 *S*-(Ib)의 화합물들의 혼합물을 처리하는 단계:



상기 식에서,

R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되며,

R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되며,

R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되며,

LG는 이탈기이며,

PG는 보호기이며,

Z는 적절한 대 음이온이며, 또한

각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

청구항 2

제 1항에 있어서, 화학식 *R*-(Ia) 및 *S*-(Ib)의 화합물을 형성하기 위한 조건이 과량의 화학식(III)의 화합물을 첨가하여 약 40℃ 내지 약 200℃의 온도에서 적절한 용매 중에 화학식 (II)의 화합물을 처리함을 포함하는 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, 화학식 *R*-(Ia) 및 *S*-(Ib)의 화합물을 형성하기 위한 조건이 화학식(II)의 화합물을 약 40℃ 내지 약 200℃의 온도에서 적절한 용매 중에 과량의 화학식 (III)의 화합물과 반응시킨 다음, 반응혼합물을 냉각하고 적절한 염기로 처리한 다음, 추가량의 화학식(III)의 화합물로 처리하고, 약 40℃ 내지 약 200℃의 온도로 가열시켜 최종 반응 혼합물을 제공하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 최종 반응 혼합물을 냉각하고 여과하여 주 이성체로서 *R*-(Ia)을 포함하는 생성물 및 여과물을 제공하는 방법.

청구항 5

제 4항에 있어서, 상기 여과물이 주 이성체로서 *S*-이성체 (Ib)를 포함하는 추가의 생성물을 침전하도록 처리하는 방법.

청구항 6

제 2항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식(II)의 화합물을 화학식(III)의 화합물과 반응시키는데 적절한 용매가 클로로포름, 디클로로메탄(DCM), N-메틸피롤리돈(NMP), 아세토니트릴, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸프로필리덴 우레아(DMPU), 디메틸아세트아미드, 모르폴린, 헥사메틸포스포라미드(HMPA), 알코올 (예, 메탄올, 에탄올, 1-옥탄올), 니트로메탄, 아세톤, 디옥산, 3-부탄온, 톨루엔, 디메틸 설폭사이드(DMSO), 나프탈렌, 디메틸벤즈아미드, 이온성 액체 (예, 에틸암모늄 니트레이트, 1-부틸-3-메틸이미다졸륨(BMIM) 염), 불소 상, 및 임의의 지방족, 헤테로지방족, 헤테로사이클릭(환 크기 3 - 10개 원자), 또는 카르보사이클릭 (환 크기 3 - 10개 원자) 용매, 또는 그의 혼합물로부터 선택되는 방법.

청구항 7

제 6항에 있어서, 화학식(II)의 화합물을 화학식(III)의 화합물과 반응시키는데 적절한 용매가 클로로포름, N-메틸 포화 헤테로사이클 및 DMF로부터 선택되는 방법.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식(II)의 화합물과 화학식(III)의 화합물의 반응이 약 40℃ 내지 약 200℃의 온도에서 약 1 분 내지 약 48시간 수행하는 방법.

청구항 9

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식(III)의 화합물이 화학식(II)의 화합물에 연속적으로 또는 여러 회로 첨가하는 방법.

청구항 10

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 R-(Ia) 이성체의 화합물이 재결정화, 크로마토그래피, 시차 침전 및/또는 또 다른 키랄 분자로 유도체화를 사용하여 분리하는 방법.

청구항 11

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식(IV)의 화합물을 형성하기 위한 N-탈메틸화 조건이 화학식(IV)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 화학식 *R*-(Ia)의 화합물, 화학식*S*-(Ib)의 화합물 또는 화학식 *R*-

(Ia)과 *S*-(Ib)의 화합물의 혼합물을 적절한 친핵체로 처리함을 포함하는 방법.

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 적절한 친핵체가 할라이드의 염, RS^-, RSe^-, R_2N^-, R_2P^-, $RC(O)O^-$ 또는 $RC(O)S^-$이거나 또는 R_3N이며, 여기서 R은 임의의 적절한 지방족, 헤테로지방족, 사이클로지방족, 헤테로사이클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹, 또는 무기 황, 셀레늄, 인 또는 질소 염인 방법.

청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 적절한 친핵체가 티올레이트 친핵체인 방법.

청구항 14

제 13항에 있어서, 상기 티올레이트 친핵체가 C_{1-20}알킬S^- 또는 C_{6-18}아릴S^- 또는 무기 티올레이트 염인 방법.

청구항 15

제 11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식(IV)의 화합물을 형성하기 위한 *N*-탈메틸화 조건이 약 40℃ 내지 약 150℃의 온도에서 적절한 용매를 추가로 포함하는 방법.

청구항 16

제 1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 *R*-(Ia), *S*-(Ib), (II) 및 (IV) 의 화합물에서의 R^1이 수소, 메틸 및 $-C(O)-C_{1-4}$알킬로부터 선택되는 방법.

청구항 17

제 1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 *R*-(Ia), *S*-(Ib), (III) 및 (IV)의 화합물에서의 R^2가 R^3이고, 또한 R^3가 C_{1-4}알길, C_{1-4}알킬렌C_{3-6}사이클로알길, C_{1-4}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-4}알킬렌C_{3-6}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{6-10}헤테로아릴로부터 선택되는 방법.

청구항 18

제 17항에 있어서, R^3가 C_{1-4}알킬렌C_{3-6}사이클로알킬인 방법.

청구항 19

제 18항에 있어서, R^3가 CH_2사이클로프로필 또는 CH_2사이클로부틸인 방법.

청구항 20

제 1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 *R*-(Ia) 및 *S*-(Ib)의 화합물에서의 Z가 할로겐, 메실레이트, 토실레이트 또는 브로실레이트인 방법.

청구항 21

제 20항에 있어서, Z가 브롬인 방법.

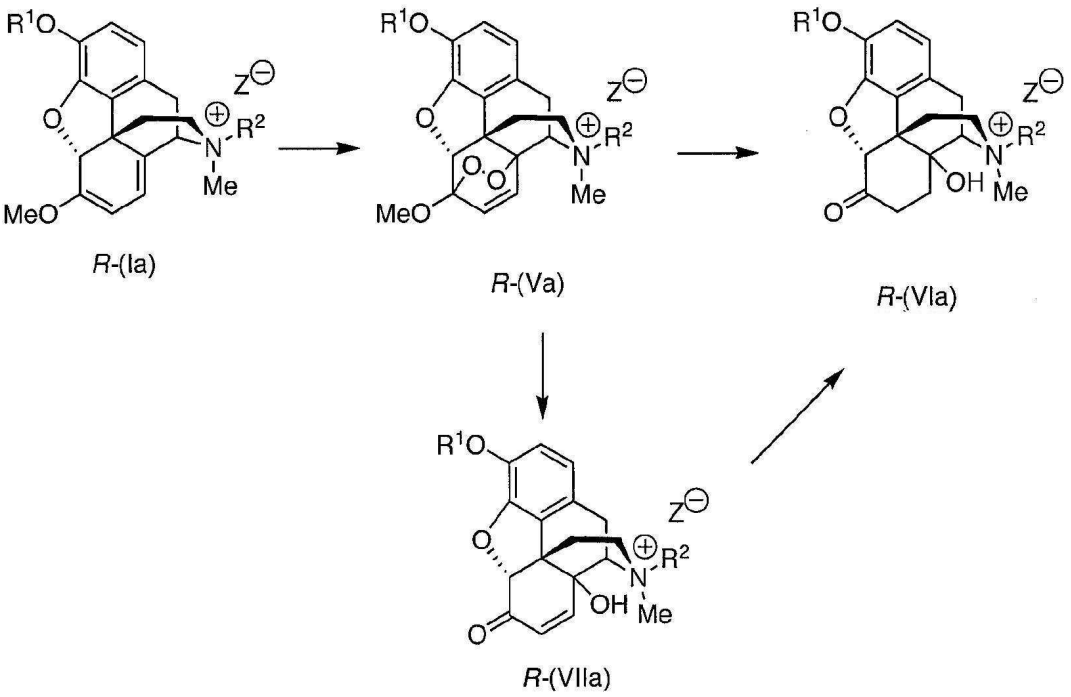
청구항 22

하기 단계 (a) 및 (b)를 포함하는 화학식(VIa)의 *R*-메틸날트렉손 또는 그의 유사체의 제조방법:

(a) 하기 화학식 *R*-(Va)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 하기 화학식 *R*-(Ia)의 화합물을 일중항 상태 산소 근원과 반응시키는 단계, 및

(b) 하기 화학식 *R*-(VIa)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 상기 화학식 *R*-(Va)의 화합물을 환원시키거나 또

는 하기 화학식 *R*-(VIIa)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 상기 화학식 *R*-(Va)의 화합물을 환원시키고, 이어서 하기 화학식 *R*-(VIa)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 상기 화학식 *R*-(VIIa)의 화합물을 환원시키는 단계:



상기 식에서,

R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되며,

PG는 보호기이고,

Z는 적절한 대 음이온이며, 또한

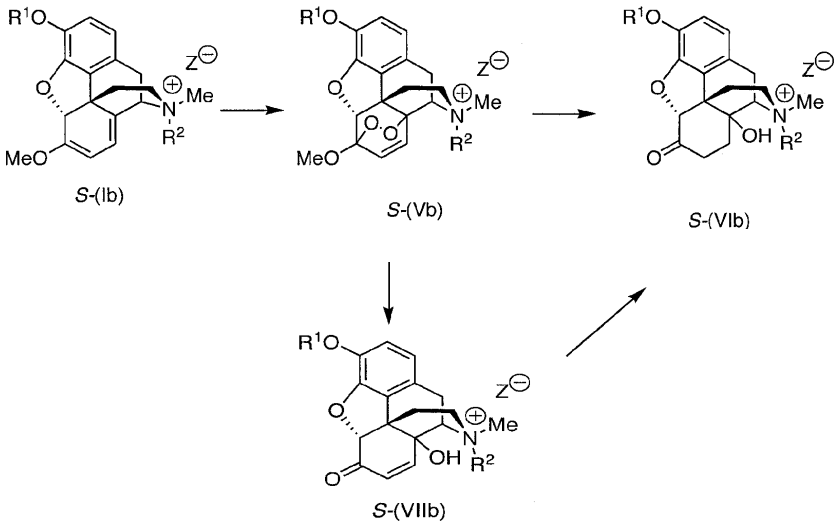
각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

청구항 23

하기 단계 (a) 및 (b)를 포함하는 화학식(VIb)의 *S*-메틸날트렉손 또는 그의 유사체의 제조방법:

(a) 하기 화학식 *S*-(Vb)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 하기 화학식 *S*-(Ib)의 화합물을 일중항 상태 산소 근원과 반응시키는 단계, 및

(b) 하기 화학식 *S*-(VIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 상기 화학식 *S*-(Vb)의 화합물을 환원시키거나 또는 하기 화학식 *S*-(VIIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 상기 화학식 *S*-(Vb)의 화합물을 환원시키고, 이어서 하기 화학식 *S*-(VIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 상기 화학식 *R*-(VIIb)의 화합물을 환원시키는 단계:



상기 식에서,

R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

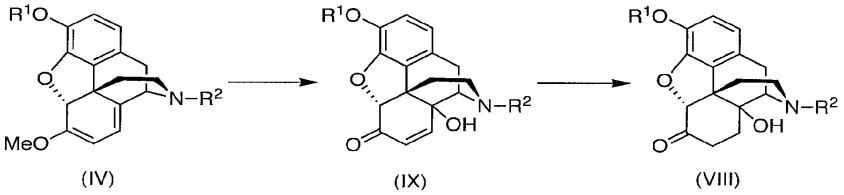
PG는 보호기이고,

Z는 적절한 대 음이온이고, 또한

각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

청구항 24

하기 화학식(IX)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 하기 화학식(IV)의 화합물을 일중항 상태 산소 근원 또는 과산과 반응시킨 다음, 하기 화학식(VIII)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 환원하는 단계를 포함하는 하기 화학식(VIII)의 화합물의 합성방법.



상기 식에서,

R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

PG는 보호기이고, 또한

각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중소소화 된다.

청구항 25

제 24항에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물로부터 화학식 (IX)의 화합물을 형성하기 위한 조건이 적절한 용매 또는 용매의 혼합물 중에 화학식 (IV)의 화합물을 용해시킨 다음, 산의 존재하에 과산 또는 과산화수소를 첨가함을 포함하는 방법.

청구항 26

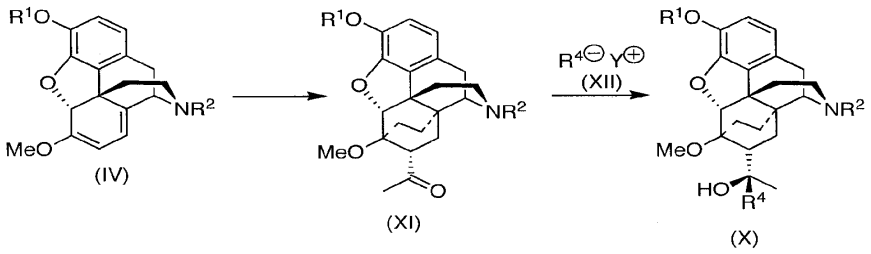
제 25항에 있어서, 화학식 (IV)의 화합물로부터 화학식(IX)의 화합물을 형성시키기 위한 조건이 약 -20℃ 내지 약 50℃의 온도 및 약 10분 내지 약 10시간을 추가로 포함하는 방법.

청구항 27

제 14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 과산이 퍼포름산, 퍼아스트산 및 m-클로로퍼벤조산, 과산화수소 및 Oxone™으로부터 선택되는 방법.

청구항 28

하기 화학식(IV)의 화합물을 환상 부가 반응 조건 하에 메틸 비닐 케톤과 반응시킨 다음, 하기 화학식(XI)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 환원시키고, 이어서 하기 화학식(X)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 하기 화학식(XII)의 시약으로 반응시키는 단계를 포함하는, 하기 화학식(X)의 화합물의 제조방법:



상기 식에서,

R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

R^4는 C_{1-6}알킬, C_{3-8}사이클로알킬 및 C_{6-10}아릴으로부터 선택되며,

Y는 적절한 대 양이온이고, 또한

각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

명 세 서

기 술 분 야

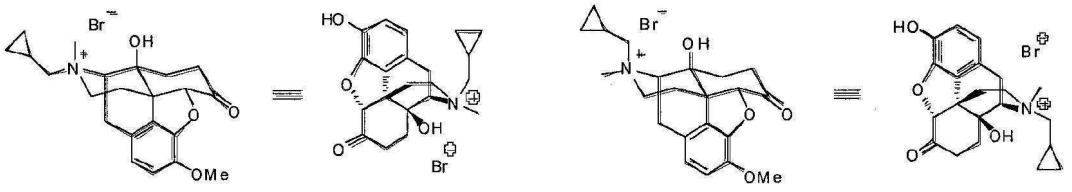
[0001] 본 발명은 날트렉손(naltrexone), R-메틸날트렉손(*R*-methylnaltrexone), 부프레노르핀(buprenorphine), 날부폰(nalbuphone) 및 날부핀 (nalbuphine)등의 모르피난 및 모르피논 화합물를 포함하는 다양한 아편 유사 진통제를 제조하기 위한 방법 및 중간체에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 아편유사 진통제(opioid analgesics)는 흔히 심한 통증을 가진 환자에게 선택되는 치료이다. 그의 유익한 진통 외에도, 아편유사제(opiod)는 바람직하지 않은 부작용 예를 들면 탐닉, 변비, 구역, 및 호흡저하를 포함한다. 흔히 투여되는 약물은 아편 또는 양귀비 짚으로부터 분리된 천연 발생 아편제, 모르핀 및 코데인은 물론, 옥시코돈 및 부프렌오르핀 등의 테바인으로부터 유도된 반합성 아편이다. 강력한 생물학적 반응은 인체에서 특이적 아편 수용체에 그의 효능활성 작용에 의해 원인이 된다. 반면, 아편 의존 환자 및 메틸날트렉손의 신속한 해독을 위해 사용되는 날트렉손은 아편유사 진통제의 예이다.

[0003] 골드베르그 및 공동연구자들은 물론 더욱 최근에 칸트렐 및 공동연구자들은 요드화 메틸 또는 브롬화 메틸 등의 적절한 메틸화 시약과 날트렉손으로부터 메틸날트렉손의 합성을 보고하였다 [참조: Goldberg 등의 미국특허 4,176,186호 및 Cantrell 등의 국제출원공개 WO2004/043964호]. 4급화 모르핀 알칼로이드가 두 개의 부분입체 이성체로서 일어난다고 하더라도 (4급화 질소는 추가의 키랄 중심을 나타낸다), 두 개의 그룹은 가능한 부분입체이성체 염에 대해 언급이 없고 또한 단일 이성체를 보고하였다. 2006년에, (R)- 및 (S)-메틸날트렉손의 첫 번째 두 개의 디아스테레오 선택적 합성을 보고하였다. (R)- 메틸날트렉손(1) 및 (S)-메틸날트렉손(2)의 구조는 하기 반응도식 1에 나타낸다.

[0004] [반응도식 1]



(R)- 메틸날트렉손 (S)-메틸날트렉손

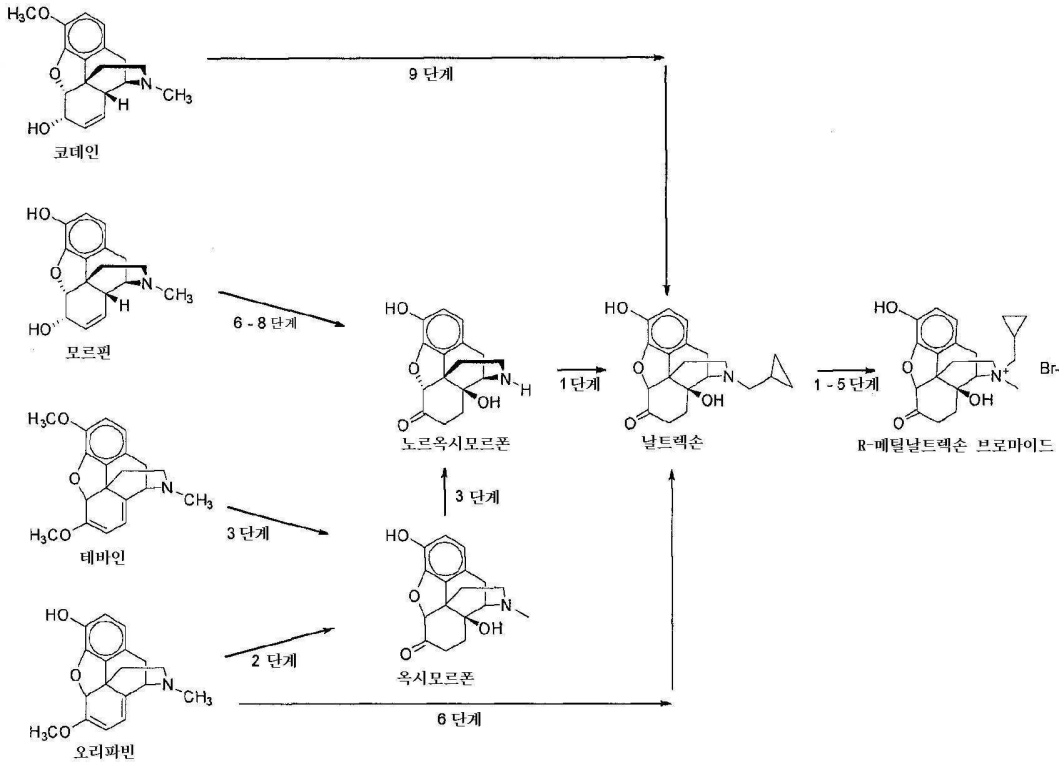
[0005]

[0006] 날트렉손과 메틸브로마이드의 반응은 주로 (R)- 메틸날트렉손을 생성하였다 [참조: Doshan, H. D.; Perez, J. WO2006/127899], 추측하건대 Cantrell 및 Goldberg. Wang 등의 국제출원공개 WO 2008/109156호에서 보고된 바와 동일한 화합물은 C-3-하이드록사이드의 메틸화를 억제하기 위하여 (날트렉손에 대하여) HBr 0.01-0.25 당량의 존재하에 무수의 비양자성 이극성 용매 중에 날트렉손을 반응시킴으로써 추가의 개량된 방법을 개발하였다. 동일한 출원에서, 그들은 먼저 C-3-하이드록사이드를 아세틸 그룹으로 보호하고, N-메틸-2-피롤리돈 (NMP) 중에 메틸 브로마이드와 아세틸-날트렉손을 4급화한 다음, C-3-아세틸 그룹을 제거하여 조 *(R)*-메틸날트렉손 브로마이드(MNTX)을 83-87% 몰 수율로 생성하는 식으로 추가의 개량을 달성하였다.

[0007] Dlubala는 날트렉손을 메틸날트렉손으로 전환하는 방법을 보고하였는데, 이것은 먼저 3-*O* 위치를 벤질 그룹으로 보호하고, 벤질 보호 날트렉손을 디메틸설페이트와 반응시키고, 이어서 수득된 메틸날트렉손 메틸설페이트 염을 쯔비터 이온으로 전환한 다음, 3-*O*-벤질 보호그룹을 제거함과 동시에 수성 HBr의 첨가에 의해 메틸날트렉손을 침전시켜 주로 *(R)*-메틸날트렉손을 생산한다 [참조 Dlubala의 국제출원공개 WO 2008/034973호, 미국출원공개 2008/0214817호]. 옥시모르폰에 사이클로프로필메틸렌브로마이드를 첨가하면 *(S)*-이성체를 생성하였다 [참조, Wagoner, H.등의 국제출원공개 WO2006/127898호]. 당연히, 메틸날트렉손의 *(S)*-이성체는 이전에 문헌에 보고된 것보다 상이한 활성을 나타냈다. 이들 발견은 레발로르판(levallorphan), 날오르핀(nalorphine) 및 날옥손(naloxone)으로부터 유도된 3쌍의 4급화 아편유사 진통제의 부분입체 이성체의 생체내(*in vivo*)는 물론 생체외(*in vitro*) 활성을 연구한 Bianchetti 및 공동연구자들과 일치한다. [Bianchetti, A.등, *Life Sciences* **1983**, *33(Suppl.1)*, 415-418]. 알킬화 모르핀 유도체의 메틸화에 의해 제조된 부분이성체만 길항적 작용을 나타냈다.

[0008] Goldberg 등, Cantrell 등, Doshan 및 Perez, Wang 등 및 Dlubala의 메틸날트렉손을 제조하는 선행기술 방법들은 모두 날트렉손으로부터 출발한다. 생물학적으로 이용가능한 원료 (모르핀, 코데인, 테바인 및 오리파빈)에서 날트렉손 (반응도식 2 참조)으로 여러 가지 가능한 경로가 있으며, 또한 모든 가능한 경로는 최종 생성물의 중간체의 정제를 포함하지 않는 최소 6개의 화학적 변형을 필요로 한다. 더욱이, 중간체 및/또는 최종 생성물의 정제가 의약 물질의 품질 요건을 만족하도록 포함되는 경우, 각 경우에 생물학적으로 이용 가능한 원료 물질에 대하여 최종 생성물의 몰 수율은 30% 이하이다. 생물학적 원료물질을 생산하는 양귀비의 경작은 엄격하게 통제되며, 그의 공급이 제한되고 있다. 각각의 화학적 전환을 위해 비교적 높은 원료물질 비용 및 제조비용은 최종 생성물의 비용에 기여한다.

[0009] [반응도식 2]

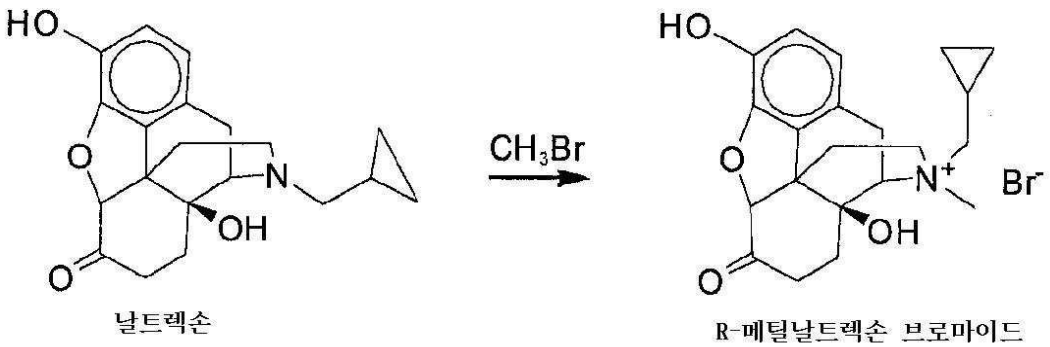


[0010]

[0011] 이들 경로의 각각의 공통적인 특징은 어느 시점에서 생물학적 원료물질의 각각에 공통되는 N-17 메틸 그룹이 제거되며, 사이클로프로필메틸렌 그룹이 첨가되며, 또한 메틸 그룹이 최종 단계에서 다시 첨가되는 것이다. 앞서 지적한 바와 같이, (예를 들면 옥시모르폰에서) 질소를 사이클로프로필메틸 할라이드로 4급화하는 것은 질소에서 원하지 않는 S 형태(configuration)를 제공한다.

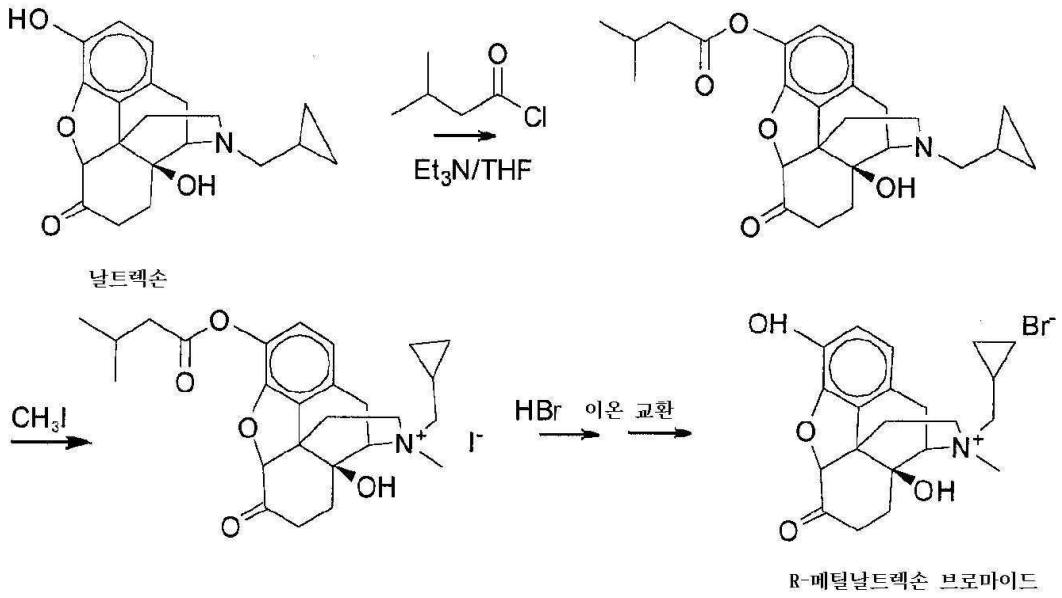
[0012] 날트렉손을 메틸날트렉손 브로마이드로 전환하는 경우에도, 화학적 변형 단계의 수는 하나 (Cantrell 등, 반응도식 3), 내지 넷 (Doshan 및 Perez; 반응도식 4), 내지 다섯(Dlubala, 반응도식 5)의 범위이다. 매우 최근의 출원에서, Wang 등 의 국제출원공개 WO 2008/109156호는 이전의 1단계 Cantrell 방법이 대략 90% 순수한 메틸날트렉손 브로마이드 60% 몰 수율을 제공하였으며, 이는 순수한 메틸날트렉손 브로마이드를 제공하기 위해 3단계 정제를 필요로 하였다고 지적하였다. Wang 등은 3개의 화학적 변형 (반응도식 6)을 포함하며 또한 메틸날트렉손을 양호한 수율 (미정제 기준 83-87% 및 정제 후 71% 기준)을 제공하는 원-포트 절차를 개발하였다.

[0013] [반응도식 3]



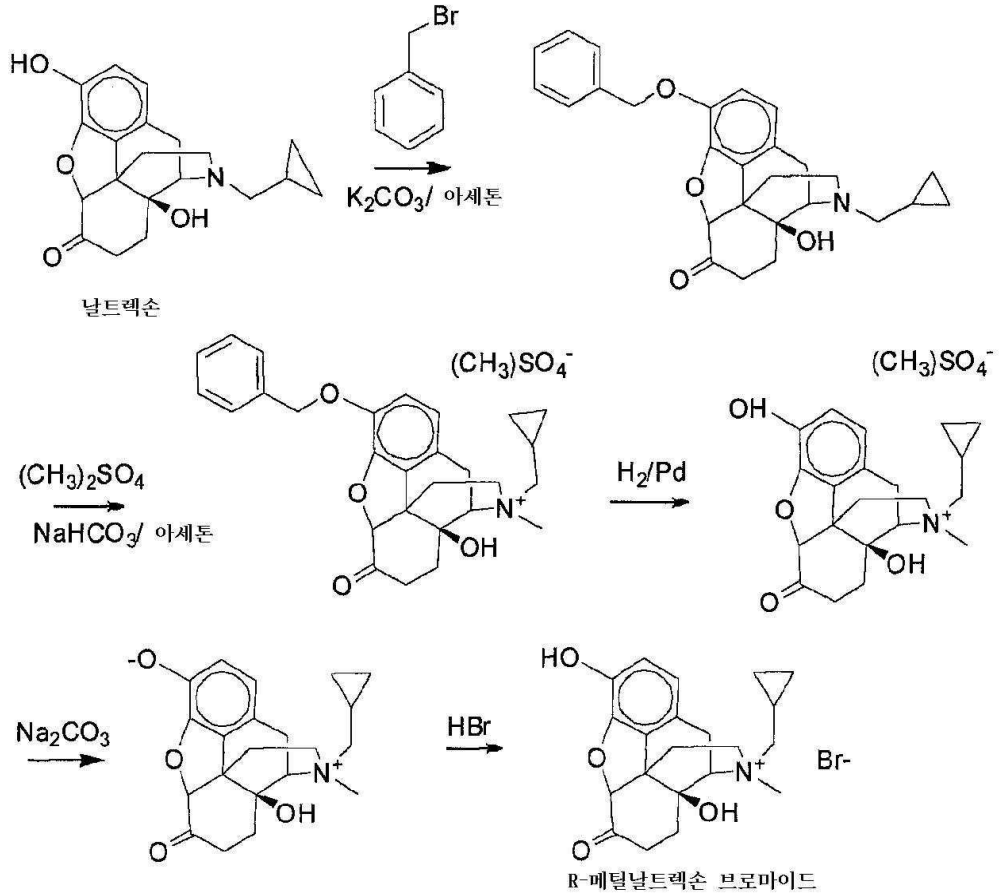
[0014]

[0015] [반응도식 4]



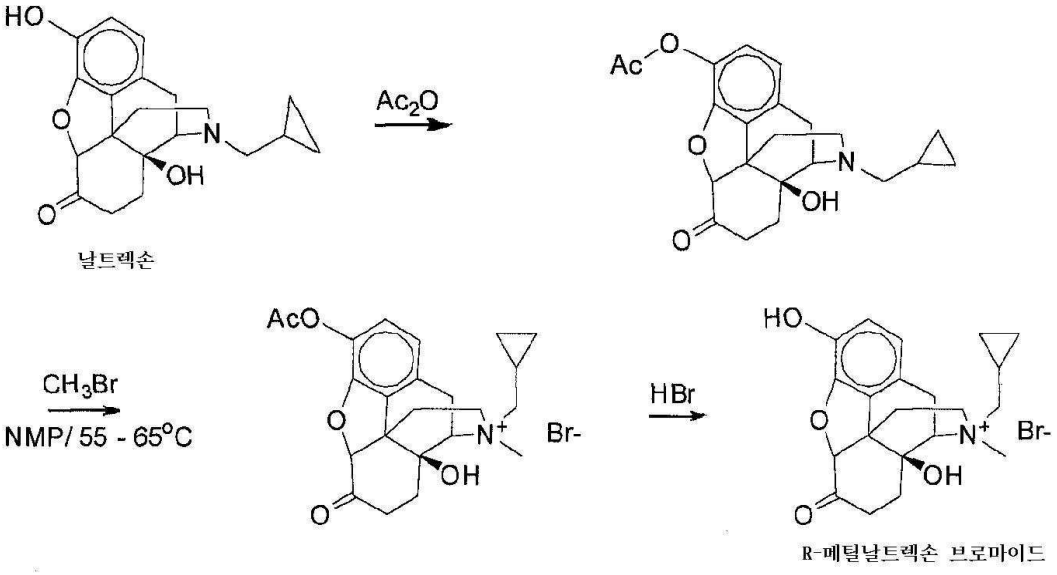
[0016]

[0017] [반응도식 5]



[0018]

[0019] [반응도식 6]

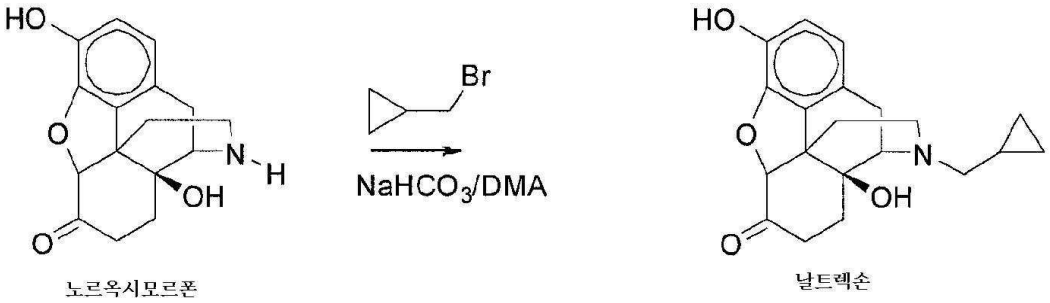


[0020]

[0021] 생물학적 원료물질로부터 가장 짧은 경로는 최소 7개의 화학적 변형을 필요로 하지만, 생물학적 원료물질이 날트렉손을 거쳐 메틸날트렉손으로 전환하는 가장 효율적인 공정은 최소 9개의 화학적 변형을 필요로 한다.

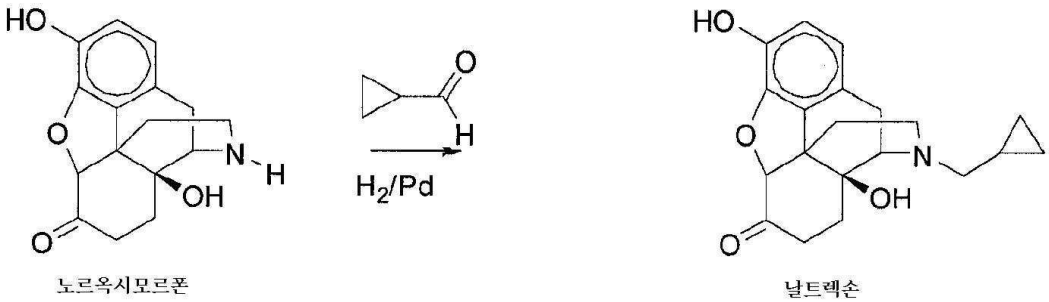
[0022] 날트렉손 합성의 대표적인 예는 하기 반응도식 7-8에 도시되어 있다. 반응도식 7은 날트렉손의 제조를 위한 공통적인 상업적 경로가 65-69℃에서 6시간 동안 디메틸아세트아미드 중에 사이클로프로필 메틸 브로마이드 및 탄산 수소 나트륨의 존재하에 노르옥시모르폰을 알킬화시켜 수율 88.6%의 날트렉손을 생성하는 것을 나타낸다 [Dlubala의 미국출원공개 2008/0214817 A1호]. 날트렉손은 또한 사이클로프로필카르복살데히드로 환원 알킬화에 의해 노르옥시모르폰으로부터 제조할 수 있다 [Goodwin 등의 국제출원공개 WO 2006/035195호; 반응 도식 8]. 하이드로클로라이드 염으로 분리된 날트렉손의 수율은 74-83% 범위이다.

[0023] [반응도식 7]



[0024]

[0025] [반응도식 8]



[0026]

[0027] 다음에 노르옥시모르폰은 모르핀으로부터 6단계[Wallace의 미국특허 5112975호]로 제조하거나 또는 Kavka의 미국특허 4639520호에 기술된 절차에 따라 옥시모르폰을 거쳐 테바인으로부터 6단계로 제조할 수 있다. 옥시모르폰은 또한 Wang 등의 2008118654/WO-A1, Dung 등의 WO2008072018 또는 Huang의 WO 2008048711 및 WO

2008048957에 기술된 절차를 사용하여 오리파빈으로부터 제조할 수 있다.

[0028] Huang 등[미국 특허 제5869669호, 제6008354호 및 제6013796호]는 7 내지 9개의 화학적 단계로 모르핀 및 코데인으로부터 날트렉손을 합성하는 방법을 기술하고 있다. 후속 출원에서 Huang [US 20080125592, Penick으로 양도됨]은 3 단위 공정으로 조합된, 6개의 화학적 단계로 오리파빈으로부터 날트렉손을 합성하는 것을 기술하고 있다.

[0029] 생물학적으로 이용가능한 원료 물질의 낮은 전체 전환율 및 화학전 변환의 수 외에도, 메틸날트렉렉손 브로마이드의 원하는 R-이성체로부터 마지막 미량의 S-이성체를 분리하여, 의약 물질 중에 관련 물질(NMT 0.15%)에 대한 ICH 가이드라인으로 구체화된 농도 이하의 농도를 함유하는 생성물을 제공하는 문제가 남아있다. 반응도식 6으로 Doshan에 기술된 제조법은 94.4% R-MNTX 및 4.7% *S*-MNTX를 함유하는 조 생성물을 제공한다. 메탄올로부터 제1 재결정화 후에, 생성물은 98.0% *R*-MNTX 및 1.5% *S*-MNTX를 함유하였다. 제2 재결정화 후에, 생성물은 98.3% *R*-MNTX 및 1.2% *S*-MNTX를 함유하였다. 이를 기본으로, *R*-MNTX의 부수적 손실을 갖는 다단계 재결정화는 0.15% *S*-MNTX 미만을 함유하는 생성물을 달성할 필요가 있다.

[0030] Wang 등의 절차는 1.25-1.47%의 *S*-메틸날트렉손 부분 입체이성체를 함유하는 미정제 메틸날트렉손, 및 0.30-0.40% *S*-메틸날트렉손 부분 입체이성체를 함유하는 정제 후 0.49-0.60% 미반응 날트렉손 및 메틸날트렉손, 및 0.08-0.15% 미반응 날트렉손을 제공한다.

[0031] 문헌에서 부프렌오르핀(buprenorphine)의 대부분의 제조법은 테바인(thebaine) 또는 오리파빈(oripavine), 또는 이의 보호된 유도체, 및 메틸비닐케톤 사이의 [4+2] 환상 부가 반응 후 환원을 포함한다. Grignard 반응은 전형적으로 C-7 펜단트 그룹에서 적절한 알킬 그룹을 도입하는데 사용되며, 또한 *N*-사이클로프로필메틸렌 그룹의 도입은 전형적으로 탈메틸화-재알킬화 반응 순서를 사용하는 합성에서 나중에 수행된다. 부프렌오르핀의 이러한 제조법의 대표적인 예는 Zhong 등의 미국특허 7,119,100호, Mannino 등의 미국출원공개 2008/0312441호, Bentley 등 [GB 1136214, US 3,433,791], Huang 등 [US2008/0125592] 및 Zhang 등 [Yiyao Gongye, Vol 2, 6-8, 1983]이 있다.

발명의 내용

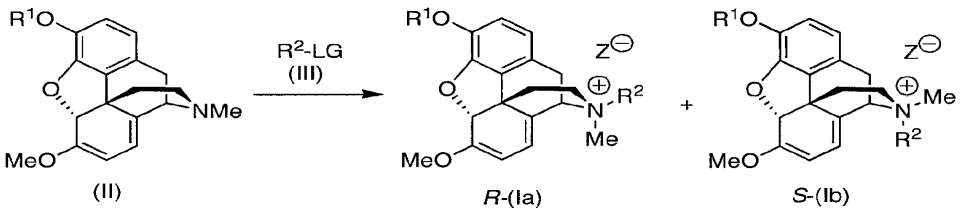
해결하려는 과제

[0032] 이들로 제한되지 않지만, 날트렉손, *R*-메틸날트렉손, 부프렌오르핀, 날부폰 및 날부핀을 포함하는 모르피난 및 모르피논을 합성하는 새로운 방법이 개발되었다. 이 방법은 오리파빈 또는 테바인을 *N*-치환시켜 상응하는 *(R)*- 및 *(S)*-*N*-치환 유도체의 혼합물을 제공하는 단계를 포함한다. 바람직한 *R*-이성질체는 침전, 재결정화 또는 크로마토그래피 등의 공지된 방법을 사용하여 실질적으로 순수한 형태로 분리되며 또한 예를 들면 *R*-메틸날트렉손 또는 *R*-메틸부페논으로 전환된다. *S*-이성체 및 *R*-과 *S*-이성체의 혼합물을 포함하는 잔류 부생성물은 탈메틸화되며, 또한 수득된 *N*-치환 노르오리파빈, 또는 그의 유사체는, 이들로 제한되지 않지만, 날트렉손, *R*-메틸날트렉손, 부프렌오르핀, 날부폰 및 날부핀을 포함하는 모르피난 및 모르피논 화합물로 전환된다. 물론 후자 계열의 반응은 또한 출발물질로서 *R*-이성질체를 사용하여 수행할 수 있다. *R*-이성질체로부터 *R*-메틸날트렉손을 제조하면 유리하게는 날트렉손의 입체선택적 메틸화와 관련하는 문제점을 당면하지 않는다. *N*-탈메틸화 경로는 초기의 *N*-치환반응으로부터 부생성물을 유리하게 이용하고, 폐기물을 감소시키고, 또한 모르피난 및 모르피논 화합물의 합성에서 전체적인 공정의 효율을 증가시키는 방법을 나타낸다.

과제의 해결 수단

[0033] 따라서 본 출원은 하기 단계 (a),(b) 및 (c)를 포함하는 모르피난 및 모르피논의 합성에 유용한 중간체의 제조방법을 포함한다:

[0034] (a) 하기 화학식 *R*-(Ia) 및 *S*-(Ib)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 하기 화학식(II)의 화합물을 하기 화학식(III)의 화합물과 반응시키는 단계:

[0035] 

[0036] 상기 식에서,

[0037] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

[0038] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

[0039] R^3은 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

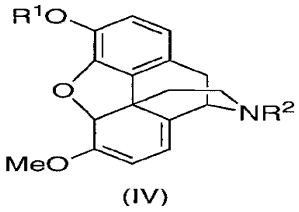
[0040] LG는 이탈기이며,

[0041] PG는 보호기이며, 또한

[0042] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화(deuterated) 되며;

[0043] (b) 임의로, 상기 화학식 *R*-(Ia)의 화합물을 분리하는 단계, 및

[0044] (c) 임의로, 하기 화학식(IV)의 화합물을 형성하기 위한 *N*-탈메틸화 조건하에 상기 화학식 *S*-(Ib)의 화합물, 상기 화학식 *R*-(Ia)의 화합물 또는 상기 화학식 *R*-(Ia)와 *S*-(Ib)의 화합물들의 혼합물을 처리하는 단계:

[0045] 

[0046] 상기 식에서,

[0047] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되며,

[0048] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되며,

[0049] R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되며,

[0050] LG는 이탈기이며,

[0051] PG는 보호기이며,

[0052] Z는 적절한 대 음이온이며, 또한

[0053] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

[0054] 상기 방법은 다수개의 모르피논 및 모르피난의 제조에서 출발물질로서 유용한 중간체 즉 화학식 *R*-(Ia), *S*-(Ib) 및 (IV)의 화합물을 제공한다. 유리하게는, 이 방법은 모르피논 및 모르피난의 제조에서 초기 단계에서 수행하며 또한 사이클로알킬메틸레이트 등의 더 큰 알킬화제를 사용하여 *N*-17 질소를 4급화 하는 단계를 피하며, 이것은 일반적으로 주 생성물로서 이러한 질소에서 원하지 않는 *S*-형태를 제공한다. 본 출원의 방법에서, 4급화 단계는, 필요에 따라, 나중 단계에서 수행되며 또한 더 작은 메틸화 시약으로 수행하며, 이것은 주 생성물로서 원하는 S-형태를 제공한다.

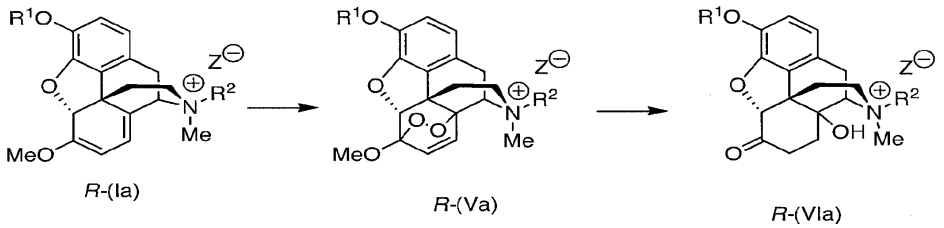
[0055] 본 출원의 한 가지 실시양태에서, 화학식 *R*-(Ia) 또는 *S*-(Ib)의 화합물 또는 그의 혼합물은 *R*-메틸날트렉손, *S*-

메틸날트렉손 또는 그의 유사체의 제조에서 사용된다. 이러한 실시양태에서, 화학식 *R*-(Ia) 및/또는 *S*-(Ib)의 화합물은 일중항 상태 산소 근원(source of singlet oxygen)과 반응하여 신규의 엔도퍼옥사이드 중간체(endoperoxide) 중간체 또는 과산을 형성하고 14-하이드록시모르피논 유도체를 형성하며, 이들은 둘 다 *R*-메틸날트렉손 및/또는 *S*-메틸날크렉손 또는 그의 유사체로 환원된다.

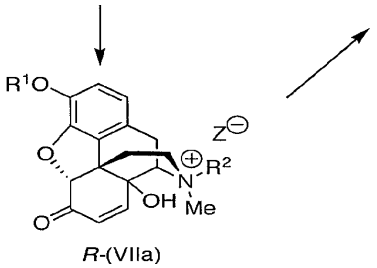
[0056] 따라서 본 출원은 또한 하기 단계 (a) 및 (b)를 포함하는 화학식(VIa)의 *R*-메틸날트렉손 또는 그의 유사체를 제조하는 방법을 포함한다:

[0057] (a) 하기 화학식 *R*-(Va)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 하기 화학식 *R*-(Ia)의 화합물을 일중항 상태 산소 근원과 반응시키는 단계, 및

[0058] (b) 하기 화학식 *R*-(VIa)의 화합물을 형성하기 위한 조건 하에 상기 화학식 *R*-(Va)의 화합물을 환원시키거나 또는 하기 화학식 *R*-(VIIa)의 화합물을 형성하기 위한 조건 하에 상기 화학식 *R*-(Va)의 화합물을 환원시키고, 이어서 하기 화학식 *R*-(VIa)의 화합물을 형성하기 위한 조건 하에 상기 화학식 *R*-(VIIa)의 화합물을 환원시키는 단계:

[0059] 

R-(Ia) *R*-(Va) *R*-(VIa)

[0060] 

R-(VIIa)

[0061] 상기 식에서,

[0062] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

[0063] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

[0064] R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되며,

[0065] PG는 보호기이고,

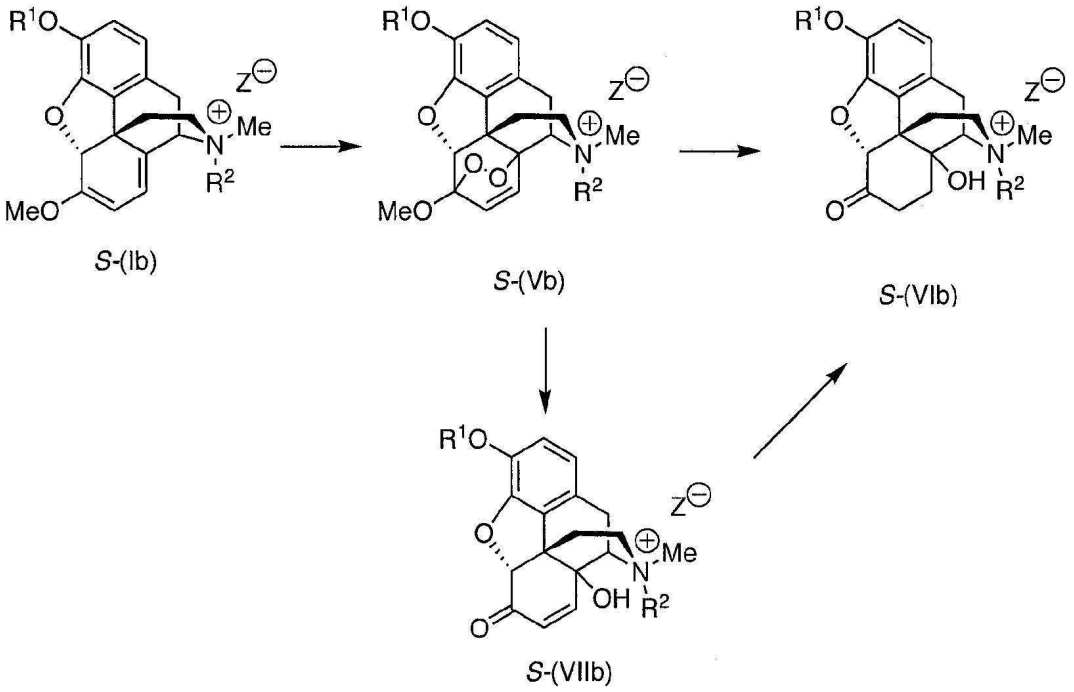
[0066] Z는 적절한 대 음이온이며, 또한

[0067] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

[0068] 본 출원은 또한 하기 단계 (a) 및 (b)를 포함하는 하기 화학식(VIb)의 *S*-메틸날트렉손 또는 그의 유사체를 제조하는 방법을 포함한다:

[0069] (a) 하기 화학식 *S*-(Vb)의 화합물을 형성하기 위한 조건 하에 하기 화학식 *S*-(Ib)의 화합물을 일중항 상태 산소 근원과 반응시키는 단계, 및

[0070] (b) 하기 화학식 *S*-(VIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건 하에 하기 화학식 *S*-(Vb)의 화합물을 환원시키거나 또는 하기 화학식 *S*-(VIIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 상기 화학식 *S*-(Vb)의 화합물을 환원시키고, 이어서 하기 화학식 *S*-(VIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건 하에 상기 화학식 *R*-(VIIb)의 화합물을 환원시키는 단계:



[0071]

[0072] 상기 식에서,

[0073] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

[0074] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

[0075] R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

[0076] PG는 보호기이고,

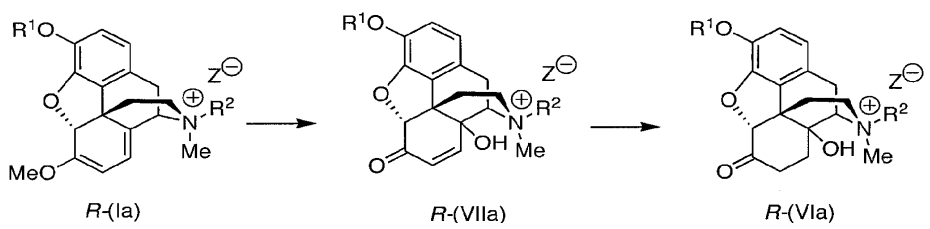
[0077] Z는 적절한 대 음이온이고, 또한

[0078] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

[0079] 본 출원은 또한 하기 단계 (a) 및 (b)를 포함하는 화학식 R-(VIa)의 *R*-메틸날트렉손 또는 그의 유사체를 제조하는 방법을 포함한다:

[0080] (a) 하기 화학식 *R*-(VIIa)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 하기 화학식 *R*-(Ia)의 화합물을 과산과 반응시키는 단계, 및

[0081] (b) 하기 화학식 *R*-(VIa)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 하기 화학식 *R*-(VIIa)의 화합물을 환원시키는 단계:



[0082]

[0083] 상기 식에서,

[0084] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

[0085] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

[0086] R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

[0087] PG는 보호기이고,

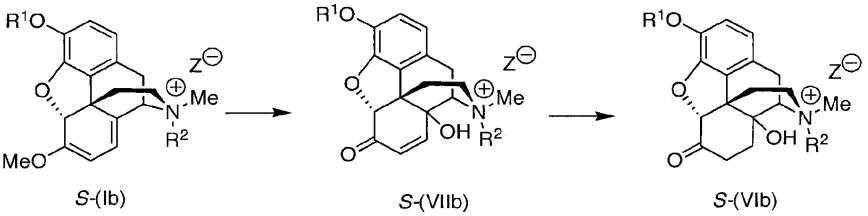
[0088] Z는 적절한 대 음이온이고, 또한

[0089] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

[0090] 본 출원은 또한 하기 단계 (a) 및 (b)를 포함하는 화학식 S-(VIb)의 *S*-메틸날트렉손 또는 그의 유사체를 제조하는 방법을 포함한다:

[0091] (a) 하기 화학식 *S*-(VIIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건 하에 하기 화학식 *S*-(Ib)의 화합물을 과산과 반응시키는 단계, 및

[0092] (b) 하기 화학식 *S*-(VIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 하기 화학식 *S*-(VIIb)의 화합물을 환원시키는 단계:

[0093] 

S-(Ib) *S*-(VIIb) *S*-(VIb)

[0094] 상기 식에서,

[0095] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

[0096] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

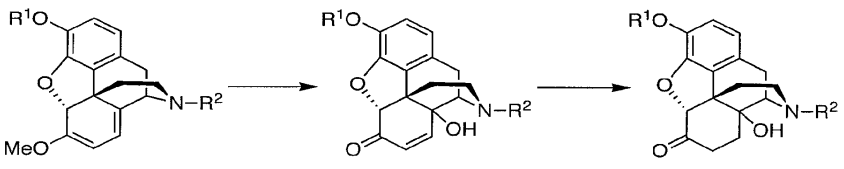
[0097] R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

[0098] PG는 보호기이고,

[0099] Z는 적절한 대 음이온이고, 또한

[0100] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

[0101] 본 출원의 추가의 실시양태에서, 화학식(IV)의 화합물은 모르피논 및 모르피난, 예를 들면 이들로 제한되지 않지만, 날트렉손, *R*-메틸날트렉손, 날부핀, 날부폰 및 부프렌오르핀, 및 이의 유사체로 전환된다. 따라서 추가의 실시양태에서, 본 출원은 화학식 (IX)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 화학식 (IV)의 화합물을 일중항 산소 근원 또는 과산과 반응시키고, 화학식(VIII)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 환원시키는 단계를 포함하는 화학식(VIII)의 화합물을 합성하는 방법을 포함한다.

[0102] 

(IV) (IX) (VIII)

[0103] 상기 식에서,

[0104] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

[0105] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

[0106] R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

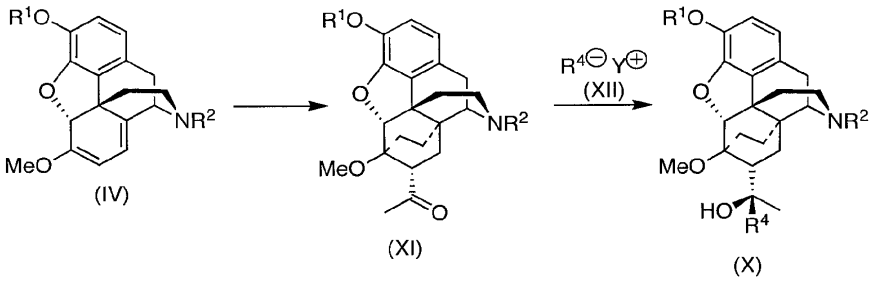
[0107] PG는 보호기이고, 또한

[0108] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

[0109] 화학식(VIII)의 화합물을 메틸화하면 주로 *R*-형태로 *R*-메틸날부폰을 포함하는, 메틸날트렉손 및 이의 유사체를 제공한다.

[0110] 본 출원의 또 하나의 실시양태에서, 화학식(IV)의 화합물은 부르펜오르핀 또는 이의 유사체를 제조하는데 사용된다. 이 실시양태에서, 화학식(IV)의 화합물은 [4+2] 환상 부가 조건 하에 메틸 비닐 케톤과 반응시키고, 이어서 이중결합을 환원시키고, 예를 들어 그리그나드 시약을 사용하여 C-7 펜탄트 그룹 내에 알킬 그룹을 도입하고, 필요에 따라 임의의 보호기를 제거하여 부프렌오르핀 또는 이의 유사체를 제공한다.

[0111] 따라서, 본 출원은 화학식(IV)의 화합물을 환상 부가반응 조건 하에 메틸 비닐 케톤과 반응시키고, 이어서 화학식(XI)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 환원시킨 다음, 화학식(X)의 화합물을 형성하기 위한 조건 하에 화학식(XII)의 시약과 반응시키는 단계를 포함하는, 부프렌오르핀 및 이의 유사체를 포함한 화학식(X)의 화합물을 제조하는 방법을 포함한다.

[0112] 

[0113] 상기 식에서,

[0114] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

[0115] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

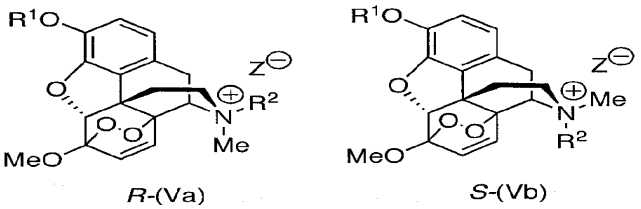
[0116] R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

[0117] R^4는 C_{1-6}알킬, C_{3-8}사이클로알킬 및 C_{6-10}아릴로부터 선택되며,

[0118] Y는 적절한 대 양이온이고, 또한

[0119] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

[0120] 본 출원의 또 하나의 실시양태에는 화학식 *R*-(Va) 또는 *S*-(Vb)의 화합물, 또는 이의 혼합물을 포함한다.

[0121] 

[0122] 상기 식에서,

[0123] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

[0124] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

[0125] R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

[0126] PG는 보호기이고,

[0127] Z는 적절한 대 음이온이고, 또한

[0128] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

[0129] 본 출원의 추가의 실시양태에는 화학식 (I)의 *R*-이성체 및 화학식(I)의 *S*-이성체를 포함하는 혼합물을 약 100℃ 내지 약 130℃에서 가열시켜 상기 *S*-이성체를 선택적으로 분리하고 냉각시켜 냉각된 혼합물을 제공하고 상기 냉각된 혼합물을 알루미나 칼럼에 통과시켜 상기 *S*-이성체의 분해 생성물을 선택적으로 흡수시켜 *R*-이성체가 풍부한 혼합물을 포함하는 칼럼 용출물을 회수하는 단계를 포함하는, 상술한 바와 같은 화학식 *S*-(Ib)의 S-이성체에 대하여 화학식 R-(Ia)의 R 이성체의 비를 강화하는 방법이 포함된다.

[0130] 본 출원은 또한 메틸날투렉손의 *R*- 및 *S*-이성체의 혼합물을 HPLC 또는 SMB 크로마토그래피로 처리함을 포함하는 상기 혼합물을 분리하는 방법을 포함한다.

[0131] 본 출원은 또한 메틸날투렉손 클로라이드를 쯔비터이온(zwitterion)으로 전환시키고 *R*- 및 *S*-쯔비터이온의 혼합물을 HPLC 또는 SMB 크로마토그래피로 분리하고 상기 분리된 쯔비터이온을 브롬화 수소산의 첨가에 의해 브롬화물 염으로 전환시키는 단계를 포함하는 메틸날투렉손 클로라이드의 *R*- 및 *S*-이성체의 혼합물을 분리하는 방법을 포함한다.

[0132] 본 발명의 다른 특징 및 이점들은 다음의 상세한 설명으로부터 명확하게 될 것이다. 그러나 본 발명의 정신 및 범위 내에서 다양한 변화 및 변형이 본 상세한 설명으로부터 당업자들에게 명백하게 될 것이기 때문에 상세할 설명 및 구체적인 실시예는, 본 명세서의 바람직한 실시양태를 나타내면서, 단지 예시를 위한 것으로 이해되어야 한다.

도면의 간단한 설명

[0133] 이 출원은 다음 도면을 참조하여 더욱 상세하게 설명될 것이다.

도 1은 (R,S)-메틸날트렉손 및 불순물 ((R,S)-환원된 메틸날트렉손)의 혼합물의 HPLC 크로마토그램의 일 예를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0134] (i) 정의

[0135] 다음 정의들은 달리 언급이 없는 한 본 출원의 모든 양상 및 실시양태에 적용된다.

[0136] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬"은, 단독으로 사용되든 또는 치환기의 일부로서 사용되든, 직쇄 및 분지쇄를 포함한다. 예를 들면, 알킬 그룹은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸 등을 포함한다.달리 지적되지 않는 한, "C_{1-6}"은 알킬과 함께 사용되는 경우 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 탄소 체인 조성을 의미한다.

[0137] 본 명세서에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 포화 카르복실릭 환을 의미하며 또한 예를 들면 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 비사이클로[2.2.2]옥산 등을 포함한다.

[0138] 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로"는 할로겐을 의미하며 또한 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오드를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "할라이드"는 Cl^-, Br^-, F^- 및 I^-를 포함하는 할로겐 음이온을 의미한다.

[0139] 본 명세서에서 사용되는 용어 "불소-치환된"은 하나의 그룹상에 수소의 하나 또는 그 이상 (전부를 포함함)이

불소로 대체되어 있다는 것을 의미한다. 불소-치환된 알킬 그룹의 예는 CF_3, CF_2CF_3, CH_2CF_3 등이다. 불소-치환된 아릴 그룹의 예는 C_6F_5, C_6H_4F 등이다.

[0140] 본 명세서에서 사용되는 용어 "중수소화 된"(deuterated)은 하나의 그룹상에 수소의 하나 또는 그 이상 (전부를 포함함)이 중수소(즉 [^{2}H])로 대체되어 있다는 것을 의미한다.

[0141] 본 명세서에서 사용되는 용어 "아릴"은 적어도 하나의 방향족 환을 함유하는 사이클릭 또는 폴리사이클릭 카르보사이클릴 환 시스템을 언급한다. 하나의 실시양태에서 아릴 그룹은 페닐 또는 나프틸이다.

[0142] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 N, O, S, 및 P로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자 및 적어도 하나의 방향족 환을 갖는 방향족 사이클릭 또는 폴리사이클릭 환 시스템을 언급한다. 예를 들면, 헤테로아릴 그룹은, 이들로 제한되지는 않지만, 특히 푸릴, 티에닐, 피리딜, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌일, 이소인돌일, 트리아졸일, 피롤일, 테트라졸일, 이미다졸일, 피라졸일, 옥사졸일, 티아졸일, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 카르바졸일, 벤즈옥사졸일, 피리미디닐, 벤즈이미다졸일, 퀴녹살린일, 벤조티아졸일, 나프티리디닐, 이소옥사졸일, 이소티아졸일, 푸리닐, 퀴나졸리닐을 포함한다.

[0143] 용어 "헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 헤테로원자 (예를 들어 질소, 산소, 황 또는 인)를 갖는 적어도 하나의 환을 함유하는 비-방향족 환 또는 환 시스템을 포함한다. 예를 들면, 헤테로사이클릴 그룹은 상술한 헤테로 아릴 그룹의 완전히 포화된 및 부분적으로 불포화된 유도체의 전부를 포함한다. 헤테로사이클릭 그룹의 예는, 제한되지 않지만, 피롤리디닐, 테트라하드로푸란일, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 및 이미다졸리디닐을 포함한다.

[0144] 당업자들에게 이해되는 바와 같이, 헤테로원자가 특허청구된 그룹의 일부인 경우, 헤테로원자는 그 원자의 결합가 요건(valency requirement)을 충족하도록 치환할 필요가 있을 수 있다. 전형적으로 이러한 치환기는 수소 원자 또는 C_{1-6}알킬 그룹일 것이다.

[0145] 상기 그룹의 어느 것에 부가된 접미어 "엔"(ene)은 상기 그룹이 2가이고, 즉 두 개의 다른 그룹 사이에 삽입된다는 것을 의미한다.

[0146] 본 명세서에서 사용되는 용어 "환 시스템"은 모노사이클, 축합 비사이클릭 및 폴리사이클릭 환, 브리지 환 및 메탈로센을 포함하는 환 구조를 언급한다.

[0147] 본 명세서에서 사용되는 용어 "폴리사이클릭"은 함께 연결된 하나 이상의 환을 포함하는 환상 그룹을 의미하며 또한 예를 들면 2개 (이환식), 3개(삼환식) 또는 4개 (사환식)환을 함유하는 그룹을 포함한다. 이 환은 하나의 결합, 하나의 원자 (스피로사이클릭) 또는 두 개의 원자 (축합 및 가교)를 통하여 연결될 수 있다.

[0148] 본 명세서에서 사용되는 용어 "함께 겹합된"은 두 개의 치환기가 환 시스템을 형성하기 위해 링커 그룹을 거쳐 함께 연결된다는 것을 의미한다. 링커 그룹은 적어도 하나의 원자를 포함하지만 여러 개의 원자, 예를 들면 20개 이하의 원자를 포함할 수 있으며, 이것은 임의로 모노사이클릭 및 폴리사이클릭 환 시스템을 포함한다.

[0149] 본 명세서에서 사용되는 용어 "보호기" 또는 "보호하는 기" 또는 "Pg" 등은 상이한 부분의 분자를 처리 또는 반응시키면서 분자의 이들 반응성 부분에서 부 반응을 방지하기 위한 분자의 반응성 부분을 보호하거나 마스킹 하는 화학적 부위를 언급한다. 상기 처리 또는 반응이 완료된 후, 상기 보호기는 전형적으로 분자를 파괴 또는 분해하지 않는 조건 하에 제거된다. 많은 통상적인 보호기는 예를 들면 문헌[rotective Groups in Organic Chemistry McOmie, J.F.W. Ed., Plenum Press, 1973 및 Greene, T.W. 및 Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999]에 기술된 바와 같이 당해 분야에 알려져 있다. 이들은, 이들로 제한되지 않지만, t-부톡시카르보닐(t-Boc), 토실레이트(Ts), 메실레이트(Ms), 브로실레이트, t-부틸디메틸실릴(TBDMS), tert-부틸디페닐실릴(TBDPS), 트리플레이트(Tf), 벤질(Bn), 알릴, 플루오렌일메틸옥시카르보닐 (Fmoc), C_{1-16}아실, 아세탈 및 대이온 등을 포함한다. 보호기가 대이온인 경우에는 보호되는 그룹에 따라 양이온 또는 음이온일 수 있다. 예를 들면, 그의 음이온으로서 하이드록시 그룹의 보호는 알칼리 금속 양이온 (예, Na^+, K^+, 및 Li^+) 등의 적합한 양이온의 사용을 필요로 한다.

[0150] 본 명세서에서 사용되는 용어 "역용매"(anti-solvent)는, 달리 지적되지 않는 한, 특정의 물질을 용해하지 않는 용매를 언급하며 또한 상기 물질의 용액에 직접적으로 첨가하거나 또는 증기 확산에 의해 첨가하여 상기 물질을 침전시키게 한다.

[0151] 본 명세서에서 사용되는 용어 "과산"(peracid)은 산화제로서 작용하는 부위 "OOH"를 포함하는 화합물을 언급한다. 용어 "과산"은 또한 적어도 하나의 화합물이 부위 "OOH"를 포함하는 화합물들의 혼합물을 포함하며 또한 상기 혼합물은 산화제로서 작용한다.

[0152] 본 명세서에서 사용되는 용어 "주 이성질체"는 동일 화합물의 이성체의 혼합물에서 가장 풍부한 이성체인 입체화학적 이성체를 언급한다. 역으로, 본 명세서에서 사용되는 용어 "부 이성질체"는 동일 화합물의 이성체들의 혼합물에서 가장 풍부한 이성질체가 아닌 입체화학적 이성체를 언급한다.

[0153] 본 출원의 방법에서, 전형적으로 출발물질 및 생성물을 포함하는 화합물은 이성체의 혼합물로서 존재한다. 예를 들면, *R*- 또는 *S*-이성질체가 반응 생성물 또는 출발물질이다는 것을 나타내는 경우, 이것은 이성체가 *R*- 및 *S*-이성체의 총량을 기준으로 80%, 85%, 90%, 95%, 98% 또는 99% 중량% 이상으로 존재한다는 것을 의미한다.

[0154] 본 명세서에 기술된 방법들의 모두는 배치식 또는 연속식 공정으로 수행할 수 있다. 연속식 공정이 사용되는 경우. 당업자는 더 짧은 반응시간 및 더 높은 반응 온도가 사용될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 예를 들면, 연속식 공정에 대한 반응온도는 배치식 공정에 대해 상응하는 반응온도보다 25℃, 50℃, 100℃, 150℃, 또는 200℃ 더 높을 수 있다.

[0155] 본 명세서에서 사용되는 용어 "적합한"은 특정의 화합물, 그룹, 원자 또는 조건의 선택이 수행하고자 하는 구체적 합성 처리, 및 변환하고자 하는 분자(들)의 실체(entity)에 따라 달라지지만, 이러한 선택이 당해 분야에 훈련된 사람의 기술 범위에에 있다는 것을 의미한다. 여기에 기술된 모든 공정 단계는 도시된 생성물을 제공하기에 충분한 조건 하에 수행해야 한다. 달리 지시가 없는 한, 당해 분야의 기술자는 모든 반응 조건 예를 들면 반응 용매, 반응 시간, 반응 온도, 반응 압력, 반응 비율, 및 반응이 무수 또는 불활성 분위기 하에 수행해야 하는지 여부는 원하는 생성물의 수율을 최적화하기 위해 변할 수 있으며 또한 이것은 그렇게 하는 그들의 기술범위 내에 있다.

[0156] 본 출원의 공정들의 생성물은 공지된 방법들에 따라 분리할 수 있으며, 예를 들면 상기 화합물은 용매의 증발, 여과, 원심분리, 크로마토그래피 또는 다른 적절한 방법에 의해 분리할 수 있다.

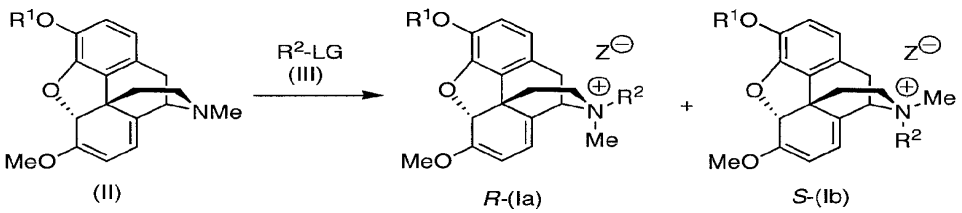
[0157] 당해 분야의 기술자는 본 출원의 반응단계가 다양한 용매 또는 용매 계에서 수행되는 경우, 상기 반응단계도 또한 적절한 용매 또는 용매 계의 혼합물 중에서 수행할 수 있는 것으로 인식할 것이다. 본 발명의 범위를 이해하는데 있어서, 본 명세서에서 사용되는 용어 "포함하는" 및 그의 유도체는 상기 언급된 특징, 요소, 성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재를 구체화하지만, 다른 언급되지 않은 특징, 요소, 성분, 그룹, 정수 및/또는 단계의 존재를 제외하지 않는 개방형 용어이다. 전술한 내용은 또한 "포함하는", "갖는" 및 이의 유도체 등의 유사한 의미를 갖는 단어에 적용된다. 최종적으로, 본 명세서에서 사용되는 "실질적으로", "약" 및 "대략"과 같은 정도의 용어들은 최종 결과가 현저하게 변하지 않을 정도로 상당량 이탈된 용어 변형을 의미한다. 이들 정도의 용어들은 상기 이탈이 변형되는 단어의 의미를 부정하지 않는 경우에 상기 변형 용어의 적어도 ±5%의 이탈을 포함하는 것으로 해석되어야 한다.

[0158] (ii) 본 출원의 방법

[0159] (a) 중간체의 제조

[0160] 본 출원은 따라서 하기 단계 (a),(b) 및 (c)를 포함하는 모르피난 및 모르피논 화합물의 합성에 유용한 중간체의 제조방법을 포함한다:

[0161] (a) 하기 화학식 *R*-(Ia) 및 *S*-(Ib)의 화합물을 형성하기 위한 조건 하에 하기 화학식(II)의 화합물을 하기 화학식(III)의 화합물과 반응시키는 단계:

[0162] 

[0163] 상기 식에서,

[0164] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

[0165] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로 부터 선택되고,

[0166] R^3은 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

[0167] LG는 이탈기이며,

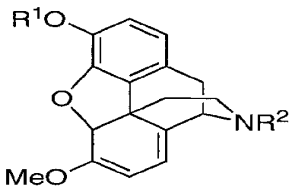
[0168] PG는 보호기이며,

[0169] Z는 적절한 대 음이온이며, 또한

[0170] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 되며;

[0171] (b) 임의로, 상기 화학식 *R*-(Ia)의 화합물을 분리하는 단계, 및

[0172] (c) 임의로, 하기 화학식(IV)의 화합물을 형성하기 위한 *N*-탈메틸화 조건하에 상기 화학식 *S*-(Ib)의 화합물, 상기 화학식 *R*-(Ia)의 화합물 또는 상기 화학식 *R*-(Ia) 및 *S*-(Ib)의 화합물들의 혼합물을 처리하는 단계:



[0173] (IV)

[0174] 상기 식에서,

[0175] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되며,

[0176] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되며,

[0177] R^3은 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되며,

[0178] LG는 이탈기이며,

[0179] PG는 보호기이며, 또한

[0180] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

[0181] 본 출원의 실시양태에서, 화학식 *R*-(Ia) 및 *S*-(Ib)의 화합물을 형성하기 위한 조건은 과량 (예를 들면 화학식(II)의 화합물의 량에 대하여 약 2 내지 약 20 몰 당량, 적절하게 약 10 내지 약 15 몰 당량)의 화학식(III)의 화합물을 첨가하여 약 40℃ 내지 약 200℃, 또는 약 60℃ 내지 약 100℃의 온도에서 적절한 용매 중에 화학식(II)의 화합물을 반응시킴을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 화학식(II)의 화합물은 약 40℃ 내지 약 200℃, 또는 약 60℃ 내지 약 100℃의 온도에서 적절한 용매 중에 과량의 화학식 (III)의 화합물과 반응한다. 이어서 반응혼합물은 냉각하고 적절한 염기 예를 들면 알칼리 금속 탄산염으로 처리한 다음, 추가량의 화학식(III)의 화합물로 처리하고, 약 40℃ 내지 약 200℃, 또는 약 60℃ 내지 약 100℃의 온도로 가열시켜 최종 반응 혼합물을 제공한다. 이러한 후자의 실시양태에서 최종 반응 혼합물을 냉각하고 여과하여 주 이성질체로서 *R*-(Ia)을 포함하는 생성물을 제공한다. 이어서 여과물은 톨루엔, 에테르 또는 균등물 등의 비극성 용매의 첨가에 의해 주 이성체로서 *S*-이성체 (Ib)를 포함하는 추가의 생성물을 침전하도록 처리한다.

[0182] 화학식(II)의 화합물을 화학식(III)의 화합물과 반응시키는데 적절한 용매의 예는, 이들로 제한되지 않지만, 클로로포름, 디클로로메탄(DCM), N-메틸피롤리돈(NMP), 아세토니트릴, 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸프로필리덴우레아 (DMPU), 디메틸아세트아미드, 모르폴린, 헥사메틸포스포르아미드(HMPA), 알코올 (예, 메탄올, 에탄올, 1-옥탄올), 니트로메탄, 아세톤, 디옥산, 3-부탄온, 톨루엔, 디메틸 설폭사이드(DMSO), 나프탈렌, 디메틸벤즈아

미드, 이온성 액체 (예, 에틸암모늄 니트레이트, 1-부틸-3-메틸이미다졸륨(BMIM) 염, 불소 상(fluorous phase), 및 임의의 지방족, 헤테로지방족, 헤테로사이클릭(환 크기 3 - 10개 원자), 또는 카르보사이클릭 (환 크기 3 - 10개 원자) 용매, 또는 그의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 용매는 클로로포름, N-메틸 포화 헤테로사이클 (예, NMP) 및 DMP를 포함한다. 이들 후자 용매는 더욱 바람직한 *R*-이성질체 (화학식 *R*-(Ia)의 화합물)의 첨전을 보조한다.

[0183] 추가의 실시양태에서, 화학식(II)의 화합물과 화학식(III)의 화합물의 반응은 약 40℃ 내지 약 200℃, 또는 약 60℃ 내지 약 100℃의 온도에서 약 1 분 내지 약 48시간, 약 10 분 내지 약 40시간, 약 1 시간 내지 약 35시간, 약 2 시간 내지 약 30시간, 약 10 시간 내지 약 20시간, 또는 약 10 시간 내지 약 15시간 동안 수행한다. 추가의 실시양태에서 화학식(III)의 화합물은 일정 시간에 걸쳐 화학식(II)의 화합물에 2회 이상으로 또는 연속적으로 첨가한다.

[0184] 본 출원의 실시양태에서 *R*-(Ia) 이성체는 특정의 공지 수단, 예를 들면 이들로 제한되지 않지만 재결정화, 크로마토그래피, 시차 침전 및/또는 또 하나의 키랄 분자로 유도체화(derivatization)를 사용하여 분리한다. 한 실시양태에서, 반응 용매로서 DMF의 사용은 반응 혼합물로부터 *R*-(Ia)의 침전을 생기게 한다. 추가의 실시양태에서 *R*-(Ia) 이성체는 재결정화 용매로서 DMF를 사용하는 재결정화에 의해 *R*- 및 *S*-이성질체의 혼합물로부터 얻어진다.

[0185] 본 출원의 실시양태에서, 화학식(IV)의 화합물을 형성하기 위한 N-탈메틸화 조건은 화학식(IV)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 화학식 *R*-(Ia)의 화합물, 화학식*S*-(Ib)의 화합물 또는 화학식 *R*-(Ia) 및 *S*-(Ib)의 화합물의 혼합물을 적절한 친핵체(nucleophile)로 처리함을 포함한다. 본 출원의 한 실시양태에서, 적절한 친핵체는, 이들로 제한되지 않지만, 할라이드의 염, RS^-, RSe^-, R_2N^-, R_3N^-, R_2P^-, $RC(O)O^-$ 또는 $RC(O)S^-$ 를 포함하거나 또는 R_3N이며, 여기서 R은 임의의 적절한 지방족, 헤테로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴 또는 헤테로아릴 그룹, 또는 무기 황, 셀레늄, 인 또는 질소 음이온 염 또는 그의 중성형태이다. 추가의 실시양태에서 상기 친핵체는 티올레이트 친핵체 예를 들면 C_{1-20}알킬S^- 또는 C_{6-18}아릴S^- 또는 무기 티올레이트 염 (예, S_2^-)이다. 추가의 실시양태에서 친핵체는 C_{6-15}알킬S^-의 염 또는 무기 티올레이트 염(예, S_2^-)이다. 상기 염은 임의의 적절한 양이온, 예를 들면 알칼리 금속 양이온 또는 유기 양이온 (예, 테트라알킬암노늄 양이온)으로 형성된다. 추가의 실시양태에서, 상기 티올레이트 염은 상응하는 티올을 강 염기, 예를 들면 소듐 메톡사이드, 소듐, 리튬 또는 포타슘 하이드라이드 및 소듐, 리튬 또는 포타슘 카보네이트와 반응시켜 제조한다.

[0186] 본 출원의 실시양태에서, 화학식(IV)의 화합물을 형성하기 위한 *N*-탈메틸화 조건은 약 40℃ 내지 약 150℃, 또는 약 60℃ 내지 약 100℃의 온도에서 적절한 용매를 추가로 포함한다. 한 실시양태에서, 적절한 용매는 디메틸 설폭사이드(DMSO)이다. 또 하나의 실시양태에서, 더 짧은 접촉 시간으로 연속 공정에서 더 높은 반응 온도, 예를 들면 약 250℃ 내지 약 200℃까지 사용된다.

[0187] 본 출원의 또 하나의 실시양태에서, 화학식 *R*-(Ia), *S*-(Ib), (II) 및 (IV) 의 화합물에서의 R^1은 수소, 메틸 및 -C(O)-C_{1-4}알킬로부터 선택된다.

[0188] 본 출원의 또 하나의 실시양태에 있어서, 화학식 *R*-(Ia), *S*-(Ib), (III) 및 (IV)의 화합물에서의 R^2은 R^3이다. 추가의 실시양태에서 R^3는 C_{1-4}알킬, C_{1-4}알킬렌C_{3-6}사이클로알킬, C_{1-4}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-4}알킬렌C_{3-6}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{6-10}헤테로아릴로부터 선택된다. 추가의 실시양태에서, R^3는 C_{1-4}알킬렌C_{3-6}사이클로알킬이다. 또 하나의 실시양태에서, R^3는 CH_2사이클로프로필 또는 CH_2사이클로부틸이다.

[0189] 본 출원의 추가의 실시양태에서, 화학식 *R*-(Ia) 및 *S*-(Ib)의 화합물에서의 Z는 할로겐, 메실레이트, 토실레이트 또는 브로실레이트 등이다. 추가의 실시양태에서 Z는 클로로 또는 브롬이다. 또 하나의 실시양태에서 Z는 브롬이다.

[0190] 추가의 실시양태에 있어서, 화학식(III)의 화합물에서의 LG는 임의의 적절한 이탈기, 예를 들면 이들로 제한되지 않지만, 브롬 또는 클로로 등의 할로겐, 또는 메실레이트, 토실레이트 또는 브로실레이트 등이다. 전형적으로, 음이온 LG는 대 음이온 Z가 된다.

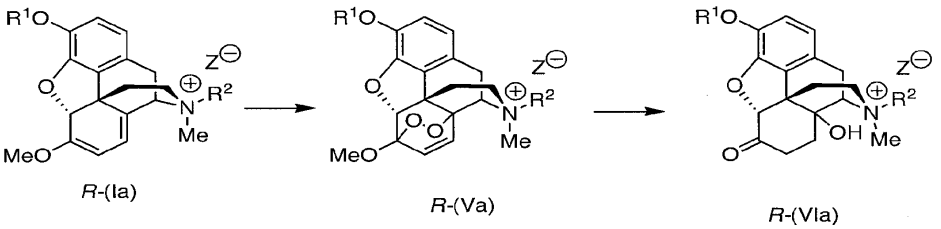
[0191] (b) *중간체 R-(Ia) 및/또는 S-(Ib)를 R-메틸날트렉손 및/또는 S-메틸날트렉손 및 이의 유사체로의 전환*

[0192] 본 출원의 한 실시양태에 있어서, 화학식 *R*-(Ia) 및/또는 *S*-(Ib)의 화합물은 *R*-메틸날트렉손 및/또는 *S*-메틸날트렉손 및 이의 유사체로 전환된다.

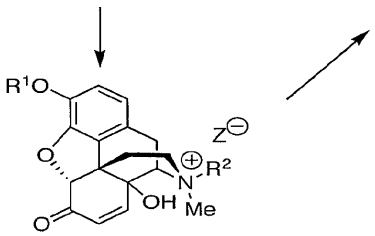
[0193] 따라서, 본 출원은 또한 하기 단계 (a) 및 (b)를 포함하는 화학식 *R*-(VIa)의 *R*-메틸날트렉손, 또는 이의 유사체를 제조하는 방법을 포함한다:

[0194] (a) 하기 화학식 *R*-(Va)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 하기 화학식 *R*-(Ia)의 화합물을 일중항 산소 근원과 반응시키는 단계, 및

[0195] (b) 하기 화학식 *R*-(VIa)의 화합물을 형성하기 위한 조건 하에 상기 화학식 *R*-(Va)의 화합물을 환원시키거나 또는 하기 화학식 *R*-(VIIa)의 화합물을 형성하기 위한 조건 하에 상기 화학식 *R*-(Va)의 화합물을 환원시키고, 이어서 하기 화학식 *R*-(VIa)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 상기 화학식 *R*-(VIIa)의 화합물을 환원시키는 단계:

[0196] 

R-(Ia) *R*-(Va) *R*-(VIa)



R-(VIIa)

[0197]

[0198] 상기 식에서,

[0199] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

[0200] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

[0201] R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되며,

[0202] PG는 보호기이고,

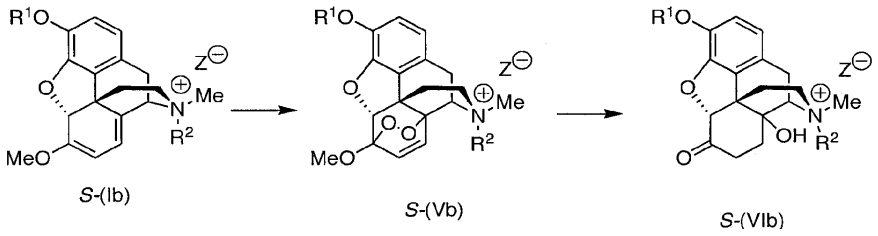
[0203] Z는 적절한 대 음이온이며, 또한

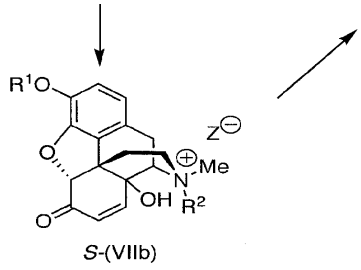
[0204] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

[0205] 본 출원은 또한 하기 단계 (a) 및 (b)를 포함하는 화학식S-(VIb)의 *S*-메틸날트렉손 또는 그의 유사체를 제조하는 방법을 포함한다:

[0206] (a) 하기 화학식 *S*-(Vb)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 하기 화학식 *S*-(Ib)의 화합물을 일중항 상태 산소 근원과 반응시키는 단계, 및

[0207] (b) 하기 화학식 *S*-(VIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 상기 화학식 *S*-(Vb)의 화합물을 환원시키거나 또는 하기 화학식 *S*-(VIIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 상기 화학식 *S*-(Vb)의 화합물을 환원시키고, 이어서 하기 화학식 *S*-(VIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 상기 화학식 *R*-(VIIb)의 화합물을 환원시키는 단계:

[0208] 

[0209] 

[0210] 상기 식에서,

[0211] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

[0212] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

[0213] R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

[0214] PG는 보호기이고,

[0215] Z는 적절한 대 음이온이고, 또한

[0216] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

[0217] 하나의 실시양태에 있어서, 화학식 *R*-(Ia) 또는 *S*-(Ia)의 화합물을 각각 화학식 *R*-(VIa) 또는 *S*-(VIb)로 전환하기 위한 일중항 상태 산소 근원은 잘 알려진 광산화 절차를 사용하여 제공한 것이다 (참조, 예를 들면 CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, Ed. William Horspool and Francesco Lenci, CRC Press, 2004). 예를 들면, 방사선 조사의 존재하에 테트라페닐포르피린(TPP), Rose Bengal, 메틸렌블루 또는 포르피린, 또는 그의 고분자 지지 버전(polymer-supported version), 및 산소가스를 사용한다. 적절한 용매 및 반응온도 및 반응물 비는 당업자에 의해 공지된 방법을 사용하여 선택한다. 따라서 화학식 *R*-(Ia) 또는 *S*-(Ia)의 화합물은 적절한 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해하고, 광산화시키며, 예를 들면 광증감제(photosensitizer)를 첨가하고 및 반응혼합물을 통하여 여러 시간 동안 산소를 기포시킴과 동시에 반응 혼합물을 조사(예를 들면, 적절하게는 500W의 전력 출력을 갖는 감광제에 따라 약 10W 내지 약 5000W의 전력 출력을 갖는 램프 사용)하여, 엔도퍼옥사이드(Va) 또는 (Vb)을 각각 제공하였다. 광산화 반응에 유용한 용매의 예는, 이들로 제한되지 않지만, 알코올(예, 메탄올(MeOH), 에탄올(EtOH), 이소프로판올, 부탄올(BuOH), 1-옥탄올), 클로로포름, 디클로로메탄(DCM), N-메틸-2-피롤리돈(NMP), 아세토니트릴, 디메틸포름아미드(DMF), 모르폴린, 헥사메틸포스포르아미드(HMPA), 니트로메탄, 아세톤, 디옥산, 3-부탄온, 톨루엔, 디메틸 설폭사이드 (DMSO), 나프탈렌, 디메틸벤즈아미드, 이온성 액체 (예, 에틸암모늄 니트레이트, 3-메틸이미다졸륨(BMIM)염), 불소 상, 또는 임의의 지방족, 헤테로지방족, 헤테로사이클릭 (환 크기 3 - 10개 원자), 또는 카르보사이클릭(환 크기 3 - 10개 원자) 용매, 또는 그의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 염화 용매(예, 클로롬포름, DCM) 및 알코올(예, MeOH, EtOH, 이소프로판올, BuOH, 1-옥탄올)의 혼합물을 사용한다. 추가의 실시양태에서, DCM와 MeOH의 혼합물을 사용한다. 하나의 실시양태에서, 광산화 반응은 약 -40℃ 내지 약 80℃, 특별한 실시양태에서는 약 5℃ 내지 약 15℃의 온도에서 수행한다. 추가의 실시양태에서, 일중항 상태 산소의 대체 근원이 사용되며, 예를 들면 다음 문헌[Nardello, Veronique et al. *Lanthanum(III)-catalyzed disproportionation of hydrogen peroxide: a heterogeneous generator of singlet molecular oxygen - $^1O_2$ (1D g)-in near-neutral aqueous and organic media for peroxidation of electron-rich substrates.* Chemistry-A European Journal (2003),

9(2), 435-441]에 기술되어 있다.

[0218] 하나의 실시양태에서, 화학식 *R*-(Va) 또는 *S*-(Vb)의 엔도퍼옥사이드는 디에틸 에테르 또는 핵산 등의 비극성 용매의 첨가에 의해 미정제 엔도퍼옥사이드 물질을 먼저 침전시켜 분리한다. 침전물은 여과 또는 원심분리에 의해 분리한다.

[0219] 추가의 실시양태에서, 화학식 *R*-(Va) 또는 *S*-(Vb)의 화합물로부터 화학식 *R*-(VIa) 또는 *S*-(VIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건은 각각 화합물들을 수소화하는 공지된 방법들의 어느 것, 예를 들면 전이 수소화(transfer hydrogenation), 또는 Pd/C 등의 촉매의 존재 하에 수소 가스의 사용, 또는 공지된 전이금속 수소화 촉매의 어느 것 또는 디이미드의 사용을 포함한다. 적절한 용매 및 반응온도 및 반응물 비는 당업자에 의해 공지된 방법을 사용하여 선택된다. 구체적인 실시양태에서, 화학식 *R*-(Va) 또는 *S*-(Vb)의 화합물로부터 화학식 *R*-(VIa) 또는 *S*-(VIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건은 각각 적절한 수소화 촉매의 존재 하에 또는 부재 하에 용매 또는 용매의 혼합물 중에 화학식 *R*-(Va) 또는 *S*-(Vb)의 화합물을 용해하는 단계를 포함한다. 적절한 산의 예는 예를 들면 HCl, HBr, HI, H_2SO_4 및 임의의 다른 광산, 또는 임의의 유기산 예를 들어 포름산 또는 아세트산, 또는 이의 혼합물을 포함한다. 적절한 수소화 촉매의 예는 예를 들면 Pd, Pd(II), Pt, Rh 및 Ir 및 이들의 유도체를 포함한다. 추가의 실시양태에서 반응 혼합물은 출발물질의 완전한 소모가 일어날 때까지 약 0℃ 내지 약 100℃의 온도에서 (예를 들면 1 atm 또는 임의의 다른 적합한 압력에서) 수소로 처리한다. 수소화 반응에 유용한 용매의 예는 예를 들면 MeOH, EtOH, 이소프로판올, BuOH 및 1-옥탄올 등의 알코올, 물, 광산의 수용액 및 수성 유기산, 예를 들어 포름산 및 아세트산, 및 이의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 반응이 완료되는 경우, 반응 혼합물은 여과제, 예를 들어 Celite 또는 실리카를 통하여 여과하며, 또한 여과물은 농축시켜 조생성물을 제공한다. 또 하나의 실시양태에서, 조 생성물은 플래시 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 정제하여 화학식 *R*-(VIa) 또는 *S*-(VIb)의 화합물을 제공한다.

[0220] 추가의 실시양태에서, 화학식 *R*-(Va) 또는 *S*-(Vb)의 화합물로부터 화학식 *R*-(VIIa) 또는 *S*-(VIIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건은 각각 화합물을 수소화하는 공지된 방법의 어느 것, 예를 들면 전이 수소화, 또는 Pd/C 등의 촉매의 존재 하에 수소 가스의 사용, 또는 공지된 전이금속 수소화 촉매의 어느 것 또는 디이미드의 사용을 포함한다. 적절한 용매 및 반응 온도 및 반응물 비는 당해 분야의 기술자에 의해 공지된 방법을 사용하여 선택된다. 구체적 실시양태에서, 화학식 *R*-(Va) 또는 *S*-(Vb)의 화합물로부터 화학식 *R*-(VIIa) 또는 *S*-(VIIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건은 각각 적절한 수소화 촉매 및 촉매 독의 존재 하에 산과 함께 또는 산 없이 용매 또는 용매의 혼합물 중에 화학식 *R*-(Va) 또는 *S*-(Vb)의 혼합물을 용해시킴을 포함한다. 적절한 산의 예는 HCl, HBr, HI, H_2SO_4 및 임의의 다른 광산, 또는 포름산 또는 아세트산 등의 임의의 유기산을 포함한다. 적절한 수소화 촉매의 예는 Pd, Pd(II), Pt, Rh 및 Ir 및 이의 유도체를 포함한다. 적절한 촉매 독의 예는 당해 분야에 공지되어 있으며 또한 예를 들면 황 화합물 (예, 원소상 유황 및 티오우레아), 황화 바륨, 납 염 (예, 납 아세테이트 또는 납 산화물) 및 퀴놀린을 포함한다. 추가의 실시양태에서, 반응 혼합물은 출발 물질의 완전한 소모가 일어날 때까지 약 0℃ 내지 약 100℃의 온도에서 (예를 들면 1 atm 또는 임의의 다른 적절한 압력에서) 수소로 처리한다. 수소화 반응에 유용한 용매의 예는 예를 들면 MeOH, EtOH, 이소프로판올, BuOH 및 1-옥산온 등의 알코올, 물, 광산 및 수성 유기산의 수용액, 예를 들면 포름산 및 아세트산, 및 이의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 반응이 완료되는 경우, 반응 혼합물은 셀라이트 또는 실리카 등의 여과제를 통하여 여과하고, 여과물은 농축하여 조 생성물을 제공한다. 또 하나의 실시양태에서, 조 생성물은 플래시 칼럼 크로마토그래피 또는 재결정화에 의해 정제하여 화학식 *R*-(VIIa) 또는 *S*-(VIIb)의 화합물을 제공한다.

[0221] 또 하나의 실시양태에서, *R*-(VIIa) 또는 *S*-(VIIb)의 화합물로부터 화학식 *R*-(VIa) 또는 *S*-(VIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건은 각각 화합물을 수소화하는 공지된 방법의 어느 것, 예를 들면 전이 수소화, 또는 Pd/C 등의 촉매의 존재 하에 수소 가스의 사용, 또는 공지된 전이금속 수소화 촉매의 어느 것 또는 디이미드의 사용을 포함한다. 적절한 용매 및 반응 온도 및 반응물 비는 당해 분야의 기술자에 의해 공지된 방법을 사용하여 선택된다. 구체적 실시양태에서, 화학식 *R*-(VIIa) 또는 *S*-(VIIb)의 화합물로부터 화학식 *R*-(VIa) 또는 *S*-(VIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건은 각각 적절한 수소화 촉매의 존재 하에 산과 함께 또는 산 없이 용매 또는 용매의 혼합물 중에 화학식 *R*-(VIa) 또는 *S*-(VIb)의 화합물을 용해시킴을 포함한다. 적절한 산의 예는 HCl, HBr, HI, H_2SO_4 및 임의의 다른 광산, 또는 포름산 또는 아세트산 등의 임의의 유기산, 또는 이의 혼합물을 포함한다. 적절한 수소화 촉매의 예는 예를 들면 Pd, Pd(II), Pt, Rh 및 Ir 및 이의 유도체를 포함한다. 추가의 실시양태에서, 반응 혼합물은 출발 물질의 완전한 소모가 일어날 때까지 약 0℃ 내지 약 100℃의 온도에서 (예를 들면 1 atm 또는 임의의 다른 적절한 압력에서) 수소로 처리한다. 수소화 반응에 유용한 용매의 예는 예를 들면 MeOH,

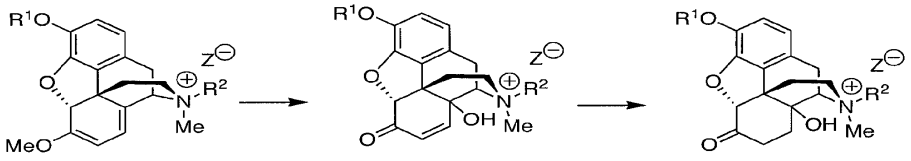
EtOH, 이소프로판올, BuOH 및 1-옥탄올 등의 알코올, 물, 광산 및 수성 유기산의 수용액, 예를 들면 포름산 및 아세트산, 및 이의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 반응이 완료되는 경우, 반응 혼합물은 셀라이트 또는 실리카 등의 여과제를 통하여 여과하고, 상기 여과물을 농축시켜 조 생성물을 제공한다. 또 하나의 실시양태에서, 조 생성물은 플래시 칼럼 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 정제하여 화학식 *R*-(VIa) 또는 *S*-(VIb)의 화합물을 제공한다.

[0222] 화학식 *R*-(Ia) 또는 *S*-(Ib)의 화합물은 각각 화학식 *R*-(Va) 또는 *S*-(Vb)의 화합물의 분리 없이 각각 화학식 *R*-(VIa) 또는 *S*-(VIb)의 화합물로 전환하는 것이 한 실시양태이다. 따라서 화학식 *R*-(Va) 또는 *S*-(Vb)의 조 화합물은 각각 화학식 *R*-(VIa) 또는 *S*-(VIb)의 화합물로 환원시킨다.

[0223] 추가의 대체 실시양태에서, 본 출원은 또한 하기 단계 (a) 및 (b)를 포함하는 화학식 R-(VIa)의 *R*-메틸날트렉손 또는 그의 유사체를 제조하는 방법을 포함한다:

[0224] (a) 하기 화학식 *R*-(VIIa)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 하기 화학식 *R*-(Ia)의 화합물을 과산과 반응시키는 단계, 및

[0225] (b) 하기 화학식 *R*-(VIa)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 상기 화학식 *R*-(VIIa)의 화합물을 환원시키는 단계:

[0226] 

R-(Ia) *R*-(VIIa) *R*-(VIa)

[0227] 상기 식에서,

[0228] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

[0229] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

[0230] R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

[0231] PG는 보호기이고,

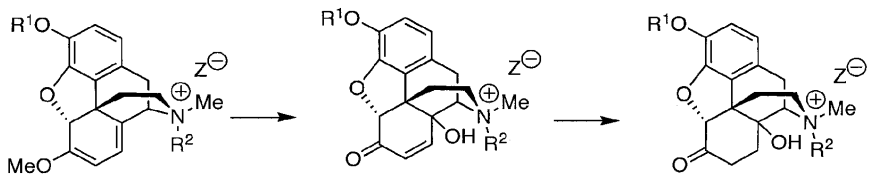
[0232] Z는 적절한 대 음이온이고, 또한

[0233] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

[0234] 본 출원은 또한 하기 단계 (a) 및 (b)를 포함하는 화학식 S-(VIb)의 *S*-메틸날트렉손 또는 그의 유사체를 제조하는 방법을 포함한다:

[0235] (a) 하기 화학식 *S*-(VIIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건 하에 하기 화학식 *S*-(Ib)의 화합물을 과산과 반응시키는 단계, 및

[0236] (b) 하기 화학식 *S*-(VIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 상기 화학식 *S*-(VIIb)의 화합물을 환원시키는 단계:

[0237] 

S-(Ib) *S*-(VIIb) *S*-(VIb)

[0238] 상기 식에서,

[0239] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

[0240] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

[0241] R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

[0242] PG는 보호기이고,

[0243] Z는 적절한 대 음이온이고, 또한

[0244] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

[0245] 본 발명의 이러한 대체 실시태양에서, 화학식 *R*-(Ia) 또는 *S*-(Ib)의 화합물로부터 화학식 *R*-(VIIa) 또는 *S*-(VIIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건은 각각 적절한 용매 또는 용매의 혼합물 중에 화학식 *R*-(Ia) 또는 *S*-(Ib)의 화합물을 용해시키고 과산을 첨가함을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 화학식 *R*-(Ia) 또는 *S*-(Ib)의 화합물로부터 화학식 *R*-(VIIa) 또는 *S*-(VIIb)의 화합물을 형성하기 위한 조건은 약 -20℃ 내지 약 50℃, 또는 약 -10℃ 내지 약 20℃의 온도 및 약 10분 내지 약 10시간, 또는 약 1시간 내지 3시간을 추가로 포함한다. 적절한 과산의 예는 퍼포름산, 퍼아테트산 및 m-클로로퍼벤조산, 과산화수소 및 Oxone™을 포함한다.

[0246] 이러한 대체 실시양태에서, 화학식 *R*-(VIIa) 또는 *S*-(VIIb)의 화합물을 화학식 *R*-(VIa) 또는 *S*-(VIIb)의 화합물로 전환하기 위한 조건은 각각 동일한 전환에 대해 본 명세서에 기술된 것과 동일하다 (문단번호 [0077] 참조).

[0247] 본 출원의 또 하나의 실시양태에서, 화학식 *R*-(Ia), *S*-(Ib), *R*-(Va), *S*-(Vb), *R*-(VIa), *S*-(VIb), *R*-(VIIa) 및 *S*-(VIIb)에서의 R^1은 수소, 메틸 및 $-C(O)-C_{1-4}$알킬로부터 선택된다.

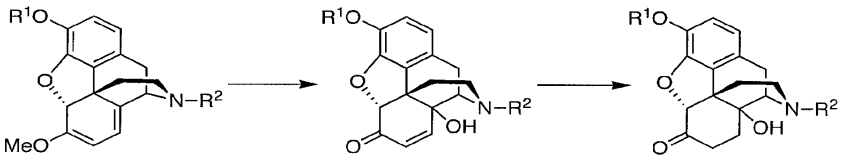
[0248] 본 출원의 또 하나의 실시양태에서, 화학식 *R*-(Ia), *S*-(Ib), *R*-(Va), *S*-(Vb), *R*-(VIa), *S*-(VIb), *R*-(VIIa) 및 *S*-(VIIb)에서의 R^2은 R^3이다. 추가의 실시양태에서, R^3은 C_{1-4}알킬, C_{1-4}알킬렌C_{3-6}사이클로알킬, C_{1-4}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-4}알킬렌C_{3-6}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{6-10}헤테로아릴로부터 선택된다. 추가의 실시양태에서, R^3은 C_{1-4}알킬렌C_{3-6}사이클로알킬이다. 또 하나의 실시양태에서 R^3는 CH_2사이클로프로필 또는 CH_2사이클로부틸이다.

[0249] 본 출원의 추가의 실시양태에서, 화학식 *R*-(Ia), *S*-(Ib), *R*-(Va), *S*-(Vb), *R*-(VIa), *S*-(VIb), *R*-(VIIa) 및 *S*-(VIIb)의 화합물에서의 Z는 할로겐, 메실레이트, 토실레이트 또는 브로실레이트 등이다. 추가의 실시양태에서 Z는 클로로 또는 브롬이다. 또 하나의 실시양태에서 Z는 브롬이다.

[0250] 화학식 *R*-(VIa) 또는 *S*-(VIb)의 화합물을 제조하는 상기 방법에서, 반응물 및 생성물[즉 화학식 *R*-(Ia), *S*-(Ib), *R*-(Va), *S*-(Vb), *R*-(VIa), *S*-(VIb), *R*-(VIIa) 및 *S*-(VIIb)의 화합물]이 특정한 량, 예를 들어 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 5% 미만 또는 1% 미만의 대체 이성질체를 포함할 수 있다.

[0251] *(c) 중간체 (IV)를 모르피난 및 모르피논 화합물로의 전환*

[0252] 본 출원의 추가의 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물은 모르피논 및 모르피난, 예를 들면 이들로 제한되지 않지만, 날트렉손, *R*-메틸날트렉손, 날부핀, 날부폰 및 부프렌오르핀, 및 그의 유사체로 전환된다. 따라서 추가의 실시양태에서 본 출원은 화학식(IX)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 화학식(IV)의 화합물을 일중항 상태 산소 근원 또는 과산과 반응시킨 다음, 화학식(VIII)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 환원하는 단계를 포함하는 화학식(VIII)의 화합물을 합성하는 방법을 포함한다.

[0253] 

[0254] 상기 식에서,

[0255] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

[0256] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

[0257] R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

[0258] PG는 보호기이고, 또한

[0259] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

[0260] 본 출원의 한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물로부터 화학식 (IX)의 화합물을 형성하기 위한 조건은 적절한 용매 또는 용매의 혼합물 중에 화학식 (IV)의 화합물을 용해시키고 과산을 첨가함을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 화학식 (IV)의 화합물로부터 화학식(IX)의 화합물을 형성하기 위한 조건은 약 -20℃ 내지 약 50℃, 또는 약 -10℃ 내지 약 20℃의 온도 및 약 10분 내지 약 10시간, 또는 약 1시간 내지 3시간을 추가로 포함한다. 적절한 과산의 예는 이들로 제한되지 않지만 퍼포름산, 퍼아세트산 및 m-클로로퍼벤조산, 과산화수소 및 Oxone™을 포함한다.

[0261] 하나의 실시양태에서, 화학식(IV)의 화합물을 화학식(IX)의 화합물로 전환하기 위한 일중항 산소근원은 잘 알려진 광산화 절차를 사용하여 제공된 것이다 [참조, 예를 들면 CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, Ed. William Horspool and Francesco Lenci, CRC Press, 2004). 예를 들면, 방사선 조사의 존재하에 테트라페닐포르피린(TPP), Rose Bengal, 메틸렌블루 또는 포르피린, 또는 그의 고분자 지지 버전, 및 산소 가스를 사용한다. 적절한 용매 및 반응온도 및 반응물 비는 당업자에 의해 공지된 방법을 사용하여 선택한다. 따라서 화학식 (IV)의 화합물은 적절한 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해하고, 광산화시키며, 예를 들면 광증감제를 첨가하고 반응 혼합물을 통하여 여러 시간 동안 산소를 기포함과 동시에, 반응 혼합물을 조사(예를 들면, 적절하게는 500W의 전력 출력을 갖는 감광제에 따라 약 10W 내지 약 5000W의 전력 출력을 갖는 램프 사용)하여 화학식(IX)의 화합물을 형성한다. 광산화 반응에 유용한 용매의 예는, 이들로 제한되지 않지만, 알코올(예, 메탄올(MeOH), 에탄올(EtOH), 이소프로판올, 부탄올(BuOH), 1-옥탄올), 클로로포름, 디클로로메탄(DCM), N-메틸-2-피롤리돈(NMP), 아세토니트릴, 디메틸포름아미드(DMF), 모르폴린, 헥사메틸포스포르아미드(HMPA), 니트로메탄, 아세톤, 디옥산, 3-부탄온, 톨루엔, 디메틸 설폭사이드 (DMSO), 나프탈렌, 디메틸벤즈아미드, 이온성 액체 (예, 에틸암모늄 니트레이트, 3-메틸이미다졸륨(BMIM)염), 불소 상, 또는 임의의 지방족, 헤테로지방족, 헤테로사이클릭 (환 크기 3 - 10개 원자), 또는 카르보사이클릭(환 크기 3 - 10개 원자)10개 원자) 용매, 또는 그의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 염화 용매(예, 클로롬포름, DCM) 및 알코올(예, MeOH, EtOH, 이소프로판올, BuOH, 1-옥탄올)의 혼합물을 사용한다. 추가의 실시양태에서, DCM과 MeOH의 혼합물을 사용한다. 하나의 실시양태에서, 광산화 반응은 약 -40℃ 내지 약 80℃, 특별한 실시양태에서는 약 5℃ 내지 약 15℃의 온도에서 수행한다. 추가의 실시양태에서, 일중항 산소의 대체 근원이 사용되며, 예를 들면 다음 문헌[Nardello, Veronique et al. *Lanthanum(III)-catalyzed disproportionation of hydrogen peroxide: a heterogeneous generator of singlet molecular oxygen - $^1O_2$ (1D g)-in near-neutral aqueous and organic media for peroxidation of electron-rich substrates.* Chemistry-A European Journal (2003), 9(2), 435-441]에 기술되어 있다.

[0262] 하나의 실시양태에서, 화학식 (IX)의 화합물은 분리되지 않지만 화학식(VIII)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 반응 용매의 제거와 함께 또는 제거 없이 직접 처리한다. 또 하나의 실시양태에서, 화학식 (IX)의 화합물로부터 화학식 (VIII)의 화합물을 형성하기 위한 조건은 화합물들을 수소화하는 공지된 방법들의 어느 것, 예를 들면 전이 수소화, 또는 Pd/C 등의 촉매의 존재 하에 수소 가스의 사용, 또는 공지된 전이금속 수소화 촉매의

어느 것 또는 디이미드의 사용을 포함한다. 적절한 용매 및 반응온도 및 반응물 비는 당업자에 의해 공지된 방법을 사용하여 선택된다. 구체적인 실시양태에서, 화학식(IX)의 화합물로부터 화학식 (VIII)의 화합물을 형성하기 위한 조건은 적절한 수소화 촉매의 존재 하에 또는 부재 하에 산과 함께 또는 산 없이 용매 또는 용매의 혼합물 중에 화학식 (IX)의 화합물을 용해하는 단계를 포함한다. 적절한 산의 예는 예를 들면 HCl, HBr, HI, H_2SO_4 및 임의의 다른 광산, 또는 임의의 유기산 예를 들어 포름산 또는 아세트산, 또는 이의 혼합물을 포함한다. 적절한 수소화 촉매의 예는 예를 들면 Pd, Pd(II), Pt, Rh 및 Ir, 및 이들의 유도체를 포함한다. 추가의 실시양태에서 반응 혼합물은 출발물질의 완전한 소모가 일어날 때까지 약 0℃ 내지 약 100℃의 온도에서 (예를 들면 1 atm 또는 임의의 다른 적합한 압력에서) 수소로 처리한다. 수소화 반응에 유용한 용매의 예는 예를 들면 MeOH, EtOH, 이소프로판올, BuOH 및 1-옥탄올 등의 알코올, 물, 광산의 수용액 및 수성 유기산, 예를 들어 포름산 및 아세트산, 및 이의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 상기 반응이 완료되는 경우, 반응 혼합물은 여과제, 예를 들어 Celite 또는 실리카를 통하여 여과하며, 또한 상기 여과물은 농축시켜 조 생성물을 제공한다. 또 하나의 실시양태에서, 조 생성물은 플래시 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 정제하여 화학식 (VIII)의 화합물을 제공한다.

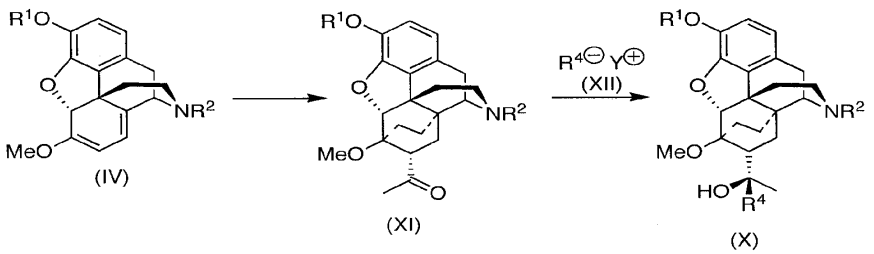
[0263] 본 출원의 또 하나의 실시양태에서, 화학식 (IV), (IX) 및 (VIII)의 화합물에서의 R^1은 수소, 메틸 및 $-C(O)-C_{1-4}$알킬로부터 선택된다.

[0264] 본 출원의 또 하나의 실시양태에서, 화학식(IV), (IX) 및 (VIII)의 화합물에서 R^2는 R^3이다. 추가의 실시양태에서, R^3는 C_{1-4}알킬, C_{1-4}알킬렌C_{3-6}사이클로알킬, C_{1-4}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-4}알킬렌C_{3-6}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{6-10}헤테로아릴로부터 선택된다. 추가의 실시양태에서, R^3은 C_{1-4}알킬렌C_{3-6}c사이클로알킬이다. 또 하나의 실시양태에서. R^3는 CH_2사이클로프로필 또는 CH_2사이클로부틸이다.

[0265] 화학식(VIII)의 화합물은 공지된 절차를 사용하여 예를 들면 *R*-메틸 날트렉손 또는 날부핀 또는 이의 유사체로 전환되는 중간체이다. 예를 들면, 화학식(VIII)의 화합물의 메틸화는 주로 *R*-형태로 *R*-메틸날부폰을 포함하는 메틸날트렉손 및 이의 유사체를 제공한다. *R*-메틸 날트렉손의 이러한 제조방법의 대표적인 예는 Goldberg 등 [US 4176186], Cantrell 등 [WO2004/043964], Doshan, H. D. 및 Perez, J. [WO2006/127899], Wang 등 [WO 2008/109156], Dlubala 등 [WO 2008/034973, US 2008/0214817], 및 Weigl, Schaer 및 Stutz [WO2008/138605]에 기술되어 있다. 날부핀의 이러한 제조법의 대표적인 예는 Kavka [US 5756745], Cheng 및 Bentley [WO 2007/124114] 및 Bailey and Rezaie [US 2008188574]이다. 날부폰은 예를 들면 적절한 환원제의 존재 하에 공지된 절차를 사용하여, 날부핀으로 전환된다.

[0266] 본 출원의 또 하나의 실시양태에서, 화학식(IV)의 화합물은 부프렌오르핀 또는 이의 유사체의 제조법에서 사용된다. 이러한 실시양태에서, 화학식(IV)의 화합물은 [4+2] 환상 부가 조건하에 메틸 비닐 케톤과 반응시킨 다음, 이중 결합을 환원시키고, 예를 들어 그리나드 시약을 사용하여 C-7 펜던트 그룹 내에 알킬기를 도입하고, 필요에 따라 보호기를 제거하여 부프렌오르핀 또는 이의 유사체를 제공한다.

[0267] 따라서, 본 출원은 화학식(IV)의 화합물을 환상 부가 반응 조건 하에 메틸 비닐 케톤과 반응시킨 다음, 화학식(XI)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 환원시키고, 이어서 화학식(X)의 화합물을 형성하기 위한 조건하에 화학식(XII)의 시약으로 반응시키는 단계를 포함하는, 부프렌오르핀 및 이의 유사체를 포함한 화학식(X)의 화합물의 제조방법을 포함한다:



[0268]

[0269] 상기 식에서,

[0270] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되고,

[0271] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되고,

[0272] R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테로아릴로부터 선택되고,

[0273] R^4는 C_{1-6}알킬, C_{3-8}사이클로알킬 및 C_{6-10}아릴로부터 선택되며,

[0274] Y는 적절한 대 양이온이고, 또한

[0275] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

[0276] 본 출원의 또 하나의 실시양태에서, 화학식 (IV), (XI) 및 (X)의 화합물에서의 R^1은 수소, 메틸 및 $-C(O)-C_{1-4}$알킬로부터 선택된다.

[0277] 본 출원의 또 하나의 실시양태에서, 화학식(IV), (XI) 및 (X)의 화합물에서의 R^2는 R^3이다. 추가의 실시양태에서, R^3는 C_{1-4}알킬, C_{1-4}알킬렌C_{3-6}사이클로알킬, C_{1-4}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-4}알킬렌C_{3-6}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{6-10}헤테로아릴로부터 선택된다. 추가의 실시양태에서, R^3은 C_{1-4}알킬렌C_{3-6}사이클로알킬이다. 또 하나의 실시양태에서. R^3는 CH_2사이클로프로필 또는 CH_2사이클로부틸이다.

[0278] 본 출원의 또 하나의 실시양태에서, 화학식(XII) 및 (X)의 화합물에서의 R^4는 C_{1-6}알킬이다.

[0279] 본 출원의 또 하나의 실시양태에서, 화학식(XII)의 화합물에서의 Y는 Li 또는 MgCl이다.

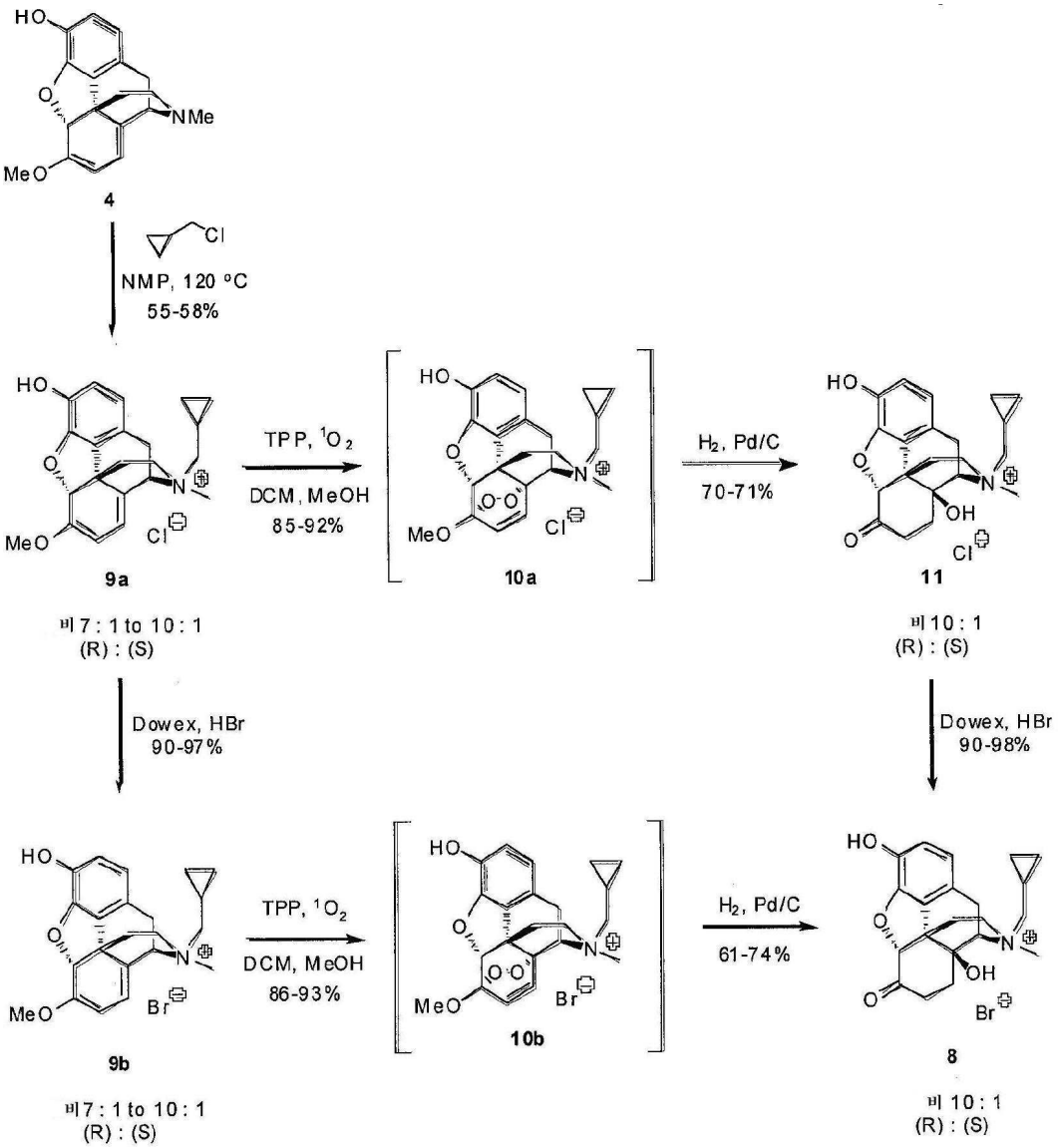
[0280] *(e) 본 출원의 다른 방법*

[0281] 또 하나의 실시양태에서, 메틸날트렉손에서 처럼 Z가 Br인 화학식 *R*-(Ia), *S*-(Ib), (VIa), (VIb), (VIIa) 또는 (VIIb)의 화합물을 얻기 위하여, 필요에 따라, 화학식 *R*-(Ia), *S*-(Ib), (VIa), (VIb), (VIIa) 또는 (VIIb)의 화합물은 최소량의 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들면 물:MeOH(3:1)중에 용해하고, 이온교환 칼럼을 통하여 여과하여 대이온을 브롬으로 교환시킨다. 이와는 달리, 대이온은 먼저 화학식 *R*-(Ia), *S*-(Ib), (VIa), (VIb), (VIIa) 또는 (VIIb)의 화합물을 상응하는 쯔비터 이온으로 전환시키고 탄산칼륨으로 침전시킨 다음 하이드로 브롬산을 쯔비터이온에 첨가함으로써 브롬으로 전환된다.

[0282] 하나의 실시양태에서, 혼합물 중에 *R*-이성체의 농도는 125℃에서 *S*-이성체의 선택적 열적 분해를 한 다음 상기 혼합물을 칼럼, 예를 들면 알루미나 칼럼을 통과시키며 *S*-이성체의 분해 생성물을 선택적으로 흡수하고, 따라서 *R*-이성체가 풍부한 용액을 생성함으로써 *S*-이성체에 대하여 증가할 수 있다. 본 출원의 추가 실시양태에서는, 상기 정의된 바와 같은 화학식(*S*-Ib)의 *S*-이성체에 대하여 화학식(*R*-Ia)의 *R*-이성체의 비를 강화하는 방법이 포함되며, 이 방법은 화학식(Ia)의 *R*-이성질체 및 화학식(Ib)의 *S*-이성질체를 함유하는 혼합물을 약 100℃ 내지 약 130℃로 가열시켜 상기 *S*-이성체를 선택적으로 분해하고 냉각시켜 냉각된 혼합물을 제공하고 상기 냉각된 혼합물을 알루미나 칼럼을 통과시켜 *S*-이성질체의 분해 생성물을 선택적으로 흡수하고 *R*-이성체가 풍부한 혼합물을 함유하는 칼럼 용출물을 회수하는 단계를 포함한다.

[0283] 본 출원의 방법의 한 실시양태는 반응도식 9를 참조하여 설명될 것이다.

[0284] [반응도식 9]

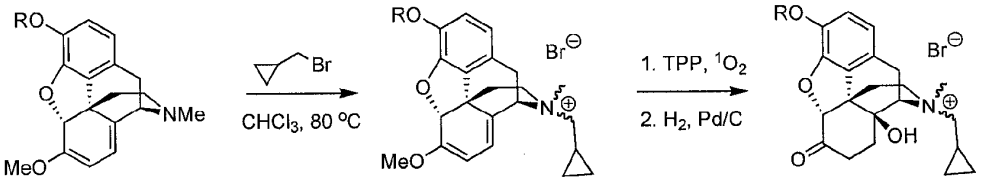


[0285]

[0286] 4급 암모늄염 **9a**를 엔도퍼옥사이드 **10a**로 전환하기 위한 적절한 조건을 개발하였다. 엔도퍼옥사이드 중간체의 수소화는 수율 70-71%의 메틸날트렉손 클로라이드 염의 혼합물 **11**을 제공하였다. 대이온을 염소 이온에서 브롬으로의 교환은 이온교환 크로마토그래피에 의해 이루어졌으며 또한 10:1의 근사한 비로 *(R)*- 내지 *(S)*-메틸날트렉손 브로마이드의 혼합물을 제공하였다. 이와는 달리, 염화물 대이온은 먼저 메틸날트렉손 클로라이드를 상응하는 쯔비터이온으로 전환시킴으로써 브로마이드로 전환하였으며, 이러한 전환은 탄산 칼륨으로 침전시킨 다음 쯔비터이온에 브롬화 수소산을 첨가하여 행하였다 [참조: N-메틸날트렉손 메틸설페이트를 N-메틸날트렉손 브로마이드로 전환에 관한 Dlubala, WO 2008/034973, US 2008/0214817]. 동일한 이온교환 프로토콜를 수행하여, 오리파빈 클로라이드 염 **9a**를 브로마이드 염 **9b**로 전환은 우수한 수율로 진행하였다. 일중항 상태 산소로 후속 산화에 이어서 수소화는 클로라이드 계열의 결과에 비하여 유사한 전체 수율로 *N*-메틸날트렉손 브로마이드 염 **8**을 제공하였다.

[0287] 오리파빈 **4**를 메틸날트렉손 **8**로 전환하기 위한 3단계 절차는 테바인 **3** 및 3-O-아세틸 오리파빈 **12**에 연속적으로 적용시켜 상응하는 3-O-치환 메틸날트렉손 브로마이드 유도체 **15** 및 **16**을 생성하였다 (반응도식 10).

[0288] [반응도식 10]



R = Me **3** Ac **12** | R = Me **13** Ac **14** | R = Me **15** Ac **16**

[0289]

[0290] 따라서 본 출원의 실시양태에서는 용이하게 입수 가능한 오리파빈으로부터, 메틸날트렉손, 및 이의 OMe 및 OAc 유사체를 효율적인 높은 수율로 합성하는 것이 포함된다. 적용된 4급화 조건에 따라, 메틸날트렉손의 이들 유사체의 이성체는 강화 형태(enriched form)로 제조된다.

[0291] 추가의 실시양태에서, 본 출원은 반응도식 9에 나타낸 바와 같이 R^1이 H이고 R^2가 사이클로프로필메틸렌인 화학식 (VI)의 화합물을 제조하는 방법을 포함한다.

[0292] 따라서, 오리파빈(4)는 *N*-사이클로프로필메틸렌-노르오리파빈 메토클로라이드 (9a)를 제공하기 위한 조건하에 과량의 사이클로프로필 메틸할라이드와 반응시킨다. 하나의 실시양태에서, 상기 반응은 고온에서 유기 용매 중에 수행한다. 이 출원의 실시양태에서, 사이클로프로필 메틸할라이드는 [오리파빈**(4)**의 량에 대하여] 약 2 내지 약 20 몰 당량 범위의 량으로 존재한다. 추가의 실시양태에서, 사이클로프로필 메틸할라이드는 약 10 내지 약 15 몰 당량 범위의 량으로 존재한다. 다른 추가의 실시양태에서, 상기 량은 약 15 몰 당량이다. 오리파빈(4)와 사이클로프로필 메틸할라이드의 반응은 순수한 또는 유기 용매 중에서 수행한다. 사용되는 유기용매의 예는, 이들로 제한되지 않지만, 클로로포름, DCM, NMP, 아세토니트릴, DMF, 모르폴린, DMPU, 모르폴린, HMPA, 알코올 (예, MeOH, EtOH 1-옥탄올), 니트로메탄, 아세톤, 디옥산, 3-부탄온, 톨루엔, DMSO, 나프탈렌, 디메틸벤즈아미드, 이온성 액체 (예, 에틸암모늄 니트레이트(BMIM)염), 불소 상, 또는 임의의 지방족, 헤테로지방족, 헤테로사이클릭 (환 크기 3 - 10개 원자), 또는 카르보사이클릭(환 크기 3-10개 원자) 용매, 또는 그의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 용매는 클로로포름 및 N-메틸 포화 헤테로사이클 예를 들어 NMP를 포함한다.

[0293] 추가의 실시양태에서, 고온은 약 80℃ 내지 약 200℃의 온도이다. 하나의 실시양태에서 상기 온도는 약 80℃ 내지 약 200℃의 온도이다. 추가의 실시양태에서, 상기 온도는 약 120℃이며, 따라서 상응하는 화합물 (**9a**)를 생성한다.

[0294] 하나의 실시양태에서, **(9a)**의 형성을 위한 반응시간은 더욱 안정하고 바람직한 *R*-이성체를 제공하기 위하여 최적화되며, 예를 들면 약 5분 내지 약 40 시간이다. 추가의 실시양태에서, **(9a)**의 형성을 위한 반응시간은 더욱 안정하고 바람직한 *R*-이성체의 비율을 증가시키기 위하여 최적화되며 또한 약 10시간 내지 약 15시간이다.

[0295] 하나의 실시양태에서, 상기 혼합물 중의 *R*-이성질체의 농도는 *S*-이성체를 125℃에서 선택적 열 분해한 다음 상기 혼합물을 알루미나 칼럼에 통과시켜 *S*-이성체의 분해 생성물을 선택적으로 흡수시켜서 *R*-이성질체가 풍부한 용액을 생성하는 식으로 *S*-이성질체에 대해서 증가된다.

[0296] 다음에 화합물(**9a**)는 적절한 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해하고, 광산화하며, 예를 들면 광증감제 (예를 들면, TPP Rose Bengal, 메틸렌블루 또는 포르피린, 또는 그의 고분자 지지 버전)을 첨가하고 반응혼합물을 통하여 여러 시간 동안 산소로 기포함과 동시에, 상기 반응 혼합물을 조사(예를 들면, 적절하게는 500W의 전력 출력을 갖는 감광제에 따라 약 10W 내지 약 5000W의 전력 출력을 갖는 램프 사용)하여 엔도퍼옥사이드 (**10a**)를 제공한다. 광산화 반응에 유용한 용매의 예는, 이들로 제한되지 않지만, 알코올(예, MeOH, EtOH, 이소프로판올, BuOH, 1-옥탄올), 클로로포름, DCM, NMP, 아세토니트릴, DMF, 모르폴린, HMPA, 니트로메탄, 아세톤, 디옥산, 3-부탄온, 톨루엔, DMSO, 나프탈렌, 디메틸벤즈아미드, 이온성 액체 (예, 에틸암모늄 니트레이트, BMIM 염), 불소 상, 또는 임의의 지방족, 헤테로지방족, 헤테로사이클릭 (환 크기 3 - 10개 원자), 또는 카르보사이클릭(환 크기 3-10개 원자) 용매, 또는 그의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 염화 용매(예, 클로로포름, DCM) 및 알코올(예, MeOH, EtOH, 이소프로판올, BuOH, 1-옥탄올)의 혼합물을 사용한다. 추가의 실시양태에서, DCM과 MeOH의 혼합물을 사용한다. 하나의 실시양태에서, 광산화 반응은 약 -40℃ 내지 약 80℃, 특별한 실시양태에서는 약 5℃ 내지 약 15℃의 온도에서 수행한다. 이어서 대체 실시양태에서 화합물(**9a**)는 적절한 용매 또는 용매들의 혼합물 중에서 용해한 다음, 예를 들면 퍼포름산, 퍼아세트산 및 m-클로로퍼벤조산 등의 과산, 또는

과산화 수소 또는 Oxone[RM]등의 다른 산화제를 첨가하여 산화시켜 엔도퍼옥사이드 (**10a**)를 제공한다.

[0297] 하나의 실시양태에서, 엔도퍼옥사이드 (**10a**)는 디에틸에테르 또는 헥산 등의 비극성 용매를 첨가하여 미정제 엔도퍼옥사이드 물질을 먼저 침전시킴으로써 분리한다. 침전물은 여과 또는 원심분리에 의해 분리한다. 다음에 미정제 엔도퍼옥사이드는 적절한 수소화 촉매의 존재 하에 산의 첨가 또는 미첨가로 용매 또는 용매들의 혼합물 (예, 물:이소프로판올:포름산) 중에 용해한다. 적절한 산의 예는 HCl, HBr, HI, H_2SO_4 또는 임의의 다른 광산을 포함하거나 또는 포름산 또는 아세트산 등의 임의의 유기산과 함께 포함한다. 적절한 수소화 촉매의 예는 Pd. Pd(II), Pt, RH 및 Ir 및 이의 유도체를 포함한다. 상기 반응 혼합물은 출발물질의 완전한 소모가 일어날 때까지 약 0℃ 내지 약 100℃의 온도에서 (예를 들면 1 atm 또는 임의의 다른 압력에서) 수소로 처리한다. 수소화 반응에 유용한 용매의 예는 예를 들면 MeOH, EtOH, 이소프로판올, BuOH 및 1-옥탄올 등의 알코올, 물, 광산의 수용액 및 수성 유기산, 예를 들어 포름산 및 아세트산, 및 이의 혼합물을 포함한다. 다음에 하나의 실시양태에서, 반응 혼합물은 여과제, 예를 들어 Celite 또는 실리카를 통하여 여과하며, 또한 상기 여과물은 농축시킨다. 또 다른 실시양태에서, 상기 생성물은 플래시 칼럼 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 정제하여 화합물(**11**)을 제공한다.

[0298] 하나의 실시양태에서, 화합물(**11**)은 최소량의 용매 또는 용매 혼합물 예를 들면 물:MeOH(3:1)중에 용해하고, 이온교환 칼럼을 통하여 여과하고 대이온을 클로로에서 브롬으로 교환시켜 MNTX 즉 화합물(**8**)을 제공한다. 이와는 달리, 클로로 대이온은 브롬으로 전환되며, 즉 탄산칼륨으로 침전시켜 화합물(**11**)을 상응하는 쯔비터이온으로 먼저 전환한 다음, 하이드로브롬산을 쯔비터이온에 첨가하여 MNTX 즉 화합물 (**8**)을 제공할 수 있다.

[0299] 이와는 달리, 또 다른 실시양태에서, 화합물(**9a**)는 최소량의 용매 또는 용매 혼합물 예를 들면 물:메탄올(3:1) 중에 용해하고, 이온교환 칼럼을 통하여 여과하고 대이온을 클로로에서 브롬으로 교환시켜 화합물(**9b**)을 제공한다. 이와는 달리, 클로로 대이온은 브롬으로 전환되며, 즉 탄산칼륨으로 침전시켜 화합물(**9a**)을 상응하는 쯔비터이온으로 먼저 전환한 다음, 하이드로브롬산을 쯔비터이온에 첨가하여 MNTX 즉 화합물 (**9b**)을 제공할 수 있다.

[0300] 본 출원의 또 다른 실시양태에서, 상기 화합물(**9b**)는 적절한 용매 또는 용매의 혼합물 중에 용해하고 광산화 하며, 예를 들면 광증감제 (예를 들면, TPP Rose Bengal, 메틸렌블루 또는 포르피린, 또는 그의 고분자 지지 버전)을 첨가하고 반응혼합물을 통하여 여러 시간 동안 산소로 기포함과 동시에, 상기 반응 혼합물을 조사(예를 들면, 적절하게는 500W의 전력 출력을 갖는 감광제에 따라 약 10W 내지 약 5000W의 전력 출력을 갖는 램프 사용)하여 엔도퍼옥사이드 (**10b**)를 제공한다. 광산화 반응에 유용한 용매의 예는 MeOH, EtOH, 이소프로판올, 부탄올 및 1-옥탄올 등의 알코올, 클로로포름, DCM, NMP, 아세토니트릴, DMF, 모르폴린, HMPA, 니트로메탄, 아세톤, 디옥산, 3-부탄온, 톨루엔, DMSO, 나프탈렌, 디메틸벤즈아미드, 이온성 액체, 예를 들어 에틸암모늄 니트레이트 및 BMIM 염, 불소 상, 또는 임의의 지방족, 헤테로지방족, C_{3-10} 헤테로사이클릭, 또는 C_{3-10} 카르보사이클릭 용매, 또는 그의 혼합물을 포함한다. 예들 들면, 염화 용매(예, 클로로포름, DCM) 및 알코올(예, MeOH, EtOH, 이소프로판올, BuOH, 1-옥탄올)의 혼합물을 사용하거나, 또는 DCM과 MeOH의 혼합물을 사용한다. 하나의 실시양태에서, 광산화 반응은 약 -40℃ 내지 약 80℃, 예를 들면 약 5℃ 내지 약 15℃의 온도에서 수행한다. 또 다른 실시태양에서 상기 화합물(**9a**)는 적절한 용매 또는 용매들의 혼합물 중에서 용해한 다음, 예를 들면 퍼포름산, 퍼아세트산 및 m-클로로퍼벤조산 등의 과산, 또는 과산화 수소 또는 옥손 등의 다른 산화제를 첨가하여 산화시켜 엔도퍼옥사이드 (**10b**)를 제공한다.

[0301] 하나의 실시양태에서, 엔도퍼옥사이드 (**10b**)는 디에틸에테르 또는 헥산 등의 비극성 용매를 첨가하여 미정제 엔도퍼옥사이드 물질을 먼저 침전시킴으로써 분리한다. 침전물은 여과 또는 원심분리에 의해 분리한다. 다음에 미정제 엔도퍼옥사이드는 적절한 수소화 촉매의 존재 하에 산의 첨가 또는 미첨가로 용매 또는 용매들의 혼합물 (예, 물:이소프로판올:포름산) 중에 용해한다. 적절한 산의 예는 HCl, HBr, HI, H_2SO_4 또는 임의의 다른 광산을 포함하거나 또는 포름산 또는 아세트산 등의 임의의 유기산과 함께 포함한다. 적절한 수소화 촉매의 예는 Pd. Pd(II), Pt, Rh 및 Ir, 및 이의 유도체를 포함한다. 상기 반응 혼합물은 출발물질의 완전한 소모가 일어날 때까지 약 0℃ 내지 약 100℃의 온도에서 (예를 들면 1 atm 또는 임의의 다른 압력에서) 수소로 처리한다. 수소화 반응에 유용한 용매의 예는 예를 들면 MeOH, EtOH, 이소프로판올, BuOH 및 1-옥탄올 등의 알코올, 물, 광산의 수용액 및 수성 유기산, 예를 들어 포름산 및 아세트산, 및 이의 혼합물을 포함한다. 하나의 실시양태에서, 반응 혼합물은 여과제, 예를 들어 Celite 또는 실리카를 통하여 여과하고, 여과물을 농축시킨다. 또 다른 실시양태에서, 생성물은 플래시 칼럼 크로마토그래피 또는 결정화에 의해 정제하여 *R* 대 *S* 부분입체 이성체의 비를 어

디에서나 1:3 내지 18:1로 함유하는 MNTX 화합물(8)을 제공한다.

[0302] 하나의 실시양태에서, 원하는 *R*-부분입체이성체는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 의사 이동 상(SMB) 크로마토그래피 등의 변형에 의해 *S*-부분입체이성체로부터 분리된다.

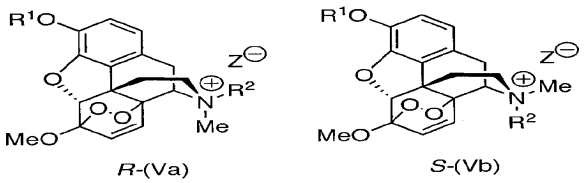
[0303] 이하, 본 출원의 방법에 관한 추가의 실시양태는 실시예 12 및 14 및 반응도식 11을 참조하여 설명될 것이다. 사이클로프로필메틸렌(9b) 및 사이클로부틸메틸렌(18) 오리파빈의 탈메틸화를 위해 적절한 조건을 개발하였다. 초기에, 도데칸티올레이트 등의 알킬티올레이트를 포함하는 용액은 DMSO 등의 적절한 용매 중에, 상응하는 알킬 티올을 소듐 에톡사이드 등의 강염기 약 1 당량과 반응시킴으로써 제조한다. 수득된 혼합물은 교반하며, 적절한 용매 중에 N-사이클로프로필메틸렌 오리파빈 암모늄 브로마이드 (9b) 또는 N-사이클로부틸메틸렌 오리파빈 암모늄 브로마이드(18)의 용액을 실온에서 약 1 분 내지 약 20분, 적절하게는 약 10분 동안 첨가하기 위해, 온도를 약 70℃ 내지 약 90℃, 적절하게는 약 80℃로 감소시키기 전에, 약 80℃ 내지 약 100℃, 적절하게는 약 90℃의 온도로 약 5 분 내지 약 30분 동안, 적절하게는 약 10분 동안 가열한다. (9b) 및 (18)의 *R*- 또는 *S*-이성체 또는 이의 혼합물은 이 공정에서 사용할 수 있다. 반응 혼합물은 출발물질의 거의 완전한 소모가 예를 들면 HLPC에 의해 관찰될 때까지 교반한다. 다음에 반응 혼합물은 실온으로 냉각하고 예를 들면 물로 급냉하고, 수성 혼합물의 pH를 산성 pH (예를 들면 약 pH=2)로 조절하고 핵산 등의 비극성 용매로 세척한다. 다음에 수성 혼합물의 pH를 염기성 pH (예를 들면 pH=8)로 조절하고 원하는 생성물을 유기 용매 (예를 들면 EtOAc)로 추출한다. 상기 수성 분획을 염기성 pH로 조절하는 후자 공정에 이어서 유기 용매로 추출을 경우에 따라 반복한다. 유기층을 결합하고, 경우에 따라 예를 들면 물 및 염수로 세척하고, 경우에 따라 건조하고, 원하는 생성물 즉 *N*-사이클로프로필메틸렌 노르-오리파빈 (17) 및 *N*-사이클로부틸메틸렌 노르-오리파빈(19)를 공지의 방법으로 분리한다.

[0304] *N*-알킬 노르-오리파빈 화합물, 예를 들면 (17) 및 (19)는 모르피난 및 모르피논 화합물의 제조를 위한 중간체로서 유용하다. 예를 들면 하기 실시예 3 및 반응도식 11에 나타낸 바와 같이 화합물 (17) 및 (19)는 약 -5℃ 내지 약 10℃, 적절하게는 약 5℃의 온도에서 적절한 용매, 예를 들면 수성 아세트산 중에, 과산 예를 들면 과초산과 반응할 수 있다. 수득된 중간체 화합물은 분리되거나 또는 반응 혼합물은 이소프로판올 등의 알코올 용매로 희석하고, 예를 들면 HPLC로 측정되는 바와 같이, 또는 수소화가 완료될 때까지 실온에서 약 5 시간 내지 약 25 시간 동안 수소 분위기하에 탄소 상의 팔라듐을 사용하여, 수소화 조건 하에 처리하였다. 혼합물은 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 알코올로 세척하고 생성물은 공지의 방법을 사용하여 분리한다. 이 반응순서의 생성물은 [(17)로부터] 날트렉손 또는 [(19)로부터] 날부폰이다. 날트렉손 및 날부폰은 공지의 방법을 사용하여 다른 모르피난 및 모르피논 화합물, 예를 들어 R-메틸-날트렉손 및 날부핀으로 전환한다.

[0305] *N*-알킬 노르-오리파빈 화합물, 예를 들면 (17) 및 (19)는 또한 이하 실시예 15에서 나타낸 바와 같이 공지의 방법을 사용하여 부프레노오르핀 및 이의 유사체로 전환한다.

[0306] (iii) 이 출원의 화합물

[0307] 화학식 *R*-(Ia) 및 *S*-(Ib)의 화합물을 일중항 상태 산소의 근원과 반응시키면 화학식 *R*-(Va) 및 *S*-(Vb)의 신규 중간체 엔도퍼옥사이드 화합물을 형성하게 된다. 따라서 본 출원의 또 다른 실시양태에서는 화학식 *R*-(Va) 또는 *S*-(Vb)의 화합물, 또는 그의 혼합물이 포함된다.

[0308] 

R-(Va) *S*-(Vb)

[0309] 상기 식에서,

[0310] R^1은 수소, C_{1-6}알킬, $C(O)C_{1-6}$알킬 및 PG로부터 선택되며,

[0311] R^2는 R^3, $C(O)R^3$, $S(O)R^3$ 및 SO_2R^3로부터 선택되며,

[0312] R^3는 C_{1-6}알킬, C_{1-6}알킬렌C_{3-8}사이클로알킬, C_{1-6}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-6}알킬렌C_{1-8}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{1-10}헤테

로아릴로부터 선택되며,

[0313] PG는 보호기이며,

[0314] Z는 적절한 대 음이온이며, 또한

[0315] 각각의 알킬, 알킬렌 및 아릴은 임의로 불소-치환되고 및/또는 중수소화 된다.

[0316] 본 출원의 또 하나의 실시양태에서, 화학식 *R*-(Va) 또는 *S*-(Vb)의 화합물에서의 R^1은 수소, 메틸 및 -C(O)-C_{1-4}알킬로부터 선택된다.

[0317] 본 출원의 또 하나의 실시양태에 있어서, 화학식 *R*-(Va) 또는 *S*-(Vb)의 화합물에서의 R^2은 R^3이다. 추가의 실시양태에서 R^3는 C_{1-4}알킬, C_{1-4}알킬렌C_{3-6}사이클로알킬, C_{1-4}알킬렌C_{6-10}아릴, C_{1-4}알킬렌C_{3-6}헤테로사이클릴 및 C_{1-6}알킬렌C_{6-10}헤테로아릴로부터 선택된다. 추가의 실시양태에서, R^3는 C_{1-4}알킬렌C_{3-6}사이클로알킬이다. 또 하나의 실시양태에서, R^3는 CH_2사이클로프로필 또는 CH_2사이클로부틸이다.

[0318] 본 출원의 추가의 실시양태에 있어서, 화학식 *R*-(Va) 또는 *S*-(Vb)의 화합물에서의 Z는 할로겐, 메실레이트, 토실레이트 또는 베실레이트 등이다. 추가의 실시양태에서 Z는 클로로 또는 브롬이다. 또 하나의 실시양태에서 Z는 브롬이다.

[0319] 실시예

[0320] 다음 실시예는 이 출원의 이해를 돕기 위하여 서술되지만, 이후에 수반되는 특허청구범위에 기재된 출원내용을 어떤 식으로든지 제한하는 것으로 의도되지 않으며 또한 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0321] *물질 및 방법*

[0322] 액체 약제는 사용 전에 증류하였으며, 다른 상업적 고체는 공급되는 바와 같이 사용하였다. ^{1}H- 및 ^{13}C-NMR 스펙트럼은 Brucker (300 MHz 또는 600 MHz)분광계에 기록하였다. 모든 화학 시프트는 테트라메틸실란 (TMS) 또는 잔류 미중수소화 용매 ($CHCl_3$, MeOH, H_2O)와 관련이 있으며 또한 커플링 상수는 Hz로 인용된다. 액체 화합물의 적외선 분석은 NaCl 플레이트 상의 박막으로 또는 KBr디스크로서 고체 화합물로 기록하였다. 분석용 박층 크로마토그래피(TLC)는 F-254 인디케이터를 갖는 Silicycle 60Å 250㎛ TLC 플레이트 상에서 수행하였다. 플래시 칼럼 크로마토그래피는 Natland 200-400 메시 실리카 겔을 사용하여 수행하였다. 융점은 Hoover Unimelt 장치상에 기록하였고 보정하지 않는다. 질량 스펙트럼은 Kreatus/Msl Concept 1S 질량 분광계 상에 기록하였다.

[0323] 실시예 1-4는 반응도식 9에 나타낸 화합물들을 언급한다.

[0324] 실시예 1: *N-사이클로프로필메틸렌-노르오리파빈* 메틸클로라이드 ***9a***

[0325] NMP (3.5 mL) 중의 오리파빈 (**4**) (200 mg; 0.67 mmol)의 현탁액에 (클로로메틸)사이클로프로판 (0.93 mL; 10.09 mmol)을 첨가하고 반응혼합물을 실온으로 냉각되기 전에 120℃에서 28시간 동안 예열 오일 욕에 가열하였다. 흑색 액체는 중성 알루미나의 플러그를 통해 여과하고 디클로로메탄:MeOH (9:1)로 용출시킨 다음 MeOH로 용출하였다. 유기 용매를 감압하에 제거하였다. 갈색 잔류물을 MeOH 중에 용해하고 디에틸에테르로 침적시켜 갈색 고체로서 표제 화합물 **9a** (148 mg, 55%)를 얻었다. R_f 0.41 (CH_2Cl_2:MeOH 4:1); 융점 210℃ 이상 (MeOH:디에틸에테르); HPLC로 측정한 이성체비 (R : S) 7 : 1; IR (KBr) 3420, 3196, 3007, 1664, 1591, 1459, 1385, 1244 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, D_2O) *R*-이성체 = 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 5.41 (s, 1 H), 5.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 3.52-3.63 (m, 5 H), 3.04-3.35 (m, 7 H), 2.44-2.65 (m, 1 H), 1.81 (d, *J* = 13.2 Hz, 1 H), 1.06-1.12 (m, 1 H), 0.71-0.79 (m, 2 H), 0.41-0.45 (m, 2 H) ppm; ^{13}C NMR (600 MHz, D_2O) *R*-이성체 = 153.7, 142.5,

138.8, 131.8, 123.2, 122.8, 120.8, 120.2, 117.7, 96.3, 87.8, 68.4, 68.3, 55.3, 54.4, 46.1, 43.9, 30.9, 30.3, 4.4, 3.5, 3.4 ppm; MS (FAB$^+$) 739 $[(C_{22}H_{26}NO_3)_2Cl]^+$; HRMS (FAB$^+$) 계산치 $(C_{22}H_{26}NO_3)^+$ 352.1907, 실측치 352.1821.

[0326] 80℃에서 밀봉 튜브 내의 클로로포름 중에 오리파빈 및 사이클로프로필메틸브로마이드의 초기 반응은 거의 정량적 수율로 상기 *(S)*-이성체에 대하여 2.26 대 1의 비로 4급화 오리파빈 염을 생성하였다. 광범위한 수의 반응조건을 스크리닝하였고, 이것은 고온에서 NMP 및 사이클로프로필메틸클로라이드의 사용이 표 1에 나타낸 바와 같이 원하는 *(R)*-이성체의 비를 현저하게 증가한 것으로 밝혀졌다.

[0327] 120℃에서 NMP 중 사이클로프로필메틸클로라이드 15 당량과 오리파빈의 4급화 반응에 관한 자세한 시간 연구는 4급화 오리파빈의 (*S*)-이성체가 원하는 (*R*)-이성체보다 더 빠른 속도로 분해하는 것으로 나타났다 (도 2 참조). 따라서 *(R)*-이성체는 지연된 반응시간에서 유리한 비로 분리한다. 4급화 오리파빈의 원하는 *(R)*-이성체의 최대 수율은 반응시간 10-15시간 후에 대략 50-55% 수율이다. 그러나 사이클로프로필메틸클로라이드의 연속적인 추가를 사용하면, 원하는 *(R)*-이성체는 *(S)*-이성체에 대해 18:1의 비로 얻어졌다.

[0328] 실시예 2: *N-사이클로프로필메틸렌-노르오리파빈 메틸브로마이드 9b*

[0329] 최소량의 H_2O : MeOH 3:1중에 용해된 화합물 **9a** (150 mg, 0.39 mmol)는 Dowex ® -1 수지로 패킹된 칼럼(Sigma, 강염기성 브롬 충진, 50-100 메시)을 통하여 여과시키고 dist. H_2O (500 mL)로 용출하였다. 대부분의 용매는 감압 하에 제거하였다.잔류물은 동결건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물 **9b** (159 mg, 95%)를 얻었다. ^1H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 화합물 **9a**의 스펙트럼과 동일하였다. MS (FAB$^+$) 785 $[(C_{22}H_{26}NO_3)_2Br]^+$.

[0330] 오리파빈 사이클로프로필메틸클로라이드 염의 원하는 (*R*)-이성체를 제조하기 위한 조건이 정해지면, 오리파빈의 C-14에서 하이드록시 작용성을 도입할 수 있다. 테바인을 옥시코돈으로 전환하는데 영향을 미치는 것으로 보고된 다수개의 조건들은 물론, 대체적인 산화성 조건들을 스크리닝하였다 [a) Freund, M.; Speyer, E. *J. Prakt. Chem.* **1916**, *94*, 135-178; b) Gates, M.; Boden, R. M.; Sundararaman P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 972-974; c) Hosztafi, S.; Simon, C.; Makleit, S. *Syn. Comm.* **1992**, *22*, 2527-2541; d) Hauser, F. M.; Chen, T.-K.; Carroll, F. I. *J. Med. Chem.* **1974**,17, 1117; e) Iijima, I.; Minamikawa, J.; Jacobson, A. E.; Brossi, A.; Rice, K. C.; Klee, W. A. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 398-400; f) Zhang, A.; Csutoras, C.; Zong, R.; Neumeyer, J. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3239-3242]. 단지 소량의 원하는 α,β-불포화케톤 유도체는 이들 조건 하에 HPLC로 검출하였다. 4급화 암모늄염의 높은 분광도는 정제를 힘들게 만들었고, 따라서 대체적 산화성 조건들을 개발하였다.

[0331] *실시예 3: 광-산화반응에 대한 일반적 절차*

[0332] 이중 유리벽 소형 반응기 내의 디클로로메탄-MeOH (4 : 1) (8 mL) 중에 4급화 모르핀 알카노이드(0.25-0.30 mmol)의 용액에 테트라페닐포르피린(20 mg)을 첨가하였다. 산소는 5-15℃의 반응온도에서 가로등(500 W)을 사용하여 30cm의 거리로부터 조사하면서 반응혼합물을 통해 4시간 기포화하였다. 강하게 착색된 용액은 삼각 플라스크에 옮기고 상응하는 엔도퍼옥사이드는 디에틸에테르를 첨가하여 침전시켰다. 약간 자주색 고체는 MeOH 중에 용해하고 디에틸에테르로 침전시켜 약간 착색된 고체로서 상응하는 엔도퍼옥사이드를 제공하였다. 엔도퍼옥사이드 중간체의 불안정성 때문에, ^1H NMR 데이터만 얻었다.

[0333] *(a) 엔도퍼옥사이드 오리파빈 C1-염 10a*

[0334] 광산화의 일반절차에 따라, 화합물 **9a** (110 mg, 0.28 mmol)는 약간 갈색 고체로서 화합물 **10a** (110 mg, 92%)를 얻었다.

[0335] ^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) *R*-이성체 = 6.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 6.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H); 6.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); 6.24 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H); 4.81 (s, 1 H), 4.70-4.75 (m, 1H); 3.70-3.97 (m, 2H); 3.55 (s, 3H); 3.51 (s, 3H); 3.15-3.62 (m, 5 H), 2.60-2.78 (m, 1 H), 2.26-2.39 (m, 1 H), 1.00-1.24 (m, 1 H), 0.67-0.90 (m, 2 H), 0.35-0.58 (m, 1 H) ppm.

[0336] *(b) 엔도퍼옥사이드 오리파빈 Br-염 10b*

[0337] 광산화의 일반적 절차에 따라, 화합물 **9b** (110 mg, 0.26 mmol)는 약간 갈색 고체로서 화합물 **10b** (110 mg, 93%)을 얻었다. 얻어진 ^{1}H NMR 스펙트럼은 화합물 **10a** 의 스펙트럼과 동일하다.

[0338] *실시예 4: 엔도퍼옥사이드 중간체의 환원을 위한 일반적 절차*

[0339] H_2O:이소프로판올:포름산(1:1:1)의 혼합물(2.4mL) 중에 용해된 엔도퍼옥사이드 중간체 (0.20 내지0.30 mmol)의 용액에 Pd/C (10%) (10 중량 %)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소로 3번 플러싱(flushed)하고 수소 1 atm에서 24시간 교반하였다. 현탁액을 Celite®

의 짧은 플러그를 통해 여과하고 MeOH로 세척하였다. 여과물을 진공하에 농축하고 잔류물을 동결건조하였다. 용출물로서 디클로로메탄:MeOH(9:1)을 사용하여 실리카에 대한 플래시 칼럼 크로마토그래피하여 상응하는 생성물을 얻었다.

[0340] *(a) 메틸날트렉손 클로라이드 염 11*

[0341] 엔도퍼옥사이드 중간체의 환원을 위한 일반적 절차에 따라, 화합물 **10a** (90 mg, 0.21 mmol)은 약간 갈색 고체로서 메틸날트렉손 클로라이드 염 **11** (60 mg, 71%)을 얻었다.

[0342] R_f 0.27 (CH_2Cl_2/MeOH 4:1); 융점 210℃이상; 이성체 비 (*R* : *S*) 10 : 1; IR (KBr) 3167, 3022, 2930, 1736, 1635, 1619, 1496, 1450, 1306, 1261 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, D_2O) *R*-이성체 = 6.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H); 6.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H); 4.97 (s, 1 H), 4.03 (d, *J* = 4.5 Hz, 1 H), 3.96 (dd, *J* = 13.9, 3.9 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.55-3.64 (m, 1 H), 3.23-3.30 (m, 1 H), 3.08-3.14 (m, 1H), 2.91-3.02 (m, 2H), 2.71-2.84 (m, 2H), 2.19-2.24 (m, 1 H), 2.03-2.09 (m, 1 H), 1.69-1.80 (m, 2 H), 1.11-1.21 (m, 1 H), 0.78-0.87 (m, 1 H), 0.69-0.76 (m, 1 H), 0.51-0.59 (m, 1 H), 0.32-0.39 (m, 1 H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, D_2O) *R*-이성체 = 212.1, 143.5, 139.3, 127.6, 121.3, 118.9, 89.4, 72.7, 72.5, 71.6, 57.3, 53.4, 49.2, 34.7, 32.5, 32.4, 27.7, 24.3, 5.9, 3.5, 2.4 ppm; MS (FAB$^+$) 747 $[(C_{21}H_{26}NO_4)_2Cl]^+$; HRMS (FAB$^+$) 계산치 $(C_{21}H_{26}NO_4)^+$ 356.1856, 실측치 356.1872.

[0343] *(b) 메틸날트렉손 브로마이드 염 8*

[0344] 최소량의 H_2O : MeOH 3:1중에 용해된 화합물 **11** (50 mg, 0.13 mmol)는 Dowex®

-1 수지로 패킹된 칼럼(Sigma, 강염기성 브롬 충전, 50-100 메시)을 통하여 여과하고 dist. H_2O (400 mL)로 용출하였다. 대부분의 용매는 감압 하에 제거하고, 잔류물은 동결건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물 **8** (54 mg, 98%)를 얻었다. ^{1}H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 화합물 **11**의 스펙트럼과 동일하였다. MS(FAB$^+$)793 $[(C_{21}H_{26}NO_4)_2Br]^+$.

[0345] *(c) 메틸렌날트렉손 브로마이드 염 8 (10b으로부터)*

[0346] 엔도퍼옥사이드의 환원을 위한 일반적 절차에 따라, 화합물 **10b** (100 mg, 0.22 mmol)는 무색 고체로서 메틸날트

렉손 브로마이드 염 **8** (79 mg, 74%)을 제공하였다. ^{1}H 및 ^{13}C NMR 스펙트럼은 화합물 **11**의 스펙트럼과 동일하였다. MS (FAB^{+}) 793 $[(C_{21}H_{26}NO_4)_2Br]^{+}$.

[0347] 실시예 5-9는 반응도식 10에 나타낸 화합물을 언급한다.

[0348] *실시예 5: 3-O-아세틸 오리파빈 **12***

[0349] 디클로로메탄(DCM) (10 mL) 중에 용해된 오리파빈 **4** (500 mg, 1.68 mmol)에 0℃에서 무수 아세트산 (0.32 mL, 3.37 mmol) 및 트리에틸아민 (0.94 mL, 6.73 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온(rt)으로 가온하고 18시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 DCM (10 mL)로 희석하고 수성 포화 Na_2CO_3로 3회 추출하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고 여과하고 용매를 감압하에 제거하였다. 조 잔류물은 실리카에 대한 플래시 칼럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH : NH_4OH, 100:0:0 - 100:3:1)로 정제하여 무색 고체로서 표제 화합물 (501 mg, 88%)을 제공하였다. R_f 0.60 (DCM : MeOH : NH_4OH, 92:8:1); 융점 171 - 173℃ (EtOH); ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) = 6.79 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.33 (s, 3 H), 5.07 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.35 (d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 2.83 (td, *J* = 12.8, 4.9 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18 - 2.26 (m, 1H), 1.79 (dd, *J* = 12.6, 2.2 Hz, 1H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) = 168.9, 152.3, 147.6, 134.3, 133.1, 132.2, 131.9, 121.9, 119.3, 111.9, 96.3, 89.8, 60.6, 55.1, 45.9, 45.8, 45.5, 42.3, 36.7, 29.9, 21.0 ppm; HRMS (EI) 계산치 ($C_{20}H_{21}NO_4$) 339.1471, 실측치 339.1475.

[0350] *실시예 6: N-사이클로프로필메틸렌-노르테바인 메틸브로마이드 **13***

[0351] 클로로포름(12mL) 및 (브로모메틸)사이클로프로판(1.82 mL, 19.28 mmol) 중의 테바인 (**3**) (600 mg, 1.93 mmol)의 용액을 환류하에 18시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 감압하에 건조시켜 무색 고체로서 표제 화합물 (858 mg, 정량)을 얻었다.

[0352] R_f 0.51 (CH_2Cl_2/MeOH 4:1); 이성체 비 HPLC (*R* : *S*) 2 : 5; ^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) *S*-이성체 = 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 6.01 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 5.55 (s, 1 H); 5.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 4.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 3.85-3.94 (m, 1 H); 3.84 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.38-3.58 (m, 4H), 3.13-3.37 (m, 4 H), 2.41-2.62 (m, 1H), 1.88-2.02 (m, 1H), 1.10-1.32 (m, 1H), 0.78-0.91 (m, 2H), 0.42-0.56 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) *S*-이성체 = 154.7, 144.5, 143.8, 131.0, 122.7, 121.7, 121.2, 120.2, 114.3, 95.4, 87.6, 69.8, 63.5, 56.5, 53.4, 43.5, 40.1, 32.1, 31.0, 14.4, 5.4, 4.6, 4.5 ppm; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) *R*-이성체 = 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 6.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 1 H), 5.41 (s, 1 H); 5.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 4.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 3.90-4.05 (m, 2 H); 3.86 (s, 3H), 3.70-3.84 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.33-3.43 (m, 1H), 3.22-3.20 (m, 1H), 2.47-2.56 (m, 1 H), 1.30-1.40 (m, 1H), 0.86-0.94 (m, 2H), 0.65-0.79 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) *R*-이성체 = 154.8, 144.5, 143.7, 131.0, 122.4, 121.5, 121.4, 120.3, 114.3, 95.4, 87.6, 69.2, 68.0, 56.5, 55.6, 54.6, 46.5, 44.0, 32.2, 30.8, 5.9, 4.8, 4.5 ppm; LC/MS (ESI^{+}) 366.3 $(C_{23}H_{28}NO_3)^{+}$.

[0353] *실시예 7: N-사이클로프로필메틸렌-3-O-아세틸 오리파빈 메틸브로마이드 **14***

[0354] 클로로포름 (6 mL) 및 (브로모메틸)사이클로프로판(1.24 mL, 13.16 mmol) 중의 3-*O*-아세틸 오리파빈(**12**) (300 mg, 1.32 mmol)의 용액을 환류 하에 18 시간 가열하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 감압 하에 건조시켜 무색 고체로서 표제화합물(392 mg, 정량)을 얻었다. R_f 0.55 (CH_2Cl_2/MeOH 4:1); 융점 213 - 215℃ ($CHCl_3$/Et_2O); 이성체 비 HPLC (*R* : *S*) 1 : 2; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) S-이성체 = 6.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H),

6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H) 5.42 (s, 1H), 5.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.94 - 4.02 (m, 1H), 3.81 - 3.93 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.31 - 3.45 (m, 2H), 2.37 (td, *J* = 13.9, 4.7 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.02 - 2.11 (m, 1H), 1.09 - 1.19 (m, 1H), 0.82 - 0.98 (m, 2H), 0.62 - 0.76 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) *S*-이성체 = 168.5, 154.3, 147.6, 133.1, 132.1, 128.8, 123.7, 121.6, 121.4, 120.2, 95.7, 88.3, 69.5, 63.6, 55.6, 53.2, 49.0, 43.4, 32.0, 31.3, 20.8, 5.4, 4.5, 1.9 ppm; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) *R*-이성체 = 6.86 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.98 - 4.05 (m, 2H), 3.78 - 3.89 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.35 (td, *J* = 13.3, 3.9 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 19.7, 7.0 Hz, 1H), 2.49 (td, *J* = 13.9, 4.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.00 - 2.12 (m, 1H), 1.24 - 1.32 (m, 1H), 0.89 - 0.96 (m, 1H), 0.82 - 0.88 (m, 1H), 0.65 - 0.76 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$) *R*-이성체 = 168.5, 154.3, 147.6, 133.0, 132.2, 128.6, 123.6, 121.6, 121.5, 120.1, 95.7, 88.3, 68.8, 67.9, 55.6, 54.1, 46.1, 43.8, 32.0, 31.1, 20.8, 5.7, 4.6, 4.5 ppm; MS (FAB$^+$) 867 $[(C_{24}H_{28}NO_4)_2Br]^+$.

[0355] *실시예 8: O-메틸 메틸날트렉손 브로마이드 염* ***15***

[0356] 실시예 3에 기재된 광산화를 위한 일반적 절차에 따라, 화합물 **13** (500 mg, 1.12 mmol)은 약간 갈색 고체로서 엔도퍼옥사이드 중간체 (509 mg, 95%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) *S*- 및 *R*-이성체의 혼합물 = 6.66 - 6.77 (m, 6H), 6.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.26 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.23 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.49 (dd, *J* = 13.0, 5.9, 2H), 4.17 - 4.23 (m, 1H), 4.06 - 4.14 (m, 2H), 4.01 (d, *J* = 20.8 Hz, 2H), 3.94 (d, *J* = 20.4 Hz, 1H), 3.78 - 3.82 (m, 10H), 3.72 - 3.76 (m, 9H), 3.37 - 3.63 (m, 16H), 2.66 - 2.74 (m, 1H), 2.56 - 2.64 (m, 2H), 2.46 (bs, 8H), 2.21 (t, *J* = 16.8 Hz, 3H), 1.34 - 1.41 (m, 1H), 1.16 - 1.26 (m, 2H), 0.75 - 0.95 (m, 7H), 0.56 - 0.66 (m, 5H); MS (FAB$^+$) 398 $C_{23}H_{28}NO_5^+$.

[0357] 엔도퍼옥사이드 중간체는 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 실시예 4에 기재된 엔도퍼옥사이드 중간체의 환원을 위한 일반적 절차에 따라, 테바인 엔도퍼옥사이드 브로마이드 염 (97 mg, 0.20 mmol)은 무색 고체로서 3-*O*-메틸 메틸날트렉손 브로마이드 염 **15** (82 mg, 90%)을 제공하였다. R_f 0.47 (DCM : MeOH, 4:1); 융점 210 ℃ 이상; IR (KBr) 3434, 3006, 2933, 2911, 2840, 1736, 1636, 1611, 1505, 1441, 1384, 1364, 1273 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, MeOH-d_4) *R*-이성체 = 6.88 - 6.90 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 20.4 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 3.4 Hz, 1 H), 3.33 (s, 1 H), 3.25 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.91 - 3.11 (m, 4H), 2.20 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 1.69 - 1.82 (m, 2H), 1.28 - 1.35 (m, 1H), 0.91 - 0.99 (m, 1H), 0.89 - 0.90 (m, 1H), 0.67 - 0.76 (m, 1H), 0.49 - 0.52 (m, 1H) ppm; ^{1}H NMR (600 MHz, D_2O) *S*-이성체 = 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 1 H), 4.90 (dd, *J* = 4.2, 4,1 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 1 H), 3.37 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.15 (s, 2 H), 3.02 - 3.15 (m, 3H), 2.80 - 2.93 (m, 2H), 2.69 - 2.77 (m, 1H), 2.18 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.05 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.57 - 1.76 (m, 2H), 1.09 - 1.17 (m, 1H), 0.75 - 0.82 (m, 1H), 0.65 - 0.71 (m, 1H), 0.43 - 0.51 (m, 1H), 0.26 - 0.37 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, MeOH-d_4) *R*-이성체 = 207.4, 145.1, 143.9, 127.9, 121.4, 120.6, 116.5, 89.3, 72.2, 72.1, 57.3, 56.2, 53.0, 48.9, 48.0, 47.9, 34.6, 32.5, 27.6, 24.5, 5.85, 4.75, 3.45 ppm; HRMS (FAB$^+$) 계산치 $(C_{22}H_{28}NO_4)^+$ 370.2000, 실측치 370.2024.

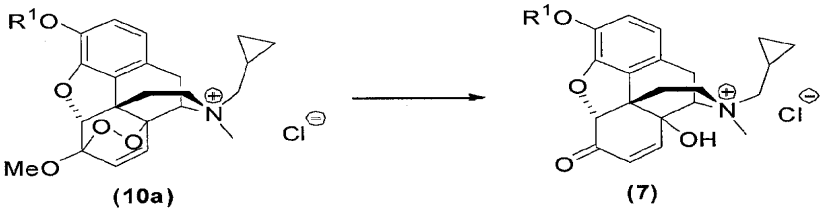
[0358] *실시예 9: 3-O-아세틸 메틸날트렉손 브로마이드 염 16*

[0359] 실시예 3에 기재된 광산화의 일반적 절차에 따라, 화합물 **14** (200 mg, 0.42 mmol)은 약간 갈색 고체로서 엔도퍼옥사이드 중간체 (181 mg, 85%)를 제공하였다. ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) *S*- 및 *R*-이성체의 혼합물 = 6.85 - 6.91 (m, 2H), 6.78 - 6.83 (m, 2H), 6.36 - 6.42 (m, 1H), 6.27 - 6.34 (m, 3H), 5.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.47 - 4.54 (m, 1H), 4.39 - 4.47 (m, 1H), 4.14 - 4.25 (m, 1H), 4.07 - 4.14 (m, 1H), 4.00 - 4.06 (m, 1H), 3.94 - 4.00 (m, 1H), 3.88 - 3.93 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.43 - 3.61 (m, 10H), 2,68 - 2.77 (m, 1H), 2.59 - 2.68 (m, 1H), 2.24 - 2.34 (m, 8H), 1.71 - 1.81 (m, 2H), 1.30 - 1.38 (m, 1H), 1.18 - 1.28 (m, 2H), 0.80 - 0.98 (m, 4H), 0.62 - 0.74 (m, 3H) ppm; MS (FAB^+) 426 $[(C_{24}H_{28}NO_6)_2Br]^+$.

[0360] 엔도퍼옥사이드 중간체는 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 실시예 4에 기재된 엔도퍼옥사이드의 환원을 위한 일반적 절차에 따라, 3-*O*-아세틸 오리파빈 엔도퍼옥사이드 브로마이드 염(100 mg, 0.20 mmol)은 무색 고체로서 3-*O*-아세틸 메틸 날트렉손 브로마이드 염 **16** (61 mg, 65%)을 제공하였다. 융점 210℃ 이상 ($CHCl_3/Et_2O$); 이성체 비 HPLC (*R* : *S*) 1 : 2; IR (KBr) 3411, 2972, 2917, 2849, 1759, 1724, 1626, 1492, 1447, 1370, 1341, 1218, 1193, 1154, 1077 cm^{-1}; ^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) *S*-이성체 = 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.96 (dd, *J* = 10.9, 2.3 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.60 - 3.76 (m, 2H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 2.74 - 3.26 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 2.17 - 2.28 (m, 1H), 2.05 - 2.16 (m, 1H), 1.70 - 1.84 (m, 2H), 1.09 - 1.27 (m, 1H), 0.67 - 0.90 (m, 2H), 0.46 - 0.60 (m, 1H), 0.30 - 0.43 (m, 1H) ppm; ^{1}H NMR (600 MHz, D_2O) *R*-이성체 = 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.93 (dd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 20.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.26 - 3.32 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.9, 2.9 Hz, 1H), 2.91 - 2.99 (m, 2H), 2.83 (td, *J* = 13.9, 2.9 Hz, 1H), 2.72 - 2.78 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.18 - 2.23 (m, 1H), 2.00 - 2.06 (m, 1H), 1.71 - 1.79 (m, 2H), 1.08 - 1.14 (m, 1H), 0.78 - 0.86 (m, 1H), 0.66 - 0.74 (m, 1H), 0.48 - 0.55 (m, 1H), 0.27 - 0.36 (m, 1H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, D_2O) *R*-이성체 = 211.0, 172.2, 147.3, 132.6, 128.2, 124.2, 121.5, 90.0, 72.7, 72.3, 71.2, 57.0, 53.4, 48.9, 34.6, 32.2, 30.2, 27.9, 24.1, 20.0, 5.8, 3.4, 2.3 ppm; MS (FAB^+) 875 $[(C_{23}H_{28}NO_5)_2Br]^+$; HRMS ($FAB^+$) 계산치 $(C_{23}H_{28}NO_5)^+$ 398.1967, 실측치 398.1977.

[0361] *실시예 10: 엔도퍼옥사이드 중간체 10a의 부분 환원*

[0362] [반응도식 11]

[0363] 

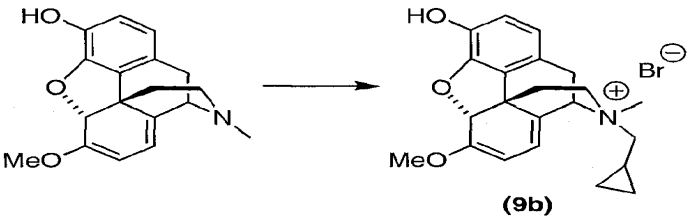
[0364] H_2O:이소프로판올:포름산(1 : 1 : 1)의 혼합물 (5 mL)중에 용해된 엔도퍼옥사이드 중간체 **10a** (1.02 g)의 용액에 티오우레아 (0.04 g) 및 Pd/C (0.05 g, 10 중량%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소로 3회 플러싱 한 다음 1 atm의 수소 하에 18시간 교반하였다. 현탁액은 Celite®

의 짧은 플러그를 통하여 여과하고 MeOH로 세척하였다. 여과물을 진공하에 농축하였다. 플래시 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출물 DCM + 20% +MeOH)는 상응하는 생성물 7을 제공하였다. 융점 213-215 ℃ (EtOH); $[\alpha]^{20}_D$ = -26.21 (c =0.5, MeOH); IR (KBr) v 3622, 3404, 3312, 2954, 1679, 1620, 1503, 1294, 1123, 1076, 944, 880 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, MeOD) δ7.07 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 6.74 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.72 (d, *J*=8.3

Hz, 1H), 6.11 (d, *J*=10.1 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.22 (d, *J*= 4.1, 1H) 3.99 (dd, *J*=13.7, 3.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.70 (d, *J*=20,0, 1H), 3.48 (dd, *J*=13.3, 3.8 Hz, 1H), 3.16 (ddd, *J*=13.3, 13.3, 3.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J*=20.0, 4.2 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J*=14.4, 14.4, 4.3 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J*=13.7, 9.7 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J*=14.6, 2.6, 1H), 1.30 (m, 1H), 0.98 (m, 1H), 0.88 (m, 1H), 0.69 (m, 1H), 0.49 (m, 1H); ^{13}C (150 MHz, MeOD) δ194.11, 146.47, 143.20, 140.91, 131.66, 129.19, 120.44, 119.61, 118.72, 85.72, 72.11, 70.57, 69.69, 57.78, 52.68, 46.71, 27.46, 23.67, 5.83, 3.63, 2.30; MS (FAB+) m/z (%): 55 (36), 98 (14), 136 (6), 298 (5), 354 (100); HRMS 계산치 $C_{21}H_{24}NO_4^+$ 354.1700, 실측치 354.17363.

[0365] *실시예 11: 사이클로프로필메틸렌-오리파빈(CPM-오리파빈) 암모늄 브로마이드 염 (대체 경로)*

[0366] [반응도식 12]



(9b)

[0367]

[0368] 환류 응축기가 부착된 불꽃 건조 아르곤 퍼지 둥근 바닥 플라스크에 무수 DMF (10mL) 중의 오리파빈 현탁액 (1.84 g, 6.18 mmol)을 충진하였다. (브로모메틸)사이클로프로판 (1.8 mL, 18.5 mmol, 3.0 당량)을 실온에서 한 번에 격렬하게 교반된 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 예비가열된 오일 욕에 침지하고 아르곤 분위기 하에 12 시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 냉각하고, 분취량은 HPLC (285 nm)로 분석하고 (HBr 염으로서) 대략 3.6% (AUC) 오리파빈을 함유하는 것으로 측정되었다. 중탄산나트륨(21 mg, 0.24 mmol, 4 mol %)을 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 (브로모메틸)사이클로프로판(0.30 mL, 3.1 mmol, 0.5 당량)의 첨가 전에 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물은 HPLC (285 nm)로 분석하기 전에 80℃에서 추가 8시간 동안 예비 가열 오일 욕에 침지하였다. 대략 1% 오리파빈이 반응 혼합물에 잔류하는 것으로 관찰되었다. 반응 혼합물 (미세 베이지 슬러리)은 실온으로 냉각시키고 미세 프리트 펀넬(fine fritted funnel)을 통해 여과하였다. 여과된 고체는 MeOH (1.5 mL)로 세척하고 생성물은 격렬하게 교반된 용적의 톨루엔(~100mL)에 반응 혼합물을 서서히 역으로 첨가하여 침전시켰다. 침전물을 여과하고 톨루엔(2 x 10 mL)으로 세척하고, 고체 수집하고, 진공하에 건조시켜 약간 황백색 고체를 정량 수율 이상으로 생성하였다. 이러한 조 물질은 2차 여과 전에 실온에서 2시간 동안 아세톤(50 mL)중에 분쇄하였다. 고체를 수집하고 진공하에 건조시켜 백색 자유 유동 고체로서 2.60g (94% 수율)의 N-사이클로프로필메틸렌 오리파빈 암모늄 브로마이드 염**(9b)** a을 생성하였다: 융점 = 194 - 200℃; HPLC로 측정한 이성체 비 (*S*:*R*) 2.6 : 1; *R*-이성체: 융점 219-221℃ (EtOH); R_f 0.30 (DCM + 20% 메탄올); $[\alpha]^{20}_D$ = -109.38 (c =1, MeOH); ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.37 (s, 1H), 6.62 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.01 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.29 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.67 (d, *J*= 7.2, 1H) 3.71 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.45 (dd, *J*=13.5, 4.6 Hz, 1H), 3.39 (dd, *J*=13.7, 7.6 Hz, 1H), 3.29 (ddd, *J*=13.2, 13.2, 4.0, 1H) 3.19 (s, 3H), 3.06 (dd, *J*=19.4, 7.2 Hz, 1H), 2.59 (ddd, *J*=14.1, 14.1, 5.1, 1H), 1.86 (dd, *J*=14.2, 2.9 Hz, 1H), 1.21 (m, 1H), 0.75 (m, 2H), 0.51 (m, 1H), 0.44 (m, 1H); ^{13}C (150 MHz, DMSO) δ 154.63, 143.48, 140.36, 132.58, 124.10, 122.50, 120.19, 119.81, 117.64, 96.05, 87.21, 68.08, 67.08, 55.58, 54.04, 46.08, 44.16, 31.48, 30.39, 5.05, 4.44, 4.15.

[0369] *S*-이성체: 융점 195-197℃ (MeOH+i-PrOH); R_f 0.28 (DCM + 20% 메탄올); $[\alpha]^{20}_D$ = -43.73 (c =1, MeOH); ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.37 (s, 1H), 6.63 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.57 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.98 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.26 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.75 (d, *J*= 6.9, 1H), 3.77 (d, *J*=19.6 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J*=13.4, 6.1 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49 (dd, *J*=13.4, 3.2 Hz, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.06 (dd, *J*=19.5, 7.0 Hz, 1H), 2.56 (ddd, *J*=14.0, 14.0, 4.5, 1H), 1.79 (d, *J*=11.9, 1H), 1.21 (m, 1H), 0.72 (m, 2H), 0.52 (m, 1H), 0.39 (m, 1H); ^{13}C (150 MHz, DMSO) δ 154.63, 143.36, 140.36, 132.58, 124.11, 122.61, 120.20, 119.74, 117.62, 96.04, 87.25, 68.56, 63.92, 55.58, 53.99, 48.60,

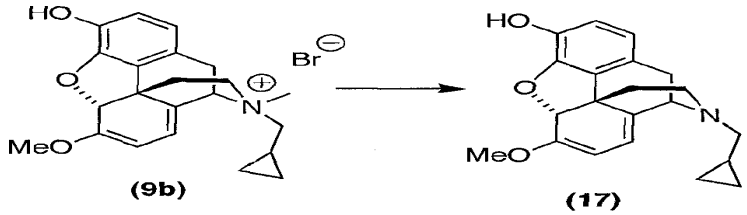
43.65, 31.33, 30.64, 4.93, 4.55, 4.33; MS (FAB+) m/z (%): 55 (31), 98 (24), 112 (38), 239 (12), 352 (100); HRMS 계산치 $C_{22}H_{26}NO_3^+$ 352.1907, 실측치 352.18978.

[0370] 상기 4급화에서 용매로서 디메틸아세트아미드(DMAc)의 사용은 탁한 슬러리로서 반응 혼합물을 생성하고 불균일 혼합물로서 생성물로 진행하였다. 분리는 여과로 이루어졌으며 HPLC (S/R 비 = 1.5:1)로 순도 98.3%로 94%의 덩어리를 제공하였다.

[0371] 용매 혼합물(1:1)로서 *N*-메틸피롤리돈 (NMP) 및 DMF의 사용은 CPM-오리파빈 염의 *R*-이성체의 침전(습윤 케이크)에 대하여 선택성을 제공하지 않았다. 여러 가지 조작을 모액 (침전 후 수득된 고체의 분쇄)에 대해 수행하고 HPLC (*S*/*R* 비 = 7.1:1)로 순도 96.7%를 갖는 모액으로부터 CPM-오리파빈 염을 56%의 수율로 생성하였다.

[0372] *실시예 12: CPM-오리파빈(CPM-노르오리파빈의 제조) **(17)**의 탈알킬화*

[0373] [반응도식 13]

[0374] 

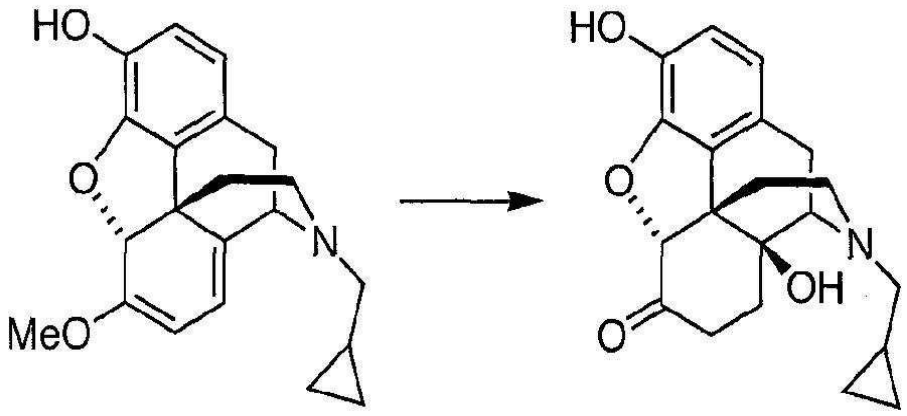
[0375] 새로 증류된 DMSO (9 mL) 중에 소듐 에톡사이드(0.94 g, 13.88 mmol)의 슬러리에 도데칸티올(2.80 g, 13.88 mmol, 증류)을 한 번에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 격렬하게 교반하고 온도를 80℃로 감소시키기 전에 90℃에서 10분 동안 예비 가열 욕에서 침지하였다. 실온에서 DMSO (9 mL)중에 *N*-사이클로프로필메틸렌 오리파빈 암모늄 브로마이드 **(9b)** (실시예 15, 2.0 g, 4.63 mmol)의 용액을 도데칸티올레이트의 예비 성형 혼합물에 80℃에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 밝은 약간 황색 용액에서 흑색 착색 혼합물로의 강력한 색상변화는 *N*-사이클로프로필메틸렌 오리파빈 브로마이드 용액을 1차 여러 번 적하한 후에 일어났다. 반응 혼합물은 첨가 후 80℃에서 45 분간 교반시키고 HPLC(285 nm)로 모니터링 하였다. 출발 물질의 완전한 소모 후에, 반응 혼합물은 교반하면서 실온으로 냉각시키고 H_2O(80 mL) 속에 부었다. 수성 혼합물의 pH는 HCl (6M)을 사용하여 pH = 2로 조절하고 핵산 (1 x 20 mL, 1 x 10 mL)으로 세척하였다. 수성 혼합물 (우유 빛 황색 현탁액)의 pH는 NaOH (수성, 15%)으로 pH = 8로 다시 조절하였다. 미세한 백색 침전물은 pH 조절시 관찰되었고, EtOAc (1 x 20 mL, 1 x 15 mL)로 추출하여 깨끗하게 되었다. 수성 상의 pH는 다시 pH = 8로 조절하였고 (백색 침전물이 관찰됨), EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 결합하고 H_2O (1 x 10 mL) 및 염수(1 x 10 mL)로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 백색 잔류물로서 1.75 g의 조 물질을 생성시켰다. 이 물질을 실리카 겔(20% MeOH/EtOAc)로 크로마토그래피하고 아세톤으로부터 결정화시켜 미황색 결정성 고체로서 0.82 g (수율 53%)의 사이클로프로필메틸렌 노로리파빈**(17)**을 얻었다: Rf 0.25 (20% MeOH/EtOAc); 융점 165-166 ℃ (DCM), 융점 166-167 ℃ (메탄올); $[\alpha]^{20}_D$ = -168.60 (c = 1, $CHCl_3$); IR (KBr) v 3445, 2908, 1630, 1458, 1234, 1046, 1016, 926, 868 cm^{-1}; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 6.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.59 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 5.29 (s, 1 H), 5.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 4.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.29 (d, *J* = 18.0 Hz, 1 H), 3.00 (dd, *J* = 12.6, 4.2 Hz, 1 H), 2.90 (m, 1 H), 2.76 (dd, *J* = 18.0, 7.2 Hz, 1 H), 2.55 (m, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 1.71 (d, *J* = 11.4, 1 H), 0.97 (m, 1 H), 0.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 0.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H); ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ 152.21, 143.10, 138.83, 133.16, 132.55, 126.69, 119.74, 116.45, 112.05, 96.36, 89.39, 58.57, 58.55, 54.99, 46.84, 43.83, 36.21, 31.18, 9.17, 3.92 (2xCH_2); MS (+EI) m/z (%): 43 (100), 58(19), 84 (56), 227 (8), 282 (12), 337 (41); HRMS 계산치 $C_{21}H_{23}NO_3$ 337.1678, 실측치 337.16814.

[0376] 오리파빈의 4급 암모늄염의 탈메틸화를 재검토하고 친핵 시약으로서 (티올레이트로서) *tert*-도데칸티올을 사용하고 또한 염기로서 소듐 *tert*-부톡사이드를 사용하였다. 표 2는 이들 연구 및 조건들을 요약한다. 소규모 실험에서 수율의 주목할 만한 증가 외에도, 작업 중에 반응 혼합물의 외관 및 취급이 현저하게 개선되었다. 또한 *R*-

이성체가 CPM-오리파빈 염의 *S*-이성체보다 더 빠른 속도로 반응한다는 것은 주목할만 하다.

[0377] 실시예 13:날트렉손의 합성

[0378] [반응도식 14]



[0379]

[0380] H_2O/HOAc (1:1 v/v)중에 *N*-메틸사이클로프로필 노르오리파빈(**17**) (실시예 12, 515 mg, 1.52 mmol)의 용액을 교반하면서 5℃로 냉각하였다. 과초산 (32중량%)의 용액을 2분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하기 전에 5℃에서 10분 동안 교반시켰다. 반응물은 TLC (10% MeOH/EtOAc)로 모니터링 하였고 출발물질의 소모는 과초산의 35분 첨가 후에 관찰되었다. 실온에서 반응 혼합물은 이소프로판올(2.5 mL)로 희석하고, 팔라듐 목탄(51 mg, 10 중량%)을 첨가하고, 반응 혼합물은 수소 분위기(Parr shaker, 50 PSI)하에 15 분 동안 처리하였다. 상기 혼합물은 셀라이트 패드를 통해 여과하고 이소프로판올로 세척하였다. 초산은 건조 농축 전에 톨루엔으로 공비 혼합물로서 제거하였다. 진공 하에 추가로 건조한 후 509 mg (수율 95%)의 날트렉손을 얻었다; Rf = 0.55 (92:8 $CHCl_3$/MeOH); 융점 = 167-169℃ ($CHCl_3$); $[\alpha]^{20}_D$ = -84.84 ($CHCl_3$); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 6.73 (d, *J* = 7.6, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.6, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.22 (d, *J* = 5.6, 1H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.73 (dd, *J* = 4.1, 11.6, 1H), 2.58 (dd, *J* = 5.8, 18.6, 1H), 2.52-2.30 (m, 4H), 2.16 (td, *J* = 5.9, 3.0, 1H), 1.92 (d, *J* = 12.0, 1H), 1.75-1.50 (m, 3H), 0.87 (m, 2H), 0.56 (d, *J* = 7.4, 2H), 0.16 (d, *J* = 4.4, 2H).

[0381] 다음 실시예는 반응 도식 15에 나타낸 화합물들을 언급한다.

[0382] *실시예 14: 날부폰 및 날부핀의 합성*

[0383] 하기 반응도식 11에 나타낸 바와 같이, 날부폰은 날트렉손의 제조에 관한 실시예 11 내지 13에서 기술된 것과 유사한 절차를 사용하여 오리파빈으로부터 제조하였다.

[0384] 환류 응축기가 부착된 불꽃 건조 아르곤 퍼지 둥근 바닥 플라스크에 무수 DMF (10mL) 중의 오리파빈 현탁액(2.0 g, 6.73 mmol)을 충진하였다. (브로모메틸)사이클로부탄 (3.01 g, 20.2 mmol, 3.0 당량)을 실온에서 한 번에 격렬하게 교반된 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 예비가열된 오일 욕에 침지하고, 아르곤 분위기 하에 18 시간 교반시켰다. 반응 혼합물을 열로부터 제거하고, 분취량은 HPLC (285 nm)로 분석하고 (HBr 염으로서) 대략 9.5% (AUC) 오리파빈을 함유하는 것으로 측정되었다. 중탄산나트륨(88 mg, 0.68 mmol, 9.5 mol%)을 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 (브로모메틸)사이클로프로판(0.5g, 3.4 mmol, 0.5 당량)의 첨가 전에 1시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물은 HPLC (285 nm)로 분석하기 전에 85℃에서 추가 5시간 동안 예비 가열 오일 욕에 침지하였다. 대략 3% 오리파빈이 반응 혼합물에 잔류하는 것으로 관찰되었다. 반응 혼합물 (미세 베이지 슬러리)은 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물은 격렬하게 교반된 톨루엔 (~100mL)에 부었다. 침전물을 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 용출물 DCM+15% MeOH)로 처리하여 2.65 g (88%)의 백색 고체 (**18**)을 제공하였다. HPLC로 측정한 이성체 비 (S:R) 3.0 : 1. *R*-이성체: 융점 230-233℃ (메탄올); R_f 0.39 (DCM+20%MeOH); $[\alpha]^{20}_D$ = -77.34 (c =0.5, MeOH:AcOH/1:1); IR (KBr) ν 3004, 2953, 2920, 1590, 1496, 1460, 1300, 1240, 1116,

1012, 928cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.37 (s, 1H), 6.62 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=8.2 Hz, 1H), 6.00 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.28 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 4.52 (d, *J*= 7.2, 1H), 3.75 (dd, *J*=13.7, 6.6 Hz, 1H), 3.69 (d, *J*= 19.5, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (dd, *J*=13.8, 6.6 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J*=13.2, 4.4 Hz, 1H), 3.29 (ddd, *J*=13.5, 13.5, 3.9, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.00 (dd, *J*=19.6, 7.3 Hz, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.54 (ddd, *J*=13.8, 5.1Hz, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.91 (m, 3H), 1.84 (dd, *J*=14.3, 3.0 Hz, 1H), 1.78 (m, 1H); ^{13}C (150 MHz, DMSO) δ 154.62, 143.47, 140.36, 132.27, 123.99, 122.48, 120.19, 119.88, 117.64, 96.03, 87.17, 68.01, 67.50, 55.58, 54.40, 46.01, 44.00, 31.39, 30.34, 29.09, 28.02, 27.94, 19.07; MS (FAB+) m/z (%): 44 (50), 58 (23), 126 (55), 211 (7), 239 (18), 366 (100); HRMS 계산치 $C_{23}H_{28}NO_3^+$ 366.2064, 실측치 366.20156. *S*-이성체: 융점 185-189℃ (메탄올); R_f 0.32 (DCM+20%MeOH); $[\alpha]_D^{20}$ = -35.03 (c =1, MeOH); ^{1}H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.37 (s, 1H), 6.62 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.56 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.94 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 5.27 (d, *J*=6.6 Hz, 1H), 4.62 (d, *J*= 7.0, 1H), 3.71 (d, *J*=19.6 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.46 (dd, *J*=13.2, 7.2 Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.31 (ddd, *J*=13.5, 13.5, 3.6, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.56 (ddd, *J*=14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.76 (m, 2H); ^{13}C (150 MHz, DMSO) δ 154.63, 143.35, 140.35, 132.51, 124.09, 122.56, 120.19, 119.71, 117.61, 96.04, 87.19, 68.71, 64.37, 55.57, 54.40, 48.43, 43.64, 31.34, 30.51, 29.26, 28.40, 27.70, 19.02; MS (FAB+) m/z (%): 44 (50), 58(23), 126 (55), 211 (7), 239 (18), 366 (100); HRMS 계산치 $C_{23}H_{28}NO_3^+$ 366.2064, 실측치 366.20692.

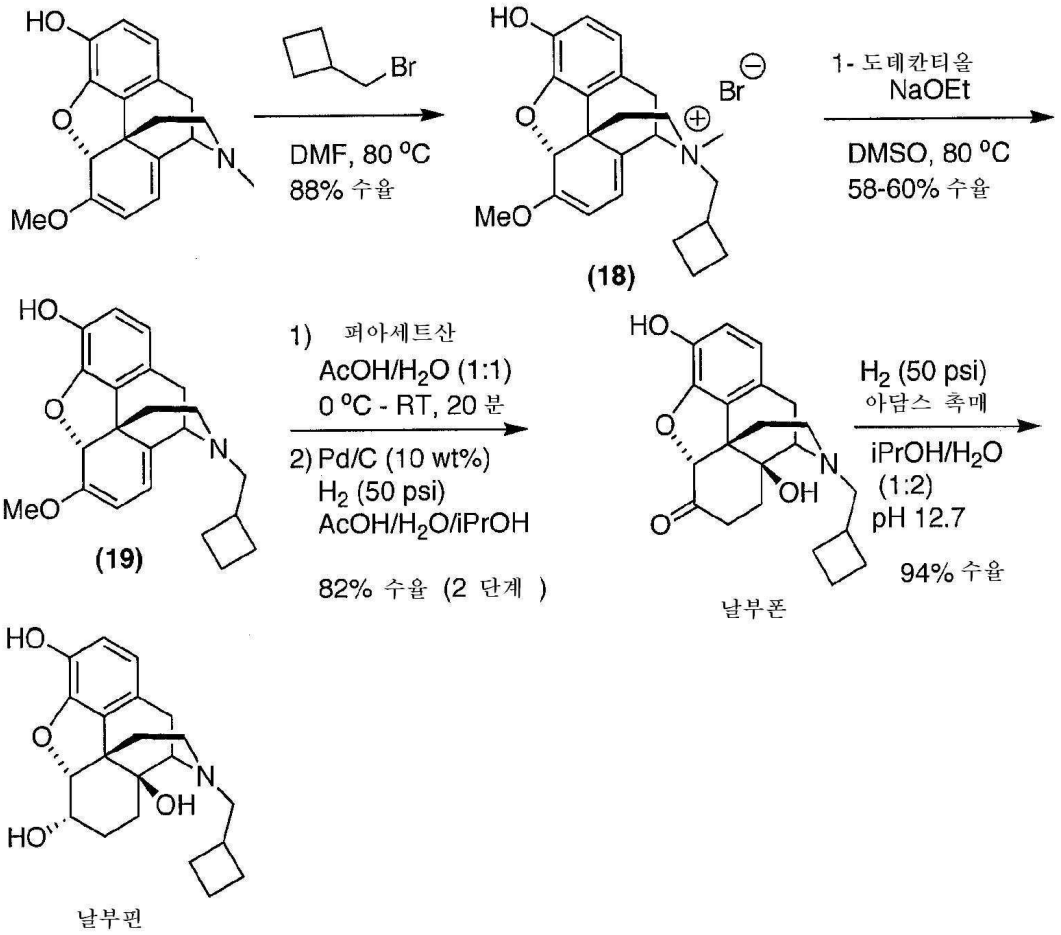
[0385] 새로 증류된 DMSO (4.5 mL) 중에 소듐 에톡사이드(0.46 g, 6.82 mmol)의 슬러리에 도데칸티올(1.38 g, 6.82 mmol, 증류)을 한 번에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 격렬하게 교반하고 온도를 80℃로 감소시키기 전에 90℃에서 10분 동안 예비 가열 욕에서 침지하였다. 실온에서 DMSO (4.5 mL)중에 *N*-사이클로부틸메틸렌 오리파빈 암모늄 브로마이드 **(9b)**의 용액을 도데칸카에티올레이트의 예비 성형 혼합물에 80℃에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 밝은 약간 황색 용액에서 흑색 착색 혼합물로의 강력한 색상변화는 *N*-사이클부틸메틸렌 오리파빈 암모늄 브로마이드 용액을 1차 여러 번 적하한 후에 일어났다. 반응 혼합물은 첨가 후 80℃에서 50 분간 교반시키고 HPLC(285 nm)로 모니터링 하였다. 출발 물질의 소모가 관찰된 후에, 반응 혼합물은 교반하면서 실온으로 냉각시키고 H_2O(40 mL) 속에 부었다. 수성 혼합물의 pH는 HCl (6M)을 사용하여 pH = 2로 조절하고 핵산 (2 x 15 mL)으로 세척하였다. 수성 혼합물 (우유 빛 황색 현탁액)의 pH는 NaOH (수성, 15%)으로 pH = 8로 다시 조절하였다. 미세한 백색 침전물은 pH 조절시 관찰되었고, EtOAc (1 x 20 mL, 1 x 10 mL)로 추출하여 깨끗하게 되었다. 수성 상의 pH는 다시 pH = 8로 조절하였고 (백색 침전물이 관찰됨), EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 결합하고 H_2O (1 x 10 mL) 및 염수(1 x 10 mL)로 세척하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이 물질을 실리카 겔(20% MeOH/EtOAc)로 크로마토그래피하여 미황색 고체로서 0.46 g (수율 58%)의 사이클로부틸메틸렌 노로리파빈**(19)**을 얻었다: 융점 114-116℃ (톨루엔); R_f 0.44 (에틸 아세테이트 + 20% 메탄올); $[\alpha]_D^{20}$ = -150.06 (c =1.0, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) v 3568, 2962, 2929, 1608, 1507, 1454, 1329, 1263, 1023, 868 cm^{-1}; ^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.65 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.55 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.08 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 3.73 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.33 (d, *J*=18.0 Hz, 1H), 2.89 (t, *J*=11.7 Hz, 1H), 2.71 (m, 4H), 2.60 (hept, *J*=7.4, 1H), 2.23 (ddd, *J*=12.7, 12.7, 4.9 Hz, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.74 (pent, *J*=8.7, 2H), 1.68 (dd, *J*=12.4, 1.8, 1H); ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ 152.16, 143.03, 138.69, 133.10, 132.80, 126.82, 119.77, 116.40, 111.89, 96.40, 89.42, 60.17, 59.02, 55.02, 46.75, 44.05, 36.25, 34.52, 31.23, 27.94, 27.86, 18.86; MS (FAB+) m/z (%): 41 (34), 69 (14), 112 (35), 211 (17), 241 (20), 351 (81), 352 (100); HRMS 계산치 $C_{22}H_{26}NO_3^+$ 352.1907, 실측치 352.18440.

[0386] H_2O/HOAc (1:1 v/v)중에 *N*-메틸사이클로부틸렌 노로오리파빈**(19)**의 용액을 교반하면서 5℃로 냉각하였다. 과초산 용액 (0.066g, 32중량%)을 1분에 걸쳐 적가하였다. 혼합물을 5℃에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응물은 TLC (EtOAc+20% MeOH)로 모니터링 하였다. 실온에서 반응 혼합물은 이소프로판올(2.0 mL)로 희석하고, 팔라듐 목탄

(11 mg, 10 중량%)을 첨가하고, 반응 혼합물은 수소 분위기(Parr shaker, 50 Psi)하에 15 시간 동안 처리하였다. 혼합물은 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 이소프로판올로 세척하였다. 초산은 건조 농축 전에 톨루엔과 공비혼합물로서 제거하였다. 이 물질을 실리카 겔(EtOAc+20% MeOH)로 크로마토그래피하여 백색 고체로서 0.075 g (수율 82%)의 날부폰을 얻었다; 융점 168-169℃ (사이클로핵산), 융점 170-172℃ (아세톤); R_f 0.64 (에틸 아세테이트 + 20% 메탄올); $[\alpha]^{20}_D$ = -180.44 (c =1.0, MeOH); IR ($CHCl_3$) v 3561, 3454, 2966, 2931, 2830, 1720, 1616, 1457, 1318, 1142, 1057, 944 cm^{-1}; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.74 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.64 (bs, 1H, OH), 4.72 (s, 1H), 3.11 (d, *J*=18.4 Hz, 1H), 3.04 (ddd, *J*=14.4, 14.4, 3.6 Hz, 1H), 2.92 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 2.57 (m, 5H), 2.42 (ddd, *J*=12.4, 12.4, 4.4 Hz, 1H), 2.33 (d, *J*=14.4 Hz, 1H), 2.20 (ddd, *J*=12.0, 12.0, 2.2 Hz, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.66 (ddd, *J*=13.6, 13.6, 2.2 Hz, 1H), 1.56 (d, *J*=12.6 Hz, 1H); ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ 209.68, 143.45, 138.69, 129.02, 124.34, 119.87, 117.71, 90.58, 70.31, 62.74, 60.48, 50.93, 43.74, 36.18, 33.73, 31.32, 30.69, 27.00, 26.79, 22.96, 18.76; MS (FAB+) m/z (%): 41 (27), 69 (9), 98 (5), 300 (88), 355 (38), 356 (100); HRMS 계산치 $C_{21}H_{26}NO_4^+$ 356.1856, 실측치 356.18552.

[0387] 용매 시스템(i-PrOH:물/1:2, pH 12.7 이하로 고정) 1.2mL중에 날부폰 혼합물(0.085 g, 0.239 mmol), 아담스 촉매 (0.0014 g, 0.006 mmol)를 Parr 진탕기 (50 Psi)에서 4시간 동안 수소화 처리하였다. 이어서 혼합물을 물로 희석하고 pH를 9 이하로 고정하였다. 생성물은 EtOAc (4x5 mL)로 추출하였다. 결합 유기층은 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조시켰다. 물질은 실리카 겔 (EtOAc + 20%MeOH)로 크로마토그래피 하여 0.058 g (수율 86%)의 백색 고체를 얻고 HPLC (285 nm)로 분석하여 대략 94% (AUC) 날부핀을 함유하는 것으로 측정되었다; 융점 >230℃ (EtOH); R_f 0.64 (에틸 아세테이트 + 20% 메탄올); ^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.81 (bs, 1H), 6.55 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.42 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 4.75 (bs, 1H, OH), 4.43 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 4.38 (d, *J*=4.5 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 2.96 (d, *J*=18.4 Hz, 1H), 2.72 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J*=18.4, 6.6 Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 0.97 (m, 1H); ^{13}C (150 MHz, DMSO) δ 146.53, 138.47, 131.43, 124.86, 118.38, 117.56, 90.68, 69.90, 65.81, 62.61, 60.51, 47.04, 43.47, 33.93, 33.63, 29.27, 26.94, 26.65, 23.45, 23.05, 18.77; MS (FAB+) m/z (%): 41 (17), 154 (5), 302 (41), 340 (18), 358 (100); HRMS 계산치 $C_{21}H_{28}NO_4^+$ 358.2013, 실측치 358.19737.

[0388] [반응도식 15]

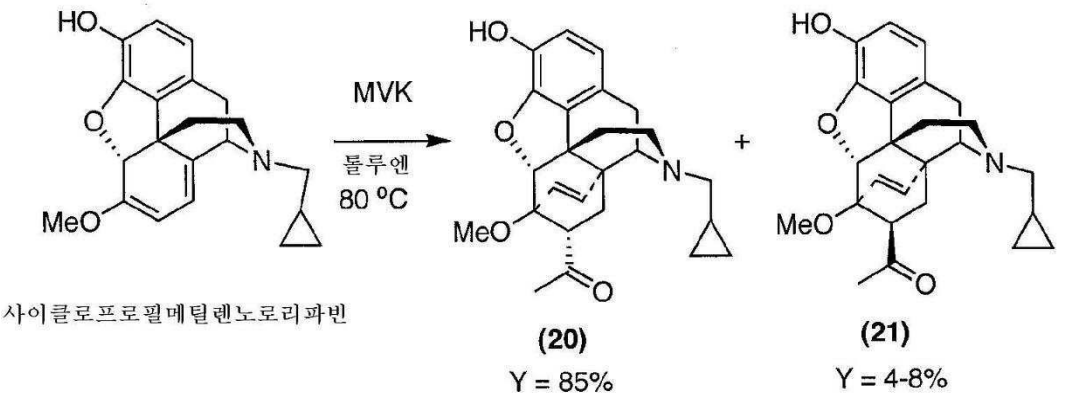


[0389]

[0390] *실시예 15: 부프렌오르핀의 합성*

[0391] 부프렌오르핀 공정을 위한 보충 경로는 하기 반응 도식 16 내지 23에 나타낸 바와 같이 비교한다. 탄산염으로부터 출발하는 경로 B 는 CPM을 보호하였다. 27은 (그리그나드 반응 전에) 나중 단계 보호를 포함하는 접근법 A 만큼 유리하지 않은 것으로 입증되었다. 일반적으로, 낮은 수율이 관찰되었으며 또한 결정화는 (27) 및 (28)과 문제가 있었다. 접근법 A는 선택 촉매로서 물 대신에 톨루엔을 사용함으로써 개선되었으며, 이는 훨씬 양호한 α/β선택성을 제공하였다. 그리그나드 반응은 그리그나드 시약의 량 측면에서 연구되었으며 결과들은 반응 도식 15에 나타낸다. 주요한 부 반응은 탄산염 부위에 *t*-부틸마그네슘 클로라이드의 첨가량이지만, 이것은 피발로일 에스테러그 추가로 가수분해할 수 있기 때문에 문제를 나타내지 않는다.

[0392] [반응도식 16]



사이클로프로필메틸렌노로리파빈

[0393]

[0394] 사이클로프로필메틸렌노로리파빈(157 mg; 0.53 mmol)을 톨루엔 (2.4 mL)중에 용해하고 MVK (0.8 mL)을 첨가하였

다. 반응 혼합물은 자기 교반기(magnetic stirbar)로 교반하고, 80℃로 가열하였다. 12 시간 후 TLC (에틸 아세테이트) 분석 은 출발물질(R_f = 0.05), **(20)** (R_f = 0.5) 및 MVK 부가물 (R_f = 0.4)이 없는 것으로 나타났다. 이어서 반응 혼합물은 진공하에 농축하고 수득된 가벼운 갈색 고체는 뜨거운 EtOH (0.4 mL)로 결정화시켜 백색 고체 **(20)** (182 mg, 85 %)를 얻었다.

[0395] **(20) (α)**: 융점 = 211-214 ℃ (EtOH); R_f = 0.5 (에틸 아세테이트); $[\alpha]_D^{20}$ = -236.47 (*c* =1, $CHCl_3$); IR (KBr, cm^{-1}) v 3587, 3072, 3051, 3027, 3000, 2970, 2935, 2920, 2891, 2839, 2814, 2788, 1702, 1637, 1607, 1500, 1467, 1427, 1381, 1352, 1317, 1242, 1217, 1163, 1124, 1096, 1084, 1028, 932, 822, 786, 735; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 Mhz) δ 6.62 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.49 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 5.87 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 5.59 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 4.62 (s, 1 H), 3.60-3.57 (m, 4H), 3.11 (d,1 H, J = 18.6 Hz), 3.03 (dd, 1H, J = 10.2, 12.6 Hz), 2.95 (dd, 1H, J = 9.0, 9.0 Hz), 2.73 (dd, 1H, J = 4.8, 12.0 Hz), 2.45-2.38 (m, 3H), 2.35 (dd, 1H, J = 6.6, 12.6 Hz), 2.16 (s, 3H), 1.98 (ddd, 1 H, J = 5.4, 13.2, 13.2 Hz), 1.86 (dd, 1H, J = 2.4, 12.6 Hz), 1.36 (dd, 1H, J = 6.6, 12.6 Hz), 0.85-0.83 (m, 1H), 0.56-0.49 (m, 2H), 0.17-0.12 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 Mhz) δ 209.31, 146.55, 137.43, 136.35, 134.05, 127.83, 125.67, 119.94, 116.33, 95.20, 81.31, 59.78, 57.06, 53.18, 50.66, 48.49, 44.01, 43.25, 33.53, 30.26, 30.04, 23.29, 9.46, 4.15, 3.46; MS (FAB+) *m/z* (%) 408(18), 407(13), 243(22), 242(100), 184(11), 142(19); HRMS (FAB+) 계산치 $C_{25}H_{29}N_1O_4$: 407.20966. 실측치 407.20175.

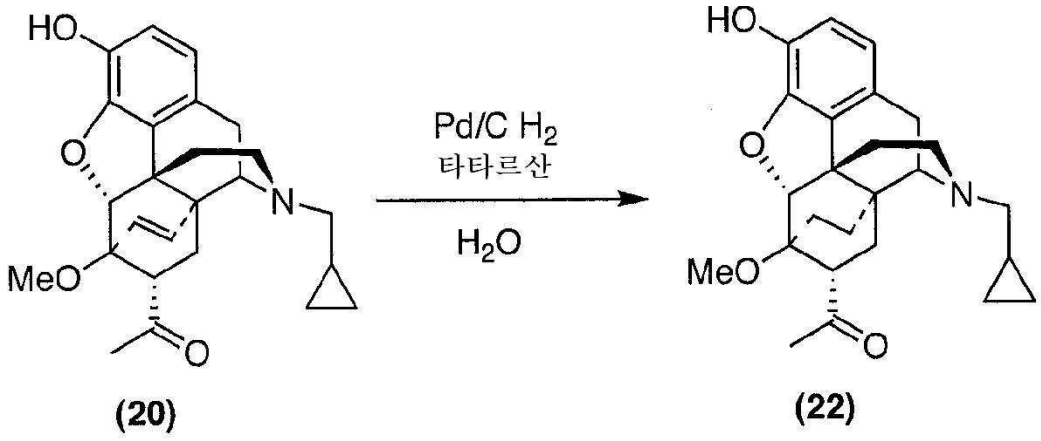
[0396] **(21) 베타 이성체 (MVK로부터 미지의 불순물 및 10%의 α 함유)**

[0397] 결정화 및 2 크로마토그래피 (핵산/에틸 아세테이트 4:1 및 톨루엔/에틸 아세테이트 3:1) 후에 모액으로부터 분리. MVK 부가물 불순물의 신호 ^{1}H NMR 4.40-4.20 (m, 2H), 2.87 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 2.16 (s, 3H) ^{13}C NMR 206.77, 65.22, 43.16, 29.94.

[0398] 무색 오일. R_f = 0.5 (에틸 아세테이트); $[\alpha]_D^{20}$ = -183.61 (*c* =1, $CHCl_3$); IR (KBr, cm^{-1}) v 3484, 3421, 3406, 3075, 2997, 2924, 2835, 2813, 2777, 1712, 1629, 1600, 1497, 1444, 1384, 1357, 1250, 1205, 1170, 1103, 1054, 937, 796, 587; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 Mhz) δ 6.64(d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.51 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.90 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 5.60 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 4.57 (s, 1 H), 3.61 (s, 3H), 3.58 (dd, 1H, J = 6.3, 11.7 Hz), 3.11 (d,1 H, J = 18.3 Hz), 3.08-2.90 (m, 2H), 2.72 (dd, 1H, J = 4.5, 11.7 Hz), 2.48-2.28 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.98 (ddd, 1 H, J = 5.1, 12.0, 12.0 Hz), 1.85 (dd, 1H, J = 2.7, 12.9 Hz), 1.37 (dd, 1H, J = 5.7, 12.0 Hz), 0.91-0.77 (m, 1H), 0.57-0.47 (m, 2H), 0.19-0.09 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 Mhz) δ 209.29, 148.55, 140.37, 136.36, 134.64, 129.15, 125.61, 119.56, 116.26, 95.60, 81.35, 59.77, 56.98, 53.56, 50.80, 48.11, 43.95, 43.37, 33.58, 30.60, 30.55, 23.29, 9.46, 4.14, 3.40; MS (FAB+) *m/z* (%) 408 (26), 407 (16), 326 (14), 246 (28); HRMS (FAB+) 계산치 $C_{25}H_{30}N_1O_4$: 408.21748. 실측치 408.21428.

[0399] MVK 부가물 불순물의 신호 ^{1}H NMR 4.40-4.20 (m, 2H), 2.87 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 2.16 (s, 3H) ^{13}C NMR 206.77, 65.22, 43.16, 29.94

[0400] [반응도식 17]



(20) (22)

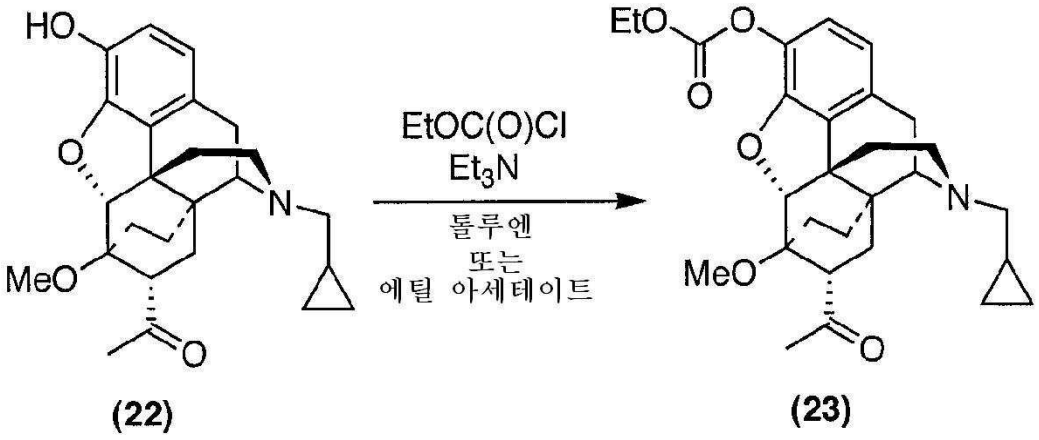
Y = 83-91%

[0401]

[0402] **(20)** (1.64 g; 4.01 mmol), 타타르산 (642 mg; 4.01 mmol) 및 Pd/C (450 mg; 10 wt%)를 탈이온화 수(15 mL)에 현탁시켰다. 이어서 플라스크를 H_2 가스로 (4 회) 배출/재충진하고, H_2 기압(1 atm)으로 처리하였다. 다음에 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 교반하였다. TLC (에틸 아세테이트) 분석은 단지 미량의 출발물질(R_f = 0.5) 및 다량의 **(22)** (R_f = 0.4)를 나타냈다. TLC 시료는 에틸 아세테이트(0.5 mL)과 $NaHCO_3$ 포화 용액 (0.5 mL) 사이에 반응 혼합물을 몇 방울 추출하여 제조하였다. 이어서 반응 혼합물은 0.7 cm 셀라이트 패드를 통하여 여과한 다음, 뜨거운 탈이온수 (70℃, 2x 2 mL)로 세척하였다. 실온으로 냉각한 후, 여과물의 pH를 격렬한 교반 하에 6.60-6.70 (40% KOH; 930㎕)로 조절하였다. 이어서 수득된 백색 침전물을 여과 제거하고 (filtered off), 50℃에서 진공 하에 하룻밤 건조시켜 다공성 백색 고체(1.52 g)를 생성하였다. ^{1}H NMR는 상기 물질이 ~3%의 출발물질 **(20)** 및 ~3%의 상응하는 β이성체를 함유한다는 것을 보여주었다. 150 mg의 상기 물질을 크로마토그래피(10 mL 실리카, 핵산/에틸 아세테이트 1:1)하면 135mg의 순수한 **(22)**를 생성하였다. 이 때문에, 벌크 물질은 ~10%의 물 및 무기 불순물을 함유한 것으로 측정되었다. **(22)**의 예상 수율 = 1.37 g (83%).

[0403] **(22) (α)**: 융점 = 170-172℃ (EtOH), 166-168 ℃ (에틸아세테이트로부터 증발된 미정제물); R_f = 0.4 (에틸 아세테이트); $[\alpha]_D^{20}$ = -109.93 (*c* =1, $CHCl_3$); IR (KBr, cm^{-1}) ν 3463, 3075, 2956, 2924, 2874, 2853, 2813, 2777, 1709, 1647, 1610, 1502, 1458, 1384, 1356, 1331, 1283, 1160, 1095, 1030, 958, 820, 702, 636, 590; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 Mhz) δ 6.70 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.53 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.51 (d, 1 H, J = 1.8 Hz), 3.43 (s, 3H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.97 (d,1 H, J = 18.3 Hz), 2.76 (ddd, 1H, J = 3.9, 11.4, 13.5 Hz), 2.65 (dd, 1H, J = 5.1, 12.0 Hz), 2.37-2.23 (m,7H), 2.05 (ddd, 1H, J = 5.7, 12.6, 12.6 Hz), 1.74 (dd, 1 H, J = 6.3, 13.2 Hz), 1.69-1.40 (m, 3H), 1.30 (ddd, 1H, J = 8.7, 12.3, 12.3 Hz), 0.83-0.64 (m, 2H), 0.54-0.40 (m, 2H), 0.15-0.05 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 Mhz) δ 210.94, 145.26, 137.37, 132.37, 128.21, 119.66, 116.54, 94.76, 77.81, 59.81, 58.38, 52.08, 49.52, 46.70, 43.76, 35.54, 35.18, 33.63, 30.46, 28.58, 22.84, 17.58, 9.42, 4.08, 3.37; MS (+EI) *m/z* (%) 409(6), 368(5), 155(2), 149(4), 129(5), 123(4), 113(7), 112(9), 111(6); HRMS (+EI) 계산치 $C_{25}H_{31}N_1O_4$: 409.22531. Found 409.22610; 분석 계산치 $C_{25}H_{31}N_1O_4$: C, 73.32; H, 7.63. 실측치 C,73.22; H, 7.59.

[0404] [반응도식 18]



(22) (23)

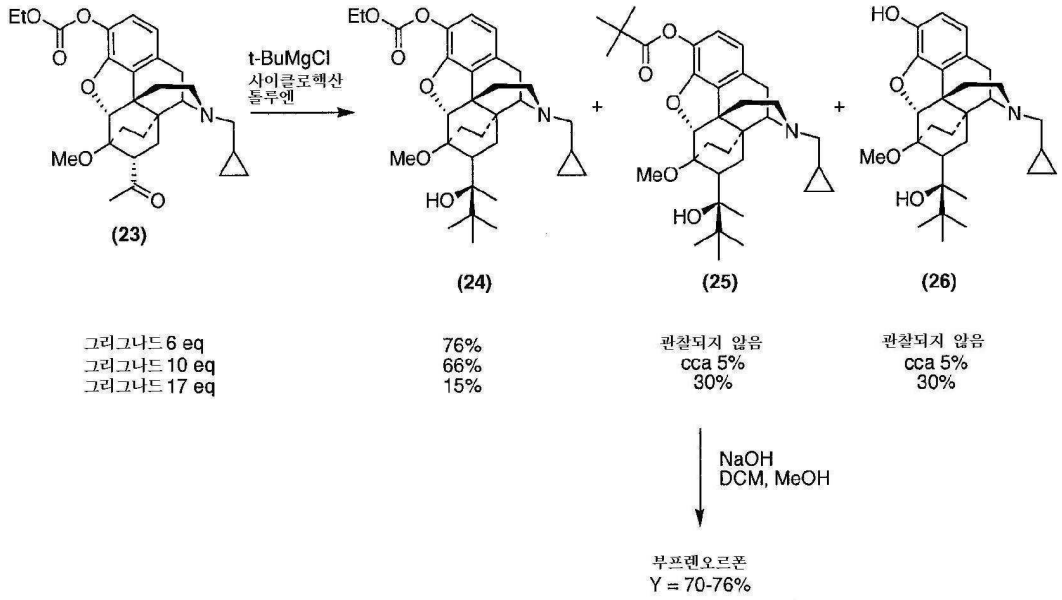
Y > 95%

[0405]

[0406] 따뜻한 톨루엔 (10 mL, 40℃) 중 **(22)** (0.5 g, ~1.21 mmol; ~90% 순도)의 현탁액에 에틸클로로포르메이트 (171 mg, 1.58 mmol) 및 트리에틸아민 (271㎕, 1.94 mmol)를 첨가하였다. 트리에틸아민의 첨가시, 대부분의 **(22)**는 용해되었으며 또한 반응 혼합물은 약간 황색 색상으로 변한 다음 10분 후 적색 TLC (에틸 아세테이트/핵산 1:1) 분석은 출발 물질의 소실을 보여주었으며, 또한 대부분의 **(23)** (R_f = 0.3-0.4)은 소량의 두 개 불순물 (R_f = 0.4, 0.45)을 동반하였다. 추가 30 분 동안 교반 후, 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물은 짧은 셀라이트 패드를 통해 여과하고 이전의 단계로부터 트리에틸아민하이드로클로라이드 및 다른 무기 물질을 여과 제거하였다. 이어서 여과 상은 톨루엔 (2x 2.5 mL)으로 세척하고 여액은 진공하에 농축시켰다. 조 생성물의 ^{1}H NMR은 실질적으로 순수한 **(23)** 및 미량의 톨루엔을 나타냈다. 이어서 조 생성물(520 mg)은 55℃에서 EtOH (2.5 mL)중에 용해하고, 냉동기에서 하룻밤 결정화시켜 미황색 색조를 갖는 320 mg (~61%)의 백색 결정을 생성하였다. 크로마토그래피 (30 mL 실리카, 헥산/에틸 아세테이트 4:1)가 정제를 위해 사용되는 경우, 수율은 498 mg (95 %)이었다

[0407] **(23)**: 융점 = 105-107 ℃ (MeOH); R_f = 0.3-0.4 (에틸 아세테이트/핵산 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -148.51 (*c* =1, $CHCl_3$); IR (KBr, cm^{-1}) v 3077, 2965, 2930, 2837, 2812, 2778, 2745, 2255, 1764, 1711, 1614, 1492, 1451, 1384, 1369, 1356, 1259, 1243, 1200, 1163, 1130, 1095, 1063, 1024, 993, 958, 878, 781, 731, 639, 568; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 Mhz) δ 6.88 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.62 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 4.51 (d, 1 H, J = 1.5 Hz), 4.28 (q, 2H, J = 7.2 Hz) 3.38 (s, 3H), 3.09-2.98 (m, 3H), 2.74 (ddd, 1H, J = 3.9, 9.6, 13.5 Hz), 2.65 (dd,1 H, J = 5.1, 12.0 Hz), 2.37-2.23 (m, 7H), 2.05 (ddd, 1H, J = 5.4, 12.6, 12.6 Hz), 1.78-1.61 (m, 3H), 1.53 (dddd, 1H, J = ~1, ~1, 12.9, 12.9 Hz), 1.36 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.29 (dd, 1H, J = 6.0, 12.0 Hz), 0.80-0.73 (m, 1H), 0.69-0.65 (m, 1H), 0.54-0.43 (m, 2H), 0.13-0.05 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 Mhz) δ 210.95, 153.16, 149.49, 134.60, 133.77, 131.93, 121.76, 119.30, 96.69, 77.55, 64.92, 59.80, 58.25, 52.40, 50.02, 46.06, 43.58, 35.43, 34.87, 33.93, 30.26, 28.64, 23.25, 16.56, 14.18, 9.43, 4.08, 3.37; MS (FAB+) *m/z* (%) 482(100), 481(78), 480(2), 450(21), 440(25), HRMS (FAB+) 계산치 $C_{28}H_{36}N_1O_6$: 482.25426. 실측치 482.25078. 분석 계산치 $C_{28}H_{35}N_1O_6$: C, 69.83; H, 7.33. 실측치 C, 69.53; H, 7.30.

[0408] [반응도식 19]



[0409]

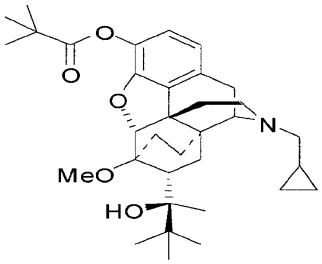
[0410] 톨루엔(1mL)중 **(23)** (109 mg, 2.265 mmol)의 용액을 실온에서 핵산(2.3 mL; 1M 현탁액) 중의 *t*-부틸마그네슘클로라이드의 격렬하게 교반된 현탁액에 적가하였다. 교반 35 분 후, TLC (핵산/에틸 아세테이트 1:1) 분석은 모든 출발 물질,대부분의 **(24)** (R_f = 0.8), 미량의 부프렌오르핀 **(26)** (R_f = 0.6), 및 부산물 **(25)** (R_f = 0.1)이 소실되었음을 나타냈다. TLC 시료는 에틸 아세테이트(0.5mL)와 $NaHCO_3$ (0.5mL) 사이에 반응 혼합물을 몇 방울 추출하여 제조하였다. 다음에 반응물은 실온에서 반응 혼합물에 물(2mL)을 조심스럽게 첨가하여 급냉시켜, 이소부탄 및 열(~45℃)의 방출을 유도하였다. 다음에 반응 혼합물은 에틸 아세테이트(30 mL)로 희석하고 포화 NH_4Cl (4 mL)로 추출하였다. 다음에 수성 층 (pH 7-8, 종이)을 에틸 아세테이트(2x 10 mL)로 다시 추출하였다. 결합 유기층은 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 조 ^1H NMR 중에 **(24)**의 함량은 84%인 것으로 평가되었다. 다음에 조 혼합물은 MeOH (3 mL) 및 디클로로메탄 (2 mL)중에 용해하고 5% NaOH (0.91 mL, 5 당량)을 적가하였다. 하이드록사이드의 첨가 직후에, 반응물은 갈색-적색 색상으로 변하였다. 10 분 후 TLC (핵산/에틸 아세테이트 1:1) 분석은 출발물질의 가수분해 및 R_f = 0.6두 개의 작은 부분 R_f = 0.65, 0.2에 의해 수반되는 대부분의 부프렌오르핀 R_f = 0.6을 나타냈다. 다음에 반응 혼합물은 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석하고 포화 용액 NH_4Cl (5 mL)으로 희석하였다. 수성 층 (pH 7-8, 종이)은 디클로로메탄 (10 mL)으로 재추출하였다. 결합 유기층은 $MgSO_4$로 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (8 mL 실리카; 핵산/에틸 아세테이트 4:1→2:1)는 미황색 결정으로서 부프렌오르핀 **(26)** (80 mg; 76%)을 생성하였다.

[0411] *t*-부틸마그네슘클로라이드는 2 g의 Mg 터닝(turnings), 6.94 mL THF, 9.8 g *t*-BuCl, 24.5 mL 사이클로핵산으로부터 제조하였다. 분취량의 그리그나드 시약 (~1 mL)는 4 mL THF 중에 1,10-페나트롤린 모노하이드레이트(1-2 mg)의 용액 중에 용해하고 마그네슘-펜안트롤린 복합물의 자주색 색상이 손실할 때까지 THF중의 1M 메탄올 용액으로 분쇄하였다. 그리그나드 시약은 슬러리로서 사용하였다.

[0412] **(24) (α)**: 융점 = 125-128℃ (MeOH); R_f = 0.8 (에틸 아세테이트/핵산 1:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -138.56 (*c* =1, $CHCl_3$); IR (KBr, cm^{-1}) v 3443, 3077, 2979, 2954, 2928, 2878, 2846, 2812, 2777, 1763, 1614, 1491, 1451, 1402, 1384, 1370, 1338, 1303, 1247, 1201, 1164, 1134, 1077, 1021, 979, 877, 781, 731, 586; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 Mhz) δ 6.88 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.93 (s,1H) 4.47 (d, 1 H, J = 1.5 Hz), 4.27 (q, 2H, J = 7.2 Hz) 3.51 (s, 3H), 3.05 (d, 1H, J = 10.8 Hz) 3.01 (s, 1H), 2.90 (ddd,1 H, J = 3.6, 9.9, 13.5 Hz), 2.63 (dd, 1H, J = 5.1, 11.7 Hz), 2.40-2.17 (m, 4H), 2.14 (dd, 1H, J = 9.9, 9.9 Hz) 1.99 (ddd, 1H, J = 5.7, 12.9, 12.9 Hz), 1.93-1.77 (m, 2H), 1.73 (dd, 1 H, J = 2.4, 12.6 Hz), 1.40-1.28 (m, 7H), 1.17-0.97 (m, 10H), 0.85-0.77 (m, 1H), 0.73-0.64 (m, 1H), 0.56-0.45 (m, 2H), 0.17-0.08 (m, 2H);

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 Mhz) δ 153.24, 149.63, 134.76, 134.01, 131.85, 121.71, 119.29, 98.26, 80.67, 79.27, 64.91, 59.51, 58.10, 52.59, 46.29, 44.30, 43.53, 40.35, 35.97, 35.37, 33.35, 29.77, 26.42, 23.32, 19.94, 17.51, 14.19, 9.48, 4.18, 3.25; MS (FAB+) *m/z* (%) 538(69), 522(57), 482(37), 450(49), 438(17); HRMS (FAB+) 계산치 $C_{32}H_{45}N_1O_6$: 539.32469. 실측치 539.32634.

[0413] **(25):**

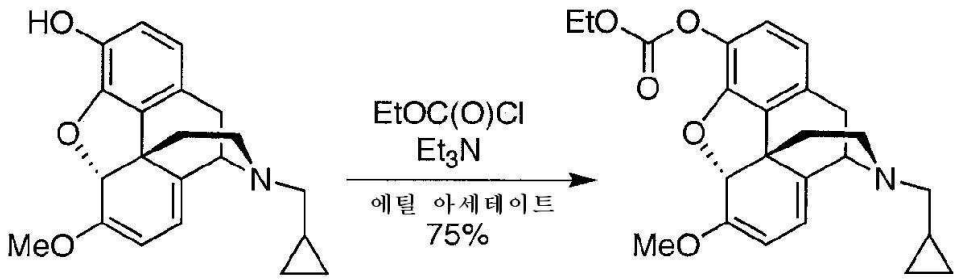


[0414]

[0415] 융점 = 142-144 ℃ (MeOH); R_f = 0.9 (에틸 아세테이트/핵산 2:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -151.478 (*c* =1, $CHCl_3$); IR (KBr, cm^{-1}) v 3433, 3066, 2977, 2955, 2936, 2913, 2876, 2822, 2775, 1754, 1614, 1480, 1449, 1406, 1384, 1280, 1244, 1206, 1117, 1075, 1021, 960, 885, 783, 598; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 Mhz) δ 6.77 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.94 (s,1H) 4.43 (d, 1 H, J = 1.5 Hz), 3.47 (s, 3H), 3.04 (d, 1H, J = 12.3 Hz) 3.00 (s, 1H), 2.90 (ddd,1 H, J = 3.6, 10.8, 13.8 Hz), 2.63 (dd, 1H, J = 4.8, 11.7 Hz), 2.40-2.23 (m, 4H), 2.12 (dd, 1H, J = 9.9, 9.9 Hz) 1.98 (ddd, 1H, J = 5.4, 12.6, 12.6 Hz), 1.94 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.72 (dd, 1 H, J = 2.4, 12.9 Hz), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.85-0.77 (m, 1H), 0.69 (dddd, 1H, J = 3.6, 3.6, 12.6, 12.6 Hz), 0.56-0.45 (m, 2H), 0.17-0.09 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 Mhz) δ 176.44, 149.93, 134.31, 133.66, 131.78, 121.99, 119.26, 98.15, 80.71, 79.24, 59.52, 58.15, 52.54, 46.32, 44.52, 43.57, 40.33, 38.93, 36.01, 35.39, 33.39, 29.78, 27.18, 26.43, 23.31, 19.88, 17.37, 9.49, 4.17, 3.25; MS (FAB+) *m/z* (%) 552(39), 551(37), 550(75), 534(65), 494(45); HRMS (FAB+) 계산치 $C_{34}H_{50}N_1O_5$: 552.36890. 실측치 552.36661; 분석 계산치 $C_{34}H_{49}N_1O_5$: C, 74.01; H, 8.95. 실측치 C, 74.24; H, 9.15.

[0416] **대체 경로**

[0417] [반응 도식 20]



사이클로프로필메틸렌노로리파빈 (27)

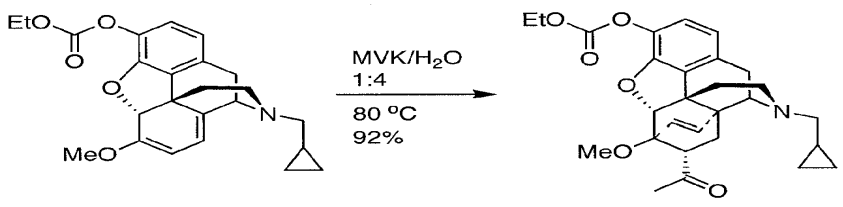
[0418]

[0419] **사이클로프로필메틸렌노로리파빈(CPMNO)** (400 mg, 1.19 mmol)을 실온에서 에틸 아세테이트(4 mL)중에 현탁시키고 에틸 클로로포르메이트 (124 ㎕, 1.30 mmol) 을 한 번에 현탁액에 첨가한 다음 Et_3N (215 ㎕, 1.54 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트 (50 ml)로 희석하고 $NaHCO_3$ 포화 수용액(10 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(10 mL)로 다시 추출하고, 결합 유기층은 $MgSO_4$로 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 아세톤(3 mL)으로부터 조 생성물의 결정화는 백색 결정의 **(27)** (316 mg, 65%)을 생성하였다. 모액을 농축하고 혼합물 아세테이트/사이클로핵산(0.5 ml, 1:1)으로부터 재결정화시켜 추가의

15 mg (10%)의 **(27)**을 생성하였다.

[0420] 융점 157-158℃ (EtOH); R_f 0.33 (에틸 아세테이트/메탄올 4:1); $[\alpha]^{20}_D$ = -97.80 (c =1, $CHCl_3$); IR ($CHCl_3$) v 2997, 2933, 2837, 1761, 1608, 1446, 1370, 1261, 1023, 866 cm^{-1}; ^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 6.86 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.63 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 5.59 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.07 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 4.33 (dq, *J*= 7.2, 0.9 Hz, 2H) 3.96 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.28 (d, *J*=18.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J*=13.0, 4.5 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J*=12.7, 12.7, 3.0, 1H), 2.74 (dd, *J*=18.1, 6.9 Hz, 1H), 2.50 (d, *J*=6.4, 2H), 2.22 (ddd, *J*=12.6, 12.6, 5.1, 1H), 1.77 (dd, *J*=12.6, 1.7, 1H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 0.93 (m, 1H), 0.57 (m, 2H), 0.17 (dd, *J*=9.7, 4.8, 2H); ^{13}C (150 MHz, $CDCl_3$) δ 153.23, 152.26, 147.51, 134.82, 133.50, 132.75, 132.27, 121.46, 119.29, 112.01, 96.34, 90.03, 64.90, 59.07, 58.36, 55.07, 46.50, 44.12, 36.60, 30.92, 14.16, 9.46, 3.95, 3.81; MS (+EI) m/z (%): 42 (23), 55(45), 253 (25), 277 (41), 308 (23), 363 (100), 409 (14); HRMS 계산치 $C_{24}H_{27}NO_5$ 409.1889, 실측치 409.18892.

[0421] [반응도식 21]

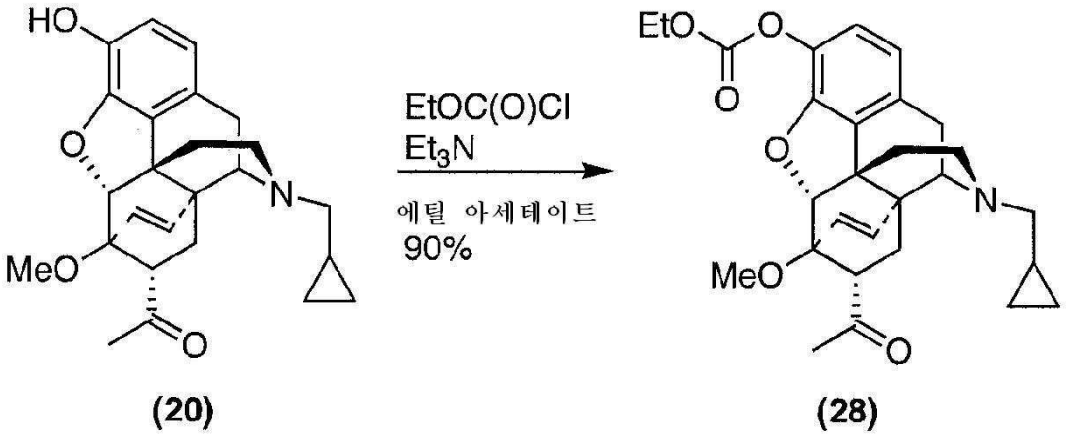


(27) **(28)**

[0422]

[0423] **(27)** (243 mg, 0.59 mmol)을 실온에서 증류수 (1.5 mL)중에 현탁시키고, 메틸비닐 케톤(MVK) (0.4 mL)을 첨가하였다. 더 잘 교반하기 위하여, 바다 모래 (0.5 g)를 반응 용기에 첨가하고 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 자기 교반기로 교반하였다. 다음에 혼합물은 EtOH (10 mL)로 희석하고 바다 모래는 여과 제거하고 여과물은 진공하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (11.5 mL 실리카, 핵산/에틸 아세테이트 5:1→4:1)은 백색 오일로서 261 mg (92 %) **(28)**을 생성하였다.

[0424] [반응도식 22]



(20) **(28)**

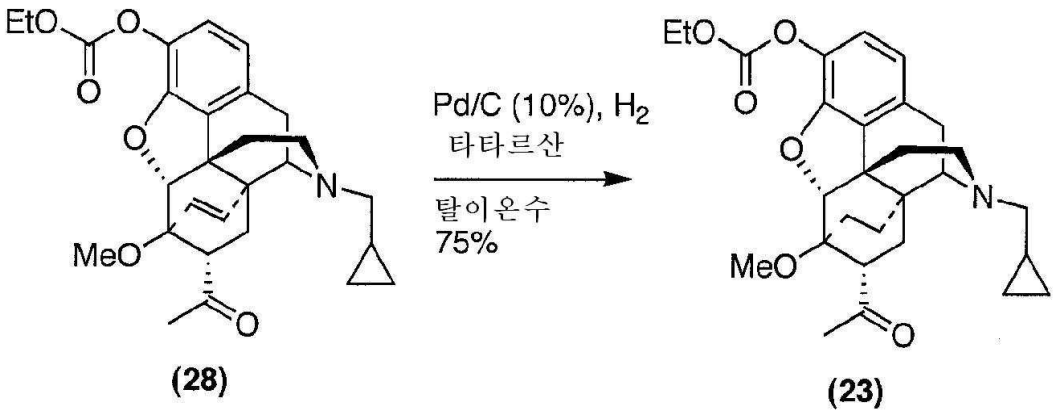
[0425]

[0426] **(20)** (127 mg, 0.31 mmol)을 실온에서 에틸 아세테이트(2 mL)중에 현탁시키고 에틸 클로로포르메이트 (39 ㎕, 0.41 mmol)을 현탁액에 한 번에 첨가한 다음 Et_3N (70 ㎕, 0.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음 에틸 아세테이트 (40 ml)로 희석하고 $NaHCO_3$ 포화용액(8 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (8 mL)로 다시 추출하고, 결합 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 크로마토그래피 (8 mL 실리카, 핵산/에틸 아세테이트 2:1)는 백색 오일로서 **(28)** (135 mg, 90%)을 생성하였다.

[0427] **(28)**: R_f = 0.25 (핵산/에틸 아세테이트 3:1); $[\alpha]_D^{20}$ = -200.85 (*c* =1, $CHCl_3$); IR (KBr, cm^{-1}) v 3448, 3431, 3076, 2995, 2933, 2834, 2813, 2777, 1765, 1704, 1614, 1492, 1451, 1384, 1370, 1358, 1241, 1201, 1167,

1099, 1062, 1023, 977, 780; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 Mhz) δ 6.79 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.56 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 5.94 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 5.60 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 4.62 (s, 1 H), 4.28 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.14 (d,1 H, J = 18.6 Hz), 3.00 (dd, 1H, J = 9.6, 11.7 Hz), 2.91 (dd, 1H, J = 9.3, 6.3 Hz), 2.73 (dd, 1H, J = 4.5, 12.0 Hz), 2.50-2.30 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.97 (ddd, 1 H, J = 5.4, 12.6, 12.6 Hz), 1.90 (dd, 1H, J = 2.7, 12.9 Hz), 1.36 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.83 (m, 1H), 0.54-0.50 (m, 2H), 0.17-0.11 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 Mhz) δ 209.16, 153.09, 150.79, 136.23, 135.52, 133.99, 131.90, 125.45, 121.40, 119.57, 97.06, 81.31, 77.47, 64.88, 59.76, 56.90, 53.93, 50.89, 48.24, 43.82, 43.15, 33.25, 30.77, 29.81, 23.68, 14.18, 9.45, 4.14, 3.41; MS (FAB+) *m/z* (%) 480 (100), 436 (21), 328 (14), 246(31); HRMS (FAB+) 계산치 $C_{28}H_{34}N_1O_6$: 480.23861. 실측치 408.23383.

[0428] [반응도식 23]



(28) (23)

[0429]

[0430] **(28)** (135 mg; 0.28 mmol), 타타르산 (42 mg; 0.28 mmol) 및 Pd/C (25 mg; 10 중량%)를 탈이온수(2 mL) 중에 현탁시켰다. 다음에 플라스크를 H_2 가스로 4회 배출/재충진하고, H_2 atm (1 atm)으로 처리하였다. 다음에 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 교반하였다. 다음에 뜨거운 반응 혼합물을 0.5 cm 셀라이트 패드를 통하여 여과한 다음, 뜨거운 탈이온수(70℃, 2x 1 mL)로 세척하였다. 실온으로 냉각한 후, 여과물은 에틸아세테이트(15 mL)와 $NaHCO_3$ 용액(5 mL) 사이에 분할하였다. 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 크로마토그래피(8 mL 실리카, 핵산/에틸 아세테이트 2:1)는 백색 고체로서 **(23)** (113 mg, 75%)를 생성하였다.

[0431] *실시예 16: 메틸날트렉손의 (R)- 및 (S)-이성체의 분석을 위한 HPLC 방법*

[0432] 모든 분석은 1100 Series Autosampler, 4급 펌프, 및 가변 파장 검출기로 구성된 Agilent 1100 Series HPLC 상에서 수행하였다. 모든 용매는 달리 지적되지 않는 한 HPLC 등급이었다.

[0433] 칼럼: Phenomenex Primesphere 5 C18 HC (4.6x150 mm, 5.0㎛)

[0434] 칼럼 온도 : 50℃

[0435] 유동상 A: 95:5 (v/v) H_2O/메탄올 (0.1% TFA)

[0436] 유동상 B: 35:65 (v/v) H_2O/메탄올 (0.1% TFA)

[0437] 흐름속도: 0.7 mL/min

[0438] 검 출: 280 nm

[0439] 시료 희석제: 70% 5 mM KH_2PO_4(aq) (0.1% 트리에틸아민, pH = 2.8)

[0440] 30% 메탄올

[0441]

시간 (분)	% 유동상 A	% 유동상 B
00:00	100	00
50:00	40	60
51:00	100	00
60:00	100	00

[0442] 시료 크로마토그램은 도 1에 나타낸다.

[0443] *실시예 17: 4급화 오리파빈, 사이클로프로필메틸렌 노로리파인 및 날트렉손의 (R)- 및 (S)- 이성체를 분석하기 위한 HLPC 방법*

[0444] 칼럼: Phenomenex Primesphere 5 C18 HC (4.6x150 mm, 5.0㎛)

[0445] 칼럼 온도: 50℃

[0446] 유동 상 A: MeOH

[0447] 유동 상 B: 5 mM KH_2PO_4(aq) (0.1% 트리에틸아민, pH = 2.8)

[0448] 흐름속도: 1.3 mL/분

[0449] 검출 : 280 nm

[0450] 시료 희석제: 70% B, 30% A

[0451]

시간 (분)	% 유동 상 A	% 유동 상 B
00:00	5	95
55:00	30	70
56:00	5	95
65:00	55	95

[0452] 본 기술내용은 바람직한 실시예로 현재 간주되는 것을 참조하여 설명하였지만, 상기 기술내용이 설명된 실시예로 제한되지 않는 것으로 이해해야 할 것이다. 이와는 달리, 본 기술내용은 첨부된 특허청구범위의 정신 및 범주 내에 포함되는 다양한 개량 및 균등한 배열을 커버링하는 것이다.

[0453] 모든 간행물, 특허들 및 특허출원들은 개개의 각 간행물, 특허 또는 특허출원이 그의 전체가 구체적으로 및 개별적으로 참고로 포함되는 정도로 그의 전체가 본 명세서에서 참고로 포함된다. 본 특허출원에서 용어는 본 명세서에 참고로 포함된 서류에서 상이하게 정의되는 것으로 발견되는 경우, 본 명세서에서 주어진 정의는 용어에 대한 정의로서 역할을 하는 것이다.

표 1

[0454]

순서	조 건	전환율[a]	수율[a]	비(S:R)[2]
1	$CHCl_3$, 80℃, 밀봉튜브, 18시간, 10 당량, CPM-Br	98%	94%	2.26:1
2	$CHCl_3$, 80℃, 밀봉튜브, 18시간, 10 당량, CPM-I	96%	86%	2.58:1
3	NMP, 80℃, 18시간, 15 당량, CPM-Br	97%	88%	1.36:1
4	NMP, 80℃, 18시간, 15 당량, CPM-Cl	60%	57%	1.89:1

5	NMP, 80℃, 18시간, 15 당량, CPM-I	97%	77%	1.96:1
6	NMP, 110℃, 21시간, 15 당량, CPM-Cl	89%	73%	1:1.45
7	NMP, 120℃, 18시간, 15 당량, CPM-Cl	95%	67%	1:3.56
8	NMP, 120℃, 28시간, 15 당량, CPM-Cl	95%	58%	1:7
9	NMP, 마이크로파, 3분, 10 당량, CPM-Br	91%	84%	1.5:1

[0455] [a] HPLC로 측정(실시예 16 참조)

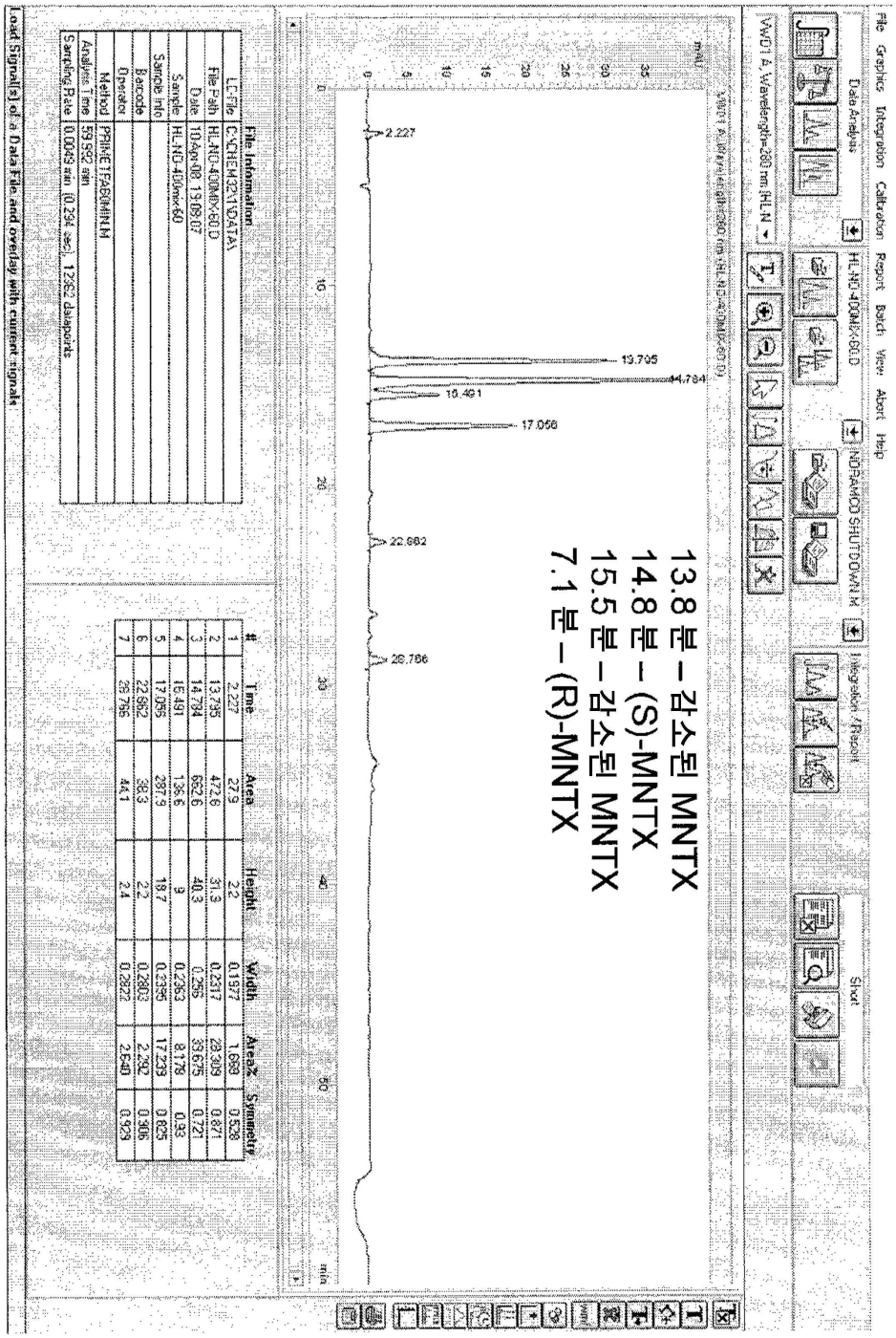
표 2

[0456] t-도데칸티올레이트로 사이클로프로필메틸렌 오리파빈 염의 탈메틸화

순서	기질	용매	스케일	조건	수율
1	(R)-오리파빈 염	DMSO	200mg	80℃, 45분, 크로마토그래피 결정화	71%
2	(R)-오리파빈 염	DMSO	200mg	100℃, 10분, 크로마토그래피 결정화	77%
3	(R)-오리파빈 염	DMSO	220mg	80℃, 55분, 크로마토그래피 결정화	63%

도면

도면1


13.8 분 – 감소된 MNTX
14.8 분 – (S)-MNTX
15.5 분 – 감소된 MNTX
7.1 분 – (R)-MNTX
2.227
13.795
14.784
16.491
17.056
22.982
28.786
min