

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-524902

(P2011-524902A)

(43) 公表日 平成23年9月8日(2011.9.8)

(51) Int.Cl.

C07D 489/02

(2006.01)

F I

C O 7 D 489/02

テーマコード (参考)

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 25 頁)

(21) 出願番号	特願2011-514585 (P2011-514585)	(71) 出願人	510333896
(86) (22) 出願日	平成21年5月8日 (2009.5.8)		フェニックス ファーマラプス, インコ
(85) 翻訳文提出日	平成22年12月17日 (2010.12.17)		ーボレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/002875		アメリカ合衆国 ユタ 84318, ハ
(87) 国際公開番号	W02009/154673		イド パーク, ダブリュー. 375
(87) 国際公開日	平成21年12月23日 (2009.12.23)		エヌ. 229
(31) 優先権主張番号	12/143,608	(74) 代理人	100078282
(32) 優先日	平成20年6月20日 (2008.6.20)		弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100062409
			弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 モルフィナンの合成方法

(57) 【要約】

本開示は、モルフィナン化合物およびそれらの合成方法を記載する。本開示による好ましい方法は、ジアステレオマーリッチなモルフィナンの大規模調製を可能にする。本開示による好ましい方法はまた、モルフィナンを調製するために以前から使用されている方法よりも、時間を短縮して、および／または少ない反応工程を用いて、および／または良好な収率で、ジアステレオマーリッチなモルフィナンの調製を可能にする。本明細書に開示された方法は、合成有機化学、ならびに医化学に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ジアステレオマーリッチなモルフィナンを調製する方法であって：（a）モルヒネまたはそのアナログを提供する工程；（b）エステル化反応において、モルヒネの1つ以上のヒドロキシル基を1つ以上のエステル基に変換し、エステル化生成物を調製する工程；（c）脱メチル化反応において、該エステル化生成物のN-メチル基をN-H基に変換し、脱メチル化生成物を調製する工程；（d）アルキル化反応において、該脱メチル化生成物のN-H基をN-アルキル基に変換し、アルキル化生成物を調製する工程；および（e）精製工程において、アルキル化生成物を精製する工程を含む、方法。

【請求項 2】

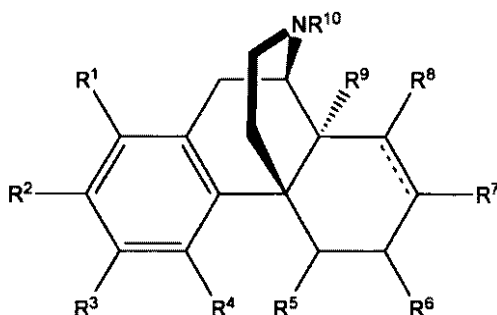
前記モルフィナンが式（I）の構造

【化 10】

10

20

(I)



を有し、ここで、式（I）において：

破線は必要に応じた二重結合を表し；そして

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、およびR¹⁰は独立して、H、置換または非置換のヒドロカルビル、置換または非置換のヘテロ原子含有ヒドロカルビル、および官能基から選択され、R¹～R¹⁰のいずれか2つは、連結して芳香族環、ヘテロ芳香族環、脂環式環およびヘテロ脂環式環から独立して選択される1つ以上の環状基を形成してもよい、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

30

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、およびR¹⁰は、H、置換または非置換のC₁～C₁₂アルキル、置換または非置換のヘテロ原子含有C₁～C₁₂アルキル、置換または非置換のC₁～C₁₂アルケニル、置換または非置換のヘテロ原子含有C₁～C₁₂アルケニル、置換または非置換のC₁～C₁₂アルキニル、置換または非置換のヘテロ原子含有C₁～C₁₂アルキニル、置換または非置換のC₅～C₂₄アリール、置換または非置換のC₅～C₂₄ヘテロアリール、置換または非置換のC₅～C₂₄アルカリール、置換または非置換のヘテロ原子含有C₅～C₂₄アルカリール、置換または非置換のC₅～C₂₄アラルキル、置換または非置換のヘテロ原子含有C₅～C₂₄アラルキル、および官能基から独立して選択される、請求項2に記載の方法。

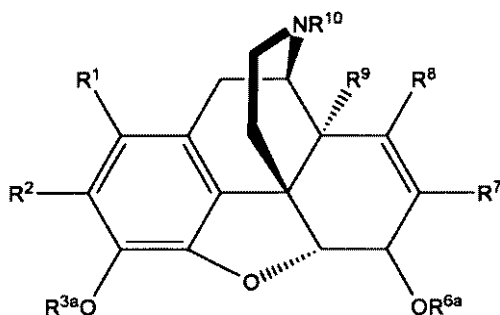
【請求項 4】

40

前記モルフィナンが式（Ia）の構造

【化 11】

(Ia)



50

を有し、ここで、式 (I a) において：

R^1 、 R^2 および $R^7 \sim R^{10}$ は先に記載された通りであり；そして

R^{3a} および R^{6a} は、H、置換または非置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換または非置換の $C_1 \sim C_{12}$ アルケニル、置換または非置換の $C_1 \sim C_{12}$ アルキニル、置換または非置換の $C_5 \sim C_{24}$ アリール、置換または非置換の $C_5 \sim C_{24}$ アルカリール、置換または非置換の $C_5 \sim C_{24}$ アラルキル、およびヒドロキシル保護基から独立して選択される、請求項 2 に記載の方法。

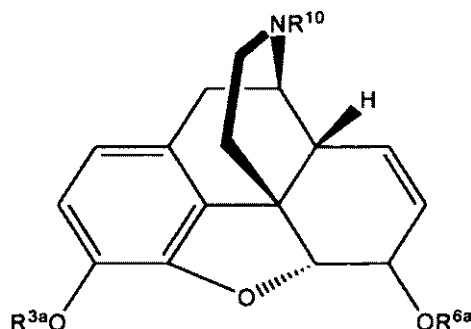
【請求項 5】

前記モルフィナンが式 (I b) の構造

【化 1 2】

10

(Ib)



20

を有し、ここで、式 (I b) において：

R^{3a} および R^{6a} は水素またはヒドロキシル保護基であり；そして

R^{10} は、置換または非置換の $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換または非置換のヘテロ原子含有 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換または非置換の $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルおよび置換または非置換のヘテロ原子含有 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルから選択される、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

R^{10} が、置換または非置換の $C_1 \sim C_{12}$ アルキルである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記モルフィナンが PPL-101 である、請求項 6 に記載の方法。

30

【請求項 8】

前記エステル化反応が、2つのヒドロキシル基を安息香酸基に変換する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記脱メチル化反応が、前記エステル化生成物を、マイクロ波の存在下でジイソプロピルアゾジカルボキシレートと接触させる工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 10】

前記脱メチル化反応が、約 30 分以内に少なくとも 70 % 完了する、請求項 9 に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記アルキル化反応が、前記脱メチル化生成物を $NaCNBH_3$ およびメチルシクロプロピルケトンと接触させる工程、前記アルキル化生成物が α -メチル-シクロプロピル-メチル基を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記精製工程が、前記アルキル化生成物を分割剤と接触させて塩を形成する工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記分割剤が、1-R-(+)-3-ブロモカンファー-8-スルホン酸アンモニウム塩である、請求項 12 に記載の方法。

50

【請求項 14】

(a) 前記塩を再結晶させて結晶を得る工程；(b) 必要に応じて、該結晶を、前記分割剤を除去してエステル化モルフィナンを提供するのに有効な試薬と接触させる工程；および(c) 必要に応じて、該エステル化モルフィナンと、1つ以上のエステル基を1つ以上のヒドロキシル基に変換して前記ジアステレオマーリッチなモルフィナンを提供するのに有効な試薬と接触させる工程をさらに含む、請求項12に記載の方法。

【請求項 15】

前記ジアステレオマーリッチなモルフィナンが、前記モルヒネまたはそのアナログから少なくとも25%の収率で生成される、請求項1に記載の方法。

【請求項 16】

前記ジアステレオマーリッチなモルフィナンが、少なくとも90%ジアステレオマーリッチである、請求項1に記載の方法。

【請求項 17】

前記ジアステレオマーリッチなモルフィナンが大規模に生成される、請求項1に記載の方法。

【請求項 18】

前記方法が、ある期間にわたるバッチタイプのプロセスで行われ、該バッチタイプのプロセスが、ある量のジアステレオマーリッチなモルフィナンを生成する、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

前記ジアステレオマーリッチなモルフィナンの量が少なくとも10gである、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

前記期間が3日未満である、請求項18に記載の方法。

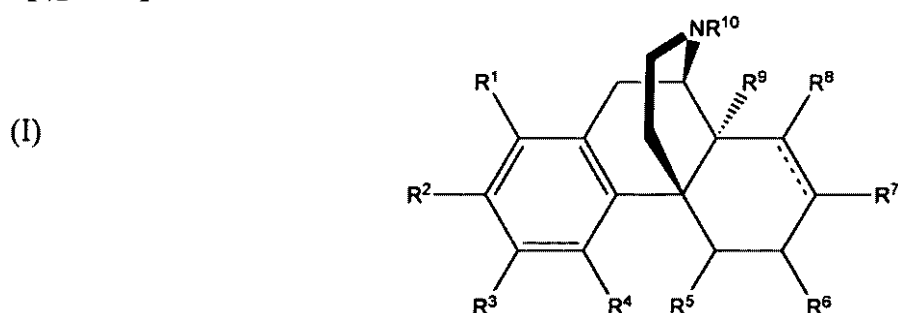
【請求項 21】

ジアステレオマーリッチなモルフィナンを調製するための方法において、その改善は、該モルフィナンのジアステレオマー混合物を分割剤と接触させて、塩を形成させ、該モルフィナンジアステレオマーの1つを選択的に再結晶する工程を含む、方法。

【請求項 22】

前記モルフィナンが式(I)の構造

【化 13】



を有し、ここで、式(I)において：

破線は必要に応じた二重結合を表し；そして

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、およびR¹⁰は、H、置換または非置換のヒドロカルビル、置換または非置換のヘテロ原子含有ヒドロカルビル、および官能基から独立して選択され、R¹～R¹⁰のいずれか2つは、連結して芳香族環、ヘテロ芳香族環、脂環式環およびヘテロ脂環式環から独立して選択される1つ以上の環状基を形成してもよい、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

前記モルフィナンがPPL-101であり、(R)-異性体を選択的に再結晶される、請求項22に記載の方法。

【請求項 24】

前記分割剤が、1-R-(+)-3-ブロモカンファー-8-スルホン酸アンモニウム塩である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 25】

ジアステレオマーリッチなモルフィナンを調製するための方法において、その改善は、(a) モルフィナンのジアステレオマーの混合物を提供する工程；(b) 該モルフィナンのジアステレオマーの 1 つをエピマー化する工程；(c) (b) からの成果物を分割剤と接触させる工程；および (d) (c) からの成果物を再結晶させる工程を含む、方法。

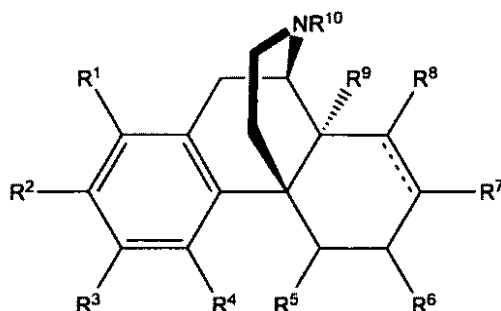
【請求項 26】

前記モルフィナンが式 (I) の構造

10

【化 14】

(I)



20

を有し、ここで、式 (I) において：

破線は必要に応じた二重結合を表し；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は、H、置換または非置換のヒドロカルビル、置換または非置換のヘテロ原子含有ヒドロカルビル、および官能基から独立して選択され、 $R^1 \sim R^9$ のいずれか 2 つは、連結して芳香族環、ヘテロ芳香族環、脂環式環およびヘテロ脂環式環から独立して選択される 1 つ以上の環状基を形成してもよく；そして

R^{10} は、式 $-CH(R^{11})(R^{12})$ を有する二級アルキルであり、ここで R^{11} と R^{12} とは異なっており、かつ低級アルキルから選択される、請求項 25 に記載の方法。

30

【請求項 27】

前記モルフィナンが PPL-101 であり、(S)-ジアステレオマーが (R)-ジアステレオマーにエピマー化される、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

前記分割剤が、1-R-(+)-3-ブロモカンファー-8-スルホン酸アンモニウム塩である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 29】

モルフィナンの調製方法において、その改善は、モルヒネのジエステル誘導体を N-脱メチル化するのに有効な反応条件下で、該モルヒネのジエステル誘導体を脱メチル化試薬と接触させる工程を含む、方法。

40

【請求項 30】

前記モルフィナンが PPL-101 である、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記ジエステル誘導体が、ジベンゾエート誘導体である、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

さらに、(a) モルヒネの前記 N-脱メチル化ジエステル誘導体をアルキル化する工程；および (b) 精製工程において (a) からの生成物を精製する工程を含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 33】

前記精製工程が、クロマトグラフィー以外のジアステレオマーの分離方法である、請求

50

項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記精製工程が結晶化を含む、請求項 3 3 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は一般に、モルフィナン化合物を合成するのに好適な方法に関する。本発明は、例えば合成有機化学および薬科学の分野において有用である。

【背景技術】

【0002】

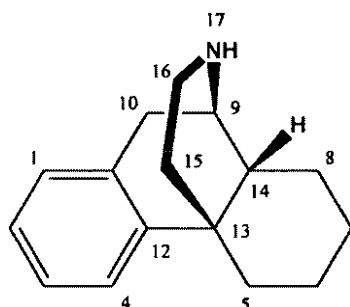
10

背景

モルフィナンは、次のコア化学構造に基づく化合物である。

【0003】

【化 1】



20

【0004】

モルフィナンの月並みな例は、汎用されている強力な鎮痛剤であるモルヒネである。モルヒネは、中枢神経系において、オピオイド受容体に結合するオピオイドである。しかし、この薬物は、薬物依存症、呼吸の抑制および平滑筋動作の抑制を含む重篤な臨床問題を示す深刻な副作用を有する。負の副作用がより少なく、モルヒネの利益を共有する化合物を探求する中で、代替のモルフィナンアナログが研究され、調査されている。

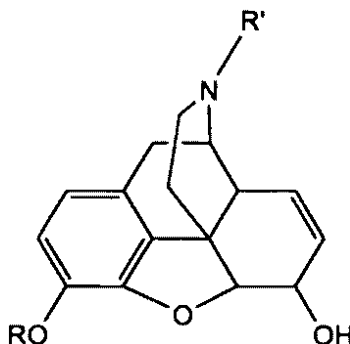
【0005】

DeGrawらの特許文献 1 には、次式を有するモルフィナンアナログが開示されている。

30

【0006】

【化 2】



40

【0007】

式中、R は水素またはメチルであり、R' は、N に直接結合する CH キラル部分を有する種々のアルキル基およびアルケン基から選択される。化合物は、出発材料としてコデインを用いて調製される。代表的な合成において、コデインは、2 反応工程にてノルコデインに変換される。ノルコデイン生成物は、ラクトニトリルを用いて n-アルキル化され、ラクトニトリル付加体は、まずグリニャール試薬を用いてニトリル基をシクロプロパン基に変えた後、ジフェニルホスフィド (diphenylphosphide) を用いて、R をメチルから水素に変換する 2 工程手順により目標とするモルフィナンアナログに変換され

50

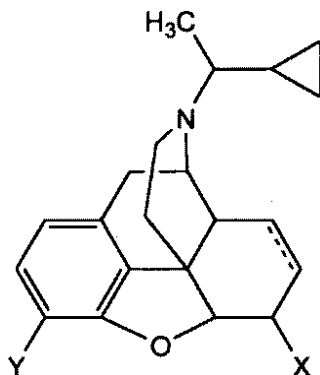
る。この方法を用いて調製された化合物は、強いアゴニスト能、中程度のアンタゴニスト品質、および低い嗜癖可能性 (addiction potential) を有することが報告されている。

【0008】

Lawsonらの特許文献2には、次式を有するモルフィナンアナログが開示されている。

【0009】

【化3】



10

【0010】

式中、YはOHまたはOMeであり；点線は π 結合の存在または不存在を示し；Xは—OHまたは=Oである。 α -炭素（すなわち、窒素原子およびシクロプロパン基と結合した炭素）の絶対配置は開示されていない。化合物は、出発材料としてモルヒネを用いて調製される。代表的な合成において、モルヒネは、2反応工程にてノルモルヒネに変換される。ノルモルヒネ生成物は、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (NaCNBH_3) を用いてN-アルキル化される。得られたジアステレオマー混合物は、塩化ベンゾイルと反応して二安息香酸エステルを形成し、次いで分取HPLCを用いて分離される。安息香酸エステルの除去により、最終生成物が得られる。この方法によって調製された化合物は、極めて活性の高い鎮痛剤であり、最小の嗜癖能を有することが報告されている。

20

【0011】

上述の米国特許に記載されている合成方法は多数の反応工程を含み、収率が低いことが多い [$< 5\%$]。さらに、これらの方法は実験室スケールでの調製には好適であり得るが、大規模調製のためにこれらの方法をスケールアップさせると、実用上の困難性がある。

30

【0012】

上述の米国特許の範囲外にて、臭化シアン、ACE-Cl、およびメチルクロロホルメートのような毒物を利用してモルヒネのN-脱メチル化が行われている。これらの試薬は、N-CNまたはN-カルバメートになり、それはその後処理が面倒な種々の条件を必要とする。例えばACE-Clでの処理からの中間体は、粉末亜鉛金属を用いる長期間の還流を必要とする。

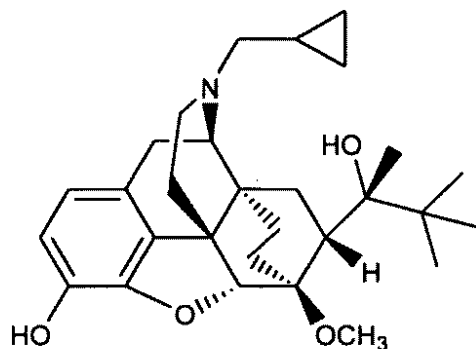
【0013】

従来から、N-メチルをアミナールに変換するためにメチルアゾジカルボキシレートと穏やかな酸化剤として用いるN-脱メチル化工程を含むブプレノルフィンおよびその他のオルビノールの調製が行われている（非特許文献1を参照のこと）。この方法は、報告によれば、コデインおよびモルヒネについて試験したところ、アヘン剤に有効ではなかった。

40

【0014】

【化 4】



ブプレノルフィン

10

【0015】

さらに、オピオイドのN-アルキル化について公開された方法は種々の問題が付随する。特許文献2に記載されている方法において、 NaCNBH_3 は1時間かけて少しずつ添加しなければならず、そのpHは、反応の間HOAcを滴下することによって調節しなければならない。反応混合物は、不均質なスラリーであり、激しい攪拌が必要である。

【0016】

本発明は、上述の欠点のうちの1つ以上に対処することに関する。

【先行技術文献】

20

【特許文献】

【0017】

【特許文献1】米国特許第4,218,454号明細書

【特許文献2】米国特許第4,749,706号明細書

【非特許文献】

【0018】

【非特許文献1】Bentleyら、(1967) Journal of the American Chemical Society, 89:13, 3281-3292

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0019】

本開示では、モルフィナン化合物およびそれらの合成方法を記載する。こうした方法によりモルフィナンの大規模調製を可能にすることが好ましい。

【課題を解決するための手段】

【0020】

1つの実施形態において、この場合の開示では、ジアステレオマーリッチな(dia stereomerically enriched)モルフィナンを調製する方法を記載する。この方法は：(a)モルヒネまたはそのアナログを提供する工程；(b)エステル化反応において、モルヒネの1つ以上のヒドロキシル基を1つ以上のエステル基に変換し、エステル化生成物を調製する工程；(c)脱メチル化反応において、そのエステル化生成物のN-メチル基をN-H基に変換し、脱メチル化生成物を調製する工程；(d)アルキル化反応において、その脱メチル化生成物のN-H基をN-アルキル基に変換し、アルキル化生成物を調製する工程；および(e)精製工程において、アルキル化生成物を精製する工程を含む。

40

【0021】

別の実施形態において、この開示では、ジアステレオマーリッチなモルフィナンを調製するための改善された方法を記載する。この方法において、その改善には、モルフィナンのジアステレオマー混合物を分割剤と接触させて塩を形成させ、モルフィナン異性体のうちの1つを選択的に再結晶させる工程が含まれる。

【0022】

50

別の実施形態において、この開示は、ジアステレオマーリッチなモルフィナンを調製するための改善された方法を記載する。この方法において、その改善には、(a) モルフィナンのジアステレオマーを提供する工程；(b) モルフィナンのジアステレオマーをエピマー化して r- および s- ジアステレオマーの混合物にする工程；(c) (b) からの成果物を分割剤と接触させ、その結果、ジアステレオマーのうちの 1 つが選択的に分割剤と塩を形成するようにする工程；および (d) (c) からの成果物を再結晶させる工程が含まれる。好ましい実施形態において、(a) にて提供されたモルフィナンのジアステレオマーは、モルフィナンの s- ジアステレオマーであり、r- ジアステレオマーの塩は (d) にて選択的に再結晶化する。

【0023】

別の実施形態において、この開示では、ジアステレオマーリッチなモルフィナンを調製するための改善された方法を記載する。この方法において、その改善には、(a) モルフィナンの純粋なまたはリッチな S- ジアステレオマーを回収する工程；(b) その S- ジアステレオマーをモルフィナンの R- ジアステレオマーと S- ジアステレオマーとの約 50-50 混合物にエピマー化する工程；(c) (b) からの成果物を分割剤と接触させる工程；および (d) (c) からの成果物を精製する工程が含まれる。モルフィナンの純粋なまたはリッチな S- ジアステレオマーは、例えば、適切な場合、本明細書に記載される合成方法から回収してもよい。

【0024】

別の実施形態において、この開示では、ジアステレオマーリッチなモルフィナンを調製するための改善された方法を記載する。この方法において、その改善には：モルヒネのジエステル誘導体を脱メチル化試薬と、モルヒネのジエステル誘導体を N- 脱メチル化するのに有効な反応条件下で接触させる工程が含まれる。好ましい実施形態において、この方法は穏やかな非毒性条件を含む。

【発明を実施するための形態】

【0025】

(発明の詳細な説明)

定義および命名法：

特に指示がない限り、この開示は、特定の手順、出発材料などに限定されず、なぜならそういうものは変更可能である。また本明細書に使用される技術用語は、特定の実施形態を記載するためだけのものであり、限定を意図するものではないことを理解すべきである。

【0026】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈からそうでないことが明確に指示されない限り、複数の対象物を含む。故に、例えば「反応体 (a reactant)」という言及は、唯一の反応体を含むだけでなく、2 つ以上の異なる反応体の組み合わせまたは混合物も含み、「置換基 (a substituent)」という言及は、単一置換基、ならびに 2 つ以上の置換基を含むなどである。

【0027】

本発明を記載し、特許請求する際に、次の技術用語は、以下に示す定義に従って使用される。

【0028】

本明細書で使用される場合、「例えば (for example)」、「例えば (for instance)」、「例えば (such as)」、または「含む (including)」という語句は、より一般的な内容をさらに明確にする例を導入することを意味する。これらの例は、開示を理解するための補助としてだけ与えられるものであり、いかなる様式によっても限定を意味するものではない。

【0029】

本明細書で使用される場合、「式を有する」または「構造を有する」という語句は、限

10

20

30

40

50

定を意図するものではなく、「含む (comprising)」という用語が一般に使用されるのと同じ方法で使用される。「独立して～から選択される」という用語は、記載した要素、例えば R 基などが同一または異なっていることを示すために本明細書にて使用される。

【0030】

本明細書で使用される場合、「してもよい」、「必要に応じた (optional)」、「必要に応じて (optionally)」、または「必要に応じて～してもよい」という用語は、続けて記載される状況が生じても生じなくてもよいことを意味し、その結果そうした記載には、その状況が生じる場合と生じない場合とが含まれる。例えば、「必要に応じて置換された」という用語は、水素でない置換基が、所与の原子上に存在してもしなくてもよいことを意味し、従ってこの記載は、水素でない置換基が存在する構造と、水素でない置換基が存在しない構造とを含む。

10

【0031】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、必ずしもではないが通常 1 ～ 約 24 個の炭素原子を含有する、分枝または非分枝の飽和炭化水素基を指し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、オクチル、デシルなど、ならびにシクロアルキル基、例えばシクロペンチル、シクロヘキシルなどを指す。一般に、必ずしもではないが、本明細書のアルキル基は、1 ～ 約 18 個の炭素原子を含有してもよく、こうした基は 1 ～ 約 12 個の炭素原子を含有してもよい。「低級アルキル」という用語は、1 ～ 6 個の炭素原子のアルキル基を意図する。「置換されたアルキル」は、1 つ以上の置換基で置換されたアルキルを指し、「ヘテロ原子含有アルキル」および「ヘテロアルキル」という用語は、以下でさらに詳述するように、少なくとも 1 つの炭素原子をヘテロ原子で置き換えたアルキル置換基を指す。特に指示されない場合、「アルキル」および「低級アルキル」という用語は、直鎖、分枝鎖、環状、非置換、置換、および／またはヘテロ原子含有のアルキルまたは低級アルキルをそれぞれ含む。

20

【0032】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、少なくとも 1 つの二重結合を含有する 2 ～ 約 24 個の炭素原子の直鎖、分枝鎖または環状の炭化水素基を指し、例えばエテニル、n-プロペニル、イソプロペニル、n-ブテニル、イソブテニル、オクテニル、デセニル、テトラデセニル、ヘキサデセニル、エイコセニル、テトラコセニルなどを指す。一般に、同じく必ずしもではないが、本明細書のアルケニル基は、2 ～ 約 18 個の炭素原子を含有してもよく、例えば 2 ～ 12 個の炭素原子を含有してもよい。「低級アルケニル」という用語は、2 ～ 6 個の炭素原子のアルケニル基を意図する。「置換されたアルケニル」という用語は、1 つ以上の置換基で置換されたアルケニルを指し、「ヘテロ原子含有アルケニル」および「ヘテロアルケニル」という用語は、少なくとも 1 つの炭素原子がヘテロ原子で置き換えられたアルケニルを指す。特に指示されない場合、「アルケニル」および「低級アルケニル」という用語は、直鎖、分枝鎖、環状、非置換、置換、および／またはヘテロ原子含有のアルケニルまたは低級アルケニルをそれぞれ含む。

30

【0033】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、少なくとも 1 つの三重結合を含有する 2 ～ 24 個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の炭化水素基を指し、例えばエチニル、n-プロピニルなどを指す。一般に、同じく必ずしもではないが、本明細書のアルキニル基は、2 ～ 約 18 個の炭素原子を含有してもよく、こうした基はさらに 2 ～ 12 個の炭素原子を含有してもよい。「低級アルキニル」という用語は、2 ～ 6 個の炭素原子のアルキニル基を意図する。「置換されたアルキニル」という用語は、1 つ以上の置換基で置換されたアルキニルを指し、「ヘテロ原子含有アルキニル」および「ヘテロアルキニル」という用語は、少なくとも 1 つの炭素原子がヘテロ原子で置き換えられたアルキニルを指す。特に指示されない場合、「アルキニル」および「低級アルキニル」という用語は、直鎖、分枝鎖、非置換、置換、および／またはヘテロ原子含有のアルキニルおよび低級アルキニルをそれぞれ含む。

40

50

【0034】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、単一の末端エーテル結合を介して結合するアルキル基を意図する；すなわち、「アルコキシ」基は、 $-O-$ アルキルとして表すことができ、ここでアルキルは上記で定義された通りである。「低級アルコキシ」基は、1～6個の炭素原子を含有するアルコキシ基を意図し、例えばメトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 t -ブチルオキシなどが挙げられる。本明細書において「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」または「低級アルコキシ」として同定される置換基は、例えば1～3個の炭素原子を含有してもよく、さらなる例としては、こうした置換基は、1または2個の炭素原子を含有してもよい（すなわち、メトキシおよびエトキシ）。

【0035】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、特に指示がない限り、一般に、必ずしもではないが、5～30個の炭素原子と、単一の芳香族環または互いに縮合した、直接連結した、または（異なる芳香族環がメチレンまたはエチレン部分などの共通基に結合するように）間接的に連結した複数の芳香族環とを含有する芳香族置換基を指す。アリール基は、例えば5～20個の炭素原子を含有してもよく、さらなる例としてアリール基は5～12個の炭素原子を含有してもよい。例えばアリール基は、1つの芳香族環または2つの縮合または連結芳香族環を含有してもよく、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル、ジフェニルエーテル、ジフェニルアミン、ベンゾフェノンなどを含有してもよい。

「置換されたアリール」は、1つ以上の置換基で置換されたアリール部分を指し、「ヘテロ原子含有アリール」および「ヘテロアリール」という用語は、以下でさらに詳述されるように、少なくとも1つの炭素原子がヘテロ原子で置き換えられたアリール置換基を指す。特に指示されない場合、「アリール」という用語は、非置換、置換、および／またはヘテロ原子含有芳香族置換基を含む。

【0036】

「アラルキル」という用語は、アリール置換基を有するアルキル基を指し、「アルカリール」という用語は、アルキル置換基を有するアリール基を指し、ここで「アルキル」および「アリール」は上記で定義された通りである。一般に、本明細書においてアラルキルおよびアルカリール基は、6～30個の炭素原子を含有する。アラルキルおよびアルカリール基は、例えば6～20個の炭素原子を含有してもよく、さらなる例としてこうした基は6～12個の炭素原子を含有してもよい。

【0037】

「アミノ」という用語は、基 $-N Z^1 Z^2$ を指すために本明細書で使われ、ここで Z^1 および Z^2 は水素または水素でない置換基であり、水素でない置換基としては、例えばアルキル、アリール、アルケニル、アラルキルおよびそれらの置換および／またはヘテロ原子含有変異体が挙げられる。

【0038】

「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、クロロ、ブロモ、フルオロ、またはヨード置換基を指す従来の意味で使われる。

【0039】

「ヘテロ原子含有アルキル基」（「ヘテロアルキル」基とも呼ばれる）または「ヘテロ原子含有アリール基」（「ヘテロアリール」基とも呼ばれる）におけるような「ヘテロ原子含有」という用語は、1つ以上の炭素原子が炭素以外の原子、例えば窒素、酸素、硫黄、リンまたはケイ素、通常窒素、酸素または硫黄で置き換えられた分子、連結基または置換基を指す。同様に、「ヘテロアルキル」という用語は、ヘテロ原子含有であるアルキル置換基を指し、「複素環式」という用語は、ヘテロ原子含有である環状置換基を指し、「ヘテロアリール」および「ヘテロ芳香族」という用語は、それぞれ、ヘテロ原子含有である「アリール」および「芳香族」置換基などを指す。ヘテロアルキル基の例としては、アルコキシアリール、アルキルスルファニル置換されたアルキル、 N -アルキル化アミノアルキルなどが挙げられる。ヘテロアリール置換基の例としては、ピロリル、ピロリジニル、ピリジニル、キノリニル、インドリル、フリル、ピリミジニル、イミダゾリル、1, 2

、4-トリアゾリル、テトラゾリルなどが挙げられ、ヘテロ原子含有脂環式基の例は、ピロリジノ、モルホリノ、ピペラジノ、ピペリジノ、テトラヒドロフラニルなどである。

【0040】

「ヒドロカルビル」は、1～約30個の炭素原子（1～約24個の炭素原子を含み、さらに1～約18個の炭素原子を含み、さらに約1～12個の炭素原子を含む）を含有する一価ヒドロカルビルラジカルを指し、それは直鎖、分枝鎖、環状、飽和および不飽和種を含み、例えばアルキル基、アルケニル基、アリール基などを含む。「置換されたヒドロカルビル」とは、1つ以上の置換基で置換されたヒドロカルビルを指し、「ヘテロ含有ヒドロカルビル」という用語は、少なくとも1つの炭素原子がヘテロ原子で置き換えられたヒドロカルビルを指す。特に指示がない限り、「ヒドロカルビル」という用語は、置換されたおよび／またはヘテロ原子含有ヒドロカルビル部分を含むと理解されるべきである。

10

【0041】

「置換されたヒドロカルビル」、「置換されたアルキル」、「置換されたアリール」などにおけるように「置換された」とは、上述の定義の一部にて暗に示されるように、ヒドロカルビル、アルキル、アリール、またはその他の部分において、炭素（または他の）原子に結合した少なくとも1つの水素原子が1つ以上の水素でない置換基で置き換えられることを意味する。こうした置換基の例としては、限定ではないが：官能基、例えばハロ、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールオキシ、アシル（ $C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボニル（ $-CO-$ アルキル）および $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボニル（ $-CO-$ アリール）を含む）、アシルオキシ（ $-O-$ アシル）、 $C_2 \sim C_{24}$ アルコキシカルボニル（ $-(CO)-O-$ アルキル）、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールオキシカルボニル（ $-(CO)-O-$ アリール）、ハロカルボニル（ $-CO)-X$ 、ここでXはハロである）、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボナト（ $-O-(CO)-O-$ アルキル）、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボナト（ $-O-(CO)-O-$ アリール）、カルボキシ（ $-COOH$ ）、カルボキシラト（ $-COO^-$ ）、カルバモイル（ $-(CO)-NH_2$ ）、モノ置換された $C_1 \sim C_{24}$ アルキルカルバモイル（ $-(CO)-NH(C_1 \sim C_{24} \text{ アルキル})$ ）、ジ置換されたアルキルカルバモイル（ $-(CO)-N(C_1 \sim C_{24} \text{ アルキル})_2$ ）、モノ置換されたアリールカルバモイル（ $-(CO)-NH-$ アリール）、チオカルバモイル（ $-(CS)-NH_2$ ）、カルバミド（ $-NH-(CO)-NH_2$ ）、シアノ（ $-C \equiv N$ ）、イソシアノ（ $-N^+ \equiv C^-$ ）、シアナト（ $-O-C \equiv N$ ）、イソシアナト（ $-O-N^+ \equiv C^-$ ）、イソチオシアナト（ $-S-C \equiv N$ ）、アジド（ $-N=N^+=N^-$ ）、ホルミル（ $-(CO)-H$ ）、チオホルミル（ $-(CS)-H$ ）、アミノ（ $-NH_2$ ）、モノーおよびジ（ $C_2 \sim C_{24}$ アルキル）-置換されたアミノ、モノーおよびジ（ $C_5 \sim C_{20}$ アリール）-置換されたアミノ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルアミド（ $-NH-(CO)-$ アルキル）、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールアミド（ $-NH-(CO)-$ アリール）、イミノ（ $-CR=NH$ 、ここでR=水素、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{20}$ アルカリール、 $C_6 \sim C_{20}$ アラルキルなど）、アルキルイミノ（ $-CR=N$ （アルキル）、ここでR=水素、アルキル、アリール、アルカリールなど）、アリールイミノ（ $-CR=N$ （アリール）、ここでR=水素、アルキル、アリール、アルカリールなど）、ニトロ（ $-NO_2$ ）、ニトロソ（ $-NO$ ）、スルホ（ $-SO_2-OH$ ）、スルホナト（ $-SO_2-O^-$ ）、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルファニル（ $-S-$ アルキル；「アルキルチオ」とも呼ばれる）、アリールスルファニル（ $-S-$ アリール；「アリールチオ」とも呼ばれる）、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルフィニル（ $-(SO)-$ アルキル）、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルフィニル（ $-(SO)-$ アリール）、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルホニル（ $-SO_2-$ アルキル）、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルホニル（ $-SO_2-$ アリール）、ホスホノ（ $-P(O)(OH)_2$ ）、ホスホナト（ $-P(O)(O^-)_2$ ）、ホスフィナト（ $-P(O)(O^-)$ ）、ホスホ（ $-PO_2$ ）、およびホスフィノ（ $-PH_2$ ）、モノーおよびジ（ $C_1 \sim C_{24}$ アルキル）-置換されたホスフィノ、モノーおよびジ（ $C_5 \sim C_{20}$ アリール）-置換されたホスフィノ；およびヒドロカルビル部分 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル（ $C_1 \sim C$

20

30

40

50

C_{1-8} アルキルを含み、さらに C_{1-12} アルキルを含み、さらに C_{1-6} アルキルを含む)、 C_{2-24} アルケニル (C_{2-18} アルケニルを含み、さらに C_{2-12} アルケニルを含み、さらに C_{2-6} アルケニルを含む)、 C_{2-24} アルキニル (C_{2-18} アルキニルを含み、さらに C_{2-12} アルキニルを含み、さらに C_{2-6} アルキニルを含む)、 C_{5-30} アリール (C_{5-20} アリールを含み、さらに C_{5-12} アリールを含む)、および C_{6-30} アラルキル (C_{6-20} アラルキルを含み、さらに C_{6-12} アラルキルを含む) が挙げられる。さらに、上述の官能基は、特定の基が許される場合、さらに1つ以上の追加の官能基または1つ以上のヒドロカルビル部分、例えば上記で具体的に列挙されたもので置換されてもよい。同様に、上述のヒドロカルビル部分は、さらに1つ以上の官能基または追加のヒドロカルビル部分、例えば具体的に列挙されたもので置換されてもよい。

10

【0042】

「置換された」という用語が置換可能な基のリストの前にある場合、この用語はそれらの基それぞれのメンバーに適用されることを意図する。例えば、「置換されたアルキルおよびアリール」という語句は、「置換されたアルキルおよび置換されたアリール」と理解されるべきである。

【0043】

「連結された」2つの部分とは、2つの部分が互いに直接結合している場合、ならびに連結部分が2つの部分の間に存在する場合を含むことを意図する。連結部分は、ヘテロ原子、 C_{1-24} アルキレン (C_{1-18} アルキレンを含み、さらに C_{1-12} アルキレンを含み、さらに C_{1-6} アルキレンを含む)、 C_{2-24} アルケニレン (C_{2-18} アルケニレンを含み、さらに C_{2-12} アルケニレンを含み、さらに C_{2-6} アルケニレンを含む)、 C_{2-24} アルキニレン (C_{2-18} アルキニレンを含み、さらに C_{2-12} アルキニレンを含み、さらに C_{2-6} アルキニレンを含む)、 C_{5-30} アリーレン (C_{5-20} アリーレンを含み、さらに C_{5-12} アリーレンを含む)、 C_{6-30} アラルキレン (C_{6-20} アラルキレンを含み、さらに C_{6-12} アラルキレンを含む) のような基を挙げることができる。

20

【0044】

「エナンチオリッチ」という用語は、化合物が2つ以上のエナンチオマーとして存在する場合、1つのエナンチオマーが他方よりも過剰に存在することを示すために使用される。例えば、化合物の2つのエナンチオマーが可能である場合、エナンチオリッチなサンプルは、50%を超える、60%を超える、70%を超える、75%を超える、80%を超える、85%を超える、90%を超える、95%を超える、または99%を超える1つのエナンチオマーを含み得る。プロセスにより一方のエナンチオマーを、他方のエナンチオマーよりも優位に製造する場合、そのプロセスは「エナンチオリッチ」または「エナンチオ選択性」である。同様に、「ジアステレオマーリッチ」という用語は、化合物が2つ以上のジアステレオマーとして存在し得る場合、ジアステレオマーの一方が他方よりも過剰に存在することを示すために使用される。例えば化合物の2つのジアステレオマーが可能である場合、ジアステレオマーリッチなサンプルは、50%を超える、60%を超える、70%を超える、75%を超える、80%を超える、85%を超える、90%を超える、95%を超える、または99%を超える一方のジアステレオマーを含み得る。プロセスにより一方のジアステレオマーを、他方のジアステレオマーよりも優位に製造する場合、そのプロセスは「ジアステレオマーリッチ」または「ジアステレオマー選択性」である。

30

40

【0045】

特に指示がない限り、原子という言葉及は、その原子の同位体を含むことを意味する。例えばHという言葉及は、 ^1H 、 ^2H (すなわちD) および ^3H (すなわちT) を含むことを意味し、Cという言葉及は ^{12}C および炭素のすべての同位体 (例えば ^{13}C) を含むことを意味する。

【0046】

開示の1つの実施形態において、この場合、方法は、ジアステレオマーリッチなモルフ

50

ィナンを調製するために提供され、ここでこの方法は所望の生成物の大規模調製に好適である。

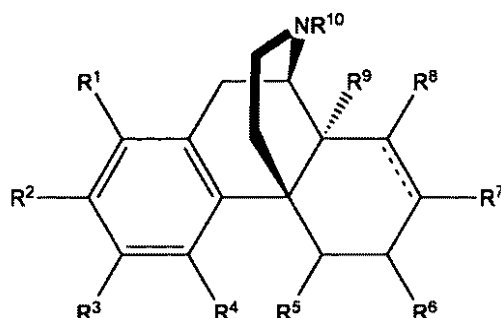
【0047】

モルフィナンは式（I）の構造を有し得る。

【0048】

【化5】

(I)



10

【0049】

ここで、式（I）において：

点線は必要に応じた二重結合を表し；そして

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、およびR¹⁰は、H、置換または非置換のヒドロカルビル、置換または非置換のヘテロ原子含有ヒドロカルビル、および官能基から独立して選択される。

20

【0050】

例えば、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、およびR¹⁰は、H、置換または非置換のC₁～C₁₂アルキル、置換または非置換のヘテロ原子含有C₁～C₁₂アルキル、置換または非置換のC₁～C₁₂アルケニル、置換または非置換のヘテロ原子含有C₁～C₁₂アルケニル、置換または非置換のC₁～C₁₂アルキニル、置換または非置換のヘテロ原子含有C₁～C₁₂アルキニル、置換または非置換のC₅～C₂₄アリール、置換または非置換のC₅～C₂₄ヘテロアリール、置換または非置換のC₅～C₂₄アルカリール、置換または非置換のヘテロ原子含有C₅～C₂₄アルカリール、置換または非置換のC₅～C₂₄アラルキル、置換または非置換のヘテロ原子含有C₅～C₂₄アラルキル、および官能基であってもよい。さらに、R¹～R¹⁰のいずれか2つは、式（I）の化合物が1つ以上（例えば2、3または4）の縮環を含むことができるように、連結して環状基を形成してもよい。こうした環は、芳香族環および脂環式環から独立して選択されてもよく、複素環式であってもよく、および／またはさらに本明細書に記載される置換基のいずれかで置換されていてもよい。1つの実施形態において、隣接するR¹～R¹⁰のいずれか2つは、連結して環状基を形成してもよい。

30

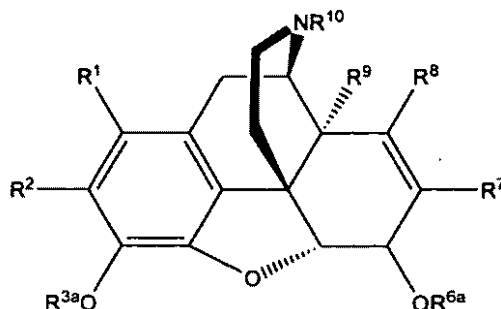
【0051】

式（I）の好ましい実施形態において、モルフィナンは式（Ia）の構造を有する。

【0052】

【化6】

(Ia)



40

【0053】

式（Ia）において、R¹、R²およびR⁷～R⁹は先に記載された通りである。R^{3a}およびR^{6a}は、H、置換または非置換のヒドロカルビル、置換または非置換のヘテロ原子含有ヒドロカルビル、および官能基から独立して選択される。

50

および R^{6a} は、H、置換または非置換の $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換または非置換の $C_1 \sim C_{12}$ アルケニル、置換または非置換の $C_1 \sim C_{12}$ アルキニル、置換または非置換の $C_5 \sim C_{24}$ アリール、置換または非置換の $C_5 \sim C_{24}$ アルカリール、置換または非置換の $C_5 \sim C_{24}$ アラルキルおよびアルコール保護基から独立して選択される。

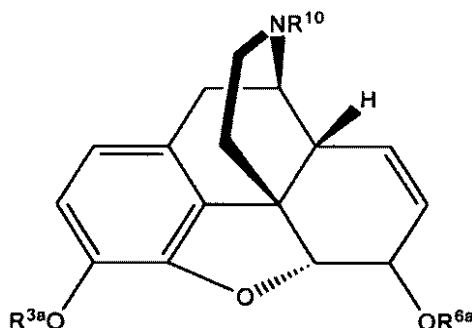
【0054】

式 (I) の別の好ましい実施形態において、 R^1 、 R^2 および $R^7 \sim R^9$ は H であり、その化合物は式 (Ib) の構造を有する。

【0055】

【化7】

(Ib)



【0056】

式中、 R^{3a} 、 R^{6a} および R^{10} は先に記載された通りである。例えば R^{3a} および R^{6a} は水素であり、 R^{10} は、置換または非置換の $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換または非置換のヘテロ原子含有 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、置換または非置換の $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルおよび置換または非置換の $C_3 \sim C_{12}$ ヘテロ原子含有シクロアルキルから選択される。さらなる例として、 R^{10} は、置換または非置換の $C_1 \sim C_{12}$ アルキルである。例えば R^{10} は、分枝 $C_1 \sim C_6$ アルキル鎖であってもよい。

【0057】

好ましい実施形態において、 R^{10} は、式 $-CH(R^{11})(R^{12})$ を有する二級アルキルであり、ここで R^{11} および R^{12} は、独立して、低級アルキルから選択される。例えば R^{11} および R^{12} は、独立して、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ブチル、シクロブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシルまたはシクロヘキシルである。好ましい実施形態において、 R^{11} はメチルであり、 R^{12} はシクロプロピルである。

【0058】

R^{10} は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル（ヘテロ原子含有アルキルを含む）、 $C_1 \sim C_{12}$ アルケニル、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキニル、 $C_5 \sim C_{24}$ アリール（ヘテロアリールを含む）、 $C_5 \sim C_{24}$ 、 $C_5 \sim C_{24}$ アルカリール、 $C_5 \sim C_{24}$ アラルキル、および官能基から選択される1つ以上の置換基でさらに置換されてもよい。

【0059】

本明細書に記載される調製方法は、本明細書に記載されるモルフィナンの大規模調製を提供する。例えば、1つの実施形態において、本開示は、ジアステレオマーリッチなモルフィナンの大規模調製のための方法を提供する。

【0060】

本明細書に記載されるジアステレオマーリッチなモルフィナン生成物は、いずれかの適切な出発材料を用いる一連の反応工程によって調製されてもよい。1つの実施形態において、適切な出発材料は、オピオイドである。例えば出発材料は、モルヒネ、モルヒネの誘導体および／またはアナログ、ならびにそれらの塩、例えば硫酸塩から選択されてもよい。

【0061】

ジアステレオマーリッチなモルフィナンを形成するためのプロセスにおいて、1つ以上のヒドロキシル基は、適切なヒドロキシル保護基を用いて保護されてもよい。1つの実施

10

20

30

40

50

形態において、適切なヒドロキシル保護基はエステルであり、1つ以上のヒドロキシル基はエステル化反応を介して1つ以上のエステル基に変換されて、エステル化生成物が調製される。好ましい実施形態において、2つのヒドロキシル基はエステル基に変換される。

【0062】

エステル化反応を行うための適切ないずれかの方法が使用できる。こうした方法は、例えば J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 第5版 (New York: Wiley-Interscience, 2001) に見出すことができる。例えば、エステル交換反応は、エステル化生成物を提供するのに有効な条件下にて、1つ以上のヒドロキシル基とエステル反応体との反応を含む。エステル反応体は、例えば安息香酸メチルなどのようないずれかの適切なエステルであってもよい。あるいは、ヒドロキシル基は、活性化カルボニル化合物と反応してもよい。活性化カルボニル化合物は、カルボニル基に結合した脱離基を含有する化合物である。好適な活性化カルボニル化合物としては、酸クロリド、酸ブロミドなどが挙げられる。例えば、活性化カルボニル化合物は、塩化ベンゾイルであってもよい。他のヒドロキシル保護基が適宜使用されてもよい。

【0063】

さらに、ジアステレオマーリッチなモルフィナンを形成するプロセスにおいて、N-アルキル基、例えばN-メチル基は、脱アルキル化反応においてN-H基に変換されてもよい。例えば、脱メチル化反応は、脱メチル化生成物を形成する反応である。好ましい脱アルキル化反応は酸化性の脱アルキル化である。1つの好ましい実施形態において、脱アルキル化反応は、穏やかな酸化剤を用いて行い、N-アルキル基をアミナールに変換させ、その後酸と反応させてこのアミナールを二級アミンに変換する。「穏やかな酸化剤」とは、脱アルキル化反応が、過マンガン酸塩よりも酸化性の低い酸化剤を用いて行われてもよいことを意味する。好ましい酸化剤の例は、メチルアゾジカルボキシレート、ジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレートなどを含むアゾジカルボキシレート化合物である。アミナール生成物は、いずれかの適切な酸、例えばハロゲン化水素 (例えば HCl および HBr) を含む鉱酸、硫酸、および硝酸、およびカルボン酸、例えばギ酸、酢酸およびクエン酸との反応によりアミンに変換されてもよい。脱アルキル化反応はまた、酵素性の脱アルキル化を含んでいてもよい。

【0064】

脱アルキル化反応は、以下で本明細書に記載されるもののようないずれかの適切な溶媒中で行ってもよい。脱アルキル化反応は、優位には、実質的に完全な反応が30分未満または15分未満または10分未満または5分未満の内に得られるような反応条件下で行われる。例えば、反応を、伝導加熱方法 (例えば熱浴を介する加熱) の代わりにマイクロ波加熱を用いて行って、反応を完了するのに必要な時間量を実質的に低減してもよい。

【0065】

好ましい実施形態において、脱アルキル化反応 (酸との反応を含む) は、少なくとも50%、または少なくとも60%、または少なくとも65%、または少なくとも70%、または少なくとも80%、または少なくとも90%、または少なくとも95%、または少なくとも97%の収率で脱アルキル化生成物を提供し、ここで収率は出発材料 (例えばモルヒネ) の量に基づいて計算される。

【0066】

好ましい実施形態において、脱アルキル化は、シアン酸ブロミド、メチルクロロホルメート、またはα-クロロエチルクロロホルメートのような毒性剤を含まない。また、好ましくは、脱アルキル化反応は、N-CN または N-カルバメートを中間体として生成しない。また好ましくは、脱アルキル化反応は、亜鉛のような金属を用いる後処理を必要としない。

【0067】

さらに、ジアステレオマーリッチなモルフィナンを形成するプロセスにおいて、N-H基は、N-アルキル化反応を介してN-アルキル基に変換され、N-アルキル化生成物を

提供してもよい。好ましい実施形態において、N-アルキル化反応は、カルボニル含有化合物の還元的アミノ化を介して行われる。穏やかな還元剤、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム (NaCNBH_3) が好ましい。カルボニル含有化合物は、例えばケトンまたはアルデヒドであってもよい。ケトンの場合、カルボニル含有化合物は対称または非対称であってもよい。好ましい実施形態において、カルボニル含有化合物は、非対称ケトン、例えばメチルシクロプロピルケトンである。

【0068】

好ましい実施形態において、N-アルキル化反応は、N-H基を含有する化合物（例えば上記にて本明細書に記載された脱アルキル化生成物）とカルボニル含有化合物とを組み合わせることによって、第1の溶液を形成し、そして穏やかな還元剤を第1の溶液に添加することによって行われる。添加は、例えば滴下または少量ずつ行ってもよい。添加前に、還元剤を、追加のカルボニル含有化合物と合わせて第2の溶液を形成してもよい。さらに、追加の成分が第1または第2の溶液のいずれかに存在してもよい。こうした追加成分には、溶媒、塩基性アミン、例えば NEt_3 、および酸、例えば酢酸が含まれる。

【0069】

N-アルキル化反応は、ジアステレオマーの混合物であってもよいN-アルキル化生成物を提供し、反応は、優位には、還元剤の添加開始から3時間以内、または2時間以内、または1時間以内に実質的に完了する。この開示による好ましいN-アルキル化方法により、少なくとも60%、または少なくとも70%、または少なくとも80%、または少なくとも85%収率（使用されるN-H基を含有する化合物の量に基づいて計算される）にてN-アルキル化生成物を提供することができる。

【0070】

さらに、ジアステレオマーリッチなモルフィナンを形成するプロセスにおいて、N-アルキル化生成物を、精製工程にて精製する。精製工程は、混合物中のジアステレオマーを分離することによってジアステレオマーリッチなN-アルキル化生成物を提供できる。好ましい実施形態において、精製工程は、結晶化を含む。結晶化による精製は、分割剤を使用して所望のジアステレオマーを有する塩を形成することを含んでいてもよい。好ましい分割剤は、1-R-(+)-3-プロモカンファー-8-スルホン酸 (1-R-BCS) およびその塩（例えば、アンモニウム塩）である。ジアステレオマーリッチなN-アルキル化生成物の塩が結晶化され、単離された後、分割剤で形成された塩は、例えば希 NH_4OH を用いて遊離の塩基に変換されてもよい。さらに、結晶化からの母液は、さらに濃縮され、または別の方法で処理され（例えば再結晶化され）、ジアステレオマーリッチなN-アルキル化生成物の収率を増大させてもよい。

【0071】

好ましい実施形態において、精製工程は、大規模精製に好適である。また好ましい実施形態において、精製工程は、HPLCのようなクロマトグラフィー方法以外、およびその他の分別結晶化以外のものである。

【0072】

ジアステレオマーリッチなモルフィナンの収率はさらに、上述の精製方法において単離されなかったジアステレオマーをエピマー化することによって向上させてもよい。例えば、所望でないジアステレオマーは、高沸点溶媒中でこの化合物を加熱することによってエピマー化できる。好ましい実施形態において、所望のモルフィナン化合物のヒドロキシ保護された形態の酸の塩は、高沸点溶媒中に溶解され、所望でないジアステレオマーがエピマー化されてジアステレオマーの約50/50混合物を形成するまで還流加熱される。

【0073】

任意の高沸点溶媒を、エピマー化反応のために使用できる。溶媒、例えばジクロロエタン、ならびに極性溶媒、例えばDMF、シクロヘキサノン、エーテルなどが挙げられる。

【0074】

さらに、ジアステレオマーリッチなモルフィナンの形成プロセスにおいて、ヒドロキシル保護基を用いて保護された1つ以上のヒドロキシル基（上記の議論参照のこと）は、ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシル脱保護反応にて脱保護されてもよい。ヒドロキシル脱保護反応は、ヒドロキシル保護基を除去するためのいずれかの適切な方法であってもよい。好ましい方法において、ヒドロキシル脱保護反応は、保護されたヒドロキシル基を含む化合物の、溶媒（例えばアルコール、例えばメタノールなど）中での塩基（例えば、ナトリウム塩、例えばNaOHなど）との処理を含む。

【0075】

本明細書に記載される方法の好ましい実施形態において、ジアステレオマーリッチなモルフィナンは、大規模、例えば実験／研究室スケールではなく産業製造規模で調製されてもよい。例えば、本開示の方法に従うバッチタイプのプロセスは、少なくとも1g、または少なくとも5g、または少なくとも10g、または少なくとも100g、または少なくとも1kg、または少なくとも100kgのジアステレオマーリッチなモルフィナンのバッチ調製を可能にする。この方法は、3日以内、または2日以内、または1日以内である時間量においてこうした調製を可能にする。さらに、この方法は、約4つの反応工程にて、出発材料からジアステレオマーリッチなモルフィナンを調製できる。さらに、この方法は、約30%収率、または約25%収率にて、かつ少なくとも90%、または少なくとも95%、または少なくとも98%のジアステレオマーリッチで、本明細書に記載されるように、出発材料からジアステレオマーリッチなモルフィナンを調製できる。

10

【0076】

例えば、以下に与えられる実施例において、ジアステレオマーリッチなPPL-101は、4つの反応工程（すなわち、ヒドロキシル基の保護、N-脱アルキル化、N-アルキル化、ヒドロキシル基の脱保護）にて、モルヒネから37%の全体収率で調製される。

20

【0077】

本明細書に記載される反応のいずれもが、適切な溶媒中で行われてもよいことを理解する。さらに、エネルギーが必要とされる場合、こうしたエネルギーは、任意の適切な方法を介して送達されてもよい。例えば、エネルギーは、熱浴中へ浸すかまたはマイクロ波を用いる照射を介して送達されてもよい。

【0078】

本明細書に開示された方法はまた、所望の化合物の小規模調製にも好適であることが理解される。

【0079】

本明細書に記述されたすべての特許、特許出願および刊行物は、それらの全体が本明細書に参考として組み込まれる。しかし、明らかな定義を含有する特許、特許出願、または刊行物が参考として組み込まれる場合、これらの明らかな定義は、それらが見出される、組み込まれた特許、特許出願または刊行物に適用され、本願の残りの内容、特に本願の特許請求の範囲には適用されないことを理解すべきである。

30

【0080】

本発明はその好ましい特定の実施形態に関連させて記載されたが、前述の説明ならびに以下の実施例は、本発明の範囲を例示することを意図するものであり、限定することを意図するものではないことを理解すべきである。種々の変更が可能であり、本発明の範囲から逸脱することなく均等物により置換され得ること、さらには他の態様、利点および修正が、本発明が属する分野の当業者には明らかであることを当業者は理解する。

40

【実施例】

【0081】

スキーム1に示されるように、市販のモルヒネ（または遊離の塩基形態に変換されたモルヒネスルフェート）を、3.3当量の塩化ベンゾイルを用いてピリジン／ジクロロエタン中にて70℃に加熱することによって、ビス-3,6-安息香酸エステル3に変換する。

【0082】

得られたモルヒネ-3,6-ジベンゾエート（3）を、穏やかな酸化剤としてメチルアゾジカルボキシレートおよびジ-イソプロピルアゾジカルボキシレート（DIAD）を用

50

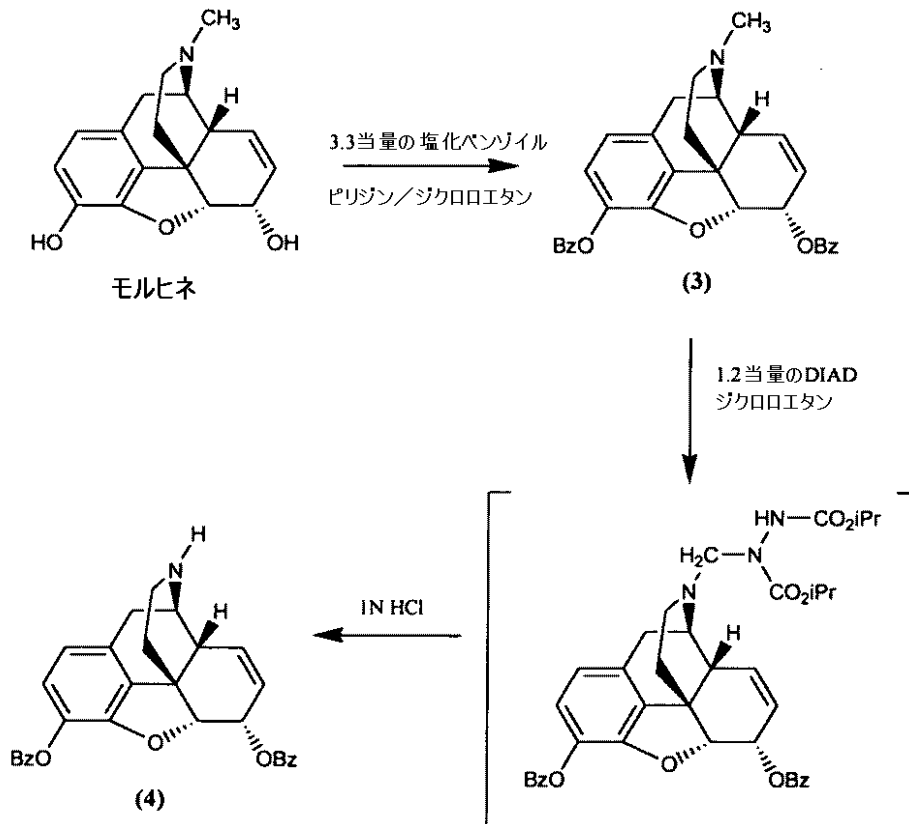
いて、N-脱メチル化工程に供し、N-メチルをアミナールに変換した。マイクロ波を用いてこのプロセスを促進させ、プロセス全体を3分以内に完了させた。

【0083】

THF中でのこのアミナールの1N HClへの簡便な曝露により、ほぼ定量的収率にて4の形成が完了した。モルヒネからノルモルヒネ-3,6-ジ安息香酸エステル(4)の全体収率は67%であった。

【0084】

【化8】



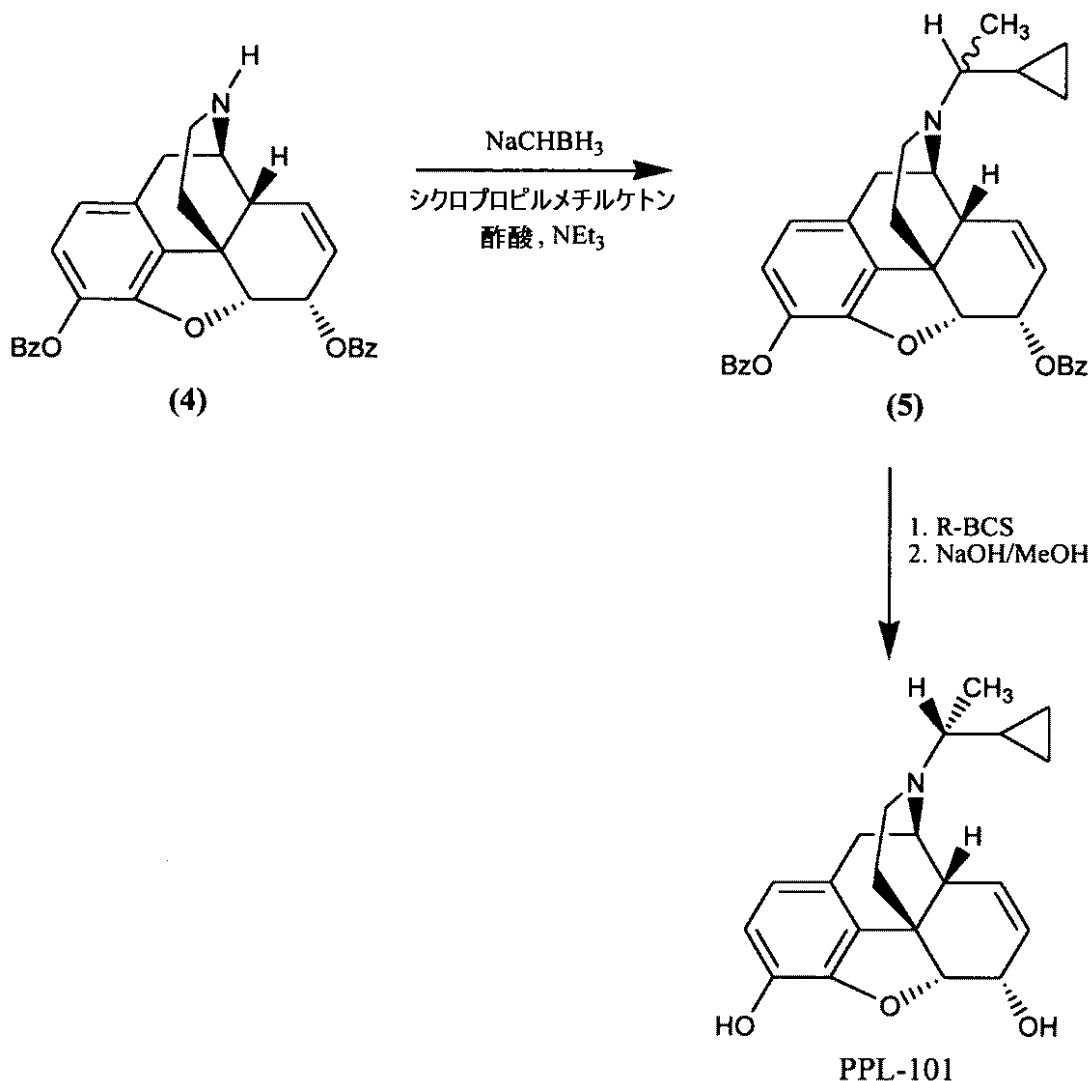
スキーム 1.

【0085】

スキーム2に示されるように、市販のメチルシクロプロピルケトン中のシアノ水素化ホウ素ナトリウムの4N溶液を調製した。次いで、70℃にて2当量のNEt₃および2当量の酢酸を有するメチルシクロプロピルケトン中の(4)の攪拌溶液を、4Nのシアノ水素化ホウ素ナトリウムの溶液を滴下して処理した；所望の生成物(5)は60分以内に形成された。後処理後、PPL-101の二安息香酸エステルおよびそのジアステレオマーを87%の収率にて回収した。

【0086】

【化 9】



10

20

30

スキーム 2.

【0087】

さらに精製することなく、ジアステレオマーの混合物 (5) である 5 (9.1 ミリモル) 4.99 g を、100 mL のイソプロパノールに溶解し、ジオキサン中 4 N の HCl で処理し pH = 4 にした。次いで、0.5 当量の 1-R-(+)-3-ブロモカンファー-8-スルホン酸アンモニウム塩 (R-BCS、4.4 ミリモル、1.43 g) を 60 °C の 5.0 mL の H₂O 中の溶液として、攪拌しながら一度に添加した。1 分後、微結晶が現れた。crop 1 は、ろ過により回収した：2.69 g、64% 収率 (50:50 比のジアステレオマーを想定)。液体の蒸発により、第 2 の crop を重量 1.78 g で得た。総重量：4.47 g、5.2 ミリモル、粗収率 = 114%。

40

【0088】

水中の (5) の 1-R-BCS 塩スラリーを希 NH₄OH により処理することにより、遊離塩基が放出され、それをエーテル中に抽出して、無色のガラスを得た、重量 = 2.27 g、92% 収率。メタノール中、NaOH でこの生成物を処理することにより、迅速にエステルを除去する。この溶液を、希 HCl を用いて pH 7 に調節し、PPL-101 をジクロロメタンを用いて水層から収率 95% で抽出する。NMR は、PPL-101 の正体を確認し、他のジアステレオマーが存在しなかったことを示すために使用した。

【0089】

PPL-101 の調製からの所望でない S-ジアステレオマーは、所望の R-エピマーである PPL-101 にエピマー化し、生成物の総収率をさらに改善する。故に、二安息

50

香酸ジエステルとしての、HCl 塩としての 100 mg の PPL-101 の S-ジアステレオマーは、TLC によって純粋な出発材料が PPL-101 の二安息香酸エステルの S-および R-ジアステレオマーの 2 つの等しい点であることが示されるまで、1, 2-ジクロロエタン中にて還流加熱した。このプロセスは、100 °C で封止された反応容器中で行うことができ、それが反応時間を 6 時間に短縮する。この後、異性体混合物を再び精製して、先に記載したような単一の所望の R-ジアステレオマーにし、その構造を NMR によって確認した。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/002875

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D489/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	G. K. COOPER ET AL.: "Synthesis of N-p-azidophenylethyl-7,8-dihydronormorphine and its 7,8-ditritio analogue. Potential opiate receptor photoaffinity labels" JOURNAL OF LABELLED COMPOUNDS, vol. 22, no. 11, 1985, pages 1201-1207, XP002542326 page 1202, formulae and table; page 1203, paragraph "Experimental" to page 1204, line 12	1-6
X	pages 1203, 1204, reaction (2) -> (3) -> (4) ----- -/--	29
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 August 2009		Date of mailing of the international search report 04/09/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hass, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/002875

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	M. GATES ET AL.: "Derivatives of the Thebaine Anion. 2. 5-Methylmorphine, 5-Methylcodeine, 5-Methylheroin, and Some Related Compounds" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 54, no. 4, 1989, pages 972-974, XP002542327 page 972, right-hand column, compounds 3 and 4; page 973, paragraph "5-Methylheroin"	1-6
A	US 4 218 454 A (BERKOWITZ DONALD A [US] ET AL) 19 August 1980 (1980-08-19) cited in the application examples I,III,VII	1-7
A	WO 91/18606 A (STANFORD RES INST INT [US]) 12 December 1991 (1991-12-12) page 15, scheme 1; examples 1-4	1-7
A	HOSZTAFI S ET AL: "Synthesis of N-demethyl-N-substituted dihydroisomorphine and dihydroisocodeine derivatives" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, TAYLOR & FRANCIS GROUP, PHILADELPHIA, PA, vol. 22, no. 12, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 1673-1682, XP008108845 ISSN: 0039-7911 pages 1674, 1675, formulae and tables, especially compound 1o; page 1680, last paragraph to page 1681, line 3 from the bottom	1-7
A	US 4 749 706 A (LAWSON JOHN A [US] ET AL) 7 June 1988 (1988-06-07) cited in the application columns 5, 6, scheme I; examples 2-4	1,12, 21-23, 25-27
A	E. L. MAY ET AL.: "Interesting Pharmacological Properties of the Optical Isomers of alpha-5,9-Diethyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 9, no. 6, 1966, pages 851-852, XP002542475 page 851, compound II; page 852, right-hand column, paragraph B	13,24, 28,34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/002875

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4218454	A	19-08-1980	NONE	
WO 9118606	A	12-12-1991	CA 2064465 A1	08-12-1991
			EP 0486671 A1	27-05-1992
			JP 5500822 T	18-02-1993
			US 5366979 A	22-11-1994
US 4749706	A	07-06-1988	CA 1313868 C	23-02-1993
			DE 3790166 C2	13-08-1998
			DE 3790166 T0	23-06-1988
			EP 0261148 A1	30-03-1988
			GB 2198435 A	15-06-1988
			JP 8005889 B	24-01-1996
			JP 63502825 T	20-10-1988
			NL 8720049 A	04-01-1988
			WO 8705903 A2	08-10-1987

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 ローソン, ジョン エー.
アメリカ合衆国 ユタ 84318, ハイド パーク, ダブリュー. 375 エヌ. 22
9