

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5824448号  
(P5824448)

(45) 発行日 平成27年11月25日(2015.11.25)

(24) 登録日 平成27年10月16日(2015.10.16)

(51) Int. Cl. F I  
**CO7D 489/02 (2006.01)** CO7D 489/02  
 CO7D 489/08 (2006.01) CO7D 489/08  
 CO7D 489/12 (2006.01) CO7D 489/12

請求項の数 21 (全 67 頁)

(21) 出願番号	特願2012-506298 (P2012-506298)	(73) 特許権者	510003140
(86) (22) 出願日	平成22年4月22日 (2010. 4. 22)		ブロック ユニバーシティ
(65) 公表番号	特表2012-524726 (P2012-524726A)		カナダ国、エル2エス 3エー1、オ
(43) 公表日	平成24年10月18日 (2012. 10. 18)		ンタリオ州、セント キャサリンズ、
(86) 国際出願番号	PCT/CA2010/000587		グレンリッジ アベニュー 500
(87) 国際公開番号	W02010/121369	(74) 代理人	100102978
(87) 国際公開日	平成22年10月28日 (2010. 10. 28)		弁理士 清水 初志
審査請求日	平成25年3月28日 (2013. 3. 28)	(74) 代理人	100102118
(31) 優先権主張番号	61/172, 521		弁理士 春名 雅夫
(32) 優先日	平成21年4月24日 (2009. 4. 24)	(74) 代理人	100160923
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山口 裕孝
前置審査		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		(74) 代理人	100142929
			弁理士 井上 隆一

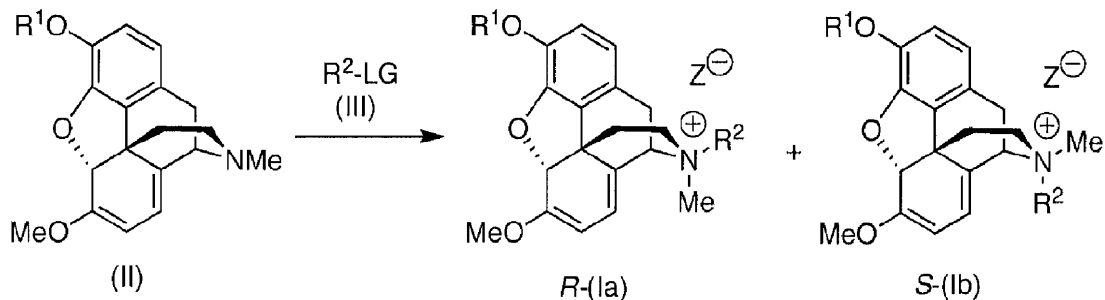
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 モルフィナンおよびモルフィノン化合物の調製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の段階を含む、式R- (Ia)、S- (Ib)、および(IV)の化合物を調製する方法：  
 (a) 式R- (Ia) およびS- (Ib) の化合物を生成する条件下で、式(II)の化合物を式(I  
 II)の化合物と反応させる段階：



式中、

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキルおよびPGから選択され；

R<sup>2</sup>はC<sub>2-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリール、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキル、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリル、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリール、S

10

20

(O)C<sub>1-6</sub>アルキル、S(O)C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、S(O)C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、S(O)C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリル、S(O)C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリール、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリル、およびS(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリールから選択され；

LGは脱離基であり；

PGは保護基であり；

Zは適切な対アニオンであり；かつ

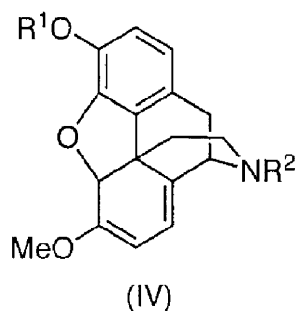
アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい；および

(b) 式R- (Ia) の化合物を単離する段階；および

(c) 式S- (Ib) の化合物、または

式R- (Ia) およびS- (Ib) の化合物の混合物

を、N-脱メチル化条件下で処理して式 (IV) の化合物を生成する段階；



式中、

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキルおよびPGから選択され；

R<sup>2</sup>はC<sub>2-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリール、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキル、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリル、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリール、S(O)C<sub>1-6</sub>アルキル、S(O)C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、S(O)C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、S(O)C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリル、S(O)C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリール、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキル、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、S(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリル、およびS(O)<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリールから選択され；

PGは保護基であり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

【請求項 2】

式R- (Ia) およびS- (Ib) の化合物を生成する条件が、式 (II) の化合物を適切な溶媒中、約40 から約200 の温度で、過剰量の式 (III) の化合物を加えて処理することを含む、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

式R- (Ia) およびS- (Ib) の化合物を生成する条件が、式 (II) の化合物を過剰量の式 (III) の化合物と、適切な溶媒中、約40 から約200 の温度で反応させ、次いで反応混合物を冷却し、適切な塩基で処理し、続いてさらなる量の式 (III) の化合物で処理し、約40 から約200 の温度に加熱して、最終反応混合物を得ることを含む、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

最終反応混合物を冷却し、ろ過して、ろ液および主な異性体としてR- (Ia) を含む生成物を提供する、請求項3記載の方法。

## 【請求項5】

る液を処理して、主な異性体としてS-異性体 (Ib) を含むさらなる生成物を沈澱させる、請求項4記載の方法。

## 【請求項6】

式 (II) の化合物を式 (III) の化合物と反応させるのに適した溶媒が、クロロホルム、ジクロロメタン (DCM)、N-メチルピロリドン (NMP)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルプロピリデン尿素 (DMPU)、ジメチルアセトアミド、モルホリン、ヘキサメチルホスホラミド (HMPA)、アルコール (例えば、メタノール、エタノール、1-オクタノール)、ニトロメタン、アセトン、ジオキサン、3-ブタノン、トルエン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ナフタレン、ジメチルベンズアミド、イオン性液体 (例えば、硝酸エチルアンモニウム、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウム (BMIM) 塩)、フルオラス相、ならびに任意の脂肪族、複素脂肪族、複素環式 (環サイズ3~10原子)、および炭素環式 (環サイズ3~10原子) 溶媒、ならびにそれらの混合物から選択される、請求項2~5のいずれか一項記載の方法。

10

## 【請求項7】

式 (II) の化合物を式 (III) の化合物と反応させるのに適した溶媒が、クロロホルム、N-メチル飽和複素環およびDMFから選択される、請求項6記載の方法。

## 【請求項8】

式 (II) の化合物と式 (III) の化合物との反応が、約40 から約200 の温度で、約1分から約48時間実施される、請求項1~7のいずれか一項記載の方法。

20

## 【請求項9】

式 (III) の化合物が、連続的に、または数回に分けて式 (II) の化合物に加えられる、請求項1~8のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項10】

式R- (Ia) 異性体の化合物が、再結晶化、クロマトグラフィ、分別沈澱および/または別のキラル分子による誘導体化を用いて単離される、請求項1~9のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項11】

式 (IV) の化合物を生成するためのN-脱メチル化条件が、式 (IV) の化合物を生成する条件下で、式S- (Ib) の化合物または式R- (Ia) およびS- (Ib) の化合物の混合物を適切な求核剤で処理することを含む、請求項1~9のいずれか一項記載の方法。

30

## 【請求項12】

適切な求核剤が、ハロゲン化物の塩、 $RS^-$ 、 $RSe^-$ 、 $R_2N^-$ 、 $R_2P^-$ 、 $RC(O)O^-$  もしくは  $RC(O)S^-$  であるか、または  $R_3N$  であり、ここでRは任意の適切な脂肪族、複素脂肪族、脂環式、複素環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または無機硫黄、セレン、リンもしくは窒素の塩である、請求項11記載の方法。

## 【請求項13】

適切な求核剤がチオラート求核剤である、請求項12記載の方法。

## 【請求項14】

チオラート求核剤が  $C_{1-20}$  アルキル  $S^-$  もしくは  $C_{6-18}$  アリール  $S^-$  の塩、または無機チオラート塩である、請求項13記載の方法。

40

## 【請求項15】

式 (IV) の化合物を生成するためのN-脱メチル化条件が、約40 から約150 の温度の適切な溶媒をさらに含む、請求項11~14のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項16】

式R- (Ia)、S- (Ib)、(II) および (IV) の化合物における  $R^1$  が水素、メチルおよび  $-C(O)-C_{1-4}$  アルキルから選択される、請求項1~15のいずれか一項記載の方法。

## 【請求項17】

式R- (Ia)、S- (Ib)、(III) および (IV) の化合物における  $R^2$  が、 $C_{2-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキレン  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルキレン  $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-4}$  アルキレン  $C_{3-6}$

50

ヘテロシクリルおよびC<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>ヘテロアリールから選択される、請求項1~16のいずれか一項記載の方法。

【請求項18】

R<sup>3</sup>がC<sub>1-4</sub>アルキレンC<sub>3-6</sub>シクロアルキルである、請求項17記載の方法。

【請求項19】

R<sup>3</sup>がCH<sub>2</sub>シクロプロピルまたはCH<sub>2</sub>シクロブチルである、請求項18記載の方法。

【請求項20】

式R-(1a)およびS-(1b)の化合物におけるZがハロゲン、メシラート、トシラートまたはプロシラートである、請求項1~19のいずれか一項記載の方法。

【請求項21】

Zが臭素である、請求項20記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

出願の分野

本出願は、ナルトレキソン、R-メチルナルトレキソン、ブプレノルフィン、ナルブフォンおよびナルブフィンなどのモルフィナンおよびモルフィノン化合物を含む、様々なオピオイド鎮痛薬を調製するための方法および中間体を目的とする。

【背景技術】

【0002】

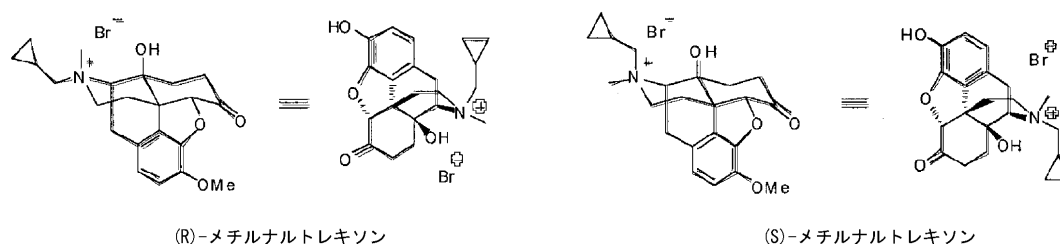
出願の背景

オピオイド鎮痛薬は、重度の疼痛を有する患者にとって優れた治療であることが多い。その有益な鎮痛作用に加えて、オピオイドは耽溺、便秘、悪心および呼吸抑制などの望まれない副作用を誘導する。一般に投与される薬物は、アヘンまたはケシの茎から単離される天然オピエート、モルフィンおよびコデイン、ならびにオキシコドンおよびブプレノルフィンなどのテバインから誘導される半合成オピオイドである。強力な生物反応はヒト体内の特定のオピオイド受容体に対するそれらのアゴニスト作用によって引き起こされる。これとは対照的に、オピオイド依存患者の速やかな解毒に用いられるナルトレキソンおよびメチルナルトレキソンは、オピオイドアンタゴニストの例である。

【0003】

Goldbergら、ならびに最近になってCantrellらは、ナルトレキソンからのヨウ化メチルまたは臭化メチルなどの適切なメチル化試薬によるメチルナルトレキシンの合成を報告した。[Goldbergら、US 4176186号およびCantrellら、国際公開公報第2004/043964号参照]。四級化モルフィナルカロイドは2つのジアステレオマーとして出現する(四級化窒素がさらなるキラル中心となる)が、いずれのグループも可能なジアステレオマー塩については言及がないままで、単一の異性体を報告した。2006年に、(R)-および(S)-メチルナルトレキシンの最初の2つの「ジアステレオ選択的」合成が報告された。(R)-メチルナルトレキソン(1)および(S)-メチルナルトレキソン(2)の構造をスキーム1に示す。

スキーム1



【0004】

ナルトレキシンの臭化メチルとの反応により、主に(R)-メチルナルトレキソンが得られ [Doshan, H. D.; Perez, J. 国際公開公報第2006/127899号参照]、おそらくはCantrell およびGoldbergによって報告されたものと同じ化合物であった。Wangら [国際公開公報第

10

20

30

40

50

2008/109156号]は、ナルトレキソンを無水非プロトン性双極性溶媒中、C-3-水酸化物のメチル化を抑制するために0.01~0.25当量のHBr(ナルトレキソンに対して)存在下で反応させることにより、さらに改善された方法を開発した。同じ出願中で、まずC-3-水酸化物をアセチル基で保護し、アセチルナルトレキソンをN-メチル-2-ピロリドン(NMP)中臭化メチルで四級化し、次いでC-3-アセチル基を除去して粗製(R)-メチルナルトレキソン臭化物(MNTX)をモル収率83~87%で得ることにより、さらなる改善が達成された。

【0005】

Diubalaは、まず3-Oの位置をベンジル基で保護し、ベンジル保護ナルトレキソンを硫酸ジメチルと反応させ、続いて得られたメチルナルトレキソンメチル硫酸塩を両性イオンに変換し、次いで3-O-ベンジル保護基を除去し、同時にHBr水溶液の添加によりメチルナルトレキソン臭化物を沈澱させて、ここでも主に(R)-メチルナルトレキソンを得ることにより、ナルトレキシソンのナルトレキソン臭化物への変換を報告した[Diubala、国際公開公報第2008/034973号、US 2008/0214817号参照]。オキシモルフォンへの臭化シクロプロピルメチレンの添加により(S)-異性体を得られた[Wagoner, H.; ら、国際公開公報第2006/127898号参照]。驚くことではなく、メチルナルトレキシソンの(S)-異性体は文献中で以前に報告されたものとは異なる活性を示した。これらの知見はBianchettiらに一致しており、彼らはレバロルファン、ナロルフィンおよびナロキソンから誘導される四級オピオイドアンタゴニストの3対のジアステレオマーのインピボならびにインピトロ活性を試験した。[Bianchetti, A. et al., Life Sciences 1983, 33(Suppl.1), 415-418]。アルキル化モルフィン誘導体のメチル化によって調製したジアステレオマーだけが、アンタゴニスト活性を示した。

【0006】

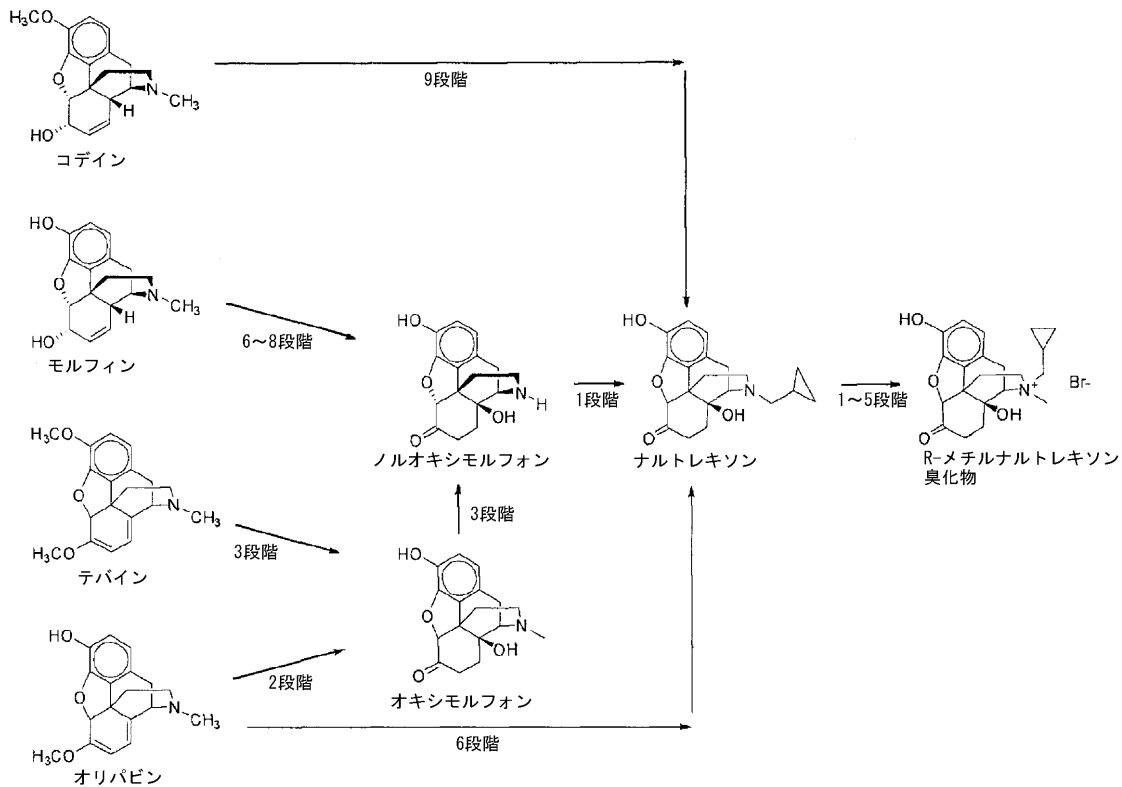
Goldbergら、Cantrellら、DoshanおよびPerez、Wangら、ならびにDiubalaのメチルナルトレキソンを調製する先行技術の方法はすべて、ナルトレキソンから出発している。生物学的に入手可能な原料(モルフィン、コデイン、テバインおよびオリパビン)からナルトレキソンを得るいくつかの可能な経路があり(スキーム2参照)、すべての可能な経路は中間体または最終生成物の精製は含めず、最低でも6つの化学変換を必要とする。さらに、薬物原体の品質条件を満たすための中間体および/または最終生成物の精製を含めると、それぞれの場合に生物学的に入手可能な原料に対する最終生成物のモル収率は30%未満に低下する。生物学的原料を生成するケシの栽培は厳密に管理されており、それらの供給を制限している。比較的高い原料の費用および化学変換それぞれの製造費用が、最終生成物の費用にかかってくる。

スキーム2

10

20

30



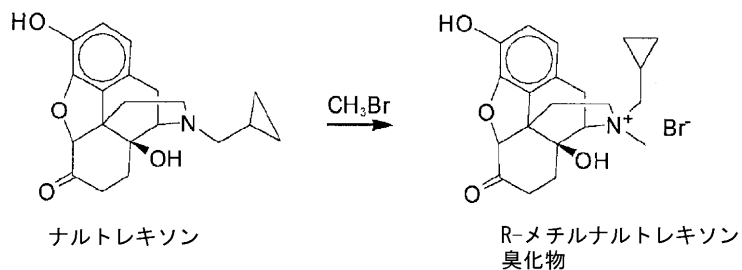
## 【 0 0 0 7 】

これらの経路それぞれの共通の特徴は、ある時点で、生物学的原料それぞれに共通のN-17メチル基を除去し、シクロプロピルメチル基を付加し、最終段階でメチル基を再度付加することである。前述のとおり、ハロゲン化シクロプロピルメチルによる窒素の四級化（例えば、オキシモルフォンにおいて）は、窒素における望ましくないS配置を生じる。

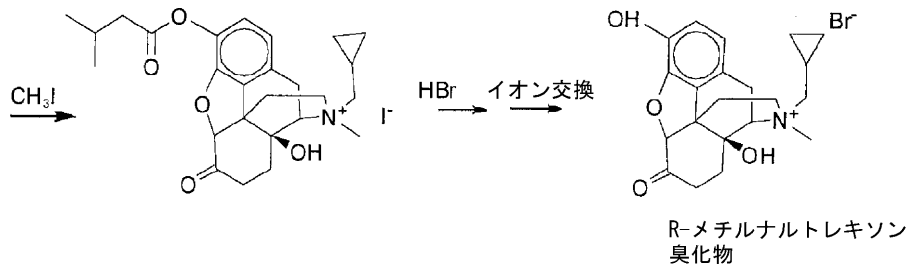
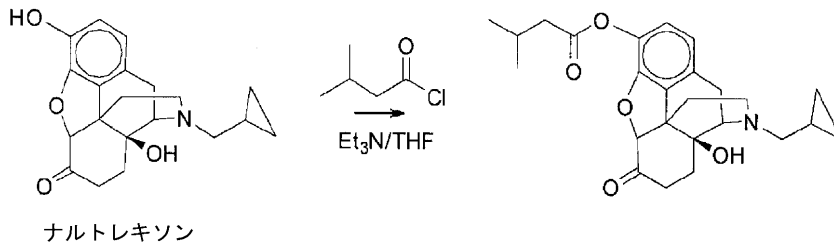
## 【 0 0 0 8 】

ナルトレキシソンのメチルナルトレキシソン臭化物への変換についてさえ、化学変換段階の数は1段階（Cantrellら、スキーム3）から4段階（DoshanおよびPerez；スキーム4）や5段階（Dlubala、スキーム5）までの範囲がある。ごく最近の出願において、Wangら〔国際公開公報第2008/109156号〕は、以前のCantrellの1段階法では純度約90%のメチルナルトレキシソン臭化物がモル収率60%で得られるが、これは純粋なメチルナルトレキシソン臭化物を得るために3段階の精製を必要とすることを指摘した。Wangらは1ポット手順を開発し、これは3つの化学変換を含み（スキーム6）、メチルナルトレキシソンを良好な収率で提供する（未精製で83～87%、精製後に71%）。

## スキーム3

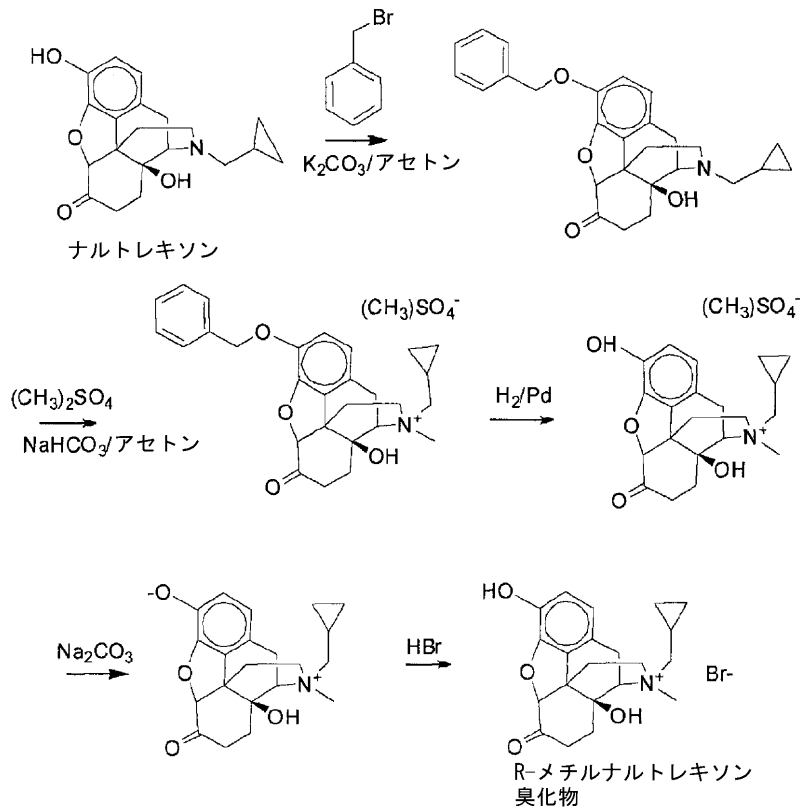


## スキーム4



10

## スキーム5

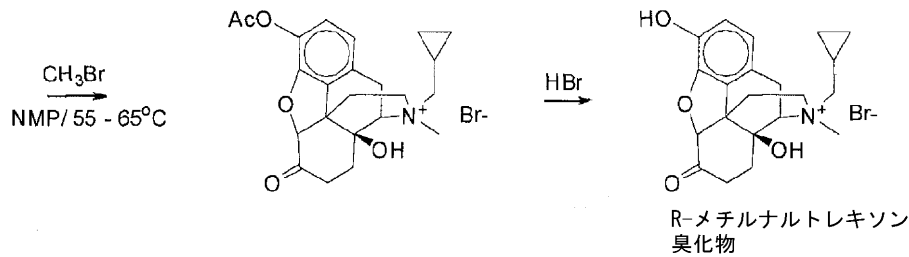
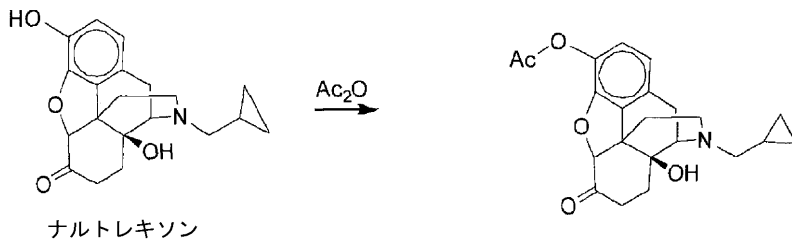


20

30

40

## スキーム6



10

## 【 0 0 0 9 】

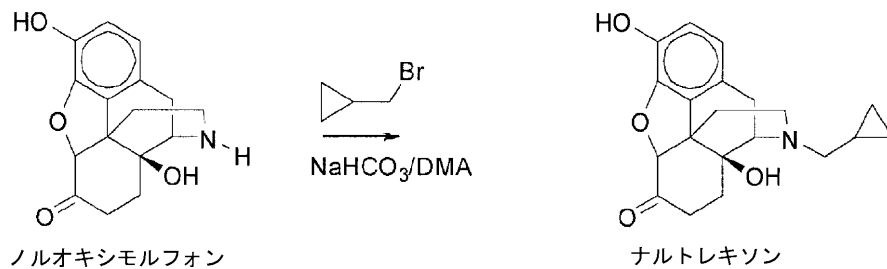
生物学的原料からの最短の経路は最低で7つの化学変換を必要とするが、生物学的原料をナルトレキソンを介してメチルナルトレキソンに変換するための最も効率的な方法は最低で9つの化学変換を必要とする。

## 【 0 0 1 0 】

20

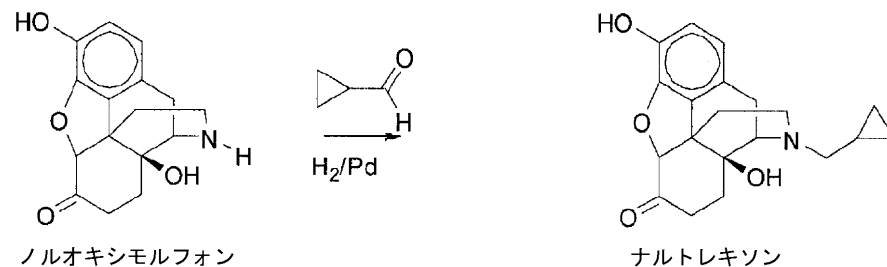
ナルトレキソン合成の代表例をスキーム7~8に示す。スキーム7は、ナルトレキソン製造の一般的な商業的経路は、ジメチルアセトミド中、臭化シクロプロピルメチルおよび炭酸水素ナトリウム存在下、65~69 で6時間の、ノルオキシモルフォンのアルキル化であり、ナルトレキソンが収率88.6%で得られることを示している [Dlubala ; US 2008/02148 17 A1号]。ナルトレキソンは、シクロプロピルカルボキシアリドを用いての還元的アルキル化によりノルオキシモルフォンから製造してもよい [Goodwinら、国際公開公報第2006/035195号 ; スキーム8]。塩酸塩として単離したナルトレキシソンの収率は74~83%の範囲であった。

## スキーム7



30

## スキーム8



40

## 【 0 0 1 1 】

次いで、ノルオキシモルフォンを、モルフィンから6段階で [Wallace、US 5112975号]、またはKavka [US 4639520号] に記載の手順によりテバインからオキシモルフォンを介

50

して6段階で調製してもよい。オキシモルフォンはオリパビンから、Wangら、2008118654/WO-A1、Dungら、国際公開公報第2008072018号またはHuang、国際公開公報第2008048711号および国際公開公報第2008048957号によって記載された手順を用いて調製してもよい。

【0012】

Huangら、[米国特許第5869669号、第6008354号および第6013796号]は、7から9の化学的段階でのナルトレキソンのモルフィンおよびコデインからの合成を記載している。その後の出願において、Huang、[US 20080125592号。Penickに譲渡]は、3単位操作に合わされた6の化学的段階でのナルトレキソンのオリパビンからの合成を記載している。

【0013】

生物学的に入手可能な原料の低い全変換および化学変換の数に加えて、薬物原体中の関連物質に関するICHガイドラインによって規定された値(0.15%以下)以下のレベルを含む生成物を得るために、メチルナルトレキソン臭化物の所望のR-異性体からS-異性体の最後の痕跡を分離する問題が残っている。スキーム6に概略を示すDoshanによって記載された調製では、94.4%のR-MNTXおよび4.7%のS-MNTXを含む粗生成物が得られる。メタノールからの最初の再結晶化の後、生成物は98.0%のR-MNTXおよび1.5%のS-MNTXを含んでいた。二回目の再結晶化の後、生成物は98.3%のR-MNTXおよび1.2%のS-MNTXを含んでいた。これに基づき、0.15%未満のS-MNTXを含む生成物を得るには、複数回の再結晶化と同時にR-MNTXの損失が必須と考えられる。

【0014】

Wangらの手順では、1.25~1.47%のS-メチルナルトレキソンジアステレオマー、および0.49~0.60%の未反応のナルトレキソンを含む粗製メチルナルトレキソンが得られ、精製後に0.30~0.40%のS-メチルナルトレキソンジアステレオマー、および0.08~0.15%の未反応のナルトレキソンを含むメチルナルトレキソンが得られる。

【0015】

文献中のほとんどのブプレノルフィンの調製は、テバインもしくはオリパビン、またはその保護誘導体とメチルビニルケトンとの間の[4+2]付加環化反応と、続く還元を含む。C-7ペンダント基に適切なアルキル基を導入するためにグリニャール反応が典型的に用いられ、N-シクロプロピルメチレン基の導入は典型的に合成の後半で脱メチル化-再アルキル化反応順序を用いて実施する。ブプレノルフィンのそのような調製の代表例は、Zhongら[US 7,119,100号]、Manninoら[US 2008/0312441号]、Bentleyら[GB 1136214、US 3,433,791号]、Huangら[US 2008/0125592号]およびZhangら[Yiyao Gongye, Vol 2, 6-8, 1983]である。

【発明の概要】

【0016】

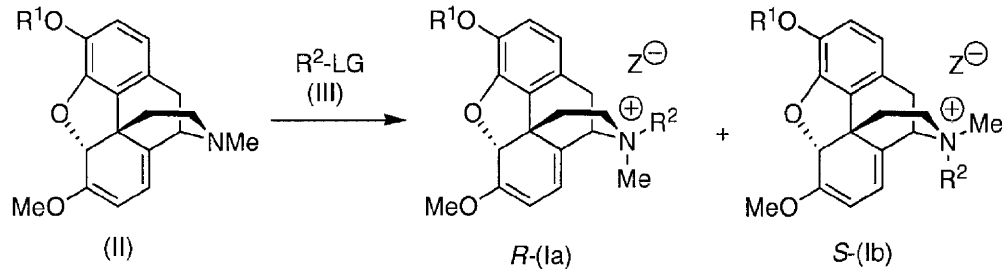
出願の概要

ナルトレキソン、R-メチルナルトレキソン、ブプレノルフィン、ナルブフォンおよびナルブフィンを含むが、それらに限定されるわけではない、モルフィナンおよびモルフィノン化合物の合成のために、新しい方法を開発した。この方法は、オリパビンまたはテバインをN-置換して、対応する(R)-および(S)-N-置換誘導体の混合物を提供することを含む。望ましいR-異性体を、沈澱、再結晶化またはクロマトグラフィなどの公知の方法を用いて実質的に純粋な形で単離し、例えば、R-メチルナルトレキソンまたはR-メチルブフェノンに変換する。S-異性体ならびにR-およびS-異性体の混合物を含む、残留する副生成物を脱メチル化し、得られるN-置換ノルオリパビンまたはその類縁体を、ナルトレキソン、R-メチルナルトレキソン、ブプレノルフィン、ナルブフォンおよびナルブフィンを含むが、それらに限定されるわけではない、モルフィナンおよびモルフィノン化合物に変換する。当然のことながら、この後者の一連の反応は、出発原料としてR-異性体を用いて実施することもできよう。R-異性体からのR-メチルナルトレキソンの調製は、好都合なことにナルトレキソンの立体選択的メチル化に関連する問題に悩まされることがない。N-脱メチル化経路は、最初のN-置換反応からの副生成物を都合よく利用して、廃棄物を減らし、モルフィナンおよびモルフィノン化合物の合成における全工程の効率を高める方法である。

## 【 0 0 1 7 】

したがって、本出願は、以下の段階を含む、モルフィナンおよびモルフィノン化合物の合成において有用な中間体を調製する方法を含む：

(a) 式R-(Ia)およびS-(Ib)の化合物を生成する条件下で、式(II)の化合物を式(I)の化合物と反応させる段階：



10

式中、

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキルおよびPGから選択され；

R<sup>2</sup>はR<sup>3</sup>、C(O)R<sup>3</sup>、S(O)R<sup>3</sup>およびSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>から選択され；

R<sup>3</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリルおよびC<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリールから選択され；

LGは脱離基であり；

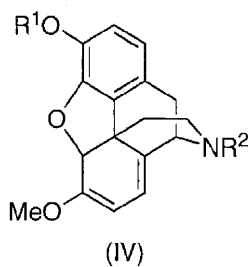
20

PGは保護基であり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい；および

(b) 任意に、式R-(Ia)の化合物を単離する段階；および

(c) 任意に、式S-(Ib)の化合物、式R-(Ia)の化合物または式R-(Ia)およびS-(Ib)の化合物の混合物を、N-脱メチル化条件下で処理して式(IV)の化合物を生成する段階：



30

式中、

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキルおよびPGから選択され；

R<sup>2</sup>はR<sup>3</sup>、C(O)R<sup>3</sup>、S(O)R<sup>3</sup>およびSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>から選択され；

R<sup>3</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリルおよびC<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリールから選択され；

40

LGは脱離基であり；

PGは保護基であり；

Zは適切な対アニオンであり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

## 【 0 0 1 8 】

前述の方法は、いくつかのモルフィノンおよびモルフィナンの調製における出発原料として有用な中間体、すなわち式R-(Ia)、S-(Ib)および(IV)の化合物を提供する。好都合なことに、この方法はモルフィノンおよびモルフィナンの調製の早期に実施し、一般

50

にN-17窒素で望まれないS配置を主生成物として提供する、シクロアルキルメチレートなどのより大きいアルキル化剤を用いての、N-17窒素の四級化の段階を回避する。本出願の方法において、必要があれば、四級化段階をより後期に行い、望まれるR配置を主生成物として提供する、より小さいメチル化試薬で行う。

【0019】

本出願の一つの態様において、式R-(1a)もしくはS-(1b)の化合物、またはそれらの混合物を、R-メチルナルトレキソン、S-メチルナルトレキソンもしくはそれらの混合物またはその類縁体の調製において用いる。この態様において、式R-(1a)および/またはS-(1b)の化合物を、一重項酸素の供給源と反応させて新規エンドペルオキシド中間体を生成するか、または過酸と反応させて14-ヒドロキシモルフィノン誘導体を生成し、これら

10

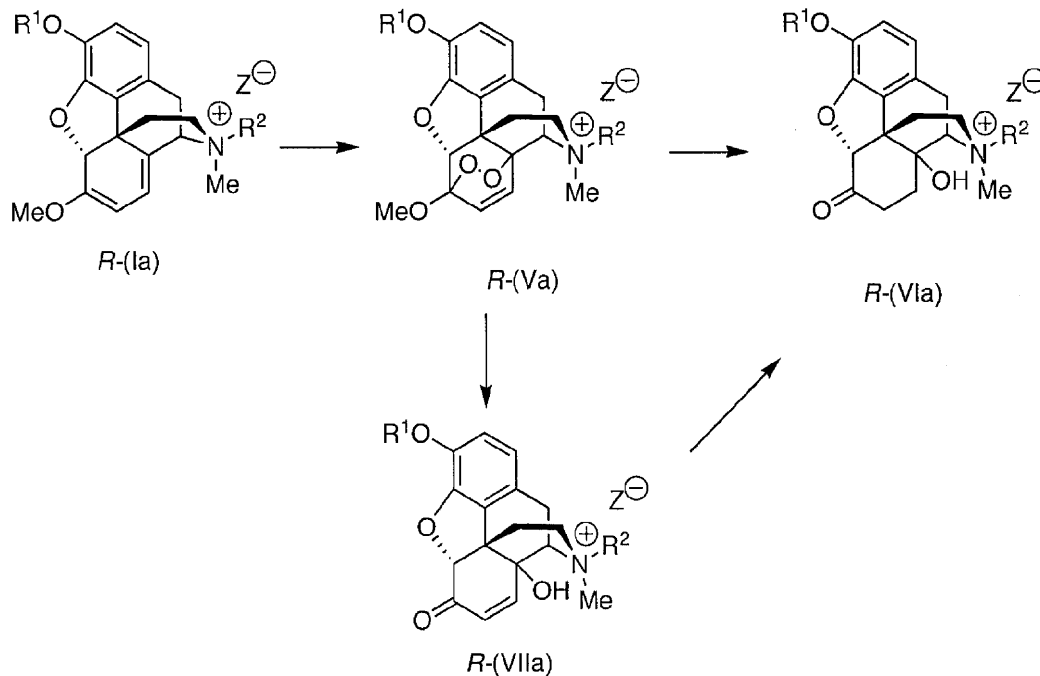
【0020】

したがって、本出願は、以下の段階を含む、式(VIa)のR-メチルナルトレキソンまたはその類縁体を調製する方法も含む：

(a) 式R-(Va)の化合物を生成する条件下で、式R-(1a)の化合物を一重項酸素の供給源と反応させる段階；および

(b) 式R-(VIa)の化合物を生成する条件下で式R-(Va)の化合物を還元するか、または式R-(VIIa)の化合物を生成する条件下で式R-(Va)の化合物を還元して続いて式R-(VIa)の化合物を生成する条件下で式R-(VIIa)の化合物を還元する段階；

20



30

式中、

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキルおよびPGから選択され；

R<sup>2</sup>はR<sup>3</sup>、C(O)R<sup>3</sup>、S(O)R<sup>3</sup>およびSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>から選択され；

R<sup>3</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリアル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリルおよびC<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリアルから選択され；

PGは保護基であり；

Zは適切な対アニオンであり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリアルはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

40

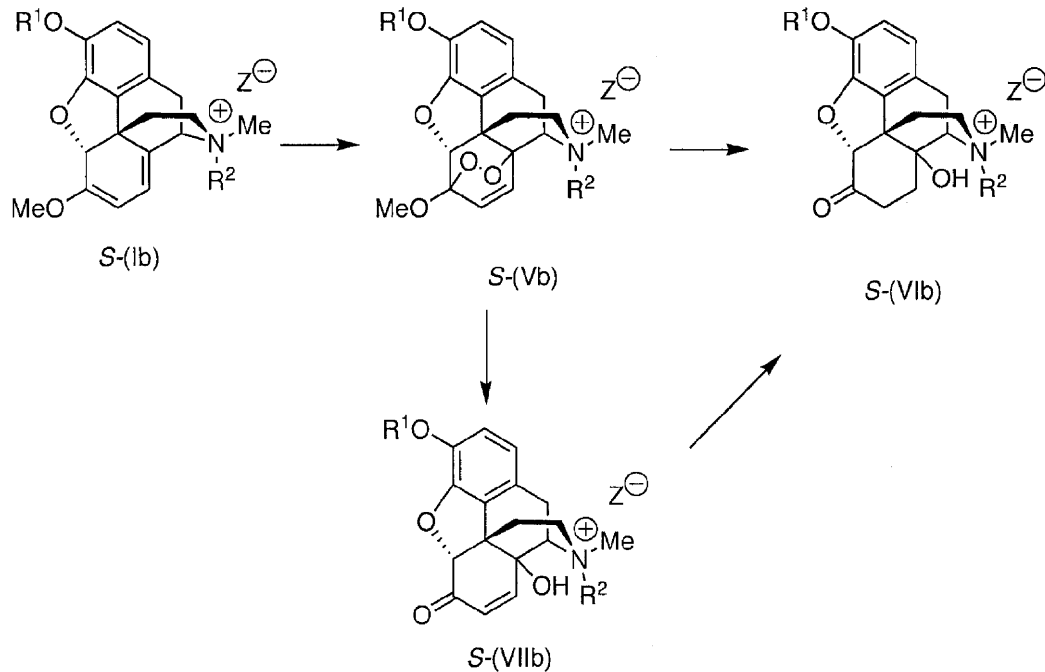
【0021】

50

本出願は、以下の段階を含む、式S-(VIb)のS-メチルナルトレキソンまたはその類縁体を調製する方法も含む：

(a) 式S-(Vb)の化合物を生成する条件下で、式S-(Ib)の化合物を一重項酸素の供給源と反応させる段階；および

(b) 式S-(VIb)の化合物を生成する条件下で式S-(Vb)の化合物を還元するか、または式S-(VIIb)の化合物を生成する条件下で式S-(Vb)の化合物を還元して続いて式S-(VIb)の化合物を生成する条件下で式S-(VIIb)の化合物を還元する段階；



式中、

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキルおよびPGから選択され；

R<sup>2</sup>はR<sup>3</sup>、C(O)R<sup>3</sup>、S(O)R<sup>3</sup>およびSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>から選択され；

R<sup>3</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリアル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリルおよびC<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリアルから選択され；

PGは保護基であり；

Zは適切な対アニオンであり；かつ

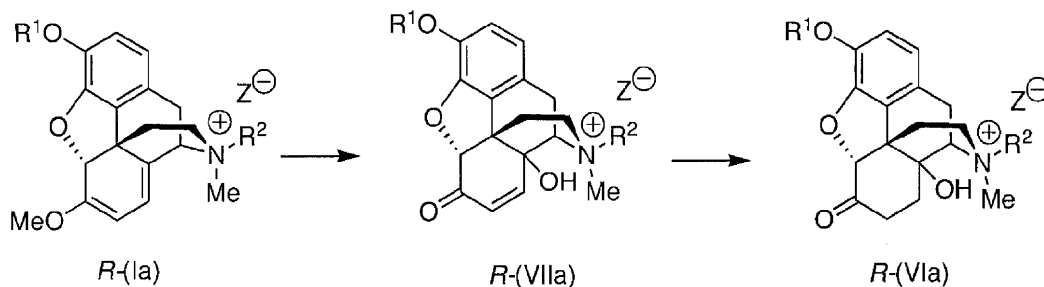
アルキル、アルキレンおよびアリアルはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

【0022】

本出願は、以下の段階を含む、式R-(VIa)のR-メチルナルトレキソンまたはその類縁体を調製する方法も含む：

(a) 式R-(VIIa)の化合物を生成する条件下で、式R-(Ia)の化合物を過酸と反応させる段階；および

(b) 式R-(VIa)の化合物を生成する条件下で、式R-(VIIa)の化合物を還元する段階；



10

20

30

40

50

式中、

$R^1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキルおよびPGから選択され；

$R^2$ は $R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、 $S(O)R^3$ および $SO_2R^3$ から選択され；

$R^3$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-8}$ ヘテロシクリルおよび $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-10}$ ヘテロアリールから選択され；

PGは保護基であり；

Zは適切な対アニオンであり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

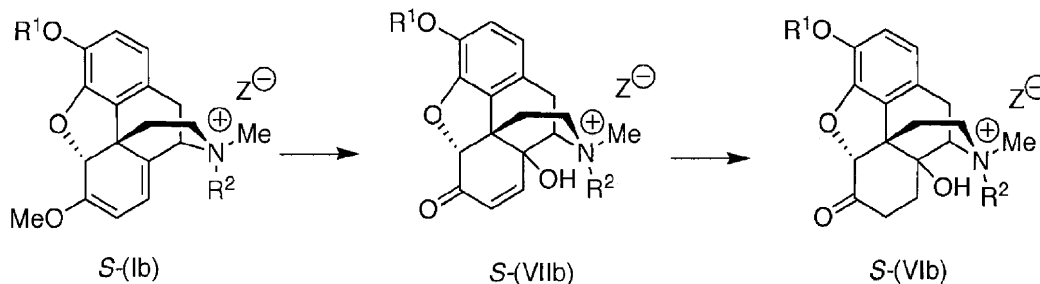
10

【0023】

本出願は、以下の段階を含む、式S-(VIb)のS-メチルナルトレキソンまたはその類縁体を調製する方法も含む：

(a) 式S-(VIIb)の化合物を生成する条件下で、式S-(Ib)の化合物を過酸と反応させる段階；および

(b) 式S-(VIb)の化合物を生成する条件下で、式S-(VIIb)の化合物を還元する段階；



20

式中、

$R^1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキルおよびPGから選択され；

$R^2$ は $R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、 $S(O)R^3$ および $SO_2R^3$ から選択され；

$R^3$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-8}$ ヘテロシクリルおよび $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-10}$ ヘテロアリールから選択され；

30

PGは保護基であり；

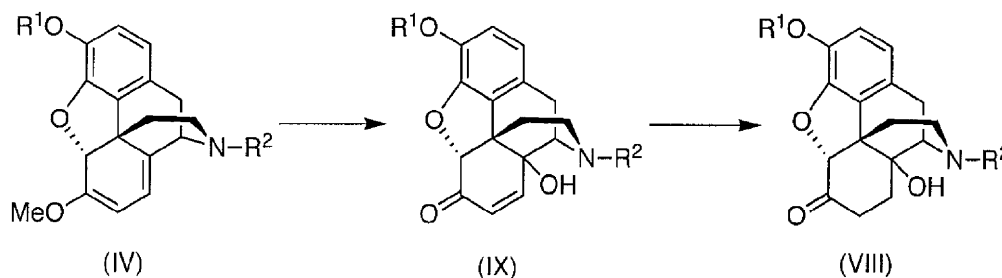
Zは適切な対アニオンであり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

【0024】

本出願のさらなる態様において、式(VI)の化合物をモルフィノンおよびモルフィナン、例えば、ナルトレキソン、R-メチルナルトレキソン、ナルプフィン、ナルプフォンおよびブプレノルフィン、ならびにその類縁体であるが、それらに限定して、変換する。したがって、さらなる態様において、本出願は式(VIII)の化合物の合成法であって、式(IX)の化合物を生成する条件下で式(IV)の化合物を一重項酸素の供給源または過酸と反応させ、式(VIII)の化合物を生成する条件下で式(IX)を還元する段階を含む方法を含む；

40



50

式中、

$R^1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキルおよびPGから選択され；

$R^2$ は $R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、 $S(O)R^3$ および $SO_2R^3$ から選択され；

$R^3$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-8}$ ヘテロシクリルおよび $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-10}$ ヘテロアリールから選択され；

PGは保護基であり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

【0025】

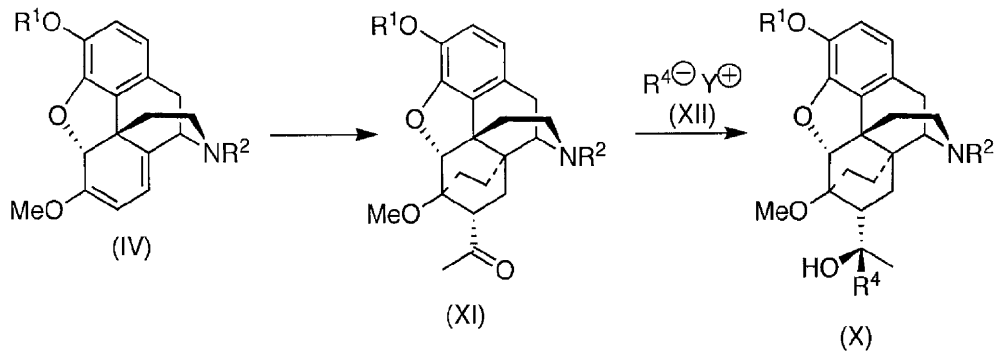
式(VIII)の化合物のメチル化は、 $R$ -メチルナルブオンを含む、メチルナルトレキソンおよびその類縁体を主として $R$ -配置で提供する。

【0026】

本出願の別の態様において、式(IV)の化合物をブプレノルフィンまたはその類縁体の調製において用いる。この態様において、[4+2]付加環化条件下で式(IV)の化合物をメチルビニルケトンと反応させ、続いて二重結合を還元し、 $C-7$ ペンダント基に、例えば、グリニャール試薬を用いてアルキル基を導入し、必要があれば任意の保護基を除去して、ブプレノルフィンまたはその類縁体を提供する。

【0027】

したがって、本出願はブプレノルフィンおよびその類縁体を含む式(X)の化合物を調製する方法であって、付加環化反応条件下で式(IV)の化合物をメチルビニルケトンと反応させ、続いて式(XI)の化合物を生成する条件下で還元し、これを次いで式(X)の化合物を生成する条件下で式(XII)の試薬と反応させる段階を含む方法を含む：



$R^1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C(O)C_{1-6}$ アルキルならびにPGから選択され；

$R^2$ は $R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、 $S(O)R^3$ および $SO_2R^3$ から選択され；

$R^3$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-8}$ ヘテロシクリルおよび $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-10}$ ヘテロアリールから選択され；

$R^4$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $C_{6-10}$ アリールから選択され；

Yは適切な対カチオンであり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

【0028】

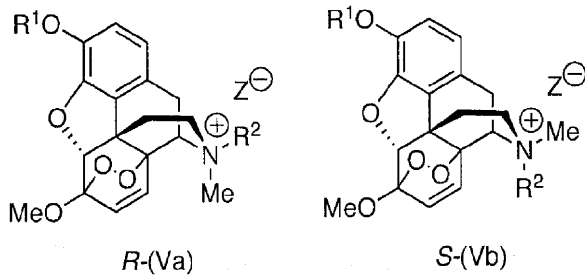
本出願の別の態様において、式R-(Va)もしくはS-(Vb)の化合物、またはそれらの混合物が含まれる：

10

20

30

40



式中、

$R^1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキルおよびPGから選択され；

$R^2$ は $R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、 $S(O)R^3$ および $SO_2R^3$ から選択され；

$R^3$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-8}$ ヘテロシクリルおよび $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-10}$ ヘテロアリールから選択され；

PGは保護基であり；

Zは適切な対アニオンであり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

【0029】

本出願のさらなる態様において、上で定義したとおり、式R-(Ia)のR異性体の式S-(Ib)のS-異性体に対する比を高める方法であって、式(I)のR-異性体および式(I)のS-異性体を含む混合物を約100 から約130 で加熱してS-異性体を選択的に分解する段階、および冷却して冷却混合物を提供する段階、および冷却混合物をアルミナカラムを通過させてS-異性体の分解生成物を選択的に吸収する段階、およびR-異性体を多く含む混合物を含むカラム溶出物を回収する段階を含む方法が含まれる。

【0030】

本出願は、メチルナルトレキソンのR-およびS-異性体の混合物を分離する方法であって、混合物をHPLCまたはSMBクロマトグラフィにかける段階を含む方法も含む。

【0031】

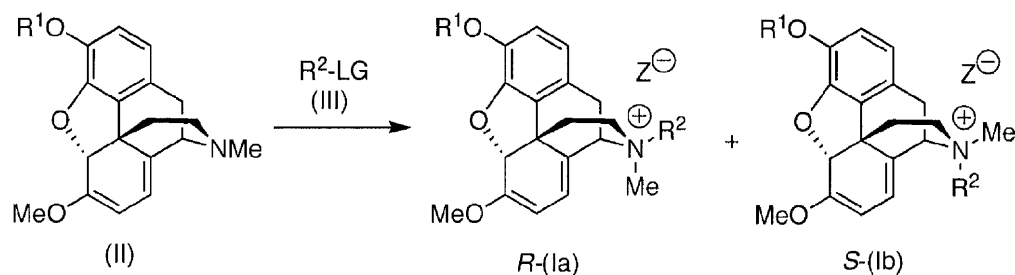
本出願は、メチルナルトレキソン塩化物のR-およびS-異性体の混合物を分離する方法であって、メチルナルトレキソン塩化物を両性イオンに変換する段階、およびR-およびS-両性イオンの混合物をHPLCまたはSMBクロマトグラフィで分離する段階、および分離した両性イオンを臭化水素酸の添加により臭化物塩に変換する段階を含む方法も含む。

【0032】

[本発明1001]

以下の段階を含む、モルフィナンおよびモルフィノン化合物の合成において有用な中間体を調製する方法：

(a) 式R-(Ia)およびS-(Ib)の化合物を生成する条件下で、式(II)の化合物を式(III)の化合物と反応させる段階：



式中、

$R^1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキルおよびPGから選択され；

$R^2$ は $R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、 $S(O)R^3$ および $SO_2R^3$ から選択され；

10

20

30

40

50

R<sup>3</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリルおよびC<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリールから選択され；

LGは脱離基であり；

PGは保護基であり；

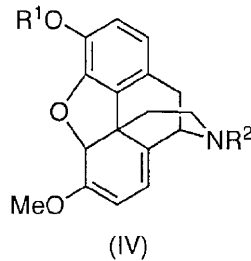
Zは適切な対アニオンであり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい；および

(b) 任意に、式R- (Ia) の化合物を単離する段階；および

(c) 任意に、式S- (Ib) の化合物、式R- (Ia) の化合物または式R- (Ia) およびS- (Ib) の化合物の混合物をN-脱メチル化条件下で処理して式(IV)の化合物を生成する段階；

10



式中、

20

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキルおよびPGから選択され；

R<sup>2</sup>はR<sup>3</sup>、C(O)R<sup>3</sup>、S(O)R<sup>3</sup>およびSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>から選択され；

R<sup>3</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリルおよびC<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリールから選択され；

LGは脱離基であり；

PGは保護基であり；

Zは適切な対アニオンであり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

30

[本発明1002]

式R- (Ia) およびS- (Ib) の化合物を生成する条件が、式(II)の化合物を適切な溶媒中、約40 から約200 の温度で、過剰量の式(III)の化合物を加えて処理することを含む、本発明1001の方法。

[本発明1003]

式R- (Ia) およびS- (Ib) の化合物を生成する条件が、式(II)の化合物を過剰量の式(III)の化合物と、適切な溶媒中、約40 から約200 の温度で反応させ、次いで反応混合物を冷却し、適切な塩基で処理し、続いてさらなる量の式(III)の化合物で処理し、約40 から約200 の温度に加熱して、最終反応混合物を得ることを含む、本発明1001の方法。

40

[本発明1004]

最終反応混合物を冷却し、ろ過して、ろ液および主な異性体としてR- (Ia) を含む生成物を提供する、本発明1003の方法。

[本発明1005]

ろ液を処理して、主な異性体としてS-異性体(Ib)を含むさらなる生成物を沈澱させる、本発明1004の方法。

[本発明1006]

式(II)の化合物を式(III)の化合物と反応させるのに適した溶媒が、クロロホルム、ジクロロメタン(DCM)、N-メチルピロリドン(NMP)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルプロピリデン尿素(DMPU)、ジメチルアセトアミド、モルホ

50

リン、ヘキサメチルホスホラミド (HMPA)、アルコール (例えば、メタノール、エタノール、1-オクタノール)、ニトロメタン、アセトン、ジオキサン、3-ブタノン、トルエン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ナフタレン、ジメチルベンズアミド、イオン性液体 (例えば、硝酸エチルアンモニウム、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウム (BMIM) 塩)、フルオラス相、ならびに任意の脂肪族、複素脂肪族、複素環式 (環サイズ3~10原子)、および炭素環式 (環サイズ3~10原子) 溶媒、ならびにそれらの混合物から選択される、本発明1002~1005のいずれかの方法。

[本発明1007]

式 (II) の化合物を式 (III) の化合物と反応させるのに適した溶媒が、クロロホルム、N-メチル飽和複素環およびDMFから選択される、本発明1006の方法。

10

[本発明1008]

式 (II) の化合物と式 (III) の化合物との反応が、約40 から約200 の温度で、約1分から約48時間実施される、本発明1001~1007のいずれかの方法。

[本発明1009]

式 (III) の化合物が、連続的に、または数回に分けて式 (II) の化合物に加えられ、本発明1001~1008のいずれかの方法。

[本発明1010]

式R- (Ia) 異性体の化合物が、再結晶化、クロマトグラフィ、分別沈澱および/または別のキラル分子による誘導体化を用いて単離される、本発明1001~1009のいずれかの方法。

20

[本発明1011]

式 (IV) の化合物を生成するためのN-脱メチル化条件が、式 (IV) の化合物を生成する条件下で、式R- (Ia) の化合物、式S- (Ib) の化合物または式R- (Ia) およびS- (Ib) の化合物の混合物を適切な求核剤で処理することを含む、本発明1001~1009のいずれかの方法。

[本発明1012]

適切な求核剤が、ハロゲン化物の塩、 $RS^-$ 、 $RSe^-$ 、 $R_2N^-$ 、 $R_2P^-$ 、 $RC(O)O^-$  もしくは  $RC(O)S^-$  であるか、または  $R_3N$  であり、ここでRは任意の適切な脂肪族、複素脂肪族、脂環式、複素環式、アリールもしくはヘテロアリール基、または無機硫黄、セレン、リンもしくは窒素の塩である、本発明1011の方法。

30

[本発明1013]

適切な求核剤がチオラート求核剤である、本発明1012の方法。

[本発明1014]

チオラート求核剤が  $C_{1-20}$  アルキル  $S^-$  もしくは  $C_{6-18}$  アリール  $S^-$  の塩、または無機チオラート塩である、本発明1013の方法。

[本発明1015]

式 (IV) の化合物を生成するためのN-脱メチル化条件が、約40 から約150 の温度の適切な溶媒をさらに含む、本発明1011~1014のいずれかの方法。

[本発明1016]

式R- (Ia)、S- (Ib)、(II) および (IV) の化合物における  $R^1$  が水素、メチルおよび  $-C(O)-C_{1-4}$  アルキルから選択される、本発明1001~1015のいずれかの方法。

40

[本発明1017]

式R- (Ia)、S- (Ib)、(III) および (IV) の化合物における  $R^2$  が  $R^3$  であり、 $R^3$  が  $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルキレン  $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-4}$  アルキレン  $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-4}$  アルキレン  $C_{3-6}$  ヘテロシクリルおよび  $C_{1-6}$  アルキレン  $C_{6-10}$  ヘテロアリールから選択される、本発明1001~1016のいずれかの方法。

[本発明1018]

$R^3$  が  $C_{1-4}$  アルキレン  $C_{3-6}$  シクロアルキルである、本発明1017の方法。

[本発明1019]

$R^3$  が  $CH_2$  シクロプロピルまたは  $CH_2$  シクロブチルである、本発明1018の方法。

50

## [本発明1020]

式R- (1a) およびS- (1b) の化合物におけるZがハロゲン、メシラート、トシラートまたはプロシラートである、本発明1001～1019のいずれかの方法。

## [本発明1021]

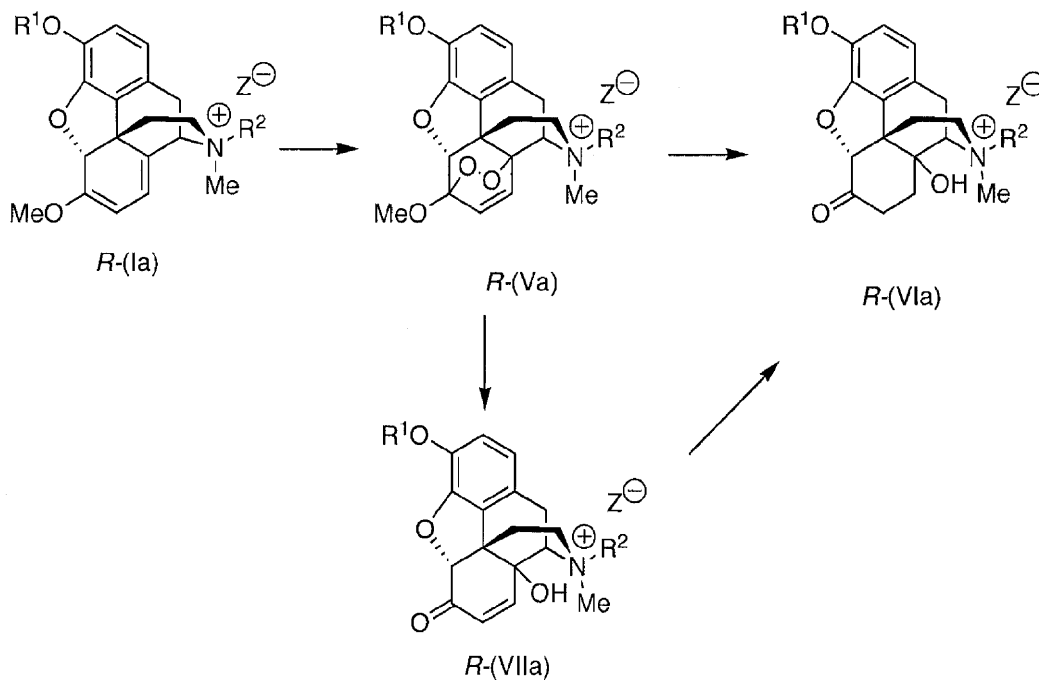
Zが臭素である、本発明1020の方法。

## [本発明1022]

以下の段階を含む、式(VIa)のR-メチルナルトレキソンまたはその類縁体を調製する方法：

(a) 式R- (Va) の化合物を生成する条件下で、式R- (1a) の化合物を一重項酸素の供給源と反応させる段階；および

(b) 式R- (VIa) の化合物を生成する条件下で式R- (Va) の化合物を還元するか、または式R- (VIIa) の化合物を生成する条件下で式R- (Va) の化合物を還元して続いて式R- (VIa) の化合物を生成する条件下で式R- (VIIa) の化合物を還元する段階；



式中、

$R^1$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C(O)C_{1-6}$  アルキルおよびPGから選択され；

$R^2$  は $R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、 $S(O)R^3$ および $SO_2R^3$ から選択され；

$R^3$  は $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキレン $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルキレン $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-6}$  アルキレン $C_{1-8}$  ヘテロシクリルおよび $C_{1-6}$  アルキレン $C_{1-10}$  ヘテロアリールから選択され；

PGは保護基であり；

Zは適切な対アニオンであり；かつ

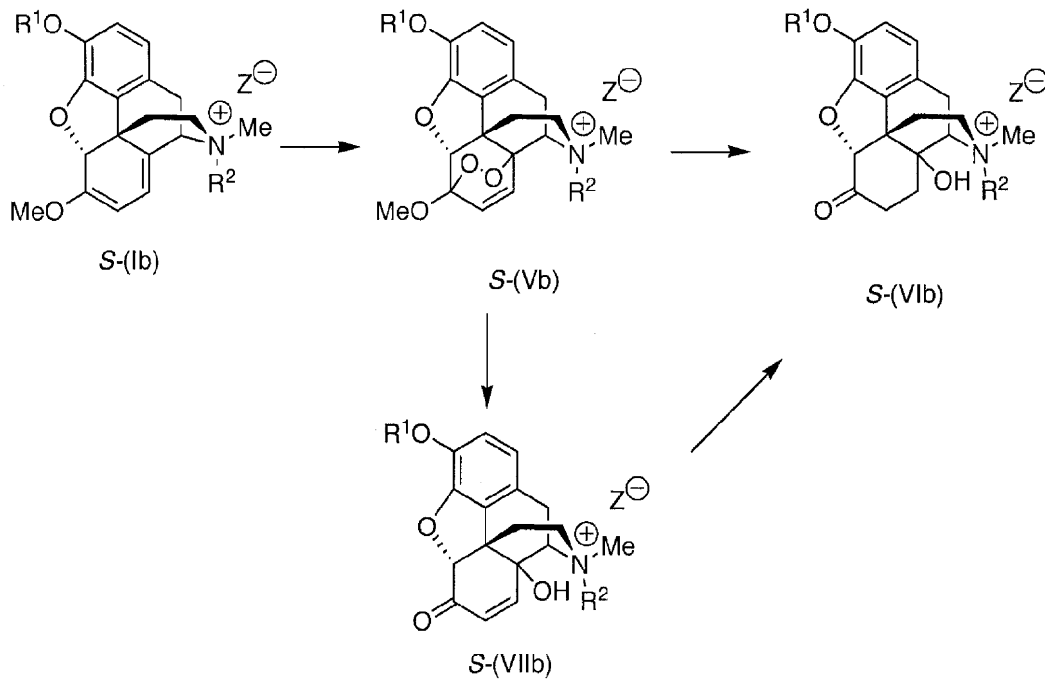
アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

## [本発明1023]

以下の段階を含む、式(VIb)のS-メチルナルトレキソンまたはその類縁体を調製する方法：

(a) 式S- (Vb) の化合物を生成する条件下で、式S- (1b) の化合物を一重項酸素の供給源と反応させる段階；および

(b) 式S- (VIb) の化合物を生成する条件下で式S- (Vb) の化合物を還元するか、または式S- (VIIb) の化合物を生成する条件下で式S- (Vb) の化合物を還元して続いて式S- (VIb) の化合物を生成する条件下で式S- (VIIb) の化合物を還元する段階；



10

式中、

$R^1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキルおよびPGから選択され；

$R^2$ は $R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、 $S(O)R^3$ および $SO_2R^3$ から選択され；

$R^3$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-8}$ ヘテロシクリルおよび $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-10}$ ヘテロアリールから選択され；

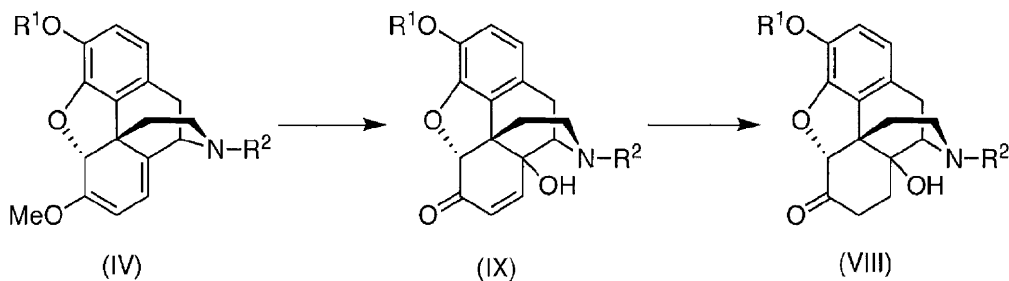
PGは保護基であり；

Zは適切な対アニオンであり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

[本発明1024]

式(VIII)の化合物の合成法であって、式(IX)の化合物を生成する条件下で式(IV)の化合物を一重項酸素の供給源または過酸と反応させ、式(VIII)の化合物を生成する条件下で式(IX)の化合物を還元する段階を含む方法；



40

式中、

$R^1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキルおよびPGから選択され；

$R^2$ は $R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、 $S(O)R^3$ および $SO_2R^3$ から選択され；

$R^3$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-8}$ ヘテロシクリルおよび $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-10}$ ヘテロアリールから選択され；

PGは保護基であり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

50

[本発明1025]

式(IV)の化合物から式(IX)の化合物を生成する条件が、式(IV)の化合物を適切な溶媒または溶媒の混合物に溶解し、酸存在下で過酸または過酸化水素を加えることを含む、本発明1024の方法。

[本発明1026]

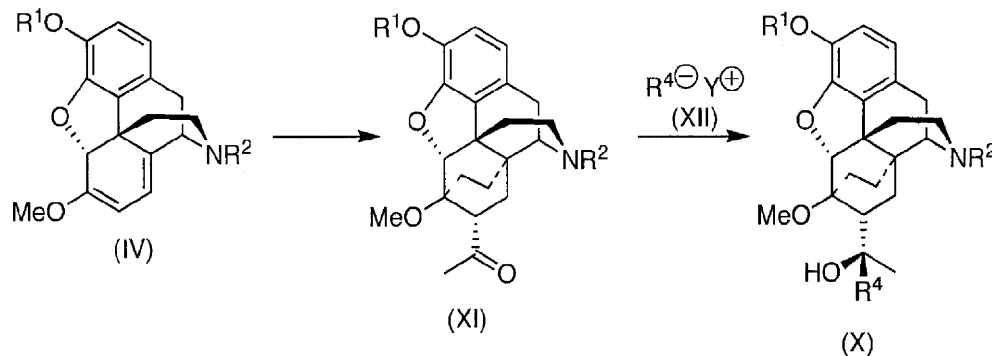
式(IV)の化合物から式(IX)の化合物を生成する条件が、約-20 から約50 の温度、および約10分から約10時間の時間をさらに含む、本発明1025の方法。

[本発明1027]

過酸が過ギ酸、過酢酸、m-クロロ過安息香酸、過酸化水素およびオキシソ(商標)から選択される、本発明1014~1016のいずれかの方法。

[本発明1028]

式(X)の化合物を調製する方法であって、付加環化反応条件下で式(IV)の化合物をメチルビニルケトンと反応させ、続いて式(XI)の化合物を生成する条件下で還元し、次いで式(X)の化合物を生成する条件下で式(XI)の化合物を式(XII)の試薬と反応させる段階を含む方法：



R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキルおよびC(O)C<sub>1-6</sub>アルキルならびにPGから選択され；

R<sup>2</sup>はR<sup>3</sup>、C(O)R<sup>3</sup>、S(O)R<sup>3</sup>およびSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>から選択され；

R<sup>3</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリルおよびC<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリールから選択され；

R<sup>4</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-8</sub>シクロアルキルおよびC<sub>6-10</sub>アリールから選択され；

Yは適切な対カチオンであり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

本開示の他の特徴および利点は以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかし、詳細な説明および具体例は本開示の好ましい態様を示しているが、本開示の精神および範囲内の様々な変更および改変がこの詳細な説明から当業者には明らかになると考えられるため、これらは例示のために示すにすぎないことが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】【0033】

本出願を図面を参照しながらより詳細に記載する。

【図1】図1は、(R,S)-メチルナルトレキソンおよび不純物((R,S)-還元メチルナルトレキソン)の混合物のHPLCクロマトグラムを示す図である。

【発明を実施するための形態】【0034】

出願の詳細な説明

(i) 定義

以下の定義は、特に記載がないかぎり、本出願のすべての局面および態様に適用される。

【0035】

10

20

30

40

50

本明細書において用いられる「アルキル」なる用語は、単独で用いられるか、または置換基の一部として用いられるかに関わらず、直鎖および分枝鎖を含む。例えば、アルキル基にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチルなどが含まれる。特に記載がないかぎり、「C<sub>1-6</sub>」は、アルキルと共に用いられる場合、炭素原子1、2、3、4、5または6個の直鎖または分枝炭素鎖成分を意味する。

【0036】

本明細書において用いられる「シクロアルキル」なる用語は、単環式または多環式飽和炭素環を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、ピシクロ[2.2.2]オクタンなどが含まれる。

10

【0037】

本明細書において用いられる「ハロ」なる用語は、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、プロモおよびヨードが含まれる。本明細書において用いられる「ハロゲン化物」なる用語は、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、F<sup>-</sup>およびI<sup>-</sup>を含むハロゲンアニオンを意味する。

【0038】

本明細書において用いられる「フルオロ置換された」なる用語は、基上のすべてを含む1つまたは複数の水素がフッ素で置き換えられていることを意味する。フルオロ置換されたアルキル基の例はCF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>などである。フルオロ置換されたアリール基の例はC<sub>6</sub>F<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Fなどである。

【0039】

本明細書において用いられる「重水素化された」なる用語は、基上のすべてを含む1つまたは複数の水素が重水素（すなわち、<sup>2</sup>H）で置き換えられていることを意味する。

20

【0040】

本明細書において用いられる「アリール」なる用語は、少なくとも1つの芳香環を含む環式または多環式炭素環系を意味する。一つの態様において、アリール基はフェニルまたはナフチルである。

【0041】

本明細書において用いられる「ヘテロアリール」なる用語は、N、O、S、およびPから選択される少なくとも1つのヘテロ原子、ならびに少なくとも1つの芳香環を有する、芳香族環式または多環式環系を意味する。例えば、ヘテロアリール基には、特に、フリル、チエニル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、トリアゾリル、ピロリル、テトラゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、カルバゾリル、ベンゾキサゾリル、ピリミジニル、ベンズイミダゾリル、キノキサリニル、ベンゾチアゾリル、ナフチリジニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、プリニル、およびキナゾリニルが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

30

【0042】

「ヘテロシクリル」なる用語は、少なくとも1つのヘテロ原子（窒素、酸素、硫黄またはリンなど）を有する少なくとも1つの環を含む、非芳香族の環または環系を含む。例えば、ヘテロシクリル基には、前述のヘテロアリール基の完全飽和および部分不飽和誘導体のすべてが含まれる。複素環式基の例には、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、およびイミダゾリジニルが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

40

【0043】

当業者には理解されるであろうとおり、ヘテロ原子が特許請求する基の一部である場合、ヘテロ原子はその原子の原子価の必要条件を満たすように置換されている必要があると考えられる。典型的には、そのような置換基は水素原子、またはC<sub>1-6</sub>アルキル基であろう。

【0044】

前述の任意の基に加えられた「エン」なる接尾辞は、その基が二価である、すなわち2

50

つの他の基の間に挿入されていることを意味する。

【0045】

本明細書において用いられる「環系」なる用語は、単環、縮合二環式および多環式環、架橋環ならびにメタロセンを含む環構造を意味する。

【0046】

本明細書において用いられる「多環式」なる用語は、共に連結された複数の環を含む環式基を意味し、例えば、2つ（二環式）、3つ（三環式）または4つ（四環式）の環を含む基を含む。環は一重結合、1つの原子（スピロ環式）または2つの原子（縮合および架橋）を通して連結されていてもよい。

【0047】

本明細書において用いられる「共に連結された」なる用語は、2つの置換基がリンカー基を介して共に連結されて、環系を形成することを意味する。リンカー基は少なくとも1つの原子を含むが、いくつかの原子、例えば、最大20個の原子を含んでもよく、これは任意に単環式および多環式環系を含む。

【0048】

本明細書において用いられる「保護 (protective) 基」または「保護 (protecting) 基」または「Pg」などの用語は、分子の反応性部分を保護または遮蔽して、分子のそれらの反応性部分における副反応を防止する一方で、分子の異なる部分を操作する、または反応させる、化学的部分を意味する。操作または反応が完了した後、典型的には分子を破壊または分解しない条件下で保護基を除去する。例えば、'Protective Groups in Organic Chemistry' McOmie, J.F.W. Ed., Plenum Press, 1973およびGreene, T.W. and Wuts, P. G.M., 'Protective Groups in Organic Synthesis', John Wiley & Sons, 3<sup>rd</sup> Edition, 1999に記載されているとおり、多くの通常の保護基が当技術分野において公知である。これらには、t-ブチルオキシカルボニル (t-Boc)、トシラート (Ts)、メシラート (Ms)、プロシラート、t-ブチルジメチルシリル (TBDMS)、tert-ブチルジフェニルシリル (TBDPS)、トリフラート (Tf)、ベンジル (Bn)、アリル、フルオレニルメチルオキシカルボニル (Fmoc)、C<sub>1-16</sub>アシル、アセタールおよび対イオンなどが含まれるが、それらに限定されるわけではない。保護基が対イオンである場合、これは保護される基に応じてカチオンまたはアニオンでありうる。例えば、ヒドロキシ基のそのアニオンとしての保護は、アルカリ金属カチオン（例えば、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、およびLi<sup>+</sup>）などの適切なカチオンの使用を必要とする。

【0049】

特に記載がないかぎり、本明細書において用いられる「貧溶媒」なる用語は、特定の物質を溶解せず、該物質の溶液に直接または蒸気拡散により加えて、該物質の沈澱を引き起こす溶媒を意味する。

【0050】

本明細書において用いられる「過酸」なる用語は、酸化剤として作用する部分「OOH」を含む化合物を意味する。「過酸」なる用語は、少なくとも1つの化合物が部分「OOH」を含み、かつ混合物が酸化剤として作用する、化合物の混合物も含む。

【0051】

本明細書において用いられる「主な異性体」なる用語は、その化合物の異性体の混合物において最も量が多い立体化学的異性体を意味する。逆に、本明細書において用いられる「少量の異性体」なる用語は、その化合物の異性体の混合物において最も量が多くはない立体化学的異性体を意味する。

【0052】

本出願の方法において、出発原料および生成物を含む化合物にとって、異性体の混合物で存在することが典型的である。例えば、R-またはS-異性体が反応の生成物または出発原料であることが示される場合、これはその異性体がR-およびS-異性体の全量の80重量%、85重量%、90重量%、95重量%、98重量%または99重量%よりも多く存在することを意味する。

10

20

30

40

50

## 【0053】

本明細書に記載のすべての方法を、バッチまたは連続法で実施することができる。連続法を用いる場合、当業者であれば、より短い反応時間およびより高い反応温度を用いることを理解するであろう。例えば、連続法の反応温度はバッチ法の対応する反応温度よりも25、50、100、150、または200 高くてもよい。

## 【0054】

本明細書において用いられる「適切な」なる用語は、特定の化合物、基、原子または条件の選択が、実施する具体的な合成操作、および変換する分子の同一性に依存することになるが、選択は十分に当業者の技術の範囲内であることを意味する。本明細書に記載のすべての方法の段階は、示す生成物を提供するのに十分な条件下で行うことになる。特に記載がないかぎり、当業者であれば、例えば、反応溶媒、反応時間、反応温度、反応圧、反応物の割合および反応を無水または不活性雰囲気下で実施すべきかどうかを含む、すべての反応条件を変動させて所望の生成物の収率を最適化しうることと理解すると考えられ、そうすることは当業者の技術の範囲内である。

## 【0055】

本出願の方法の生成物を、公知の方法に従って単離してもよく、例えば、化合物を溶媒の蒸発、ろ過、遠心分離、クロマトグラフィまたは他の適切な方法によって単離してもよい。

## 【0056】

当業者であれば、本出願の反応段階を様々な溶媒または溶媒系において実施する場合、該反応段階を適切な溶媒または溶媒系の混合物中で実施してもよいことを理解するであろう。

## 【0057】

本開示の範囲を理解する際に、本明細書において用いられる「含む (comprising)」なる用語およびその派生語は、述べられる特徴、元素、成分、基、整数、および/または段階の存在を明示するが、他の述べられていない特徴、元素、成分、基、整数、および/または段階の存在を除外することはない、制限のない用語であることが意図される。前述したことは、「含む (including)」、「有する」なる用語およびそれらの派生語などの同様の意味を有する単語にも適用される。最後に、本明細書において用いられる「実質的に」、「約」および「およそ」などの程度の用語は、最終結果が著しく変化しないような、改変された用語の妥当な量の偏位を意味する。これらの程度の用語は、この偏位がそれが改変する単語の意味を否定しない場合、改変された用語の少なくとも±5%の偏位を含むと解釈されるべきである。

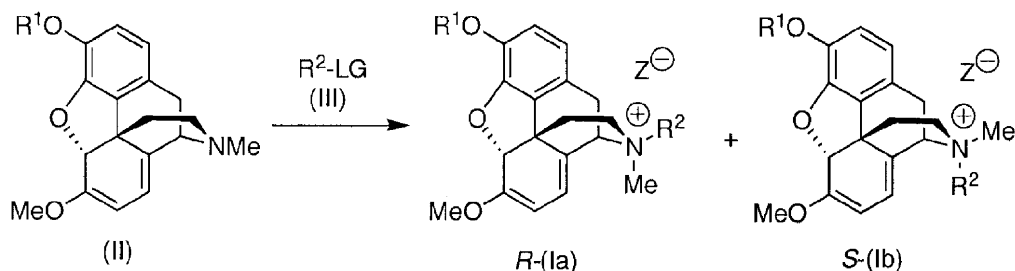
## 【0058】

(ii) 本出願の方法

(a) 中間体の調製

本出願は、以下の段階を含む、モルフィナンおよびモルフィノン化合物の合成において有用な中間体を調製する方法を含む：

(a) 式R- (Ia) およびS- (Ib) の化合物を生成する条件下で、式 (II) の化合物を式 (I) の化合物と反応させる段階：



式中、

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキルおよびPGから選択され；

10

20

30

40

50

$R^2$ は $R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、 $S(O)R^3$ および $SO_2R^3$ から選択され；

$R^3$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-8}$ ヘテロシクリルおよび $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-10}$ ヘテロアリールから選択され；

LGは脱離基であり；

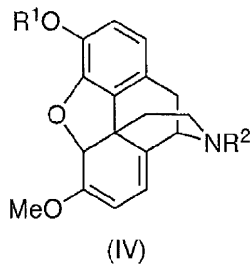
PGは保護基であり；

Zは適切な対アニオンであり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい；および

(b) 任意に、式R- (Ia) の化合物を単離する段階；および

(c) 任意に、式S- (Ib) の化合物、式R- (Ia) の化合物または式R- (Ia) およびS- (Ib) の化合物の混合物を、N-脱メチル化条件下で処理して式(IV)の化合物を生成する段階；



式中、

$R^1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキルおよびPGから選択され；

$R^2$ は $R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、 $S(O)R^3$ および $SO_2R^3$ から選択され；

$R^3$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-8}$ ヘテロシクリルおよび $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-10}$ ヘテロアリールから選択され；

LGは脱離基であり；

PGは保護基であり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

#### 【0059】

本出願の一つの態様において、式R- (Ia) およびS- (Ib) の化合物を生成する条件は、式IIの化合物を適切な溶媒中、約40 から約200 、または約60 から約100 の温度で、過剰量（例えば、式(II)の化合物の量に対して約2から約20モル当量、適切には約10から約15モル当量）の式(III)の化合物を加えて処理することを含む。さらなる態様において、式(II)の化合物を過剰量の式(III)の化合物と、適切な溶媒中、約40 から約200 、または約60 から約100 の温度で反応させ、次いで反応混合物を冷却し、適切な塩基、例えば、アルカリ金属炭酸塩で処理し、続いてさらなる量の式(III)の化合物で処理し、約40 から約200 、または約60 から約100 の温度に加熱して、最終反応混合物を得る。この後者の態様において、最終反応混合物を冷却し、ろ過して、主な異性体としてR- (Ia) を含む生成物を得る。次いで、ろ液を、例えば、トルエン、エーテル、または等価物などの非極性溶媒の添加により処理して、主な異性体としてS異性体(Ib)を含むさらなる生成物を沈澱させる。

#### 【0060】

式(II)の化合物を式(III)の化合物と反応させるのに適した溶媒の例には、クロロホルム、ジクロロメタン(DCM)、N-メチルピロリドン(NMP)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルプロピリデン尿素(DMPU)、ジメチルアセトアミド、モルホリン、ヘキサメチルホスホラミド(HMPA)、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、1-オクタノール）、ニトロメタン、アセトン、ジオキサン、3-ブタノン、トル

10

20

30

40

50

エン、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ナフタレン、ジメチルベンズアミド、イオン性液体 (例えば、硝酸エチルアンモニウム、1-ブチル-3-メチルイミダゾリウム (BMIM) 塩)、フルオラス相、および任意の脂肪族、複素脂肪族、複素環式 (環サイズ3~10原子)、もしくは炭素環式 (環サイズ3~10原子) 溶媒、またはそれらの混合物が含まれるが、それらに限定されるわけではない。一つの態様において、溶媒にはクロロホルム、N-メチル飽和複素環 (例えば、NMP) およびDMFが含まれる。これらの後者の溶媒はより望ましいR-異性体 (式R- (Ia) の化合物) の沈澱に有利である。

【0061】

さらなる態様において、式 (II) の化合物の式 (III) の化合物との反応を約40 から約200、または約60 から約100 の温度で、約1分から約48時間、約10分から約40時間、約1時間から約35時間、約2時間から約30時間、約10時間から約20時間、または約10時間から約15時間実施する。さらなる態様において、式 (III) の化合物を式 (II) の化合物に、設定された時間で、複数回に分けて、または連続的に加える。

10

【0062】

本出願の一つの態様において、R- (Ia) 異性体を、再結晶化、クロマトグラフィ、分別沈澱および/または別のキラル分子による誘導体化などであるが、それらに限定されるわけではない、任意の公知の手段を用いて単離する。一つの態様において、反応溶媒としてDMFを用いると、反応混合物からR- (Ia) 異性体が沈澱することになる。さらなる態様において、再結晶化溶媒としてDMFを用いての再結晶化により、R- (Ia) 異性体をR-およびS-異性体の混合物から得る。

20

【0063】

本出願の一つの態様において、式 (IV) の化合物を生成するためのN-脱メチル化条件は、式 (IV) の化合物を生成する条件下で、式R- (Ia) の化合物、式S- (Ib) の化合物または式R- (Ia) およびS- (Ib) の化合物の混合物を適切な求核剤で処理することを含む。本出願の一つの態様において、適切な求核剤には、ハロゲン化物の塩、RS<sup>-</sup>、RSe<sup>-</sup>、R<sub>2</sub>N<sup>-</sup>、R<sub>3</sub>N、R<sub>2</sub>P<sup>-</sup>、RC(O)O<sup>-</sup>もしくはRC(O)S<sup>-</sup>が含まれるが、それらに限定されるわけではなく、またはR<sub>3</sub>Nであり、ここでRは任意の適切な脂肪族、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールもしくはヘテロアリール基、または無機硫黄、セレン、リンもしくは窒素アニオン塩またはその中性型である。さらなる態様において、求核剤は、C<sub>1-20</sub>アルキルS<sup>-</sup>もしくはC<sub>6-18</sub>アリールS<sup>-</sup>の塩または無機チオラート塩 (例えば、S<sub>2</sub><sup>-</sup>) などのチオラート求核剤である。さらなる態様において、求核剤はC<sub>6-15</sub>アルキルS<sup>-</sup>の塩または無機チオラート塩 (例えば、S<sub>2</sub><sup>-</sup>である。塩は任意の適切なカチオン、例えば、アルカリ金属カチオンまたは有機カチオン (テトラアルキルアンモニウムカチオンなど) と形成する。さらなる態様において、チオラート塩は、対応するチオールを、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、水素化リチウムまたは水素化カリウム、および炭酸ナトリウム、炭酸リチウムまたは炭酸カリウムなどの強塩基と反応させることにより調製する。

30

【0064】

本出願の一つの態様において、式 (IV) の化合物を生成するためのN-脱メチル化条件は、約40 から約150、または約60 から約100 の温度の適切な溶媒をさらに含む。一つの態様において、適切な溶媒はジメチルスルホキシド (DMSO) である。別の態様において、より高い反応温度、例えば、最高で約250 または200 までの温度を、連続法においてより短い接触時間で用いる。

40

【0065】

本出願の別の態様において、式R- (Ia)、S- (Ib)、(II) および (IV) の化合物におけるR<sup>1</sup>は水素、メチルおよび-C(O)-C<sub>1-4</sub>アルキルから選択される。

【0066】

本出願の別の態様において、式R- (Ia)、S- (Ib)、(III) および (IV) の化合物におけるR<sup>2</sup>はR<sup>3</sup>である。さらなる態様において、R<sup>3</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルキレンC<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-4</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>1-4</sub>アルキレンC<sub>3-6</sub>ヘテロシクリルおよびC<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>ヘテロアリールから選択される。さらなる態様において、R<sup>3</sup>はC<sub>1-</sub>

50

$_4$ アルキレン $C_{3-6}$ シクロアルキルである。別の態様において、 $R^3$ は $CH_2$ シクロプロピルまたは $CH_2$ シクロブチルである。

【0067】

本出願のさらなる態様において、式R-(1a)およびS-(1b)の化合物におけるZはハロゲン、メシラート、トシラートまたはプロシラートなどである。さらなる態様において、Zは塩素または臭素である。別の態様において、Zは臭素である。

【0068】

さらなる態様において、式(III)の化合物におけるLGは任意の適切な脱離基、例えば、臭素もしくは塩素などのハロゲン、またはメシラート、トシラートもしくはプロシラートなどであるが、それらに限定されるわけではない。典型的には、アニオン性のLGは対アニオンZになる。

【0069】

(b) 中間体R-(1a)および/またはS-(1b)のR-メチルナルトレキソンおよび/またはS-メチルナルトレキソンならびにその類縁体への変換

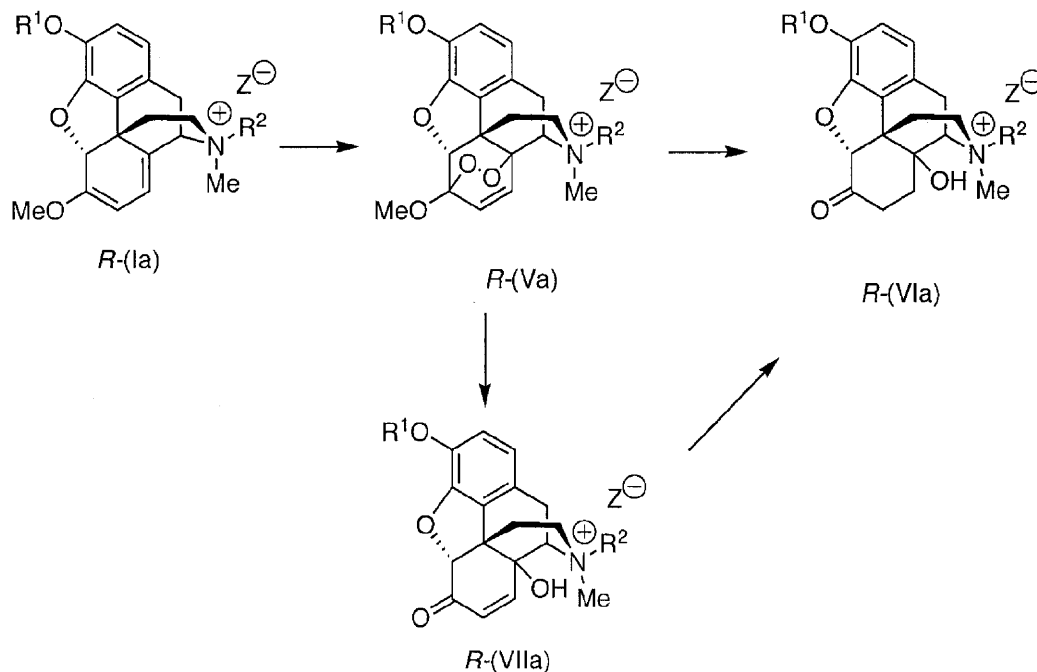
本出願の一つの態様において、式R-(1a)および/またはS-(1b)の化合物をR-メチルナルトレキソンおよび/またはS-メチルナルトレキソンならびにその類縁体に変換する。

【0070】

したがって、本出願は、以下の段階を含む、式(VIa)のR-メチルナルトレキソンまたはその類縁体を調製する方法も含む：

(a) 式R-(Va)の化合物を生成する条件下で、式R-(1a)の化合物を一重項酸素の供給源と反応させる段階；および

(b) 式R-(VIa)の化合物を生成する条件下で式R-(Va)の化合物を還元するか、または式R-(VIIa)の化合物を生成する条件下で式R-(Va)の化合物を還元して続いて式R-(VIa)の化合物を生成する条件下で式R-(VIIa)の化合物を還元する段階；



式中、

$R^1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキルおよびPGから選択され；

$R^2$ は $R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、 $S(O)R^3$ および $SO_2R^3$ から選択され；

$R^3$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{6-10}$ アリアル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-8}$ ヘテロシクリルおよび $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-10}$ ヘテロアリアルから選択され；

PGは保護基であり；

Zは適切な対アニオンであり；かつ

10

20

30

40

50

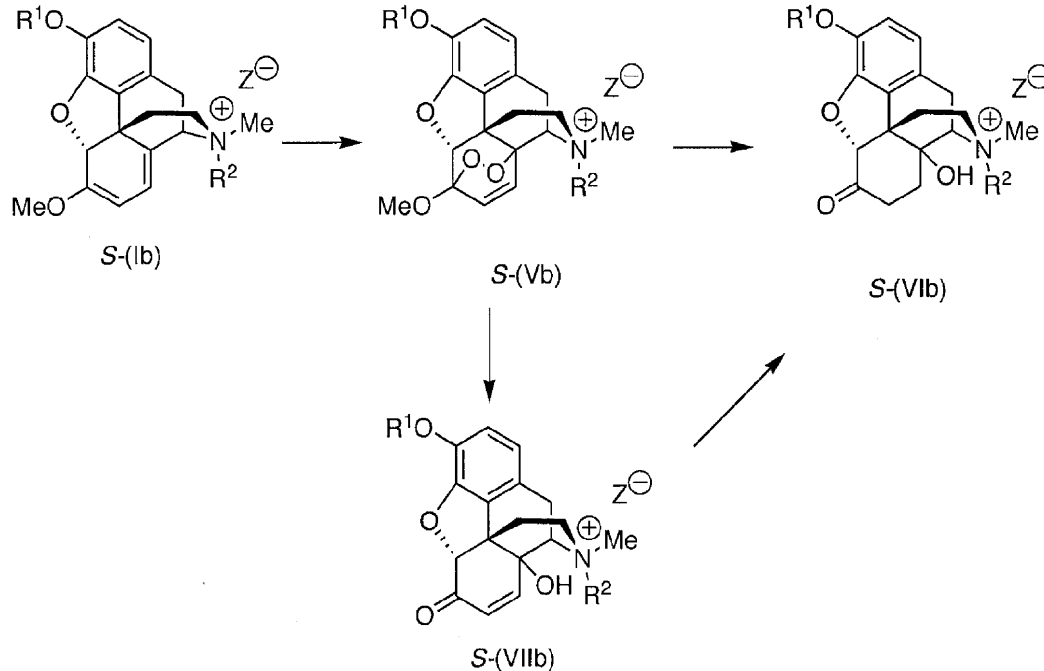
アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

【0071】

本出願は、以下の段階を含む、式S-(VIb)のS-メチルナルトレキソンまたはその類縁体を調製する方法も含む：

(a) 式S-(Vb)の化合物を生成する条件下で、式S-(Ib)の化合物を一重項酸素の供給源と反応させる段階；および

(b) 式S-(VIb)の化合物を生成する条件下で式S-(Vb)の化合物を還元するか、または式S-(VIIb)の化合物を生成する条件下で式S-(Vb)の化合物を還元して続いて式S-(VIb)の化合物を生成する条件下で式S-(VIIb)の化合物を還元する段階；



式中、

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキルおよびPGから選択され；

R<sup>2</sup>はR<sup>3</sup>、C(O)R<sup>3</sup>、S(O)R<sup>3</sup>およびSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>から選択され；

R<sup>3</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリルおよびC<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリールから選択され；

PGは保護基であり；

Zは適切な対アニオンであり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

【0072】

一つの態様において、式R-(Ia)またはS-(Ia)の化合物の、それぞれ式R-(VIa)またはS-(VIb)の化合物への変換のための一重項酸素の供給源は、周知の光酸化法を用いて提供されるものである（例えば、CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, Ed. William Horspool and Francesco Lenci, CRC Press, 2004参照）。例えば、テトラフェニルポルフィリン（TPP）、ローズベンガル、メチレンブルーもしくはポルフィリン、またはそのポリマー支持版、および酸素ガスを、放射線照射下で用いて。適切な溶媒および反応温度および反応物の割合は、当業者が公知の方法を用いて選択する。したがって、式R-(Ia)またはS-(Ia)の化合物を適切な溶媒または溶媒の混合物に溶解し、例えば、光増感剤を加え、反応混合物を通して酸素を数時間通気し、その間に混合物を照射（例えば、増感剤に応じて約10Wから約5000Wの電力出力、適切には500Wの電力出力を有するランプで）することにより光酸化して、それぞれエンドペルオキシド（Va）また

は(Vb)を提供する。光酸素化反応において有用な溶媒の例には、アルコール(例えば、メタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、イソプロパノール、ブタノール(BuOH)、1-オクタノール)、クロロホルム、ジクロロメタン(DCM)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、モルホリン、ヘキサメチルホスホラミド(HMPA)、ニトロメタン、アセトン、ジオキサン、3-ブタノン、トルエン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ナフタレン、ジメチルベンズアミド、イオン性液体(例えば、硝酸エチルアンモニウム、3-メチルイミダゾリウム(BMIM)塩)、フルオラス相、または任意の脂肪族、複素脂肪族、複素環式(環サイズ3~10原子)、もしくは炭素環式(環サイズ3~10原子)溶媒、あるいはそれらの混合物が含まれるが、それらに限定されるわけではない。一つの態様において、塩素化溶媒(例えば、クロロホルム、DCM)およびアルコール(例えば、MeOH、EtOH、イソプロパノール、BuOH、1-オクタノール)の混合物を用いる。さらなる態様において、DCMおよびMeOHの混合物を用いる。一つの態様において、光酸素化反応を約-40 から約80、特定の態様において、約5 から約15 の温度で行う。さらなる態様において、例えば、Nardello, Veronique et al. Lanthanum(III)-catalyzed disproportionation of hydrogen peroxide: a heterogeneous generator of single t molecular oxygen  $^{-1}O_2$  (1D g)-in near-neutral aqueous and organic media for peroxidation of electron-rich substrates. Chemistry-A European Journal (2003), 9(2), 435-441に記載されている、代替の一重項酸素の供給源を用いる。

10

## 【0073】

一つの態様において、R-(Va)またはS-(Vb)のエンドペルオキシドを、まずジエチルエーテルまたはヘキサンなどの非極性溶媒を添加して粗製エンドペルオキシド材料を沈澱させることにより単離する。沈澱をろ過または遠心分離のいずれかにより単離する。

20

## 【0074】

さらなる態様において、式R-(Va)またはS-(Vb)の化合物から、それぞれ式R-(VIa)またはS-(VIb)の化合物を生成する条件は、例えば、水素移動反応、またはPd/Cもしくは任意の周知の遷移金属水素化触媒などの触媒存在下での水素ガスの使用、またはジイミドの使用を含む、化合物の水素化のための任意の公知の方法を含む。適切な溶媒および反応温度および反応物の割合は、当業者が公知の方法を用いて選択する。具体的態様において、式R-(Va)またはS-(Vb)の化合物から、それぞれ式R-(VIa)またはS-(VIb)の化合物を生成する条件は、式R-(Va)またはS-(Vb)の化合物を溶媒または溶媒の混合物に、適切な水素化触媒存在下、酸と共に、または酸なしで溶解することを含む。適切な酸の例には、例えば、HCl、HBr、HI、 $H_2SO_4$ および任意の他の鉱酸、またはギ酸もしくは酢酸などの任意の有機酸、あるいはそれらの混合物が含まれる。適切な水素化触媒の例には、例えば、Pd、Pd(II)、Pt、RhおよびIrならびにそれらの誘導体が含まれる。さらなる態様において、反応混合物を水素(例えば、1気圧または任意の他の適切な圧で)により、約0 から約100 の温度で、出発原料の完全な消費が見られるまで処理する。水素化反応において有用な溶媒の例には、例えば、MeOH、EtOH、イソプロパノール、BuOHおよび1-オクタノールなどのアルコール、水、鉱酸の水溶液や、ギ酸および酢酸などの水性有機酸、ならびにそれらの混合物が含まれる。一つの態様において、反応が完了した時点で、反応混合物をセライトまたはシリカなどのろ過剤を通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を得る。別の態様において、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィまたは結晶により精製して、式R-(VIa)またはS-(VIb)の化合物を得る。

30

40

## 【0075】

さらなる態様において、式R-(Va)またはS-(Vb)の化合物から、それぞれ式R-(VIIa)またはS-(VIIb)の化合物を生成する条件は、例えば、水素移動反応、またはPd/Cもしくは任意の周知の遷移金属水素化触媒などの触媒存在下での水素ガスの使用、またはジイミドの使用を含む、化合物の水素化のための任意の公知の方法を含む。適切な溶媒および反応温度および反応物の割合は、当業者が公知の方法を用いて選択する。具体的態様において、式R-(Va)またはS-(Vb)の化合物から、それぞれ式R-(VIIa)またはS-(VIIb)の化合物を生成する条件は、式R-(Va)またはS-(Vb)の化合物を溶媒または溶媒の混合

50

物に、適切な水素化触媒および触媒毒存在下、酸と共に、または酸なしで溶解することを含む。適切な酸の例には、HCl、HBr、HI、 $H_2SO_4$ および任意の他の鉱酸、またはギ酸もしくは酢酸などの任意の有機酸が含まれる。適切な水素化触媒の例には、Pd、Pd(II)、Pt、RhおよびIrならびにそれらの誘導体が含まれる。適切な触媒毒の例は当技術分野において公知で、例えば、硫黄化合物（元素硫黄およびチオ尿素など）、硫酸バリウム、鉛塩（酢酸鉛または酸化鉛など）およびキノリンが含まれる。さらなる態様において、反応混合物を水素（例えば、1気圧または任意の他の適切な圧で）により、約0 から約100 の温度で、出発原料の完全な消費が見られるまで処理する。水素化反応において有用な溶媒の例には、例えば、MeOH、EtOH、イソプロパノール、BuOHおよび1-オクタノールなどのアルコール、水、鉱酸の水溶液や、ギ酸および酢酸などの水性有機酸、ならびにそれらの混合物が含まれる。一つの態様において、反応が完了した時点で、反応混合物をセライトまたはシリカなどのろ過剤を通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を得る。別の態様において、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィまたは結晶化により精製して、式R- (VIIa) またはS- (VIIb) の化合物を得る。

10

## 【0076】

別の態様において、式R- (VIIa) またはS- (VIIb) の化合物から、それぞれ式R- (VIa) またはS- (VIb) の化合物を生成する条件は、例えば、水素移動反応、またはPd/Cもしくは任意の周知の遷移金属水素化触媒などの触媒存在下での水素ガスの使用、またはジイミドの使用を含む、化合物の水素化のための任意の公知の方法を含む。適切な溶媒および反応温度および反応物の割合は、当業者が公知の方法を用いて選択する。具体的態様において、式R- (VIIa) またはS- (VIIb) の化合物から、それぞれ式R- (VIa) またはS- (VIb) の化合物を生成する条件は、式R- (VIa) またはS- (VIb) の化合物を溶媒または溶媒の混合物に、適切な水素化触媒および触媒毒存在下、酸と共に、または酸なしで溶解することを含む。適切な酸の例には、例えば、HCl、HBr、HI、 $H_2SO_4$ および任意の他の鉱酸、またはギ酸もしくは酢酸などの任意の有機酸、あるいはそれらの混合物が含まれる。適切な水素化触媒の例には、例えば、Pd、Pd(II)、Pt、RhおよびIrならびにそれらの誘導体が含まれる。さらなる態様において、反応混合物を水素（例えば、1気圧または任意の他の適切な圧で）により、約0 から約100 の温度で、出発原料の完全な消費が見られるまで処理する。水素化反応において有用な溶媒の例には、例えば、MeOH、EtOH、イソプロパノール、BuOHおよび1-オクタノールなどのアルコール、水、鉱酸の水溶液や、ギ酸および酢酸などの水性有機酸、ならびにそれらの混合物が含まれる。一つの態様において、反応が完了した時点で、反応混合物をセライトまたはシリカなどのろ過剤を通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を得る。別の態様において、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィまたは結晶化により精製して、式R- (VIa) またはS- (VIb) の化合物を得る。

20

30

## 【0077】

式R- (Ia) またはS- (Ib) の化合物を、それぞれ式R- (VIa) またはS- (VIb) の化合物に、それぞれ式R- (Va) またはS- (Vb) の化合物を単離することなく変換することも、一つの態様である。したがって、式R- (Va) またはS- (Vb) の粗製化合物を還元して、それぞれ式R- (VIa) またはS- (VIb) の化合物とする。

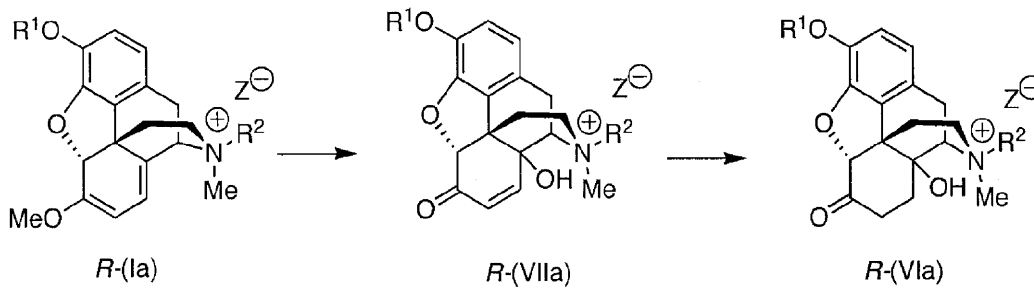
## 【0078】

さらなる代替態様において、本出願は、以下の段階を含む、式(VIa)のR-メチルナルトレキソンまたはその類縁体を調製する方法も含む：

(a) 式R- (VIIa) の化合物を生成する条件下で、式R- (Ia) の化合物を過酸と反応させる段階；および

(b) 式R- (VIa) の化合物を生成する条件下で、式R- (VIIa) の化合物を還元する段階；

40



式中、

$R^1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキルおよびPGから選択され；

10

$R^2$ は $R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、 $S(O)R^3$ および $SO_2R^3$ から選択され；

$R^3$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{6-10}$ アリアル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-8}$ ヘテロシクリルおよび $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-10}$ ヘテロアリアルから選択され；

PGは保護基であり；

Zは適切な対アニオンであり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリアルはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

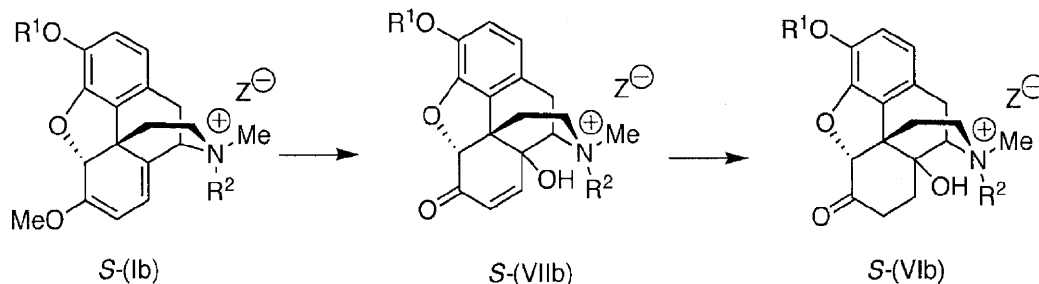
【0079】

本出願は、以下の段階を含む、式(VIb)のS-メチルナルトレキソンまたはその類縁体を調製する方法も含む；

20

(a) 式S-(VIIb)の化合物を生成する条件下で、式S-(Ib)の化合物を過酸と反応させる段階；および

(b) 式S-(VIb)の化合物を生成する条件下で式S-(VIIb)の化合物を還元する段階；



30

式中、

$R^1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C(O)C_{1-6}$ アルキルおよびPGから選択され；

$R^2$ は $R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、 $S(O)R^3$ および $SO_2R^3$ から選択され；

$R^3$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{6-10}$ アリアル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-8}$ ヘテロシクリルおよび $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-10}$ ヘテロアリアルから選択され；

PGは保護基であり；

Zは適切な対アニオンであり；かつ

40

アルキル、アルキレンおよびアリアルはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

【0080】

本出願のこの代替態様において、式R-(Ia)またはS-(Ib)の化合物から、それぞれ式R-(VIIa)またはS-(VIIb)の化合物を生成する条件は、式R-(Ia)またはS-(Ib)の化合物を適切な溶媒または溶媒の混合物に溶解し、過酸を加えることを含む。一つの態様において、式R-(Ia)またはS-(Ib)の化合物から、それぞれ式R-(VIIa)またはS-(VIIb)の化合物を生成する条件は、約-20 から約50、または約-10 から約20の温度、および約10分から約10時間、または約1時間から3時間の時間をさらに含む。適切な過酸の例には、過ギ酸、過酢酸およびm-クロロ過安息香酸、過酸化水素およびオキソン(商標)が含

50



択され；

PGは保護基であり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/  
または重水素化されていてもよい。

【0087】

本出願の一つの態様において、式(IV)の化合物から式(IX)の化合物を生成する条件は、式(IV)の化合物を適切な溶媒または溶媒の混合物に溶解し、過酸を加えることを含む。一つの態様において、式(IV)の化合物から式(IX)の化合物を生成する条件は、約-20 から約50、または約-10 から約20 の温度、および約10分から約10時間、または約1時間から3時間の時間をさらに含む。適切な過酸の例には、過ギ酸、過酢酸およびm-クロロ過安息香酸、過酸化水素およびオキソン(商標)が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

10

【0088】

一つの態様において、式(IV)の化合物の式(IX)の化合物への変換のための一重項酸素の供給源は、周知の光酸化法を用いて提供されるものである(例えば、CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology, Ed. William Horspool and Francesco Lenzi, CRC Press, 2004参照)。例えば、テトラフェニルポルフィリン(TPP)、ローズベンガル、メチレンブルーもしくはポルフィリン、またはそのポリマー支持版、および酸素ガスを、放射線照射下で用いて。適切な溶媒および反応温度および反応物の割合は、当業者が公知の方法を用いて選択する。したがって、式(IV)の化合物を適切な溶媒または溶媒の混合物に溶解し、例えば、光増感剤を加え、反応混合物を通して酸素を数時間通気し、その間に混合物を照射(例えば、増感剤に応じて約10Wから約5000Wの電力出力、適切には500Wの電力出力を有するランプで)することにより光酸素化して、式(IX)の化合物を提供する。光酸素化反応において有用な溶媒の例には、アルコール(例えば、メタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、イソプロパノール、ブタノール(BuOH)、1-オクタノール)、クロロホルム、ジクロロメタン(DCM)、N-メチル-2-ピロリドン(NMP)、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(DMF)、モルホリン、ヘキサメチルホスホラミド(HMPA)、ニトロメタン、アセトン、ジオキサン、3-ブタノン、トルエン、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ナフタレン、ジメチルベンズアミド、イオン性液体(例えば、硝酸エチルアンモニウム、3-メチルイミダゾリウム(BMIM)塩)、フルオラス相、または任意の脂肪族、複素脂肪族、複素環式(環サイズ3~10原子)、もしくは炭素環式(環サイズ3~10原子)溶媒、あるいはそれらの混合物が含まれるが、それらに限定されるわけではない。一つの態様において、塩素化溶媒(例えば、クロロホルム、DCM)およびアルコール(例えば、MeOH、EtOH、イソプロパノール、BuOH、1-オクタノール)の混合物を用いる。さらなる態様において、DCMおよびMeOHの混合物を用いる。一つの態様において、光酸素化反応を約-40 から約80、特定の態様において、約5 から約15 の温度で行う。さらなる態様において、例えば、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に

20

30

40

【0089】

式(IX)の化合物を単離せず、反応溶媒を除去して、または除去せずに、式(VIII)の化合物を生成する条件下で直接処理することも、一つの態様である。別の態様において、式(IX)の化合物から式(VIII)の化合物を生成する条件は、例えば、水素移動反応、またはPd/Cもしくは任意の周知の遷移金属水素化触媒などの触媒存在下での水素ガスの使用、またはジイミドの使用を含む、化合物の水素化のための任意の公知の方法を含む。適切な溶媒および反応温度および反応物の割合は、当業者が公知の方法を用いて選択する。具体的態様において、式(IX)の化合物から式(VIII)の化合物を生成する条件は、式(IX)の化合物を溶媒または溶媒の混合物に、適切な水素化触媒および触媒毒存在下、酸と共

50

に、または酸なしで溶解することを含む。適切な酸の例には、例えば、HCl、HBr、HI、 $H_2SO_4$ および任意の他の鉱酸、またはギ酸もしくは酢酸などの任意の有機酸、あるいはそれらの混合物が含まれる。適切な水素化触媒の例には、例えば、Pd、Pd(II)、Pt、RhおよびIrならびにそれらの誘導体が含まれる。さらなる態様において、反応混合物を水素（例えば、1気圧または任意の他の適切な圧で）により、約0 から約100 の温度で、出発原料の完全な消費が見られるまで処理する。水素化反応において有用な溶媒の例には、例えば、MeOH、EtOH、イソプロパノール、BuOHおよび1-オクタノールなどのアルコール、水、鉱酸の水溶液や、ギ酸および酢酸などの水性有機酸、ならびにそれらの混合物が含まれる。一つの態様において、反応が完了した時点で、反応混合物をセライトまたはシリカなどのろ過剤を通してろ過し、ろ液を濃縮して、粗生成物を得る。別の態様において、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィまたは結晶化により精製して、式(VIII)の化合物を得る。

10

## 【0090】

本出願の別の態様において、式(IV)、(IX)、および(VIII)の化合物における $R^1$ は水素、メチルおよび $-C(O)-C_{1-4}$ アルキルから選択される。

## 【0091】

本出願の別の態様において、式(IV)、(IX)、および(VIII)の化合物における $R^2$ は $R^3$ である。さらなる態様において、 $R^3$ は $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキレン $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルキレン $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-4}$ アルキレン $C_{3-6}$ ヘテロシクリルおよび $C_{1-6}$ アルキレン $C_{6-10}$ ヘテロアリールから選択される。さらなる態様において、 $R^3$ は $C_{1-4}$ アルキレン $C_{3-6}$ シクロアルキルである。別の態様において、 $R^3$ は $CH_2$ シクロプロピルまたは $CH_2$ シクロブチルである。

20

## 【0092】

式(VIII)の化合物は、公知の手順を用いて、例えば、R-メチルナルトレキソンもしくはナルブフィンまたはその類縁体に変換しうる中間体である。例えば、式(VIII)の化合物のメチル化により、主にR-配置の、R-メチルナルブフォンを含む、メチルナルトレキソンおよびその類縁体を得られる。R-メチルナルトレキシソンのそのような調製の代表例はGoldbergら [US 4176186号]、Cantrellら [国際公開公報第2004/043964号]、Doshan, H. D. およびPerez, J. [国際公開公報第2006/127899号]、Wangら、[国際公開公報第2008/109156号]、Dlubalaら [国際公開公報第2008/034973号、US 2008/0214817号]、ならびにWeigl、SchaerおよびStutz [国際公開公報第2008/138605号]である。ナルブフィンのそのような調製の代表例はKavka [US 5756745号]、ChengおよびBentley [国際公開公報第2007/124114号]ならびにBaileyおよびRezaie [US 2008188574号]である。ナルブフォンをナルブフィンに、公知の手順を用いて、例えば、適切な還元剤存在下で変換する。

30

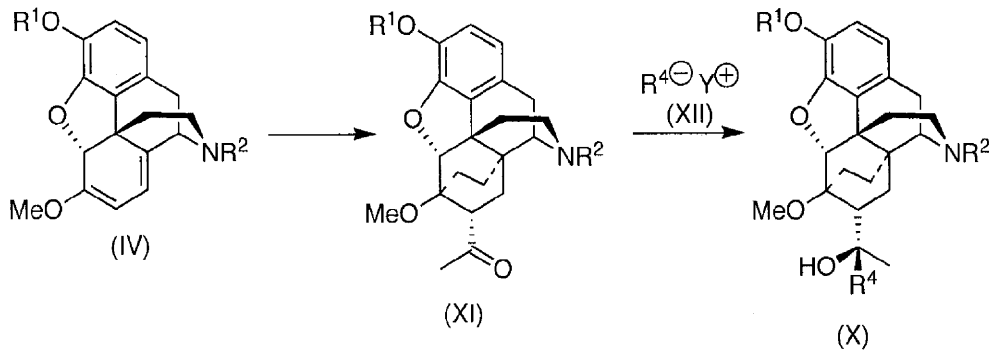
## 【0093】

本出願の別の態様において、式(IV)の化合物をブプレノルフィンまたはその類縁体の調製において用いる。この態様において、[4+2]付加環化条件下で式(IV)の化合物をメチルビニルケトンと反応させ、続いて二重結合を還元し、C-7ペンダント基に、例えば、グリニャール試薬を用いてアルキル基を導入し、必要があれば任意の保護基を除去して、ブプレノルフィンまたはその類縁体を提供する。

40

## 【0094】

したがって、本出願はブプレノルフィンおよびその類縁体を含む式(X)の化合物を調製する方法であって、付加環化反応条件下で式(IV)の化合物をメチルビニルケトンと反応させ、続いて式(XI)の化合物を生成する条件下で還元し、これを次いで式(X)の化合物を生成する条件下で式(XII)の試薬と反応させる段階を含む方法を含む：



10

$R^1$ は水素、 $C_{1-6}$ アルキルおよび $C(O)C_{1-6}$ アルキルならびにPGから選択され；

$R^2$ は $R^3$ 、 $C(O)R^3$ 、 $S(O)R^3$ および $SO_2R^3$ から選択され；

$R^3$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-8}$ ヘテロシクリルおよび $C_{1-6}$ アルキレン $C_{1-10}$ ヘテロアリールから選択され；

$R^4$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $C_{6-10}$ アリールから選択され；

Yは適切な対カチオンであり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

【0095】

20

本出願の一つの態様において、式(IV)、(XI)、および(X)の化合物における $R^1$ は水素、メチルおよび $-C(O)-C_{1-4}$ アルキルから選択される。

【0096】

本出願の別の態様において、式(IV)、(XI)、および(X)の化合物における $R^2$ は $R^3$ である。さらなる態様において、 $R^3$ は $C_{1-4}$ アルキル、 $C_{1-4}$ アルキレン $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{1-4}$ アルキレン $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-4}$ アルキレン $C_{3-6}$ ヘテロシクリルおよび $C_{1-6}$ アルキレン $C_{6-10}$ ヘテロアリールから選択される。さらなる態様において、 $R^3$ は $C_{1-4}$ アルキレン $C_{3-6}$ シクロアルキルである。別の態様において、 $R^3$ は $CH_2$ シクロプロピルまたは $CH_2$ シクロブチルである。

【0097】

30

本出願の別の態様において、式(XII)および(X)の化合物における $R^4$ は $C_{1-6}$ アルキルである。

【0098】

本出願の別の態様において、式(XII)の化合物におけるYはLiまたはMgClである。

【0099】

(e) 本出願の他の方法

別の態様において、必要があれば、Zがメチルナルトレキソンにおけると同様にBrである、式R-(Ia)、S-(Ib)、(VIa)、(VIb)、(VIIa)または(VIIb)の化合物を得るために、式R-(Ia)、S-(Ib)、(VIa)、(VIb)、(VIIa)または(VIIb)の化合物を最少量の溶媒または溶媒混合物、例えば、水：MeOH(3：1)に溶解し、イオン交換カラムを通してろ過して、対イオンを臭化物に交換する。または、まず式R-(Ia)、S-(Ib)、(VIa)、(VIb)、(VIIa)または(VIIb)の化合物を炭酸カリウムで沈澱させることにより対応する両性イオンに変換し、次いで両性イオンに臭化水素酸を加えることによって、対イオンを臭化物に変換する。

40

【0100】

一つの態様において、125 でS-異性体を選択的熱分解し、次いで混合物をカラム、例えば、アルミナカラムを通過させて、S-異性体の分解生成物を選択的に吸収させ、したがってR-異性体を多く含む溶液を生じることにより、混合物中のR-異性体の濃度をS-異性体に比べて高めることができる。本出願のさらなる態様において、上で定義した式(S-Ib)のS-異性体に対する式(R-Ia)のR-異性体の比を高める方法であって、式(Ia)のR-異性

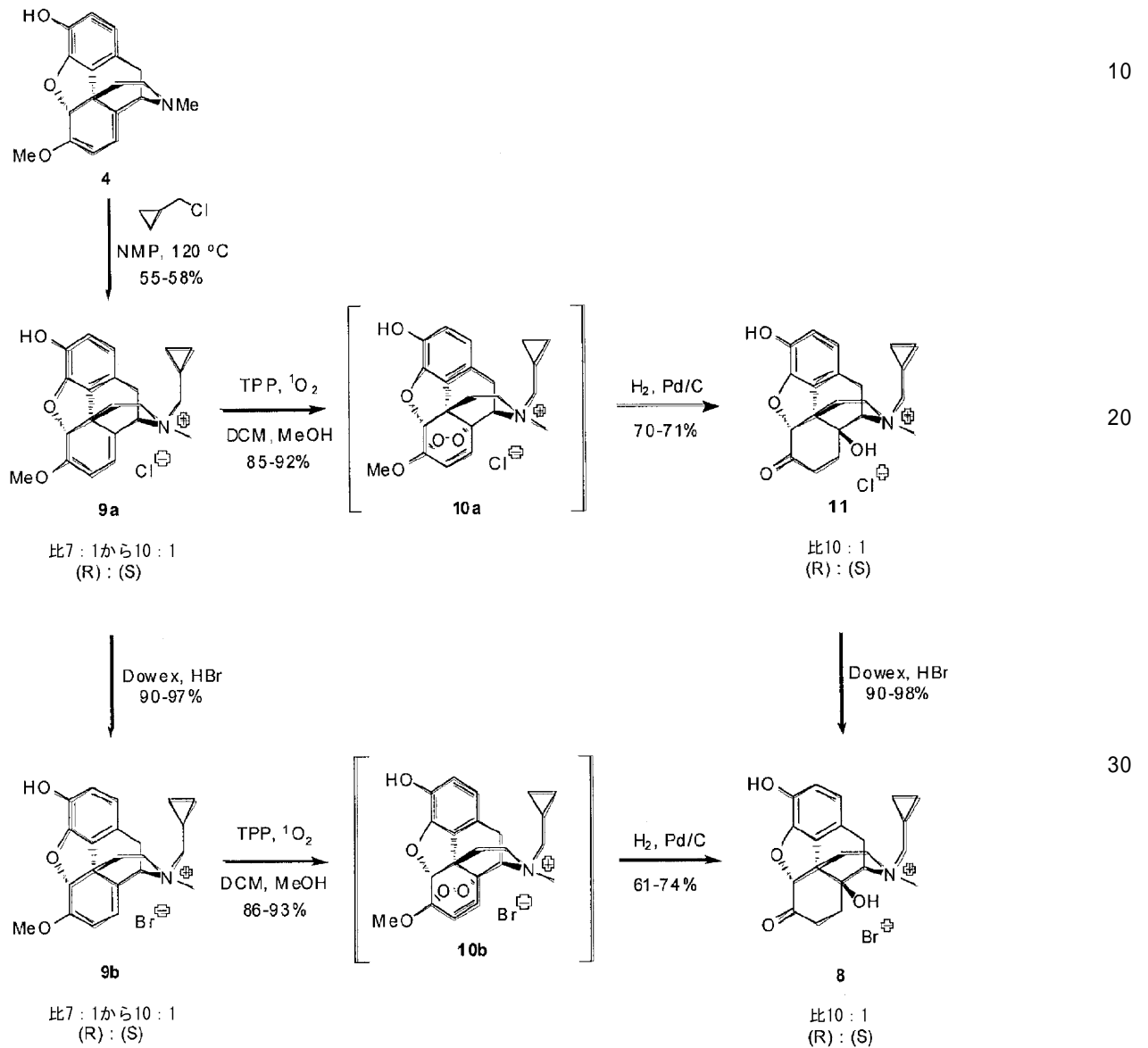
50

体および式 (1b) のS-異性体を含む混合物を約100 から約130 で加熱してS-異性体を選択的に分解する段階、および冷却して冷却混合物を提供する段階、および冷却混合物をアルミナカラムを通過させてS-異性体の分解生成物を選択的に吸収させる段階、およびR-異性体を多く含む混合物を含むカラム溶離剤を回収する段階を含む方法が含まれる。

【 0 1 0 1 】

本出願の方法の一つの態様を、スキーム9に関連して記載する。

スキーム9



【 0 1 0 2 】

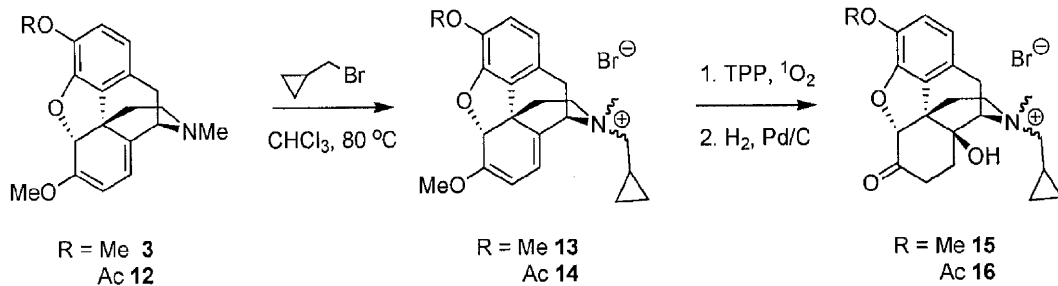
四級アンモニウム塩9aのエンドペルオキシド10aへの変換に適した条件を開発した。エンドペルオキシド中間体の水素化により、メチルナルトレキソン塩化物塩11の混合物を収率70~71%で得た。塩化物から臭化物への対イオンの交換を、イオン交換クロマトグラフィによって達成し、(R)-および(S)-メチルナルトレキソン臭化物の混合物をおよそ10:1の比で得た。または、まずメチルナルトレキソン塩化物を炭酸カリウムで沈澱させることにより対応する両性イオンに変換し、次いで両性イオンに臭化水素酸を加えることによって、塩化物対イオンを臭化物に変換した [N-メチルナルトレキソンメチル硫酸塩のN-メチルナルトレキソン臭化物への変換については、Dlubala、国際公開公報第2008/034973号、US 2008/0214817号参照]。同じイオン交換プロトコルに従うことにより、オリパビン塩化物塩9aの臭化物塩9bへの変換は優れた収率で進行した。その後の一重項酸素による酸化と、続く水素化により、N-メチルナルトレキソン臭化物塩8を、一連の塩化物の結果と比

べてほぼ同等の全収率で得た。

【0103】

オリパビン4のメチルナルトレキソン8への変換のためのこの3段階手順を、テバイン3および3-O-アセチルオリパビン12にうまく適用して、対応する3-O-置換メチルナルトレキソン臭化物誘導体15および16を得た(スキーム10)。

スキーム10



10

【0104】

したがって、本出願の一つの態様において、容易に入手可能なオリパビンからのメチルナルトレキソン、ならびにそのOMeおよびOAc類縁体の効率的で高収率の合成が含まれる。適用する四級化条件に依存して、メチルナルトレキシソンのこれらの類縁体のいずれかの異性体を多く含む形で調製する。

【0105】

さらなる態様において、本出願は、スキーム9に示すとおり、 $R^1$ がHであり、かつ $R^2$ がシクロプロピルメチレンである、式(VI)の化合物を調製する方法を含む。

【0106】

したがって、N-シクロプロピルメチレン-ノルオリパビンメトクロリド(9a)を提供する条件下で、オリパビン(4)を過剰のハロゲン化シクロプロピルメチルと反応させる。一つの態様において、反応を有機溶媒中、高温で実施する。本出願の一つの態様において、ハロゲン化シクロプロピルメチルは約2から約20モル当量[オリパビン(4)の量に対して]の範囲の量で存在し、さらなる態様において、ハロゲン化シクロプロピルメチルは約10から約15モル当量の範囲の量で存在し、さらなる態様において、量は約15モル当量である。オリパビン(4)のハロゲン化シクロプロピルメチルとの反応を、ニートで、または有機溶媒中で行う。用いる有機溶媒の例には、クロロホルム、DCM、NMP、アセトニトリル、DMF、DMPU、モルホリン、HMPA、アルコール(例えば、MeOH、EtOH、1-オクタノール)、ニトロメタン、アセトン、ジオキサン、3-ブタノン、トルエン、DMSO、ナフタレン、ジメチルベンズアミド、イオン性液体(例えば、硝酸エチルアンモニウム、BMIM)塩)、フルオラス相、または任意の脂肪族、複素脂肪族、複素環式(環サイズ3~10原子)、もしくは炭素環式(環サイズ3~10原子)溶媒、あるいはそれらの混合物が含まれるが、それらに限定されるわけではない。一つの態様において、溶媒にはクロロホルムおよびNMPなどのN-メチル飽和複素環が含まれる。

【0107】

一つの態様において、高温は約80 から約200 の温度であり、一つの態様において、温度は約80 から約200 である。さらなる態様において、対応する化合物(9a)を得るための温度は約120 である。

【0108】

一つの態様において、(9a)の生成のための反応時間を、より安定で望ましいR-異性体を提供するために最適化し、例えば、約5分から約40時間である。さらなる態様において、(9a)の生成のための反応時間を、より安定で望ましいR-異性体の比率を高めるために最適化し、約10時間から約15時間である。

【0109】

一つの態様において、125 でS-異性体を選択的熱分解し、次いで混合物をアルミナカラムを通過させて、S-異性体の分解生成物を選択的に吸収させ、したがってR-異性体を多

20

30

40

50

く含む溶液を生じることにより、混合物中のR-異性体の濃度をS-異性体に比べて高めることができる。

【0110】

次いで、化合物(9a)を適切な溶媒または溶媒の混合物に溶解し、例えば、光増感剤(例えば、TPPローズベンガル、メチレンブルーもしくはボルフィリン、またはそのポリマー支持版)を加え、反応混合物を通して酸素を数時間通気し、その間に混合物を照射(例えば、増感剤に応じて約10Wから約5000Wの電力出力、適切には500Wの電力出力を有するランプで)することにより光酸素化して、エンドペルオキシド(10a)を提供する。この光酸素化反応において有用な溶媒の例には、アルコール(例えば、MeOH、EtOH、イソプロパノール、BuOH、1-オクタノール)、クロロホルム、DCM、NMP、アセトニトリル、DMF、モルホリン、HMPA、ニトロメタン、アセトン、ジオキサン、3-ブタノン、トルエン、DMSO、ナフタレン、ジメチルベンズアミド、イオン性液体(例えば、硝酸エチルアンモニウム、BMIM塩)、フルオラス相、または任意の脂肪族、複素脂肪族、複素環式(環サイズ3~10原子)、もしくは炭素環式(環サイズ3~10原子)溶媒、あるいはそれらの混合物が含まれるが、それらに限定されるわけではない。一つの態様において、塩素化溶媒(例えば、クロロホルム、DCM)およびアルコール(例えば、MeOH、EtOH、イソプロパノール、BuOH、1-オクタノール)の混合物を用いる。さらなる態様において、DCMおよびMeOHの混合物を用いる。一つの態様において、光酸素化反応を約-40 から約80、特定の態様において、約5 から約15 の温度で行う。代替態様において、次いで化合物(9a)を適切な溶媒または溶媒の混合物に溶解し、例えば、過ギ酸、過酢酸およびm-クロロ過安息香酸などの過酸または過酸化水素もしくはオキシソ(商標)などの他の酸化剤を加えることにより酸化して、エンドペルオキシド(10a)を得る。

【0111】

一つの態様において、エンドペルオキシド(10a)を、まずジエチルエーテルまたはヘキサンなどの非極性溶媒を添加して粗製エンドペルオキシド材料を沈澱させることにより単離する。沈澱をろ過または遠心分離のいずれかにより単離する。次いで、粗製エンドペルオキシド材料を溶媒または溶媒の混合物(例えば、水：イソプロパノール：ギ酸)に、適切な水素化触媒存在下、酸を加えて、または酸を加えずに溶解する。適切な酸の例には、HCl、HBr、HI、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>もしくは任意の他の鉱酸、またはギ酸もしくは酢酸などの任意の有機酸が含まれる。適切な水素化触媒の例には、Pd、Pd(II)、Pt、RhおよびIrならびにその誘導体が含まれる。反応混合物を水素(例えば、1気圧または他の圧で)により、約0 から約100 の温度で、出発原料の完全な消費が見られるまで処理する。水素化反応において有用な溶媒の例には、MeOH、EtOH、イソプロパノール、BuOHおよび1-オクタノールなどのアルコール、水、鉱酸の水溶液や、ギ酸および酢酸などの水性有機酸、ならびにそれらの混合物が含まれる。一つの態様において、次いで反応混合物をセライトまたはシリカなどのろ過剤を通してろ過し、ろ液を濃縮する。別の態様において、生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィまたは結晶化により精製して、化合物(11)を得る。

【0112】

一つの態様において、化合物(11)を最少量の溶媒または溶媒混合物、例えば、水：MeOH(3：1)に溶解し、イオン交換カラムを通してろ過して、対イオンを塩化物から臭化物に交換し、MNTX、化合物(8)を得る。または、まず化合物(11)を炭酸カリウムで沈澱させることにより対応する両性イオンに変換し、次いで両性イオンに臭化水素酸を加えることにより、塩化物対イオンを臭化物に変換して、MNTX、化合物(8)を得てもよい。

【0113】

または、化合物(9a)を最少量の溶媒または水：メタノール(3：1)などの溶媒混合物に溶解し、イオン交換カラムを通してろ過して、対イオンを塩化物から臭化物に交換し、化合物(9b)を得る。または、まず化合物(9a)を炭酸カリウムで沈澱させることにより対応する両性イオンに変換し、次いで両性イオンに臭化水素酸を加えることにより、塩化物対イオンを臭化物に変換して、MNTX、化合物(9b)を得てもよい。

【0114】

10

20

30

40

50

本出願の別の態様において、化合物(9b)を適切な溶媒または溶媒の混合物に溶解し、例えば、光増感剤(例えば、TPPローズベンガル、メチレンブルーもしくはポルフィリン、またはそのポリマー支持版)を加え、反応混合物を通して酸素を数時間通気し、その間に混合物を照射(例えば、増感剤に応じて約10Wから約5000Wの電力出力、適切には500Wの電力出力を有するランプで)することにより光酸化して、エンドペルオキシド(10b)を提供する。この光酸化反応において有用な溶媒の例には、アルコール、例えば、MeOH、EtOH、イソプロパノール、ブタノールおよび1-オクタノール、クロロホルム、DCM、NMP、アセトニトリル、DMF、モルホリン、HMPA、ニトロメタン、アセトン、ジオキサソ、3-ブタノン、トルエン、DMSO、ナフタレン、ジメチルベンズアミド、イオン性液体、例えば、硝酸エチルアンモニウムおよびBMIM塩、フルオラス相、または任意の脂肪族、複素脂肪族、 $C_{3-10}$ 複素環式、もしくは $C_{3-10}$ 炭素環式溶媒、あるいはそれらの混合物が含まれる。例えば、塩素化溶媒、例えば、クロロホルム、DCMおよびアルコール、例えば、MeOH、EtOH、イソプロパノール、BuOHまたは1-オクタノールの混合物を用いるか；または、DCMおよびMeOHの混合物を用いる。一つの態様において、光酸化反応を約-40 から約80、例えば、約5 から約15 の温度で行う。別の態様において、化合物(9a)を適切な溶媒または溶媒の混合物に溶解し、例えば、過ギ酸、過酢酸およびm-クロロ過安息香酸などの過酸または過酸化水素もしくはオキシソンの他の酸化剤を加えることにより酸化して、エンドペルオキシド(10b)を得る。

#### 【0115】

一つの態様において、エンドペルオキシド(10b)を、まずジエチルエーテルまたはヘキサソンの非極性溶媒を添加して粗製エンドペルオキシド材料を沈澱させることにより単離する。沈澱をろ過または遠心分離のいずれかにより単離する。次いで、粗製エンドペルオキシド材料を溶媒または溶媒の混合物(例えば、水：イソプロパノール：ギ酸)に、適切な水素化触媒存在下、酸を加えて、または酸を加えずに溶解する。適切な酸の例には、HCl、HBr、HI、 $H_2SO_4$ もしくは任意の他の鉱酸、またはギ酸もしくは酢酸などの任意の有機酸が含まれる。適切な水素化触媒の例には、Pd、Pd(II)、Pt、RhおよびIr、ならびにその誘導体が含まれる。反応混合物を水素(例えば、1気圧または他の圧で)により、約0 から約100 の温度で、出発原料の完全な消費が見られるまで処理する。水素化反応において有用な溶媒の例には、MeOH、EtOH、イソプロパノール、BuOHおよび1-オクタノールなどのアルコール、水、鉱酸の水溶液、ならびにギ酸、および酢酸などの水性有機酸、またはそれらの混合物が含まれる。一つの態様において、次いで反応混合物をセライトまたはシリカなどのろ過剤を通してろ過し、ろ液を濃縮する。別の態様において、生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィまたは結晶化により精製して、MNTX化合物(8)を、RおよびSジアステレオマーを1：3から18：1のどこかの比で含む混合物で得る。

#### 【0116】

一つの態様において、所望のR-ジアステレオマーをS-ジアステレオマーから、高性能液体クロマトグラフィ(HPLC)または疑似移動床式(SMB)クロマトグラフィなどの変形によって分離する。

#### 【0117】

本出願の方法のさらなる態様を、以下の実施例12および14ならびにスキーム11に関連して記載する。シクロプロピルメチレン(9b)およびシクロブチルメチレン(18)オリパビンの脱メチル化のための条件を開発した。初めに、対応するアルキルチオールをDMSOなどの適切な溶媒中、約1当量のナトリウムエトキシドなどの強塩基と反応させることにより、ドデカンチオラートなどのアルキルチオラートを含む溶液を調製する。得られた混合物を攪拌し、約80 から約100、適切には約90 の温度で約5分から約30分、適切には約10分間加熱した後、温度を約70 から約90、適切には約80 に下げて、適切な溶媒中のN-シクロプロピルメチレンオリパビン臭化アンモニウム(9b)またはN-シクロブチルメチレンオリパビン臭化アンモニウム(18)の溶液を室温で約5分から約20分、適切には約10分かけて加える。この方法において、(9b)および(18)のR-もしくはS-異性体のいずれか、またはそれらの混合物を用いることができる。反応混合物を、例えば、HPLCにより出発

10

20

30

40

50

原料の実質的に完全な消費が観察されるまで攪拌する。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、例えば、水で反応停止し、水性混合物のpHを酸性pH（例えば、pH = 約2）に調節し、ヘキサンなどの非極性溶媒で洗浄する。次いで、水性混合物のpHを塩基性pH（例えば、pH = 8）に調節し、所望の生成物を有機溶媒（例えば、EtOAc）中に抽出する。水性分画を塩基性pHに調節し、続いて有機溶媒で抽出する、この後者の工程を任意に繰り返す。有機層を合わせ、任意に例えば水および食塩水で洗浄し、任意に乾燥し、所望の生成物、N-シクロプロピルメチレンノル-オリパビン（17）またはN-シクロブチルメチレンノル-オリパビン（19）を公知の方法で単離する。

【 0 1 1 8 】

N-アルキルノル-オリパビン化合物、例えば、（17）および（19）は、モルフィナンおよびモルフィノン化合物の調製のための有用な中間体である。例えば、以下の実施例13およびスキーム11に示すとおり、化合物（17）および（19）を適当な溶媒、例えば、酢酸水溶液中、約-5 から約10、適切には約5 で、過酸、例えば、過酢酸と反応させることができる。得られた中間体化合物を単離するか、または反応混合物をイソプロパノールなどのアルコール溶媒で希釈し、水素化条件下、例えば、水素雰囲気下、室温で炭素担持パラジウムを用いて、例えば、約5時間から約25時間、もしくは、例えば、HPLCで評価して、水素化が完了するまで処理する。混合物をセライトのパッドを通してろ過し、アルコールで洗浄し、生成物を公知の方法を用いて単離する。この一連の反応の生成物はナルトレキソン〔（17）から〕またはナルブフォン〔（19）から〕である。ナルトレキソンおよびナルブフォンを、公知の方法を用いて、R-メチルナルトレキソンおよびナルブフィンなどの他のモルフィナンおよびモルフィノン化合物に変換する。

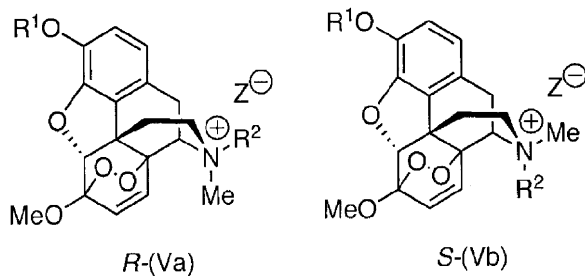
【 0 1 1 9 】

N-アルキルノル-オリパビン化合物、例えば、（17）および（19）を、以下の実施例15に示す公知の方法を用いて、ブプレノルフィンおよびその類縁体にも変換する。

【 0 1 2 0 】

(iii) 本出願の化合物

式R-（1a）およびS-（1b）の化合物の一重項酸素の供給源との反応により、式R-（Va）およびS-（Vb）の新規中間体エンドペルオキシド化合物が得られる。したがって、本出願の別の態様において、式R-（Va）もしくはS-（Vb）の化合物、またはそれらの混合物が含まれる：



式中、

R<sup>1</sup>は水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C(O)C<sub>1-6</sub>アルキルおよびPGから選択され；

R<sup>2</sup>はR<sup>3</sup>、C(O)R<sup>3</sup>、S(O)R<sup>3</sup>およびSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>から選択され；

R<sup>3</sup>はC<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-8</sub>ヘテロシクリルおよびC<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>1-10</sub>ヘテロアリールから選択され；

PGは保護基であり；

Zは適切な対アニオンであり；かつ

アルキル、アルキレンおよびアリールはそれぞれフルオロ置換されていてもよく、かつ/または重水素化されていてもよい。

【 0 1 2 1 】

本出願の別の態様において、式R-（Va）またはS-（Vb）の化合物におけるR<sup>1</sup>は水素、メ

チルおよび-C(0)-C<sub>1-4</sub>アルキルから選択される。

【0122】

本出願の別の態様において、R- (Va) またはS- (Vb) の化合物におけるR<sup>2</sup>はR<sup>3</sup>である。さらなる態様において、R<sup>3</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルキレンC<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>1-4</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>1-4</sub>アルキレンC<sub>3-6</sub>ヘテロシクリルおよびC<sub>1-6</sub>アルキレンC<sub>6-10</sub>ヘテロアリールから選択される。さらなる態様において、R<sup>3</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキレンC<sub>3-6</sub>シクロアルキルである。別の態様において、R<sup>3</sup>はCH<sub>2</sub>シクロプロピルまたはCH<sub>2</sub>シクロブチルである。

【0123】

本出願のさらなる態様において、式R- (Va) またはS- (Vb) の化合物におけるZはハロゲン、メシラート、トシラートまたはベシラートなどである。さらなる態様において、Zは塩素または臭素である。別の態様において、Zは臭素である。

10

【実施例】

【0124】

以下の実施例は本出願の理解を助けるために示すものであって、添付の特許請求の範囲に示す本出願をいかなる様式でも限定することを意図するものではなく、また限定すると解釈されるべきではない。

【0125】

材料および方法

液体試薬は使用前に蒸留したが、他の市販の固体は供給されたままで用いた。<sup>1</sup>H-および<sup>13</sup>C-NMRスペクトルはBruker (300MHzまたは600MHz) 分光計で記録した。すべての化学シフトはテトラメチルシラン (TMS) または残留する重水素化されていない溶媒 (CHCl<sub>3</sub>、MeOH、H<sub>2</sub>O) を基準とし、結合定数はHzで示す。液体化合物の赤外分析はNaClプレート上の薄膜で、また固体化合物はKBrディスクで記録した。分析用薄層クロマトグラフィ (TLC) はF-254指示薬を含むSilicycle 60 250 μm TLCプレートで実施した。フラッシュカラムクロマトグラフィはNatland 200~400メッシュシリカゲルを用いて実施した。融点はHoover Unimelt装置で記録し、未補正である。質量分析はKreatus/MsI Concept 1S質量分析計で記録した。

20

【0126】

実施例1~4はスキーム9に示す化合物に関する。

30

実施例1: N-シクロプロピルメチレン-ノルオリパピン塩化メチル9a

NMP (3.5mL) 中のオリパピン (4) (200mg; 0.67mmol) の懸濁液に(クロロメチル)シクロプロパン (0.93mL; 10.09mmol) を加え、反応混合物をあらかじめ120 °Cで加熱した油浴中で28時間加熱した後、室温まで冷却した。黒色の液体を中性アルミナのプラグを通してろ過し、ジクロロメタン:MeOH (9:1) と、続いてMeOHで溶出した。有機溶媒を減圧下で除去した。褐色残渣をMeOHに溶解し、ジエチルエーテルで沈澱させて、表題化合物9a (14.8mg, 55%) を褐色固体で得た。R<sub>f</sub> 0.41 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH 4:1); 融点>210 °C (MeOH:ジエチルエーテル); HPLCによる異性体比 (R:S) 7:1; IR (KBr) 3420, 3196, 3007, 1664, 1591, 1459, 1385, 1244 cm<sup>-1</sup>;

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) R異性体 = 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;  $^{13}\text{C}$  NMR (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) R異性体 = 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 [( $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ ) $_2\text{Cl}$ ] $^+$ ; HRMS (FAB $^+$ ) calcd for ( $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ ) $^+$  352.1907, found 352.1821.

10

## 【 0 1 2 7 】

密封チューブ内のクロロホルム中、80 °Cでのオリパビンおよび臭化シクロプロピルメチルの最初の反応により、四級化オリパビン塩の混合物を主に(S)-異性体で2.26対1の比で、ほぼ定量的収率で得た。多数の反応条件をスクリーニングし、表1に示すとおり、NMPおよび塩化シクロプロピルメチルの高温での使用が所望の(R)-異性体の比を有意に高めることが判明した。

## 【 0 1 2 8 】

NMP中120 °Cでのオリパビンの15当量の塩化シクロプロピルメチルによる四級化反応の詳細な時間試験から、四級化オリパビンの(S)-異性体は所望の(R)-異性体よりも速い速度で分解することが明らかとなった(図2参照)。したがって、長い反応時間で(R)-異性体が好都合な比で単離される。四級化オリパビンの所望の(R)-異性体の最大収率は、10~15時間の反応時間後に収率約50~55%である。しかし、塩化シクロプロピルメチルの連続添加を用いて、所望の(R)-異性体を(S)-異性体との比18:1で得た。

20

## 【 0 1 2 9 】

実施例2: N-シクロプロピルメチレン-ノルオリパビン臭化メチル9b

最少量の $\text{H}_2\text{O}$ : MeOH 3:1に溶解した化合物9a (150mg、0.39mmol)を、Dowex(登録商標)-1樹脂(Sigma、強塩基性臭素添加、50~100メッシュ)を充填したカラムを通してろ過し、蒸留 $\text{H}_2\text{O}$  (500mL)で溶出した。溶媒の大部分を減圧下で除去した。残渣を凍結乾燥して、表題化合物9bを白色固体で得た(159mg、95%)。  $^1\text{H}$ および $^{13}\text{C}$  NMRスペクトルは化合物9aのスペクトルと同じであった。MS (FAB $^+$ ) 785 [( $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ ) $_2\text{Br}$ ] $^+$ 。

30

## 【 0 1 3 0 】

オリパビン塩化シクロプロピルメチル塩の所望の(R)-異性体を調製するための効率的な条件を確立した後、オリパビンのC-14のヒドロキシル官能基を導入することができる。テバインのオキシコドンへの変換に影響をおよぼすと報告されている多くの条件、ならびに別の酸化条件をスクリーニングした [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]。これらの条件下では、HPLCにより、所望の(R)-不飽和ケトン誘導体は少量しか検出されなかった。四級アンモニウム塩の高い極性によって精製が困難となり、したがって別の酸化条件を探究した。

40

## 【 0 1 3 1 】

実施例3: 光酸素化反応のための一般手順

二重ガラス壁ミニ反応器内のジクロロメタン-MeOH (4:1)中の四級化モルフィンアルカロイド(0.25~0.30mmol)の溶液に、テトラフェニルポルフィリン(20mg)を加えた。

50

反応混合物を通して酸素を4時間通気し、その間に30cmの距離から街灯(500W)により反応温度5~15 で照射した。強く着色した溶液を三角フラスコに移し、ジエチルエーテルを加えて対応するエンドペルオキシドを沈澱させた。わずかに紫色の固体をMeOHに溶解し、ジエチルエーテルで沈澱させて、対応するエンドペルオキシドオピオイドをわずかに着色した固体で得た。エンドペルオキシド中間体は不安定であるため、<sup>1</sup>H NMRデータだけを得た。

【0132】

(a) エンドペルオキシドオリパビンCl塩10a

光酸素化の一般手順に従い、化合物9a(110mg、0.28mmol)から化合物10aをわずかに褐色の固体で得た(110mg、92%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) R異性体 = 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.

【0133】

(b) エンドペルオキシドオリパビンBr塩10b

光酸素化の一般手順に従い、化合物9b(110mg、0.26mmol)から化合物10bをわずかに褐色の固体で得た(110mg、93%)。得られた<sup>1</sup>H NMRスペクトルは化合物10aのスペクトルと同じである。

【0134】

実施例4: エンドペルオキシド中間体還元のための一般手順

H<sub>2</sub>O: イソプロパノール: ギ酸(1:1:1)の混合物(2.4mL)に溶解したエンドペルオキシド中間体(0.20~0.30mmol)の溶液に、Pd/C(10%)(10重量%)を加えた。反応混合物に水素を3回流し、次いで1気圧の水素下で24時間攪拌した。懸濁液をセライト(登録商標)の短いプラグを通してろ過し、MeOHで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を凍結乾燥した。シリカでジクロロメタン:MeOH(9:1)を溶離剤として用いてのフラッシュカラムクロマトグラフィにより、対応する生成物を得た。

【0135】

(a) メチルナルトレキソン塩化物塩11

エンドペルオキシド中間体還元のための一般手順に従い、化合物10a(90mg、0.21mmol)からメチルナルトレキソン塩化物塩11をわずかに褐色の固体で得た(60mg、71%)。

10

20

30

R<sub>f</sub> 0.27 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 4:1); 融点 > 210 °C; 異性体比 (R : S) 10 : 1; IR (KBr) 3167, 3022, 2930, 1736, 1635, 1619, 1496, 1450, 1306, 1261 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O) R異性体 = 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; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, D<sub>2</sub>O) R異性体 = 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<sup>+</sup>) 747 [(C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl]<sup>+</sup>; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calcd for (C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 356.1856, found 356.1872.

10

## 【 0 1 3 6 】

(b) メチルナルトレキソン臭化物塩8

最少量のH<sub>2</sub>O : MeOH、3 : 1に溶解した化合物11 (50mg、0.13mmol) をDowex(登録商標)-1 樹脂 (Sigma、強塩基性臭素添加、50 ~ 100メッシュ) を充填したカラムを通してろ過し、蒸留H<sub>2</sub>O (400mL) で溶出した。溶媒の大部分を減圧下で除去し、残渣を凍結乾燥して、表題化合物8を白色固体で得た (54mg、98%)。 <sup>1</sup>Hおよび<sup>13</sup>C NMRスペクトルは化合物11のスペクトルと同じであった。MS (FAB<sup>+</sup>) 793 [(C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Br]<sup>+</sup>。

20

## 【 0 1 3 7 】

(c) メチルナルトレキソン臭化物塩8 (10bから)

エンドペルオキシド中間体還元のための一般手順に従い、化合物10b (100mg、0.22mmol) からメチルナルトレキソン臭化物塩8を無色固体で得た (79mg、74%)。 <sup>1</sup>Hおよび<sup>13</sup>C NMRスペクトルは化合物11のスペクトルと同じであった。MS (FAB<sup>+</sup>) 793 [(C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Br]<sup>+</sup>。

30

## 【 0 1 3 8 】

実施例5 ~ 9はスキーム10に示す化合物に関する。

実施例5 : 3-O-アセチルオリパビン12

ジクロロメタン (DCM) (10mL) に溶解したオリパビン4 (500mg、1.68mmol) に、無水酢酸 (0.32mL、3.37mmol) およびトリエチルアミン (0.94mL、6.73mmol) を0 で加えた。混合物を室温 (rt) まで加温し、18時間攪拌した。次いで、反応混合物をDCM (10mL) で希釈し、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で3回抽出した。有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。粗製残渣をシリカでのフラッシュカラムクロマトグラフィ (DCM : MeOH : NH<sub>4</sub>OH、100 : 0 : 0から100 : 3 : 1) により精製して、表題化合物を無色固体で得た (501mg、88%)。

40

R<sub>f</sub> 0.60

(DCM:MeOH:NH<sub>4</sub>OH, 92:8:1); 融点 171 - 173 °C (EtOH); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 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; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 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) calcd for (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>) 339.1471, found 339.1475.

10

【 0 1 3 9 】

実施例6 : N-シクロプロピルメチレン-ノルテパイン臭化メチル13

クロロホルム (12mL) および(プロモメチル)シクロプロパン (1.82mL、19.28mmol) 中のテパイン (3) (600mg、1.93mmol) の溶液を18時間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、残渣を減圧下で乾燥して、表題化合物を無色固体で得た (858mg、定量的)。

R<sub>f</sub> 0.51 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 4:1); HPLCによる異性体比 (*R* : *S*) 2 : 5;

20

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) *S*異性体 = 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; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) *S*異性体 = 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; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) *R*異性体 = 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; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) *R*異性体 = 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<sup>+</sup>) 366.3 (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub>)<sup>+</sup>.

30

40

【 0 1 4 0 】

実施例7 : N-シクロプロピルメチレン-3-O-アセチルオリパピン臭化メチル14

クロロホルム (6mL) および(プロモメチル)シクロプロパン (1.24mL、13.16mmol) 中の3-O-アセチルオリパピン (12) (300mg、1.32mmol) の溶液を18時間加熱還流した。溶媒を蒸発させ、残渣を減圧下で乾燥して、表題化合物を無色固体で得た (392mg、定量的)。

。

$R_f$  0.55 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  4:1); 融点 213 - 215 °C ( $\text{CHCl}_3/\text{Et}_2\text{O}$ );

HPLCによる異性体比 ( $R : S$ ) 1 : 2;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) S異性体 =

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;  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) S異性体 =

10

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;  $^1\text{H}$

NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) R異性体 = 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;  $^{13}\text{C}$  NMR (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) R異性体 = 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<sup>+</sup>) 867 [( $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ )<sub>2</sub>Br]<sup>+</sup>.

20

【 0 1 4 1 】

実施例8 : 0-メチルメチルナルトレキソン臭化物塩15

実施例3に記載の光酸素化の一般手順に従い、化合物13 (500mg、1.12mmol) からエンドペルオキシド中間体をわずかに褐色の固体で得た (509mg、95%)。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

30

S異性体とR異性体との混合物 = 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,  $J = 13.0, 5.9$  Hz, 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<sup>+</sup>) 398  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_5^+$ .

40

【 0 1 4 2 】

エンドペルオキシド中間体をそれ以上精製せずに次の段階で用いた。実施例4に記載のエンドペルオキシド中間体還元のための一般手順に従い、テバインエンドペルオキシド臭化物塩 (97mg、0.20mmol) から3-0-メチルメチルナルトレキソン臭化物塩15を無色固体で得た (82mg、90%)。

R<sub>f</sub> 0.47 (DCM : MeOH, 4:1); 融点 > 210 °C;

IR (KBr) 3434, 3006, 2933, 2911, 2840, 1736, 1636, 1611,

1505, 1441, 1384, 1364, 1273 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) R異性体 =

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,

1H), 3.33 (s, 1H), 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; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O) S異性体 = 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),

6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 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, 1H), 3.37 (d, *J*

= 13.7 Hz, 1H), 3.15 (s, 2H), 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; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) R異性体

= 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<sup>+</sup>) calcd for (C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>)<sup>+</sup> 370.2000, found 370.2024.

#### 【 0 1 4 3 】

実施例9 : 3-0-アセチルメチルナルトレキソン臭化物塩16

実施例3に記載の光酸素化の一般手順に従い、化合物14 (200mg、0.42mmol) からエンドペルオキシド中間体をわずかに褐色の固体で得た (181mg、85%)。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

S異性体とR異性体との混合物 = 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<sup>+</sup>) 426 [(C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>6</sub>)<sub>2</sub>Br]<sup>+</sup>.

#### 【 0 1 4 4 】

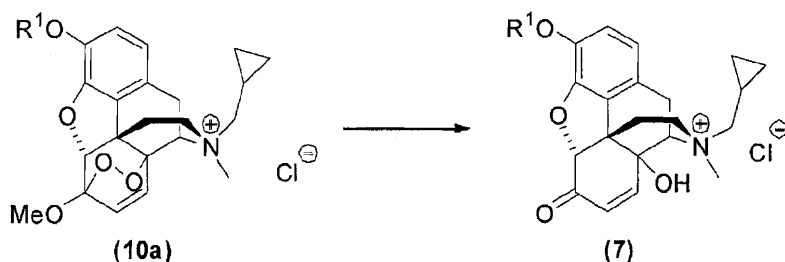
エンドペルオキシド中間体をそれ以上精製せずに次の段階で用いた。実施例4に記載のエンドペルオキシド中間体還元のための一般手順に従い、3-0-アセチルオリパビンエンドペルオキシド臭化物塩 (100mg、0.20mmol) から3-0-アセチルメチルナルトレキソン臭化物塩16を無色固体で得た (61mg、65%)。

融点>

210 °C (CHCl<sub>3</sub>/Et<sub>2</sub>O); HPLCによる異性体比 (R:S) 1 : 2; IR (KBr) 3411, 2972, 2917, 2849, 1759, 1724, 1626, 1492, 1447, 1370, 1341, 1218, 1193, 1154, 1077 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) S異性体 = 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; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, D<sub>2</sub>O) R異性体 = 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; <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, D<sub>2</sub>O) R異性体 = 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<sup>+</sup>) 875 [(C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Br]<sup>+</sup>; HRMS (FAB<sup>+</sup>) calcd for (C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>5</sub>)<sup>+</sup> 398.1967, found 398.1977.

【 0 1 4 5 】

実施例10：エンドペルオキシド中間体10aの部分還元スキーム11



H<sub>2</sub>O : イソプロパノール : ギ酸 (1 : 1 : 1) の混合物 (5mL) に溶解したエンドペルオキシド中間体10a (1.02g) の溶液に、チオ尿素 (0.04g) およびPd/C (0.05g、10重量%) を加えた。反応混合物に水素を3回流し、次いで1気圧の水素下で18時間攪拌した。懸濁液をセライト(登録商標)の短いプラグを通してろ過し、MeOHで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、溶離剤DCM + 20% MeOH)により、対応する生成物7を得た。

融点 213-215 °C (EtOH);  $[\alpha]_D^{20} = -26.21$  (c =0.5, MeOH); IR (KBr)  $\nu$  3622, 3404, 3312, 2954, 1679, 1620, 1503, 1294, 1123, 1076, 944, 880  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, MeOD)  $\delta$  7.07 (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);  $^{13}\text{C}$  (150 MHz, MeOD)  $\delta$  194.11, 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 calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4^+$  354.1700, found 354.17363.

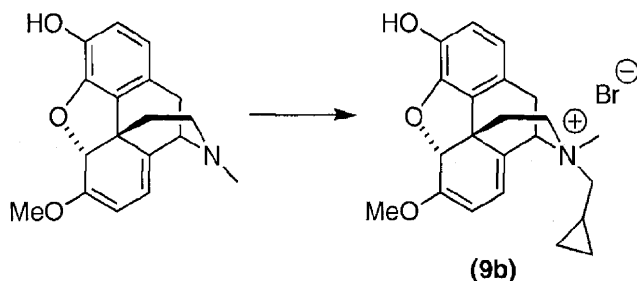
10

## 【 0 1 4 6 】

20

実施例11：シクロプロピルメチレン-オリパビン（CPM-オリパビン）臭化アンモニウム塩（代替経路）

スキーム12



30

火炎乾燥し、アルゴンパージした、還流冷却器を取り付けた丸底フラスコに、無水DMF (10mL) 中のオリパビン (1.84g, 6.18mmol) の懸濁液を加えた。オリパビンの懸濁液を激しく攪拌し、これに(プロモメチル)シクロプロパン (1.8mL, 18.5mmol, 3.0当量) を室温で一度に加えた。反応混合物をあらかじめ80 °C に加熱した油浴に入れ、アルゴン雰囲気下で12時間攪拌した。反応混合物を冷却し、一定量をHPLC (285nm) で分析して、約3.6% (AUC) のオリパビン (HBr塩として) を含むことが判明した。炭酸水素ナトリウム (21mg, 0.24mmol, 4モル%) を反応混合物に加え、1時間攪拌した後、(プロモメチル)シクロプロパン (0.30mL, 3.1mmol, 0.5当量) を室温に加えた。反応混合物をあらかじめ80 °C に加熱した油浴にさらに8時間つけた後、HPLC (285nm) で分析した。反応混合物中に約1%のオリパビンが残っていることが観察された。反応混合物 (微細なベージュ色のスラリー) を室温まで冷却し、細孔ガラスフィルターを通してろ過した。ろ過した固体をMeOH (1.5mL) で洗浄し、反応混合物を激しく攪拌中のトルエン (約100mL) にゆっくり逆添加することにより、生成物を沈澱させた。沈澱をろ過し、トルエン (2×10mL) で洗浄し、固体を回収し、減圧下で乾燥して、わずかにオフホワイトの固体を定量的収量よりも多く得た。この粗製材料をアセトン (50mL) 中室温で2時間粉碎した後、二回目のろ過を行った。固体を回収し、減圧下で乾燥して、2.60g (収率94%) のN-シクロプロピルメチレンオリパビン臭化アンモニウム塩 (9b) を白色流動性固体で得た。融点 = 194 ~ 200 °C ; HPLCによる異性体比 (S : R) 2.6 : 1 ;

40

R異性体：融点 219-221 °C (EtOH);  $R_f$  0.30

(DCM + 20% メタノール);  $[\alpha]_D^{20} = -109.38$  (c =1, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO)  $\delta$  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);  $^{13}\text{C}$  (150 MHz, DMSO)  $\delta$  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.

10

S異性体：融点 195-197 °C (MeOH+i-PrOH);  $R_f$  0.28 (DCM + 20%

メタノール);  $[\alpha]_D^{20} = -43.73$  (c =1, MeOH);  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO)  $\delta$  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);  $^{13}\text{C}$  (150 MHz, DMSO)  $\delta$  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 calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_3^+$  352.1907, found 352.18978.

20

30

#### 【 0 1 4 7 】

前述の四級化において溶媒としてジメチルアセトアミド (DMAc) を用いると、反応混合物は濃稠なスラリーとなり、進行して不均質な混合物としての生成物を得た。ろ過により単離して、質量の94%をHPLCによる純度98.3% (S/R比 = 1.5 : 1) で得た。

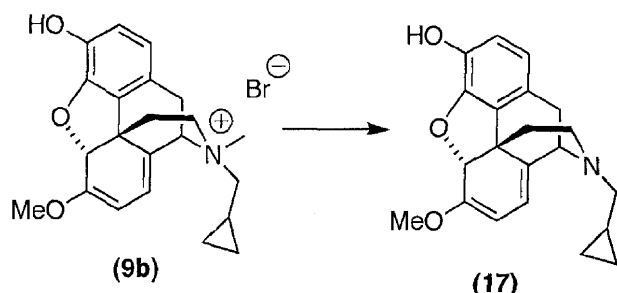
#### 【 0 1 4 8 】

溶媒混合物としてN-メチルピロリドン (NMP) およびDMFを用いた場合、CPM-オリパビン塩のR-異性体の沈澱 (湿ケーキ) に関して選択性はなかった。母液に対していくつかの操作を実施し (沈澱の後、得られた固体の粉碎)、CPM-オリパビン塩を母液から56%の収率で、HPLCによる純度96.7% (S/R比 = 7.1 : 1) で得た。

40

#### 【 0 1 4 9 】

実施例12：CPM-オリパビンの脱アルキル化 (CPM-ノルオリパビンの調製) (17)  
スキーム13



新しく蒸留したDMSO (9mL) 中のナトリウムエトキシド (0.94g、13.88mmol) のスラリーに、ドデカンチオール (2.80g、13.88mmol、蒸留) を一度に加えた。得られた混合物を激しく攪拌し、あらかじめ90 °Cに加熱した油浴に10分間つけた後、温度を80 °Cに下げた。DMSO (9mL) 中のN-シクロプロピルメチレンオリパビン臭化アンモニウム (9b) (実施例15、2.0g、4.63mmol) の室温の溶液を、あらかじめ生成した80 °Cのドデカンチオラートの混合物に10分かけて加えた。N-シクロプロピルメチレンオリパビン臭化アンモニウム溶液の最初の数滴を加えた後、澄明でわずかに黄色の溶液から黒色混合物への急激な色の変化が起こった。添加後、反応混合物を80 °Cで45分間攪拌し、HPLC (285nm) でモニターした。出発原料が完全に消費された後、反応混合物を攪拌しながら室温まで冷却し、H<sub>2</sub>O (80mL) に加えた。水性混合物のpHをHCl (6M) でpH = 2に調節し、ヘキサン (1 × 20mL、1 × 10mL) で洗浄した。水性混合物 (乳状黄色懸濁液) のpHをNaOH (15%水溶液) でpH = 8に再調節した。pH調節後に微細な白色沈澱が観察され、EtOAc (1 × 20mL、1 × 15mL) で抽出することで澄明となった。水相のpHを再度pH = 8に調節し (白色沈澱が観察された)、EtOAc (3 × 10mL) で抽出した。有機層を合わせ、H<sub>2</sub>O (1 × 10mL) および食塩水 (1 × 10mL) で洗浄した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、濃縮して、1.75gの粗製材料を黒色残渣で得た。材料をシリカゲル (20% MeOH/EtOAc) のクロマトグラフィにかけ、アセトンから結晶化して、0.82g (収率53%) のシクロプロピルメチレンノルオリパビン (17) を淡黄色結晶性固体で得た。

#### Rf

0.25 (20% MeOH/EtOAc); 融点 165-166 °C (DCM), 融点 166-167 °C (メタノール);  $[\alpha]_D^{20} = -168.60$  (c = 1, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr)  $\nu$  3445, 2908, 1630, 1458, 1234, 1046, 1016, 926, 868 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  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); <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  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<sub>2</sub>); MS (+EI) m/z (%): 43 (100), 58(19), 84 (56), 227 (8), 282 (12), 337 (41); HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O 337.1678, found 337.16814.

#### 【 0 1 5 0 】

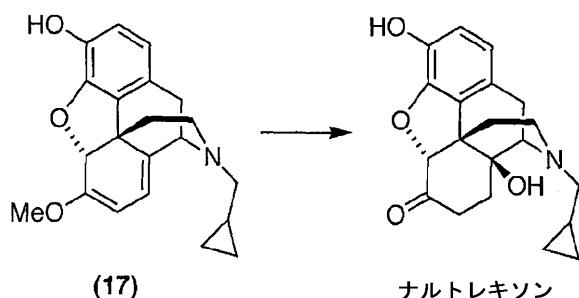
オリパビンの四級アンモニウム塩の脱メチル化に立ち戻り、求核試薬としてtert-ドデカンチオール (チオラートとして) および塩基としてナトリウムtert-ブトキシドを用いた。表2にこれらの試験および条件の概要を示す。小規模実験における収率の顕著な上昇に加えて、後処理中の反応混合物の外観および取り扱いが著しく改善された。CPM-オリパ

ピン塩のR-異性体がS-異性体よりも速い速度で反応することに言及することも注目に値する。

【0151】

実施例13：ナルトレキソンの合成

スキーム14



10

H<sub>2</sub>O/HOAc (1 : 1 v/v) 中のN-メチルシクロプロピルノルオリパピン (17) (実施例12、515mg、1.52mmol) の溶液を攪拌しながら5 ℃ に冷却した。過酢酸の溶液 (32重量%) を2分かけて滴加した。混合物を5 ℃ で10分間攪拌した後、室温まで加温した。反応をTLC (10% MeOH/EtOAc) でモニターし、過酢酸添加後35分で出発原料の消費が観察された。室温の反応混合物をイソプロパノール (2.5mL) で希釈し、炭素担持パラジウム (51mg、10重量%) を加え、反応混合物を水素雰囲気 (Parr 振盪機、50PSI) 下に15時間おいた。混合物をセライトのパッドを通してろ過し、イソプロパノールで洗浄した。酢酸をトルエンとの共沸混合物として除去した後、濃縮乾固した。減圧下でさらに乾燥した後、509mg (収率95%) のナルトレキソンを得た。

20

R<sub>f</sub> = 0.55 (92:8 CHCl<sub>3</sub>/MeOH); 融点 = 167-169 °C

(CHCl<sub>3</sub>); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -84.84 (CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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).

30

【0152】

以下の実施例はスキーム15に示す化合物に関する。

実施例14：ナルブフォンおよびナルブフィンの合成

以下のスキーム11に示すとおり、ナルブフォンをオリパピンから、ナルトレキソンの調製のために実施例11~13に記載したものと類似の一連の反応を用いて調製した。

【0153】

火炎乾燥し、アルゴンパージした、還流冷却器を取り付けた丸底フラスコに、無水DMF (10mL) 中のオリパピン (2.0g、6.73mmol) の懸濁液を加えた。オリパピンの懸濁液を激しく攪拌し、これに(プロモメチル)シクロブタン (3.01g、20.2mmol、3.0当量) を室温で一度に加えた。反応混合物をあらかじめ85 ℃ に加熱した油浴に入れ、アルゴン雰囲気下で18時間攪拌した。反応混合物を熱からはずし、一定量をHPLC (285nm) で分析して、約9.5% (AUC) のオリパピン (HBr塩として) を含むことが判明した。炭酸カリウム (88mg、0.68mmol、9.5モル%) を反応混合物に加え、1時間攪拌した後、(プロモメチル)シクロブタン (0.5g、3.4mmol、0.5当量) を室温で加えた。反応混合物をあらかじめ85 ℃ に加熱した油浴にさらに5時間つけた後、HPLC (285nm) で分析した。反応混合物中に約3%のオリパピンが残っていることが観察された。反応混合物 (微細なベージュ色のスラリー) を室温まで冷却した。反応混合物を激しく攪拌中のトルエン (約100mL) に加えた。沈澱をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、溶離剤DCM + 15% MeOH) にかけて、2.65g (88%) の白

40

50

色固体 (18) を得、HPLCによる異性体比 (S : R) 3.0 : 1であった。

R異性体: 融点 230-233 °C (メタノール);  $R_f$  0.39

(DCM+20%MeOH);  $[\alpha]_D^{20} = -77.34$  (c = 0.5, MeOH:AcOH/1:1); IR (KBr)  $\nu$  3004, 2953, 2920, 1590, 1496, 1460, 1300, 1240, 1116, 1012, 928 $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$  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,  $J=13.8$ , 5.1 Hz, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.91 (m, 3H), 1.84 (dd,  $J=14.3$ , 3.0 Hz, 1H), 1.78 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  (150 MHz, DMSO)  $\delta$  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 calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_3^+$  366.2064, found 366.20156. S異性体: 融点 185-189 °C

(メタノール);  $R_f$  0.32 (DCM+20%MeOH);  $[\alpha]_D^{20} = -35.03$  (c = 1, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO)  $\delta$  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);  $^{13}\text{C}$  (150 MHz, DMSO)  $\delta$  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 calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_3^+$  366.2064, found 366.20692.

新しく蒸留したDMSO (4.5mL) 中のナトリウムエトキシド (0.46g、6.82mmol) のスラリーに、ドデカンチオール (1.38g、6.82mmol、蒸留) を一度に加えた。得られた混合物を激しく攪拌し、あらかじめ90 °Cに加熱した油浴に10分間つけた後、温度を80 °Cに下げた。DMSO (4.5mL) 中のN-シクロブチルメチレンオリパビン臭化アンモニウムの室温の溶液を、あらかじめ生成した80 °Cのドデカンチオールの混合物に10分かけて加えた。N-シクロブチルメチレンオリパビン臭化アンモニウム溶液の最初の数滴を加えた後、澄明でわずかに黄色の溶液から黒色混合物への急激な色の変化が起こった。添加後、反応混合物を80 °Cで50分間攪拌し、HPLC (285nm) でモニターした。出発原料の消費が観察された後、反応混合物を攪拌しながら室温まで冷却し、 $\text{H}_2\text{O}$  (40mL) に加えた。水性混合物のpHをHCl (6M) でpH = 2に調節し、ヘキサン (2 × 15mL) で洗浄した。水性混合物 (乳状黄色懸濁液) のpHをNaOH (15%水溶液) でpH = 8に再調節した。pH調節後に微細な白色沈澱が観察され、EtOAc (1 × 20mL、1 × 10mL) で抽出することで澄明となった。水相のpHを再度pH = 8に調節し (白色沈澱が観察された)、EtOAc (3 × 10mL) で抽出した。有機層を合わせ、 $\text{H}_2\text{O}$  (1 × 10 mL) および食塩水 (1 × 10mL) で洗浄した。有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、ろ過し、濃縮した。

材料をシリカゲル (20% MeOH/EtOAc) のクロマトグラフィにかけて、0.46g (収率58%) のシクロブチルメチレンノルオリパピン (19) を淡黄色結晶性固体で得た。融点114~116 (トルエン);  $R_f$  0.44 (酢酸エチル+20%メタノール);

$[\alpha]_D^{20} = -150.06$  ( $c=1.0$ ,

$\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3568, 2962, 2929, 1608, 1507, 1454, 1329, 1263, 1023, 868  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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);  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{NO}_3^+$  352.1907, found 352.18440.

【 0 1 5 4 】

$\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$  (1:1 v/v) 2ml中のN-メチルシクロブチルノルオリパピン (19) (0.09g、0.256mmol) の溶液を攪拌しながら5 に冷却した。過酢酸の溶液 (0.066g、32重量%) を1分かけて滴加した。混合物を5 で2時間攪拌した。反応をTLC (EtOAc + 20% MeOH) でモニターした。室温の反応混合物をイソプロパノール (2.0mL) で希釈し、炭素担持パラジウム (11mg、10重量%) を加え、反応混合物を水素雰囲気 (Parr振盪機、50Psi) 下に15時間おいた。混合物をセライトのパッドを通してろ過し、イソプロパノールで洗浄した。酢酸をトルエンとの共沸混合物として除去した後、濃縮乾固した。材料をシリカゲル (EtOAc + 20% MeOH) のクロマトグラフィにかけ、0.075g (収率82%) のナルブフォンを白色固体で得た。融点168~169 (シクロヘキサン)、融点170~172 (アセトン);  $R_f$  0.64 (酢酸エチル+20%メタノール);

$[\alpha]_D^{20} = -$

180.44 ( $c=1.0$ , MeOH); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  3561, 3454, 2966, 2931, 2830, 1720, 1616, 1457, 1318, 1142, 1057, 944  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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);  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4^+$  356.1856, found 356.18552.

【 0 1 5 5 】

溶媒系 (i-PrOH : 水 / 1 : 2, pH 12.7に調節) 1.2mL中のナルブフォン (0.085g, 0.239mmol)、アダムス触媒 (0.0014g, 0.006mmol) の混合物をParr振盪機 (50Psi) 内で4時間の水素化にかけた。次いで、混合物を水で希釈し、pHを9に調節した。生成物をEtOAc (4 x 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。材料をシリカゲル (EtOAc + 20%MeOH) のクロマトグラフィにかけ、0.058g (収率86%) の白色固体を得、これをHPLC (285nm) で分析して、約94% (AUC) のナルブフィンを含むことが判明した。融点>230 (EtOH) ; R<sub>f</sub> 0.64 (酢酸エチル + 20%メタノール) ;

<sup>1</sup>H 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,

10

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); <sup>13</sup>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,

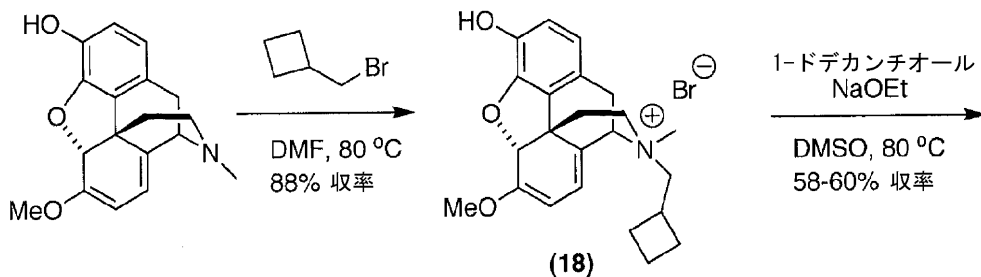
33.93, 33.63, 29.27, 26.94, 26.65, 23.45, 23.05, 18.77; MS (FAB+) m/z (%): 41

(17), 154 (5), 302 (41), 340 (18), 358 (100); HRMS calcd for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup>

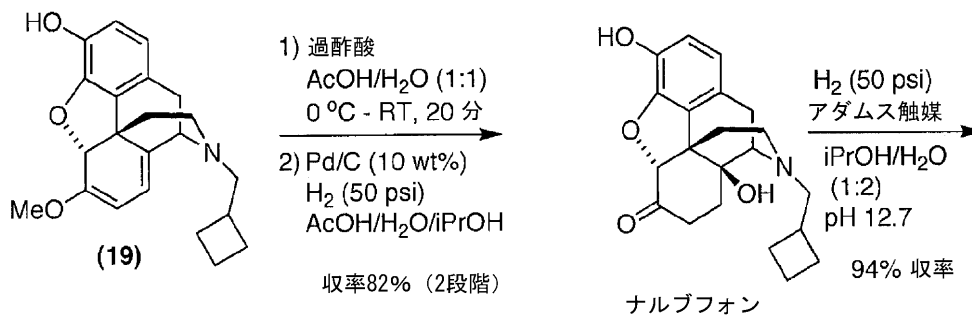
20

358.2013, found 358.19737.

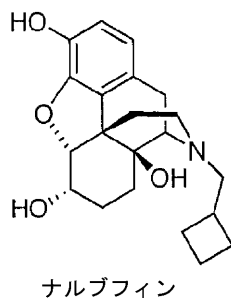
スキーム15



30



40



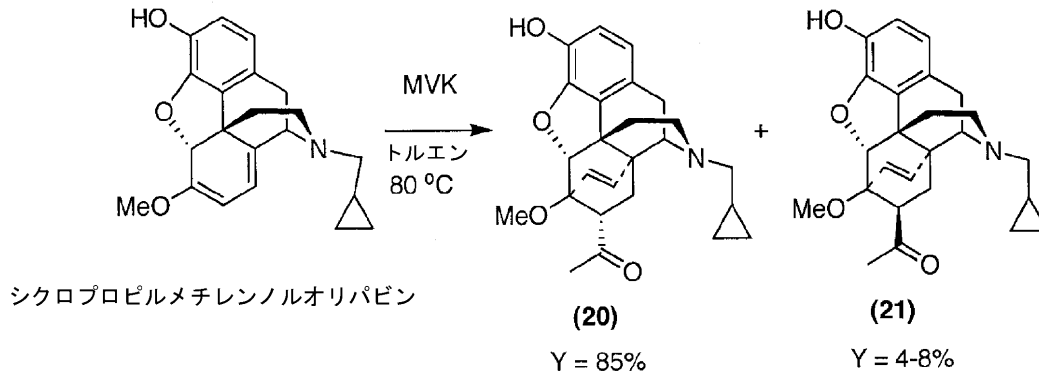
【 0 1 5 6 】

実施例15 : プレノルフィンの合成

50

スキーム16~23に示すとおり、ブプレノルフィンプロセスのための2つの相補的経路を以下に比較する。カーボネート保護したCPM(27から出発する経路Bは、後半の段階での保護(グリニャール反応の前)を組み込むアプローチAと比べて有利ではないことが判明した。一般に、収率はより低く、(27)および(28)では結晶化が問題であった。アプローチAを、最良の溶媒として水の代わりにトルエンを用いることにより改善し、はるかに高い / 選択性が得られた。グリニャール反応をグリニャール試薬の量の観点から試験し、結果をスキーム15に示す。主な副反応はカーボネート部分への塩化t-ブチルマグネシウムの付加の量であったが、ピバロイルエステルをさらに加水分解することができるため、これは問題ではない。

スキーム16



【0157】

シクロプロピルメチレンノロリパピン(157mg; 0.53mmol)をトルエン(2.4mL)に溶解し、MVK(0.8mL)を加えた。反応混合物を磁気攪拌子で攪拌し、80 に加熱した。12時間後、TLC(酢酸エチル)分析により、出発原料( $R_f = 0.05$ )は存在せず、(20)( $R_f = 0.5$ )およびMVK付加物( $R_f = 0.4$ )が示された。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた淡褐色固体をEtOH(0.4mL)から結晶化して、白色固体(20)を得た(182mg、85%)。

【0158】

10

20

30

**(20) (α):** 融点 = 211-214 °C (EtOH);  $R_f = 0.5$  (酢酸エチル);  $[\alpha]_D^{20}$

= -236.47° ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  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;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 Mhz)  $\delta$  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);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 Mhz)  $\delta$  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+) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_1\text{O}_4$ : 407.20966. Found 407.20175.

10

20

【 0 1 5 9 】

(21) ベータ異性体 (10%の およびMVKからの不明な不純物を含む)

結晶化後の母液および2回のクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル4 : 1およびトルエン/酢酸エチル3 : 1から単離。MVK付加物不純物のシグナル $^1\text{H}$  NMR 4.40-4.20 (m, 2H), 2.87 (t, 1H,  $J = 6.6$  Hz), 2.16 (s, 3H)  $^{13}\text{C}$  NMR 206.77, 65.22, 43.16, 29.94.

【 0 1 6 0 】

無色油状物。  $R_f = 0.5$  (酢酸エチル) ;

30

$[\alpha]_D^{20} = -183.61^\circ$  ( $c = 1$ ,

$\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  3484, 3421, 3406, 3075, 2997, 2924, 2835, 2813, 2777, 1712, 1629, 1600, 1497, 1444, 1384, 1357, 1250, 1205, 1170, 1103, 1054, 937, 796, 587;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 Mhz)  $\delta$  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);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 Mhz)  $\delta$  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+) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_1\text{O}_4$ : 408.21748. Found 408.21428.

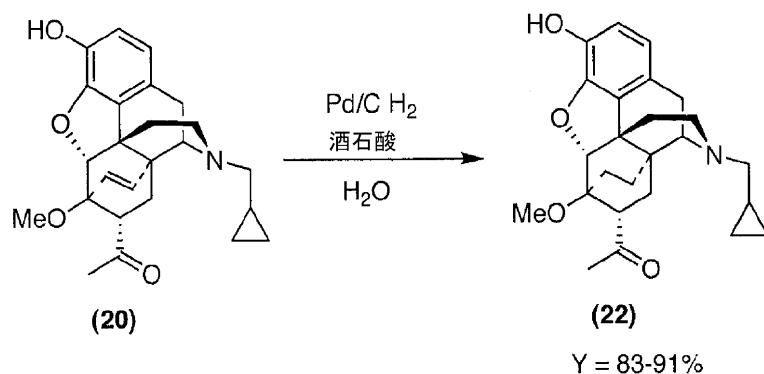
40

50

## 【 0 1 6 1 】

MVK付加物不純物のシグナル<sup>1</sup>H NMR 4.40-4.20 (m, 2H), 2.87 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 2.16 (s, 3H) <sup>13</sup>C NMR 206.77, 65.22, 43.16, 29.94

スキーム17



10

## 【 0 1 6 2 】

(20) (1.64g; 4.01mmol)、酒石酸(642mg; 4.01mmol)およびPd/C(450mg; 10重量%)を脱イオン水(15mL)に懸濁した。次いで、フラスコを排気/H<sub>2</sub>ガス再充填(4サイクル)し、H<sub>2</sub>雰囲気(1気圧)下においた。次いで、反応混合物を80℃で16時間撹拌した。TLC(酢酸エチル)分析により、出発原料(R<sub>f</sub> = 0.5)は痕跡しか見られず、大部分は(22) (R<sub>f</sub> = 0.4)であった。TLC試料は反応混合物数滴を酢酸エチル(0.5mL)とNaHCO<sub>3</sub>飽和溶液(0.5mL)との間で抽出することにより調製した。次いで、熱反応混合物をセライトの0.7cmパッドを通してろ過し、これを次いで熱脱イオン水(70℃、2×2mL)で洗浄した。室温まで冷却した後、ろ液のpHを激しく撹拌しながら6.60~6.70に調節した(40%KOH; 930μl)。次いで、得られた白色沈澱をろ去し、減圧下、50℃で終夜乾燥して、多孔性白色固体を得た(1.52g)。<sup>1</sup>H NMRにより、この材料は約3%の出発(20)および約3%の対応する異性体を含むことが判明した。この材料150mgのクロマトグラフィ(10mLシリカ、ヘキサン/酢酸エチル1:1)により、135mgの純粋な(22)を得た。このために、パルク材料は約10%の水および無機不純物を含むことが判明した。(22)の推定収量 = 1.37g (83%)。

20

30

## 【 0 1 6 3 】

(22) ( ) : 融点 = 170~172 (EtOH)、166~168 (酢酸エチルからの粗製蒸発物) ; R<sub>f</sub> = 0.4 (酢酸エチル) ;

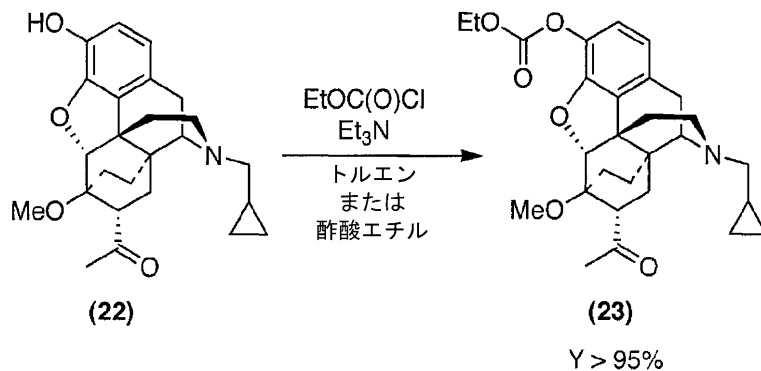
$[\alpha]_D^{20} = -109.93^\circ$  ( $c = 1$ ,

$\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  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;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 Mhz)  $\delta$  6.70 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 6.53 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 4.51 (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz), 3.43 (s, 3H), 3.10-3.04 (m, 2H), 2.97 (d, 1H,  $J = 18.3$  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, 1H,  $J = 6.3, 13.2$  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);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 Mhz)  $\delta$  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) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_1\text{O}_4$ : 409.22531. Found 409.22610; Anal. Calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_1\text{O}_4$ : C, 73.32; H, 7.63. Found C, 73.22; H, 7.59.

10

20

スキーム 18



30

【 0 1 6 4 】

温トルエン (10mL、40 ) 中の (22) (0.5g、約1.21mmol ; 純度約90%) の懸濁液に、クロロギ酸エチル (171mg、1.58mmol) およびトリエチルアミン (271  $\mu$ l、1.94mmol) を加えた。トリエチルアミンの添加後、(22) の大部分が溶解し、反応混合物はわずかに黄色に変わった後、赤色に変化した。10分後のTLC (酢酸エチル/ヘキサン1:1) 分析により、出発原料の消失と、(23) の主要なスポット ( $R_f = 0.3 \sim 0.4$ ) および2つの不純物の非常に少量のスポット ( $R_f = 0.4, 0.45$ ) が認められた。室温でさらに30分間攪拌した後、反応混合物をセライトの短いパッドを通してろ過し、塩酸トリエチルアミンおよび前段階からの他の無機材料をろ去した。次いで、ろ過床をトルエン (2  $\times$  2.5mL) で洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮した。粗生成物の  $^1\text{H}$  NMRにより、本質的に純粋な (23) および痕跡量のトルエンが認められた。次いで、粗生成物 (520mg) を55 のEtOH (2.5mL) に溶解し、冷凍庫で終夜結晶化させて、320mg (約61%) のわずかに帯黄色の白色結晶を得た。精製のためにクロマトグラフィ (30mLシリカ、ヘキサン/酢酸エチル4:1) を用いた場合、収量は498mg (95%) であった。

40

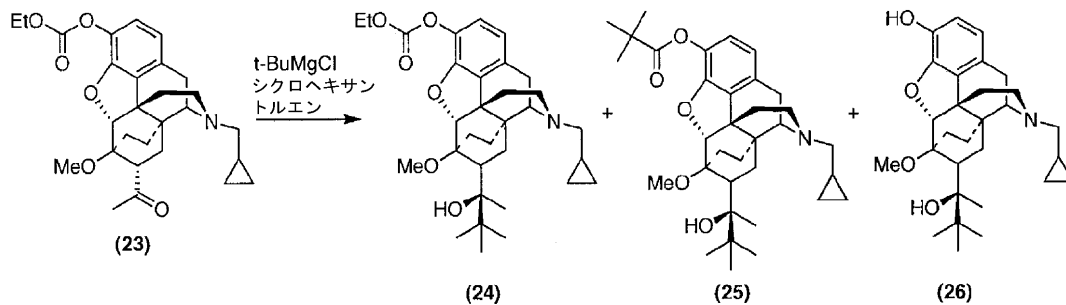
【 0 1 6 5 】

**(23):** 融点 = 105-107 °C (MeOH);  $R_f$  = 0.3-0.4 (酢酸エチル/ヘキサン 1:1);  $[\alpha]_D^{20}$  = -148.51° ( $c$  =1,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  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;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 Mhz)  $\delta$  6.88 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz), 6.62 (d, 1H,  $J$  = 8.1 Hz), 4.51 (d, 1H,  $J$  = 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, 1H,  $J$  = 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);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 Mhz)  $\delta$  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+) calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_1\text{O}_6$ : 482.25426. Found 482.25078. Anal. Calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_1\text{O}_6$ : C, 69.83; H, 7.33. Found C, 69.53; H, 7.30.

10

20

スキーム 19



30

グリニヤール6当量  
グリニヤール10当量  
グリニヤール17当量

76%  
66%  
15%

観察されない  
cca 5%  
30%

観察されない  
cca 5%  
30%

NaOH  
DCM, MeOH

ブプレノルフォン  
Y = 70-76%

40

## 【 0 1 6 6 】

トルエン (1mL) 中の (23) (109mg、2.265mmol) の溶液を、ヘキサン中の塩化  $t$ -ブチルマグネシウムの懸濁液 (2.3mL; 1M懸濁液) を室温で激しく攪拌しながらこれに加えた。攪拌35分後、TLC (ヘキサン/酢酸エチル1:1) 分析により、すべての出発原料の消失と、(24) の主要なスポット ( $R_f$  = 0.8)、痕跡量のブプレノルフィン (26) ( $R_f$  = 0.6)、および副生成物 (25) ( $R_f$  = 0.1) が認められた。(TLC試料は反応混合物数滴を酢酸エチル (0.5mL) と  $\text{NaHCO}_3$  飽和溶液 (0.5mL) との間で抽出することにより調製した。次いで、水 (2mL) を反応混合物に室温で注意深く加えて反応を停止し、イソブタンの放出および

50

発熱（約45℃）が起こった。次いで、反応混合物を酢酸エチル（30mL）で希釈し、飽和NH<sub>4</sub>Cl（4mL）で抽出した。次いで、水層（pH7~8、紙）を酢酸エチル（2×10mL）で再抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製<sup>1</sup>H NMRにおける（24）の含有量は84%と推定された。次いで、粗製混合物をMeOH（3mL）およびジクロロメタン（2mL）に溶解し、5%NaOH（0.91mL、5当量）を滴加した。水酸化物の添加後ただちに、反応物は褐赤色に変わった。10分後、TLC（ヘキサン/酢酸エチル1：1）分析により、出発原料の完全な加水分解と、ブプレノルフィンの主要なスポットR<sub>f</sub> = 0.6および2つの少量のスポットR<sub>f</sub> = 0.65、0.2が認められた。次いで、反応混合物をジクロロメタン（50mL）で希釈し、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液（5mL）で洗浄した。水層（pH7~8、紙）をジクロロメタン（10mL）で再抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィ（8mLシリカ；ヘキサン/酢酸エチル4：1 2：1）により、ブプレノルフィン（26）をわずかに帯黄色結晶で得た（80mg；76%）。

10

【0167】

塩化t-ブチルマグネシウムは2gのMg削りくず、6.94mLのTHF、9.8gのt-BuCl、24.5mLのシクロヘキサンから調製した。一定量のグリニャール試薬（約1mL）を、4mLのTHF中の1,10-フェナトロリン水和物（1~2mg）の溶液に溶解し、THF中のメントールの1M溶液でマグネシウム-フェナトロリン錯体の紫色が消失するまで滴定した。グリニャール試薬はスラリーで用いた。

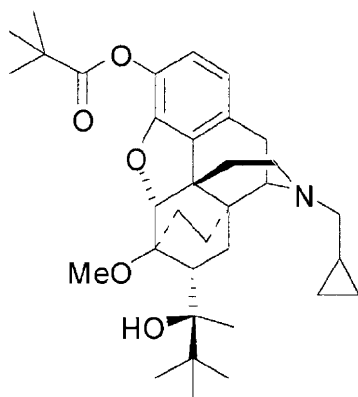
【0168】

**(24) (α):** 融点 = 125-128 °C (MeOH); R<sub>f</sub> = 0.8 (酢酸エチル/ヘキサン 1:1); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -138.56° (c = 1, CHCl<sub>3</sub>); IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) ν 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; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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+) calcd for C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>N<sub>1</sub>O<sub>6</sub>: 539.32469. Found 539.32634.

20

30

40

**(25):**

10

【 0 1 6 9 】

融点 = 142-144 °C (MeOH);  $R_f = 0.9$  (酢酸エチル/ヘキサン 2:1);

$[\alpha]_D^{20} = -151.478^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  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;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 Mhz)  $\delta$  6.77 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 6.60 (d, 1H,  $J = 8.1$  Hz), 5.94 (s, 1H), 4.43 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz), 3.47 (s, 3H), 3.04 (d, 1H,  $J = 12.3$  Hz) 3.00 (s, 1H), 2.90 (ddd, 1H,  $J = 3.6, 10.8, 13.8$  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, 1H,  $J = 2.4, 12.9$  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);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 Mhz)  $\delta$  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+) calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_1\text{O}_5$ : 552.36890. Found 552.36661; Anal. Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_1\text{O}_5$ : C, 74.01; H, 8.95. Found C, 74.24; H, 9.15.

20

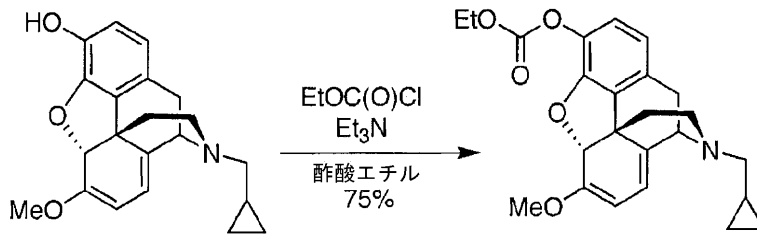
30

【 0 1 7 0 】

代替経路

スキーム20

40



シクロプロピルメチレンノルオリパビン

(27)

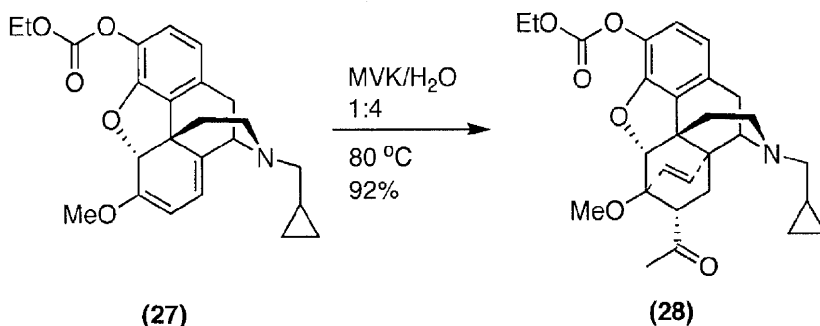
シクロプロピルメチレンノルオリパビン (CPMNO) (400mg、1.19mmol) を酢酸エチル (4mL) に室温で懸濁し、クロロギ酸エチル (124  $\mu$ l、1.30mmol) を懸濁液に一度に加えた後、 $\text{Et}_3\text{N}$  (215  $\mu$ l、1.54mmol) を加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌し、次いで酢酸エチル (50mL) で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  の飽和溶液 (10mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (10 mL) で再抽出し、合わせた有機層を $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、減圧下で濃縮した。粗生成物をアセトン (3mL) から結晶化させて、(27) の白色結晶を得た (316mg、65%)。母液を濃縮し、アセトン/シクロヘキサンの混合物 (0.5ml、1:1) から再結晶化して、さらに15mg (10%) の (27) を得た。

【 0 1 7 1 】

融点 157-158  $^{\circ}\text{C}$  (EtOH);  $R_f$  0.33 (酢酸エチル/メタノール 4:1);

$[\alpha]_D^{20} = -97.80$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ); IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu$  2997, 2933, 2837, 1761, 1608, 1446, 1370, 1261, 1023, 866  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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);  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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 calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$  409.1889, found 409.18892.

スキーム21



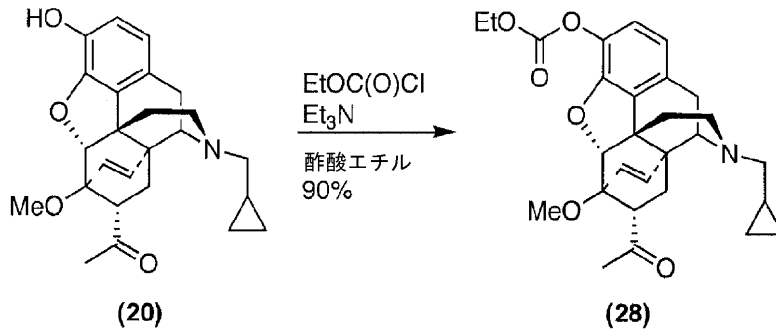
(27)

(28)

【 0 1 7 2 】

(27) (243mg、0.59mmol) を蒸留水 (1.5mL) に室温で懸濁し、メチルビニルケトン (MVK) (0.4mL) を加えた。よりよく攪拌するために、海砂 (0.5g) を反応容器に加え、混合物を磁気攪拌子により80 で12時間攪拌した。次いで、混合物をEtOH (10mL) で希釈し、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。クロマトグラフィ (11.5mLシリカ、ヘキサン/酢酸エチル5 : 1 4 : 1) により、261mg (92%) の(28) を白色油状物で得た。

スキーム22



10

【0173】

(20) (127mg、0.31mmol) を酢酸エチル (2mL) に室温で懸濁し、クロロギ酸エチル (39  $\mu$ l、0.41mmol) を懸濁液に一度に加えた後、 $\text{Et}_3\text{N}$  (70  $\mu$ l、0.50mmol) を加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで酢酸エチル (40mL) で希釈し、 $\text{NaHCO}_3$  の飽和溶液 (8 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (8mL) で再抽出し、合わせた有機層を $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィ (8mLシリカ、ヘキサン/酢酸エチル2 : 1) により(28) を白色油状物で得た (135mg、90%) 。

20

【0174】

(28) :  $R_f = 0.25$  (ヘキサン/酢酸エチル3 : 1) ;

$[\alpha]_D^{20} = -200.85^\circ$  ( $c = 1$ ,

$\text{CHCl}_3$ ); IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu$  3448, 3431, 3076, 2995, 2933, 2834, 2813, 2777,

1765, 1704, 1614, 1492, 1451, 1384, 1370, 1358, 1241, 1201, 1167, 1099,

1062, 1023, 977, 780;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 Mhz)  $\delta$  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);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 Mhz)  $\delta$  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

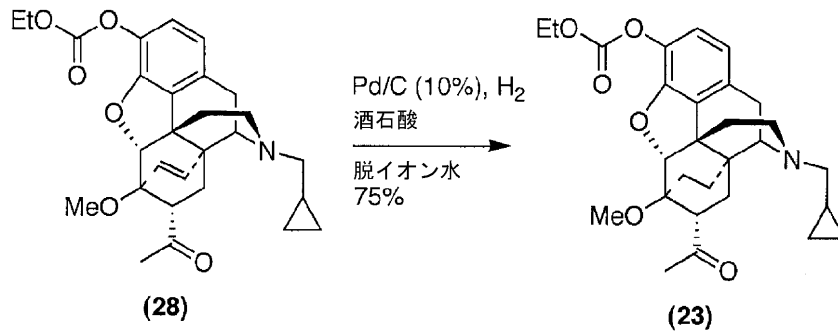
(100), 436 (21), 328 (14), 246(31); HRMS (FAB+) calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_1\text{O}_6$ :

480.23861. Found 408.23383.

30

40

スキーム23



## 【 0 1 7 5 】

(28) (135mg; 0.28mmol)、酒石酸 (42mg; 0.28mmol) およびPd/C (25mg; 10重量%) を脱イオン水 (2mL) に懸濁した。次いで、フラスコを4回排気/H<sub>2</sub>ガス再充填し、H<sub>2</sub>雰囲気 (1気圧) 下においた。次いで、反応混合物を80 °Cで16時間撹拌した。次いで、熱反応混合物をセライトの0.5cmパッドを通してろ過し、これを次いで熱脱イオン水 (70 °C、2 × 1mL) で洗浄した。室温まで冷却した後、ろ液を酢酸エチル (15mL) とNaHCO<sub>3</sub>溶液 (5mL) との間で分配した。有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、減圧下で濃縮した。クロマトグラフィ (8 mLシリカ、ヘキサン/酢酸エチル2 : 1) により、(23) を白色固体で得た (113mg、75%) 。

## 【 0 1 7 6 】

実施例16：メチルナルトレキソンの(R)-および(S)-異性体分割のためのHPLC法

すべての分析を、1100 Series Autosampler、Quaternary Pump、およびVariable Wavelength DetectorからなるAgilent 1100 Series HPLCで実施した。すべての溶媒は、特に記載がないかぎり、HPLC等級のものであった。

カラム：Phenomenex Primesphere 5 C18 HC

(4.6 × 150mm、5.0 μm)

カラム温度：50

移動相A：95 : 5 (v/v) H<sub>2</sub>O/メタノール (0.1% TFA)

移動相B：35 : 65 (v/v) H<sub>2</sub>O/メタノール (0.1% TFA)

流速：0.7mL/分

検出：280nm

試料希釈：70% 5mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (水溶液) (0.1% トリエチルアミン、pH = 2.8)

30% メタノール

時間 (分)	移動相A%	移動相B%
00:00	100	00
50:00	40	60
51:00	100	00
60:00	100	00

試料のクロマトグラムを図1に示す。

## 【 0 1 7 7 】

実施例17：四級化オリパピン、シクロプロピルメチレンノルオリパインおよびナルトレキソンの(R)-および(S)-異性体分割のためのHPLC法

カラム：Phenomenex Primesphere 5 C18 HC

(4.6 × 150mm、5.0 μm)

カラム温度：50

移動相A：MeOH

移動相B：5mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>（水溶液）（0.1%トリエチルアミン、pH=2.8）

流速：1.3mL/分

検出：280nm

試料希釈：70%B、30%A

時間 (分)	移動相A%	移動相B%
00:00	5	95
55:00	30	70
56:00	5	95
65:00	55	95

10

#### 【0178】

本開示を、現在好ましい例と考えられるものに関して記載してきたが、本開示は開示した例に限定されないことが理解されるべきである。反対に、本開示は添付の特許請求の範囲の精神および範囲内に含まれる様々な改変および等価の配置を含むことが意図される。

#### 【0179】

すべての出版物、特許および特許出願は、それぞれ個別の出版物、特許または特許出願が具体的かつ個別にその全体が参照により本明細書に組み入れられると示されたのと同じ程度に、それらの全体が参照により本明細書に組み入れられる。本出願における用語が、参照により本明細書に組み入れられる文書において異なるように定義されていることが判明した場合、本明細書において提供する定義がその用語の定義として役立つことになる。

20

#### 【0180】

(表1) オリパピンの四級化

項目	条件	変換 <sup>a</sup>	収率 <sup>a</sup>	比(S:R) <sup>a</sup>
1	CHCl <sub>3</sub> 、80°C、密封チューブ、 18時間、10当量CPM-Br	98%	94%	2.26:1
2	CHCl <sub>3</sub> 、80°C、密封チューブ、 18時間、10当量CPM-I	96%	86%	2.58:1
3	NMP、80°C、18時間、 15当量CPM-Br	97%	88%	1.36:1
4	NMP、80°C、18時間、 15当量CPM-Cl	60%	57%	1.89:1
5	NMP、80°C、18時間、 15当量CPM-I	97%	77%	1.96:1
6	NMP、110°C、21時間、 15当量CPM-Cl	89%	73%	1:1.45
7	NMP、120°C、18時間、 15当量CPM-Cl	95%	67%	1:3.56
8	NMP、120°C、28時間、 15当量CPM-Cl	95%	58%	1:7
9	NMP、マイクロ波、3分、 10当量CPM-Br	91%	84%	1.5:1

30

40

50

<sup>a</sup>HPLCによって定量（実施例16参照）

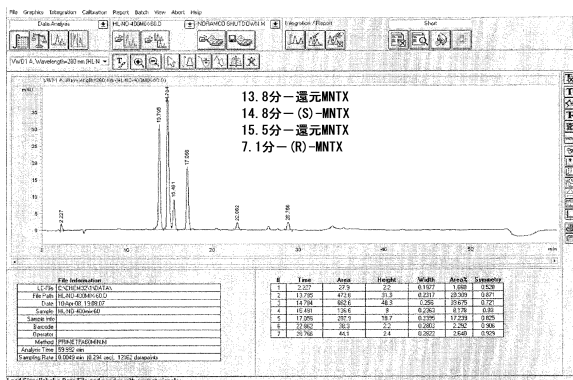
【0181】

（表2） シクロプロピルメチレンオリパビン塩のt-ドデカンチオラートによる脱メチル化

項目	基質	溶媒	規模	条件	収率
1	(R)-オリパビン塩	DMSO	200 mg	80°C、45分 クロマトグラフィ 結晶化	71%
2	(R)-オリパビン塩	DMSO	200 mg	100°C、10分 クロマトグラフィ 結晶化	77%
3	(S)-オリパビン塩	DMSO	220 mg	80°C、55分 クロマトグラフィ	63%

10

【図1】



## フロントページの続き

- (74)代理人 100148699  
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048  
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506  
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100114340  
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889  
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072  
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 ハドリキー トマス  
カナダ国 オンタリオ州 セントキャサリNZ ロックハート ドライブ 173
- (72)発明者 キャロル ロバート  
イギリス国 ハーツ スティーブニッジ ゴンビル クレセント 88
- (72)発明者 レイシュ ハネス  
オーストリア国 ウンターアッハ アム アターゼー アム コグル 6/2
- (72)発明者 マチャラ アレス  
チェコ共和国 プレブノフ プラハ 6 アナスタツオーバ 21
- (72)発明者 ワーナー ルーカス  
チェコ共和国 カダン チョムトフスカ 1229
- (72)発明者 アダムス デイビッド アール.  
カナダ国 オンタリオ州 ソロールド ビーバーダムズ ロード 1436

審査官 井上 典之

- (56)参考文献 国際公開第2009/003270(WO, A1)  
特表2006-500326(JP, A)  
国際公開第2001/013909(WO, A1)  
特表2008-542287(JP, A)  
国際公開第2008/070658(WO, A1)  
特開平10-059849(JP, A)  
MANOHARAN, T. S., ET AL., "Stereoselectivity in Quaternization of Thebaine: 270 MHz PMR Spectroscopic Studies", INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, SECTION B: ORGANIC CHEMISTRY INCLUDING MEDICINAL CHEMISTRY, 1987年, VOL.26B, NO.2, PP.140-142  
MANOHARAN, T. S., ET AL., "A Convenient Method for Replacing the N-Methyl Group of Morphine, Codeine, and Thebaine by Other Alkyl Groups", SYNTHESIS, 1983年, NO.10, PP.809-812  
BOGNAR, R., ET AL., "Selective Quaternization in the Morphine Series", TETRAHEDRON LETTERS, 1964年, NO.39, PP.2867-2871  
LOPEZ, D., ET AL., "Photooxidation of Thebaine. A Route to 14-Hydroxymorphinones and Hydrodibenzofuran Analogs of Methadone", TETRAHEDRON LETTERS, 1994年, VOL.35, NO.31, PP.5727-5730

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 489/

CAplus/REGISTRY(STN)