

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6792745号
(P6792745)

(45) 発行日 令和2年12月2日(2020.12.2)

(24) 登録日 令和2年11月11日(2020.11.11)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 489/12	(2006.01)	C07D 489/12
C07D 489/08	(2006.01)	C07D 489/08
A61K 31/485	(2006.01)	A61K 31/485
A61P 25/04	(2006.01)	A61P 25/04

請求項の数 24 (全 53 頁)

(21) 出願番号	特願2016-565669 (P2016-565669)	(73) 特許権者	591075375 ノランコ・エルエルシー
(86) (22) 出願日	平成27年4月28日 (2015.4.28)	アメリカ合衆国、19801 デラウェア 州、ウィルミントン、スウェズ・ランディ ング・ロード 500	
(65) 公表番号	特表2017-514846 (P2017-514846A)	(74) 代理人	100101890 弁理士 押野 宏
(43) 公表日	平成29年6月8日 (2017.6.8)	(74) 代理人	100098268 弁理士 永田 豊
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/027912	(72) 発明者	コンツア・マッテオ スイス国、8240 シャフハウゼン、タ インゲン、ブーテンベーク 8
(87) 國際公開番号	W02015/171354	(72) 発明者	レレク・ビット スイス国、8193 エーグリーザウ、ク エントリストラッセ 61
(87) 國際公開日	平成27年11月12日 (2015.11.12)		
審査請求日	平成30年4月27日 (2018.4.27)		
(31) 優先権主張番号	61/988,523		
(32) 優先日	平成26年5月5日 (2014.5.5)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	14/689,712		
(32) 優先日	平成27年4月17日 (2015.4.17)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

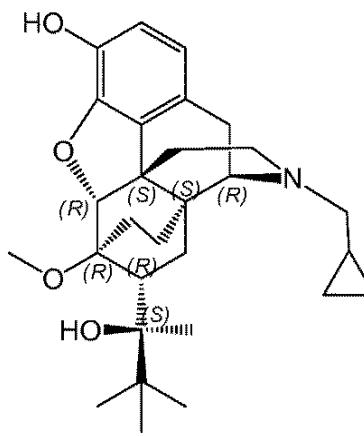
(54) 【発明の名称】オピオイド化合物を調製するプロセス

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物

【化1】

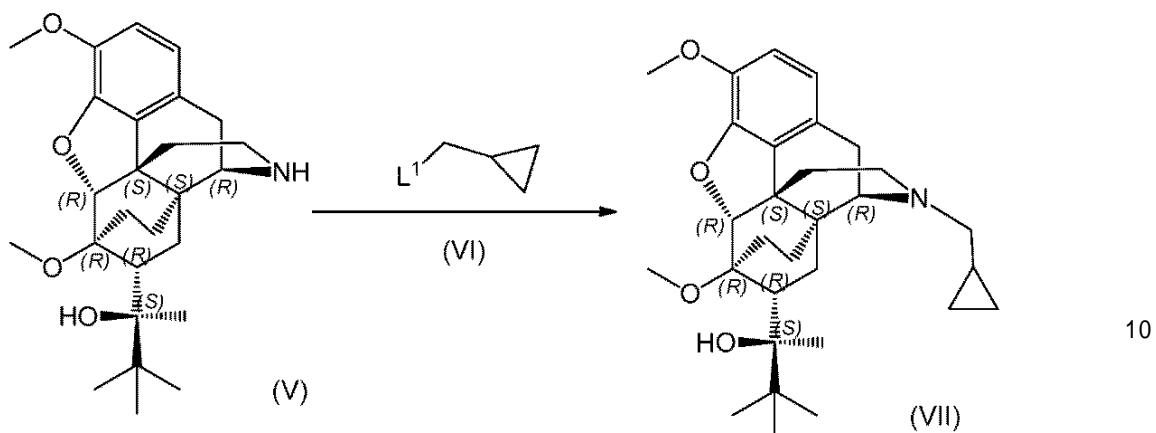


10

(I)

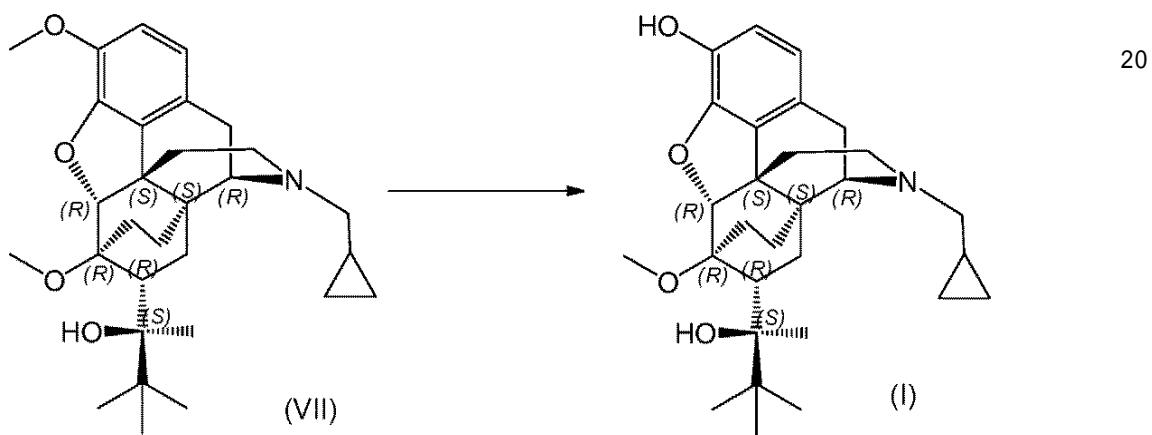
またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスにおいて、

【化2】



無機塩基の存在下で、第1の有機溶媒中、40 ~ 70 の範囲の温度で、式(V)の化合物を式(VI)の化合物と反応させて、式(VII)の対応化合物を生じることであって、式中、L¹は、脱離基であり、前記無機塩基は、酸と反応または接触したときに水を形成しない、ことと、

【化3】



塩基の存在下で、第2の有機溶媒中、110 ~ 150 の範囲の温度で、不活性雰囲気下で、前記式(VII)の対応化合物を脱メチル化剤と反応させて、式(I)の対応化合物を生じることと、

を含み、前記無機塩基がLiH₂PO₄、NaH₂PO₄、KH₂PO₄、CsH₂PO₄、Li₂HPO₄、Na₂HPO₄、K₂HPO₄、Cs₂HPO₄、Li₃PO₄、Na₃PO₄、K₃PO₄、Cs₃PO₄、Ca(H₂PO₄)₂、Ba(H₂PO₄)₂、Ca(HPO₄)₂、Ba(HPO₄)₂、Ca₃(PO₄)₂、またはBa₃(PO₄)₂である、プロセス。

【請求項2】

請求項1に記載のプロセスにおいて、

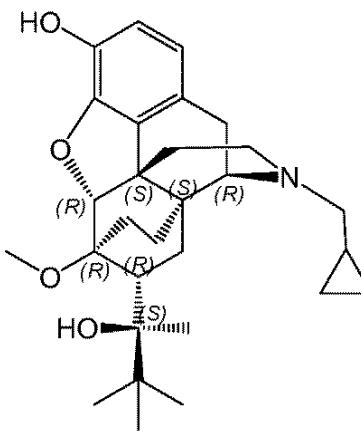
前記式(VII)の対応化合物は、単離されない、プロセス。

【請求項3】

式(I)の化合物

40

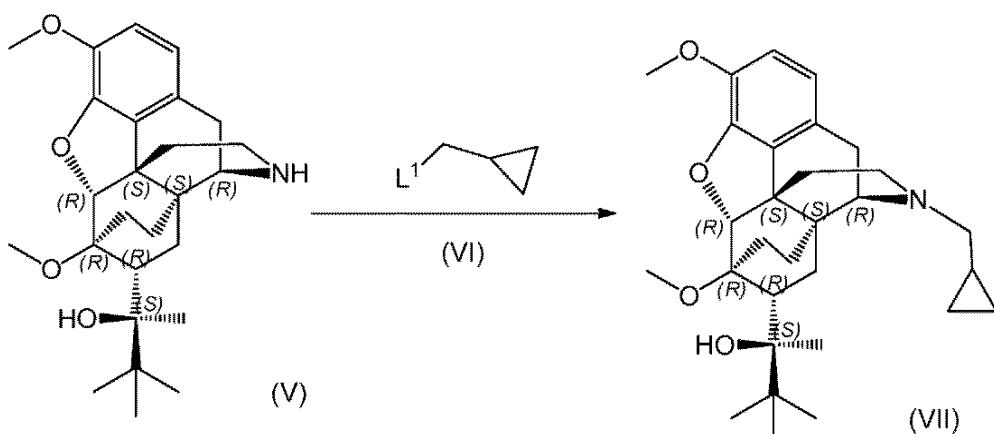
【化 4】



10

またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスにおいて、

【化 5】

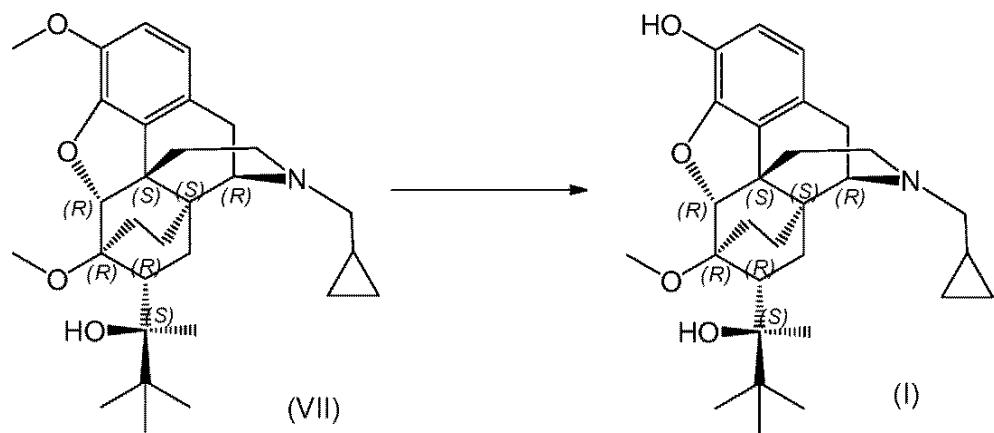


20

無水の K_2HPO_4 の存在下で、DMF 中、60 の温度で、式(V)の化合物を、式(VI)の化合物と反応させて、式(VII)の対応化合物を生じることであって、式中、L¹は臭素であり、前記式(VI)の化合物は、1.4 モル当量の量で存在し、前記無水の K_2HPO_4 は、2.4~3 モル当量の範囲の量で存在する、ことと、

30

【化 6】



40

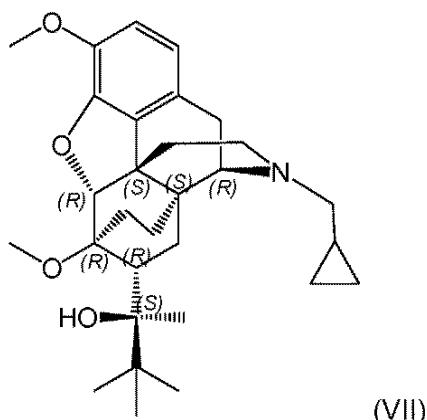
NaOtBuの存在下で、DMF中、131 の温度で、不活性雰囲気下で、式(VII)の化合物を、tert-ドデシルメルカプタンと反応させて、式(I)の対応化合物を生じることであって、前記tert-ドデシルメルカプタンは、3.1モル当量の量で存在し、前記NaOtBuは、3.1モル当量の量で存在する、ことと、
を含む、プロセス。

【請求項4】

【晴水壇】

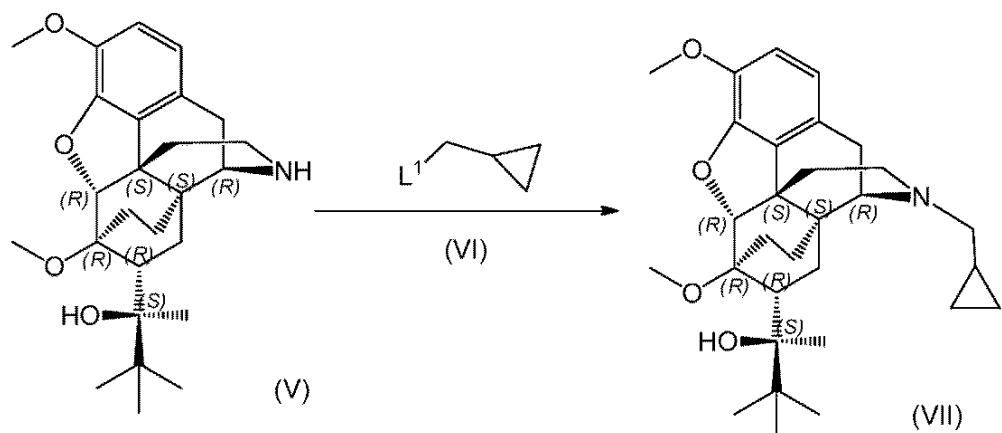
50

式(VII)の化合物 【化7】



10

またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスにおいて、
【化8】



20

無機塩基の存在下で、第1の有機溶媒中、40 ~ 70 の範囲の温度で、式(V)の化合物を、式(VI)の化合物と反応させて、式(VII)の対応化合物を生じることであって、式中、L¹は脱離基であり、前記無機塩基は、酸と反応または接触したときに水を形成しないこと、

を含み、前記無機塩基が LiH_2PO_4 、 NaH_2PO_4 、 KH_2PO_4 、 CsH_2PO_4 、 Li_2HPO_4 、 Na_2HPO_4 、 K_2HPO_4 、 Cs_2HPO_4 、 Li_3PO_4 、 Na_3PO_4 、 K_3PO_4 、 Cs_3PO_4 、 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ba}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2$ 、 $\text{Ba}(\text{HPO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 、または $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$ である、プロセス。

【請求項 5】

請求項 4 に記載のプロセスにおいて、

L^1 は臭素であり、

40

前記式(VI)の化合物は、1.4モル当量の量で存在し、

前記無機塩基は、無水の K_2HPO_4 であり、

前記無水の K_2HPO_4 は、2.4～3モル当量の範囲の量で存在し、

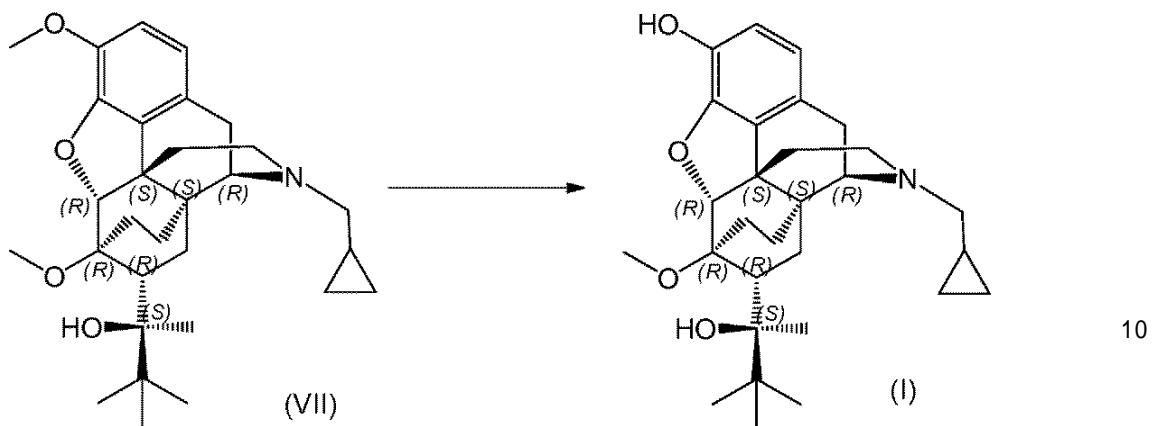
前記第1の有機溶媒は、DMFであり、

前記式(V)の化合物は、60 の温度で、前記式(VI)の化合物と反応させられる、プロセス。

【請求項 6】

請求項 4 に記載のプロセスにおいて、

【化 9】

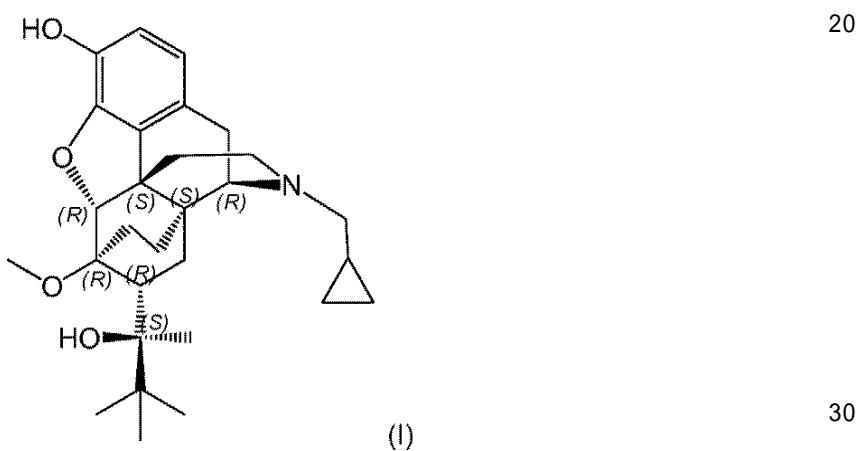


塩基の存在下で、第2の有機溶媒中、110 ~ 150 の範囲の温度で、不活性雰囲気下で、前記式(VII)の化合物を脱メチル化剤と反応させて、式(I)の対応化合物を生じることをさらに含む、プロセス。

【請求項 7】

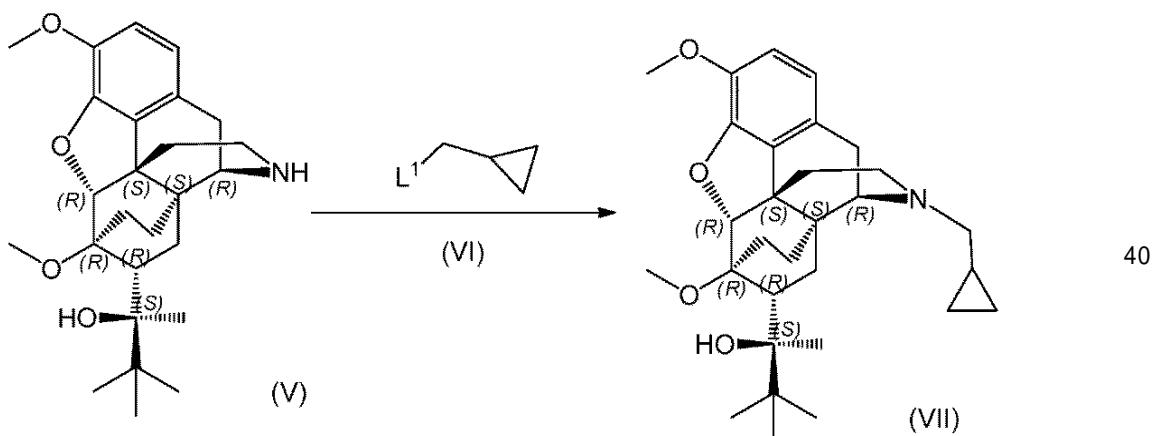
式(Ⅰ)の化合物

【化 1 0】



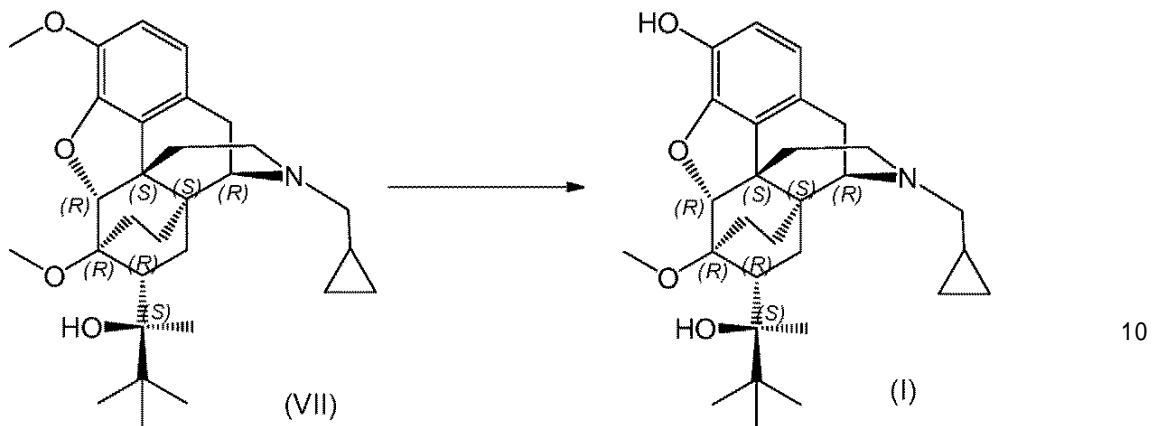
またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスにおいて、

【化 1 1】



無機塩基の存在下で、第1の有機溶媒中、40 ~ 70 の範囲の温度で、式(V)の化合物を、式(VI)の化合物と反応させて、式(VII)の対応化合物を生じることであって、式中、L¹は脱離基であり、前記無機塩基は、酸と反応または接触したときに水を形成しないことと、

【化 1 2】

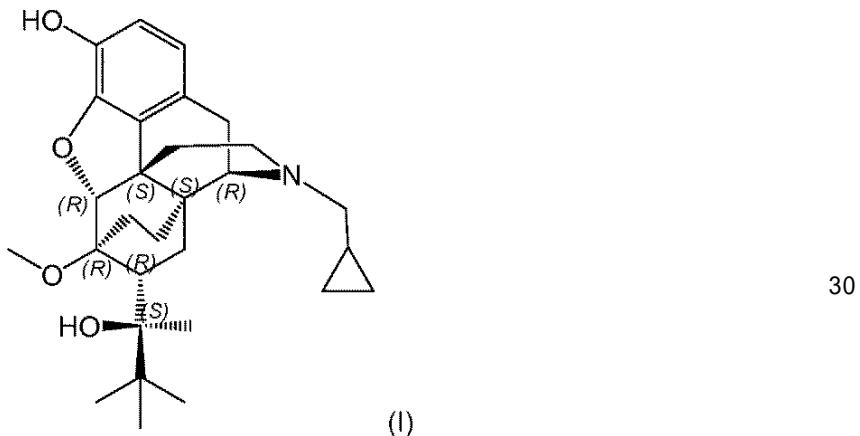


前記式(VIII)の対応化合物を、式(I)の対応化合物に変換することと、
を含み、前記無機塩基が LiH_2PO_4 、 NaH_2PO_4 、 KH_2PO_4 、 CsH_2PO_4 、
 Li_2HPO_4 、 Na_2HPO_4 、 K_2HPO_4 、 Cs_2HPO_4 、 Li_3PO_4 、
 Na_3PO_4 、 K_3PO_4 、 Cs_3PO_4 、 $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ba}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 、
 $\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2$ 、 $\text{Ba}(\text{HPO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ 、または $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$ である、プロセス。

【請求項 8】

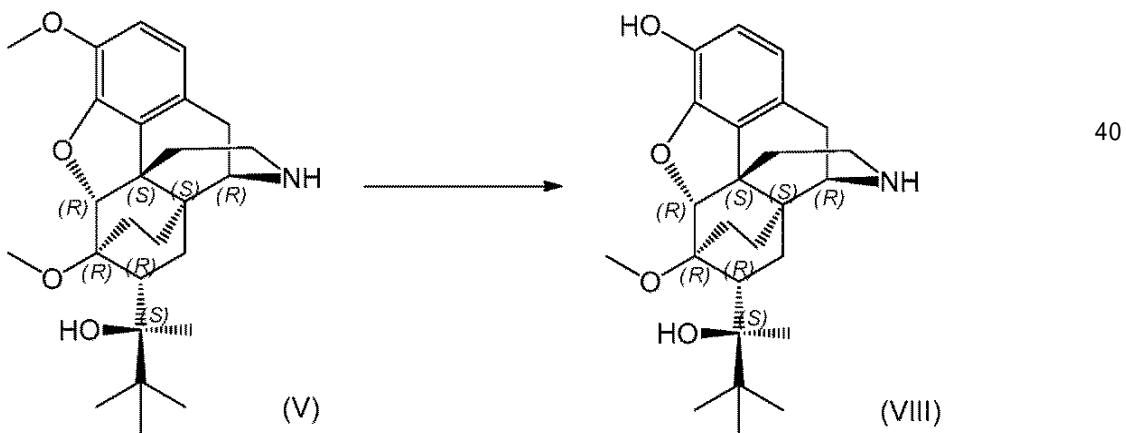
式(Ⅰ)の化合物

【化 2 0】



またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスにおいて、
【化21】

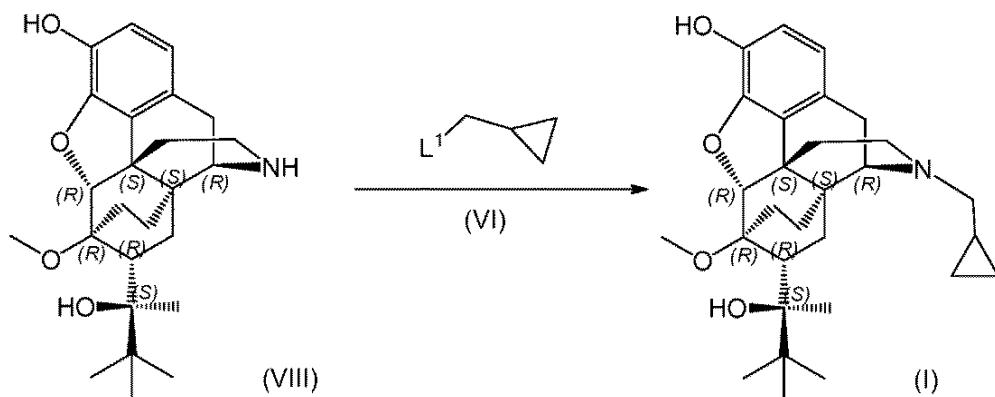
【化 2 1】



塩基の存在下で、第1の有機溶媒中、110 ~ 150 の範囲の温度で、不活性雰囲気下で、式(V)の化合物を脱メチル化剤と反応させて、式(VIII)の対応化合物を

生じることと、

【化22】



無機塩基の存在下で、第2の有機溶媒中、40 ~ 70 の範囲の温度で、前記式(VII)の対応化合物を、式(VI)の化合物と反応させて、式(I)の対応化合物を生じることであって、式中、L¹は脱離基であり、前記無機塩基は、酸と反応または接触したときに水を形成せず、前記第2の有機溶媒は、前記第1の有機溶媒と同じである、ことと、

を含み、前記無機塩基がLiH₂PO₄、NaH₂PO₄、KH₂PO₄、CsH₂PO₄、Li₂HPO₄、Na₂HPO₄、K₂HPO₄、Cs₂HPO₄、Li₃PO₄、Na₃PO₄、K₃PO₄、Cs₃PO₄、Ca(H₂PO₄)₂、Ba(H₂PO₄)₂、Ca(HPO₄)₂、Ba(HPO₄)₂、Ca₃(PO₄)₂、またはBa₃(PO₄)₂である、プロセス。

【請求項9】

請求項1または8に記載のプロセスにおいて、

前記脱メチル化剤は、tert-ドデシルメルカプタンであり、

前記塩基は、アルコキシド塩基である、プロセス。

【請求項10】

請求項9に記載のプロセスにおいて、

前記アルコキシド塩基は、NaOtBuである、プロセス。

30

【請求項11】

請求項1または8に記載のプロセスにおいて、

前記脱メチル化剤は、2.5 ~ 4モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

【請求項12】

請求項1または8に記載のプロセスにおいて、

前記塩基は、2.5 ~ 4モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

【請求項13】

請求項1または8に記載のプロセスにおいて、

前記第1の有機溶媒は、DMFである、プロセス。

【請求項14】

請求項8に記載のプロセスにおいて、

前記式(VIII)の対応化合物は、単離されない、プロセス。

40

【請求項15】

請求項1または8に記載のプロセスにおいて、

L¹は臭素である、プロセス。

【請求項16】

請求項1または8に記載のプロセスにおいて、

前記式(VI)の化合物は、1.1 ~ 2.5モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

。

【請求項17】

50

請求項1または8に記載のプロセスにおいて、
前記無機塩基は、無水無機塩基である、プロセス。

【請求項18】

請求項17に記載のプロセスにおいて、
前記無機塩基は、無水のK₂HPO₄である、プロセス。

【請求項19】

請求項1または8に記載のプロセスにおいて、
前記無機塩基は、2～4モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

【請求項20】

請求項1または8に記載のプロセスにおいて、

前記式(V)の化合物は、プロモーターの存在下で前記式(VI)の化合物と反応させられ、

前記プロモーターは、NaI、NaBr、ヨウ化テトラアルキルアンモニウム、臭化テトラアルキルアンモニウム、ヨウ化トリエチルベンジルアンモニウム、または臭化トリエチルベンジルアンモニウムである、プロセス。

【請求項21】

請求項20に記載のプロセスにおいて、

前記プロモーターは、NaIであり、

前記NaIは、5モル%～10モル%の範囲の量で存在する、プロセス。

【請求項22】

請求項8に記載のプロセスにおいて、

前記無機塩基は、選択的に、前記式(VIII)の対応化合物上の遊離フェノールをプロトン化しない塩基である、プロセス。

【請求項23】

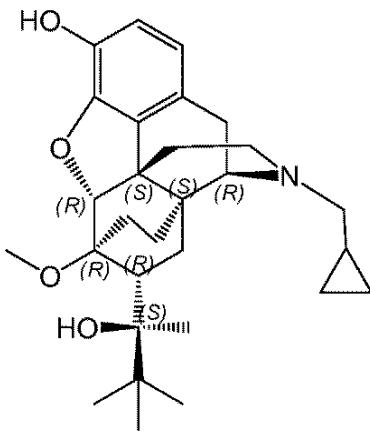
請求項1または8に記載のプロセスにおいて、

前記式(I)の化合物をHClと反応させて、前記式(I)の化合物の対応する塩酸塩を生じることをさらに含む、プロセス。

【請求項24】

式(I)の化合物

【化23】



(I)

またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスにおいて、

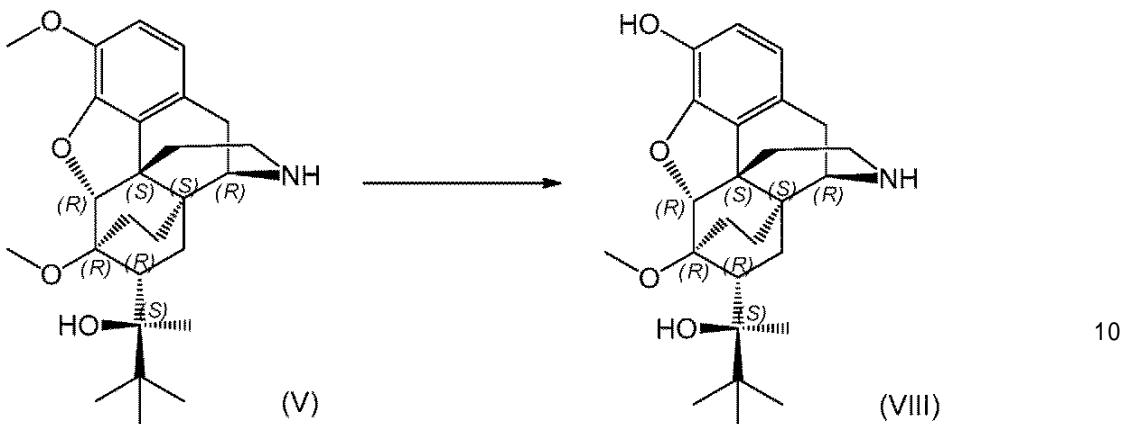
10

20

30

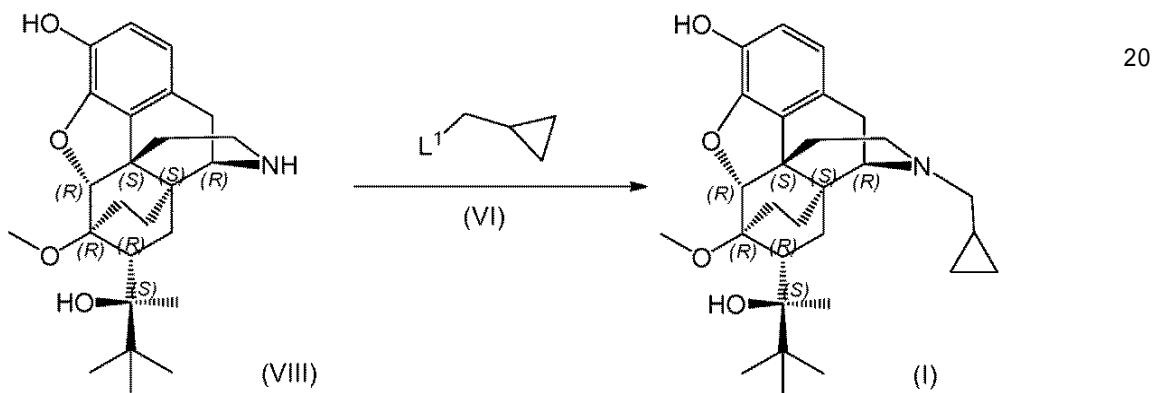
40

【化 2 4】



NaOtBuの存在下で、DMF中、131 の温度で、不活性雰囲気下で、式(V)の化合物をtert-ドデシルメルカプタンと反応させて、式(VIII)の対応化合物を生じることであって、前記tert-ドデシルメルカプタンは、3.1 モル当量の量で存在し、前記NaOtBuは、3.1 モル当量の量で存在する、ことと、

【化 2 5】



無水の K_2HPO_4 の存在下で、DMF 中、60 の温度で、前記式 (VIII) の対応化合物を式 (VI) の化合物と反応させて、式 (I) の対応化合物を生じることであつて、式中、L¹ は臭素であり、前記式 (VI) の化合物は、1.4 モル当量の量で存在し、前記無水の K_2HPO_4 は、2.4 ~ 3 モル当量の範囲の量で存在する、ことと、を含む、プロセス。

【発明の詳細な説明】

【開示の内容】

(0001)

[関連出願の相互参照]
本出願は、2015年5月5日に出願された米国仮特許出願第61/988,523号

の利益を主張

【 0 0 0 2 】

[発明の分野] 本発明は、ブプレノルフィン、ナルトレキソン、ナロキソン、ナルブホン (nalbuphine)

）、ナルブフ

(0 0 0 3)

〔発明の背景〕
ブレノルフィンは、テバインの半合成オピオイド誘導体であり、より高い投薬量（>2 mg）でオピオイド中毒を治療し、オピオイド耐性のない個人の中程度の急性疼痛を、より低い投薬量（~200 μg）で制御し、中程度の慢性疼痛を20~70 μg/時の範囲の投薬量で制御するのに使用される。これは、さまざまな調合薬：SUBLUITE、S

U B O X O N E、Z U B S O L V（ブプレノルフィンH C l およびナロキソン（naloxine）H C l；典型的にはオピオイド中毒に使用される）、T E M G E S I C（中程度の疼痛から激痛のための舌下錠剤）、B U P R E N E X（プライマリーケア環境で急性疼痛にしばしば使用される注射用溶液）、N O R S P A NおよびB U T R A N S（慢性疼痛に使用される経皮的製剤）、で利用可能である。

【0004】

オピオイドとして、ブプレノルフィンは、それが使用される国の薬剤規制機関（米国のF D Aなど）で承認されていないいくつかの用途に適している。そのような1つの適応外使用（恐らくは最も一般的である）は、神経痛性要素がない激痛の緩和における、または神経痛がブレギャバリンなどにより別様に治療される場合の、オピオイド乱用の処置のみを意図した調合薬である、S U B U T E XまたはS U B O X O N Eの使用である。S U B U T E XもしくはS U B O X O N Eが最適な薬剤となり得る、ニッシェでの疼痛の兆候は、小腸の閉塞；連続した鼻腔胃吸引；食道瘻；頭部または頸部の悪性腫瘍；および患者が嚥下できないか、または嚥下が困難である他のケースを含む。さらに、S U B U T E XまたはS U B O X O N Eは、モルヒネ（M S C O N T I N）およびオキシコドン（T A R G I N）など、徐放性オピオイドに対する興味深い代替品となり得る。

10

【0005】

さらに、ブプレノルフィンは、いくらか睡眠を誘発するものであり、特に、痛みで眠れない場合には役立ち得る。他のプロトタイプのオピオイドの予想外の結果（side-effects）は、その特徴的な陶酔感（患者が従来の感情抑制的抗鬱薬に耐えることができないか、もしくは耐性がある場合、または痛みによる、憂鬱を緩和する）、ならびにその不安緩解効果など、慢性疼痛を管理する上で有益であることが証明されている。これらの効果は、ブプレノルフィンがオピオイドに耐性のない患者に用いられた場合に主に現れ、ブプレノルフィンなどの部分作用薬を、耐性または依存性がある人に使用すると、単に、禁断症状の促進（precipitated withdrawal）（異なるオピオイドが付随して使用されている場合）または禁断症状の緩和（単独療法として使用される場合）をもたらすに過ぎない。

20

【0006】

ナルトレキソンは、アルコール依存症およびオピオイド依存症の管理に主に使用されるオピオイドレセプター拮抗薬である。ナルトレキソンの主要な用途は、アルコール依存症の治療である。これは、塩酸塩、ナルトレキソン塩酸塩として一般的な形態で販売されており、R E V I AおよびD E P A D Eという商用名で販売されている。米国を含むいくつかの国では、月1回の持続放出性の注射可能な調合薬が、V I V I T R O Lという商用名で販売されている。

30

【0007】

ナロキソンは、アヘン剤過剰摂取、例えばヘロインまたはモルヒネの影響を相殺するのに使用されるオピオイド拮抗薬である。ナロキソンは、中枢神経系および呼吸器系の、生命を脅かす機能低下を妨げるのに特に使用される。ナロキソンはまた、痛みを感じたり、温度差を認めたりすることができなくなる、極めて珍しい疾患（1億2千5百万人に一人）である全身無汗無痛症（C I P A）の治療において、実験的に使用されている。ナロキソンは、N A R C A N、N A L O N E、N A R C A N T Iを含むさまざまな商用名で販売されている。

40

【0008】

ナルブフィンは、中程度の疼痛から激痛の治療のためにN U B A I Nの商用名で入手可能な半合成オピオイドである。これは、術前および術後の鎮痛法のため、また分娩中の産科学的鎮痛法のための、バランス麻酔を補うものとしても使用され得る。ナルブフィンは、フェナントレンシリーズの半合成オピオイド作用薬 拮抗薬鎮痛薬であり、広く使用されているオピオイド拮抗薬、ナロキソンおよびナルトレキソン、ならびによく効くオピオイド鎮痛薬、オキシモルホンに化学的に関連している。

【0009】

2012年9月25日発行の米国特許第8,273,889 B2号で、HAMADA, T.ら

50

は、2 アザアダマンタンを生成する方法を開示しており、このプロセスは、酸の存在下での環化を含む。

【0010】

2012年7月31日発行の米国特許第8,232,398 B2号で、KALOTA, D.J.は、少なくとも1つの再循環工程を導入することによって、アヘンアルカロイド誘導体の収量を増加させる再循環プロセスを開示している。

【0011】

2011年12月20日発行の米国特許第8,080,661 B2号で、WANG, P.X.らは、アルキル化剤およびプロトン性溶媒、またはプロトン性溶媒と非プロトン性溶媒との混合物により共媒介された(co-mediated)、有向のN-アルキル化による、第三アミンの合成プロセスを開示している。10

【0012】

2012年7月24日発行の米国特許第8,227,608 B2号で、ALLEN, B.E.は、アヘンアルカロイド誘導体の収量を増加させるプロセスを開示している。

【0013】

2013年10月23日発行の米国特許第8,293,906 B2号で、JARVI, E.T.らは、不純物の形成を減少させた、ノルブプレノルフィンのアルキル化プロセスを開示している。

【0014】

1969年3月18日発行の米国特許第3,433,791号で、BENTLEY, K.W.は、20 エンドエタノノルオリパビンおよびノルテバイン(endoethano nor-oripavines and nor-thebanes)を開示している。

【0015】

2010年8月19日公開の米国特許出願公開第2010/0210843 A1号で、HUDSON, E.C.らは、還元剤の存在下でのカルボキサルデヒド(carboxaldehyde)によるノルモルフィナン(normorphinans)の還元的アルキル化のプロセスを開示している。

【0016】

2008年5月29日公開の米国特許出願公開第2008/0125592 A1号で、HUANG, B-S.は、オキシモルホン、ナルトレキソン、およびブプレノルフィンの調製プロセスを開示している。30

【0017】

2012年6月21日公開の米国特許出願公開第2012/0156290 A1号で、HUANG, B-S.は、オキシモルホン、ナルトレキソン、およびブプレノルフィンの調製プロセスを開示している。

【0018】

2013年4月11日公開のPCT公報WO 2013/050748 A2号で、ARCHER, N.らは、O-脱メチル化、その後のシクロプロピルメチルプロミドでのN-アルキル化を含む、ブプレノルフィンの調製プロセスを開示している。

【0019】

大規模な商業的生産に適したオピオイドを調製するプロセス、好ましくは、現行のプロセスよりも、工程が少なく、かつ/または蒸留物が少なく、かつ/または単離工程が少ないプロセスであって、最終生成物において高い収量および/または高い純度を維持しているプロセスへの必要性が残っている。40

【0020】

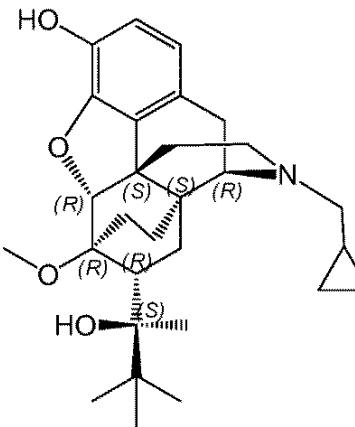
〔発明の概要〕

本発明は、オピオイド化合物、オピオイド誘導体、およびそれらの薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスに関する。さらに具体的には、本発明は、好ましくはN-アルキル化中間体を単離せずに、後にオプションの脱メチル化が続く、無機塩基の存在下でのN-アルキル化を含むプロセスに関し、無機塩基は、酸と反応または接触したときに水を形成しない塩基となるよう選択され、無機塩基は、好ましくは、選択的に、存在する場合に遊50

離フェノール基（すなわち、フェノール系OH基）をプロトン化しない、塩基となるように選択される。

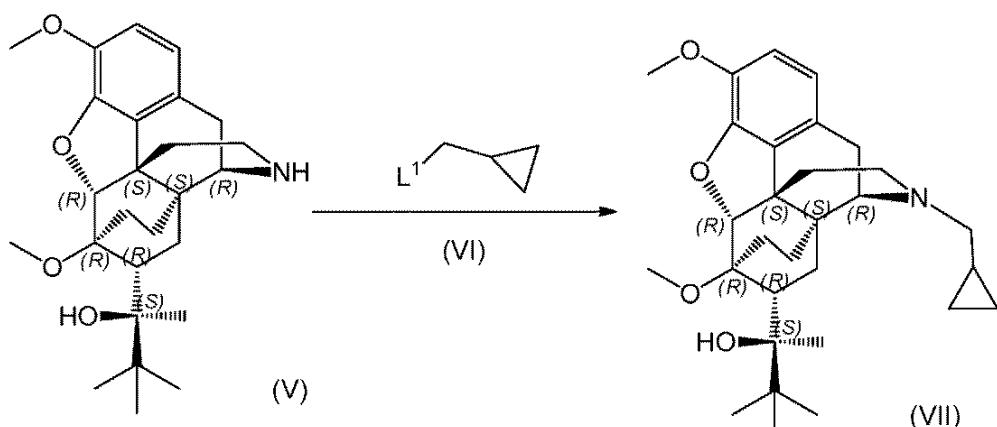
【 0 0 2 1 】

ある実施形態では、本発明は、式（I）の化合物【化1】



(1)

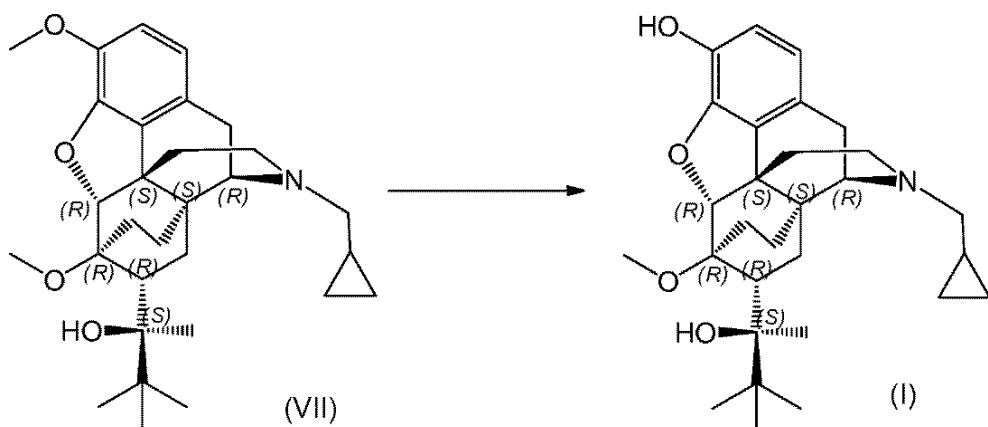
またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスに関し、このプロセスは、
【化2】



(VII)

無機塩基の存在下で、第1の有機溶媒中、約40～約70の範囲の温度で、式(V)の化合物を式(VI)の化合物と反応させて、式(VII)の対応化合物を生じることであって、式中、L¹は、脱離基であり、無機塩基は、酸と反応または接触したときに水を形成しないことと、

【化 3】



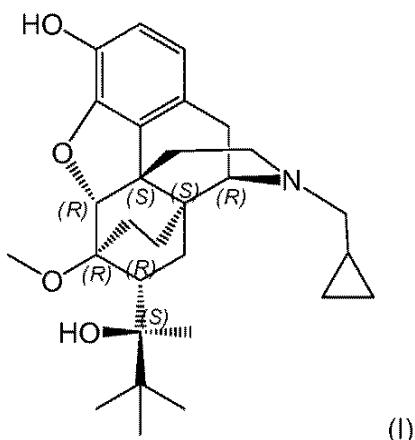
(1)

塩基の存在下で、第2の有機溶媒中、約110～約150の範囲の温度で、不活性雰囲気下で、式(VII)の化合物を脱メチル化剤(好ましくはO脱メチル化剤)と反応させて、式(I)の対応化合物を生じることと、

を含む。

【 0 0 2 2 】

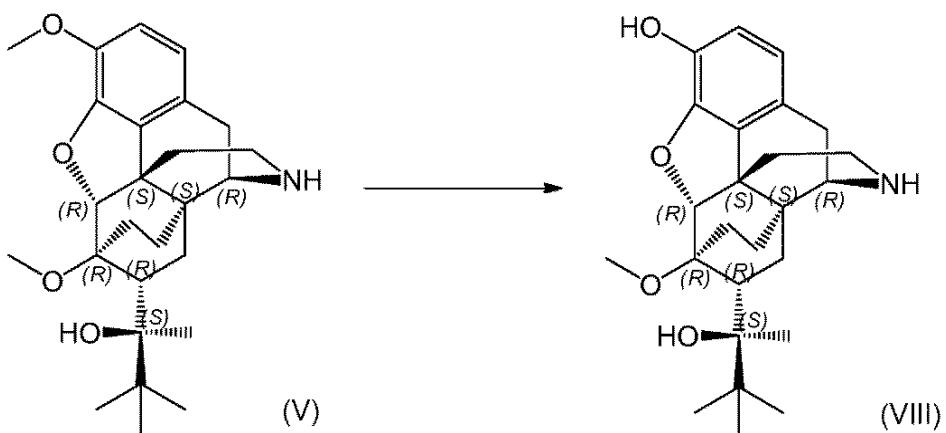
本発明はさらに、式(Ⅰ)の化合物
【化4】



10

またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスに関し、このプロセスは、

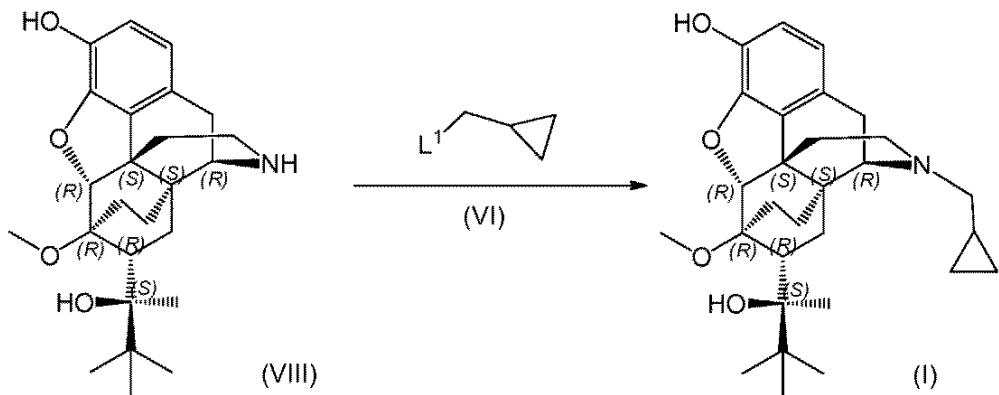
【化 5】



30

塩基の存在下で、第1の有機溶媒中、約110～約150の範囲の温度で、不活性雰囲気下で、式(V)を、脱メチル化剤(好ましくはO脱メチル化剤)と反応させて、式(VII)の対応化合物を生じることと、

【化 6】



40

50

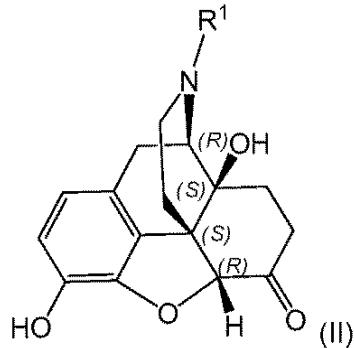
無機塩基の存在下で、第2の有機溶媒中、約40～約70の範囲の温度で、式(VIII)の化合物を、式(VI)の化合物と反応させて、式(I)の対応化合物を生じることであって、式中、 L^1 は脱離基であり、無機塩基は、酸と反応または接触したときに水を形成せず、無機塩基は、好ましくは、選択的に、式(VIII)の化合物上で遊離フェノール(すなわち、フェノール系OH基)をプロトン化しない塩基である、ことと、を含む。

【0023】

別の実施形態では、本発明は、式(II)の化合物

【化7】

10



20

またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスに関し、

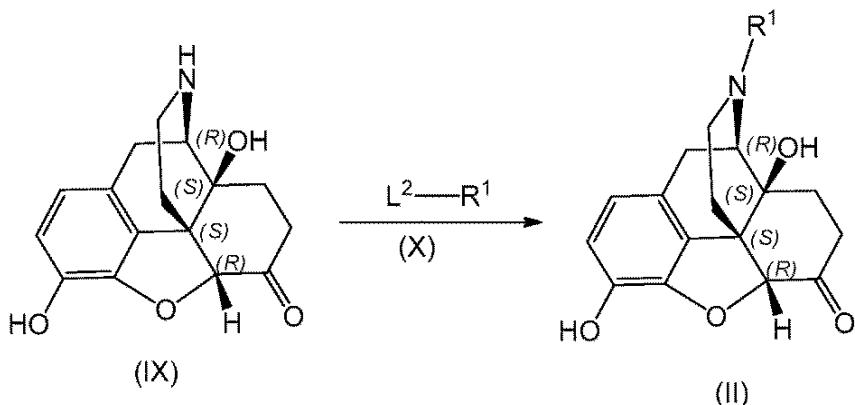
式中、 R^1 は、 CH_2 (シクロプロピル)、 CH_2 (シクロブチル)、および

$CH_2-CH=CH_2$ からなる群から選択され、

このプロセスは、

【化8】

30



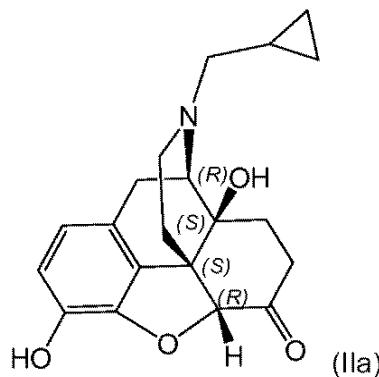
無機塩基の存在下で、第1の有機溶媒中、約40～約70の範囲の温度で、式(IX)の化合物を、式(X)の化合物と反応させて、式(II)の対応化合物を生じることを含み、式中、 L^2 は脱離基であり、無機塩基は、酸と反応または接触したときに水を形成せず、無機塩基は、好ましくは、選択的に、式(IX)の化合物上で遊離フェノール(すなわち、フェノール系OH基)をプロトン化しない塩基となるように選択される。

40

【0024】

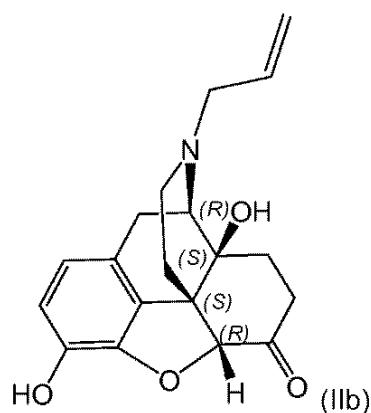
本発明のある実施形態では、式(II)の化合物は、式(IIa)の化合物

【化9】



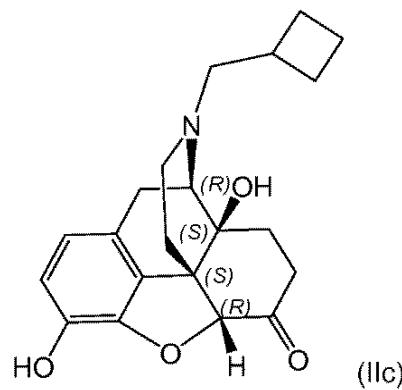
(ナルトレキソンとしても知られ、式中、 R^1 は、 CH_2 （シクロプロピル）である）またはその薬学的に許容可能な塩である。本発明の別の実施形態では、式（II）の化合物は、式（IIb）の化合物

【化10】



(ナロキソンとしても知られ、式中、 R^1 は、 $CH_2CH=CH_2$ である）またはその薬学的に許容可能な塩である。本発明の別の実施形態では、式（II）の化合物は、式（IIc）の化合物

【化11】



(ナルブホンとしても知られ、式中、 R^1 は、 CH_2 （シクロブチル）である）またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0025】

本発明はさらに、本明細書に記載するプロセスのうちのいずれかに従って調製された生成物に関する。

【0026】

本発明の例証となるのは、薬学的に許容可能な担体、および本明細書に記載のプロセス

のいずれかに従って調製された生成物を含む、薬学的組成物である。本発明の実例は、本明細書に記載のプロセスのいずれかに従って調製された生成物と、薬学的に許容可能な担体とを混合することで作られた、薬学的組成物である。本発明を例示するのは、本明細書に記載のプロセスのいずれかに従って調製された生成物と、薬学的に許容可能な担体とを混合することを含む、薬学的組成物の製造プロセスである。

【0027】

本発明を実証するのは、痛み（例えば、中程度の痛みまたは激痛）を治療する方法であつて、この方法は、それを必要とする被験者に、治療上有効な量の、前述した生成物または薬学的組成物のいずれかを投与することを含む。

【0028】

ある実施形態では、本発明は、薬剤として使用される、本明細書に記載のプロセスのいずれかに従って調製された生成物に関する。別の実施形態では、本発明は、痛み（例えば、中程度の痛みまたは激痛）の治療に用いられる、本明細書に記載のプロセスのいずれかに従って調製された生成物に関する。別の実施形態では、本発明は、痛み（例えば、中程度の痛みまたは激痛）を治療するための、本明細書に記載のプロセスのいずれかに従って調製された生成物を含む組成物に関する。

【0029】

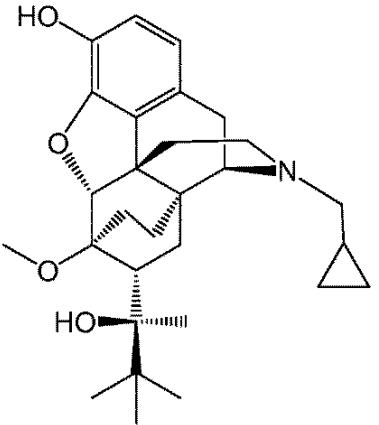
本発明の別の実施例は、痛み（例えば、中程度の痛みまたは激痛）を治療する薬剤の調製において本明細書に記載のプロセスのいずれかに従って調製された生成物を、痛みの治療を必要とする被験者において使用することである。別の実施例では、本発明は、痛み（例えば、中程度の痛みまたは激痛）の治療を必要とする被験者においてその痛みを治療する方法で使用するための、本明細書に記載のプロセスのいずれかに従って調製された生成物に関する。

【0030】

〔発明の詳細な説明〕

本発明は、オピオイド化合物を調製するプロセスに関し、より具体的には、式（I）の化合物

【化12】



およびその薬学的に許容可能な塩、ならびに式（II）の化合物

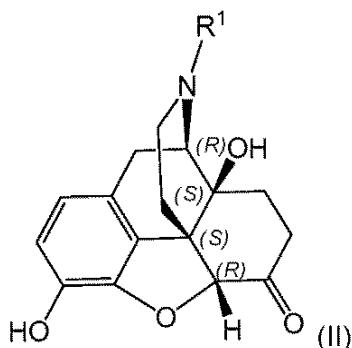
10

20

30

40

【化13】



およびその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスに関し、
式中、R¹は、CH₂（シクロプロピル）、CH₂（シクロブチル）、および
CH₂CH=CH₂からなる群から選択される。式(I)の化合物、式(II)の化
合物、およびそれらの薬学的に許容可能な塩は、急性疼痛および慢性疼痛（例え
ば、中程度の痛みまたは激痛）を含む疼痛、オピオイド中毒、アルコール中毒、オピオイド解毒の
治療、ならびに／またはオピオイド過剰摂取を妨げるのに有用であり、あるいは、疼痛の
治療に有用な化合物の合成における中間体として有用である。

【0031】

明細書、特にスキームおよび実施例で使用される略語は、以下のとおりである：

20

C P M B = シクロプロピルメチルブロミド

C P S テバイン = けしがら濃縮物、テバイン

C s N E t₂ = セシウムジエチルアミド

C s O E t = セシウムエトキシド

C s O t B u または C s O t B u = セシウムtertブトキシド

D C M = ジクロロメタン

D M A = ジメチルアセトアミド

D M F = N, Nジメチルホルムアミド

D M I = 1, 3ジメチル 2イミダゾリジノン

D M S O = ジメチルスルホキシド

30

H P L C = 高速液体クロマトグラフィー

I P C = インプロセス制御

K D A = カリウムジイソプロピルアミド

K H M D S = カリウムビス(トリメチルシリル)アミド

K O E t = カリウムエトキシド

K O t B u もしくは K O t B u = カリウムtertブトキシド

L D A = リチウムジイソプロピルアミド

L i H M D S = リチウムビス(トリメチルシリル)アミド

L i N E t₂ = リチウムジエチルアミド

L i O E t = リチウムエトキシド

40

L i O t B u もしくは L i O t B u = リチウムtertブトキシド

M e s y l = メチルスルホニル

M O M = メトキシメチルエーテル

n-BuLi = nブチルリチウム

N a N E t₂ = ナトリウムジエチルアミド

N a O E t = ナトリウムエトキシド

N a O t B u もしくは N a O t B u = ナトリウムtertブトキシド

N M P = Nメチル 2ピロリドン

N O M O = ノルオキシモルホン

P d C もしくは P d / C = パラジウム炭素触媒

50

t Bu もしくは tert Bu = tert プチル
 tert BuMgCl = tert プチル塩化マグネシウム
 THF = テトラヒドロフラン
 THP = テトラヒドロピラニル
 TMS = トリメチルシリル
 Tosyl = p トルエンスルホニル

【0032】

本明細書で使用される表示「*」は、立体中心の存在を示す。

【0033】

本発明による化合物が、少なくとも1つのキラル中心を有する場合、それらは、結果的に、鏡像異性体として存在し得る。化合物が2つまたは3つ以上のキラル中心を有する場合、それらは、さらに、ジアステレオマーとして存在し得る。このような異性体およびそれらの混合物はすべて、本発明の範囲内に含まれることを理解されたい。好ましくは、化合物が鏡像異性体として存在する場合、鏡像異性体は、約80%以上の鏡像体過剰率で、さらに好ましくは約90%以上の鏡像体過剰率で、さらに好ましくは約95%以上の鏡像体過剰率で、さらに好ましくは約98%以上の鏡像体過剰率で、最も好ましくは約99%以上の鏡像体過剰率で、存在する。同様に、化合物がジアステレオマーとして存在する場合、ジアステレオマーは、約80%以上のジアステレオマー過剰率(diastereomeric excess)で、さらに好ましくは約90%以上のジアステレオマー過剰率で、さらに好ましくは約95%以上のジアステレオマー過剰率で、さらに好ましくは約98%以上のジアステレオマー過剰率で、最も好ましくは約99%以上のジアステレオマー過剰率で、存在する。
。

【0034】

本発明の化合物のための結晶形態のいくつかは、多型として存在してよく、したがって、本発明に含まれることが意図されている。さらに、本発明の化合物のいくつかは、一般的な有機溶媒または水と溶媒和物(すなわち、水和物)を形成することができ、そのような溶媒和物もまた、本発明の範囲内に含まれることが意図されている。

【0035】

本発明の範囲内において、特に式(I)の化合物または式(II)の化合物に関連して言及される場合、あらゆる要素は、その要素のすべての同位体および同位体混合物を含むことが意図されており、これは、自然発生であっても、合成で生成されたものであってもよく、また、天然依存度を有していても、同位体が濃縮された形態であってもよい。例えば、水素に言及するときは、その範囲に、¹H、²H(D)、および³H(T)を含む。同様に、炭素および酸素に言及するときは、それらの範囲内に、それぞれ、¹²C、¹³C、および¹⁴C、ならびに¹⁶O、および¹⁸Oが含まれる。同位体は、放射性であっても非放射性であってもよい。式(I)または式(II)の放射標識化合物は、³H、¹¹C、¹⁸F、¹²²I、¹²³I、¹²⁵I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br、⁸²Brの群から選択される、放射性の同位体を含み得る。好ましくは、放射性の同位体は、³H、¹¹C、¹⁸Fの群から選択される。

【0036】

特に断りのない限り、本明細書に記載される用語「実質的に純粋な形態」は、単離された化合物中の不純物のモルパーセントが、約5モルパーセント未満、好ましくは約2モルパーセント未満、さらに好ましくは約0.5モルパーセント未満、最も好ましくは約0.1モルパーセント未満であることを意味している。ある実施形態では、本発明は、式(I)の化合物が実質的に純粋な形態として調製されるプロセスに関する。別の実施形態では、本発明は、式(II)の化合物が実質的に純粋な形態として調製されるプロセスに関する。

【0037】

特に断りのない限り、本明細書に記載される用語「対応する塩形態を実質的に含まない」は、式(I)または式(II)の化合物を説明するのに使用される場合、式(I)の单

10

20

30

40

50

離された塩基または式(ⅠⅠ)の単離された塩基中の対応する塩形態のモルパーセントが、約5モルパーセント未満、好ましくは約2モルパーセント未満、さらに好ましくは約0.5モルパーセント未満、最も好ましくは約0.1モルパーセント未満であることを意味する。ある実施形態では、本発明は、式(Ⅰ)の化合物が対応する塩形態を実質的に含まない形態で調製されるプロセスに関する。別の実施形態では、本発明は、式(ⅠⅠ)の化合物が対応する塩形態を実質的に含まない形態で調製されるプロセスに関する。

【0038】

特に断りのない限り、本明細書に記載される用語「処理する」、「処理」などは、疾患、病気、もしくは障害と闘う目的で、被験者または患者(好ましくは哺乳動物、さらに好ましくはヒト)の管理およびケアを含み、また、症状もしくは合併症の開始を防ぐか、症状もしくは合併症を緩和するか、または疾患、病気、もしくは障害を排除するために、本発明の化合物または生成物を投与することを含む。10

【0039】

特に断りのない限り、本明細書に記載される用語「防止」は、(a)1つまたは2つ以上の症状の頻度の軽減；(b)1つまたは2つ以上の症状のつらさの軽減；(c)追加的症状の発症の遅延または回避；および/あるいは(d)疾患または病気の発症の遅延または回避、を含む。

【0040】

本発明が防止の方法に関する場合、それを必要とする被験者(すなわち、防止を必要とする被験者)が、防止すべき疾患、障害、もしくは病気の少なくとも1つの症状を経験するかまたは呈するあらゆる被験者または患者(好ましくは哺乳動物、さらに好ましくはヒト)を含むことを、当業者は認識するであろう。さらに、それを必要とする被験者は、さらに、防止すべき疾患、障害、もしくは病気のいずれの症状も呈していないが、医者、臨床医、もしくは他の医療従事者によって、その疾患、障害、もしくは病気を発症する危険性があるとみなされた、被験者(好ましくは哺乳動物、さらに好ましくはヒト)であってよい。例えば、被験者は、家族歴、疾病素質、共存している(共存症の)疾患もしくは病気、遺伝子テストなどを含むがこれらに制限されない、被験者の病歴の結果として、疾患、障害、もしくは病気を発症するリスクがある(したがって、防止もしくは予防的治療を必要とする)とみなされる場合がある。20

【0041】

本明細書で使用される用語「被験者」は、治療、観察、または実験の対象となっている、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを指す。好ましくは、被験者は、治療および/または防止されるべき障害もしくは疾患の少なくとも1つの症状を経験し、かつ/または呈している。

【0042】

本明細書で使用される用語「治療上有効な量」は、研究者、獣医、医師、または他の臨床医によって求められている、組織系、動物またはヒトにおける、治療している障害または疾患の症状の緩和を含む、生物学的または医薬的反応を引き出す、活性化合物または医薬品の量を意味している。

【0043】

本明細書で使用される用語「組成物」は、特定の成分を特定の量で含む生成物、ならびに特定の成分を特定の量で組み合わせたことから直接または間接的に得られる任意の生成物を含むことが意図されている。

【0044】

さらに簡潔な説明を提供するため、本明細書に記載する量的な表現のいくつかは、「約」という用語で修飾されていない。用語「約」が明示的に使用されていてもいなくても、本明細書に記載する全ての量は、実際の所与の値を指し、そのような所与の値の実験および/または測定条件による近似値を含む、当技術分野における通常の技術に基づいて合理的に推測される、その所与の値の近似値を指すことも意味することが、理解される。

【0045】

10

20

30

40

50

さらに簡潔な説明を提供するため、本明細書に記載する量的な表現のいくつかは、約 X 量～約 Y 量の範囲として記載されている。範囲を記載する場合、その範囲は、記載した上限および下限に限定されず、むしろ、約 X 量～約 Y 量のすべての範囲、またはその範囲内の任意の量もしくは範囲を含むことが、理解される。

【0046】

この説明においてより広範囲に提供される「反応する」および「反応された」などの用語は、以下のうちいずれか 1 つである化学物質への言及において、本明細書では使用されている：(a) このような化学物質の実際に記載された形態、および(b) 命名されるときに化合物が考慮されている媒体中における、このような化学物質の形態のいずれか。

【0047】

別様に特定されていない場合、反応工程が、所望の生成物を提供するために、既知の方法に従って、適切な条件下で行われることを、当業者は認識するであろう。提示する明細書および請求項では、試薬または試薬クラス / タイプ（例えば、塩基、溶媒など）が、プロセスの 2 つ以上の工程で列挙された場合、個々の試薬は、各反応工程について独立して選択され、互いに同じであっても異なっていてもよいことを、当業者はさらに認識するであろう。例えば、プロセスの 2 つの工程が、無機塩基を試薬として記載している場合、第 1 の工程のために選択された無機塩基は、第 2 の工程の無機塩基と同じであっても、異なっていてもよい。さらに、本発明の反応工程が、さまざまな溶媒もしくは溶媒系中で行われ得る場合、その反応工程は、適切な溶媒もしくは溶媒系の混合物中で行われてもよいことを、当業者は認識するであろう。2 つの連続した反応もしくはプロセス工程が、中間生成物（すなわち、2 つの連続した反応もしくはプロセス工程の第 1 の工程の生成物）の単離なしに行われる場合、第 1 および第 2 の反応もしくはプロセス工程は、同じ溶媒もしくは溶媒系中で行われてよく、あるいは、代わりに、異なる溶媒もしくは溶媒系中で行われて、その後、溶媒交換を行ってよく、これを既知の方法に従って完了させてもよいことを、当業者はさらに認識するであろう。

【0048】

適切な溶媒、塩基、反応温度、ならびに他の反応パラメータおよび構成要素の例は、以下の詳細な説明で提供する。それらの例を列挙することは、後続の請求項で述べる発明をいかなる形でも制限することを意図しておらず、かつ、そのように解釈すべきでないことを、当業者は認識するであろう。

【0049】

特に断りのない限り、本明細書で使用される用語「両性の非プロトン性溶媒」は、特徴的に高い極性および低い反応性を有する有機溶媒、すなわち、強い水素結合を形成するために不安定な水素原子を提供することができない、かなり大きな永続性双極子モーメントを有する溶媒、を意味する。適切な例としては、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、N-メチルピロリドン (NMP)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、スルホラン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン (DMI)、ジアルキルアミド溶媒などを含むが、これらに制限されない。

【0050】

特に断りの無い限り、本明細書で使用される用語「脱離基」は、置換または置き換え反応中に逸脱する荷電または非荷電の原子または基を意味する。適切な例としては、Br、Cl、I、メシラート、トシレート、トリフラート、ノシレート (nosylate)、ノナフラート (nonaflate) などが含まれるが、これらに制限されない。

【0051】

本発明の化合物の調製プロセスのいずれかの間には、関係する分子のいずれかにおいて感應基または反応基を保護することが必要かつ／または望ましい場合がある。これは、従来の保護基、例えば、Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Pergamon Press, 1973；および T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991 に記載されたもの、によって達成され得る。保護基は、当技術分野で知られている方法を用いて、都合のよい後続段階で除去され得る。

10

20

30

40

50

【0052】

特に断りの無い限り、本明細書で使用される用語「窒素保護基」は、反応に関与することから窒素原子を保護するために窒素原子に付着されることができ、かつ反応後に容易に除去され得る、基を意味する。適切な窒素保護基は、カルバメート：Rが例えればメチル、エチル、t-ブチル、ベンジル、フェニルエチル、 $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{CH}_2$ などである、式 $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{R}$ の基；アミド：R'が例えればメチル、フェニル、トリフルオロメチルなどである式 $\text{C}(\text{O})-\text{R}'$ の基；N-スルホニル誘導体：R"が例えればトリル、フェニル、トリフルオロメチル、2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-イル、2,3,6-トリメチル-4-メトキシベンゼンなどである、式 $\text{SO}_2-\text{R}''$ の基、を含むが、これらに制限されない。他の適切な窒素保護基は、T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991などの本文で見ることができる。10

【0053】

特に断りの無い限り、本明細書で使用される用語「酸素保護基」は、反応に関与することから酸素原子を保護するために酸素原子に付着することができ、反応後に容易に除去され得る、基を意味する。適切な酸素保護基は、アセチル、ベンゾイル、t-ブチルジメチルシリル、トリメチルシリル(TMS)、MOM、THPなどを含むが、これらに制限されない。他の適切な酸素保護基はT.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991などの本文で見ることができる。20

【0054】

本発明による化合物の調製プロセスが立体異性体の混合物を生じる場合、これらの異性体は、予備クロマトグラフィーなどの従来の技術で単離され得る。化合物は、ラセミ体で調製されてよく、あるいは、個々の鏡像異性体は、エナンチオ特異的合成によって、または分解によって、調製され得る。化合物は、例えば、分別結晶および遊離塩基の再生成が後に続く、(−)ジ-p-トルオイル-D-酒石酸および/または(+)ジ-p-トルオイル-L-酒石酸などの光学的に活性の酸での塩形成によるジアステレオマー対の形成といった、標準的な技術によって、それらの構成要素鏡像異性体へと分解され得る。化合物はまた、ジアステレオマーエステルまたはアミドの形成により分解されてよく、その後、クロマトグラフ分離およびキラル補助基の除去が続く。あるいは、化合物は、キラルHPLCカラムを用いて分解され得る。30

【0055】

さらに、標準に対するキラルHPLC(chiral HPLC against a standard)を用いて、鏡像体過剰率(%ee)を決定することができる。鏡像体過剰率は、以下のように計算され得る：

$$[(\text{Rモル} - \text{Sモル}) / (\text{Rモル} + \text{Sモル})] \times 100\%$$

式中、RモルおよびSモルは、混合物中のRおよびSモル分率であり、Rモル + Sモル = 1となる。鏡像体過剰率は、代わりに、所望の鏡像異性体および調製された混合物の比旋光度(specific rotations)から、以下のように計算されることもできる：

$$\text{ee} = ([\text{-obs}] / [\text{max}]) \times 100.$$

【0056】

薬に使用する場合、この発明の化合物の塩は、非毒性の「薬学的に許容可能な塩」を指す。しかしながら、他の塩は、この発明による化合物、またはそれらの薬学的に許容可能な塩の調製に有用となり得る。化合物の適切な薬学的に許容可能な塩は、酸付加塩を含み、これは、例えは、化合物の溶液を、薬学的に許容可能な酸、例えは塩酸、硫酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、安息香酸、クエン酸、酒石酸、炭酸またはリン酸、の溶液と混合することにより、形成され得る。さらに、本発明の化合物が酸性部分を有する場合、その適切な薬学的に許容可能な塩は、アルカリ金属塩、例えはナトリウムもしくはカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えはカルシウムもしくはマグネシウム塩；および、適切な有機リガンドで形成された塩、例えは第4級アンモニウム塩、を含み得る。よって、代表的な薬学的に許容可能な塩は、以下を含むが、それらに制限されない：酢酸塩、ベ
40

ンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重硫酸塩、酸性酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム、カムシレート、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エディシレート、エストレイト、エシレート、フマル酸塩、グルセプテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート (glycolylalrsanilate)、ヘキシリルリゾルシネート (hexylresorcinate)、ヒドラバミン (hydrabamine)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート (hydroxynaphthoate)、ヨウ化物、イソチオネート (isothionate)、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシラート、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、粘液酸塩、ナブシラート、硝酸塩、N メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、パモエート (エンボナート (embonate))、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩 / ニリン酸塩、ポリガラクトロ酸、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシレート、トリエチオダイド、および吉草酸塩。 10

【0057】

薬学的に許容可能な塩の調製に使用され得る、代表的な酸は、以下を含むが、それらに制限されない：酢酸、2,2ジクロロ酢酸、アシル化アミノ酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、L アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4 アセトアミド安息香酸、(+) 樟脑酸、カンファースルホン酸、(+) (1S) ショウノウ 10 スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン 1,2 ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2 ヒドロキシ エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、D グルコン酸、D グルクロン酸 (glucuronic acid)、L グルタミン酸、オキソ グルタル酸、グリコール酸、馬尿酸 (hipuric acid)、臭化水素酸、塩酸、(+) L 乳酸、(±) DL 乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、(-) L リンゴ酸、マロン酸、(±) DL マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン 2 スルホン酸、ナフタレン 1,5 ジスルホン酸、1 ヒドロキシ 2 ナフト酸、ニコチン酸 (nicotinic acid)、硝酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、L ピログルタミン酸、サリチル酸、4 アミノ サリチル酸、セバシン酸 (sebaic acid)、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、タンニン酸、(+) L 酒石酸、チオシアノ酸、p トルエンスルホン酸、およびウンデシレン酸を含む、酸。 30

【0058】

薬学的に許容可能な塩の調製に使用され得る代表的な塩基は、以下を含むが、それらに制限されない：アンモニア、L アルギニン、ベネタミン (benethamine)、ベンザチン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2 (ジエチルアミノ) エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N メチルグルカミン、ヒドラバミン (hydrabamine)、1H イミダゾール、L リシン、水酸化マグネシウム、4 (2 ヒドロキシエチル) モルホリン、ピペラジン、水酸化カリウム、1 (2 ヒドロキシエチル) ピロリジン、第二アミン、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミンおよび水酸化亜鉛を含む、塩基。 40

【0059】

本発明は、本明細書で定めるような、式(I)および式(II)のオピオイド化合物、ならびにそれらの薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスに関し、このプロセスは、適切に選択されたアルキル化剤（例えば、ハロゲン化アルキル）によって、N アルキル化することを含み、

このN アルキル化は、適切に選択された無機塩基、好ましくは無水無機塩基の存在下で行われ、無機塩基は、酸と反応または接触したときに水を形成せず、無機塩基は、アルキル化剤との反応の副生成物として形成される任意の酸（例えば、シクロプロピルメチルプロミドとの反応の副生成物として形成されるHBr）を中和するのに十分強力であり、例えばK₂HPO₄、K₃PO₄、LiH₂PO₄、NaH₂PO₄、KH₂PO₄、CsH₂PO₄、Li₂HPO₄、Na₂HPO₄、K₂HPO₄、Cs₂HPO₄、Li₂ 50

Na_3PO_4 、 Na_3PO_4 、 K_3PO_4 、 Cs_3PO_4 、 $\text{Ca}((\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ba}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2$ 、 $\text{Ba}(\text{HPO}_4)_2$ 、 $\text{Ca}(\text{PO}_4)_3$ 、 $\text{Ba}(\text{PO}_4)_3$ などであり、好ましくは無水の K_2HPO_4 または無水の K_3PO_4 、さらに好ましくは無水の K_2HPO_4 であり、無機塩基は、好ましくは約1モル当量超の量で、好ましくは約1.5～約5モル当量の範囲の量で、好ましくは約2～約4モル当量の範囲の量で、好ましくは約2.25～約3.25モル当量の範囲の量で、好ましくは約2.4～約3モル当量の範囲の量で存在し、

このNアルキル化は、オプションとして、 NaI 、 NaBr 、ヨウ化テトラアルキルアンモニウム(tetraalkylammonium iodide)(例えば、テトラ(*n*-ブチル)ヨウ化アンモニウムなど)、臭化テトラアルキルアンモニウム(例えば、テトラ(*n*-ブチル)臭化アンモニウムなど)、ヨウ化トリエチルベンジルアンモニウム、臭化トリエチルベンジルアンモニウムなどのプロモーターの存在下で行われ、プロモーターは、約1モル%～約10モル%の範囲の量で、好ましくは約5モル%～約10モル%の範囲の量で、存在し、

このNアルキル化は、適切に選択された第1の有機溶媒(例えば、二極性の非プロトン性溶媒)、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、スルホラン、DMIなど、好ましくはDMF中で、約40～約70の範囲の温度で、好ましくは約55～約65の範囲の温度で、さらに好ましくは約60の温度で、行われる。

【0060】

本発明のプロセスでは、無機塩基は、アルキル化反応の副生成物として水を生成しない塩基(すなわち、酸と反応または接触したときに水を生成しない無機塩基)となるよう、選択される。有利には、Nアルキル化により得られた生成混合物中に水が存在しないことにより、Nアルキル化後の(および任意のオプションのO脱メチル化工程前の)蒸留工程が必要なくなる。

【0061】

本発明のプロセスでは、無機塩基は、Nアルキル化の副生成物として生成された任意の酸を中和し得る塩基となるよう選択される。例えば、Nアルキル化が適切に置換された臭化アルキルと反応することで達成される場合、無機塩基は、その反応の副生成物として生成される任意のHBrを中和することのできる塩基となるよう選択される。

【0062】

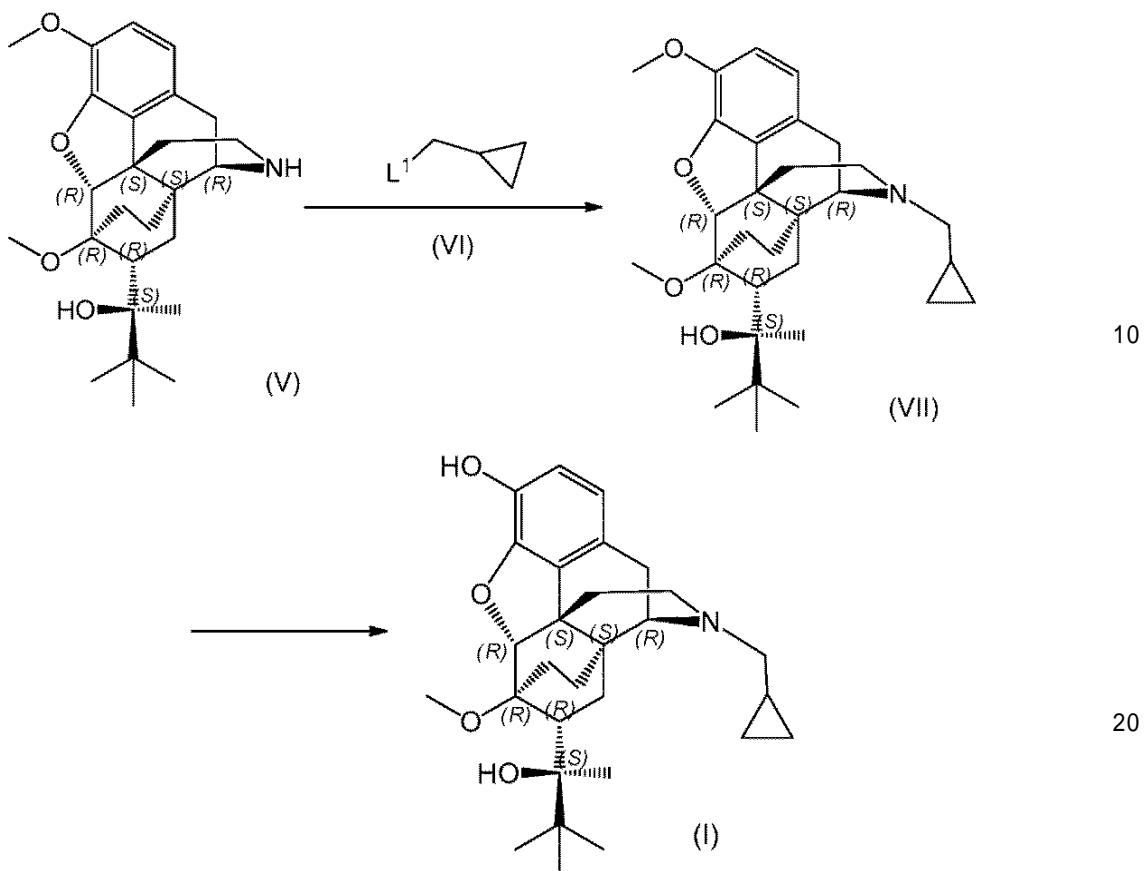
ある実施形態では、本発明は、以下のスキーム1に示すような、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスに関する。

10

20

30

【化14】



【0063】

したがって、式（V）の適切に置換された化合物、既知の化合物、または既知の方法により調製された化合物（例えば、本明細書で以下に記載する実施例1に記載されるようなもの）は、式（VI）の適切に置換された化合物と反応させられ、L¹は、Br、Cl、I、メシラート、トシレート、ノシレート、トリフラート、ノナフラートなどの、適切に選択された脱離基であり、好ましくはBr、既知の化合物もしくは既知の方法により調製された化合物であり、式（VI）の化合物は、（式（V）の化合物のモルに対して）好ましくは約1モル当量超の量で、好ましくは約1.1～約2.5モル当量の範囲の量で、好ましくは約1.25～約1.75モル当量の範囲の量で、好ましくは約1.3～約1.5モル当量の範囲の量で、さらに好ましくは約1.4モル当量の量で、存在し、

この反応は、適切に選択された無機塩基、好ましくは無水無機塩基の存在下で行われ、無機塩基は、酸と反応または接触したときに水を形成せず、無機塩基は、アルキル化剤との反応の副生成物として形成される任意の酸（例えば、シクロプロピルメチルプロミドとの反応の副生成物として形成されるHBr）を中和するように十分強力であり、例えばK₂HPO₄、K₃PO₄、LiH₂PO₄、NaH₂PO₄、KH₂PO₄、CsH₂PO₄、Li₂HPO₄、Na₂HPO₄、K₂HPO₄、Cs₂HPO₄、Li₃PO₄、Na₃PO₄、K₃PO₄、Cs₃PO₄、Ca((H₂PO₄)₂、Ba(H₂PO₄)₂、Ca(HPO₄)₂、Ba(HPO₄)₂、Ca(PO₄)₃、Ba(PO₄)₃など、好ましくは無水のK₂HPO₄または無水のK₃PO₄、さらに好ましくは無水のK₂HPO₄であり、無機塩基は、（式（V）の化合物のモルに対して）好ましくは約1モル当量超の量で、（式（V）の化合物のモルに対して）好ましくは約1.5～約5モル当量の範囲の量で、好ましくは約2～約4モル当量の範囲の量で、好ましくは約2.25～約3.25モル当量の範囲の量で、好ましくは約2.4～約3モル当量の範囲の量で、存在し、

この反応は、オプションとして、NaI、NaBr、ヨウ化テトラアルキルアンモニウム

30

40

50

ム（例えば、テトラ(*n*-ブチル)ヨウ化アンモニウムなど）、臭化テトラアルキルアンモニウム（例えばテトラ(*n*-ブチル)臭化アンモニウムなど）、ヨウ化トリエチルベンジルアンモニウム、臭化トリエチルベンジルアンモニウムなどのプロモーターの存在下で行われ、プロモーターは、約1モル%～約10モル%の範囲の量で、好ましくは約5モル%～約10モル%の範囲の量で、存在し、

この反応は、適切に選択された第1の有機溶媒（例えば、二極性の非プロトン性溶媒）、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、スルホラン、DMIなど、好ましくはDMF中で、約40～約70の範囲の温度で、好ましくは約55～約65の範囲の温度で、さらに好ましくは約60の温度で行われ、式(VII)の対応化合物を生じる。

【0064】

式(VII)の化合物は、好ましくは単離されない。

【0065】

本発明のある実施形態では、式(V)の化合物、無機塩基、および第1の有機溶媒を含有する反応混合物は、約1%w/w未満、さらに好ましくは約0.75%w/w未満、さらに好ましくは約0.60%w/w未満、さらに好ましくは約0.50%w/w未満の総含水量を有する。

【0066】

当業者は、式(V)の化合物と式(VI)の化合物との反応において、式(VI)の化合物からのL¹基が、式(V)の化合物から放出された水素と反応して、副生成物として酸を生成することを認識するであろう（例えば、L¹が臭素である場合、反応の副生成物として生成される酸はHBrである）。当業者は、その酸が、適切に選択された無機塩基によって中和され、対応する塩を生じることをさらに認識するであろう。本発明のプロセスでは、式(V)の化合物と式(VI)の化合物との反応により生じた生成混合物は、オプションとして濾過されて、酸の中和により生じた塩を除去し、さらに、任意の残りの塩基を除去する。

【0067】

式(VII)の化合物は、適切に選択された脱メチル化剤、好ましくはO脱メチル化剤（例えば、適切に選択されたメルカプタン）、例えば、*n*-C₆SH(*n*-ヘキサンチオール)、*n*-C₇SH(*n*-ヘプタンチオール)、*n*-C₈SH(*n*-オクタンチオール)、*n*-C₉SH(*n*-ノナンチオール)、*n*-C₁₀SH(*n*-デカンチオール)、*n*-C₁₁SH(*n*-ウンデカンチオール)、*n*-C₁₂SH(*n*-ドデカンチオール(*n*-docecanethiol))、*t*-C₄SH(*t*er_tブチルメルカプタンまたは2-メチルプロパンチオール)、*t*-C₆SH(2-メチルペンタン-2-チオール)、*t*-C₇SH(2-メチルヘキサン-2-チオール)、*t*-C₈SH(2-メチルヘプタン-2-チオール)、*t*-C₉SH(2-メチルオクタン-2-チオール)、*t*-C₁₀SH(*t*er_tデカンチオール)、*t*-C₁₁SH(2-メチルデカン-2-チオール)、*t*-C₁₂SH(*t*er_tドデシルメルカプタンもしくは2-メチルウンデカンチオール)など（例えば、他の市販されているチオ脱メチル化剤(thio demethylating agents)）、好ましくは*t*er_tドデシルメルカプタンと反応し、脱メチル化剤は、（式(V)の化合物のモルに対して）好ましくは約2～約5モル当量の範囲の量で、好ましくは約2.5～約4モル当量の範囲の量で、さらに好ましくは約2.8～約3.4モル当量の範囲の量で、さらに好ましくは約3.1モル当量の量で、存在し、

この反応は、適切に選択された塩基、例えば適切に選択された無機アルコール、例えばNaOH、KOH、LiOH、CsOHなど、または適切に選択されたアルコキシド塩基、例えばNaOEt、NaOtBu、KOEt、KOTBu、LiOEt、LiOtBu、CsOEt、CsOtBuなど、または適切に選択されたアミン塩基、例えばLiNEt₂、NaN₂Et₂、CsN₂Et₂、LiNH₂、NaNH₂、CsNH₂など、または適切に選択された水酸化塩基、例えばNaH、KH、CsHなど、または適切に選択された塩基、例えば、LDA、KDA、LiHMDS、KHMDS、n-BuLiなど、好ましくはNaOtBu、の存在下で行われ、塩基は、（式(V)の化合物のモルに対して）

10

20

30

40

50

好ましくは約2～約5モル当量の範囲の量で、好ましくは約2.5～約4モル当量の範囲の量で、さらに好ましくは約2.8～約3.4モル当量の範囲の量で、さらに好ましくは約3.1モル当量の量で、存在し、

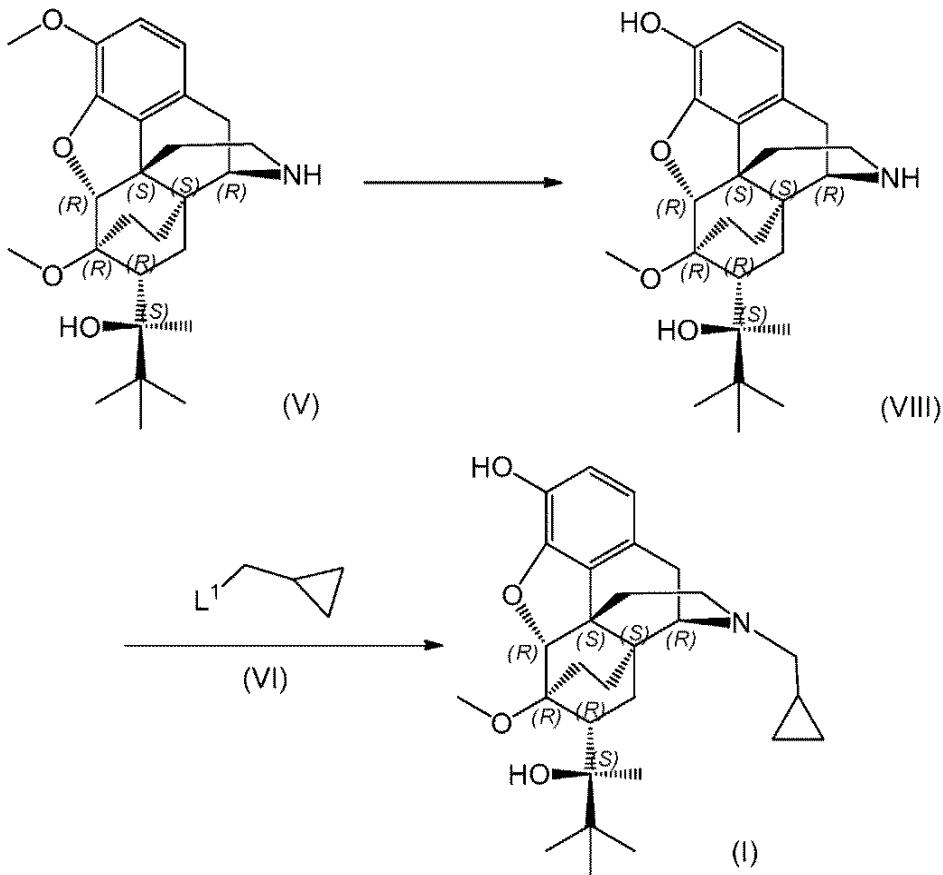
この反応は、適切に選択された第2の有機溶媒（例えば、二極性の非プロトン性溶媒）、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、スルホラン、DMIなど、好ましくはDMF中で行われ、第2の有機溶媒は、好ましくは第1の有機溶媒と同じであり、また、約110～約150の範囲の温度で、好ましくは128～約135の範囲の温度で、さらに好ましくは約131の温度で、不活性雰囲気下、例えば、窒素下、アルゴン下、ヘリウム下などで行われて、式(I)の対応化合物を生じる。

【0068】

10

別の実施形態では、本発明は、以下でスキーム2に示すような、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスに関する。

【化15】



スキーム 2

【0069】

したがって、式(V)の適切に置換された化合物、既知の化合物または既知の方法により調製された化合物は、適切に選択された脱メチル化剤、好ましくはO脱メチル化剤（例えば、適切に選択されたメルカプタン）、例えばnC₆SH（nヘキサンチオール）、nC₇SH（nヘプタンチオール）、nC₈SH（nオクタンチオール）、nC₉SH（nノナンチオール）、nC₁₀SH（nデカンチオール）、nC₁₁SH（nウンデカンチオール）、nC₁₂SH（nドデカンチオール）、tC₄SH（tertブチルメルカプタンもしくは2メチルプロパンチオール）、tC₆SH（2メチルペンタン2チオール）、tC₇SH（2メチルヘキサン2チオール）、tC₈SH（2メチルヘプタン2チオール）、tC₉SH（2メチルオクタン2チオール）、tC₁₀SH（tertデカンチオール）、tC₁₁SH（2メチルデカン2チオール）、tC₁₂SH（tertドデシルメルカプタンもしくは2メチルウンデカンチオール）など（例えば、他の市販さ

40

45

50

55

60

65

70

75

80

85

90

れているチオ脱メチル化剤)、好ましくはtert-ドデシルメルカプタンと反応させられ、脱メチル化剤は、(式(V)の化合物のモルに対して)好ましくは約2～約5モル当量の範囲の量で、好ましくは約2.5～約4モル当量の範囲の量で、さらに好ましくは約2.8～約3.4モル当量の範囲の量で、さらに好ましくは約3.1モル当量の量で存在し。

この反応は、適切に選択された塩基、例えば適切に選択された無機アルコール、例えば、NaOH、KOH、LiOH、CsOHなど、または適切に選択されたアルコキシド塩基、例えばNaOEt、NaOtBu、KOEt、KOTBu、LiOEt、LiOtBu、CsOEt、CsOtBuなど、または適切に選択されたアミン塩基、例えばLiNEt₂、NaNEt₂、CsNEt₂、LiNH₂、NaNH₂、CsNH₂など、または適切に選択された水酸化塩基、例えばNaH、KH、CsHなど、または適切に選択された塩基、例えばLDA、KDA、LiHMDS、KHMDs、n-BuLiなど、好ましくはNaOtBuの存在下で行われ、塩基は、(式(V)の化合物のモルに対して)好ましくは約2～約5モル当量の範囲の量で、好ましくは約2.5～約4モル当量の範囲の量で、さらに好ましくは約2.8～約3.4モル当量の範囲の量で、さらに好ましくは約3.1モル当量の量で存在し。
10

この反応は、適切に選択された第1の有機溶媒(例えば、二極性の非プロトン性溶媒)、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、スルホラン、DMIなど、好ましくはDMF中で、約110～約150の範囲の温度で、好ましくは128～約135の範囲の温度で、さらに好ましくは約131の温度で、不活性雰囲気下、例えば、窒素下、アルゴン下、ヘリウム下などで行われて、式(VIII)の対応化合物を生じる。
20

【0070】

式(VIII)の化合物は、好ましくは単離されない。

【0071】

式(VIII)の化合物は、式(VI)の適切に置換された化合物と反応させられ、L¹は、適切に選択された脱離基、例えばBr、Cl、I、メシラート、トシレート、ノシレート、トリフラート、ノナフラートなど、好ましくはBr、既知の化合物もしくは既知の方法により調製された化合物であり、式(VI)の化合物は、(式(V)の化合物のモルに対して)好ましくは約1モル当量超の量で、好ましくは約1.1～約2.5モル当量の範囲の量で、好ましくは約1.25～約1.75モル当量の範囲の量で、好ましくは約1.3～約1.5モル当量の範囲の量で、さらに好ましくは約1.4モル当量の量で存在し。
30

この反応は、適切に選択された無機塩基、好ましくは無水無機塩基の存在下で行われ、無機塩基は、酸と反応または接触したときに水を形成せず、無機塩基は、アルキル化剤との反応の副生成物として形成される任意の酸(例えば、シクロプロピルメチルプロミドとの反応の副生成物として形成されるHBr)を中和するのに十分強力であり、無機塩基は、選択的に、式(VIII)の化合物上で遊離フェノール(すなわち、フェノール系OH基)をプロトン化しない塩基、例えば、K₂HPO₄、無水のK₃PO₄、LiH₂PO₄、NaH₂PO₄、KH₂PO₄、CsH₂PO₄、Li₂HPO₄、Na₂HPO₄、K₂HPO₄、Cs₂HPO₄、Li₃PO₄、Na₃PO₄、K₃PO₄、Cs₃PO₄、Ca((H₂PO₄)₂、Ba(H₂PO₄)₂、Ca(HPO₄)、Ba(HPO₄)、Ca(PO₄)₃、Ba(PO₄)₃などで、好ましくは無水のK₂HPO₄または無水のK₃PO₄であり、無機塩基は、(式(V)の化合物のモルに対して)好ましくは約1モル当量超の量で、(式(V)の化合物のモルに対して)好ましくは約1.5～約5モル当量の範囲の量で、好ましくは約2～約4モル当量の範囲の量で、好ましくは約2.25～約3.25モル当量の範囲の量で、好ましくは約2.4～約3モル当量の範囲の量で、存在し。
40

この反応は、オプションとして、NaI、NaBr、ヨウ化テトラアルキルアンモニウム(例えば、テトラ(n-ブチル)ヨウ化アンモニウムなど)、臭化テトラアルキルアンモニウム(例えば、テトラ(n-ブチル)臭化アンモニウムなど)、ヨウ化トリエチルベ
50

ンジルアンモニウム、臭化トリエチルベンジルアンモニウムなどのプロモーターの存在下で行われ、プロモーターは、約1モル%～約10モル%の範囲の量で、好ましくは約5モル%～約10モル%の範囲の量で、存在し、

この反応は、適切に選択された第2の有機溶媒（例えば、二極性の非プロトン性溶媒）、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、スルホラン、DMIなど、好ましくはDMF中で行われ、第2の有機溶媒は、好ましくは第1の有機溶媒と同じであり、約40～約70の範囲の温度で、好ましくは約55～約65の範囲の温度で、さらに好ましくは約60の温度で、行われて、式(I)の対応化合物を生じる。

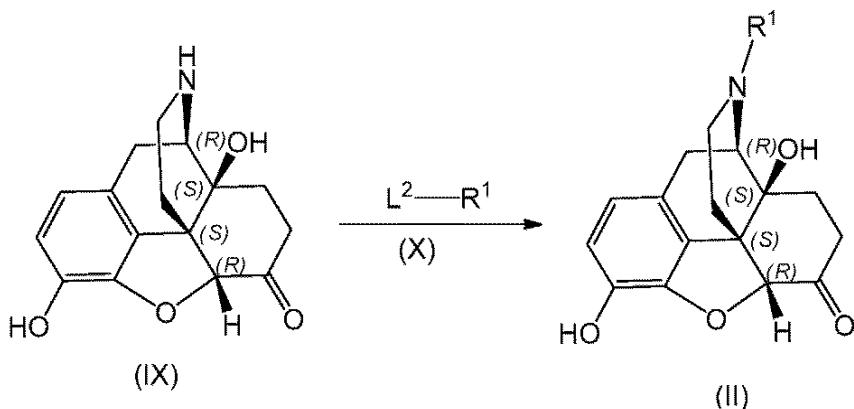
【 0 0 7 2 】

本発明のある実施形態では、式(VII)の化合物、無機塩基、および第1の有機溶媒を含有する反応混合物は、約1%w/w未満、さらに好ましくは約0.75%w/w未満、さらに好ましくは約0.60%w/w未満、さらに好ましくは約0.50%w/w未満の総含水量を有する。

(0 0 7 3)

別の実施形態では、本発明は、以下のスキーム 3 に記載するような、式(II)の化合物を調製するプロセスに関する。

【化 1 6】



スキーム 3

[0 0 7 4]

従つて、式(IX)の適切に置換された化合物、既知の化合物、または既知の方法により調製された化合物は、式(X)の適切に置換された化合物と反応させられ、R¹は、CH₂(シクロプロピル)、CH₂(シクロブチル)およびCH₂CH=CH₂からなる群から選択され、L¹は、適切に選択された脱離基、例えば、Br、Cl、I、メシラート、トシレート、ノシレート、トリフラート、ノナフラートなど、好ましくはBr、既知の化合物または既知の方法により調製された化合物であり、式(X)の化合物は、(式(IX)の化合物のモルに対して)好ましくは約1モル当量超の量で、好ましくは約1.1～約2.5モル当量の範囲の量で、好ましくは約1.25～約1.75モル当量の範囲の量で、好ましくは約1.3～約1.5モル当量の範囲の量で、さらに好ましくは約1.4モル当量の量で存在し、

この反応は、適切に選択された無機塩基、好ましくは無水無機塩基の存在下で行われ、無機塩基は、酸と反応または接触したときに水を形成せず、無機塩基は、アルキル化剤との反応の副生成物として形成される任意の酸（例えば、シクロプロピルメチルプロミドとの反応の副生成物として形成されるHBr）を中和するのに十分強力であり、無機塩基は、選択的に、式(VII)の化合物上で遊離フェノール（すなわち、フェノール系OH基）をプロトン化しない塩基、例えば、 K_2HPO_4 、無水の K_3PO_4 、 LiH_2PO_4 、 NaH_2PO_4 、 KH_2PO_4 、 CsH_2PO_4 、 Li_2HPO_4 、 Na_2HPO_4 、 K_2HPO_4 、 Cs_2HPO_4 、 Li_3PO_4 、 Na_3PO_4 、 K_3PO_4 、 Cs_3PO_4 、 $Ca((H_2PO_4)_2$ 、 $Ba(H_2PO_4)_2$ 、 $Ca(HPO_4)$ 、 $Ba(HPO_4)$

O_4)、 $Ca(Po_4)_3$ 、 $Ba(Po_4)_3$ など、好ましくは無水の K_2HPO_4 または無水の K_3PO_4 であり、無機塩基は、(式(I X)の化合物のモルに対して)好ましくは約1モル当量超の量で、(式(I X)の化合物のモルに対して)好ましくは約1.5~約5モル当量の範囲の量で、好ましくは約2~約4モル当量の範囲の量で、好ましくは約2.25~約3.25モル当量の範囲の量で、好ましくは約2.4~約3モル当量の範囲の量で、存在し。

この反応は、オプションとして、 NaI 、 $NaBr$ 、ヨウ化テトラアルキルアンモニウム(例えば、テトラ(*n*-ブチル)ヨウ化アンモニウムなど)、臭化テトラアルキルアンモニウム(例えばテトラ(*n*-ブチル)臭化アンモニウムなど)、ヨウ化トリエチルベンジルアンモニウム、臭化トリエチルベンジルアンモニウムなどのプロモーターの存在下で行われ、プロモーターは、約1モル%~約10モル%の範囲の量で、好ましくは約5モル%~約10モル%の範囲の量で、存在し。
10

この反応は、適切に選択された第1の有機溶媒(例えば、二極性の非プロトン性溶媒)、例えばDMF、DMA、NMP、DMSO、スルホラン、DMIなど、好ましくはDMF中で、約40~約70の範囲の温度で、好ましくは約55~約65の範囲の温度で、さらに好ましくは約60の温度で行われて、式(I I)の対応化合物を生じる。

【0075】

本発明のある実施形態では、式(I X)の化合物、無機塩基、および第1の有機溶媒を含有する反応混合物は、約1%w/w未満、さらに好ましくは約0.75%w/w未満、さらに好ましくは約0.60%w/w未満、さらに好ましくは約0.50%w/w未満、の総含水量を有する。
20

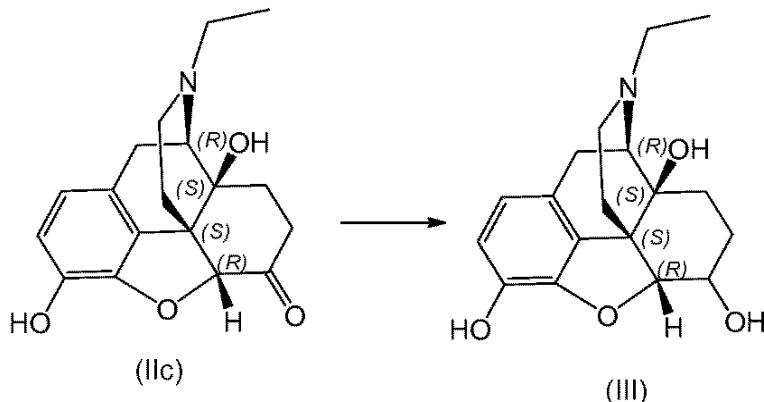
【0076】

ある実施形態では、本発明は、 R^1 が CH_2 (シクロプロピル)である、式(I I)の化合物を調製するプロセスに関する。別の実施形態では、本発明は、 R^1 が $CH_2-CH=CH_2$ である、式(I I)の化合物を調製するプロセスに関する。別の実施形態では、本発明は、 R^1 が CH_2 (シクロブチル)である式(I I)の化合物を調製するプロセスに関する。

【0077】

当業者は、式(I I c)の化合物(R^1 が CH_2 -シクロブチル)である式(I I)の化合物)が、式(I I I)の化合物である、半合成オピオイドナルブフィンの合成における中間体の、ナルブホンに対応していることを認識するであろう。さらに具体的には、以下のスキーム4に示すとおりであり。
30

【化17】



スキーム4

式(I I c)の化合物は、例えば、REZAI E, R.らの、2012年8月7日に発行された米国特許第8,236,957 B2号に記載されたような、既知の方法に従って、適切に選択された還元剤と反応させられて、(ナルブフィン)式(I I I)の対応化合物を生
40

じることができる。

〔 0 0 7 8 〕

本発明は、薬学的に許容可能な担体を備えて本明細書に記載のプロセスのいずれかに従って調製された生成物を含有する薬学的組成物をさらに含む。本明細書に記載の本発明の化合物のうちの1つ以上を、活性成分として含有する薬学的組成物は、従来の薬学的化合物技術に従ってその化合物またはそれらの化合物を薬学的担体と直接混ぜ合わせることにより調製され得る。担体は、所望の投与ルート（例えば経口、非経口）に応じて広範な形態をとることができる。よって、懸濁液、エリキシル、および溶液などの液体経口製剤では、適切な担体および添加物は、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存料、安定化剤、着色剤などを含み、粉末、カプセル、および錠剤などの固体経口製剤では、適切な担体および添加物は、でんぶん、糖、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などを含む。固体経口製剤は、糖などの物質でコーティングされるか、または主要な吸収部位を調節するように腸溶コーティングされてもよい。非経口投与では、担体は、通常、滅菌水からなり、他の成分が、可溶性または保存性を高めるために加えられてよい。注射可能な懸濁液または溶液もまた、適切な添加物と共に水性担体を用いて調製され得る。

10

(0 0 7 9)

この発明の薬学的組成物を調製するため、活性成分としての、本発明の1つ以上の化合物または生成物が、従来の薬学的化合技術に従って、薬学的担体と直接混ぜ合わせられ、この担体は、例えば経口もしくは非経口、例えば筋内といった、投与に望ましい製剤の形態に応じて、広範な形態をとることができる。組成物を経口剤形で調製する場合、通常の薬学的媒体のいずれかを使用することができる。よって、例えば、懸濁液、エリキシル、および溶液などの液体経口製剤では、適切な担体および添加物は、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存料、着色剤などを含み、例えば、粉末、カプセル、キャップレット、ジェルキャップ、および錠剤などの固体経口製剤では、適切な担体および添加物は、でんぶん、糖、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤などを含む。錠剤およびカプセルは、投与しやすいので、最も有利な経口投薬単位形 (dosage unit form) を表し、この場合、固体薬学的担体が用いられるのは明らかである。所望であれば、錠剤は、糖でコーティングされているか、または標準的技術により腸溶コーティングされていてもよい。非経口の場合、担体は、通常、滅菌水を含むが、例えば、可溶性を促進する目的で、または保存のために、他の成分が含まれてもよい。注射可能な懸濁液も調製されることが可能、この場合、適切な液体担体、懸濁化剤などを用いることができる。本明細書の薬学的組成物は、例えば錠剤、カプセル、粉末、注射、茶さじ一杯などの、投薬単位 (dosage unit) 当たり、前述したような効果的な用量を送達するのに必要な量の活性成分を含有する。本明細書の薬学的組成物は、例えば錠剤、カプセル、粉末、注射、座薬、茶さじ一杯などの、単位投薬単位当たり (per unit dosage unit)、約 0.01 mg ~ 約 500 mg、またはそのうちの任意の量もしくは範囲だけ含有し、約 0.01 mg / kg / 日 ~ 約 300 mg / kg / 日、またはそのうちの任意の量もしくは範囲、好ましくは約 0.01 mg / kg / 日 ~ 約 50 mg / kg / 日、またはそのうちの任意の量もしくは範囲、好ましくは約 0.05 mg / kg / 日 ~ 約 15 mg / kg / 日、またはそのうちの任意の量もしくは範囲、好ましくは約 0.05 mg / kg / 日 ~ 約 5 mg / kg / 日、またはそのうちの任意の量もしくは範囲の投薬量で与えられ得る。しかしながら、投薬量は、患者の要望、治療している病気の深刻さ、および用いられている化合物に応じて、変化してよい。連日投与または周期後投与 (post-periodic dosing) のいずれかを用いてよい。

30

[0 0 8 0]

好ましくは、これらの組成物は、錠剤、丸薬、カプセル、粉末、顆粒、無菌非経口溶液もしくは懸濁液、定量エアロゾルもしくは液体スプレー、滴剤、アンプル、自己注射器装置もしくは座薬などからの単位剤形 (unit dosage forms) であり、経口、非経口、鼻腔内、舌下もしくは直腸投与のためのものであるか、または、吸入もしくは吹入による投与のためのものである。あるいは、組成物は、週1回または月1回の投与に適した形態で提示されてよく、例えば、活性化合物の不溶性塩、例えばデカン酸塩 (decanoate salt) が

40

50

、筋内注射のためのデポー製剤を提供するように構成され得る。錠剤などの固体組成物を調製するため、主な活性成分が、薬学的担体、例えば、従来の錠剤化成分、例えばコーンスターク、ラクトース、スクロース、ソルビトール、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、第二リン酸カルシウムもしくはゴム、および他の薬学的希釈剤、例えば、水、と混合されて、本発明の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の均質な混合物を含有する、固体の処方前組成物を形成する。これらの処方前組成物を均質なものと言う場合、活性成分が組成物全体に均等に分散していて、組成物が錠剤、丸薬およびカプセルなどの、等しく有効な剤形へと、容易に再分割され得ることを意味する。この固体の処方前組成物はその後、約0.01mg～約500mg、またはそのうちの任意の量もしくは範囲、好ましくは約1mg～約150mg、またはそのうちの任意の量もしくは範囲、好ましくは約2mg～約50mg、またはそのうちの任意の量もしくは範囲の、本発明の活性成分を含有する、前述したタイプの単位剤形へと再分割される。この新奇の組成物の錠剤または丸薬は、コーティングされるか、または別様に化合して、長期作用の利点をもたらす剤形を提供することができる。例えば、錠剤または丸薬は、内側投薬成分および外側投薬成分を含んでよく、後者は、前者を覆う被膜の形態である。これら2つの成分は、腸溶性の層により分離されていてよく、腸溶性の層は、胃の中での分解に抵抗するのに役立ち、内側成分を十二指腸内まで無傷で通過させるか、またはその放出を遅延させることができる。さまざまな材料を、その腸溶性の層またはコーティングに使用することができ、そのような材料は、セラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料と共に、いくつかのポリマー酸を含む。

【0081】

本発明の新奇な組成物が経口投与のために、または注射により組み込まれ得る液体形態は、水溶液、適切に風味付けされたシロップ、水性もしくは油性懸濁液、および綿実油、ごま油、ココナッツオイル、もしくはピーナッツオイルなどの食用油を含む、風味付けされたエマルション、ならびに、エリキシルおよび類似の薬学的ビヒクルを含む。水性懸濁液のための適切な分散剤もしくは懸濁化剤は、トラガカントゴム、アラビアゴム、アルジネット、デキストラン、カルボキシルメチル・セルロース・ナトリウム、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンなどの、合成および天然ゴムを含む。

【0082】

本発明に記載される疾患を治療する方法は、本明細書に定義するような生成物のいずれかおよび薬学的に許容可能な担体を含む薬学的組成物を用いて行われ得る。薬学的組成物は、約0.5mg～約500mg、またはそのうちの任意の量もしくは範囲の化合物；好ましくは約1mg～約150mg、またはそのうちの任意の量もしくは範囲の化合物、好ましくは約2mg～約50mg、またはそのうちの任意の量もしくは範囲の化合物を含有してよく、また、選択された投与モードに適した任意の形態へと構成され得る。担体は、結合剤、懸濁化剤、潤滑剤、着香料、甘味料、保存料、染料、およびコーティングを含むがこれらに制限されない、必要かつ不活性の薬学的賦形剤を含む。経口投与に適した組成物は、丸薬、錠剤、キャプレット、カプセル（それぞれ、即時放出、徐放、および持続放出の調合薬を含む）、顆粒、および粉末などの固体形態、ならびに、溶液、シロップ、エリキシル、エマルション、および懸濁液などの液体形態を含む。非経口投与に有用な形態は、無菌溶液、エマルション、および懸濁液を含む。

【0083】

有利なことには、本発明の化合物または生成物は、1日1回の投与で投与されてよく、あるいは、1日の総投薬量を、1日2回、3回、または4回に分けて投与されてもよい。さらに、本発明の化合物または生成物は、適切な鼻腔内ビヒクルの局所使用により、または、当業者に周知の経皮的皮膚パッチにより、鼻腔内形態で投与されることができる。経皮的送達システムの形態で投与されるためには、投薬量の投与は、当然、投薬計画を通じて間欠性ではなく連続するものとなる。

【0084】

例えば、錠剤もしくはカプセルの形態での経口投与では、活性薬剤成分が、経口用で非

10

20

30

40

50

毒性の薬学的に許容可能な不活性担体、例えば、エタノール、グリセロール、水などと組み合わせられ得る。さらに、所望される場合、または必要な場合、適切な結合剤；潤滑剤、崩壊剤、および着色剤が、混合物に組み込まれることもできる。適切な結合剤は、制限なしに、でんぶん、ゼラチン、天然糖、例えばグルコースもしくはベータ ラクトース、コーンシロップ、天然および合成ゴム、例えばアラビアゴム、トラガカントゴム、もしくはオレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどを含む。崩壊剤は、制限なしに、でんぶん、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどを含む。

【0085】

液体形態は、適切に香味付けされた懸濁化剤または分散剤、例えば、トラガカントゴム、アラビアゴム、メチル セルロースなどの合成および天然ゴムにおいて調合され得る。非経口投与では、無菌懸濁液および溶液が望ましい。一般的に適切な保存料を含有する等張性製剤は、静脈内投与が望ましい場合に、使用される。

【0086】

本発明の薬学的組成物を調製するため、活性成分として、本発明のプロセスのいずれかに従って調製された生成物は、従来の薬学的化合技術に従って薬学的担体と直接混合され、この担体は、投与（例えば、経口もしくは非経口）に望ましい製剤の形態に応じて、広範な形態をとり得る。適切な薬学的に許容可能な担体は、当技術分野で周知である。これらの薬学的に許容可能な担体のうちいくつかの説明を、米国公衆衛生協会および英国薬剤師会 (the Pharmaceutical Society of Great Britain) により出版されたThe Handbook of Pharmaceutical Excipientsで見ることができる。

【0087】

薬学的組成物を調合する方法は、Liebermanら編集の、Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3; Avisら編集の、Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volumes 1-2; およびLiebermanら編集で、Marcel Dekker, Inc.出版のPharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volumes 1-2などの多くの刊行物に記載されている。

【0088】

本発明の化合物または生成物は、本明細書に記載された疾患の治療が必要な場合にいつでも、前述した組成のいずれかで、また当技術分野で確立された投薬計画に従って、投与され得る。

【0089】

1日の投薬量は、1日につき成人一人当たり約0.01mg～約1,000mgの広い範囲で、またはそのうちの任意の量もしくは範囲で変化してよい。経口投与では、組成物は、好ましくは、治療されるべき患者への投薬量を症状に基づいて調節するため、約0.01、0.05、0.1、0.5、1、2.5、4、5、10、15、25、30、40、50、60、75、80、100、150、160、200、250および500mgの活性成分を含有する錠剤の形態で提供される。有効量の薬剤が、1日につき体重1kg当たり約0.01mg～約500mg、またはそのうちの任意の量もしくは範囲の投薬量レベルで通常供給される。好ましくは、この範囲は、1日につき体重1kg当たり約0.05～約50mg、またはそのうちの任意の量もしくは範囲である。さらに好ましくは1日につき体重1kg当たり約0.05～約15mg、またはそのうちの任意の量もしくは範囲である。さらに好ましくは1日につき体重1kg当たり約0.05～約7.5mg、またはそのうちの任意の量もしくは範囲である。さらに好ましくは1日につき体重1kg当たり約0.05～約3mg、またはそのうちの任意の量もしくは範囲である。化合物または生成物（活性成分または薬剤として）は、1日当たり1～4回の投薬計画で投与され得る。

【0090】

投与すべき最適な投薬量は、当業者により容易に決定されることができ、使用される特定の化合物、投与モード、製剤の強さ、投与モード、および病状の進行に応じて変化する

10

20

30

40

50

。さらに、患者の年齢、体重、食事、投与時期を含む、治療されている特定の患者に関する要因によって、投薬量を調節する必要が生じる。

【0091】

当業者は、適切な、既知の一般的に許容される細胞および／または動物モデルを用いたインピボおよびインピトロトライアルが、試験化合物の、所与の疾患を治療もしくは予防する能力を予測することを認識するであろう。

【0092】

当業者は、健康な患者および／または所与の疾患に苦しむ人における、ファースト・イン・ヒューマン、投薬量変動、および効力トライアルを含む、ヒト臨床試験が、臨床および医学分野で周知の方法に従って完了され得ることを、さらに認識するであろう。 10

【0093】

以下の実施例は、本発明の理解を助けるために記載されたものであり、請求項に記載する発明を何らかの形で制限することを意図しておらず、またそのように解釈されるべきではない。

【0094】

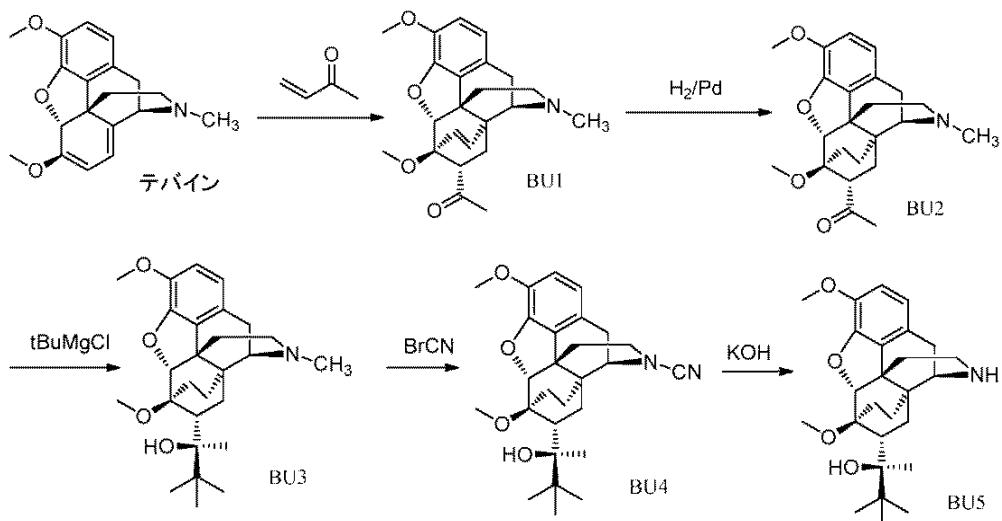
以下の実施例では、いくつかの合成生成物が、残渣として単離されたものとして列挙されている。用語「残渣」が、生成物が単離された物理的状態を制限するものではなく、例えば、固体、油、発泡体、ゴム、シロップなどを含み得ることを、当業者は理解するであろう。

【0095】

合成実施例 1

(S) 2-((4R, 4aS, 6R, 7R, 7aR, 12bS)-7, 9ジメトキシ-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 7aオクタヒドロ-4a, 7エタノ-4, 12メタノベンゾフロ[3, 2e]イソキノリン-6イル)3, 3ジメチルブタン-2オル 20

【化18】



30

40

ブプレノルフィン中間体BU2へのテバインCPSの変換

CPS テバインおよびトルエンが、反応容器に満たされた。次に、メチルビニルケトンが加えられ、チャージ線(charge line)を、トルエンで追跡した。攪拌を開始し、薄いスラリーが、還流まで加熱された(80~86)。混合物は、HPLCによって決定されるように反応が完了したとみなされるまで(少なくとも8時間)還流に保たれる(1面積% (1 area %)以下のテバイン)。水が入れられ、余分なメチルビニルケトンが、特定のバッチ重量を達成するまで、トルエンおよび水と共に蒸留された。追加のトルエンを加え、そのバッチに2回目の蒸留を行い、ブプレノルフィン中間体BU1を生じた。

【0096】

50

トルエン(200g)中BU1の溶液(理論上100g)は、活性炭処理され、その後、濾過された。濾液は、75~85の5%のPd/C触媒(5g)および40~45psiの水素で水素化を受けた。いったん水素化が完了すると、バッチは、濾過されて、活性炭およびPd/C触媒を除去した。結果として得られた生成物/トルエン溶液はその後、溶媒をエタノールに交換された。生成物/エタノール溶液は、18~22まで冷却され、結果として得られたスラリーが濾過される。濾過ケーキは、エタノールで洗浄され、その後、真空下で、45~55で乾燥させられた。

【0097】

t e r t ブチル塩化マグネシウムの調製およびブプレノルフィン中間体BU3の調製
乾燥容器が、マグネシウム(57.4g、9.04当量)で満たされ、THF(193.4g)およびシクロヘキサン(413.4g)が加えられた。結果として得られた混合物は、還流まで加熱され、総溶媒質量の3~5%が、乾燥工程として蒸留された。バッチは次に、64~66まで調節された。シクロヘキサン(166.6g)中の*t e r t* 塩化ブチルの溶液(208g、8.61当量)を調製した。*t* 塩化ブチル溶液全体の5%が、マグネシウム懸濁液に加えられた。結果として得られた混合物は、内部バッチ温度がジャケット温度を少なくとも2だけ超えることにより決定されるような、グリニヤール形成反応が始まるまで、攪拌しながら保持された。(一旦始まると、薄く、微細な灰白色のスラリーが形成され始めるのが観察された。始まらなかった場合、バッチは、THF中の市販の1.0Mの*t e r t* BuMgCl溶液(1~5g)で処理され、開始のために保持されることができる。)いったん開始が達成されたら、残りの*t* 塩化ブチル溶液がゆっくりと加えられ、結果として得られた発熱反応は、バッチを還流までゆっくりと温めることができた。混合物は、約70で還流し始めるのが観察され、添加の終わりに、約74の最高点に達した。いったん*t* 塩化ブチル溶液の添加が完了したら、バッチは、1時間、64~74で保持され、その後、8~12まで冷却された。

【0098】

トルエン(250g)中に溶けたBU2(100g、1.00当量、先の工程で見られるように調製された)は、8~12で温度を保ちながら、*t e r t* BuMgClスラリーにゆっくりと添加された。いったん添加が完了したら、混合物は、1時間、0~12で保持され、その後、水(1733g)中に塩化アンモニウム(417g、29.90当量)溶液を含むクエンチ容器へ移された。この移動は、発熱を伴い(exothermic)、クエンチ容器の内部温度は0~40に保たれた(イソブタンガスが溶液中に残ることを確実にした)。いったんクエンチが完了すると、混合物は、6時間攪拌しながら20~30に保持され、あらゆる未反応マグネシウムチップを消費する。次に、バッチは、安定され(settled)、下方の水層が分離され捨てられた。水性リン酸緩衝液が、水(1326g)、85%リン酸(127.4g)、および28~30%水酸化アンモニウム(59.4g)を組み合わせることにより調製された。緩衝液のpHは、リン酸および/または水酸化アンモニウムで3.8~4.0に調節された。有機層が、緩衝液で2回洗浄され(各洗浄は、緩衝液の総容量の2分の1である)、その後、水(200g)で一度洗浄されて、ブプレノルフィン中間体BU3を生じた。

【0099】

ブプレノルフィン中間体BU4の調製

BU3(100g、先の工程で見られるように調製された)、炭酸ナトリウム(5.0g)、およびDCM(200g)が、反応容器内で組み合わせられ、結果として得られた混合物の温度が、20に調節された。DCM中の50wt%の臭化シアン溶液が加えられ、結果として得られた混合物が、22で22時間保持された。

【0100】

結果として得られたBU4含有反応混合物(BU3の尺度で(BU3 scale)100g)が、水(68g)、エタノール(80g)および水酸化アンモニウム28~30%(72.5g)の添加によりクエンチされた。結果として得られた混合物は、安定させられ、下方の生成物含有層が、水(160g)およびエタノール(80g)と組み合わせられた。

10

20

30

40

50

混合物は再び安定させられ、下方の生成物含有 D C M 層が分離された。D C M 溶媒はその後、エタノールを充填し、バッチを 75 まで蒸留することでエタノールに交換されて、エタノール中にブプレノルフィン中間体 B U 4 溶液を生じた。

【0101】

ブプレノルフィン中間体 5 の調製

B U 4 / エタノール溶液（先の工程で見られるように調製された）が、ジエチレングリコール（100 g B U 3）と組み合わせられ、その後、45%の水性 KOH が添加された（71 g）。結果として得られた混合物は、バッチ温度が 130 に達するまで、蒸留された。次に、混合物は、4 時間、130 で保持され、反応を完了させるためにサンプリングされた。

10

【0102】

完了に達した後、B U 5 を含有する混合物（B U 3 の尺度で 100 g）が、50 まで冷却された。トルエン（200 g）および水（50 g）が加えられ、混合物は、50 まで温められた。混合物は、安定させられ、底部の層が分離された。底部の層は、トルエン（100 g）および水（50 g）と組み合わせられた。混合物は、50 に調節され、安定させられた。底部の層は、分離され、トルエンの第3の部分（100 g）と組み合わせられ、50 まで温められた。混合物は、安定させられ、底部のジエチレングリコール／水の層が、分離され、捨てられた。3つのトルエン抽出物を組み合わせ、水で2回洗浄した（2 × 100 g / 1回）。トルエン層はその後、真空蒸留により、元の容積の約3分の2まで還元された。結果として得られた溶液は次に、微量の不溶性物質を除去するために、研磨濾過された（polish filtered）。ヘプタン（120 g）が添加され、混合物が加熱されて、固体を溶かした。溶液は、-10 まで冷却され、結果として得られた結晶性固体は、濾過により収集され、真空下、50 で乾燥されて、ブプレノルフィン中間体 B U 5 を生じた（（4R, 4aS, 6R, 7R, 7aR, 12bS）3（シクロプロピルメチル）6（(S) 2 ヒドロキシ 3, 3 ジメチルブタン 2 イル）7 メトキシ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 7a オクタヒドロ 4a, 7 エタノ 4, 12 メタノベンゾフロ [3, 2 e] イソキノリン 9 オルとしても知られている）。

20

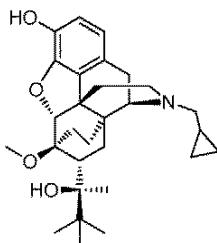
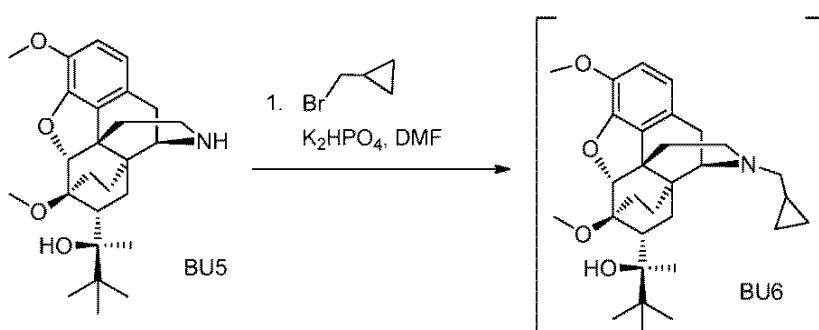
【0103】

合成実施例 2

（4R, 4aS, 6R, 7R, 7aR, 12bS）3（シクロプロピルメチル）6（(S) 2 ヒドロキシ 3, 3 ジメチルブタン 2 イル）7 メトキシ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 7a オクタヒドロ 4a, 7 エタノ 4, 12 メタノベンゾフロ [3, 2 e] イソキノリン 9 オルの調製

30

【化19】

工程 A:

150 mL の 5 首 E asy Max 容器が、DMF (56.6 g, 60 mL) で満たされ、これは次に、N₂ でバージされた。無水の K₂HPO₄ (20.6 g) が添加され、結果として得られた混合物は、N₂ 下、20 ~ 25 で 5 ~ 10 分間攪拌された。次に、この混合物に、BU5 (20.2 g) およびシクロプロピルメチルブロミド (8.84 g) が添加され、結果として得られた混合物が、55 まで加熱され、6.5 時間攪拌された。混合物は、サンプリングされ、経過が HPLC で測定された。出発物質 (BU5) の面積率が、0.15% A 未満になったとき、反応が完了したとみなされた。

測定された HPLC : BU5 : 0.12 面積% ; BU6 : 98.99 面積%

【0104】

混合物はその後、70 まで加熱され、30 分間攪拌された。次に、結果として得られた混合物が、70 で濾過され、濾過ケーキが、DMF (38 g, 40 mL) で 65 ~ 75 で洗浄された。濾液は、室温まで冷却され、次の工程で直接使用された。

工程 B :

【化20】



【0105】

前述した工程 A で調製された濾液に対し、室温で、tert-ドデシルメルカプタン (29.7 g) が添加され、結果として得られた混合物が、N₂ 雰囲気下で攪拌された。ナトリウム tert プトキシド (14.4 g) が次に、固体として 1 回で (in one portion) 混合物に添加された。結果として得られたオパールのような溶液は、1 時間かけて、135 まで加熱され、tert ブタノールの第 1 の部分が、不活性雰囲気下で蒸留された。結果として得られた混合物は、2 時間 10 分にわたり、135 で攪拌され、N₂ 下での蒸留が続いた。混合物はサンプリングされ、経過が、HPLC で測定された。出発

物質（B U 5）の面積率が0.15% A未満になったとき、反応が完了したとみなされた。結果として得られた混合物は、1時間かけて50まで冷却された。

測定されたHPLC：BU6：2.18面積%；BU：92.67面積%

【0106】

HPLC法：

以下のパラメータが、前述したHPLC法で使用された。ポンプモジュール9012、検出器モジュール9050、およびオートサンプラー9300を備えるさまざまなHPLCシステムがある。カラムは、X Bridge、C8、3.5mm、1150mm×4.6mmであった。注入容量は、10μLであり、流量は、1.0mL/分であり、平衡時間は、5分であり、温度は、40であり、検出は、284nmで行われた。溶媒Aが、水(900mL)中で酢酸アンモニウム(5.0g)を混合し、冰酢酸で溶液のpHをpH5.0に調節し、水の添加で混合物を大量(volume)にすることによって、調製された。溶媒Bは、1000mLの最終容量を達成するように50%の酢酸(0.5mL)を十分なメタノールと混合することにより調製された）。勾配は以下の通りであった：

【表1】

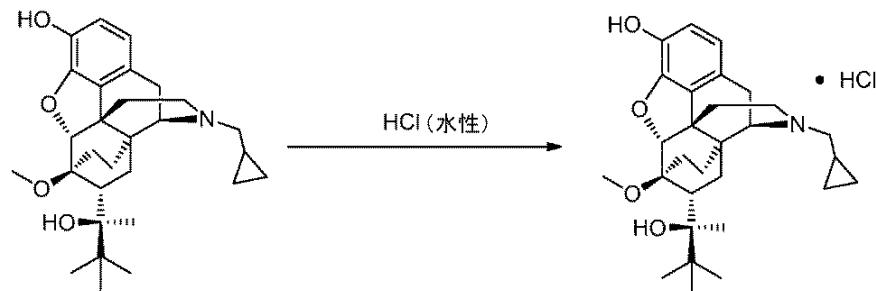
時間(分)	%A	%B
0	70	30
15	40	60
25	40	60
55	40	60
55	5	95

【0107】

合成実施例3

(4R, 4aS, 6R, 7R, 7aR, 12bS) 3 (シクロプロピルメチル)
6 ((S) 2 ヒドロキシ 3, 3 ジメチルブタン 2 イル) 7 メトキシ
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 7a オクタヒドロ 4a, 7 エタノ 4, 12 メタ
ノベンゾフロ [3, 2 e] イソキノリン 9 オル塩酸塩の調製

【化21】



以下の実施例は、ブプレノルフィンHC1の合成に関する処方/手順を説明する。ブプレノルフィンHC1の少なくとも1つのバッチが、この処方/手順に従って調製され、生成物が、白色からオフホワイトの結晶性粉末として単離された。

【0108】

ガラスで裏打ちした反応器容器が、N₂でパージされた。この反応器には、その後、2プロパノール中のBUの懸濁液(溶媒100g当たり約22.9g)が添加され、結果として得られた混合物は70まで加熱され、溶解を完了した。HC1のほんの一部が添加され、結果として得られた溶液は、Bu HC1を播種された。70で1時間攪拌した後、HC1の第2の部分が70で、3~5時間かけて添加された。HC1の合計量は、1.05M/Mであった。懸濁液はその後、以下の非線形冷却曲線に従って、0の最終温度まで冷却された：工程A：57まで2時間かけて冷却；工程B：42まで2時

10

20

30

40

50

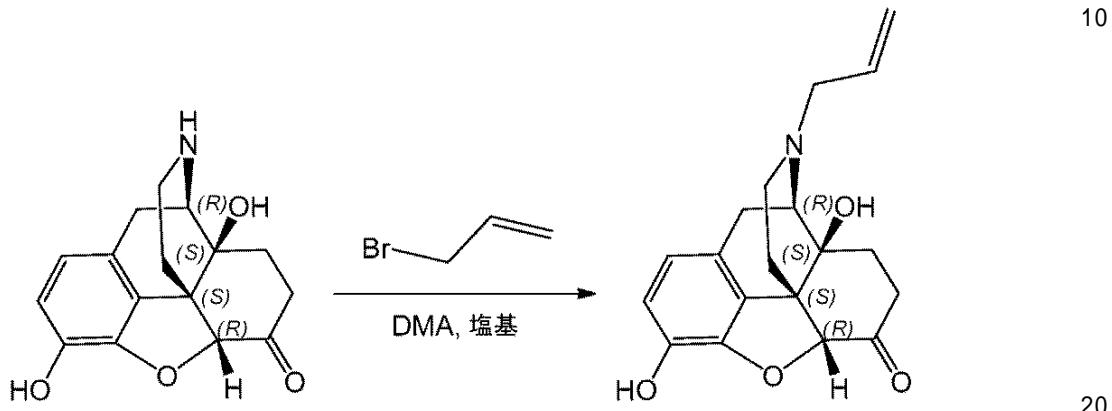
間かけて冷却；工程 C : 23まで2時間かけて冷却；工程 D : 0まで2時間かけて冷却。結果として得られた懸濁液は濾過され、固体が乾燥されて、タイトルの化合物を生じた。

【0109】

合成実施例4

(4R,4aS,7aR,12bS) 3 アリル 4a, 9 ジヒドロキシ 2, 3 , 4, 4a, 5, 6 ヘキサヒドロ 1H 4, 12 メタノベンゾフロ [3, 2 e] イソキノリン 7 (7aH) オンの調製

【化22】



ノルオキシモルホン (NOMO) が、リン酸水素ニカリウムの存在下で、N,Nジメチルアセトアミド (DMA) 中、臭化アリルと反応することにより、ナロキソンに変換された。

【0110】

ノルオキシモルホン (4.0 g) が、20~30で DMA (7.05 g, 1.75 質量当量) 中、懸濁された。反応混合物に、その後、臭化アリル (1.68 g, 1.0 モル当量) が添加された。結果として得られた懸濁液は、透明な茶色の溶液が形成されるまで、60~70分間、20~30で攪拌された。その後、混合物に、リン酸水素ニカリウム (2.43 g, 1 モル当量) が、20~30で添加された。反応混合物は、12時間、20~30で攪拌された。攪拌中、わずかに濁った懸濁液が形成された。反応変換は、HPLC により観察され (R&D、面積%)、12時間後の20~30でのIPCは、ノルオキシモルホンが0.2%、ナロキソンが98.0%、3アリル ナルトレキソンが0.4%であった)。

注：K₂HPO₄ の含水量は、2.2重量%、KF であった。

【0111】

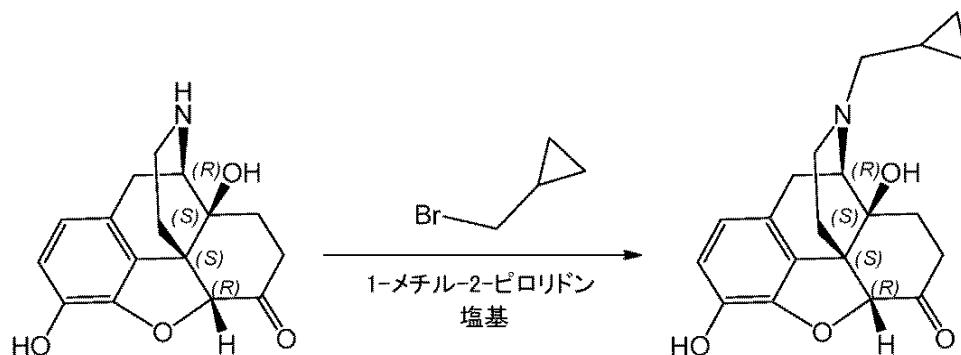
合成実施例5

(4R,4aS,7aR,12bS) 3 (シクロプロピルメチル) 4a, 9 ジヒドロキシ 2, 3, 4, 4a, 5, 6 ヘキサヒドロ 1H 4, 12 メタノベンゾフロ [3, 2 e] イソキノリン 7 (7aH) オンの調製

30

40

【化23】



ノルオキシモルホン（NOMO）が、塩基の存在下で、1メチル2ピロリドン（NMP）中、ブロモメチルシクロプロパンと反応して、ナルトレキソンに変換された。この作業では、2つの異なる塩基：炭酸ナトリウムおよびリン酸水素二カリウム、を調べた。さらに、反応時間および温度も変化した。以下の表1は、完了した実験の実験条件を列举している。

【表2】

表1: 実験条件

実験ID No.	時間および 温度	塩基	モル当量 (塩基)	質量当量 (NMP)
107-01	2.5時間 80°C	Na ₂ CO ₃	1.1	1.4
107-02	5.5時間 80°C	Na ₂ CO ₃	1.1	1.4
107-03	+1.5時間 85°C	Na ₂ CO ₃	1.1	1.4
108-01	2.5時間 80°C	K ₂ HPO ₄ ^[1]	1.1	1.4
108-02	5.5時間 80°C	K ₂ HPO ₄ ^[1]	1.1	1.4
108-03	+1.5時間 85°C	K ₂ HPO ₄ ^[1]	1.1	1.4
110-01	5時間 80°C	K ₂ HPO ₄ ^[2]	1.1	1.4
110-02	7時間 80°C	K ₂ HPO ₄ ^[2]	1.1	1.4
111-01	5時間 80°C	K ₂ HPO ₄ ^[2]	2.0	2.1
111-02	7時間 80°C	K ₂ HPO ₄ ^[2]	2.0	2.1
112-01	5時間 80°C	K ₂ HPO ₄ ^[2]	3.0	2.8
112-02	7時間 80°C	K ₂ HPO ₄ ^[2]	3.0	2.8

[1] K₂HPO₄ の含水量 = 2.2 重量%、KF[2] K₂HPO₄ の含水量 = 0.6 重量%、KF

【0112】

炭酸ナトリウム

1メチル2ピロリドン（NMP）（7.1g）に、ノルオキシモルホン（5.0g）および炭酸ナトリウム（2.0g、1.1モル当量）が、20~25で添加された。窒素で不活性化した後で、ブロモメチルシクロプロパン（2.7g）が、滴下により添加され、滴下用漏斗を、1メチル2ピロリドン（1.5g）で洗浄した。反応混合物は、1時間で、80まで加熱され、80で5.5時間攪拌された。この温度は、85まで上げられ、反応混合物は、1.5時間保持された。反応変換は、HPLCにより観察され（R&D、面積%）、IPCは、表2に示すとおりである。

20

30

40

50

【0113】

リン酸水素ニカリウム

1 メチル 2 ピロリドン (NMP) (7.1 g) に対し、ノルオキシモルホン (2.5 g) およびリン酸水素ニカリウム (前記の表1で示したとおりの量で) が 20 ~ 25 で添加された。窒素で不活性化した後、プロモメチル シクロプロパン (1.4 g) が滴下により添加され、滴下用漏斗を、1 メチル 2 ピロリドン (0.75 g) で洗浄した。反応混合物は、1 時間で 80 まで加熱され、80 で 5.5 時間攪拌された。この温度は、85 まで上げられ、反応混合物は、1.5 時間保持された。反応変換は、HPLC により観察され (R&D、面積%)、IPC は、表2に示すとおりである。

【表3】

10

表2: 反応生成物 (HPLC 面積率)

実験ID No.	NOMO 面積率、HPLC	ナルトレキソン 面積率、HPLC	不純物 ^[3] 面積率、HPLC
107-01	1.9	93.9	3.0
107-02	1.3	92.0	5.6
107-03	1.1	90.9	6.3
108-01	18.0	80.5	0.3
108-02	11.4	86.8	0.5
108-03	8.5	89.5	0.6
110-01	2.3	96.0	0.6
110-02	2.1	96.1	0.9
111-01	1.7	96.5	0.6
111-02	1.6	96.5	0.9
112-01	1.5	97.0	0.4
112-02	1.4	96.9	0.7

20

30

[3] 3 (シクロプロピルメチル) ナルトレキソン

【0114】

要するに、Na₂CO₃ の使用は、最も速い変換を結果として生じるが、最も高い不純比率も生じることが観察された。K₂HPO₄ による変換は、さらにゆっくりであることが観察された。しかしながら、Na₂CO₃ によるものと比べると、K₂HPO₄ を塩基として使用すると、望ましくないジアルキル化不純物の割合が低い。乾燥した K₂HPO₄ を使用した場合、反応は、ほぼ完了まで進むことが観察された。より多量の K₂HPO₄ は、よりよい変換をもたらすことも観察されたが、反応混合物は、攪拌可能な反応混合物を有するには、蒸留しなければならなかった。

40

【0115】

調合実施例 1

固体の経口剤形 予言的実施例

経口組成物の特別な実施形態として、実施例3のように調製された 100 mg の化合物が、サイズ0の硬質ゲルカプセルを満たすよう、合計量 580 ~ 590 mg を提供するために十分な微粉化したラクトースと共に調合される。

【0116】

この明細書では、本発明の原理を教示しており、実施例が例示のために提供されているが、本発明の実施は、請求項およびそれらの等価物の範囲に含まれるような、通常の変形、改作および / または改変のすべてを包含することが、理解されるであろう。

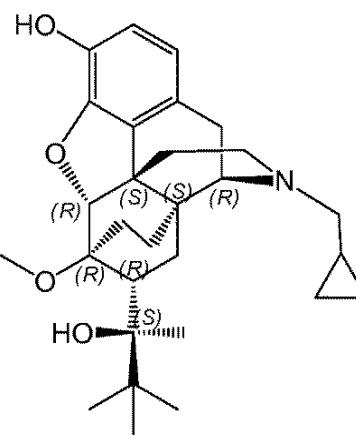
50

【 0 1 1 7 】

[実施の態様]

(1) 式(I)の化合物

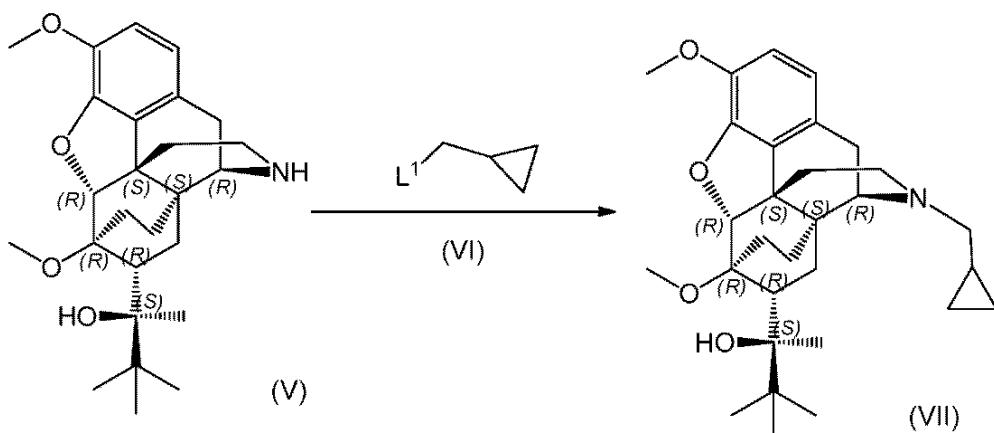
【化 2 4】



10

またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスにおいて、

【化 2 5】

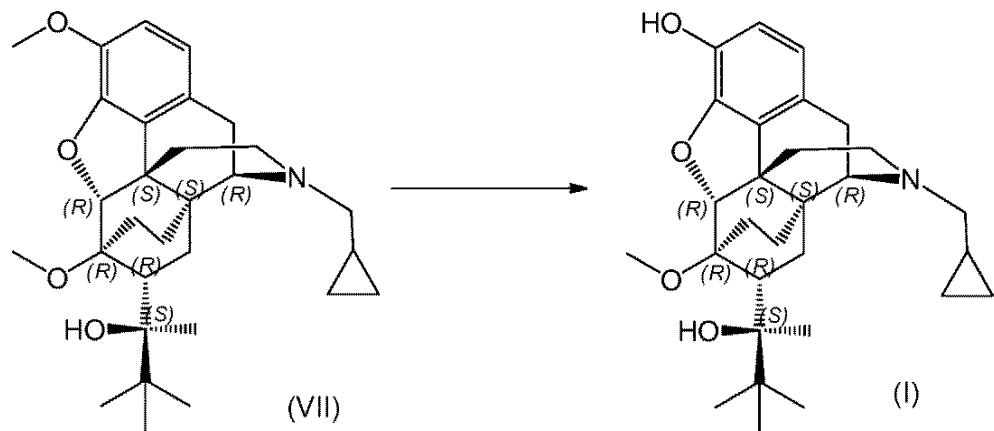


20

30

無機塩基の存在下で、第1の有機溶媒中、約40～約70の範囲の温度で、式(V)の化合物を式(VI)の化合物と反応させて、式(VII)の対応化合物を生じることであって、式中、 L^1 は、脱離基であり、前記無機塩基は、酸と反応または接触したときに水を形成しないことと、

【化 2 6】



40

塩基の存在下で、第2の有機溶媒中、約110～約150の範囲の温度で、不活性雰囲気下で、式(VII)の化合物を脱メチル化剤と反応させて、式(I)の対応化合物を生じることと、

50

を含む、プロセス。

(2) 実施態様1に記載のプロセスにおいて、

L¹は、臭素である、プロセス。

(3) 実施態様1に記載のプロセスにおいて、

前記式(VI)の化合物は、約1.1～約2.5モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

(4) 実施態様1に記載のプロセスにおいて、

前記式(VI)の化合物は、約1.25～約1.75モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

(5) 実施態様1に記載のプロセスにおいて、

前記無機塩基は、無水無機塩基である、プロセス。

【0118】

(6) 実施態様1に記載のプロセスにおいて、

前記無機塩基は、無水のK₂HPO₄である、プロセス。

(7) 実施態様1に記載のプロセスにおいて、

前記無機塩基は、約2～約4モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

(8) 実施態様1に記載のプロセスにおいて、

前記無機塩基は、約2.25～約3.25モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

(9) 実施態様1に記載のプロセスにおいて、

前記第1の有機溶媒は、DMFである、プロセス。

(10) 実施態様1に記載のプロセスにおいて、

前記式(VII)の化合物は、単離されない、プロセス。

【0119】

(11) 実施態様1に記載のプロセスにおいて、

前記脱メチル化剤は、tert-ドデシルメルカプタンであり、

前記塩基は、アルコキシド塩基である、プロセス。

(12) 実施態様10に記載のプロセスにおいて、

前記アルコキシド塩基は、NaOtBuである、プロセス。

(13) 実施態様1に記載のプロセスにおいて、

前記脱メチル化剤は、約2.5～約4モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

(14) 実施態様1に記載のプロセスにおいて、

前記脱メチル化剤は、約2.8～約3.4モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

(15) 実施態様1に記載のプロセスにおいて、

前記塩基は、約2.5～約4モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

【0120】

(16) 実施態様1に記載のプロセスにおいて、

前記塩基は、約2.8～約3.4モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

(17) 実施態様1に記載のプロセスにおいて、

前記式(V)の化合物は、プロモーターの存在下で前記式(VI)の化合物と反応させられる、プロセス。

(18) 実施態様17に記載のプロセスにおいて、

前記プロモーターは、NaIであり、

前記NaIは、約5モル%～約10モル%の範囲の量で存在する、プロセス。

(19) 実施態様1に記載のプロセスにおいて、

前記式(I)の化合物をHClと反応させて、前記式(I)の化合物の対応する塩酸塩を生じることをさらに含む、プロセス。

(20) 式(I)の化合物

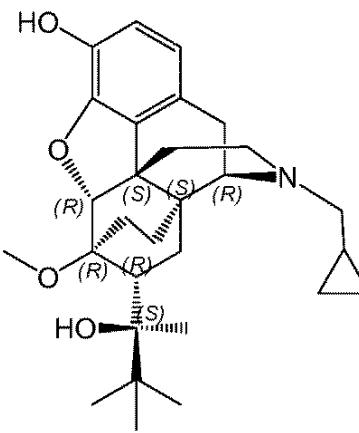
10

20

30

40

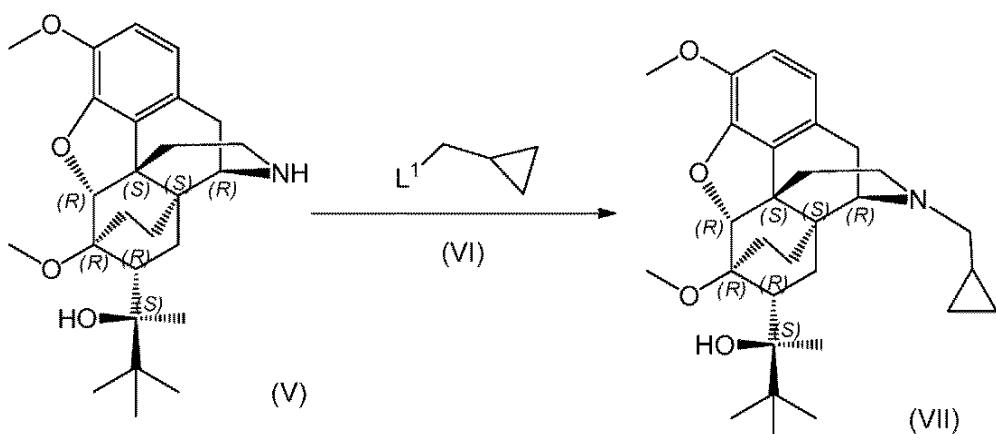
【化 2 7】



10

またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスにおいて、

【化 2 8】

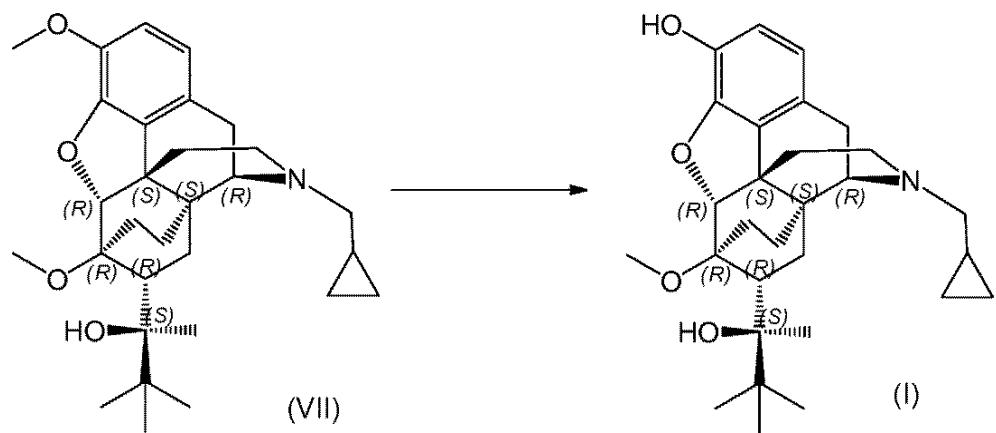


20

無水の K_2HPO_4 の存在下で、DMF 中、約 60° の温度で、式 (V) の化合物を、式 (VI) の化合物と反応させて、式 (VII) の対応化合物を生じることであって、式中、 L^1 は臭素であり、前記式 (VI) の化合物は、約 1.4 モル当量の量で存在し、前記無水の K_2HPO_4 は、約 2.4 ~ 約 3 モル当量の範囲の量で存在する、ことと、

30

【化 2 9】



40

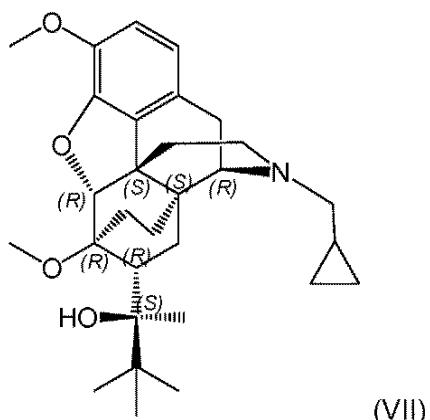
NaOtBuの存在下で、DMF中、約131°の温度で、不活性雰囲気下で、式(VII)の化合物を、tert-ドデシルメルカプタンと反応させて、式(I)の対応化合物を生じることであって、前記tert-ドデシルメルカプタンは、約3.1モル当量の量で存在し、前記NaOtBuは、約3.1モル当量の量で存在する、ことと、
を含む、プロセス。

を含む、プロセス。

【 0 1 2 1 】

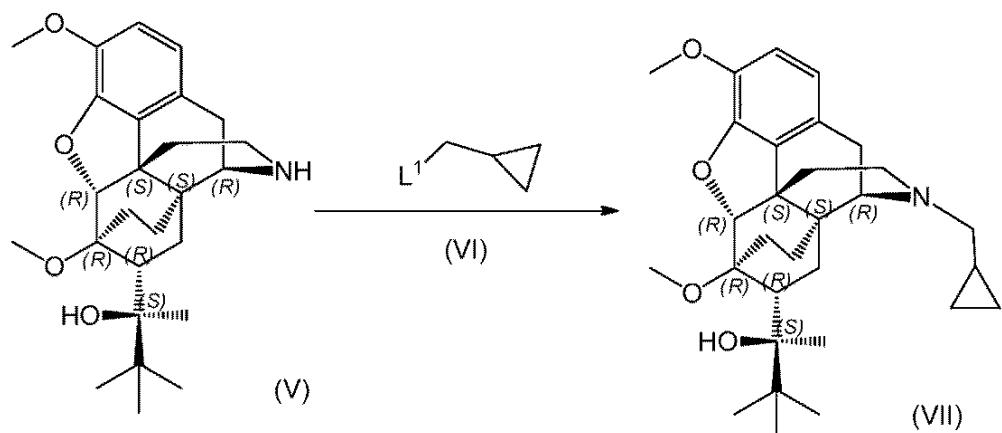
50

(2 1) 式 (V I I) の化合物 【化 3 0 】



10

またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスにおいて、
【化31】



20

無機塩基の存在下で、第1の有機溶媒中、約40～約70の範囲の温度で、式(V)の化合物を、式(VI)の化合物と反応させて、式(VII)の対応化合物を生じることであって、式中、 L^1 は脱離基であり、前記無機塩基は、酸と反応または接触したときに水を形成しないこと。

を含む、プロセス。

(22) 実施様式21に記載のプロセスにおいて、

L^1 は臭素であり、

前記式(VI)の化合物は、約1.4モル当量の量で存在し、

前記無機塩基は、無水の K_2HPO_4 であり、

前記無水の K_2HPO_4 は、約 2.4 ~ 約 3 モル当量の範囲の量で存在し、

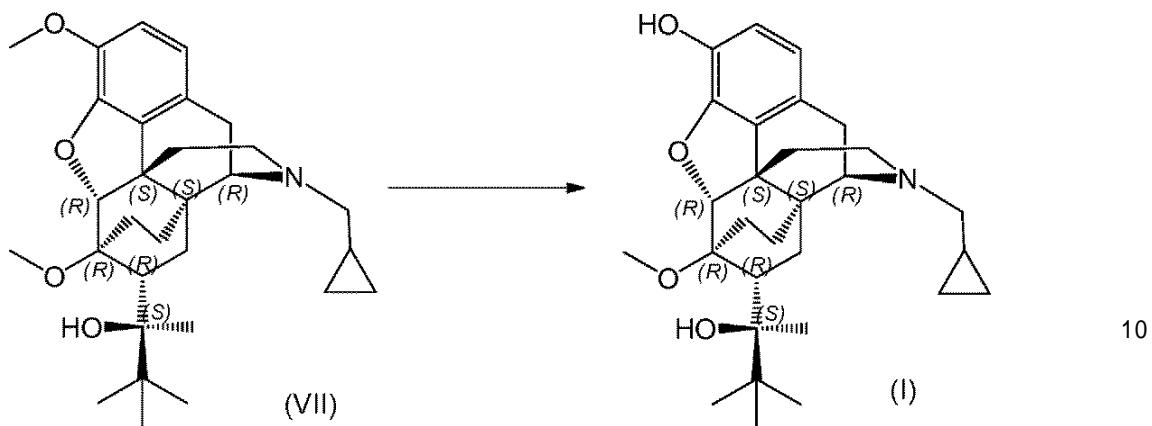
前記第1の有機溶媒は、DMFであり、

前記式(Ⅴ)の化合物は、約60°の温度で、前記式(ⅤⅠ)の化合物と反応させられる、プロセス。

(23) 実施態様 21 に記載のプロセスにおいて、

40

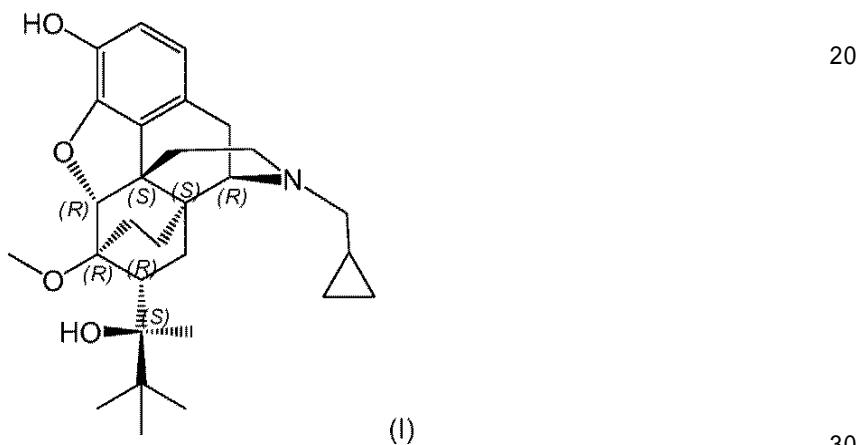
【化 3 2】



塩基の存在下で、第2の有機溶媒中、約110～約150の範囲の温度で、不活性雰囲気下で、前記式(VII)の化合物を脱メチル化剤と反応させて、式(I)の対応化合物を生じることをさらに含む、プロセス。

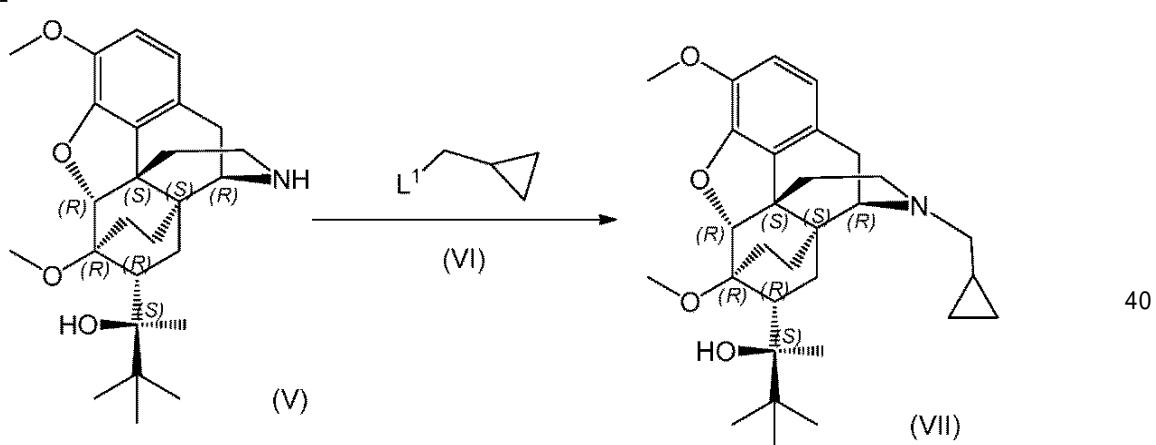
(24) 式(I)の化合物

【化 3 3】



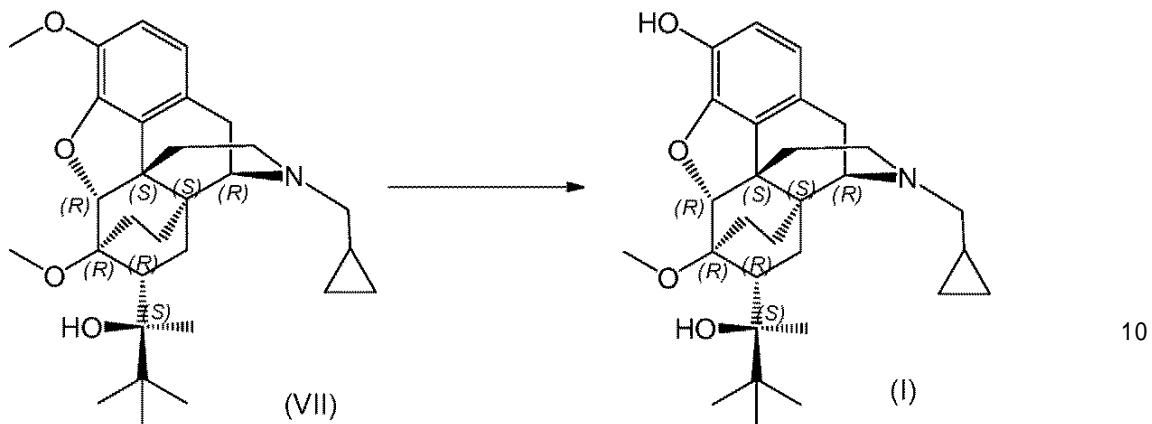
またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスにおいて、

【化 3 4】



無機塩基の存在下で、第1の有機溶媒中、約40～約70の範囲の温度で、式(V)の化合物を、式(VI)の化合物と反応させて、式(VII)の対応化合物を生じることであって、式中、 L^1 は脱離基であり、前記無機塩基は、酸と反応または接触したときに水を形成しないことと、

【化 3 5】



前記式（VII）の化合物を反応させて、式（I）の対応化合物を生じることと、
を含む、プロセス。

(25) 生成物において、

実施態様 1 に記載のプロセスに従って調製された、生成物。

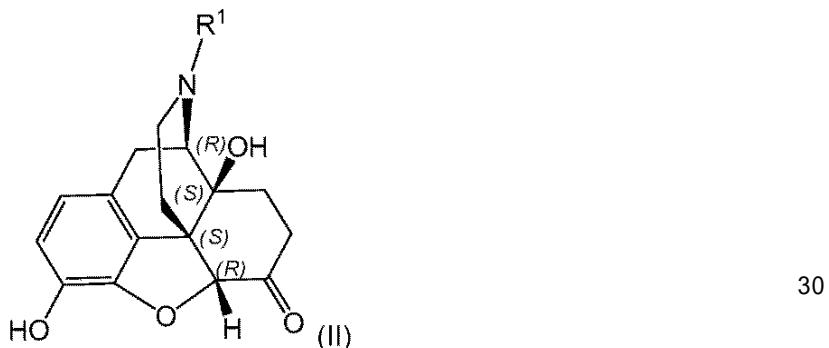
【 0 1 2 2 】

(2 6) 生成物において、

実施態様 20 に記載のプロセスに従って調製された、生成物。

(2 7) 式 (I I) の化合物

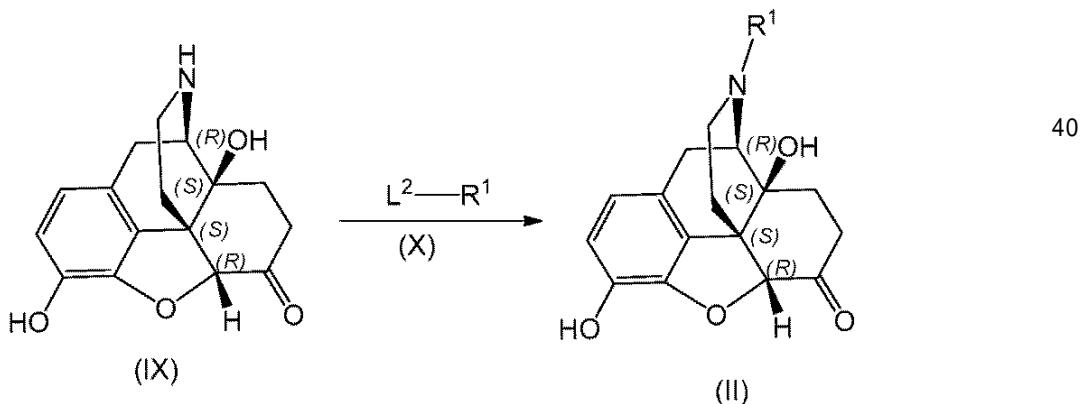
【化 3 6】



またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスであって、

式中、R¹は、CH₂（シクロプロピル）、CH₂（シクロブチル）、およびCH₂CH=CH₂からなる群から選択される、プロセスにおいて、

【化 3 7】



無機塩基の存在下で、第1の有機溶媒中、約40～約70の範囲の温度で、式(I-X)の化合物を式(X)の化合物と反応させて、式(II)の対応化合物を生じることであって、式中、L²は、脱離基であり、前記無機塩基は、酸と反応または接触したときに

水を形成しない、こと、

を含む、プロセス。

(28) 実施態様27に記載のプロセスにおいて、
L¹は臭素である、プロセス。

(29) 実施態様27に記載のプロセスにおいて、
前記式(X)の化合物は、約1.1～約2.5モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

(30) 実施態様27に記載のプロセスにおいて、
前記式(X)の化合物は、約1.25～約1.75モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。 10

【0123】

(31) 実施態様27に記載のプロセスにおいて、
前記無機塩基は、無水無機塩基である、プロセス。

(32) 実施態様27に記載のプロセスにおいて、
前記無機塩基は、無水のK₂PO₄である、プロセス。

(33) 実施態様27に記載のプロセスにおいて、
前記無機塩基は、約2～約4モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

(34) 実施態様27に記載のプロセスにおいて、
前記無機塩基は、約2.25～約3.25モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。 20

(35) 実施態様27に記載のプロセスにおいて、
前記無機塩基は、選択的に、前記式(IX)の化合物上で遊離フェノールをプロトン化しない塩基である、プロセス。

【0124】

(36) 実施態様27に記載のプロセスにおいて、
前記第1の有機溶媒は、DMFである、プロセス。

(37) 実施態様27に記載のプロセスにおいて、
前記式(IX)の化合物は、プロモーターの存在下で前記式(X)の化合物と反応させられる、プロセス。

(38) 実施態様27に記載のプロセスにおいて、
前記プロモーターは、NaIであり、
前記NaIは、約5モル%～約10モル%の範囲の量で存在する、プロセス。 30

(39) 実施態様27に記載のプロセスにおいて、
R¹は、CH₂(シクロプロピル)である、プロセス。

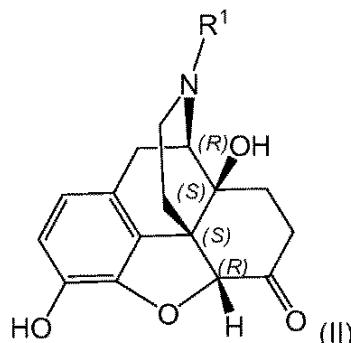
(40) 実施態様27に記載のプロセスにおいて、
R¹は、CH₂(シクロブチル)である、プロセス。

【0125】

(41) 実施態様27に記載のプロセスにおいて、
R¹は、CH₂CH=CH₂である、プロセス。

(42) 式(II)の化合物

【化38】



10

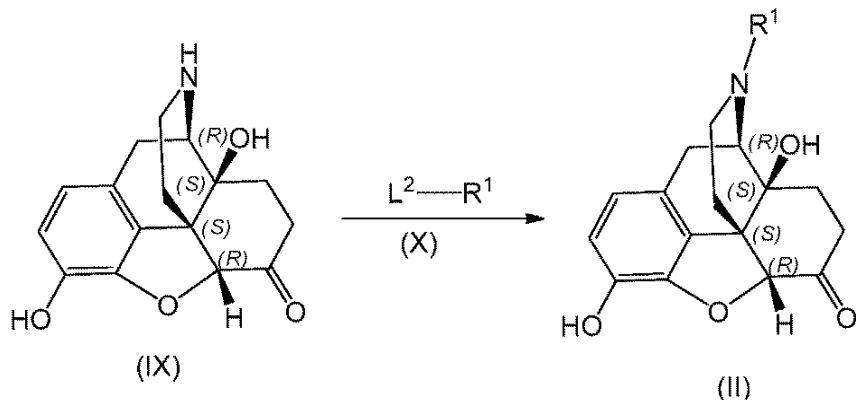
20

30

40

50

またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスであって、
 式中、R¹は、CH₂（シクロプロピル）、およびCH₂CH=CH₂からなる群から選択される、プロセスにおいて、
 【化39】



無水の K_2HPO_4 の存在下で、DMF 中、約 60° の温度で、式 (IX) の化合物を式 (X) の化合物と反応させて、式 (XI) の対応化合物を生じることであって、式中、 L^1 は臭素であり、前記式 (X) の化合物は、約 1.4 モル当量の量で存在し、前記無水の K_2HPO_4 は、約 2.4 ~ 約 3 モル当量の範囲の量で存在する、こと、
を含む、プロセス。

(4 3) 実施態様 4 2 に記載のプロセスにおいて、

R^{-1} は、 CH_2 （シクロプロピル）である、プロセス。

(4 4) 実施態様 4 2 に記載のプロセスにおいて、

R^{-1} は、 CH_3 （シクロブチル）である、プロセス。

(4 5) 実施態様 4 2 に記載のプロセスにおいて、

R^{-1} は、 $CH_2 - CH = CH_2$ である、プロセス。

[0 1 2 6]

(46) 生成物において、

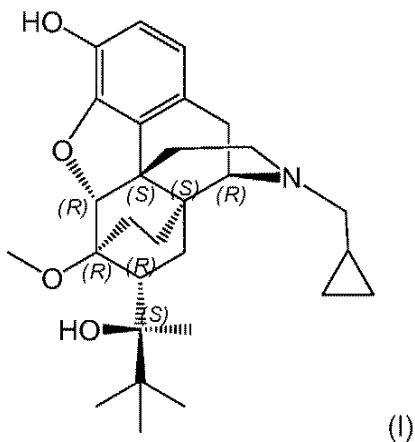
実施態様 2.7 に記載のプロセスに従って調製された、生成物。

(47) 生成物において、

実施態様4-2に記載のプロセスに従って調製された、生成物。

(48) 本明細書に記載されたような、式(I)の化合物

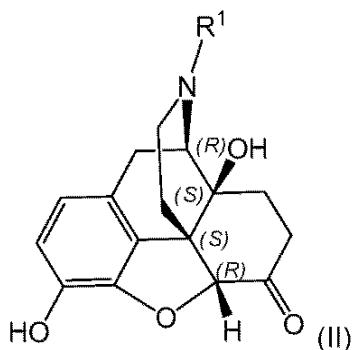
【化 4 0】



またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセス。

(49) 本明細書に記載されたような、式(II)の化合物

【化41】

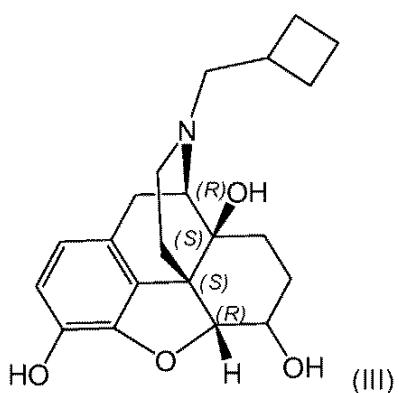


またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスにおいて、

式中、 R^1 は、 CH_2 (シクロプロピル)、 CH_2 (シクロブチル)、および
 $CH_2=CH_2$ からなる群から選択される、プロセス。

(50) 本明細書に記載されたような、式(III)の化合物

【化42】

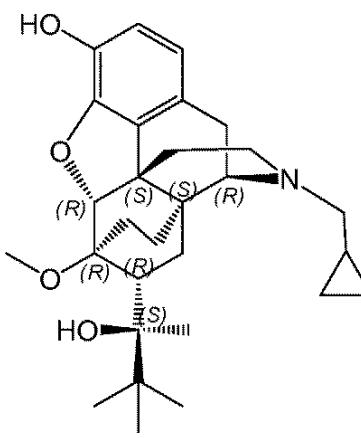


またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセス。

【0127】

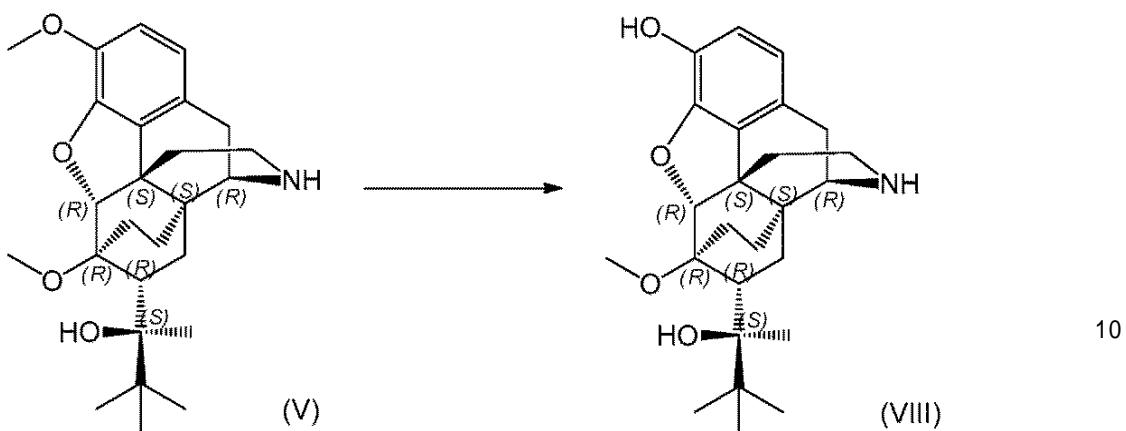
(51) 式(I)の化合物

【化43】



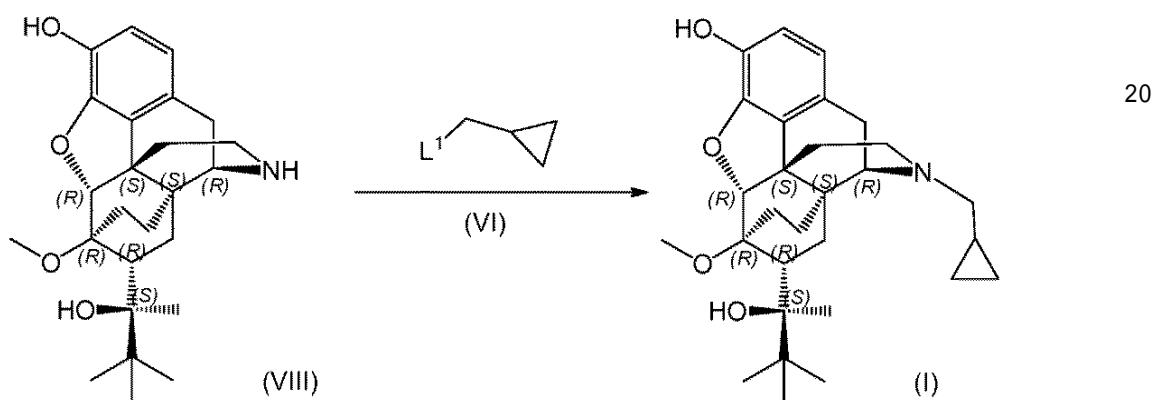
またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスにおいて、

【化44】



塩基の存在下で、第1の有機溶媒中、約110～約150の範囲の温度で、不活性雰囲気下で、式(V)を脱メチル化剤と反応させて、式(VIII)の対応化合物を生じることと、

【化45】



無機塩基の存在下で、第2の有機溶媒中、約40～約70の範囲の温度で、前記式(VIII)の化合物を、式(V)の化合物と反応させて、式(I)の対応化合物を生じることであって、式中、L¹は脱離基であり、前記無機塩基は、酸と反応または接触したときに水を形成せず、前記第2の有機溶媒は、前記第1の有機溶媒と同じである、ことと、

を含む、プロセス。

(52) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、

前記脱メチル化剤は、tert-ドデシルメルカプタンであり、

前記塩基は、アルコキシド塩基である、プロセス。

(53) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、

前記アルコキシド塩基は、NaOtBuである、プロセス。

(54) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、

前記脱メチル化剤は、約2.5～約4モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

(55) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、

前記脱メチル化剤は、約2.8～約3.4モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

【0128】

(56) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、

前記塩基は、約2.5～約4モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

(57) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、

前記塩基は、約2.8～約3.4モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

(58) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、

前記第1の有機溶媒は、DMFである、プロセス。

40

50

(59) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、
前記式(VIII)の化合物は、単離されない、プロセス。

(60) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、
L¹は臭素である、プロセス。

【0129】

(61) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、
前記式(VI)の化合物は、約1.1～約2.5モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

(62) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、
前記式(VI)の化合物は、約1.25～約1.75モル当量の範囲の量で存在する、
プロセス。 10

(63) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、
前記無機塩基は、無水無機塩基である、プロセス。

(64) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、
前記無機塩基は、無水のK₂HPO₄である、プロセス。

(65) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、
前記無機塩基は、約2～約4モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。

【0130】

(66) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、
前記無機塩基は、約2.25～約3.25モル当量の範囲の量で存在する、プロセス。 20

(67) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、
前記式(V)の化合物は、プロモーターの存在下で前記式(VI)の化合物と反応させられる、プロセス。

(68) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、
前記プロモーターは、NaIであり、
前記NaIは、約5モル%～約10モル%の範囲の量で存在する、プロセス。

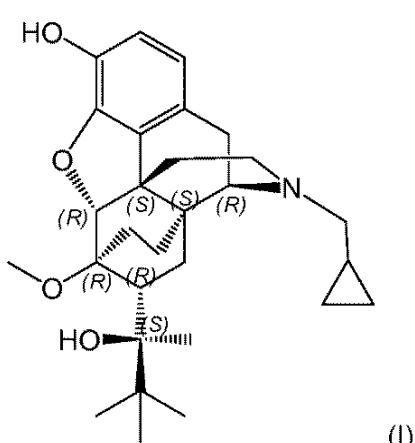
(69) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、
前記無機塩基は、選択的に、前記式(VIII)の化合物上の遊離フェノールをプロトン化しない塩基である、プロセス。

(70) 実施態様51に記載のプロセスにおいて、
前記式(I)の化合物をHClと反応させて、前記式(I)の化合物の対応する塩酸塩を生じることをさらに含む、プロセス。 30

【0131】

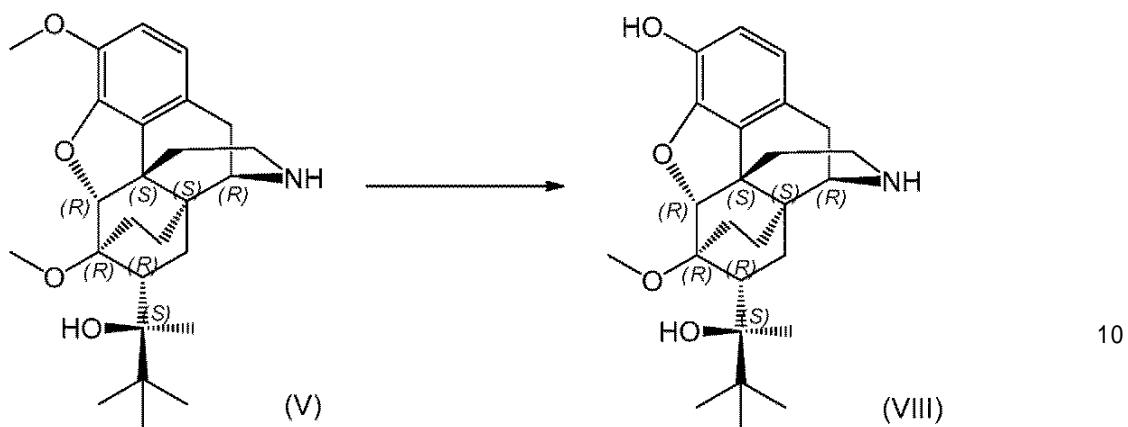
(71) 式(I)の化合物

【化46】



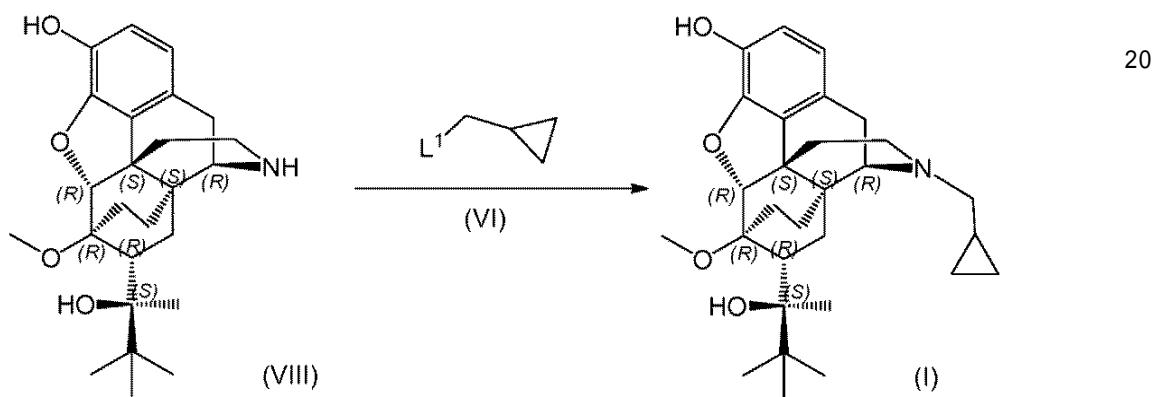
またはその薬学的に許容可能な塩を調製するプロセスにおいて、

【化 4 7】



NaOtBuの存在下で、DMF中、約131°の温度で、不活性雰囲気下で、式(V)の化合物をtert-ドデシルメルカプタンと反応させて、式(VIII)の対応化合物を生じることであって、前記tert-ドデシルメルカプタンは、約3.1モル当量の量で存在し、前記NaOtBuは、約3.1モル当量の量で存在する、ことと、

【化 4 8】



無水の K_2HPO_4 の存在下で、DMF 中、約 60° の温度で、前記式 (VIII) の化合物を式 (VI) の化合物と反応させて、式 (I) の対応化合物を生じることであって、式中、L¹ は臭素であり、前記式 (VI) の化合物は、約 1.4 モル当量の量で存在し、前記無水の K_2HPO_4 は、約 2.4 ~ 約 3 モル当量の範囲の量で存在する、こと、を含む、プロセス。

フロントページの続き

(72)発明者 ツインザー・ハルトムート

スイス国、8200 シャフハウゼン、ジェイ・ジェイ・ウェプファーストラッセ 5

審査官 三木 寛

(56)参考文献 米国特許出願公開第2011/0313163(US, A1)

米国特許出願公開第2011/0269964(US, A1)

国際公開第2013/050748(WO, A1)

特表2011-516464(JP, A)

特表2010-510328(JP, A)

米国特許出願公開第2010/0036128(US, A1)

国際公開第2012/149633(WO, A1)

特表2009-534472(JP, A)

米国特許出願公開第2010/0081819(US, A1)

特表2013-541564(JP, A)

国際公開第2013/164383(WO, A1)

MACHARA A; WERNER L; ENDOMA-ARIAS M A; ET AL, IMPROVED SYNTHESIS OF BUPRENORPHINE FROM THEBAINE AND/OR ORIPAVINE VIA PALLADIUM-CATALYZED 以下備考, ADVANCED SYNTHESIS AND CATALYSIS, ドイツ, WILEY, 2012年 2月23日, VOL:354, NR:4, PAGE(S):613 - 626, N-DEMETHYLATION/ACYLATION AND/OR CONCOMITANT O-DEMETHYLATION, URL, <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201100807>

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 489/12

CAPLUS/REGISTRY(STN)