

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-8083

(P2017-8083A)

(43) 公開日 平成29年1月12日(2017.1.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 498/18 (2006.01)	C O 7 D 498/18	C S P 4 C O 7 2
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	4 C O 8 6
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/36 (2006.01)	A 6 1 P 25/36	

審査請求 有 請求項の数 15 O L (全 62 頁)

(21) 出願番号	特願2016-159886 (P2016-159886)	(71) 出願人	510003140
(22) 出願日	平成28年8月17日 (2016.8.17)		ブロック ユニバーシティ
(62) 分割の表示	特願2014-508654 (P2014-508654) の分割		カナダ国、 エル2エス 3エー1、 オ ンタリオ州、 セント キャサリンズ、 グレンリッジ アベニュー 500
原出願日	平成24年5月2日 (2012.5.2)	(74) 代理人	100102978
(31) 優先権主張番号	61/481, 359		弁理士 清水 初志
(32) 優先日	平成23年5月2日 (2011.5.2)	(74) 代理人	100102118
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 春名 雅夫
		(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(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】 脱水環化試薬を使用するN-オキシドのN-脱メチル化によるモルヒネ類似体の調製における方法および中間体

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 オキシコドン-N-オキシドおよびオキシモルホン-N-オキシドの高収率のN-脱メチル化方法の提供。

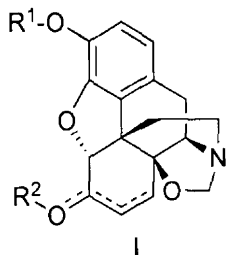
【解決手段】 オキシコドン-N-オキシドおよびオキシモルホン-N-オキシドと脱水環化試薬との反応によるN-脱メチル化方法。この方法を利用することで、ナルトレキソン、ナルブホンおよびナロキソンなどの様々なモルヒネ類似体の合成を改善した。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式Iの化合物の調製のための方法であって：



10

式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R¹およびR²はC₁～₁₀アルキル、C₆～₁₀アリール、C₃～₁₀シクロアルキル、C₁～₁₀アルキレンC₆～₁₀アリール、C₁～₁₀アルキレンC₃～₁₀シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

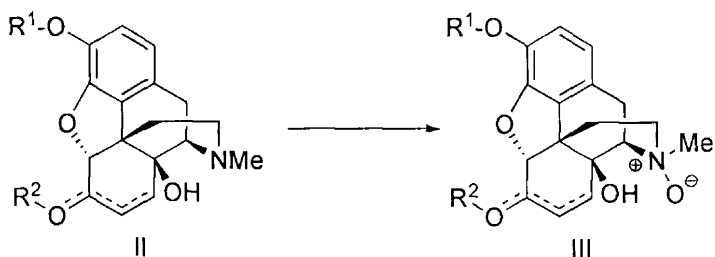
≡O

が=Oを表す場合、R²は存在せず；かつ

20

PGは保護基であり、

(a) 式IIIの化合物を与える条件下で以下の式IIの化合物と酸化剤とを反応させる工程：



式中、

30

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R¹およびR²はC₁～₁₀アルキル、C₆～₁₀アリール、C₃～₁₀シクロアルキル、C₁～₁₀アルキレンC₆～₁₀アリール、C₁～₁₀アルキレンC₃～₁₀シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

≡O

が=Oを表す場合、R²は存在せず；かつ

PGは保護基である；ならびに

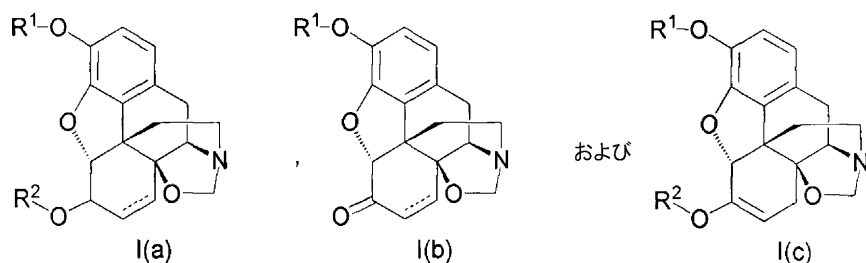
40

(b) 式Iの化合物を与える条件下で式IIIの化合物と脱水環化試薬とを反応させる工程を含み、

式I、IIおよびIIIの化合物において、R¹およびR²中の1個もしくは複数の利用可能な水素がFで置き換えられてもよく、かつ/またはR¹およびR²中の1個もしくは複数の利用可能な原子が同位体標識で置き換えられてもよい、方法。

【請求項2】

式Iの化合物が以下の式I(a)、I(b)およびI(c)の化合物より選択される、請求項1記載の方法：



式中、

は単結合または二重結合を表し；

R¹およびR²はC₁～₁₀アルキル、C₆～₁₀アリール、C₃～₁₀シクロアルキル、C₁～₁₀アルキレンC₆～₁₀アリール、C₁～₁₀アルキレンC₃～₁₀シクロアルキルおよびPGより独立して選択され、かつPGは保護基であり；

R¹およびR²中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/またはR¹およびR²中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【請求項 3】

R¹およびR²がC₁～₆アルキル、フェニル、ナフチル、インダニル、C₃～₆シクロアルキル、C₁～₆アルキレンC₆～₁₀アリール、C₁～₆アルキレンC₃～₆シクロアルキルおよびPGより独立して選択される、請求項1または2記載の方法。

【請求項 4】

R¹およびR²がMe、Et、Ph、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびPGより独立して選択される、請求項3記載の方法。

【請求項 5】

酸化剤が過酸化物または過酸である、請求項1～4のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6】

酸化剤がm-クロロ過安息香酸(mCPBA)である、請求項5記載の方法。

【請求項 7】

脱水環化試薬がバージェス試薬、TsCl、CrO₃、DCC、XtalFluor(商標)およびカルボニルジイミダゾール、好ましくはバージェス試薬より選択される、請求項1～6のいずれか一項記載の方法。

【請求項 8】

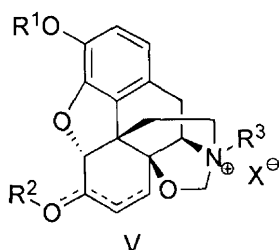
バージェス試薬を使用して式IIIの化合物から式Iの化合物を与える条件が、式IIIの化合物から式Iの化合物への変換が十分な程度に進行する時間にわたる、不活性有機溶媒または有機溶媒混合物中での、約-50℃～約50℃の温度を含む、請求項7記載の方法。

【請求項 9】

バージェス試薬および式IIIの化合物が約1.5:1～約1:1のモル比で使用される、請求項8記載の方法。

【請求項 10】

以下の式Vの化合物を調製するための方法であって：



10

20

30

40

50

式中、

—

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^1 および R^2 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

=O

が=Oを表す場合、 R^2 は存在せず；

PGは保護基であり；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；かつ

Xは対アニオンであり、

式Vの化合物を与える条件下で請求項1～4のいずれか一項に記載の式Iの化合物と以下の式VIのアルキル化試薬とを反応させる工程を含み：

R^3 -LG VI

式中、 R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され、かつLGは脱離基であり；

式I、VおよびVIの化合物において、 R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素がFで置き換えられてもよく、かつ/または R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子が同位体標識で置き換えられてもよい、方法。

【請求項11】

R^3 が $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルより選択される、請求項10記載の方法。

【請求項12】

R^3 がMe、Et、アリル、Ph、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルおよびシクロヘキシルメチルより選択される、請求項11記載の方法。

【請求項13】

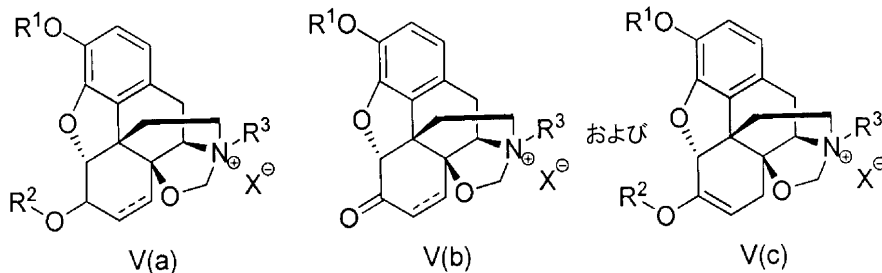
LGがハロ、Ms、Ts、Ns、Tfおよび $C_1 \sim 6$ アシルより選択される、請求項10～12のいずれか一項記載の方法。

【請求項14】

XがLGのアニオンである、請求項10～13のいずれか一項記載の方法。

【請求項15】

式Vの化合物が以下の式V(a)、V(b)およびV(c)の化合物より選択される、請求項10～14のいずれか一項記載の方法：



式中、

—

10

20

30

40

50

は単結合または二重結合を表し;かつ

R^1 および R^2 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択され、かつPGは保護基であり;

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され;

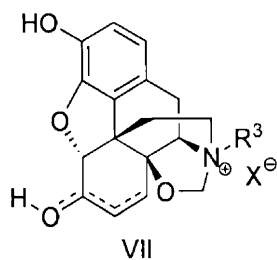
Xは対アニオンであり、かつ

R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

10

【請求項16】

以下の式VIIの化合物を調製するための方法であって:



20

式中、

==

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず、

=O

が=Oを表す場合、Hは存在せず;

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され;

Xは対アニオンであり;かつ

30

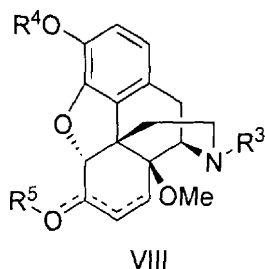
R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよく、

R^1 および/または R^2 がPGである請求項10~15のいずれか一項に記載の式Vの化合物を脱保護する工程

を含む、方法。

【請求項17】

以下の式VIIIの化合物を調製するための方法であって:



40

式中、

==

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず;

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニ

50

ル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され;

R^4 および R^5 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

--O

が=Oを表す場合、 R^5 は存在せず、あるいは、

式Vの化合物中で、 R^1 および R^2 が、還元条件下で除去されるPGである場合、 R^4 および R^5 はHであり;

PGは、還元条件下で除去されない保護基であり、かつ

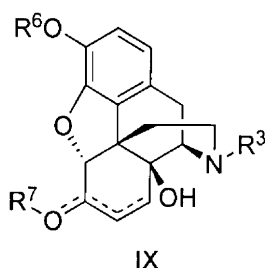
10

R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよく、

請求項10~15のいずれか一項に記載の式Vの化合物を還元条件下で処理する工程を含む、方法。

【請求項18】

以下の式IXの化合物を調製するための方法であって:



20

式中、

--O

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず;

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され;

30

R^6 および R^7 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

--O

が=Oを表す場合、 R^7 は存在せず、あるいは、

式Vの化合物中で、 R^1 および R^2 が、加水分解条件下で除去されるPGである場合、 R^6 および R^7 はHであり;

PGは、加水分解条件下で除去されない保護基であり、かつ

40

R^3 、 R^6 および R^7 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 、 R^6 および R^7 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよく、

請求項10~15のいずれか一項に記載の式Vの化合物を加水分解条件下で処理する工程を含む、方法。

【請求項19】

式VIIIの化合物を与える還元条件が、式Vの化合物から式VIIIの化合物への変換が十分な程度に進行する時間および温度にて、場合によってはルイス酸の存在下で、式Vの化合物を金属水素化物還元剤などの好適な還元剤で処理することを含む、請求項17記載の方法。

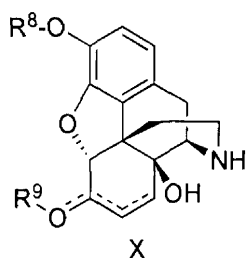
50

【請求項 20】

式IXの化合物を与える加水分解条件が、式Vの化合物から式IXの化合物への変換が十分な程度に進行する時間および温度にて、式Vの化合物を好適な酸性(例えば酢酸/アンモニア緩衝液)または塩基性(例えば炭酸水素アンモニウム/アンモニア)条件下で処理することを含む、請求項18記載の方法。

【請求項 21】

以下の式Xの化合物を調製するための方法であって：



10

式中、



は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^8 および R^9 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

20



が=Oを表す場合、 R^9 は存在せず；あるいは、

式Iの化合物中で、 R^1 および R^2 が、加水分解条件下で除去されるPGである場合、 R^8 および R^9 はHであり；かつ

PGは保護基であり、

ここで、式Xの化合物において、 R^8 および R^9 中の1個もしくは複数の利用可能な水素がFで置き換えられてもよく、かつ/または R^8 および R^9 中の1個もしくは複数の利用可能な原子が同位体標識で置き換えられてもよく、

30

請求項1～9のいずれか一項に記載の式Iの化合物を酸性条件下または塩基性条件下のいずれかで処理する工程を含む、方法。

【請求項 22】

式Iの化合物中のPGが、式Iの化合物を式Xの化合物に加水分解する条件下で除去される保護基である、請求項21記載の方法。

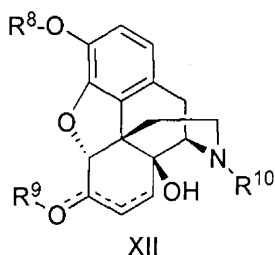
【請求項 23】

PGが、式Iの化合物を式Xの化合物に加水分解する条件下で除去されない保護基であり、式Xの化合物の調製後の別個の工程において除去されてもよい、請求項21記載の方法。

【請求項 24】

40

以下の式XIIの化合物を調製するための方法であって：



式中、

==

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず;

R^8 および R^9 はH、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

$=O$

が $=O$ を表す場合、 R^9 は存在せず;

PGは保護基であり;

R^{10} は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され;かつ

R^8 、 R^9 および R^{10} 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^8 、 R^9 および R^{10} 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよく、

LG^1 が脱離基であり、かつ R^{10} が $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択される式 $R^{10}-LG^1$ (XI)の化合物との、アルキル化条件下での反応によって、請求項21~23のいずれか一項に記載の式Xの化合物のN-17を選択的にアルキル化する工程

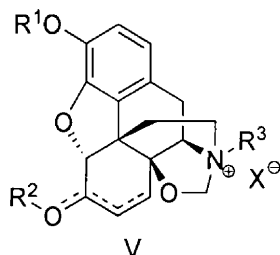
を含む、方法。

【請求項 2 5】

式XIIの化合物中の R^8 および/または R^9 がPGであり、かつ式XIIの化合物を、PGを除去する条件下でさらに処理することで、 R^8 および/または R^9 がHである式XIIの対応する化合物が得られる、請求項24記載の方法。

【請求項 2 6】

以下の式Vの化合物、またはその塩もしくは溶媒和物:



式中、

==

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず;

R^1 および R^2 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

$=O$

が $=O$ を表す場合、 R^2 は存在せず;

PGは保護基であり;

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され;

Xは対アニオンであり、かつ

R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ

10

20

30

40

50

/または R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【請求項 27】

R^1 および R^2 が $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択される、請求項26記載の化合物。

【請求項 28】

R^1 および R^2 がMe、Et、Ph、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびPGより独立して選択される、請求項27記載の化合物。

【請求項 29】

R^3 が $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルより選択される、請求項26～28のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 30】

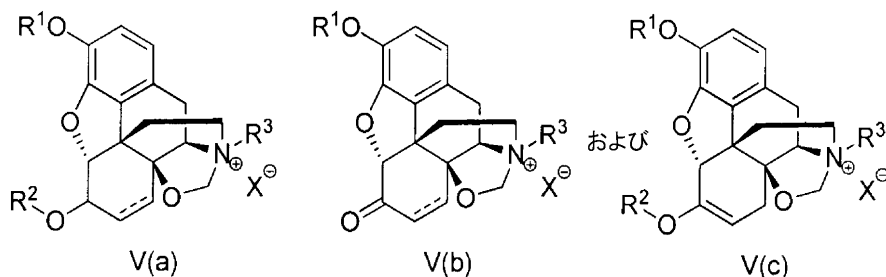
R^3 がMe、Et、アリル、Ph、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルおよびシクロヘキシルメチルより選択される、請求項29記載の化合物。

【請求項 31】

Xが OH^- 、 Br^- または Cl^- である、請求項26～30のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 32】

以下の式V(a)、V(b)およびV(c)の化合物より選択される、請求項26記載の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物：



式中、

—

は単結合または二重結合を表し；かつ

R^1 および R^2 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択され、かつPGは保護基であり；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

Xは対アニオンであり、かつ

R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【請求項 33】

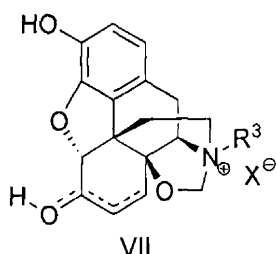
以下の式VIIの化合物、またはその塩もしくは溶媒和物：

10

20

30

40



式中、

—

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず、かつ

$\text{C}=\text{O}$

が $\text{C}=\text{O}$ を表す場合、Hは存在せず；

R^3 は $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $\text{C}_1 \sim 10$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 10$ アルケニル、 $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、 $\text{C}_1 \sim 10$ アルキレン $\text{C}_6 \sim 10$ アリールおよび $\text{C}_1 \sim 10$ アルキレン $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

Xは対アニオンであり；かつ

R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【請求項34】

R^3 が $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキレン $\text{C}_6 \sim 10$ アリールおよび $\text{C}_1 \sim 6$ アルキレン $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキルより選択される、請求項33記載の化合物。

【請求項35】

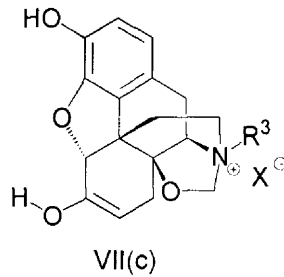
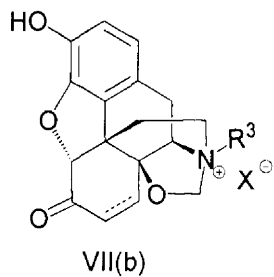
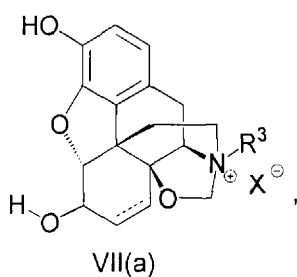
R^3 がMe、Et、アリル、Ph、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルおよびシクロヘキシルメチルより選択される、請求項34記載の化合物。

【請求項36】

Xが OH^- 、 Br^- または Cl^- である、請求項33～35のいずれか一項記載の化合物。

【請求項37】

以下の式VII(a)、VII(b)およびVII(c)の化合物より選択される、請求項33記載の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物：



式中、

—

は単結合または二重結合を表し；

R^3 は $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $\text{C}_1 \sim 10$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 10$ アルケニル、 $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、 $\text{C}_1 \sim 10$ アルキレン $\text{C}_6 \sim 10$ アリールおよび $\text{C}_1 \sim 10$ アルキレン $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

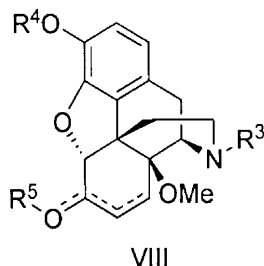
Xは対アニオンであり；かつ

R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 中

の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【請求項 38】

以下の式VIIIの化合物、またはその塩もしくは溶媒和物：



10

式中、



は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

R^4 および R^5 はH、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

20



が=Oを表す場合、 R^5 は存在せず；

PGは保護基であり；かつ

R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【請求項 39】

R^3 が $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルより選択される、請求項38記載の化合物。

30

【請求項 40】

R^3 がMe、Et、アリル、Ph、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルおよびシクロヘキシルメチルより選択される、請求項39記載の化合物。

【請求項 41】

R^4 および R^5 がH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択される、請求項38～40のいずれか一項記載の化合物。

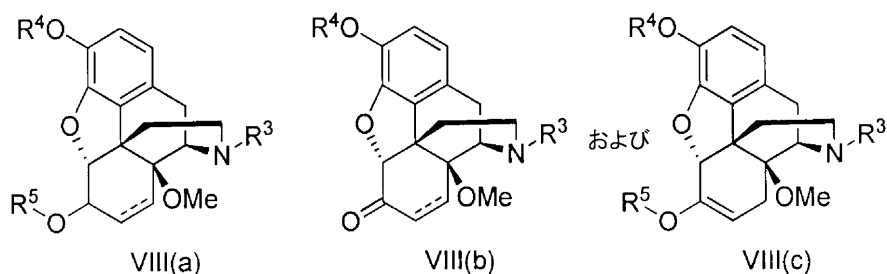
【請求項 42】

40

R^4 および R^5 がH、Me、Et、Ph、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびPGより独立して選択される、請求項41記載の化合物。

【請求項 43】

以下の式VIII(a)、VIII(b)およびVIII(c)の化合物より選択される、請求項38記載の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物：



式中、

は単結合または二重結合を表し；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

R^4 および R^5 はH、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択され；

PGは保護基であり；かつ

R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2011年5月2日出願の同時係属中の米国仮出願第61/481,359号の優先権の恩典を主張し、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0002】

出願の分野

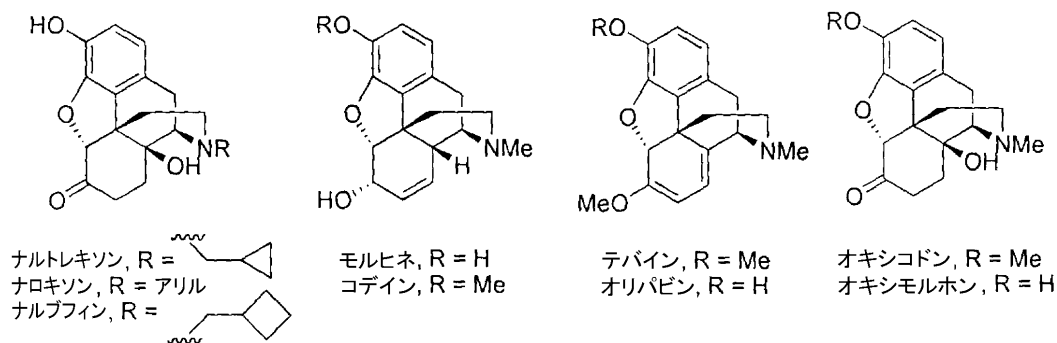
本出願は、ナルトレキソン、ナロキソンおよびナルブフィンなどのモルヒネ類似体の調製において有用な新規の方法および中間体に関する。特定の例では、本方法はオキシモルホンN-オキシドまたはオキシコドンN-オキシドで出発し、脱水環化試薬を使用するオキサゾリジン中間体の形成を含む。

【背景技術】

【0003】

出願の背景

ナルトレキソン、ナロキソンおよびナルブフィンなどの様々なモルヒネアンタゴニストが、モルヒネ、コデイン、テバインまたはオリパビンなどの天然オピエートからの半合成により入手可能である(スキーム1)。これらの化合物はアンタゴニスト(ナルトレキソンおよびナロキソン)ならびに混合アゴニスト/アンタゴニスト(ナルブフィン)として医学において広範に使用されている。ナルトレキソンは、アルコール依存症の処置に長きにわたって使用されており、アルコール依存症およびオピオイド依存症の処置用の長期放出注射用懸濁液剤であるVivitrol(登録商標)中の有効成分である。ナロキソンは、オピオイド過量投与の逆転用のNarcan(登録商標)中の有効成分であり、オピオイド耽溺の処置用のブプレノルフィン(Suboxone(登録商標))、疼痛の処置用のチリジン(Valoron N(登録商標))、ならびに疼痛の処置の間のオピオイド誘発性腸管機能不全の予防および/または処置用のオキシコドン(Targin(登録商標))との組み合わせで、副作用を緩和するために使用される。ナルブフィンは、Nubain(登録商標)中の有効成分であり、非常に低用量で特に女性において疼痛の処置に使用される。



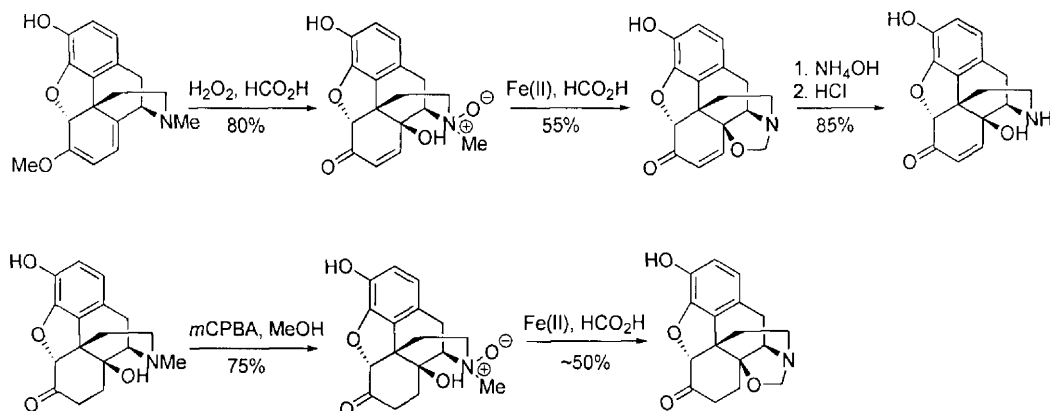
スキーム 1

【0004】

様々な天然モルフィナンにC-14ヒドロキシルを導入することでオキシコドンおよびオキシモルホンを生成することが、テバインまたはオリパビンの酸化によって大規模に高度の効率で実行された。コデイン、モルヒネまたはヒドロコドンなどの化合物のC-14における直接C-H酸化のための方法が報告されたが、現時点ではそれほど効率的または実用的ではない。他方、天然オピエートのN-脱メチル化は依然として、特に効率に関する課題、または環境に優しい手順および試薬の重点目標である。多くの方法が脱メチル化に使用されており、臭化シアンの使用(フォンブラウン反応)ⁱ、クロロギ酸メチルまたはエチルの使用ⁱ、クロロギ酸1-クロロエチル(ACE-Cl)の使用ⁱⁱⁱ、および真菌生体内変換を使用する最近公開された手順^vを含む微生物プロトコール^{iv}が挙げられる。クニンガメラ・エキヌラタ(*Cunninghamella echinulata*)株およびいくつかの他の菌株によるいくつかのモルヒネアルカロイドの生体内変換は遊離アミンを相当な収率および純度で生成した。そのようなプロセスは、規模が拡大される場合、および大腸菌(*E. coli*)担体中で所要の真菌シトクロムを発現させるトランスジェニックベクターの創製により改善される場合、環境に優しいN-脱メチル化プロトコールとして大きな可能性を示す。

【0005】

最近、いくつかのモルフィナンN-オキシドの鉄(II)および鉄(0)触媒N-脱メチル化をScammells^{vi}が報告した。Smithら^{vii}は、N-メチル化6-オキソ-14-ヒドロキシモルフィナンを対応するノル化合物に変換する方法であって、ギ酸の存在下で対応するN-オキシドをFe(II)系還元剤で処理することでオキサゾリジン形成することによる方法を開発した。スキーム2に示すように、オキサゾリジンを酸加水分解によって対応するノル-モルフィナンに変換することができる。スキーム2でオキシモルホンについて示すように、N-オキシドから対応するオキサゾリジンへの変換は、7,8炭素結合が不飽和であれ飽和であれ同等によく機能する。



スキーム 2

【0006】

長きにわたってアルコールの脱水にのみ関連づけられていたバージェス試薬の反応性が

、他の官能基によって種々の方法で検査された。シス縮合スルファミデートの合成がバージェス試薬とエポキシド^{viii}および1,2-ジオール^{ix}との反応によって達成され、バージェス試薬は、チオールをジスルフィドに高収率で酸化することがわかった^x。キラル補助剤バージョン^{xiii}を含むこの試薬の新たな用途^{xi}およびより熱安定性の高い形態^{xii}が報告されており、この試薬は天然物合成において広範に使用されている^{xiv}。

【発明の概要】

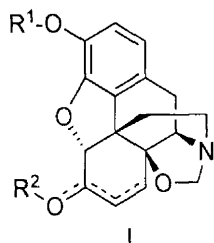
【0007】

出願の概要

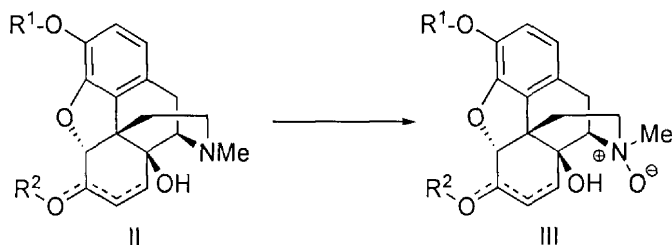
天然オピエートからC-14ヒドロキシ誘導体への変換が十分に確立されていることから、N-脱メチル化およびアルキル化を経由するオキシモルホンから対応する類似体への直接変換を行うことが好都合である。本出願は、バージェス試薬などの脱水環化試薬とオキシモルホンおよびオキシコドンに例えば由来するN-オキシドとのかなり予想外の反応によって対応するオキサゾリジンが得られること、ならびにこれらのオキサゾリジンからナルトレキソン、ナルブフィン、ナロキソンおよび他の類似体への効率的な変換を報告する。

【0008】

したがって、本出願は、式Iの化合物の調製のための方法であって：



(a) 式IIIの化合物を与える条件下で式IIの化合物と酸化剤とを反応させる工程：



および

(b) 式Iの化合物を与える条件下で式IIIの化合物と脱水環化試薬とを反応させる工程を含み、
式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R¹およびR²はC₁～₁₀アルキル、C₆～₁₀アリール、C₃～₁₀シクロアルキル、C₁～₁₀アルキレンC₆～₁₀アリール、C₁～₁₀アルキレンC₃～₁₀シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

≡O

が=Oを表す場合、R²は存在せず；

PGは保護基であり；

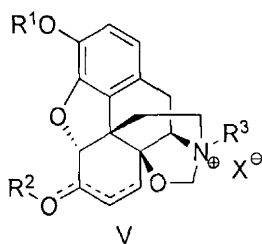
式I、IIおよびIIIの化合物において、R¹およびR²中の1個もしくは複数の利用可能な水素がFで置き換えられてもよく、かつ/またはR¹およびR²中の1個もしくは複数の利用可能な原子が同位体標識で置き換えられてもよい、方法を含む。

【0009】

式Iの化合物は、いくつかの異なるクラスのもルヒネ類似体の調製に有用である。

【0010】

例えば、一態様では、本出願はまた、式Vの化合物を調製するための方法であって：



式中、

==

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R¹およびR²はC₁～₁₀アルキル、C₆～₁₀アリール、C₃～₁₀シクロアルキル、C₁～₁₀アルキレンC₆～₁₀アリール、C₁～₁₀アルキレンC₃～₁₀シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

=O

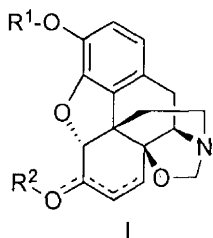
が=Oを表す場合、R²は存在せず；

PGは保護基であり；

R³はC₃～₁₀シクロアルキル、C₃～₁₀シクロアルケニル、C₁～₁₀アルキル、C₂～₁₀アルケニル、C₆～₁₀アリール、C₁～₁₀アルキレンC₆～₁₀アリールおよびC₁～₁₀アルキレンC₃～₁₀シクロアルキルより選択され；

Xは対アニオンであり、

式Vの化合物を与える条件下で式Iの化合物と：



式中、

==

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R¹およびR²はC₁～₁₀アルキル、C₆～₁₀アリール、C₃～₁₀シクロアルキル、C₁～₁₀アルキレンC₆～₁₀アリール、C₁～₁₀アルキレンC₃～₁₀シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

=O

が=Oを表す場合、R²は存在せず；

PGは保護基であり、

式VIのアルキル化試薬とを反応させる工程を含み：



式中、R³はC₃～₁₀シクロアルキル、C₃～₁₀シクロアルケニル、C₁～₁₀アルキル、C₂～₁₀アルケニル、C₆～₁₀アリール、C₁～₁₀アルキレンC₆～₁₀アリールおよびC₁～₁₀アルキレンC₃～₁₀シクロアルキルより選択され、LGは脱離基であり；

式I、VおよびVIの化合物において、R¹、R²およびR³中の1個もしくは複数の利用可能な水素がFで置き換えられてもよく、かつ/またはR¹、R²およびR³中の1個もしくは複数の利用可能な原子が同位体標識で置き換えられてもよい、方法を含む。

【0011】

10

20

30

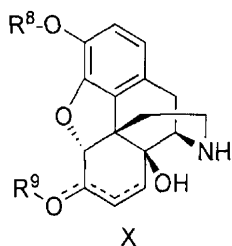
40

50

式Vの化合物中のオキサゾリジン環を還元条件または加水分解条件下で開裂させることでさらなるモルヒネ類似体を得ることができる。例えば、式Vの化合物の還元によって対応する14-O-メチル化化合物または14-OH化合物が得られる。式Vの化合物の加水分解によって対応する14-OH、17-NH化合物が得られる。

【0012】

モルヒネ類似体の調製における式Iの化合物の使用のさらなる例として、酸性条件または塩基性条件下での式Iの化合物の加水分解によって式Xの遊離フェノールが得られる：



10

式中、



は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^8 および R^9 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

20



が=Oを表す場合、 R^9 は存在せず；あるいは、

式Iの化合物中で、 R^1 および R^2 が、加水分解条件下で除去されるPGである場合、 R^8 および R^9 はHであり；

PGは保護基であり、

式Xの化合物において、 R^8 および R^9 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^8 および R^9 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

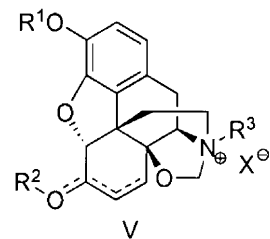
【0013】

30

式Xの化合物を17-Nにおいて選択的にアルキル化することで多種多様なモルヒネ類似体を得ることができる。

【0014】

本出願は、式Vの化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む：



40

式中、



は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^1 および R^2 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し



が=Oを表す場合、 R^2 は存在せず；

50

PGは保護基であり；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

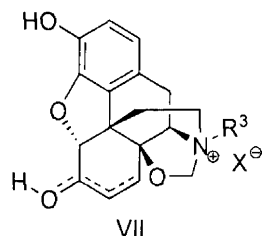
Xは対アニオンであり、

R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【0015】

本出願はまた、式VIIの化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む：

10



式中、



20

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず、



が=Oを表す場合、Hは存在せず；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

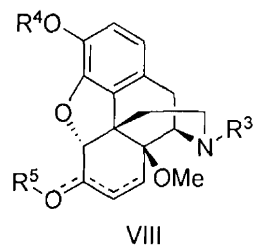
Xは対アニオンであり；

R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【0016】

30

本出願はまた、式VIIIの化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む：



式中、



40

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

R^4 および R^5 はH、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し



が=Oを表す場合、 R^5 は存在せず；

50

PGは保護基であり；

R³、R⁴およびR⁵中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/またはR³、R⁴およびR⁵中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【0017】

本出願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、本出願の真意および範囲内の各種の変更および修正がこの詳細な説明から当業者に明らかになることから、本出願の態様を示す詳細な説明および具体例が例示のみを目的として示されると理解すべきである。

【発明を実施するための形態】

【0018】

出願の詳細な説明

I. 定義

当業者が理解するように、別途指示しない限り、この節および他の節に記載の定義および態様は、それらが好適である本明細書に記載の本出願のすべての態様および局面に適用可能であるように意図されている。

【0019】

本出願において使用される単数形「a」、「an」および「the」は、内容上別途明らかな指示がない限り、複数の参照対象を含む。例えば、「酸化剤」を含む態様は、1つの酸化剤または2つ以上のさらなる酸化剤を伴う特定の局面を提示するものと理解すべきである。

【0020】

「さらなる」または「第2の」成分、例えばさらなるまたは第2の酸化剤を含む態様では、本明細書において使用される第2の成分は他の成分または第1の成分と化学的に異なる。「第3の」成分は、他の成分、第1の成分および第2の成分とは異なり、さらに列挙されるまたは「さらなる」成分も同様に異なる。

【0021】

本明細書において使用される「好適な」という用語は、特定の化合物または条件の選択が行うべき特定の合成操作、および変換すべき分子の独自性に依存するが、その選択が十分に当業者の技能の範囲内であるということの意味する。本明細書に記載のすべての方法(process/method)工程は、示される生成物を与えるために十分な条件下で行うべきである。当業者であれば、反応溶媒、反応時間、反応温度、反応圧力、反応物比、および反応を無水雰囲気または不活性雰囲気下で行うべきか否かを例えば含むすべての反応条件を変動させることで、所望の生成物の収率を最適化することができ、そうすることが彼らの技能の範囲内であるということを理解するであろう。

【0022】

本出願の態様では、本明細書に記載の化合物は少なくとも1個の不斉中心を有する。化合物は、複数の不斉中心を有する場合、ジアステレオマーとして存在しうる。そのような異性体および任意の割合でのその混合物がいずれも本出願の範囲内に包含されると理解すべきである。化合物の立体化学配置が本明細書において列挙される任意の所与の化合物において示される通りでありうるが、そのような化合物が特定の量(例えば20%未満、好適には10%未満、より好適には5%未満)の代替立体化学配置を有する本出願の化合物も含有するというをさらに理解すべきである。

【0023】

本開示の範囲を理解する上で、本明細書において使用される「含む(comprising)」という用語およびその派生語は、記述される特徴、要素、成分、群、整数および/または段階の存在を指定する開放的な用語であるように意図されているが、記述されない他の特徴、要素、成分、群、整数および/または段階の存在を排除しない。上記は、「含む(including)」、「有する」という用語およびそれらの派生語などの同様の意味を有する語にも当てはまる。本明細書において使用される「からなる」という用語およびその派生語は、記述

10

20

30

40

50

される特徴、要素、成分、群、整数および/または段階の存在を指定する閉鎖的な用語であるように意図されているが、記述されない他の特徴、要素、成分、群、整数および/または段階の存在を排除する。本明細書において使用される「から本質的になる」という用語は、記述される特徴、要素、成分、群、整数および/または段階の存在、ならびに特徴、要素、成分、群、整数および/または段階の基本的特性および新規特性に実質的に影響しないものを指定するように意図されている。

【0024】

本明細書において使用される「実質的に」、「約(about)」および「約(approximately)」などの程度に関する用語は、最終結果が著しく変化することがない、修飾された用語の妥当な偏差量を意味する。程度に関するこれらの用語は、修飾された用語の少なくとも±5%の偏差を、この偏差が修飾する語の意味をそれが否定しない場合に含むものと解釈すべきである。

10

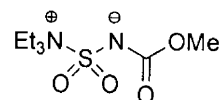
【0025】

本明細書において使用される「脱水環化試薬」という用語は、好適な条件下でのH₂O 1当量の損失を経由して式IIIの化合物から式Iの化合物への環化を促進する試薬を意味する。好適な脱水環化試薬の選択は当業者が行うことができる。本出願の一態様では、脱水環化試薬はバージェス試薬、TsCl、CrO₃、DCC、XtalFluor(商標)およびカルボニルジイミダゾールより選択される。一態様では、脱水環化試薬はバージェス試薬である。

【0026】

本明細書において使用される「バージェス試薬」という用語は、メチル N-(トリエチルアンモニウムスルホニル)カルバメートとしても知られる下記式の試薬を意味する。

20



この試薬は市販されており(例えば米国ミズーリ州セントルイスSigma Aldrichから)、またはクロロスルホニルイソシアネートからメタノール、続いてベンゼン中トリエチルアミンによる処理によって調製することができる^{xv}。

【0027】

本明細書において使用される「対アニオン」という用語は、単一元素からなる負に帯電した種、またはイオン結合および/もしくは共有結合によって接続された元素の群からなる負に帯電した種を意味する。

30

【0028】

本明細書において使用される「アシル」という用語は、単独で使用される場合であれ、別の基の一部として使用される場合であれ、直鎖または分岐鎖の飽和アシル基を意味する。C₁~₆アシルという用語は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアシル基(すなわちC(=O)C₁~₅アルキル)を意味する。本出願の一態様では、アシル基において、すべてを含む1個もしくは複数の利用可能な水素原子がFまたは²Hで置き換えられてもよく、したがって例えばトリフルオロアセチルなどが挙げられる。

【0029】

本明細書において使用される「アルキル」という用語は、単独で使用される場合であれ、別の基の一部として使用される場合であれ、直鎖または分岐鎖の飽和アルキル基を意味する。C₁~₆アルキルという用語は、1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。本出願の一態様では、アルキル基において、すべてを含む1個もしくは複数の水素原子がFまたは²Hで置き換えられてもよく、したがって例えばトリフルオロメチル、ペンタフルオロエチルなどが挙げられる。

40

【0030】

本明細書において使用される「アルキレン」という用語は、単独で使用される場合であれ、別の基の一部として使用される場合であれ、二価のアルキル基を意味する。

【0031】

本明細書において使用される「アルケニル」という用語は、単独で使用される場合であ

50

れ、別の基の一部として使用される場合であれ、直鎖または分岐鎖の不飽和アルケニル基を意味する。 $C_2 \sim 6$ アルケニルという用語は、2、3、4、5または6個の炭素原子および少なくとも1個の二重結合を有するアルケニル基を意味する。本出願の一態様では、アルケニル基において、すべてを含む1個もしくは複数の水素原子がFまたは 2H で置き換えられてもよく、したがって例えばトリフルオロエテニル、ペンタフルオロプロペニルなどが挙げられる。

【0032】

本明細書において使用される「シクロアルキル」という用語は、単独で使用される場合であれ、別の基の一部として使用される場合であれ、環状の飽和アルキル基を意味する。 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルという用語は、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。本出願の一態様では、シクロアルキル基において、すべてを含む1個もしくは複数の水素原子がFまたは 2H で置き換えられてもよい。

10

【0033】

本明細書において使用される「シクロアルケニル」という用語は、単独で使用される場合であれ、別の基の一部として使用される場合であれ、環状の不飽和アルキル基を意味する。 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニルという用語は、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素原子および少なくとも1個の二重結合を有するシクロアルケニル基を意味する。本出願の一態様では、シクロアルケニル基において、すべてを含む1個もしくは複数の水素原子がFまたは 2H で置き換えられてもよい。

20

【0034】

本明細書において使用される「アリール」という用語は、少なくとも1個の芳香環を含有する環状基を意味する。本出願の一態様では、フェニル、ナフチルまたはインダニルなどのアリール基は6、9または10個の原子を含有する。本出願の一態様では、アリール基において、すべてを含む1個もしくは複数の水素原子がFまたは 2H で置き換えられてもよく、したがって例えばペンタフルオロフェニルなどが挙げられる。

【0035】

本明細書において使用される「ハロ」という用語はハロゲン原子を意味し、F、Cl、BrおよびIを含む。

【0036】

本明細書において使用される「酸化剤」という用語は、所望の官能基を酸化するが、該官能基を含む基質と他のやり方で反応することまたはそれを分解することがない、任意の化合物または化合物組み合わせを意味する。酸化剤は官能基からの電子、または有機化学反応の場合では水素原子の全体的損失を生じさせる。

30

【0037】

本明細書において使用される「還元剤」という用語は、所望の官能基を還元するが、該官能基を含む基質と他のやり方で反応することまたはそれを分解することがない、任意の化合物または化合物組み合わせを意味する。還元剤は官能基による電子、または有機化学反応の場合では水素原子の全体的獲得を生じさせる。本出願の一態様では、還元剤は金属水素化物還元剤である。

【0038】

本明細書において使用される「不活性溶媒」という用語は、反応に干渉することまたは反応を他のやり方で阻害することがない溶媒を意味する。したがって、不活性溶媒の独自性は、行われる反応に応じて変動する。不活性溶媒の選択は当業者の技能の範囲内である。不活性溶媒の例としてはベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド(DMF)、アセトニトリル、 $C_1 \sim 6$ アルキルOH(例えばメタノール、エタノール、n-プロパノール、2-プロパノール、n-ブタノール、ブタン-2-オールおよび2-メチル-1-プロパノール)、炭酸ジエチル、ヘキサンならびにジメチルスルホキシド(DMSO)が挙げられるがそれに限定されない。さらなる例としては、そのような溶媒が反応に干渉しないという条件で、水溶液、例えば水ならびに希酸および希塩基、ならびにイオン性液体を挙げることができる。

40

50

【0039】

「溶媒」という用語は、単一の溶媒、および2つ以上の溶媒を含む混合物の両方を含む。

【0040】

「利用可能な水素原子」または「利用可能な原子」における「利用可能な」という用語は、当技術分野において公知の方法を使用してフッ素原子(水素原子の場合)または同位体標識(全原子の場合)により置き換え可能であることが当業者に知られている原子を意味する。

【0041】

本明細書において使用されるt-Bocとはt-ブチルオキシカルボニル基を意味する。

10

【0042】

本明細書において使用されるAcとはアセチル基を意味する。

【0043】

本明細書において使用されるTs(トシル)とはp-トルエンスルホニル基を意味する。

【0044】

本明細書において使用されるMsとはメタンスルホニル基を意味する。

【0045】

本明細書において使用されるTBDMSとはt-ブチルジメチルシリル基を意味する。

【0046】

本明細書において使用されるTBDPSとはt-ブチルジフェニルシリル基を意味する。

20

【0047】

本明細書において使用されるTMSとはトリメチルシリル基を意味する。

【0048】

本明細書において使用されるTfとはトリフルオロメタンスルホニル基を意味する。

【0049】

本明細書において使用されるNsとはナフタレンスルホニル基を意味する。

【0050】

本明細書において使用されるBnとはベンジル基を意味する。

【0051】

本明細書において使用されるFmocとはフルオレニルメトキシカルボニル基を意味する。

30

【0052】

本明細書において使用されるmCPBAとはメタ-クロロ過安息香酸を意味する。

【0053】

本明細書において使用される「脱離基」または「LG」という用語は、例えば求核置換反応条件下で求核剤によって容易に置き換え可能な基を意味する。好適な脱離基の例としてはハロ、Ms、Ts、Ns、Tf、C₁~₆アシルなどが挙げられるがそれに限定されない。

【0054】

本明細書において使用される「保護基(protective group)」または「保護基(protecting group)」または「PG」などの用語は、分子の異なる部分を操作しているまたは反応させている間に該分子のある反応性部分における副反応を防止するために、該分子のその反応性部分を保護または遮蔽する、化学的部分を意味する。操作または反応が完了した後、保護基を、分子の残りの部分を分解または崩壊させない条件下で除去する。好適な保護基の選択は当業者が行うことができる。"Protective Groups in Organic Chemistry" McOmie, J.F.W. Ed., Plenum Press, 1973, Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999およびKocienski, P. Protecting Groups, 3rd Edition, 2003, Georg Thieme Verlag (The Americas)に例えば記載の多くの従来の保護基が当技術分野において公知である。好適な保護基の例としてはt-Boc、Ac、Ts、Ms、TMS、TBDMS、TBDPSなどのシリルエーテル、Tf、Ns、Bn、Fmoc、ジメトキシトリチル、メトキシエトキシメチルエーテル、メトキシメチルエーテル、ピバロイル、p-メトキシベンジルエーテル、テトラヒドロピラニル、トリチル、エトキシエチル

40

50

エーテル、カルボベンジルオキシ、ベンゾイルなどが挙げられるがそれに限定されない。

【0055】

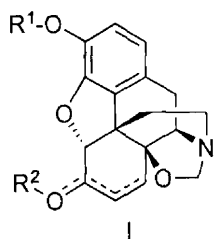
本明細書に開示される反応または方法工程に関して本明細書において使用される「十分な程度に進行する」という表現は、反応または方法工程が、出発原料または基質から生成物への変換が最大化される程度に進行するということを意味する。約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95または100%を超える出発原料または基質が生成物に変換される場合に、変換は最大化されうる。

【0056】

II. 本出願の方法

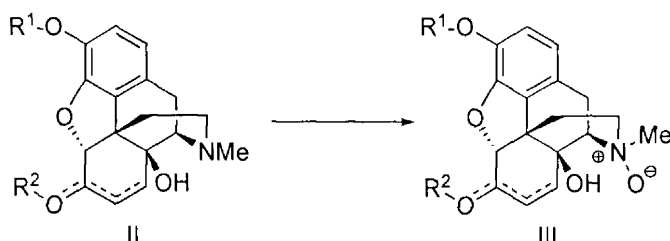
本出願は、式Iの化合物の調製のための方法であって：

10



(a) 式IIIの化合物を与える条件下で式IIの化合物と酸化剤とを反応させる工程：

20



および

(b) 式Iの化合物を与える条件下で式IIIの化合物と脱水環化試薬とを反応させる工程を含み、
式中、

30

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R¹およびR²はC₁~₁₀アルキル、C₆~₁₀アリール、C₃~₁₀シクロアルキル、C₁~₁₀アルキレンC₆~₁₀アリール、C₁~₁₀アルキレンC₃~₁₀シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

≡O

が=Oを表す場合、R²は存在せず；

PGは保護基であり；

式I、IIおよびIIIの化合物において、R¹およびR²中の1個もしくは複数の利用可能な水素がFで置き換えられてもよく、かつ/またはR¹およびR²中の1個もしくは複数の利用可能な原子が同位体標識で置き換えられてもよい、方法を含む。

40

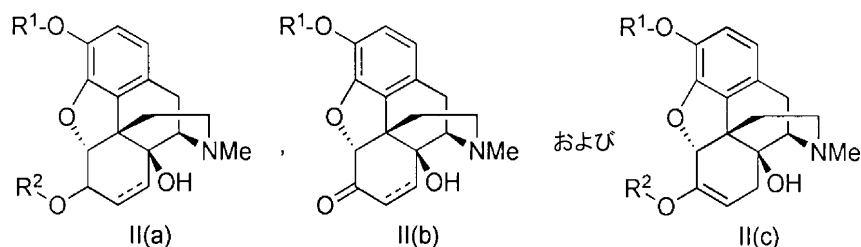
【0057】

本出願の一態様では、R¹およびR²はC₁~₆アルキル、フェニル、ナフチル、インダニル、C₃~₆シクロアルキル、C₁~₆アルキレンC₆~₁₀アリール、C₁~₆アルキレンC₃~₆シクロアルキルおよびPGより独立して選択される。本出願のさらなる態様では、R¹およびR²はMe、Et、Ph、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびPGより独立して選択される。本出願の一態様では、PGはアセチルなどのアルキルアセテートである。

【0058】

一態様では、式IIの化合物は式II(a)、II(b)およびII(c)の化合物より選択される：

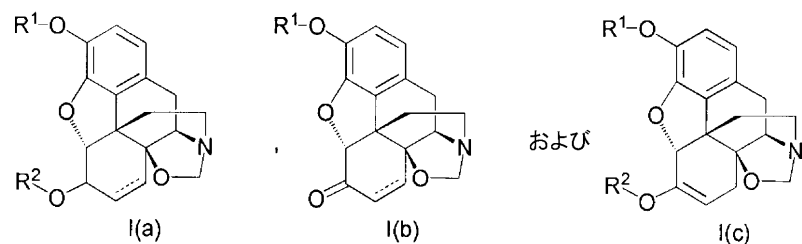
50



式中、

は単結合または二重結合を表し；

R¹およびR²はC₁～₁₀アルキル、C₆～₁₀アリール、C₃～₁₀シクロアルキル、C₁～₁₀アルキレンC₆～₁₀アリール、C₁～₁₀アルキレンC₃～₁₀シクロアルキルおよびPGより独立して選択され、PGは、本出願の方法を使用してそれぞれ式I(a)、I(b)およびI(c)の化合物を与える保護基であり；



式中、

は単結合または二重結合を表し；

R¹およびR²はC₁～₁₀アルキル、C₆～₁₀アリール、C₃～₁₀シクロアルキル、C₁～₁₀アルキレンC₆～₁₀アリール、C₁～₁₀アルキレンC₃～₁₀シクロアルキルおよびPGより独立して選択され、PGは保護基であり；

式I(a)、I(b)、I(c)、II(a)、II(b)およびII(c)の化合物において、R¹およびR²中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/またはR¹およびR²中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【0059】

式IIの化合物から式IIIの化合物への酸化は任意の好適な酸化剤を使用して行われる。本出願の一態様では、酸化剤は過氧化物または過酸である。別の態様では、過酸はm-クロロ過安息香酸(mCPBA)である。第三級アミンを対応するN-オキシドに酸化する条件は当技術分野において公知である。他の例示的な酸化剤としては過酸化水素、過酢酸、t-ブチルヒドロペルオキシドおよびマグネシウムモノペルオキシフタレートが挙げられる。

【0060】

本出願の一態様では、脱水環化試薬はバージェス試薬である。バージェス試薬の代わりに他の脱水環化剤を調査した。すると、オキシコドン-N-オキシドもオキサゾリジンをTsCl(30%)、CrO₃(44%)およびDCC(50%)による処理時に生じさせた。CS₂またはSeO₂による該N-オキシドの処理は、オキシコドンへのその再変換しか生じさせなかった。バージェス試薬の代わりに使用可能な他の試薬はXtalFluor(商標)およびカルボニルジイミダゾールであり、いずれも例えば米国Sigma-Aldrichから市販されている。

【0061】

本出願の一態様では、脱水環化試薬を使用して式IIIの化合物から式Iの化合物を与える条件は、式IIIの化合物から式Iの化合物への変換が十分な程度に進行する時間、例えば約0.5時間～約48時間、または約2時間～約10時間にわたる、不活性溶媒または溶媒混合物中の、約-50℃～約50℃の温度を含む。一態様では、脱水環化試薬対式IIIの化合物のモル

10

20

30

40

50

比は約1.5:1～約1:1である。

【0062】

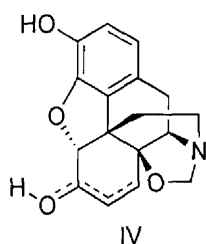
本出願の方法の代表例において、オキシコドン(式II(b)の化合物、式中、 $R^1 = \text{Me}$ であり、

は単結合である)に由来するオキシコドンN-オキシドとバージェス試薬との反応を調査したところ、対応するオキサゾリジン(式I(b)の化合物、式中、 $R^1 = \text{Me}$ であり、

は単結合である)へのクリーンな変換が得られ、スキーム2に示すSmith手順において引用される収率よりも著しく高い収率が得られた。

【0063】

R^1 および/または R^2 がPGである式Iの化合物を脱保護することで、対応する遊離ヒドロキシ化合物、すなわち式IVの化合物を得ることができる：



式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず、

$\text{C}=\text{O}$

が=Oを表す場合、Hは存在しない。

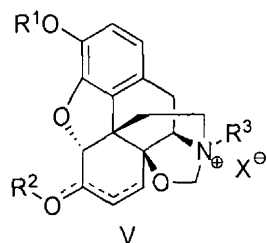
【0064】

上述のように、式Iの化合物は、種々の異なるモルヒネ類似体の調製に有用である。

【0065】

(i) 式Iの化合物の第四級塩

式Iの化合物はアルキル化試薬との反応によって対応する第四級塩に変換された。したがって、本出願はまた、式Vの化合物を調製するための方法であって：



式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^1 および R^2 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

$\text{C}=\text{O}$

が=Oを表す場合、 R^2 は存在せず；

10

20

30

40

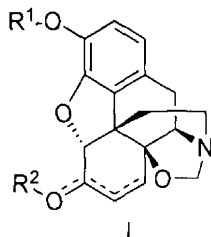
50

PGは保護基であり；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

Xは対アニオンであり、

式Vの化合物を与える条件下で式Iの化合物と：



10

式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^1 および R^2 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

20

=O

が=Oを表す場合、 R^2 は存在せず；

PGは保護基であり、

式VIのアルキル化試薬とを反応させる工程を含み：



式中、

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

30

LGは脱離基であり、

式I、VおよびVIの化合物において、 R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素がFで置き換えられてもよく、かつ/または R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子が同位体標識で置き換えられてもよい、方法を含む。

【0066】

一態様では、式VおよびVIの化合物中の R^3 は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルより選択される。本出願のさらなる態様では、 R^3 はMe、Et、アリル、Ph、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルおよびシクロヘキシルメチルより選択される。

40

【0067】

本出願の一態様では、式VIの化合物中のLGは任意の好適な脱離基、例えばハロ、Ms、Ts、Ns、Tf、 $C_1 \sim 6$ アシルなどである。特定の態様では、LGはBrなどのハロである。

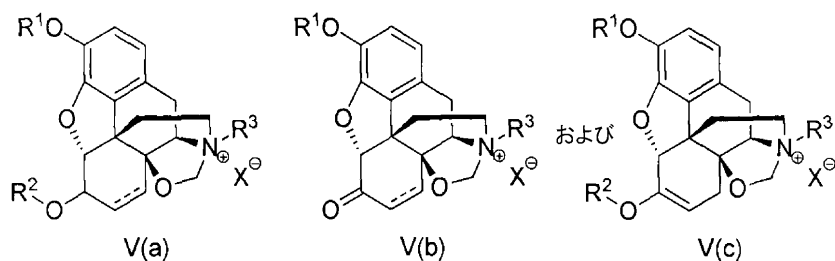
【0068】

別の態様では、XはLGのアニオン、例えば Br^- である。さらなる態様では、Xは LG^- であり、本方法は、 LG^- を OH^- に変換する加水分解工程をさらに含む。加水分解は、水性アルコール溶媒系中で式Vの化合物を塩基で処理することで例えば行うことができる。

【0069】

一態様では、式Vの化合物は式V(a)、V(b)およびV(c)の化合物より選択される：

50



式中、

—

は単結合または二重結合を表し；

R^1 および R^2 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択され、PGは保護基であり；

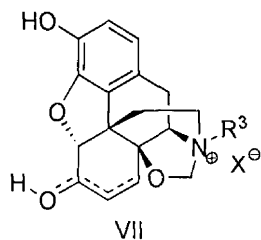
R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

Xは対アニオンであり、

R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【0070】

R^1 および/または R^2 がPGである式Vの化合物を脱保護することで、対応する遊離OH化合物、すなわち式VIIの化合物を得ることができる：



式中、

—

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず、

=O

が=Oを表す場合、Hは存在せず；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

Xは対アニオンであり；

R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【0071】

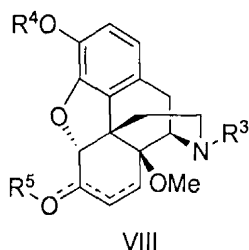
還元または加水分解(酸性または塩基性)条件を使用して式Vの化合物中のオキサゾリジン環を開裂させることができる。還元条件下で、式Vの化合物は式VIIIの化合物を与える：

10

20

30

40



式中、

10

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

R^4 および R^5 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

$\equiv O$

が=Oを表す場合、 R^5 は存在せず、あるいは、

式Vの化合物中で、 R^1 および R^2 が、還元条件下で除去されるPGである場合、 R^4 および R^5 はH

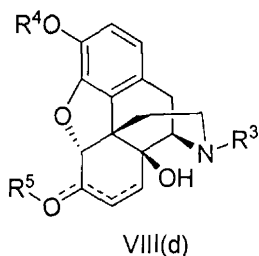
20

であり；

PGは、還元条件下で除去されない保護基であり、
 R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【0072】

いくつかの還元条件下で、式Vの化合物は式VIII(d)の化合物を与えることができる：



30

式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

40

R^4 および R^5 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

$\equiv O$

が=Oを表す場合、 R^5 は存在せず、あるいは、

式Vの化合物中で、 R^1 および R^2 が、還元条件下で除去されるPGである場合、 R^4 および R^5 はH

であり；

PGは、還元条件下で除去されない保護基であり、
 R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ

50

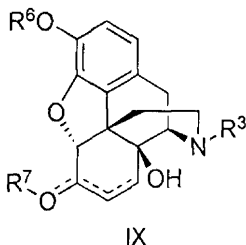
/または R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【0073】

本出願の一態様では、式VIII(d)の化合物中の R^4 および R^5 は $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択される。本出願のさらなる態様では、 R^4 および R^5 はMe、Et、Ph、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびPGより独立して選択される。

【0074】

加水分解条件下で、式Vの化合物は式IXの化合物を与える：



式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

R^6 および R^7 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

$\text{--}\text{O}$

が=Oを表す場合、 R^7 は存在せず、あるいは、

式Vの化合物中で、 R^1 および R^2 が、加水分解条件下で除去されるPGである場合、 R^6 および R^7 はHであり；

PGは、加水分解条件下で除去されない保護基であり、

R^3 、 R^6 および R^7 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 、 R^6 および R^7 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【0075】

本出願の一態様では、式IXの化合物中の R^6 および R^7 は $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択される。本出願のさらなる態様では、 R^6 および R^7 はMe、Et、Ph、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびPGより独立して選択される。

【0076】

一態様では、式VIIIの化合物を与える還元条件は、式Vの化合物から式VIIIの化合物への変換が十分な程度に進行する時間および温度にて、例えば約-100℃～約100℃で約0.5時間～約48時間、場合によってはルイス酸の存在下で、式Vの化合物を金属水素化物還元剤などの好適な還元剤で処理することを含む。

【0077】

さらなる態様では、式IXの化合物を与える加水分解条件は、式Vの化合物から式IXの化

合物への変換が十分な程度に進行する時間および温度にて、例えば約-100℃～約100℃で約0.5時間～約48時間、式Vの化合物を好適な酸性(例えば酢酸/アンモニア緩衝液)または塩基性(例えば炭酸水素アンモニウム/アンモニア)条件下で処理することを含む。

【0078】

特定の態様では、PGは、式Vの化合物を式IXの化合物に加水分解する条件下で除去される保護基である。例えば、PGがアルキルカーボネートである場合、塩基性条件下での加水分解はオキサゾリジンを経由して加水分解すると同時に保護基を除去する。別の態様では、PGがアルキルアセテートである場合、酸性条件下での加水分解はオキサゾリジンを経由して加水分解すると同時に保護基を除去する。当業者は、式V、VIIIおよびIXの化合物に適合する還元条件、酸性条件または塩基性条件下で除去可能な他の保護基を使用してもよいと認識するであろう。

10

【0079】

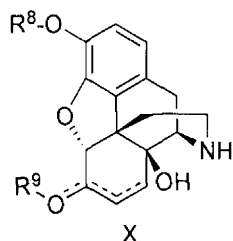
代替態様では、式Vの化合物中の R^1 および R^2 は、還元条件または加水分解条件下で除去されるPGではなく、PG基を除去する条件下で式VIIIおよびIXの化合物をさらに処理することで、対応する遊離ヒドロキシ化合物(すなわち、 R^4 および R^5 がHである式VIIIの化合物、ならびに R^6 および R^7 がHである式IXの化合物)が得られる。

【0080】

(ii) 式Iの化合物の加水分解

酸性条件または塩基性条件下での式Iの化合物の加水分解によって、式Xの遊離フェノールが得られる：

20



式中、

==

30

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^8 および R^9 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

$\text{C}=\text{O}$

が=Oを表す場合、 R^9 は存在せず；あるいは、

式Iの化合物中で、 R^1 および R^2 が、加水分解条件下で除去されるPGである場合、 R^8 および R^9 はHであり；

PGは保護基であり、

式Xの化合物において、 R^8 および R^9 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^8 および R^9 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

40

【0081】

本出願の一態様では、式Xの化合物中の R^8 および R^9 は $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択される。本出願のさらなる態様では、 R^8 および R^9 はMe、Et、Ph、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびPGより独立して選択される。

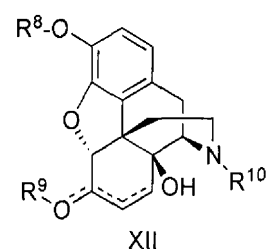
【0082】

50

特定の態様では、式Iの化合物中のPGは、式Iの化合物を式Xの化合物に加水分解する条件下で除去される保護基である。例えば、PGがアルキルカーボネートである場合、塩基性条件下での加水分解はオキサゾリジンを加水分解すると同時に保護基を除去する。別の態様では、PGがアルキルアセテートである場合、酸性条件下での加水分解はオキサゾリジンを加水分解すると同時に保護基を除去する。当業者は、式IおよびXの化合物に適合する酸性条件または塩基性条件下で除去可能な他の保護基を使用してもよいと認識するであろう。代替態様では、PGは、式Iの化合物を式Xの化合物に加水分解する条件下で除去されない保護基であり、式Xの化合物の調製後の別個の工程において除去されてもよい。

【0083】

式Xの化合物をN-17において、 LG^1 が脱離基であり、 R^{10} が $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択される式 $R^{10}-LG^1$ (XI)の化合物との標準的アルキル化条件下での反応によって選択的にアルキル化することで、式XIIの化合物が得られる：



式中、

—

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^8 および R^9 はH、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

$\text{C}=\text{O}$

が=Oを表す場合、 R^9 は存在せず；

PGは保護基であり；

R^{10} は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

R^8 、 R^9 および R^{10} 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^8 、 R^9 および R^{10} 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【0084】

式XIIの化合物中の R^8 および/または R^9 がPGである場合、本出願の一態様では、式XIIの化合物を、PGを除去する条件下でさらに処理することで、対応する遊離ヒドロキシ化合物(すなわち、 R^8 および/または R^9 がHである式XIIの化合物)が得られる。

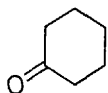
【0085】

一態様では、式XIIの化合物中の R^{10} は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルより選択される。本出願のさらなる態様では、 R^{10} はMe、Et、アリル、Ph、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルおよびシクロヘキシルメチルより選択される。

【0086】

この態様では、公知のモルヒネ類似体、すなわちなルトレキソン(R^{10} はシクロプロピル

メチルである)、ナルブフィン(R^{10} はシクロブチルメチルである)およびナロキソン(R^{10} はアリルである)を調製可能である。これら後者の各化合物では、 R^1 はHであり、 R^2 は存在せず、C環(すなわち下部環)は以下の構造を有する。



【0087】

本発明の特定の例では、本出願の方法を使用してオキシモルホンナルトレキソンまたはナロキソンにわずか3つの操作にて全体的収率55~65%で変換した。

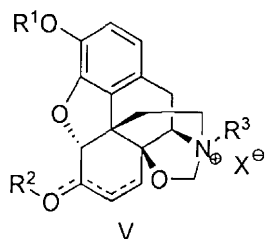
【0088】

本出願の方法は連続プロセスまたはバッチプロセスを使用して行うことができる。商業規模の調製には連続プロセスが好適である。連続モードまたはバッチモードで化学プロセスを行う方法は当技術分野において公知である。連続プロセスを使用する場合、反応温度および/または圧力はバッチプロセスにおいて使用されるそれらよりも高くてもよい。

【0089】

III. 本出願の化合物

本出願は、式Vの化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む：



式中、



は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^1 および R^2 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し



が=Oを表す場合、 R^2 は存在せず；

PGは保護基であり；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

Xは対アニオンであり、

R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【0090】

本出願の一態様では、式Vの化合物中の R^1 および R^2 は $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択される。本出願のさらなる態様では、 R^1 および R^2 はMe、Et、Ph、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびPGより独立して選択される。本出願の一態様では、PGはアセチルなどのアルキルアセテートである。

【0091】

別の態様では、式Vの化合物中の R^3 は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、フェニル、ナ

10

20

30

40

50

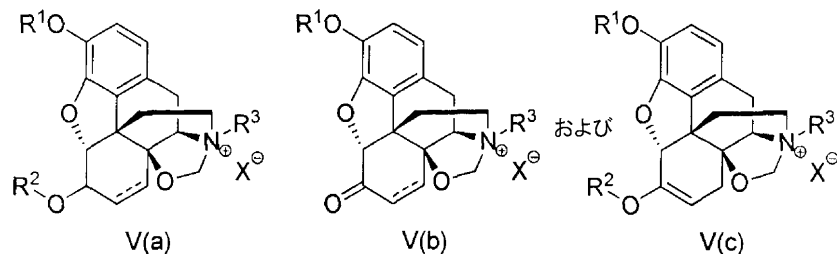
フチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルより選択される。本出願のさらなる態様では、 R^3 はMe、Et、アリル、Ph、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルおよびシクロヘキシルメチルより選択される。

【0092】

本出願の別の態様では、式Vの化合物中のXは OH^- 、 Br^- または Cl^- である。

【0093】

一態様では、式Vの化合物は式V(a)、V(b)およびV(c)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物より選択される：



式中、

—

は単結合または二重結合を表し；

R^1 および R^2 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択され、PGは保護基であり；

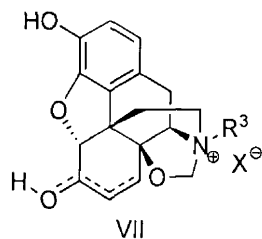
R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

Xは対アニオンであり、

R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【0094】

本出願はまた、式VIIの化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む：



式中、

—

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず、

=O

が=Oを表す場合、Hは存在せず；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

Xは対アニオンであり；

R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【0095】

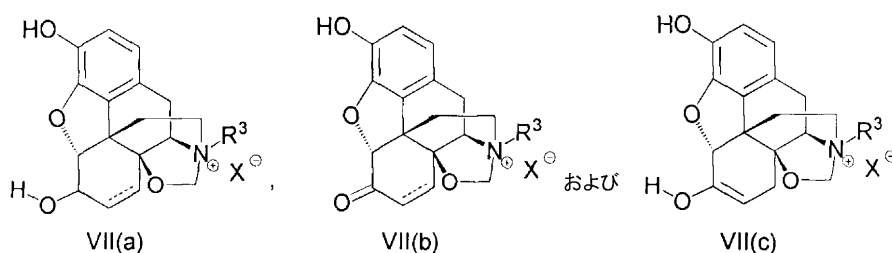
別の態様では、式VIIの化合物中の R^3 は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルより選択される。本出願のさらなる態様では、 R^3 はMe、Et、アリル、Ph、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルおよびシクロヘキシルメチルより選択される。

【0096】

本出願の別の態様では、式VIIの化合物中のXは OH^- 、 Br^- または Cl^- である。

【0097】

さらなる態様では、式VIIの化合物は式VII(a)、VII(b)およびVII(c)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物より選択される：



式中、

は単結合または二重結合を表し；

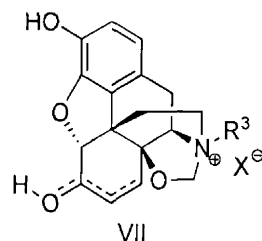
R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

Xは対アニオンであり；

R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【0098】

本出願はまた、式VIIIの化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む：



式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

R^4 および R^5 はH、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

$\equiv O$

が=Oを表す場合、 R^5 は存在せず；

PGは保護基であり；

R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【0099】

一態様では、式VIIIの化合物中の R^3 は $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルより選択される。本出願のさらなる態様では、 R^3 はMe、Et、アリル、Ph、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルおよびシクロヘキシルメチルより選択される。

10

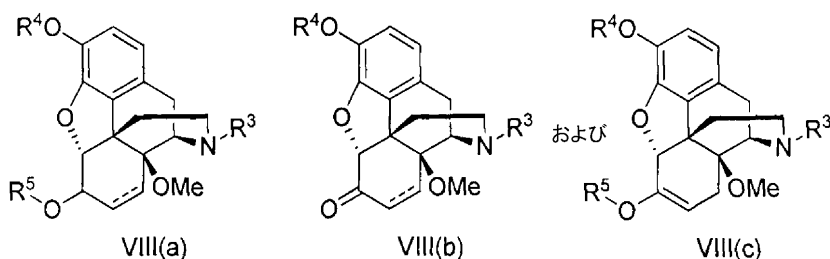
【0100】

本出願の一態様では、式VIIIの化合物中の R^4 および R^5 はH、 $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択される。本出願のさらなる態様では、 R^4 および R^5 はH、Me、Et、Ph、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびPGより独立して選択される。本出願の一態様では、PGはアセチルなどのアルキルアセテートである。

20

【0101】

さらなる態様では、式VIIIの化合物は式VIII(a)、VIII(b)およびVIII(c)の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物より選択される：



30

式中、

—

は単結合または二重結合を表し；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

R^4 および R^5 はH、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択され；

40

PGは保護基であり；

R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【0102】

以下の非限定的な実施例は本出願を例示するものである。

【実施例】

【0103】

実施例1

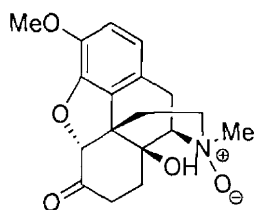
50

N-酸化の一般的手順

4℃に冷却したオキシコドン、オキシモルホンまたは3-O-Ac-オキシモルホン(1gスケール)のジクロロメタン(10mL)溶液にmCPBA(1当量、純度77%)を加えた。反応混合物を10分間攪拌した後、激しく攪拌されたジエチルエーテル(100mL)に滴下した。生成物の白色析出物を濾去してほぼ定量的な収率を得た。

【0104】

(a) オキシコドンN-オキシド



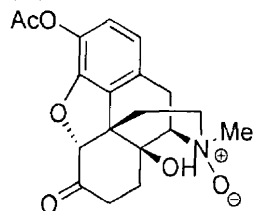
$R_F = 0.26$ (ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム 90:8:2);

$[\alpha]_D^{20} = -167.6$ (c 1, CHCl_3); mp = 220 °C (分解, Et_2O); IR

(KBr, cm^{-1}) ν 3426, 3018, 2997, 2956, 2932, 2862, 2832, 2312, 2243, 2160, 2133, 1900, 1723, 1632, 1606, 1533, 1499, 1461, 1436, 1342, 1312, 1256, 1160, 1017, 976, 933, 816; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.76 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.67 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 4.78 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 3.34 (s, 3H), 3.31-3.10 (m, 6H), 2.24 (ddd, 1H, $J=3.0, 3.0, 14.4$ Hz), 1.97 (ddd, 1H, $J=3.0, 4.8, 12.6$ Hz), 1.70 (dd, 1H, $J=3.3, 12.5$ Hz), 1.61 (ddd, 1H, $J=3.3, 12.9, 14.4$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 207.74, 145.32, 143.96, 129.28, 120.33, 120.08, 115.75, 89.93, 75.78, 72.23, 61.69, 59.54, 59.85, 49.94, 34.93, 32.89, 28.68, 25.80; MS (+EI) m/z (%) 332 (100), 314 (29); HRMS (+FAB) calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5$: 332.14980. Found 332.14636

【0105】

(b) 3-アセチル-オキシモルホンN-オキシド



オキシモルホン(600mg; 1.99mmol)をテトラヒドロフラン(8mL)に溶解させた。次に固体 K_2CO_3 (275mg; 1.99mmol) および無水酢酸(188 μL , 1.99mmol)を加え、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。TLC(95/5 ジクロロメタン:メタノール、二重展開)は微量の出発原料のみを示した。粗材料を単離なしで酸化プロトコールに供してN-オキシドを固体として得た。

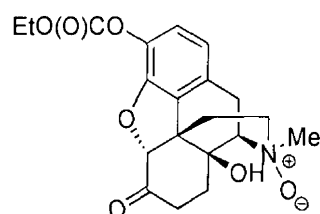
$[\alpha]_D^{20} = -189.33$ (c 1, CHCl_3);

mp = 160 °C (CHCl_3); IR (KBr, cm^{-1}) ν 3449, 2968, 2938, 1764, 1726, 1685, 1654, 1627, 1495, 1444, 1373, 1287, 1219, 1193, 1161, 1111, 1044, 931, 629; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 12.25 (bs, 1H), 6.91 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.72 (d, 1H, $J=8.1$ Hz), 4.80 (s, 1H), 3.60 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 3.36-3.03 (m, 9H), 2.31 (s, 3H), 2.23 (ddd, 1H, $J=3.0, 3.0, 14.7$ Hz), 1.96 (ddd, 1H, $J=3.0, 4.8, 12.6$ Hz), 1.71 (dd, 1H, $J=3.9, 11.4$ Hz), 1.58 (ddd, 1H, $J=3.6, 14.1, 14.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 206.97, 168.31, 148.23, 133.53, 129.93, 125.90, 124.10, 119.84, 90.15, 75.44, 72.14, 61.51, 59.49, 49.77, 34.84, 32.62, 28.94, 25.82, 20.74; MS (FAB+) m/z (%) 360 (100), 342 (20); HRMS (+FAB) calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_6$: 360.14471. Found 360.14441

10

【 0 1 0 6 】

(c) 3-エトキシカルボニル-オキシモルホンN-オキシド



20

オキシモルホン(100mg、0.33mmol)を酢酸エチル(1mL)に懸濁させ、クロロギ酸エチル(32 μL 、33mmol)を滴下した後、トリエチルアミン(46 μL 、33mmol)を加えた。反応混合物(白色懸濁液)を室温で1時間攪拌した。TLC分析(ジクロロメタン/メタノール/アンモニア(90:8:2))は生成物への本質的にクリーンな変換を示し($R_f = 0.70$)、これを単離なしで直ちに酸化プロトコールに供して標記化合物を固体として得た。 $R_F = 0.28$ (ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム90:8:2);

30

$[\alpha]_D^{20} = -50 \rightarrow -120$ (c 1, CH_2Cl_2) 動的回転; mp = 112-115 °C (*i*-PrOH);

IR (KBr, cm^{-1}) ν 3432, 3062, 2980, 2935, 2361, 2343, 1768, 1728, 1627, 1497, 1445, 1371, 1261, 1195, 1164, 1065, 1002, 931, 864, 738; ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.01 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.74 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 4.86 (s, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.69 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 3.38-3.35 (m, 5H), 3.27 (ddd, 1H, $J=4.2, 13.2, 13.2$ Hz), 3.22 (dd, 1H, $J=5.4, 19.86$ Hz), 3.16 (ddd, 1H, $J=4.8, 14.4, 14.4$ Hz), 3.13 (ddd, 1H, $J=4.2, 12.0, 12.0$ Hz), 2.26 (ddd, 1H, $J=3.0, 3.0, 14.4$ Hz), 2.02 (ddd, 1H, $J=3.0, 4.8, 13.2$ Hz), 1.74 (dd, 1H, $J=1.8, 13.2$ Hz), 1.61 (ddd, 1H, $J=3.0, 14.4, 14.4$ Hz), 1.39 (t, 3H, $J=7.2$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 206.65, 152.66, 148.14, 134.09, 130.15, 126.16, 123.83, 119.90, 90.26, 75.47, 72.22, 65.36, 61.54, 59.44, 49.75, 34.85, 32.56, 28.98, 25.86, 14.14; MS (+EI) m/z (%) 390 (100); HRMS (+EI) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_7$: 390.15528. Found 390.15495

40

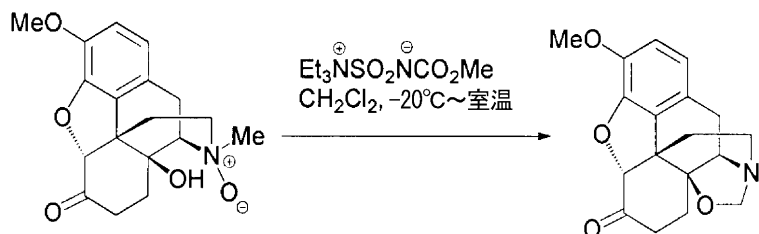
【 0 1 0 7 】

実施例2

(5aR,8aS,11aR,11bS)-2-メトキシ-5,5a,9,10-テトラヒドロ-6,11b-エタノ-7H-フロ[2',3'

50

,4',5':4,5]フェナントロ[9,8a-d]オキサゾール-11(11aH)-オン



オキシコドンN-オキシド(実施例1a、150mg; 0.45mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解させた。反応混合物をアセトン/ N_2 (液体)浴中で-20~-25°Cに冷却し、バージェス試薬(150mg; 0.63mmol)を固体として1回で加えた。反応混合物を5時間攪拌し、室温に昇温させた。-5°Cで反応混合物の色は無色から帯黄色に変化した。次に混合物をジクロロメタン(50mL)で希釈し、 $NaHCO_3$ (2x10mL)で洗浄した。水層をジクロロメタン(15mL)で再抽出し、一緒にした有機層を $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮して標記オキサゾリジン157mgを黄色固体として得た。化合物はシリカ上で安定で、低融点で吸湿性の固体であった。データは純度90%で収集した。

$R_F = 0.7$ (ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム 90:8:2);

$[\alpha]_D^{20} = -113.3$ (c 1, $CHCl_3$); IR (KBr, cm^{-1}) ν 2926, 2854, 1728, 1635,

1610, 1506, 1441, 1385, 1335, 1313, 1277, 1257, 1165, 1088, 1074, 1003,

951, 926, 895, 779; 1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 6.78 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.72

(d, 1H, $J=8.1$ Hz), 4.75 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 4.71 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 4.69 (s, 1H),

3.91 (s, 3H), 3.35 (d, 1H, $J=18.6$ Hz), 3.27 (d, 1H, $J=7.8$ Hz), 3.16 (dd, 1H,

$J=7.8, 18.6$ Hz), 2.92 (ddd, 1H, $J=4.8, 14.4, 14.4$ Hz), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.43

(ddd, 1H, $J=3.0, 3.0, 10.5$ Hz), 2.39 (m, 1H), 2.00 (ddd, 1H, $J=3.9, 3.9, 13.8$

Hz), 1.68 (ddd, 1H, $J=3.0, 3.0, 14.7$ Hz), 1.56 (m, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125

MHz) δ 207.15, 144.74, 142.86, 129.10, 123.20, 120.03, 115.19, 91.01, 86.49,

77.21, 64.10, 56.78, 52.58, 44.35, 37.14, 34.12, 30.56, 26.80; MS (+EI) m/z

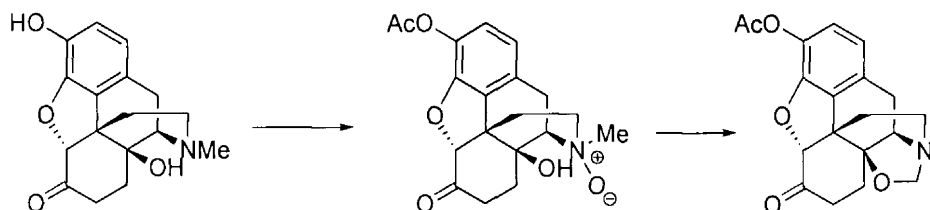
(%) 313 (100), 257 (8), 229 (8); HRMS (+EI) calcd for $C_{18}H_{19}NO_4$: 313.13141.

Found 313.13128

【0108】

実施例3

(5aR,8aS,11aR,11bS)-2-アセトキシ-5,5a,9,10-テトラヒドロ-6,11b-エタノ-7H-フロ[2',3',4',5':4,5]フェナントロ[9,8a-d]オキサゾール-11(11aH)-オン、ワンボットプロトコール



オキシモルホン(600mg; 1.99mmol)をテトラヒドロフラン(8mL)に溶解させた。次に固体 K_2CO_3 (275mg; 1.99mmol)および無水酢酸(188 μ L, 1.99mmol)を加え、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。TLC(95/5 ジクロロメタン:メタノール、二重展開)は微量の出発原料のみを示した。次に反応混合物を氷浴中で約4°Cに冷却し、mCPBA(446mg; 1.99mmol; 純度77%)のジクロロメタン(6mL)中冷(4°C)溶液を1分かけて滴下した。[mCPBA溶液は、mCPBA(77%)669mgをジクロロメタン(9mL)に溶解させ、 $MgSO_4$ (670mg)を加えることで調製した。混合

物を30分かけて数回攪拌し、氷浴中で4℃に冷却した]。1時間攪拌後、N-オキシドの白色析出物が形成され、反応混合物を-20℃に冷却した。次にジクロロメタン(7mL)中バージェス試薬(593mg、2.49mmol)を反応混合物中に-20℃で2分かけてカニューレ注入した。反応混合物を10℃に昇温(総反応時間3時間)させた後、酢酸エチル(100mL)で抽出し、NaHCO₃溶液(2x20mL)で洗浄した。一緒にした水層を酢酸エチル(2x20mL)で再抽出し、一緒にした有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して相当に純粋な(92~95%)材料636mg(93%)を得た。25℃から5~10℃までの温度レジームでのEtOH/i-PrOH 1:1混合物(2mL)からの生成物の結晶化によって生成物520mg(76%)を得た。1グラムスケールでの実験の反復によって78%の標記化合物を固体として得た。

$R_F = 0.7$ (ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム 90:8:2);

10

$[\alpha]_D^{20} = -84.1$ (c 1, CHCl₃); mp = 179-182 °C (*i*-PrOH); IR (KBr, cm⁻¹) v

2954, 2892, 2864, 2834, 1765, 1722, 1624, 1494, 1445, 1370, 1339, 1317, 1216, 1201, 1185, 1158, 1073, 1009, 958, 930, 889, 781; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 6.90 (d, 1H, *J*=8.2 Hz), 6.76 (d, 1H, *J*=8.4 Hz), 4.73 (d, 1H, *J*=6.0 Hz), 4.70 (d, 1H, *J*=6.0 Hz), 4.69 (s, 1H), 3.37 (d, 1H, *J*=19.2 Hz), 3.27 (d, 1H, *J*=7.8 Hz), 3.17 (dd, 1H, *J*=7.8, 19.2 Hz), 2.89 (ddd, 1H, *J*=4.8, 14.4, 14.4 Hz), 2.80 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 5H), 1.98 (ddd, 1H, *J*=3.3, 4.2, 13.8 Hz), 1.67 (ddd, 1H, *J*=3.1, 14.4, 14.4 Hz), 1.56 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 206.36, 168.57, 147.49, 132.45, 129.76, 128.65, 123.49, 119.97, 91.25, 86.53, 77.00, 63.95, 52.40, 44.23, 37.09, 34.09, 30.28, 27.13, 20.83; MS (+EI) *m/z* (%) 341 (8), 299 (100), 243 (7); HRMS (+EI) calcd for C₁₉H₁₉NO₅: 341.12632. Found 341.12606

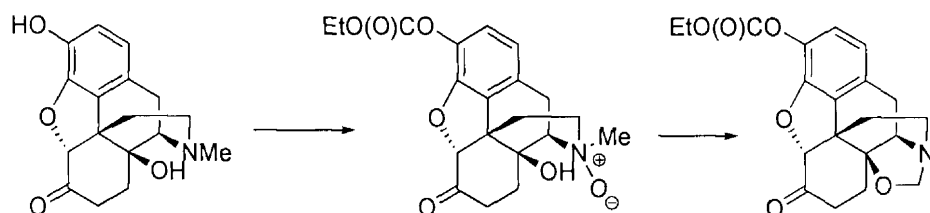
20

【0109】

実施例4

(5aR,8aS,11aR,11bS)-2-[(エトキシカルボニル)オキシ]-5,5a,9,10-テトラヒドロ-6,11b-エタノ-7H-フロ[2',3',4',5':4,5]フェナントロ[9,8a-d]オキサゾール-11(11aH)-オン、ワンポットプロトコール

30



オキシモルホン(100mg、0.33mmol)を酢酸エチル(1mL)に懸濁させ、クロロギ酸エチル(32 μL、33mmol)を滴下した後、トリエチルアミン(46 μL、33mmol)を加えた。反応混合物(白色懸濁液)を室温で1時間攪拌した。TLC分析(ジクロロメタン/メタノール/アンモニア(90:8:2))はエチルカーボネート保護オキシモルホンへの本質的にクリーンな変換を示した。

40

【0110】

次にカーボネートを含有する粗反応混合物を氷浴中で4℃に冷却し、mCPBA溶液[溶液は以下のように調製した: mCPBA(148mg、過酸化含有量77%、0.66mmol)を酢酸エチル(2mL)に溶解させ、MgSO₄(140mg)を加えた。溶液を30分乾燥させた後、4℃に冷却した]の1mLアリコートで滴下した。反応混合物を4℃で1時間攪拌した。TLC分析(ジクロロメタン/メタノール/アンモニア(90:8:2))はカーボネート保護生成物への本質的にクリーンな変換を示した($R_F = 0.28$)。次に反応混合物を-25℃に冷却し、バージェス試薬を固体として1回で

50

加えた。次に混合物を約2～3時間で室温に到達させ、その間に色は白色から黄色懸濁液に変化した。次に反応混合物を酢酸エチル(10mL)で希釈し、NaHCO₃(2x4mL)で洗浄し、水層を酢酸エチル(5mL)で再抽出した。一緒にした有機層をMgSO₄で乾燥させ、濃縮して粗オキサゾリジン(純度85～90%)125mgを収率約84%で低融点固体として得た。

$R_F = 0.70$ (ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム 90:8:2);

$[\alpha]_D^{20} = -64.19$ (c 1, CHCl₃); mp = 低融点固体; IR (KBr, cm⁻¹) v

3448, 2960, 2945, 2924, 2887, 1764, 1728, 1626, 1498, 1448, 1372, 1341, 1257, 1237, 1208, 1164, 1073, 1027, 931, 783; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 6.99 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.78 (d, 1H, J=7.8 Hz), 4.76 (d, 1H, J=6.0 Hz), 4.74 (s, 1H), 4.72 (d, 1H, J=5.4 Hz), 4.35-4.31 (m, 2H), 3.38 (d, 1H, J=18.6 Hz), 3.29 (d, 1H, J=8.4 Hz), 3.19 (dd, 1H, J=7.8, 19.2 Hz), 2.90 (ddd, 1H, J=4.8, 14.4, 14.4 Hz), 2.82 (bd, 2H, J=8.4 Hz), 2.42 (bd, 1H, J=13.2 Hz), 2.39 (m, 1H), 1.99 (ddd, 1H, J=~1.0, ~1.0, 13.8 Hz), 1.69 (ddd, 1H, J=~1.0, 13.2, 13.2 Hz), 1.58 (d, 1H, J=12.6 Hz), 1.39 (t, 3H, J=7.2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 206.19, 152.91, 147.38, 132.97, 130.00, 128.95, 123.15, 120.02, 91.35, 86.50, 65.15, 63.91, 52.37, 44.20, 37.07, 34.11, 30.23, 27.13, 14.16, 1.03; MS (+EI) m/z (%) 371 (13), 327 (14), 299 (100); HRMS (+EI) calcd for C₂₀H₂₁NO₆: 371.13689. Found 371.13697

10

20

【0111】

中間体(保護オキシモルホンおよび保護オキシモルホンN-オキシド)の分析試料を段階的に調製し、カラムクロマトグラフィーで精製した。実施例4からのオキサゾリジンの分析試料を保護オキシモルホンから調製した。N-酸化、およびバージェス試薬による処理を、2工程にて収率95%(純度95%)で行った。実施例4からの生成物の結晶化は、それが低融点吸湿性固体であることから不可能であった。

【0112】

オキシモルホンO-エチルカーボネート:

$R_F = 0.75$ (ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム 90:8:2);

$[\alpha]_D^{20} = -146.84$ (c 1, CH₂Cl₂); mp = 156-157 °C (*i*-PrOH); IR (KBr, cm⁻¹) v

¹) v 3433, 2982, 2936, 2907, 2870, 2811, 1755, 1727, 1627, 1498, 1447, 1373, 1348, 1321, 1197, 1165, 1032, 934, 782; ¹H NMR (CDCl₃, 600 MHz) δ 6.92 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.71 (d, 1H, J=7.8 Hz), 5.09 (bs, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.20 (d, 1H, J=18.6 Hz), 3.02 (ddd, 1H, J=4.8, 14.4, 14.4 Hz), 2.90 (d, 1H, J=6.0 Hz), 2.60 (dd, 1H, J=6.0, 18.6 Hz), 2.49 (dd, 1H, J=4.8, 12.0 Hz), 2.47 (m, 4H), 2.32 (ddd, 1H, J=3.0, 3.0, 14.4 Hz), 2.16 (ddd, 1H, J=4.2, 12.6, 12.6 Hz), 1.89 (ddd, 1H, J=3.0, 4.8, 13.2 Hz), 1.63 (ddd, 1H, J=3.0, 13.8, 13.8 Hz), 1.59 (dd, 1H, J=3.6, 13.2 Hz), 1.38 (t, 3H, J=7.2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz) δ 207.51, 152.89, 147.59, 133.08, 130.59, 130.22, 122.59, 119.43, 90.69, 70.20, 65.09, 64.40, 50.05, 45.06, 42.71, 36.02, 31.11, 30.56, 22.27, 14.15; MS (+EI) m/z (%) 373 (100), 329 (21), 301 (99), 244 (34), 216 (38); HRMS (+EI) calcd for C₂₀H₂₃NO₆: 373.15254. Found 373.15284

30

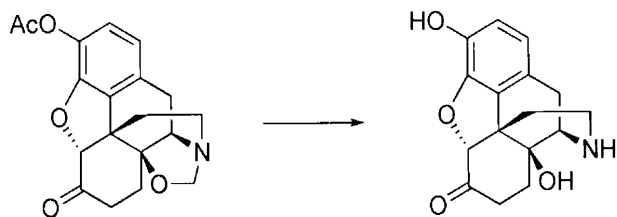
40

50

【0113】

実施例5

ノルオキシモルホン



【0114】

A. 酢酸緩衝液

実施例3からのオキサゾリジン(0.1g、0.29mmol)をAcOH/NH₃緩衝液(pH 9、10% w/w、1.5 mL)に懸濁させ、50℃で16時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、さらに2時間攪拌した。生成物の明褐色析出物を濾去し、乾燥させてノルオキシモルホン69mg(82%)を帯褐色固体として得た。融点300℃超(文献300℃超)^{xvi}。

【0115】

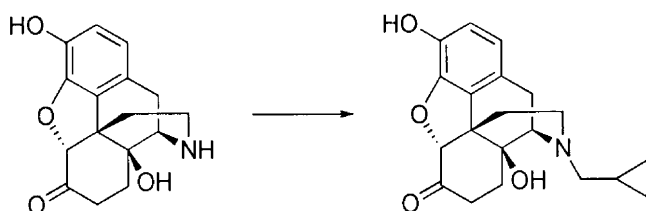
B. 炭酸アンモニウム緩衝液

実施例3からのオキサゾリジン(0.2g、0.57mmol)をNH₄HCO₃/NH₃緩衝液(pH 9、10% w/w、1mL)に懸濁させ、50℃で16時間加熱した。次に反応混合物を室温に冷却し、さらに2時間攪拌した。生成物の明褐色析出物を濾去し、乾燥させてノルオキシモルホン131mg(78%)を帯褐色固体として得た。融点300℃超。

【0116】

実施例6

ナルトレキソン



ノルオキシモルホン(実施例5、100mg; 0.348mmol)のN-メチル-2-ピロリドン(NMP)/H₂O混合物(10:1; 0.35mL)中懸濁液にシクロプロピルメチルブロミド(64mg; 0.479mmol)およびEt₃N(45 μl; 0.327mmol)を加えた。反応器をアルゴンで掃流し、反応混合物を70℃で2時間攪拌した。その時点でさらなるEt₃N(45 μl; 0.327mmol)を加え、混合物を70℃でさらに6時間攪拌した。次に反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン(15mL)で希釈し、飽和NaHCO₃(3x3mL)で洗浄した。水層をジクロロメタン(5mL)で再抽出し、一緒にした有機層をMgSO₄で乾燥させた。残渣のカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 4:1)によってナルトレキソン103mg(87%)を白色固体として得た。融点173~175℃(アセトン)、融点159~161℃(MeOH)、[文献融点174~176℃(アセトン)]^{xvii}、すべての点で文献記載の材料と同一^{xviii}。

R_f 0.42(酢酸エチル + 20% MeOH);

10

20

30

40

$[\alpha]_D^{20} = -207.00$ ($c=1$, CHCl_3); IR (CHCl_3) ν 3568, 3359, 3010, 2931, 2834, 1723, 1620, 1317, 1146, 1058, 943; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 6.74 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.82 (bs, 1H, OH), 4.74 (s, 1H), 3.21 (d, $J=5.9$ Hz, 1H), 3.11-3.03 (m, 2H), 2.72 (dd, $J=12.0, 4.8$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J=18.4, 6.0$ Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 3H), 2.34 (ddd, $J=14.5, 3.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.18 (ddd, $J=12.2, 3.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.66 (ddd, $J=14.2, 14.2, 3.3$ Hz, 1H), 1.59 (ddd, $J=12.8, 2.7$ Hz, 1H), 0.88 (m, 1H), 0.57 (m, 2H), 0.16 (m, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 210.02, 142.51, 138.80, 129.05, 124.25, 119.90, 117.91, 90.60, 70.32, 62.01, 59.21, 51.07, 43.60, 36.21, 31.36, 30.65, 22.62, 9.42, 4.02, 3.81; MS (+EI) m/z (%): 47 (15), 55 (41), 84 (100), 110 (12), 202 (5), 256 (12), 286 (7), 300 (15), 341 (64); HRMS calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ 341.1627, found 341.16320

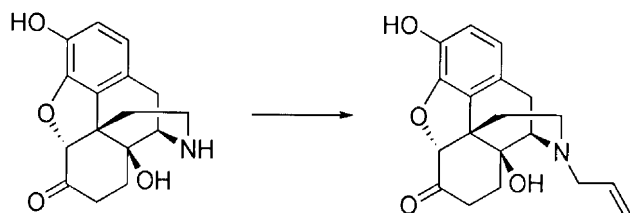
10

【0117】

実施例7

ナロキソン

20



ノルオキシモルホン(実施例5、100mg; 0.348mmol)のNMP/ H_2O 混合物(10:1; 0.35mL)中懸濁液に臭化アリル(56mg; 0.463mmol)および Et_3N (45 μl ; 0.327mmol)を加えた。反応器をアルゴンで掃流し、混合物を70℃で2時間攪拌した。その時点でさらなる Et_3N (45 μl ; 0.327mmol)を加え、混合物を70℃でさらに7.5時間攪拌した。次に反応混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン(15mL)で希釈し、飽和 NaHCO_3 (3x3mL)で洗浄した。水層をジクロロメタン(5mL)で再抽出し、一緒にした有機層を MgSO_4 で乾燥させた。残渣のカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 4:1)によってナロキソン96mg(84%)を白色固体として得た。融点: 181~182℃(酢酸エチル)、[文献融点173~175] $^{\text{xi}}$ 、[文献179.5℃(トルエン)] $^{\text{xx}}$ 、すべての点で文献記載の材料と同一 $^{\text{xxi}}$ 。

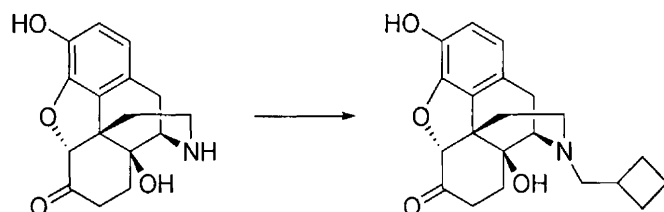
30

【0118】

実施例8

ナルブホン

40



ノルオキシモルホン(実施例5、220mg; 0.766mmol)、炭酸水素ナトリウム(77mg; 0.92mmol)、シクロブチルメチルブロミド(160mg; 1.07mmol)およびNMP(1mL)のスラリーを窒素雰囲気下90℃で19時間攪拌した。次に反応混合物を冷却し、水(10mL)で反応停止させた。pHを9に調整後、生成物をDCM(3x5mL)で抽出した。一緒にした有機層を水、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させた。カラムクロマトグラフィーによりナルブホン180mg(66%)を白色固体として得た。融点170~172℃(アセトン)、[文献173~174℃(クロロホルム)] $^{\text{xxi}}$; R_f 0.64(酢酸エチル + 20%メタノール);

50

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

180.44 ($c = 1.0$, MeOH); IR (CHCl₃) ν 3561, 3454, 2966, 2931, 2830, 1720, 1616, 1457, 1318, 1142, 1057, 944 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.64 (bs, 1H, OH), 4.72 (s, 1H), 3.11 (d, $J=18.4$ Hz, 1H), 3.04 (ddd, $J=14.4, 14.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.92 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 2.57 (m, 5H), 2.42 (ddd, $J=12.4, 12.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 2.20 (ddd, $J=12.0, 12.0, 2.2$ Hz, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.66 (ddd, $J=13.6, 13.6, 2.2$ Hz, 1H), 1.56 (d, $J=12.6$ Hz, 1H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 209.68, 143.45, 138.69, 129.02, 124.34, 119.87, 117.71, 90.58, 70.31, 62.74, 60.48, 50.93, 43.74, 36.18, 33.73, 31.32, 30.69, 27.00, 26.79, 22.96, 18.76; MS (FAB+) m/z (%): 41 (27), 69 (9), 98 (5), 300 (88), 355 (38), 356 (100); HRMS calcd for C₂₁H₂₆NO₄ 356.1856, found 356.18552

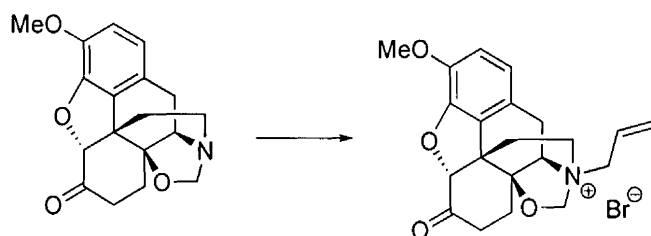
10

【 0 1 1 9 】

実施例9

20

(5aR,8aS,11aR,11bS)-6-アリル-2-メトキシ-11-オキソ-5,5a,9,10,11-ペンタヒドロ-6,11b-エタノ-7H-フロ[2',3',4',5':4,5]フェナントロ[9,8a-d]オキサゾール-6-イウムブロミド



30

実施例2からの化合物(20mg; 0.064mmol)をニトロメタン(0.5mL)に溶解させ、臭化アリル(77mg; 0.63mmol)を加えた。反応混合物を85℃に加熱し、16時間攪拌した後、室温に冷却した。析出した固体を濾過し、減圧乾燥させて本質的に純粋な第四級塩(22mg、80%)を得た。

$R_f = 0.10 \sim 0.15$ (ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム 90:8:2);

$[\alpha]_D^{20} = -108.4$ (c 1, MeOH); IR (KBr, cm^{-1}) ν 3416, 2960, 2933, 2839, 1729, 1638, 1615, 1508, 1446, 1331, 1319, 1278, 1194, 1165, 1112, 1087, 1061, 1007, 948, 916, 801; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 6.97 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.89 (d, 1H, $J=8.4$ Hz), 6.09 (m, 1H), 5.83 (d, 1H, $J=15.6$ Hz), 5.78 (d, 1H, $J=9.3$ Hz), 5.50 (d, 1H, $J=5.1$ Hz), 5.24 (dd, 1H, $J=2.1, 5.1$ Hz), 5.12 (s, 1H), 4.41 (dd, 1H, $J=7.5, 13.2$ Hz), 4.33 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 4.17 (dd, 1H, $J=7.2, 13.2$ Hz), 3.93 (s, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.40 (dddd, 1H, $J=3.3, 3.3, 7.2, 21.3$ Hz), 3.24 (ddd, 1H, $J=2.1, 4.8, 15.0$ Hz), 2.99 (ddd, 1H, $J=4.2, 14.1, 14.1$ Hz), 2.77 (ddd, 1H, $J=5.7, 14.4, 14.4$ Hz), 2.39-2.30 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.78 (ddd, 1H, $J=3.9, 15.6, 15.6$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): 主要回転異性体 δ 205.7, 144.8, 143.5, 128.5, 126.9, 124.0, 120.6, 120.3, 117.1, 89.4, 87.9, 83.7, 70.3, 60.6, 56.3, 51.7, 50.5, 34.4, 30.8, 29.4, 22.5; MS (FAB+) m/z (%) 354 (100); HRMS (FAB+) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_4$: 354.17053. Found 354.17047

10

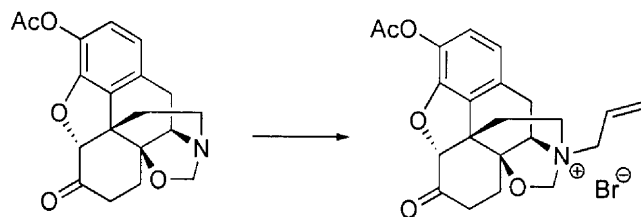
注: 600MHz/150MHz NMRでの炭素信号は回転異性体を示す。

20

【0120】

実施例10

(5aR, 8aS, 11aR, 11bS)-2-アセトキシ-6-アリル-11-オキソ-5,5a,9,10,11-ペンタヒドロ-6,11b-エタノ-7H-フロ[2',3',4',5':4,5]フェナントロ[9,8a-d]オキサゾール-6-イウムブロミド



30

実施例3の化合物(25.5mg、0.075mmol)をニトロメタン0.3mL中臭化アリル3当量(19.0 μL 、0.224mmol)と共に攪拌した。2時間攪拌後、溶媒を蒸発させて標記化合物36mgを本質的に定量的な収率で得た。

$R_F = 0.2$ (ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム 90:8:2);

$[\alpha]_D^{20} = -88$ to -92 (c 1, MeOH); IR (KBr) ν 3448, 2931, 1761, 1731, 1554, 1448, 1198 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.06 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.21-6.06 (m, 1H), 5.87 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 5.78 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 5.55 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 5.31 (dd, 1H, $J = 2.1, 5.4$ Hz), 5.20 (s, 1H), 4.54-4.46 (m, 2H), 4.29 (dd, 1H, $J = 7.2, 13.2$ Hz), 3.90 (d, 1H, $J = 20.7$ Hz), 3.80 (dd, 1H, $J = 5.4, 13.2$ Hz), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.27 (dddd, $J = 1.4, 4.4, 6.0, 12.7$ Hz), 2.98 (ddd, 1H, $J = 4.2, 14.1, 14.1$ Hz), 2.81 (ddd, 1H, $J = 5.7, 13.5, 13.8$ Hz), 2.39-2.30 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.79 (ddd, 1H, $J = 3.3, 14.4, 14.4$ Hz) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, MeOD) δ 205.4, 168.8, 147.7, 132.9, 128.7, 127.6, 126.4, 124.6, 124.1, 120.6, 89.9, 87.9, 83.5, 70.1, 60.6, 51.5, 50.5, 34.5, 30.8, 29.2, 23.0, 19.2 ppm; MS (FAB+) m/z %: 414 ($\text{M}+\text{CH}_3\text{OH}$) (100), 382 (M^+) (83), 352 (13), 310 (7), 185 (6), 77 (7), 43 (11). HRMS Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{NO}_5$: 382.16545 found: 382.16100

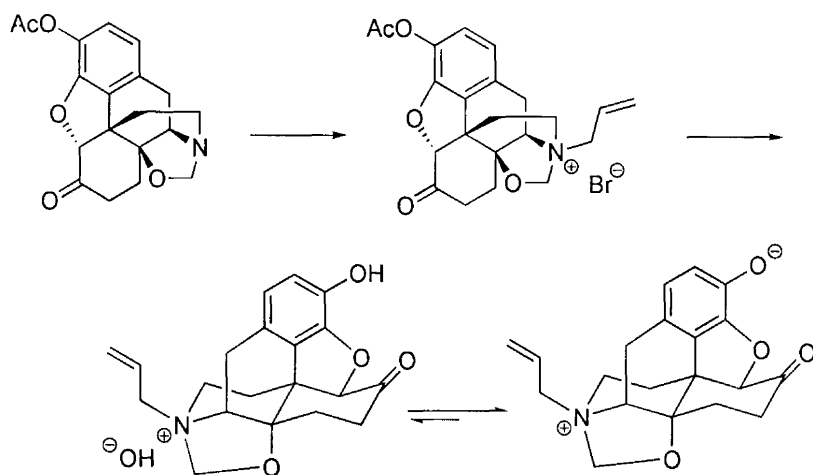
10

【 0 1 2 1 】

20

実施例11

(5aR,8aS,11aR,11bS)-6-アリル-2-ヒドロキシ-11-オキソ-5,5a,9,10,11-ペンタヒドロ-6,11b-エタノ-7H-フロ[2',3',4',5':4,5]フェナントロ[9,8a-d]オキサゾール-6-イウムヒドロキシド



30

実施例3の化合物(60mg、0.176mmol)をニトロメタン(0.6mL)に溶解させ、臭化アリル(0.15mL、1.759mmol)を混合物に加えた。溶液を室温で2時間攪拌し、その時点でTLC(DCM/MeOH/ NH_4OH 90/9/1)は生成物の形成のみを示した。析出物はその時点で観察されず、混合物を終夜攪拌した。12時間後のTLCは前日のそれと同一であった。溶媒をアルゴン気流下で蒸発させ、粗材料のNMRを得た。NMRは10%の「溶媒和」生成物を示した。化合物を CD_3OD 中に数時間放置した後、「裸」生成物対「溶媒和」生成物の比が変化する(40%、600MHzでのNMRを参照)。 CD_3OD を蒸発させ、混合物を飽和 NaHCO_3 溶液(0.3mL)中で攪拌し、濃縮乾固後、残渣をDCM/MeOH/ H_2O (5/1/0.06)中、シリカゲル(7mL)上でのクロマトグラフィーで精製して標記化合物(双性イオンとしての)52mg(83%)を得た。

40

$R_F = 0.1$ (ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム 90:8:2);

$[\alpha]_D^{20} = -106.971$ (c 2, MeOH); IR (KBr) ν 3422, 3258, 2969, 1728, 1627, 1504, 1464, 1319, 1087, 920 cm^{-1} ; ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 6.80 (s, 2H), 6.15-6.04 (m, 1H), 5.83 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 5.78 (d, 1H, $J = 9.9$ Hz), 5.50 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 5.25 (dd, 1H, $J = 2.4, 5.4$ Hz), 5.10 (s, 1H), 4.42 (dd, 1H, $J = 7.5, 13.2$ Hz), 4.34 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 4.19 (dd, 1H, $J = 6.9, 13.2$ Hz), 3.78-6.68 (m, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.34-3.22 (m, 1H), 3.00 (ddd 1H, $J = 4.8, 14.1, 14.1$ Hz), 2.77 (ddd, 1H, $J = 6.0, 13.5, 13.5$ Hz), 2.40-2.29 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.79 (ddd, 1H, $J = 3.3, 15.6, 15.6$ Hz) ppm; ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 206.6, 143.5, 140.3, 128.6, 126.6, 124.1, 120.6, 119.2, 118.8, 89.3, 87.9, 83.8, 70.4, 60.6, 51.7, 50.7, 34.5, 30.8, 29.4, 22.6 ppm; MS (FAB+) m/z %: 340 (M^+) (13), 176 (16), 149 (27), 136 (21), 95 (24), 83 (32), 69 (70), 55 (68), 43 (100). HRMS Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4$: 340.15488 found: 340.15459

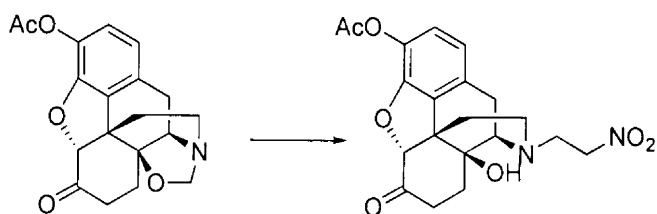
10

【 0 1 2 2 】

実施例12

3-アセトキシ-17-(2-ニトロエチル)-ノルオキシモルホン

20



実施例3の化合物(59mg、0.173mmol)をニトロメタン(0.6mL)に溶解させ、シクロプロピルメチルプロミド(50.0 μL 、0.519mmol)を混合物に加えた。溶液を室温で7時間攪拌し、その時点でTLC分析(DCM/MeOH/ NH_4OH 90/9/1)は進行を示さず、混合物を50℃で終夜加熱した。この時点の後、TLC分析は微量の出発原料を示し、さらなるシクロプロピルメチルプロミド(50.0 μL 、0.519mmol、3当量)を加えた。室温で6時間攪拌後、溶媒をアルゴン気流下で蒸発させた。DCM/MeOH 100/1から25/1の勾配溶離での残渣のクロマトグラフィー(シリカゲル6mL)により、生成物として標記化合物27mg(38%)を無色ガラス状材料として、化合物の分離不可能な混合物(14mg)以外に得た。MeOHでのトリチュレーション後、標記化合物を白色結晶性固体として得た。

30

$R_F = 0.9$ (ジクロロメタン/メタノール/水酸化アンモニウム 90:8:2); 融点 = 145~174℃、褐色になる(MeOH);

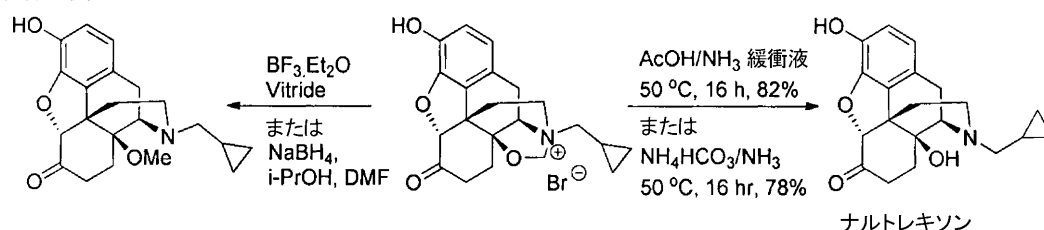
$[\alpha]_D^{20} = -148.46$ (c 1, CHCl₃); IR (KBr) ν 3427, 2931, 2837, 1767, 1728, 1554, 1443, 1370, 1214, 1187 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.71 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 4.69 (s, 1H), 4.62-4.47 (m, 2H), 3.27 (ddd, 1H, $J = 4.8, 8.1, 14.4$ Hz), 3.11 (d, 1H, $J = 18.9$ Hz), 3.07 (dd, 1H, $J = 4.2, 10.2$ Hz), 3.01 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 2.99 (dd, 1H, $J = 5.1, 12.9$ Hz), 2.77 (dd, 1H, $J = 5.7, 18.6$ Hz), 2.66-2.59 (m, 1H), 2.42-2.26 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.90 (ddd, 1H, $J = 3.0, 5.1, 13.2$ Hz), 1.67-1.55 (m, 2H) ppm; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 207.4, 168.5, 147.8, 132.8, 129.8, 129.6, 123.2, 119.4, 90.4, 73.7, 70.1, 70.0, 63.9, 51.9, 50.2, 43.4, 35.9, 31.0, 30.3, 24.7, 20.8 ppm; MS (FAB+) m/z %: 403 (M+H⁺) (100), 402 (M⁺) (21), 385 (14), 360 (45), 342 (17), 300 (6), 214 (15), 187 (7), 129 (7), 84 (7), 56 (14), 43 (19). HRMS Calc'd for C₂₀H₂₃N₂O₇: 403.15053 found: 403.15129

10

【 0 1 2 3 】

実施例13

20



予備実験において、上記第四級塩の還元を、ルイス酸によるC-14酸素の活性化を含む種々の条件下で試みた。上記スキームに示すようにC-14メチルエーテルを得た。酸緩衝液条件または塩基性条件下での化合物の加水分解によってナルトレキソンを得た。

【 0 1 2 4 】

30

好ましい例であると本出願において考えられるものを参照して本出願を説明してきたが、開示される例に本出願が限定されないと理解すべきである。逆に、本出願は、添付の特許請求の範囲の真意および範囲内に含まれる様々な修正および等価な構成を包含するように意図されている。

【 0 1 2 5 】

すべての刊行物、特許および特許出願は、個々の刊行物、特許または特許出願が参照によりその全体が組み入れられるように具体的かつ個々に指示される場合と同程度に、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。本出願におけるある用語が、参照により本明細書に組み入れられるある文献において異なって定義されることがわかる場合、本明細書に示される定義がその用語の定義としての役割を果たすものとする。

40

【 0 1 2 6 】

本明細書において言及される文献の完全な引用

- ⁱ von Braun, J.; *Chem. Ber.*, **1900**, 33, 1438.
- ⁱⁱ Cooley, J.H.; Evain, E.J.; *Synthesis* **1989**, 1.
- ⁱⁱⁱ Olofson, R. A.; Martz, J. T.; Senet, J.-P.; Piteau, M.; Malfroot, T. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2081.
- ^{iv} (a) K. M. Madyastha, *Proc. Indian Acad. Sci.* **1994**, 106, 1203; (b) K. M. Madyastha, G. V. B. Reddy, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 911.
- ^v Chaudhary, V.; Leisch, H.; Moudra, A.; Allen, B.; De Luca, V.; Cox, D. P.; Hudlicky, T. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2009**, 74, 1179-1193. 10
- ^{vi} (a) G. Kok, T. D. Asten, P. J. Scammells, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 283; (b) Z. Dong, P. J. Scammells, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9881.
- ^{vii} Smith, C.; Purcell, S.; Waddell, L.; Hayes, N.; Ritchie, J.; WO 2005/028483.
- ^{viii} Rinner, U.; Adams, D. R.; dos Santos, M. L.; Hudlicky, T. *Synlett* **2003**, 1247-1252.
- ^{ix} (a) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Nalbandian, A. Z.; Longbottom, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6234; (b) Nicolaou, K. C.; Huang, X.; Snyder, S. A.; Rao, P. B.; Bella, M.; Reddy, M. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 834; (c) Nicolaou, K. C.; Longbottom, D. A.; Snyder, S. A.; Nalbandian, A. Z.; Huang, X. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 3866. 20
- ^x Banfield, S. C.; Omori, A. T.; Leisch, H.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4989-4992.
- ^{xi} (a) For a recent summary of new applications of the Burgess reagent see: Leisch, H.; Sullivan, B.; Fonovic, B.; Dudding, T.; Hudlicky, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2806-2819; Reviews of applications of the Burgess reagent: (b) Santra, S. *Synlett* **2009**, 852; (c) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Longbottom, D. A.; Nalbandian, A. Z.; Huang, X. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5581; (d) Khapli, S.; Dey, S.; Mal, D. *J. Ind. Inst. Sci.* **2001**, 81, 461; (e) Burckhardt, S. *Synlett* **2000**, 559; (f) Lamberth, C. *J. Prakt. Chem.* **2000**, 342, 518; (g) Taibe, P.; 30

Mobashery, S. in *Encyclopedia of Reagents in Organic Synthesis*, vol. 5, Paquette, L. A., Ed., Wiley, Chichester, 1995, p. 3345.

^{xii} Metcalf, T. A.; Simionescu, R.; Hudlicky, T. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3447-3450.

^{xiii} Leisch, H.; Saxon, R.; Sullivan, B.; Hudlicky, T. *Synlett* **2006**, 445–449.

^{xiv} Use of the Burgess reagent in natural product synthesis: a) **cedrene**: Rigby, J. H.; Kirova-Snover, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8153; b) **narciclasine**: Rigby, J. H.; Mateo, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12655; c) **taxol**: Holton, R. A.; Kim, H. B.; Sonoza, C.; Liang, F.; Biediger, R. J.; Boatman, P. D.; Shindo, M.; Smith, C. C.; Kim, S.; Nadizadeh, H.; Suzuki, Y.; Tao, C.; Vu, P.; Tang, S.; Zhang, P.; Murthi, K. K.; Gentile, L. N.; Liu, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1599; d) **efrotomycin**: Dolle, R. E.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1691; e) **pravastatin**: Daniewski, A. R.; Wovkulich, P. M.; Uskokovic, M. R. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7133; f) **balanol**: Sullivan, B.; Gilmet, J.; Leisch, H.; Hudlicky, T. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 346–350.

10

20

^{xv} Edward M. Burgess, Harold R. Penton Jr., and E. A. Taylor. "Thermal reactions of alkyl N-carbomethoxysulfamate esters". *J. Org. Chem.* **1973**, 38(1):26–31.

^{xvi} Olofson, R. A.; Schnur, R. C.; Bunes, L.; Pepe, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1567.

^{xvii} (a) Pillai, O.; Hamad, M.O.; Crooks, P.A.; Stinchcomb, A.L. *Pharm. Res.*, **2004**, 21, 1146; (b) Hamad, M.O.; Kiptoo, P.K.; Stinchcomb, A.L.; Crooks, P.A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 7051.

30

^{xviii} Naltrexone mp reference: Olofson et al. US Pat. No. 4,141,897 (1976).

^{xix} Ukrainets, I.V.; Tkach, A.A.; Gorokhova, O.V.; Turov, A.V.; Linsky, I.V.; in *Chemistry of Heterocyclic Compounds* (New York, NY, United States), 2009, vol. 45, #4, p. 405.

^{xx} Andre, J.; Dormoy, J.; Haymes, A. *Synth. Comm.*, **1992**, 22, 2313.

40

^{xxi} (a) Lewenstein et al. US Pat. No. 3,254,088 (1966); (b) Sankyo, Belg. Pat. No. 615,009 (1962).

^{xxii} Research Corp. Patent: US 4,161,597, 1979; *Chem. Abstr.* vol. 92, #22671.

【手続補正書】

【提出日】平成28年8月17日(2016.8.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

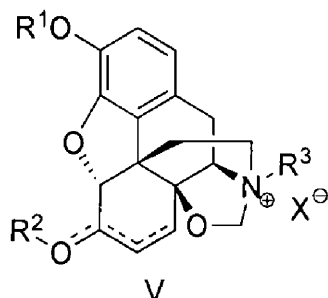
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式Vの化合物、またはその塩もしくは溶媒和物：



式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R¹およびR²はC₁～₁₀アルキル、C₆～₁₀アリール、C₃～₁₀シクロアルキル、C₁～₁₀アルキレンC₆～₁₀アリール、C₁～₁₀アルキレンC₃～₁₀シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

==O

が=Oを表す場合、R²は存在せず；

PGは保護基であり；

R³はC₃～₁₀シクロアルキル、C₃～₁₀シクロアルケニル、C₁～₁₀アルキル、C₂～₁₀アルケニル、C₆～₁₀アリール、C₁～₁₀アルキレンC₆～₁₀アリールおよびC₁～₁₀アルキレンC₃～₁₀シクロアルキルより選択され；

Xは対アニオンであり、かつ

R¹、R²およびR³中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/またはR¹、R²およびR³中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【請求項 2】

R¹およびR²がC₁～₆アルキル、フェニル、ナフチル、インダニル、C₃～₆シクロアルキル、C₁～₆アルキレンC₆～₁₀アリール、C₁～₆アルキレンC₃～₆シクロアルキルおよびPGより独立して選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項 3】

R¹およびR²がMe、Et、Ph、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびPGより独立して選択される、請求項2記載の化合物。

【請求項 4】

PGがアルキルアセテートである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 5】

PGがアセチルである、請求項4記載の化合物。

【請求項 6】

R³がC₁～₆アルキル、C₂～₆アルケニル、フェニル、ナフチル、インダニル、C₃～₆シクロアルキル、C₃～₆シクロアルケニル、C₁～₆アルキレンC₆～₁₀アリールおよびC₁～₆アルキレンC₃～₆シクロアルキルより選択される、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7】

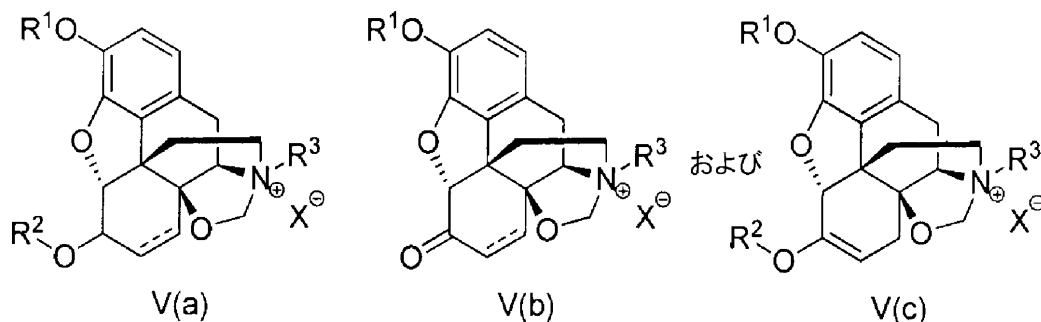
R³がMe、Et、アリル、Ph、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルおよびシクロヘキシルメチルより選択される、請求項6記載の化合物。

【請求項 8】

Xが OH^- 、 Br^- または Cl^- である、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 9】

以下の式V(a)、V(b)およびV(c)の化合物より選択される、請求項1記載の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物：



式中、



は単結合または二重結合を表し；かつ

R^1 および R^2 は $\text{C}_1 \sim 10$ アルキル、 $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、 $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim 10$ アルキレン $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、 $\text{C}_1 \sim 10$ アルキレン $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択され、かつPGは保護基であり；

R^3 は $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $\text{C}_1 \sim 10$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 10$ アルケニル、 $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、 $\text{C}_1 \sim 10$ アルキレン $\text{C}_6 \sim 10$ アリールおよび $\text{C}_1 \sim 10$ アルキレン $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

Xは対アニオンであり、かつ

R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

【請求項 10】

R^1 および R^2 が $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキレン $\text{C}_6 \sim 10$ アリール、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキレン $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択される、請求項9記載の化合物。

【請求項 11】

R^1 および R^2 がMe、Et、Ph、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびPGより独立して選択される、請求項10記載の化合物。

【請求項 12】

PGがアルキルアセテートである、請求項9～11のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 13】

PGがアセチルである、請求項12記載の化合物。

【請求項 14】

R^3 が $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキレン $\text{C}_6 \sim 10$ アリールおよび $\text{C}_1 \sim 6$ アルキレン $\text{C}_3 \sim 6$ シクロアルキルより選択される、請求項9～13のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 15】

Xが OH^- 、 Br^- または Cl^- である、請求項9～14のいずれか一項記載の化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

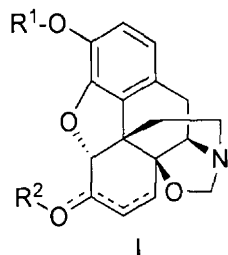
【補正の内容】

【0017】

以下に、本発明の基本的な諸特徴および種々の態様を列挙する。

[1]

以下の式Iの化合物の調製のための方法であって：



式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

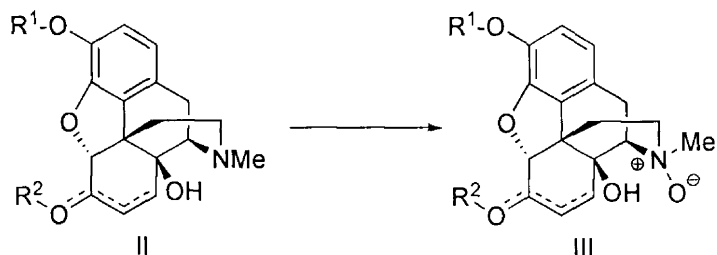
R¹およびR²はC₁~₁₀アルキル、C₆~₁₀アリール、C₃~₁₀シクロアルキル、C₁~₁₀アルキレンC₆~₁₀アリール、C₁~₁₀アルキレンC₃~₁₀シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

≡O

が=Oを表す場合、R²は存在せず；かつ

PGは保護基であり、

(a) 式IIIの化合物を与える条件下で以下の式IIの化合物と酸化剤とを反応させる工程：



式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R¹およびR²はC₁~₁₀アルキル、C₆~₁₀アリール、C₃~₁₀シクロアルキル、C₁~₁₀アルキレンC₆~₁₀アリール、C₁~₁₀アルキレンC₃~₁₀シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

≡O

が=Oを表す場合、R²は存在せず；かつ

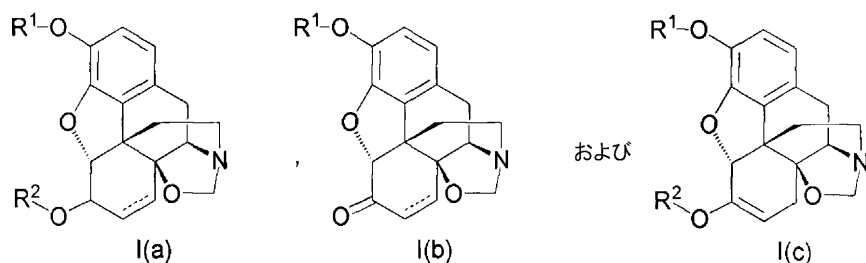
PGは保護基である；ならびに

(b) 式Iの化合物を与える条件下で式IIIの化合物と脱水環化試薬とを反応させる工程を含み、

式I、IIおよびIIIの化合物において、R¹およびR²中の1個もしくは複数の利用可能な水素がFで置き換えられてもよく、かつ/またはR¹およびR²中の1個もしくは複数の利用可能な原子が同位体標識で置き換えられてもよい、方法。

[2]

式Iの化合物が以下の式I(a)、I(b)およびI(c)の化合物より選択される、[1]記載の方法：



式中、

は単結合または二重結合を表し；

R^1 および R^2 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択され、かつPGは保護基であり；

R^1 および R^2 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^1 および R^2 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

[3]

R^1 および R^2 が $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択される、[1] または [2] 記載の方法。

[4]

R^1 および R^2 がMe、Et、Ph、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびPGより独立して選択される、[3] 記載の方法。

[5]

酸化剤が過酸化物または過酸である、[1] ～ [4] のいずれか一項記載の方法。

[6]

酸化剤がm-クロロ過安息香酸(mCPBA)である、[5] 記載の方法。

[7]

脱水環化試薬がバージェス試薬、TsCl、 CrO_3 、DCC、XtalFluor(商標)およびカルボニルジイミダゾール、好ましくはバージェス試薬より選択される、[1] ～ [6] のいずれか一項記載の方法。

[8]

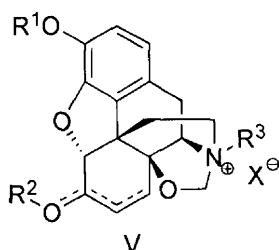
バージェス試薬を使用して式IIIの化合物から式Iの化合物を与える条件が、式IIIの化合物から式Iの化合物への変換が十分な程度に進行する時間にわたる、不活性有機溶媒または有機溶媒混合物中での、約 $-50^\circ C$ ～約 $50^\circ C$ の温度を含む、[7] 記載の方法。

[9]

バージェス試薬および式IIIの化合物が約1.5:1～約1:1のモル比で使用される、[8] 記載の方法。

[1 0]

以下の式Vの化合物を調製するための方法であって：



式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^1 および R^2 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

--O

が=Oを表す場合、 R^2 は存在せず；

PGは保護基であり；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；かつ

Xは対アニオンであり、

式Vの化合物を与える条件下で [1] ~ [4] のいずれか一項に記載の式Iの化合物と以下の式VIのアルキル化試薬とを反応させる工程を含み：

R^3 -LG VI

式中、 R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され、かつLGは脱離基であり；

式I、VおよびVIの化合物において、 R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素がFで置き換えられてもよく、かつ/または R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子が同位体標識で置き換えられてもよい、方法。

[1 1]

R^3 が $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルより選択される、[10] 記載の方法。

[1 2]

R^3 がMe、Et、アリル、Ph、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルおよびシクロヘキシルメチルより選択される、[11] 記載の方法。

[1 3]

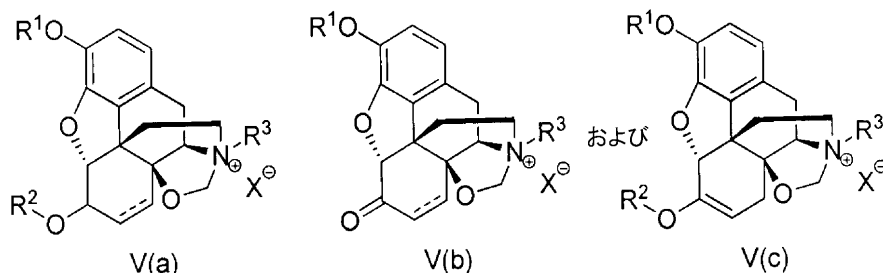
LGがハロ、Ms、Ts、Ns、Tfおよび $C_1 \sim 6$ アシルより選択される、[10] ~ [12] のいずれか一項記載の方法。

[1 4]

XがLGのアニオンである、[10] ~ [13] のいずれか一項記載の方法。

[1 5]

式Vの化合物が以下の式V(a)、V(b)およびV(c)の化合物より選択される、[10] ~ [14] のいずれか一項記載の方法：



式中、

は単結合または二重結合を表し;かつ

R^1 および R^2 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン
 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択され、かつPGは保護基であり;

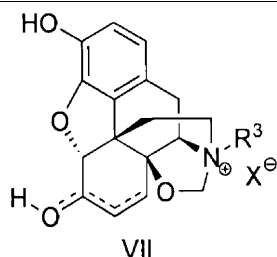
R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され;

Xは対アニオンであり、かつ

R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

[1 6]

以下の式VIIの化合物を調製するための方法であって:



式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず、

=O

が=Oを表す場合、Hは存在せず;

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され;

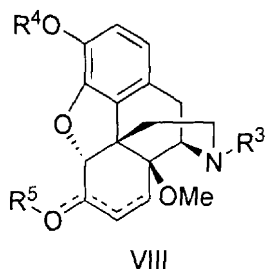
Xは対アニオンであり;かつ

R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよく、

R^1 および/または R^2 がPGである [10] ~ [15] のいずれか一項に記載の式Vの化合物を脱保護する工程を含む、方法。

[1 7]

以下の式VIIIの化合物を調製するための方法であって:



式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず;

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル

ル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され;

R^4 および R^5 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

---O

が=Oを表す場合、 R^5 は存在せず、あるいは、

式Vの化合物中で、 R^1 および R^2 が、還元条件下で除去されるPGである場合、 R^4 および R^5 はHであり;

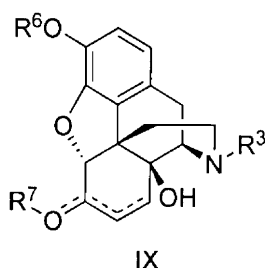
PGは、還元条件下で除去されない保護基であり、かつ

R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよく、

[10] ~ [15] のいずれか一項に記載の式Vの化合物を還元条件下で処理する工程を含む、方法。

[1 8]

以下の式IXの化合物を調製するための方法であって:



式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず;

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され;

R^6 および R^7 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

---O

が=Oを表す場合、 R^7 は存在せず、あるいは、

式Vの化合物中で、 R^1 および R^2 が、加水分解条件下で除去されるPGである場合、 R^6 および R^7 はHであり;

PGは、加水分解条件下で除去されない保護基であり、かつ

R^3 、 R^6 および R^7 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 、 R^6 および R^7 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよく、

[10] ~ [15] のいずれか一項に記載の式Vの化合物を加水分解条件下で処理する工程を含む、方法。

[1 9]

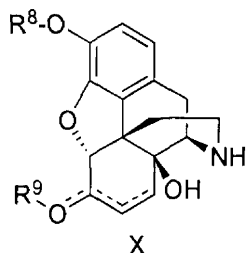
式VIIIの化合物を与える還元条件が、式Vの化合物から式VIIIの化合物への変換が十分な程度に進行する時間および温度にて、場合によってはルイス酸の存在下で、式Vの化合物を金属水素化物還元剤などの好適な還元剤で処理することを含む、[17] 記載の方法。

[2 0]

式IXの化合物を与える加水分解条件が、式Vの化合物から式IXの化合物への変換が十分な程度に進行する時間および温度にて、式Vの化合物を好適な酸性(例えば酢酸/アンモニア緩衝液)または塩基性(例えば炭酸水素アンモニウム/アンモニア)条件下で処理することを含む、[18]記載の方法。

[2 1]

以下の式Xの化合物を調製するための方法であって：



式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^8 および R^9 は $C_{1\sim10}$ アルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim10}$ アルキレン、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $C_{1\sim10}$ アルキレン、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

---O

が=Oを表す場合、 R^9 は存在せず；あるいは、

式Iの化合物中で、 R^1 および R^2 が、加水分解条件下で除去されるPGである場合、 R^8 および R^9 はHであり；かつ

PGは保護基であり、

ここで、式Xの化合物において、 R^8 および R^9 中の1個もしくは複数の利用可能な水素がFで置き換えられてもよく、かつ/または R^8 および R^9 中の1個もしくは複数の利用可能な原子が同位体標識で置き換えられてもよく、

[1]～[9]のいずれか一項に記載の式Iの化合物を酸性条件下または塩基性条件下のいずれかで処理する工程を含む、方法。

[2 2]

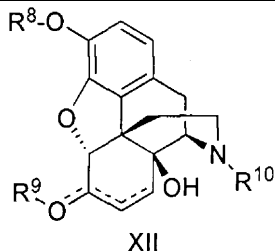
式Iの化合物中のPGが、式Iの化合物を式Xの化合物に加水分解する条件下で除去される保護基である、[21]記載の方法。

[2 3]

PGが、式Iの化合物を式Xの化合物に加水分解する条件下で除去されない保護基であり、式Xの化合物の調製後の別個の工程において除去されてもよい、[21]記載の方法。

[2 4]

以下の式XIIの化合物を調製するための方法であって：



式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^8 および R^9 はH、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

$\equiv O$

が=Oを表す場合、 R^9 は存在せず；

PGは保護基であり；

R^{10} は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；かつ

R^8 、 R^9 および R^{10} 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^8 、 R^9 および R^{10} 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよく、

LG^1 が脱離基であり、かつ R^{10} が $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択される式 $R^{10}-LG^1$ (XI)の化合物との、アルキル化条件下での反応によって、[21]～[23]のいずれか一項に記載の式Xの化合物のN-17を選択的にアルキル化する工程

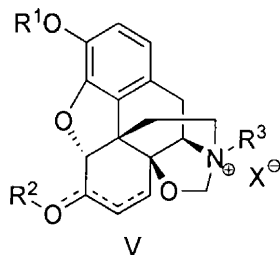
を含む、方法。

[2 5]

式XIIの化合物中の R^8 および/または R^9 がPGであり、かつ式XIIの化合物を、PGを除去する条件下でさらに処理することで、 R^8 および/または R^9 がHである式XIIの対応する化合物が得られる、[24]記載の方法。

[2 6]

以下の式Vの化合物、またはその塩もしくは溶媒和物：



式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^1 および R^2 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

$\equiv O$

が=Oを表す場合、 R^2 は存在せず；

PGは保護基であり；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

Xは対アニオンであり、かつ

R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

[2 7]

R^1 および R^2 が $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択される、[26]記載の化合物。

[2 8]

R^1 および R^2 がMe、Et、Ph、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびPGより独立して選択される、[27]記載の化合物。

[2 9]

R^3 が $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルより選択される、[26]～[28]のいずれか一項記載の化合物。

[3 0]

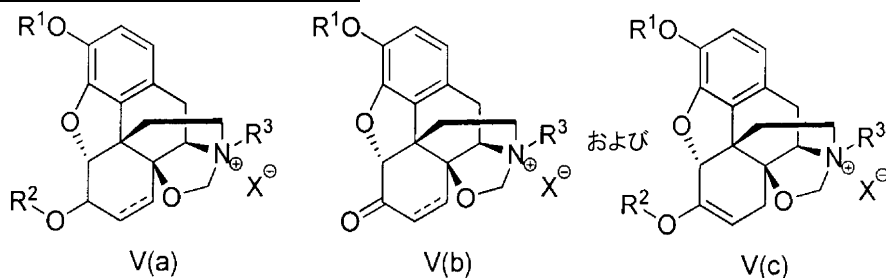
R^3 がMe、Et、アリル、Ph、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルおよびシクロヘキシルメチルより選択される、[29]記載の化合物。

[3 1]

Xが OH^- 、 Br^- または Cl^- である、[26]～[30]のいずれか一項記載の化合物。

[3 2]

以下の式V(a)、V(b)およびV(c)の化合物より選択される、[26]記載の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物：



式中、

は単結合または二重結合を表し；かつ

R^1 および R^2 は $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択され、かつPGは保護基であり；

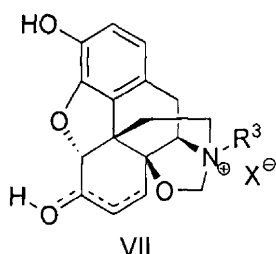
R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

Xは対アニオンであり、かつ

R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^1 、 R^2 および R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

[3 3]

以下の式VIIの化合物、またはその塩もしくは溶媒和物：



式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず、かつ

--O

が=Oを表す場合、Hは存在せず；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

Xは対アニオンであり；かつ

R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

[3 4]

R^3 が $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 6$ アルキレン $C_3 \sim 6$ シクロアルキルより選択される、[33] 記載の化合物。

[3 5]

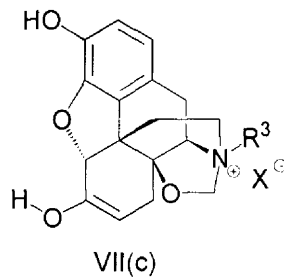
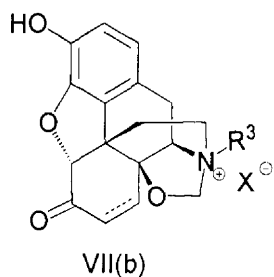
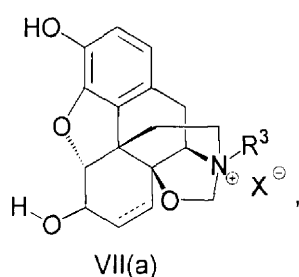
R^3 がMe、Et、アリル、Ph、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルおよびシクロヘキシルメチルより選択される、[34] 記載の化合物。

[3 6]

Xが OH^- 、 Br^- または Cl^- である、[33] ~ [35] のいずれか一項記載の化合物。

[3 7]

以下の式VII(a)、VII(b)およびVII(c)の化合物より選択される、[33] 記載の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物：



式中、

は単結合または二重結合を表し；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

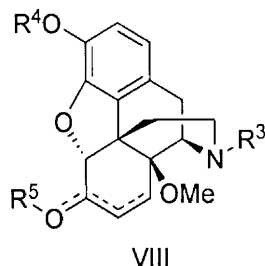
Xは対アニオンであり；かつ

R^3 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 中

の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

[3 8]

以下の式VIIIの化合物、またはその塩もしくは溶媒和物：



式中、

は単結合または二重結合を表すが、但し2個の二重結合は互いに隣接せず；

R^3 は $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルケニル、 $C_{1\sim 10}$ アルキル、 $C_{2\sim 10}$ アルケニル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $C_{1\sim 10}$ アルキレン $C_{6\sim 10}$ アリールおよび $C_{1\sim 10}$ アルキレン $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルより選択され；

R^4 および R^5 はH、 $C_{1\sim 10}$ アルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 10}$ アルキレン $C_{6\sim 10}$ アリール、 $C_{1\sim 10}$ アルキレン $C_{3\sim 10}$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択されるが、但し

---O

が=Oを表す場合、 R^5 は存在せず；

PGは保護基であり；かつ

R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

[3 9]

R^3 が $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルケニル、 $C_{1\sim 6}$ アルキレン $C_{6\sim 10}$ アリールおよび $C_{1\sim 6}$ アルキレン $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルより選択される、[38]記載の化合物。

[4 0]

R^3 がMe、Et、アリル、Ph、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチルおよびシクロヘキシルメチルより選択される、[39]記載の化合物。

[4 1]

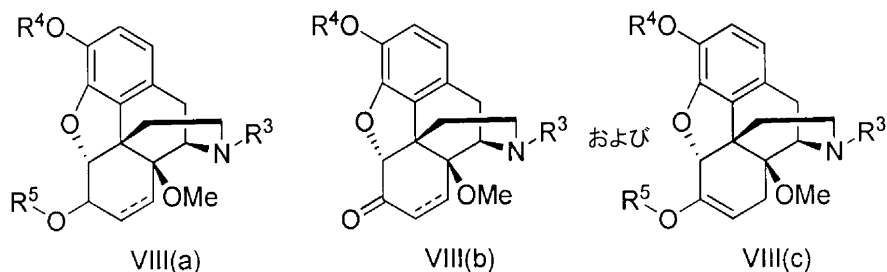
R^4 および R^5 がH、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、フェニル、ナフチル、インダニル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキレン $C_{6\sim 10}$ アリール、 $C_{1\sim 6}$ アルキレン $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択される、[38]～[40]のいずれか一項記載の化合物。

[4 2]

R^4 および R^5 がH、Me、Et、Ph、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、Bn、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびPGより独立して選択される、[41]記載の化合物。

[4 3]

以下の式VIII(a)、VIII(b)およびVIII(c)の化合物より選択される、[38]記載の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物：



式中、

は単結合または二重結合を表し；

R^3 は $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルケニル、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリールおよび $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルより選択され；

R^4 および R^5 はH、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 10$ アルキレン $C_3 \sim 10$ シクロアルキルおよびPGより独立して選択され；

PGは保護基であり；かつ

R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な水素はFで置き換えられてもよく、かつ/または R^3 、 R^4 および R^5 中の1個もしくは複数の利用可能な原子は同位体標識で置き換えられてもよい。

本出願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、本出願の真意および範囲内の各種の変更および修正がこの詳細な説明から当業者に明らかになることから、本出願の態様を示す詳細な説明および具体例が例示のみを目的として示されると理解すべきである。

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 ハドリッキー トーマス
カナダ オンタリオ州 セント キャサリンズ ロックハート ドライブ 173
- (72)発明者 ヴェルナー ルカシュ
チェコ共和国 カダニ ホムトフスカ 1229
- (72)発明者 ヴェルネロヴァ マルチナ
スロバキア共和国 スヴィドニク ユルツォヴァー ボラ 35
- (72)発明者 エンドマ-アリアス メアリー アン
フィリピン共和国 ケソン シティ ディリマン キリノ ストリート ユニバーシティー オブ
フィリピン インスティテュート オブ ケミストリー内
- (72)発明者 マチャラ アレシュ
チェコ共和国 ブジェヴノフ プラハ 6 アナスタゾヴァ 21
- Fターム(参考) 4C072 AA03 AA07 BB03 BB08 CC01 CC12 EE03 FF16 GG07 JJ02
UU08
4C086 AA01 AA02 AA03 CB23 MA01 MA04 ZA08 ZC39