(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 221/26

(45) 공고일자 2000년05월01일
(11) 등록번호 10-0251256
(24) 등록일자 2000년01월11일

(21) 출원번호 10-1992-0011664
(22) 출원일자 1992년07월01일
(65) 공개번호 특1993-0002321
(43) 공개일자 1993년02월22일

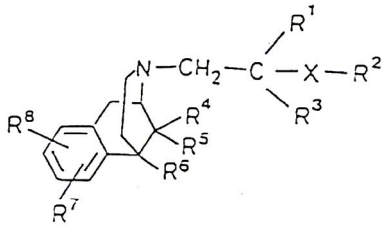
(30) 우선권주장 P4121821.3 1991년07월02일 독일(DE)
(73) 특허권자 베링거 인겔하임 카게 디터 라우딘
독일 데-55216 인겔하임 암 라인 포스트파흐 200베링거 인겔하임 카게
루돌프 호프만
독일 데-55216 인겔하임 암 라인 포스트파흐 200
(72) 발명자 아드리안 카르터
독일연방공화국 6530 빙겐 파르러-헤베러-스트라세 34아
헬무트 엔징거
독일연방공화국 6507 인겔하임 암 라인 마그데부르거 스트라세 54
마티아스 그라우에르트
독일연방공화국 6507 인겔하임 암 라인 인 데어 되르비세 62
프란쯔 요셉 쿤
독일연방공화국 6535 가우-알게스하임 베토벤스트라세 11
헤르베르트 메르쯔
독일연방공화국 6507 인겔하임 암 라인 로트바인스트라세 53
엔지오 뮐러
독일연방공화국 6530 빙겐 암 라인 임 훈거보른 12
베르너 스트란스키
독일연방공화국 6535 가우-알게스하임 임 힙펠 24
일세 슈트렐러
독일연방공화국 6534 스트롬베르크 발드스트라세 16
(74) 대리인 이병호

심사관 : 허수준

(54) 벤조모르판 및 이의 제조방법

요약

본 발명은 신규한 일반식(I)의 벤조모르판 유도체, 이의 제조방법 및 각종 기원의 뇌 허혈증, 간질 및 신경변성 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물로서의 이의 용도에 관한 것이다 :



(I)

명세서

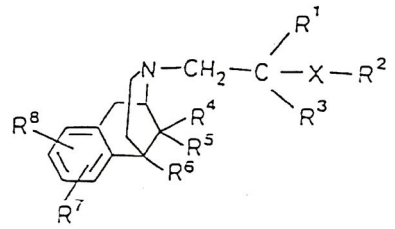
[발명의 명칭]

벤조모르판 및 이의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규한 벤조모르판, 이의 제조방법 및 약제학적 조성물로서의 이의 용도에 관한 것이다. 본

발명에 따르는 벤조모르판은 다음 일반식(I)의 화합물이다:



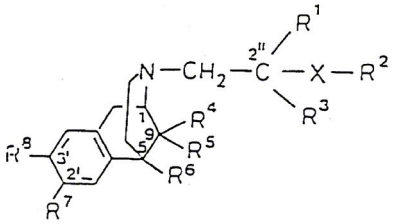
(I)

상기식에서, X는 산소 또는 황이고; R^1은 C_1-C_8알킬, C_3-C_6알케닐, C_3-C_6알키닐 또는 아릴이고; R^2는 수소, C_1-C_8알킬, C_3-C_6알케닐, C_3-C_6알키닐, 아릴 ㄸ는 아르알킬이고; R^3은 수소 또는 C_1-C_6알킬이고; R^4는 C_1-C_8 알킬이고; R^5는 C_1-C_8알킬이고; R^6은 C_1-C_8알킬 또는 아릴이며; R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 수소, C_1-C_8알킬, 할로겐, -OH, C_1-C_8알콕시, -O-아실, -CN, $-NO_2$, NH_2, -NH(C_1-C_8알킬), -N(C_1-C_8알킬)$_2$(여기서, 알킬 그룹은 동일하거나 상이할 수 있다). -NH-아실 또는 -N-아실-(C_1-C_8알킬)이다.

바람직한 것은 X가 산소 또는 황이고; R^1이 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 페닐이고; R^2가 메틸, 에틸 , 프로필, 이소프로필, 알릴, 프로파길, 페닐 또는 벤질이고; R^3이 수소 또는 C_1-C_4알킬이고; R^4가 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필이고; R^5가 메틸, 에틸 프로필 또는 이소프로필이고; R^6이 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 페닐이고; R^7이 불소, 염소, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 아실옥시이며; R^8이 수소, 저급 알킬, 하이드록시 또는 알콕시인 일반식(I)의 화합물이다.

특히 바람직한 것은 X가 산소이고; R^1이 메틸 또는 에틸이고; R^2가 메틸 또는 에틸이고; R^3이 수소이고; R^4가 메틸 또는 에틸이고; R^5가 메틸 또는 에틸이고; R^6이 메틸 또는 에틸이고; R^7이 하이드록시, 메틸, 메톡시 또는 아릴옥시이며; R^8이 수소, 메틸, 에틸, 하이드록시 또는 저급 알콕시인 일반식(I)의 화합물이다.

가장 바람직한 것은 X가 산소이고; R^1이 메틸이고; R^2가 메틸이고; R^3이 수소이고; R^4가 메틸이고; R^5가 메틸이고; R^6이 메틸이고; R^7이 하이드록시, 메틸, 메톡시 또는 아세톡시이며; R^8이 수소, 메틸, 하이드록시, 메톡시 또는 에톡시이고, 치환체 R^7과 R^8이 각각 2'-위치 및 3'-위치에 있고 2' 탄소원자가 R 배위를 갖는 다음 일반식(I)의 화합물이다:



(I)

본 발명은 각각의 이성체, 이의 혼합물, 및 무기산 또는 유기산과의 상응하는 생리학적으로 적합한 산 부가염에 관한 것이다. 바람직한 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 톨루엔설폰산, 벤젠설폰산, 락트산, 말론산, 석신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산 또는 벤조산과의 염이다.

달리 특정하게 언급되지 않는 한, 일반적인 정의는 다음 의미로 사용된다:

C_1-C_6알킬 또는 C_1-C_8알킬은 일반적으로 서로 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 할로겐 원자(바람직하게는 불소)에 의해 임의로 치환될 수 있는 탄소수 1 내지 6 또는 8의 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 이의 예로서 다음의 탄화수소 라디칼이 언급될 수 있다: 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸(이소프로필), 부틸, 1-메틸프로필, 2-메틸프로필, 1,1-디메틸에틸, 펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 1,1,-디메틸프로필, 1,2-디메틸프로필, 2,2-디메틸프로필, 1-에틸프로필, 헥실, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,2,2-트리메틸프로필, 1-에틸-1-메틸프로필 및 1-에틸-2-메틸프로필, 달리 언급되지 않는 한, 탄소수 1 내지 3의 저급 알킬 그룹(예: 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필)이 바람직하다.

일반적으로 알케닐은 서로 동일하거나 상이할 수 있는 하나 또는 수개의 할로겐 원자(바람직하게는 불소)에 의해 임의로 치환될 수 있는, 탄소수 3 내지 6개를 함유하고 하나 이상, 바람직하게는 하나의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다.

이의 예는 다음과 같다:

2-프로페닐(알릴), 2-부테닐, 3-부테닐, 1-메틸-2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 1-메틸-2-부테닐, 2-메틸-2-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-메틸-3-부테닐, 2-메틸-3-부테닐, 3-

메틸-3-부테닐, 1,1-디메틸-2-프로페닐, 1,2-디메틸-2-프로페닐, 1-에틸-2-프로페닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 1-메틸-2-펜테닐, 2-메틸-2-펜테닐, 3-메틸-2-펜테닐, 4-메틸-2-펜테닐, 1-메틸-3-펜테닐, 2-메틸-3-펜테닐, 3-메틸-3-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐, 1-메틸-4-펜테닐, 3-메틸-4-펜테닐, 4-메틸-4-펜테닐, 1,1-디메틸-2-부테닐, 1,1-디메틸-3-부테닐, 1,2-디메틸-2-부테닐, 1,2-디메틸-3-부테닐, 1,3-디메틸-2-부테닐, 1,3-디메틸-3-부테닐, 2,2-디메틸-3-부테닐, 2,3-디메틸-2-부테닐, 2,3-디메틸-3-부테닐, 1-에틸-2-부테닐, 1-에틸-3-부테닐, 2-에틸-1-부테닐, 2-에틸-2-부테닐, 2-에틸-3-부테닐, 1,1,2-트리메틸-2-프로페닐, 1-에틸-1-메틸-2-프로페닐 및 1-에틸-2-메틸-2-프로페닐.

알릴 그룹이 바람직하다.

알키닐은 일반적으로 탄소수 3 내지 6개를 함유하고 하나 이상의 3중 결합을 갖는 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다.

하나의 할로겐 원자(바람직하게는 불소) 또는 서로 동일하거나 상이할 수 있는 수개의 할로겐원자에 의해 임의로 치환될 수 있는, 탄소수 3개를 함유하고 1개의 3중 결합을 갖는 저급 알키닐 라디칼(프로파길)이 바람직하다.

아실은 일반적으로 카보닐 그룹을 통하여 결합된 탄소수 1 내지 약 6개의 직쇄 또는 측쇄 저급 알킬 등의 벤조일 또는 알킬카보닐 라디칼을 나타내는데, 이때 알킬 라디칼은 서로 동일하거나 상이할 수 있는 하나 이상의 할로겐 원자에 의해 임의로 치환된다. 탄소수 4개 이하의 알킬 그룹이 바람직하다. 이의 예로는 아세틸, 트리플루오로아세틸, 에틸카보닐, 프로필카보닐, 이소프로필카보닐, 부틸카보닐 및 이소부틸카보닐이 있다. 아세틸 그룹이 특히 바람직하다.

아실옥시는 산소원자를 통하여 결합된 아실 그룹을 의미하며, 여기서 아실은 전술한 바와 같다.

아릴은 일반적으로 탄소수 6 내지 10개의 방향족 라디칼(또한, 이의 혼합)을 나타내며, 이때 방향족 환은 저급 알킬 그룹(들), 알콕시 그룹(들), 니트로 그룹(들) 및 아미노 그룹(들)중의 하나 이상의 치환체에 의해 치환되고/되거나 서로 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐 원자(들)에 의해 치환될 수 있다. 바람직한 아릴 그룹은 페닐이다.

아르알킬은 일반적으로 알킬렌 쇄를 통하여 결합되는 탄소수 7 내지 14개의 아릴 라디칼을 나타내며, 이때 방향족 환은 저급 알킬 그룹(들), 알콕시 그룹(들) 니트로 그룹(들) 및 아미노 그룹(들)중의 하나 이상의 치환체에 의해 치환되고/되거나 서로 동일하거나 상이한 하나 이상의 할로겐 원자(들)에 의해 치환될 수 있다. 지방족 부분의 탄소수는 1 내지 6개이고 방향족 부분의 탄소수는 6 내지 10개인 아르알킬 라디칼이 바람직하다. 달리 언급되지 않는 한, 언급될 수 있는 바람직한 아르알킬 라디칼은 벤질, 펜에틸 및 페닐프로필이다.

알콕시는 일반적으로 산소 원자를 통하여 결합되는 탄소수 1 내지 8개의 직쇄 도는 측쇄 탄화수소 라디칼을 나타낸다. 탄소수 1 내지 3개의 저급 알콕시 라디칼이 바람직하다. 메톡시 그룹이 특히 바람직하다.

달리 언급되지 않는 한, 아미노는 동일하거나 상이한 C_1-C_8알킬, 아릴 또는 아르알킬 그룹중의 하나 또는 2개의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있는 NH_2-작용기를 나타낸다.

알킬아미노는, 예를 들면, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 1-메틸에틸아미노, 부틸아미노, 1-메틸프로필아미노, 2-메틸프로필아미노 또는 1,1-디메틸에틸아미노이다.

디알킬아미노는, 예를 들면, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노, 디부틸아미노, 디-(1-메틸에틸)아미노, 디-(1-메틸프로필)아미노, 디-2-메틸프로필아미노, 에틸메틸아미노 또는 메틸프로필아미노이다.

달리 언급되지 않는 한, 할로겐은 대부분 불소, 염소 및 브롬을 나타내며 드문 정도로 요오드를 나타내기도 한다.

1. 약리학적 특징

글루타메이트를 전신투여하면 마우스 뇌에서 뉴우런이 손상된다는 것은 공지되어 있다[참조 : S.M. Rothman and T.W. Olney. Trends in Neurosciences 10(1987) 299]. 이러한 발견으로 특히 글루타메이트가 신경변성 질환에 관여한다는 사실을 유추해내었다[참조 : R. Schwarcz and B. Meldrum. The Lancet 11(1985) 140].

또한, 퀴스쿠알산, 카인산, 이보텐산, 글루탐산 및 N-메틸-D-아스파르트산(NMDA) 등의 물질은 외인성 또는 내인성 신경독소로서 공지되어 있다. 신경독성에 관하여 언급하면, 이들 물질은 개별적인 유형의 세포에 대해 선택적인 효과를 지니는데, 이는 동물에서 특이적 뇌 병변에 의해 기능 상실이 유도될 수 있다는 것을 의미한다. 이러한 기능 상실은 간질 및 기타 신경변성질환[예: 헌팅톤 무도병(Huntington's chorea) 및 알쯔하이머병]과 연관되어 발생하는 증상과 공통점이 있다.

더우기, 생체내 및 시험관내에서 수행된 시험은 저혈당증, 저산소증, 산소결핍증 및 허혈증의 결과로서 뇌에 발생되는 세포 손상 및 기능 상실의 원인이 시냅스 활성의 증가(여기서, 글루타메이트작용성 시냅스가 특히 중요하다)에 있다는 것을 나타낸다. 글루타메이트 수용체 및 이러한 수용체와 연결된 이온 채널의 활성을 억제하는 물질 및 이온(예: 여기성 아미노산의 경쟁적 및 비경쟁적 길항제 및 마그네슘 이온(Mg^{2}))은 뇌세포가 저산소성 또는 허혈성 손상되는 것을 방지시켜 준다. 이러한 발견은 글루타메이트 수용체가 허혈성 손상을 매개하는데 중요한 역할을 한다는 것을 나타낸다.

생화학적 및 전기생리학적 연구결과는 수용체 이온 채널이 마그네슘 농도 변화에 매우 민감한 것으로 나타난다. 마그네슘 농도가 감소하는 경우, 자발적인 간질성 방전이 해마에서 유발되는데, 이는 여기성 아

미노산의 길항제에 의해 억제시킬 수 있다.

놀랍게도, 본 발명의 일반식(I)의 벤조모르판이 NMDA-채널을 차단시키고 신경 보호 활성을 지닌다는 것이 본 발명에 의해 밝혀졌다.

이들 벤조모르판 유도체의 제조방법은 독일 특허 제21 05 743호 및 특허공개공보 제28 28 039호, 및 문헌[참조 : H. Merz and K. Stockhaus, J. Med. Chem. 22(1979)]으로부터 공지되어 있다. 또한, 이러한 종류의 화합물이 진통효과가 있고 비중독성 진통제 뿐만 아니라 진해제로서 치료학적으로 사용될 수 있다는 것이 공지되어 있다[참조 : 독일 특허 제21 05 743호].

해마 절편은 벤조모르판 유도체의 NMDA-길항 활성을 입증하기 위한 시험 시스템으로서 사용된다. 주입실내의 해마 절편의 셰퍼 측부는 미세전극을 통하여 자극을 받으며 발생되는 총 포텐셜은 CA1-영역의 추체세포에서 세포외적으로 유발된다[참조 : H. L. Haas, Schaerer and M. Vosmansky. J. Neuroscience Meth. 1(1979) 323].

일반식(I)의 범주내에 들어가는 벤조모르판 유도체의 신경보호 효과는 단백질 합성과 해마 절편 내의 신경전달물질의 방출과 연관하여 입증되기도 한다.

수용체 결합 시험은 또한 기술된 벤조모르판 유도체가 비경쟁적 글루타메이트 수용체 길항제임을 나타낸다.

더우기, 일반식(I)의 벤조모르판 유도체의 신경 보호 활성은 N-메틸-D-아스파르트산에 의해 유도된 치사율을 억제하고[참조 : J.D. Leander et al., Brain Research 448(1988) 115]. 마우스 및 게르빌루스쥐의 허혈증 유도된 신경 세포 사멸을 억제함으로써 생체내에서 마우스를 대상으로 시험하였다.

이들 결과는 일반식(I)의 벤조모르판 유도체가 각종 기원(origin)의 신경변성 질환과 허혈증의 치료에 사용될 수 있다는 사실을 입증해 준다. 이러한 질병으로는, 예를 들면, 간질상태, 저혈당증, 저산소증, 산소결핍증, 뇌손상, 뇌수종, 근위축성측색경화증, 헌팅톤무도병, 알쯔하이머병, 저혈압, 심근경색, 뇌쇼크 및 분만 질식이 있다.

2. 제형

일반식(I)의 벤조모르판 유도체 및 이의 약리학적으로 허용되는 산과의 산부가염을 공지된 방법으로 약제학적으로 허용되는 불활성 담체 또는 용매를 사용하여 통상의 제형(예: 정제 또는 제피정, 환제, 과립제, 에어로솔, 시럽제, 유제, 현탁제 및 용제)로 전환시킬 수 있다. 약제학적 활성 화합물의 비율은 총 조성물의 0.5 내지 90중량% 범위의 양, 즉 하기 특정화된 복용량 범위를 달성하기에 충분한 양이어야 한다.

제형은, 예를 들면, 임의로 유화제 및/또는 분산제를 사용하여 활성 물질을 용매 및/또는 담체로 희석시켜 제조하며, 물이 희석제로 사용될 경우, 예를 들면, 유기 용매를 가용화제 또는 보조용매로서 사용할 수도 있다.

부형제의 예로는 물, 약제학적으로 허용되는 유기용매[예: 파라핀(예: 석유분획), 식물성 오일(예: 땅콩유 및 참깨유), 1가 또는 다가 알콜(예: 에탄올 또는 글리세롤)], 담체[예: 천연 광물 분말(예: 카올린, 점토, 활석 또는 쵸크), 합성광물 분말(예: 고분산 실리카 및 실리케이트)], 당[예: 글루코즈, 락토즈 및 플럭토즈], 유화제[예: 리그닌, 설파이트 폐용해물, 메틸셀룰로즈, 전분 및 폴리비닐피롤리돈] 및 윤활제[예: 마그네슘 스테아레이트, 활석, 스테아르산 및 나트륨 라우릴설페이트]가 있다.

당해 제제를 통상적인 방법으로, 바람직하게는 비경구, 특히 주입 및 정맥내 투여한다. 경구투여할 경우, 정제는 물론 상기 언급된 담체 이외에 각종 부가물질(예: 전분, 바람직하게는 감자 전분, 젤라틴 등)과 함께 첨가제(예: 시트르산나트륨, 탄산칼슘 및 인산이칼슘 등)를 함유할 수 있다. 또한, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴설페이트 및 활석 등의 윤활제를 정제 제조시 사용할 수 있다. 수성 현탁제의 경우, 활성 물질은 상기 언급한 부형제 이외에도 각종 향미 증진제 또는 착색제와 배합할 수 있다.

비경구 투여의 경우, 적합한 액체 담체를 사용하여 활성 물질의 용액을 제조할 수 있다.

경구 복용량은 1 내지 300mg, 바람직하게는 5 내지 150mg이다.

그러나, 몇몇의 경우에는 체중 또는 투여방법, 약제에 대한 개별적인 반응, 제형 유형 및 제제가 투여되는 시간 또는 시간 주기에 따라서, 특정화된 양의 범주로부터 벗어날 필요도 있다. 즉, 몇몇의 경우에는 처방된 최소량보다 적게 사용해도 충분한 반면, 다른 경우에는 상한치가 초과된다. 더 많은 양을 투여할 경우, 이들을 소량으로 나누어 하루에 수회 투여하는 것이 바람직할 수도 있다.

또한, 일반식(I)의 화합물 또는 이의 산 부가염을 기타 종류의 활성물질과 배합할 수 있다.

제형 실시예

정제

1. 정제는 다음 성분들을 함유한다:

일반식(I)에 따른 활성 물질	0.020부
스테아르산	0.010부
덱스트로즈	1.890부
총	1.920부

제조

상기 물질들을 공지된 방법으로 함께 혼합하고 혼합물을 압착시켜 각각 중량이 1.92g이고 활성 물질을 20mg 함유하는 정제를 제조한다.

앰플 용액

조성

일반식(I)에 따른 활성 물질	1.0mg
염화나트륨	45.0mg

5.0ml가 되게 하는 양의 주사용 수

제조

활성물질을 이의 자체 pH 또는 가능하게는 pH 5.5 내지 6.5에서 물에 용해시키고 염화나트륨을 가하여 등장성 용액을 만든다. 생성된 용액을 여과시켜 피로겐을 제거한 다음 여액을 무균 상태하에 앰풀 내로 옮긴 후 멸균시키고 융해시켜 밀봉한다. 앰풀은 활성 물질을 1mg, 5mg 및 10mg 함유한다.

좌제

각각의 좌제는 다음 성분들을 함유한다:

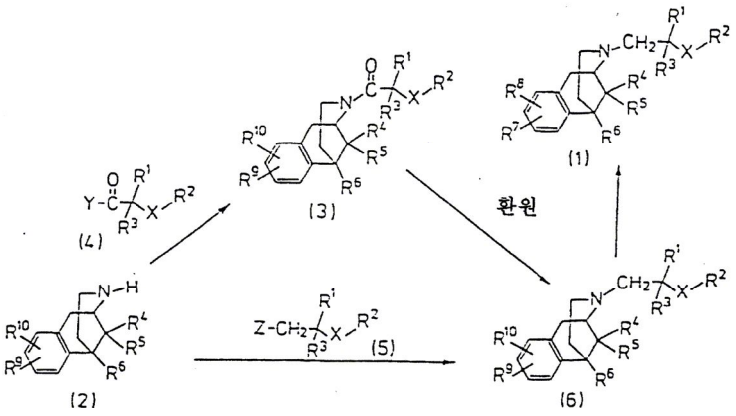
일반식(I)에 따른 활성 물질	1.0부
코코아 버터(융점 : 36-37℃)	1200.0부
카르나우바 납(Carnaba wax)	5.0부

제조

코코아 버터와 카르나우바 납을 함께 용융시킨다. 45℃에서 활성 물질을 가하고 혼합물을 완전히 분산될 때까지 교반한다. 혼합물을 적합한 크기의 금형에 따라 부은 다음 좌제를 적절하게 패키징한다.

3. 합성법

각종 합성법에서 출발물질로서 사용된 유형 2의 벤조모르판 유도체는 선행기술에 따라서 제조하거나[참조: DE-A 20 27 077, CA 74(1971) 125482x ; EP-B 4960, CA 93(1980) 4941 f] 다음의 실시예에 기재된 바와 같이 제조한다.



상기식에서, 치환체 R^9 및 R^{10}은 목적 치환체 R^7 및 R^8과 동일하거나 나중의 합성단계에서 이들로 전환된다.

3. 1a

벤조모르판 질소의 아미노 작용기에 목적하는 치환체를 도입하는 한가지 방법은 적합하게 활성화된 카복실산 유도체를 사용하여 아실화를 수행하는 것이다. 유형 4의 상응하는 카복실산 유도체는 선행기술로부터 공지되어 있거나 또는 통상의 합성법으로 용이하게 수득가능하다.

아실화 자체만을 수행할 경우에는 문헌[참조 : C. Ferri, Reaktionen derorganischen Synthese, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1978, p. 222 ff. and loc, cit. J. March. Advanced Organic Chemistry, 3rd ED., John Wiley and Sons, New York 1985, p. 370 ff and loc. cit.; R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations-A Guide to Functional Group Preparations, VCH Verlagsgesellschaft, D-6940 Weinheim 1989, p. 963 ff 및 상기 참조]에 기재된 많은 방법을 사용할 수 있으며, 이중 바람직한 방법은 통상의 반응 조건하에, 임의로 산 결합제의 존재하에 실질적으로 불활성인 용매중에서 문헌[참조: A. L. J. Beckwith in J. Zarbicki, 'The Chemistry of Admides', Interscience, New York 1970 p. 73]에 기재된 카복실산 할라이드와 반응시키는 것이다. 사용된 불활성 용매는 일반적으로 사용된 반응 조건하에서 변화되지 않는 유기 용매, 예를 들면, 탄화수소(예: 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌), 석유 분획 또는 에테르[예: 디에틸에테르, 글리콜디메틸에테르(글림), 디글리콜디메틸에테르 또는 환식 에테르(예: 테트라하이드로푸란 또는 디옥산)] 또는 할로탄화수소(예: 사염화탄소, 클로로포름 또는 디클로로메탄)이다.

목적하는 카복실산 할라이드의 제조는 선행기술[참조: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume VIII 및 Volume E5, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1952 및 1985]로부터 공지되어 있으나, 카

복실산 할라이드는 시판되지 않는다. 편리하게는, 유형 2의 벤조모르판 유도체는 할로겐화 탄화수소, 특히 디클로로메탄중에서 3급 아민(예: 트리에틸아민)의 존재하에 목적하는 산 할라이드, 특히 목적하는 산 클로라이드와 반응시키는 것이 바람직하다. 그러나, 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 금속 탄산염의 존재하에 물 또는 수성 알콜중에서 소위 스코튼 바우만 변형방법(Schotten-Baumann Variant)에 따라 반응을 수행할 수도 있다[참조 : 예를 들면, Organikum, Autorenkollektiv. VEB Deutscher Verlagder Wissenschaften. 17th Edition, Berlin 1988 p. 407]. 사용된 추출물에 따라서, 이인호른 변형방법(Einhorn variant)(여기서, 피리딘을 산 결합제와 반응 매질 둘다로서 사용한다)에 따라 아실화를 수행하는 것이 특히 유리하다는 사실이 입증되었다.

또한, 유리 카복실산과의 아실화반응을 수행할 수도 있다[참조 : 예를 들면, A. L. J. Beckwith in J. Zabicki, 'The Chemistry of Amides', Interscience, New York 1970, p. 105 ff; J. A. Mitchell and E.E. Reid, J. Am. Chem. Soc. 53(1931) 1879]. 유리 카복실산 대신 예를 들면, 카본산 에스테르와의 혼합 무수물을 사용하는 것이 적절한 것으로 입증될 수도 있다[참조 : C. Ferri, Reaktionender organischen Synhtese, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978, p. 222 and loc. cit.; A.L.J. Beckwith in J. Zabicki, 'The Chemistry of Amides'. Interscience, New York 1970, p. 86; J. March, Advanced Organic Chemistry, 3rd Ed., John Wiley and Sons, New York 1985, p. 371 and loc. cit., R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, D-6940 Weinheim 1989, p. 981 및 상기 인용문].

카복실산 할라이드, 특히 카복실산 클로라이드와의 바람직한 아실화 반응에서는, 반응 온도가 광범위한 범위내에서 다양할 수 있으며, 이때 하한 온도는 반응속도를 과도하게 느리게 할 수 있는 반면, 상한 온도는 바람직하지 않은 2차 반응을 초래한다. -50℃ 내지 150℃, 바람직하게는 0℃ 내지 75℃ 범위의 반응온도가 적합한 것으로 밝혀졌다. 당해 반응은 추출물이 가능한 한 완전하게 반응되도록 하기 위하여 산 결합제(다소 과량으로 존재함)의 존재하에 약간 과량의 아실화제를 사용하여 수행하는 것이 편리하다.

3. 1b

유형(6)의 목적 아민을 수득하기 위하여, 산 아미드(3)를 연속 반응 단계에서 환원시키는 것이 필요하다.

이러한 종류의 산 아미드의 환원반응은 선행기술로부터 공지되어 있고 전해적 환원, 알칼리 금속을 사용하는 환원 및 촉매적 환원 반응으로 수행할 수 있거나[참조 : R. Schroter in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Volume XI/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957, p 574] 또는 디보란 또는 보란 유도체를 사용하여 수행할 수도 있다[참조 : J. Fuhrhop and G. Penzlin, Organic Synthesis-Concepts-Methods-Starting Materials, VCH-Ver lagsgesellschaft, Weinheim 1986. p. 90].

임의로 촉매의 존재하에 착수소화물(예: 알칼리 금속 보로하이드라이드 또는 알칼리 알루미늄 수소화물) 또는 이의 적합한 유도체를 사용하여 환원시키는 것이 바람직하며[참조 : N. G. Gaylord. Reduction with Complex Metal Hydrides, Wiley New York 1965; A. Hajos, Complex Hydrides, Elsevier New York 1979; V. Bazant, M. Capka, M. Cerny, V. Chvalovsky, K. Kochloefl, M. Kraus und J. Malek, Tetrahedron Lett. 9-(1968) 3303], 수소화 알루미늄 리튬이 특히 바람직하다.

적합한 반응 매질은 특정화된 반응 조건하에서 변화되지 않는 모든 불활성 유기 용매이다. 이들은 바람직하게는 디에틸에테르, 디이소프로필에테르, 3급-부틸메틸에테르, 디-n-부틸에테르, 글리콜디메틸에테르(글림), 디글리콜디메틸에테르(디글림), 환식 에테르(예: 디옥산 및 특히 바람직하게는 테트라하이드로푸란) 등의 에테르를 포함하는데, 이때 용매의 선택은 특히, 사용된 특정 환원제에 의해 결정된다.

일반적으로, 이들 환원 반응을 5 내지 100%, 바람직하게는 10 내지 50% 범위내의 과량의 환원제(이는 바람직하게는 상기 언급된 착수소화물중의 하나의 형태를 취하며, 특히 리튬 알라네이트이다)의 존재하에 수행하는 것이 유리하다.

얼음으로 냉각시키거나 주위 온도하에 냉각시키면서 반응물을 통상적으로 가한 다음, 추출물의 반응성에 따라서, 150℃, 바람직하게는 75℃ 이하의 온도로 가열한다.

3. 2

유형(6)의 벤조모르판 유도체를 제조하는 또 다른 가능한 방법은 벤조모르판 유도체(2)를 유형(5)의 적합한 알킬화제(여기서, 일반식(5)의 Z는 알킬화시 이탈되는 이탈 그룹을 나타낸다)와 반응시키는 것이다. 바람직한 이탈 그룹은 할로겐(예: Cl, Br 및 I), O-SO_2-아릴(예: 토실레이트) 또는 알킬설포네이트 O-SO_2-알킬(예: 메탄설포네이트 또는 할로메탄설포네이트, 또는 설페이트)이다. 상응하는 알킬화제는 시판용이거나 당해 분야에 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

적합한 용매는 특정화된 반응조건하에서 실질적으로 변화되지 않은 채로 있고 이들 자체가 반응성 성분이 아니기 때문에 반응 과정에 불리한 영향을 미칠 수 없는 모든 불활성 용매를 포함한다. 이의 예로는 알콜(예: 메탄올, 에탄올, 프로판올 또는 이소프로판올), 에테르(예: 디메틸에테르, 디-n-부틸 에테르, 3급-부틸메틸에테르, 글리콜디메틸에테르(글림), 디에틸렌글리콜디메틸에테르(디글림), 테트라하이드로푸란 및 디옥산), 케톤(예: 메틸에틸케톤 또는 아세톤) 또는 산 아미드(예: 헥산-메틸포스포르산 트리아미드 또는 디메틸포름아미드)가 있다.

상기 언급된 용매의 혼합물을 사용할 수도 있다. 테트라하이드로푸란 또는 디메틸포름아미드, 또는 이들 두 용매의 혼합물이 특히 바람직하다. 반응을 산 결합제(예: 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 탄산염 또는 탄산수소)의 존재하에 수행하는 것이 바람직하다.

반응온도는 반응과정시 광범위한 범위내일 수 있으며, 실제 작용의 경우에는 이들 온도범위가 하한치이

면 반응 속도가 너무 느리고 상한치이면 부반응이 자주 유발된다. 적합한 반응 온도는 0 내지 150℃, 바람직하게는 50 내지 100℃의 범위내이다.

3. 3

필요할 수도 있는 R^9 및 /또는 R^{10} 각각의 R^7 및 R^8로의 전환공정은 수 많은 상이한 반응단계들을 포함하는데, 이들 전환 반응은 단일 계획하에서는 조합할 수가 없다. 이러한 전환반응은 상응하는 실시예에 기재되어 있다.

4. 실시예

주 : 달리 언급되지 않는 한, 에테르란 단어는 디에틸에테르를 의미한다.

4.1

공정 3.1에 따라서 제조된 유형(1)의 화합물

4.1.1

[실시예 1]

(-)-(1R, 5S, 2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

a) 아실화

(±)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판[참조 : DOS 20 27 077; CA 74, 125482x(1971)] 27.8g(0.12mol)을 트리에틸아민 27.9g(0.275mol)의 존재하에 무수 디클로로메탄 278ml와 혼합하고 (R)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 19.2g(0.156mol)을 교반하면서 약 30분내에 가한다. 반응 온도를 30 내지 35℃로 유지시킨다. 이어서 혼합물을 1시간 동안 환류시킨다. 이후 냉각시키고 물 175ml, 2N 염산 1.75ml 및 물 175ml(2회 이상)로 연속적으로 세척한다. 황산나트륨으로 건조시키고 건조제를 여과시킨 후, 용액을 전체 수 분사 진공하에 80℃의 최종 온도에서 진공하에 증발시킨다. 증발잔사로서 유형(3)의 아실화 생성물이 수득된다(수율 : 42.3g, 이론치의 약 100%).

b) 환원

상기 언급된 공정을 사용하여 제조된 아실화 생성물을 무수 테트라하이드로푸란 425ml에 용해시킨다. 용액을 교반하고 빙냉시키면서, 10 내지 15℃에서 1시간 동안 테트라하이드로푸란 300ml 중의 수소화 알루미늄 리튬(리튬 테트라하이드리도알라네이트) 9.1g의 현탁액(0.24mol)에 적가한다. 이어서, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하면서 환류시킨다. 이어서 빙욕중에서 냉각시키고 교반하면서 이에 물 25ml를 적가한 후, 최종적으로 물 70ml와 포화 디암모늄 타르트레이트 용액(890ml)을 추가로 부가한 후, 혼합물을 분리용 깔때기에서 진탕시킨다. 분리된 테트라하이드로푸란 상을 진공하에 증발시키고 수성 상을 디클로로메탄 175ml로 3회 추출한다. 테트라하이드로푸란 상의 증발잔사를 디클로로메탄 추출물을 사용하여 용해시키고 용액을 물 100ml로 2회 세척한다. 황산나트륨으로 건조시키고 여과시켜 건조제를 제거한 후, 용액을 전체 수 분사 진공하에서 80℃의 최종온도하에 증발시킨다. 잔사 37g(이론치의 약 100%)이 잔류하며, 이는 예상된 2개의 부분 입체 이성체성 화합물의 혼합물로 이루어진다. 박층 크로마토그래피(TLC)에서 이들 부분 입체이성체는 Rf 값이 0.42 및 0.51임을 나타낸다(실리카겔 60, 클로로포름-메탄올-진한 암모니아 95:5:0.1).

하이드로클로라이드를 결정화하여 부분 입체이성체를 분리시킬 수 있다. 이를 수행하기 위해, 염기성 혼합물을 무수 에탄올 120ml에 용해시키고 염산(32% 염산 12ml)을 이용하여 용액을 산성화한다. 표제 화합물(Rf=0.42)이 즉시 결정화되는데, 이를 냉각시키고(빙욕), 흡인여과한 다음, 배치중의 빙냉 에탄올(40ml)로 세척하고, 일정한 중량이 얻어질 때까지 80℃의 최종온도에서 건조시킨다. 수율은 15.0g이다(수득가능한 이론적 최대량의 73.5%이다). 당해 물질의 융점은 264℃(분해)이고 고유 광회전각은 다음과 같다: $[\alpha]_D^{25}$=116.9° (c=1, CH_3OH). 메탄올과 디에틸에테르의 혼합물로부터 재결정화된 샘플은 변화되지 않는 264℃(분해)의 융점에서 용융되며 이의 고유 회전각은 다음과 같다: $[\alpha]_D^{25}$=-118.6° (c=1, CH_3OH).

4.1.2

[실시예 2]

(+)-(1S, 5R, 2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 1에 따르는 방법으로 수득된 모액은 Rf값이 0.51인 부분 입체이성체를 주로 함유한다. 이를 증발시키고 잔사(25g)를 교반시키면서 이소프로판올 40ml와 함께 1시간 동안 환류온도로 가열한다. 이로써 수득된 결정 현탁액을 주위 온도에서 약 12시간 동안 정치시킨 다음, 흡인여과하고 소량의 찬 이소프로판올로 배치중에서 세척한다. 결정은 부분 입체이성체(실시예 1)의 잔사와 함께 주로 표제 화합물로 이루어진다. 표제 화합물을 유리 염기 형태로 전환시키고 컬럼 크로마토그래피하여 정제시킨다. 이를 위하여, 결정을 물(75ml), 디클로로메탄(75ml) 및 과량의 진한 암모니아(25% 농도, 6ml)와 함께 진탕시킨다. 상을 분리한 후, 수성층을 디클로로메탄 25ml로 1회 이상 추출한다. 합한 디클로로메탄 추출물을 물 25ml로 2회 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과시켜 제거한 후, 완전한 수 분사 진공하에 80℃의 최종온도에서 증발시킨다. 잔사(15.4g)를 용출제로서 디클로로메탄-메탄올-진한 암모니아(95 : 5 : 0.1)를 사용하여 실리카겔(Macherey and Nagel사 제조의 MN K 60, 230-400메쉬ASTM)

2kg상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 순수한 물질을 함유하는 분획을 증발시키면 잔사 6.8g이 수득되며, 이는 표제 화합물의 염기로 이루어진다. 잔사를 무수 에탄올 14ml로 용해시키고 2.5N 에탄올성 염산 10ml을 사용하여 용액을 산성화한다. 혼탁도가 일정해지기 시작할 때까지 디에틸에테르를 부가하면, 표제 화합물이 결정화된다. 혼합물을 냉장고에서 약 12시간 동안 정치시켜 둔 다음 흡인 여과하고 메탄올-에테르(1:2) 혼합물로 먼저 세척한 다음 에테르로 세척한다. 최종적으로 80℃에서 건조한 후, 융점이 236℃(분해)이고 고유 회전각이 다음과 같은 표제 화합물 6.4g(수득가능한 이론적 최대량의 31.4%)을 수득한다: $[\alpha]_D^{25}$=+88.0° (c=1, CH_3OH)

4.1.3

[실시예 3]

(+)-(1S, 5R, 2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(±)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 9.25g(0.040mol) 및 (S)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 6.37g(0.052mol)로부터 출발하여 수율이 5.1g(이론치의 75.0%)이고, Rf값이 0.42이며, 융점이 270℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+117° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물을 실시예 1과 유사하게 수득한다.

4.1.4

[실시예 4]

(-)-(1R, 5S, 2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 3에서 수득한 모액으로부터 출발하여, 수율이 3.2g(이론치의 47.1%)이고 융점이 235℃(분해)이며 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-89.9° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물을 실시예 2와 유사하게 수득한다.

4.1.5

[실시예 5]

(-)-(1R, 5S, 2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

라세미성 출발 화합물 대신 에난티오머성으로 순수한 (-)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 2.31g(0.010mol)을 실시예 1과 유사하게, 부분 입체이성체성 염기의 혼합물 대신 (R)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 1.60g(0.013mol)과 반응시키면, 먼저 표제 화합물의 입체적으로 순수한 염기가 수득되며, 이로부터 융점이 264℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-117.5° (c=1, CH_3OH)인 하이드로클로라이드 3.0g(이론치의 88.4%)을 수득한다.

4.1.6

[실시예 6]

(-)-(1R, 5S, 2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(S)-2-메톡시프로피온산을 사용하여 실시예 5에 기재된 합성법을 수행할 경우, 융점이 235℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-89.7° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 2.9g(이론치의 85.3%)을 수득한다.

4,1,7

[실시예 7]

(-)-(1R, 5S, 2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(-)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 4.62g(0.020mol) 및 (R/S)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 3.20g(0.026mol)로부터 출발하여, 실시예 2와 유사하게 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리되는 예산된 부분 입체이성체성 염기의 혼합물을 실시예 1과 유사하게 수득한다. 더 느리게 진행되는 물질(Rf=0.42)이 본 명세서내에서 기술한 바와 같은 하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점이 264℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-117.9° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 2.1g(이론치의 61.8%)을 수득한다.

4.1.8

[실시예 8]

(-)-(1R, 2S, 2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 7에서 분리되고 좀더 빠르게 진행되는 물질(Rf=0.51)로부터 출발하여, 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로 전환시킨 후에, 융점이 235℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-88.6° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 2.2g(이론치의 67.7%)을 수득한다.

4.1.9

[실시예 9]

(+)-(1R, 5S, 2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(S)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 2.60g(0.025mol)을 주위온도에서 2시간동안 1,1'-카보닐디이미다졸 4.04g(0.025mol)과 함께 무수 테트라하이드로푸란 100ml 속에서 교반시킨다. (+)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 4.62g(0.020mol)을 부가한 후, 혼합물을 주위 온도에서 추가로 2일 동안 교반시킨다. 이어서 이를 증발시키고, 잔사를 디클로로메탄 75ml 중에 흡수시키고 2N HCl로 1회 세척한 다음 물로 2회 연속적으로 세척한다. 분리시킨 후, 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 건조제를 여과한 후, 잔사를 전체 수 분사 진공하에 80℃에서 최종적으로 진공하 증발시킨다. 증발잔사를 실시예 1에 기재된 바와 같이 수소화 알루미늄 리튬(리튬 테트라하이드리도알라네이트)로 환원시키고 반응 생성물을 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 결정화한다. 융점이 264℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+117.4° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 6.9g(이론치의 81.3%)을 수득한다.

4.1.10

[실시예 10]

(-)1(1R, 5S, 2'R)-9,9-디메틸-5-에틸-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(±)-9,9-디메틸-5-에틸-2'-하이드록시-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드 [참조 : DOS 20 27 077 ; CA 74, 125482x (1971)] 1.69g(0.006mol), 트리에틸아민 1.82g(0.018mol) 및 (R)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 0.96g(0.0078mol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 예상된 부분 입체이성체성 염기의 혼합물(1.7g)을 수득한 다음, 이들 염기를 실시예 2와 유사하게 컬럼 크로마토그래피하여 분리시킨다. 더 느리게 진행되는 물질(0.6g, Rf=0.40)은 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점 275℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-100.5° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.6g(이론치의 56.6%)을 수득한다.

4.1.11

[실시예 11]

(+)-(1S, 5R, 2'R)-9,9-디메틸-5-에틸-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 10에서 컬럼 크로마토그래피에 의해 분리된 더 빠르게 진행되는 부분입체이성체(0.7g, Rf=0.45)는 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 결정화 된다. 융점이 216℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+62.4° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.23g(이론치의 21.7%)을 수득한다.

4.1.12

[실시예 12]

(+)-(1S, 5R, 2'S)-9,9-디메틸-5-에틸-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(±)-9,9-디메틸-5-에틸-2'-하이드록시-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드 1.69g(0.006mol), 트리에틸아민 1.82g(0.018mol) 및 (S)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 0.96g(0.0078mol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 예상된 부분 입체 이성체성 염기의 혼합물(1.7g)을 수득한 다음 실시예 2와 유사하게 컬럼 크로마토그래피하여 분리시킨다. 더 느리게 진행되는 물질(0.6g, Rf=0.40)이 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점이 275℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+102.5° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.6g(이론치의 56.6%)을 수득한다.

4.1.13

[실시예 13]

(-)-(1R, 5S, 2'S)-9,9-디메틸-5-에틸-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 12에서 컬럼 크로마토그래피하여 분리된 더 빠르게 진행되는 부분입체이성체(0.6g, Rf=0.45)는 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 결정화 된다. 융점이 219℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-67.6° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.65g(이론치의 61.2%)을 수득한다.

4.1.14

[실시예 14]

(-)-9,9-디메틸-2'-하이드록시-2-((R)-2-메톡시프로필)-5-페닐-6,7-벤조모르판

(±)-9,9-디메틸-2'-하이드록시-5-페닐-6,7-벤조모르판[EP-B-4960; CA 93, 4941(1980)] 1.76g(6mMol) 및 (R)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 0.96g(7.8mMol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 Rf값이 0.50 및 0.55인 예상된 부분 입체 이성체성 염기의 혼합물(2.1g)을 수득한다(실시예 2 참조). 이러한 혼합물은 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드(2.4g)의 형태로 결정화되며, 이를 상응하는 유리 염기(증발 잔사 1.8g)로 다시 전환시킨다. 이러한 염기 잔사를 에틸 아세테이트 6ml 및 석유 에테르 18ml로부터 재결정화한다(80℃). 이어서 융점이 202℃이고, Rf값이 0.50이며 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-24.4° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.72g(이론치의 65.5%)을 수득한다.

4.1.15

[실시예 15]

(+)-9,9-디메틸-2'-하이드록시-2-((R)-2-메톡시프로필)-5-페닐-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 13에 따라서 결정화하는 동안 수득된 모액(에틸 아세테이트/석유 에테르)을 증발시킨다. 잔사(1.2g)를 에탄올 5ml에 용해시키고 2.5N 에탄올성 염산을 사용하여 용액을 산성화한다. 혼탁해지기 시작할 때까지 디에틸 에테르를 첨가한 후, 하이드로클로라이드(0.4g)가 오염된 조 생성물로서 결정화된다. 모액은, 증발후 잔사로서 분리되는 순수한 표제 화합물 0.75g(이론치의 62.0%)을 함유한다: 융점 168℃(분해), Rf=0.55 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+11.6° (c=1, CH_3OH).

4.1.16

[실시예 16]

(-)-(1R, 5S, 2'R)-3'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

a) 출발 화합물

본 실시예 및 기타 실시예에서 필요한 (±)-3'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판은 선행기술로부터 공지되어 있지 않다. 이는, 예를 들면, p-메톡시벤질리튬 대신 m-메톡시벤질리튬을 사용하여, 공지된 2'-하이드록시-이성체에 대해 제시된 합성법[참조 : DOS 20 27 077 : CA 74, (1971), 125482x]으로 제조할 수 있다. 폐환 반응을 수행하여 벤조모르판 시스템을 수득할 경우, 2개의 이성체성 화합물을 후자의 경우에서 수득하고 이를 추가로 혼합물의 형태로 반응시킨다. 최종적으로 수득된 1'-하이드록시- 및 3'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판의 혼합물을 용출제로서 에틸 아세테이트/메탄올/진한 암모니아(80:20:5)의 혼합물을 사용하여 100배 량의 실리카겔(MN K 60. 230-400 메쉬 ASTM, Macherey and Nagel사 제조)상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 분리시킨다. (±)-1'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판(Rf=0,.20) 및 (±)-3'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판(Rf=0.14)을 점성 오일의 형태로 1:2의 비율로 수득한다(Rf값 : 상기 언급된 용출제를 사용함. 실리카겔 60, TLC).

b) 표제 화합물을 수득하기 위한 반응

(±)-3'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 2.31g(0.010mol) 및 (R)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 1.6g(0.013mol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 예상된 부분 입체이성체성 염기의 혼합물을 수득하고, 이를 실시예2와 유사하게 100배 량의 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 분리시킨다. 더 느리게 진행되는 물질(Rf=0.65)은 본 명세서 내에서 기재한 바와 같이 하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점이 240 내지 242℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-90.9° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.86g(50.6%)을 수득한다.

4.1.17

[실시예 17]

(+)-(1S, 5R, 2'R)-3'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 16에서 분리된 더 빠르게 진행되는 물질(Rf=0.74)은 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점이 250 내지 251℃이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+57.1° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.28g(이론치의 75.3%)을 수득한다.

4.1.18

[실시예 18]

(+)-(1S, 5R, 2'S)-3'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(±)-3'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판(실시예 16 참조) 2.31g(0.010mol) 및 (S)-2-메톡시

프로피온산 클로라이드 1.60g(0.013mol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 예상된 부분 입체이성체성 염기의 혼합물을 수득하고, 이를 실시예 2와 유사하게 100배 량의 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하여 정제한다. 더 느리게 진행되는 물질(Rf=0.065)은 본 명세서내에서 기재한 바와 같이 하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점이 239 내지 240℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+90.7° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.57g(이론치의 33.4%)을 수득한다.

4.1.19

[실시예 19]

(-)(1R, 5S, 2'S)-3'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 18에서 분리된 더 빠르게 진행되는 물질(Rf=0.74)은 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점이 250 내지 251℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-56.5° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.67g(이론치의 39.2%)을 수득한다.

4.1.20

[실시예 20]

(-)-(1R, 5R, 2'R)-1'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(±)-1'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판(실시예 16 참조) 2.31g(0.010mol) 및 (R)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 1.60g으로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 예상된 부분 입체이성체성 염기의 혼합물을 수득하고, 이를 100배 량의 실리카겔 상에서 실시예 2와 유사하게 분리시킨다. 더 느리게 진행되는 물질(Rf=0.52)은 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점이 128 내지 135℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-100.5° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.70g(이론치의 41.2%)을 수득한다.

4.1.21

[실시예 21]

(+)-(1S, 5S, 2'R)-1'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 20에서 분리시킨 더 신속하게 진행되는 물질(Rf=0.56)은 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점이 88 내지 89℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+50.4° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.40g(이론치의 23.6%)을 수득한다.

4.1.22

[실시예 22]

(+)-(1S, 5S, 2'S)-1'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(±)-1'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판(실시예 16 참조) 2.31g(0.010mol) 및 (R)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 1.60g(0.013mol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 예상된 부분 입체이성체성 염기의 혼합물을 수득하고, 이를 실시예 2에 따라서 100배 량의 실리카겔 상에서 분리시킨다. 더 느리게 진행되는 물질(Rf=0.52)은 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점이 85 내지 90℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-96.2° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.63g(이론치의 36.8%)을 수득한다.

4.1.23

[실시예 23]

(-)-(1R, 5R, 2'S)-1'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 22에서 분리된 더 신속하게 진행되는 물질(Rf=0.56)은 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점이 90 내지 91℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-64.0° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.50g(이론치의 29.4%)을 수득한다.

4.1.24

[실시예 24]

(-)-(1R, 5S, 2'R)-4'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라

이드

a) 표제 화합물의 제조

본 실시예 및 기타 실시예에서 필요한 (±)-4'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판의 제조는 선행기술로부터 공지되어 있지 않다. 이는 예를 들면, p-메톡시질리튬 대신 o-메톡시벤질리튬을 사용하여, 공지된 2'-하이드록시-이성체에 대해 제시된 선행기술의 공지된 합성법[참조 : DOS 20 27 077; CA 74, 125482x (1971)]으로 제조할 수 있다. 융점이 227℃인 목적 화합물이 이소프로판올-석유에테르로부터 염기로서 결정화된다. 박층 크로마토그래피(실리카 겔 60, 클로로포름/메탄올/진한 암모니아(65:35:3))에서 Rf 값은 0.20으로 나타날 수 있다.

b) 표제 화합물을 수득하기 위한 반응

(±)-4'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 2.31g(0.010mol) 및 (R)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 1.6g(0.013mol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 예상된 염기의 혼합물(3.0g)을 수득하고, 이를 실시예2와 유사하게 실리카겔 450g상에서 컬럼크로마토그래피하여 분리시킨다. 더 느리게 진행되는 화합물(Rf=0.34) 0.9g 및 더 신속하게 진행되는 화합물(Rf=0.43) 1.3g을 수득한다. 전자는 실시예 2에서와 같이 하이드로클로라이드로서 결정화된다. 이로써 융점이 263℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-86.9° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.95g(55.9%)을 수득한다.

4.1.25

[실시예 25]

(+)-(1S, 5R, 2'R)-4'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 24에서 분리된 더 빠르게 진행되는 물질(Rf=0.43)은 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점이 258℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+51.7° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.23g(이론치의 72.4%)을 수득한다.

4.1.26

[실시예 26]

(+)-(1S, 5R, 2'S)-4'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(±)-4'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판(실시예 24 참조) 2.31g(0.010mol) 및 (S)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 1.60g(0.013mol)로부터 출발하여, 예상된 부분 입체이성체성 염기의 혼합물(3.1g)을 수득하고, 이를 실시예 2와 유사하게 실리카 겔 450g 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 분리시킨다. 더 느리게 진행되는 화합물(Rf=0.34) 1.0g 및 더 신속하게 진행되는 화합물 1.2g을 수득한다. 전자는 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드의 형태로 결정화되며, 융점이 260℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-51.2° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.15g(이론치의 67.7%)을 수득한다.

4.1.27

[실시예 27]

(-)-(1R, 5S, 2'S)-4'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 26에서 분리된 더 빠르게 진행되는 물질(Rf=0.43)은 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 결정화되며, 융점이 261℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+86.1° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.95g(이론치의 55.9%)을 수득한다.

4.1.28

[실시예 28]

(-)-(1R, 5S, 2'R)-2'-메톡시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 메탄설포네이트

(-)-2'-메톡시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판[DOS 20 27 077; CA 125482x(1971)] 2.45g(0.010mol) 및 (R)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 1.35g(0.011mol)으로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 유리 염기(2.3g)의 형태로 입체적으로 균일한 표제 화합물을 수득한다. 이를 무수 에탄올 5ml에 용해시킨다. 메탄설폰산으로 산성화한 후, 수득된 용액을 혼탁해지기 시작할 때까지 디에틸에테르와 합한다. 메탄설포네이트가 결정화되는 동안, 동일한 양의 에테르를 교반시키면서 1회 이상 점차적으로 가한다. 이어서, 반응 혼합물을 빙욕속에서 4시간 동안 냉각시키고, 흡인여과한 다음 에탄올과 에테르의 1:2 혼합물로 먼저 세척한 후 에테르로 세척한다. 80℃에서 최종적으로 건조시킨후, 융점이 165 내지 166℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-92.4° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 3.3g(이론치의 79.8%)을 수득한다.

4.1.29

[실시예 29]

(+)-(1S, 5R, 2'S)-2'-메톡시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 메탄설포네이트

(+)-2'-메톡시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판[DOS 20 27 077; CA 74, 125482x(1971)] 2.45g(0.010mol) 및 (S)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 1.35g(0.011mol)로부터 출발하여, 실시예 28과 유사하게 융점이 165 내지 167℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+92.3° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 3.1g(이론치의 75.0%)을 수득한다.

4.1.30

[실시예 30]

(1)-(1R, 5S, 2'R)-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

a) 출발 화합물의 제조

본 실시예 및 기타 실시예에서 필요한 (±)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판의 제조는 선행기술로부터 공지되어 있지 않다. 이는, 예를 들면, p-메톡시벤질리튬 대신 벤질리튬을 사용하여, 공지된 2'-하이드록시-유도체에 대해 제시된 선행기술의 공지된 합성법[참조 : DOS 20 27 077; CA 74, 125482x(1971)]으로 제조할 수 있다. 융점이 259℃(분해)인 목적 화합물이 이소프로판올-에테르 혼합물로부터 하이드브로마이드로서 결정화된다.

b) 표제 화합물을 수득하기 위한 반응

(±)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 2.96g(0.010mol) 및 (R)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 1.35g(0.011mol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 예상된 부분 입체이성체성 염기의 혼합물을 수득한다. 이를 실시예2에 따라서 150배 량의 실리카겔 상에서 컬럼크로마토그래피하여 분리시킨다. 더 느리게 진행되는 물질(Rf=0.63)은 본 명세서 내에서 기재한 바와 같이 하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점이 225℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-101.7° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.3g(이론치의 76.5%)을 수득한다.

4.1.31

[실시예 31]

(+)-(1S,5R,2'R)-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 옥살레이트

실시예 30에서 분리된 더 신속하게 진행되는 물질(Rf=0.67)을 에탄올 5ml에 용해시킨다. 옥살산으로 산성화한 후, 혼탁해지기 시작할 때까지 용액을 디에틸에테르와 혼합한다. 결정화되는 동안, 본래양의 절반의 에테르를 점차적으로 가하고 혼합물을 냉장고에 약 12시간 동안 놓아둔다. 흡인 여과하고, 에탄올-에테르 혼합물로 세척하며 80℃에서 건조한 후, 융점이 135° (분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+60.2° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.1g(이론치의 60.4%)을 수득한다.

4.1.32

[실시예 32]

(-)-(1R,5S,2'R)-2-(2-메톡시프로필)-2'-5,9,9-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

a) 출발 화합물의 제조

본 실시예 및 기타 실시예에서 필요한 (±)-2'-5,9,9-테트라메틸-6,7-벤조모르판은 선행기술로부터 공지되어 있지 않다. 이는, 예를 들면, p-메톡시벤질리튬 대신 p-메틸벤질리튬을 사용하여, 공지된 2'-하이드록시-동족체에 대해 제시된 합성법으로 제조할 수 있다. 이로써 수득된 중간 생성물은 이소프로필-디에틸에테르 혼합물로부터 하이드로브로마이드의 형태로 결정화되고 227℃(분해)에서 용융된다.

b) 표제 화합물을 수득하기 위한 반응

(±)-2'-5,9,9-테트라메틸-6,7-벤조모르판 1.51g(5mMmol) 및 (R)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 0.68g(5.5mMol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 예상된 부분입성체성 염기의 혼합물을 수득하고, 본 명세서 내에서 기재한 바와 같이 하이드로클로라이드로서 결정화한 다음 분리시킨다. 융점이 212℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]n_D^{25}$ =-110.0° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.7g(재결정화후 0.4g=이론치의 47.3%)을 수득한다.

4.1.33

[실시예 33]

(+)-(1S, 5R, 2'S)-2-(2-메톡시프로필)-2'-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(±)-2'-5,9,9-테트라메틸-6,7-벤조모르판 1.51g(5mMol) 및 (S)-2-메톡시-프로피온산 클로라이드 0.68g(5.5mMol)로부터 출발하여, 실시예 32와 유사하게 융점이 212℃이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+111.8

° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.4g(이론치의 47.3%)을 수득한다.

4.1.34

[실시예 34]

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 디하이드로클로라이드

a) 출발 화합물의 제조

본 실시예 및 기타 실시예에서 필요한 (±)-2'-니트로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판은 선행기술로부터 공지되어 있지 않다. 이는 예를 들면, 문헌[참조: E.L. May 및 E.M. Fry. J. Org, Chem. 22(1957) 1366]에 기재된 방법과 유사하게 (±)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판(실시예 30)을 질소화하여 제조할 수 있다. 생성된 중간 화합물을 에탄올-에테르 혼합물로부터 하이드로클로라이드로서 결정화한다[융점 289℃(분해)].

b) 아실화

(±)-2'-니트로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드 2.97g(0.01mol)을 실시예 1과 유사하게 (R)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 1.35g(0.011mol)과 함께 트리에틸아민 3.04g(0.03mol)의 존재하에 아실화한다. 후처리후, 유형(3)의 중간 생성물 3.5g(이론치의 약 100%)을 수득한다.

c) 2'-니트로-그룹의 2'-아미노-그룹으로의 촉매적 수소화

단계 b)로부터 생성된 중간 생성물 3.5g을 메탄올 70ml에 용해시키고 5bar의 수소압력하에 20℃에서 목탄상 팔라듐(Pd 함량: 5%) 0.4g의 존재하에 수소화한다. 산정된 양이 소모된지 4시간 후에 수소의 흡수가 중지된다. 촉매를 여과시킨 후, 반응 혼합물을 전체 수 분사 진공하에 80℃의 최종온도에서 증발시킨다.

잔사: 3.1g(이론치의 약 100%).

d) 수소화 알루미늄 리튬을 사용한 환원반응

상기에서 수득된 증발잔사(3.1g)를 수소화 알루미늄 리튬(리튬 테트라하이드리도알라네이트) 1.3g을 사용하여 실시예 1과 유사하게 환원시킨다. 예상된 두 부분 입체이성체성 염기의 생성 혼합물(2.7g)을 실시예 2와 유사하게 실리카겔 500g 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 분리시킨다. 더 느리게 진행되는 물질(0.7g, Rf=0.65)은 실시예 2와 유사하게(단, 2당량의 염산을 사용함) 디하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점이 260℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-93.4° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.95g(이론치의 50.6%)을 수득한다.

4.1.35

[실시예 35]

(+)-(1S,5R,2'R)-2'-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 디메탄설포네이트

실시예 34에서 분리된 더 신속하게 진행되는 물질(Rf=0.70) 0.9g을 실시예 28과 유사하게(단, 2당량의 메탄설폰산을 사용함) 메탄올과 디에틸에테르의 혼합물로부터 결정화한다. 융점이 189℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+55.6° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.48g(이론치의 19.4%)을 수득한다.

4.1.36

[실시예 36]

(+)-(1S,5R,2'S)-2'-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(±)-2'-니트로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드 2.97g(0.01mol), 트리에틸아민 3.04g(0.03mol) 및 (S)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 1.35g(0.011mol)로부터 출발하여, 아실화 생성물 3.5g(이론치의 약 100%)을 수득하고, 상기 기재된 바와 같이 촉매적으로 수소화한 다음(수소화 생성물 3.2g 제조됨) 수소화 알루미늄 리튬(리튬 테트라하이드로알라네이트)으로 환원시킨다. 예상된 부분 입체이성체성 염기의 혼합물로 이루어진 환원 생성물(2.8g)을 가열하면서 이소프로판올 10ml에 용해시킨다. 약 12시간에 걸쳐 혼합물을 냉장고에 정치시켜둠에 따라, 크로마토그래피에서 더 느리게 진행되는 물질(Rf=0.65)는 융점이 142℃인 염기(0.75g=이론치의 49.0%)로서 결정화된다. 이중에서, 0.3g이 실시예 32와 유사하게 디하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점이 265℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+92.5° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물(0.37g)을 수득한다.

4.1.37

[실시예 37]

(-)-(1R, 5S, 2'S)-2'-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 34의 이소프로판올 모액을 증발시키고 잔사(2.0g)를 실시예 2와 유사하게 실리카겔 300g 상에서 크로마토그래피한다. 더 느리게 진행되는 물질(Rf=0.65, 실시예 34) 0.3g과 함께 더 신속하게 진행되는 부분입체이성체(1.2g, Rf=0.70)가 실시예 32와 유사하게 디하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점이

259℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-68.4° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.48g(이론치의 78.8%)을 수득한다.

4.1.38

[실시예 38]

(±)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시이소부틸)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로브로마이드

(±)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 1.16g(0.005mol) 및 2-메톡시이소부티르산 클로라이드 0.75g(0.055mol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 먼저 염기 형태의 표제 화합물(1.1g)을 수득한다. 이를 메탄올 5ml에 용해시키고 HBr(62%)로 산성화한 후, 용액을 혼탁해지기 시작할때까지 디에틸 에테르와 혼합한다. 냉장고에서 약 12시간 동안 정치시켜 두면, 표제 화합물이 결정화되며, 이를 흡인 여과시키고, 에탄올과 에테르의 혼합물로 세척하며 80℃에서 건조시킨다. 융점이 232℃(분해)인 생성물을 1.1g(이론치의 55.2%) 수득한다. 메탄올-에테르 혼합물로부터 재결정화된 샘플은 240(분해)에서 용융된다.

4.1.39

[실시예 39]

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시부틸)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

a) 출발 화합물의 제조

본 실시예 및 기타 실시예에서 필요한 (R)-2-메톡시부티르산 클로라이드는, 예를 들면, 주위 온도에서 공지된 (R)2-메톡시부티르산[참조 : N.K. Kochetkov, A.M. Likhosherstov and V.N. Kulakov, Tetrahedron 25(1969) 2313] 및 티오닐클로라이드로부터 제조할 수 있다. 과량의 티오닐클로라이드를 제거한 후 잔존하는 산클로라이드를 추가의 정제없이 다음 반응 단계에 사용된다.

b) 표제 화합물을 수득하기 위한 반응

(±)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 3.47g(0.015mol) 및 (R)-2-메톡시부티르산 클로라이드 2.46g(0.018mol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 융점이 246℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-118.4° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.8g(이론치의 67.8%)을 수득한다.

4.1.40

[실시예 40]

(+)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시부틸)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 39에서 수득한 모액을 증발시킨다. 잔사로부터 실시예 2와 유사하게 융점이 228℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+79.9° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.3g(이론치의 48.9%)을 수득한다.

4.1.41

[실시예 41]

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시부틸)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

a) 출발 화합물의 제조

본 실시예 및 기타 실시예에서 필요한 (S)-2-메톡시부티르산 클로라이드를, 예를 들면, 실시예 39와 유사하게 공지된 (S)-2-메톡시-부티르산[참조: Tetrahedron 25(1969) 2322]으로부터 제조할 수 있다.

b) 표제 화합물을 수득하기 위한 반응

(±)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 3.47g(0.015mol) 및 (S)-2-메톡시부티르산 클로라이드 2.46g(0.018mol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 융점이 246℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+119.2° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.6g(이론치의 60.3%)을 수득한다.

4.1.42

[실시예 42]

(+)-(1R,5R,2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시부틸)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 41에서 수득된 모액을 증발시킨다. 잔사로부터, 실시예 2와 유사하게 융점이 228℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-71.7° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.6g(이론치의 22.6%)을 수득한다.

4.1.43

[실시예 43]

(-)-(1R,5S,2'R)-2-(2-벤질옥시프로필)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이

드

a) 출발 화합물의 제조

본 실시예 및 기타 실시예에서 사용된 (R)-2-벤질옥시프로피온산 클로라이드는, 예를 들면, 다음과 같이 제조할 수 있다: 시판용 이소부틸 (R)-(+)-락테이트를 산화은의 존재하에서 벤질브로마이드로 O-벤질화한다. 수산화나트륨 용액으로 연속적으로 비누화하여 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+79.5°(c=1, CH_3OH)인 (R)-2-벤질옥시프로피온산을 수득한다. 이로부터 실시예 39와 유사하게 상응하는 산 클로라이드를 수득한다.

b) 표제 화합물을 수득하기 위한 반응

(±)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 3.47g(0.015mol) 및 (R)-2-벤질옥시프로피온산 클로라이드 3.3g(0.0165mol)로 부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 예상된 부분입체이성체의 혼합물을 수득하고, 이를 당해 실시예에 기재된 바와 같이 상응하는 하이드로클로라이드를 결정화하여 분리시킨다. 융점이 250℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-119.3°(c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 2.39g(이론치의 76.6%)을 수득한다.

4.1.44

[실시예 44]

(+)-(1S,5R,2'S)-2-(2-벤질옥시프로필)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

a) 출발 화합물의 제조

본 실시예 및 기타 실시예에서 사용된 (S)-2-벤질옥시프로피온산 클로라이드는, 예를 들면, 실시예 43과 유사하게 (S)-2-벤질옥시프로피온산으로부터 제조할 수 있다[고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-78.5°(c=1, CH_3OH)].

b) 표제 화합물을 수득하기 위한 반응

(±)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 3.47g(0.015mol) 및 (S)-2-벤질옥시프로피온산 클로라이드 3.3g(0.0165mol)로부터 출발하여, 실시예 43과 유사하게 융점이 250℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+119.5°(c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 2.56g(이론치의 82.1%)을 수득한다.

4.1.45

[실시예 45]

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메틸티오프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

a) 출발 화합물의 제조

본 실시예 및 기타 실시예에서 필요한 (R)-2-메틸티오프로피온산 클로라이드는 예를 들면, 실시예 39와 유사하게 공지된 (R)-2-메틸티오-프로피온산[참조: L.N. Owen and M.B. Rahman J. Chem. Soc. [c] 1971, 2432]으로부터 제조할 수 있다.

b) 표제 화합물을 수득하기 위한 반응

(±)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 1.62g(0.007mol)을 실시예 1과 유사하게 (R)-2-메틸티오-프로피온산 클로라이드 1.07g(7.7mMol)과 반응시킨다. 반응 생성물을 수소화 알루미늄 리튬($LiAlH_4$)으로 환원시킨 후, 예상된 부분 입체이성체의 혼합물을 수득하고, 이들의 질산염을 결정화함으로써 이들을 분리시킨다. 65% 질산으로 산성화하고 혼탁해지기 시작할때까지 디에틸에테르를 부가한 후에 에탄올로부터 결정화하는 물질을 냉장고에서 약 12시간 동안 정치시켜 둔 다음, 흡인 여과하고 에탄올과 에테르의 혼합물로 먼저 세척한 후 에테르로 세척하고 80℃에서 건조시킨다. 동등하는 에탄올(0.52g)로부터 아질산염(0.67g)을 재결정화한 다음, 유리 염기로 전환시키고 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 최종적으로 결정화한다. 융점이 265℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-135.1°(c=0.5, CH_3OH)인 표제 화합물 0.43g(이론치의 34.4%)을 수득한다.

4.1.46

[실시예 46]

(+)-(1S,5R,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메틸티오-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 45에 따라서 수득된 제1질산염 결정화의 모액을 증발시키고 질산염 잔사를 유리 염기로 전환시킨다. 이를(1g) 실시예 55에서와 같이 산화알루미늄 20g 상에서 여과한 다음 하이드로클로라이드로서 결정화한다(에탄올/에테르). 이러한 하이드로클로라이드(0.29g)를 메탄올 및 디에틸에테르 2ml의 혼합물로부터 재결정화한다. 융점이 238℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+73.0°(c=0.5, CH_3OH)인 표제 화합물

0.21g(이론치의 16.8%)을 수득한다.

4.1.47

[실시예 47]

(-)-(1R,5S,2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메틸티오-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

a) 출발 화합물의 제조

본 실시예 및 기타 실시예에서 필요한 (S)-2-메틸티오프로피온산 클로라이드는, 예를 들면, 실시예 39와 유사하게 공지된 (S)-2-메틸티오프로피온산[참조: J. Chem. Soc. 1971, 2437]으로부터 제조할 수 있다.

b) 표제 화합물을 수득하기 위한 반응

(±)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 1.62g(0.007mol)로부터 출발하여, 실시예 45와 유사하게 융점이 265℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+135.1° (c=0.5, CH_3OH)인 표제 화합물 0.42g(이론치의 33.6%)을 수득한다.

4.1.48

[실시예 48]

(-)-(1R,5S,2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메틸티오-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 47에서의 질산염 모액으로부터 출발하여, 실시예 46과 동일하게 융점이 238℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-73.9° (c=0.5, CH_3OH)인 표제 화합물 0.34g(이론치의 27.2%)을 수득한다.

4.1.49

[실시예 49]

(+)-(1S,5R,2'S)-2-(2-알릴옥시프로필)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

a) 출발 화합물의 제조

본 실시예서 사용된 (S)-(-)-2-아릴옥시-프로피온산 클로라이드는, 예를 들면, 다음과 같이 제조할 수 있다: 시판용 에틸 (S)-(-)-락테이트를 산화은의 존재하에 알릴브로마이드로 o-알릴화한다. 수산화나트륨 용액으로 연속적으로 비누화하여 15mbar의 압력하에서 비점이 110 내지 112℃이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =78.4° (c=1, CH_3OH)인 (S)-2-알릴옥시-프로피온산을 수득한다. 이로부터 실시예 39와 유사하게 상응하는 산 클로라이드를 수득한다.

b) 표제 화합물을 수득하기 위한 반응

(±)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 3.47g(0.015mol) 및 (S)-2-알릴옥시-프로피온산 클로라이드 3.3g(0.0165mol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 2개의 예상된 부분입체이성체의 혼합물을 수득하고, 이를 본 명세서내에 기재한 바와 같이 상응하는 하이드로클로라이드를 결정화함으로써 분리한다. 융점이 245℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+120° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.4g(이론치의 51.0%)을 수득한다.

4.1.50

[실시예 50]

(-)-(1S,5R,2'S)-2-(2-알릴옥시프로필)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 49에서 수득된 모액을 증발시킨다. 잔사로부터, 실시예 2와 유사하게 융점이 213℃이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-38.6° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.62g(이론치의 22.6%)을 수득한다.

4.1.51

[실시예 51]

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-페녹시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(±)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 2.31g(0.010mol) 및 (R)-2-페녹시프로피온산 클로라이드(실시예 39와 유사하게 공지된 산[CA 72, 12917d]으로부터 제조됨) 2.03g(0.011mol)을 실시예 1과 유사하게 반응시킨다. 예상된 두 부분입체이성체의 혼합물을 수득하고, 이를 본 명세서내에 기재한 바와 같이 상응하는 하이드로클로라이드를 결정화하여 분리시킨다. 이와 같은 방법으로, 융점이 279℃(분해)

이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-142.9° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.6g(이론치의 79.6%)을 수득한다.

4.1.52

[실시예 52]

(+)-(1S,5R,2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메녹시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(S)-2-페녹시프로피온산 클로라이드를 사용하여 실시예 1과 같이 수행하여, 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+143.3° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.6g을 수득한다.

4.1.53

[실시예 53]

(-)-(1R,5S,2'R)-3'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9,2'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

a) 출발 화합물

본 실시예 및 기타 실시예에서 필요한 (±)-3'-하이드록시-5,9,9,2'-테트라메틸-6,7-벤조모르판은 선행 기술로부터 공지되어 있지 않다. 이는, 예를 들면, p-메톡시벤질리튬 대신 3-메톡시-4-메틸벤질리튬을 사용하여, 공지된 2'-하이드록시 유도체에 대해 제시된 합성법[참조 : DOS 20 27 077; CA 74, (1971), 125482X]으로 제조할 수 있다. 벤조모르판 시스템으로 폐환시킬 때 주로 수득되는 3'-하이드록시-5,9,9,2'-테트라메틸-6,7-벤조모르판을 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다[실시예 16 참조].

b) 표제 화합물을 수득하기 위한 반응

(±)-3'-하이드록시-5,9,9,2'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 2.44g(0.010mol) 및 (R)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 1.6g(0.013mol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 예상된 부분 입체이성체성 염기의 혼합물을 수득하고, 이를 실시예 2와 유사하게 100배 량의 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 분리시킨다. 더 느리게 진행되는 물질(Rf=0.25)은 하이드로클로라이드로서 결정화한다. 융점이 181 내지 182℃이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-89.5° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.06g(59.9%)을 수득한다.

4.1.54

[실시예 54]

(+)-(1S,5R,2'R)-3'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9,2'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 53에서 분리된 더 빠르게 진행되는 물질(Rf=0.34)은 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 침전된다. 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+55.9° (c=1, CH_3OH)인 무정형 분말로서의 표제 화합물 1.24g(이론치의 70.1%)을 수득한다.

4.1.55

[실시예 55]

(+)-(1S,5R,2'R)-3'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9,2'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(±)-3'-하이드록시-5,9,9,2'-테트라메틸-6,7-벤조모르판(실시예 53 참조) 2.44g(0.010mol) 및 (S)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 1.6g(0.013mol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 예상된 부분 입체이성체성 염기의 혼합물을 수득하고, 이를 실시예 2와 유사하게 100배 량의 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 분리시킨다. 더 느리게 진행되는 물질(Rf=0.25)은 하이드로클로라이드의 형태로 결정화된다. 융점이 186 내지 188℃이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-88.2° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.48g(83.6%)을 수득한다.

4.1.56

[실시예 56]

(-)-(1R,5S,2'S)-3'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,2'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 55에서 분리된 더 빠르게 진행되는 물질(Rf=0.34)은 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 침전된다. 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-56.8° (c=1, CH_3OH)인 무정형 분말로서의 표제 화합물 1.40g(이론치의 79.1%)을 수득한다.

4.1.57

[실시예 57]

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 메탄설포네이트

a) 출발 화합물

본 실시예 및 기타 실시예에서 필요한 (±)-2'-하이드록시-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판은 선행 기술로부터 공지되어 있지 않다. 이는, 예를 들면, p-메톡시벤질리튬 대신 4-메톡시-3-메틸벤질리튬을 사용하여, 공지된 2'-하이드록시 유도체에 대해 제시된 합성법[참조 : DOS 20 27 077; CA 74. (1971), 125482X]으로 제조할 수 있다. 벤조모르판 시스템을 형성하기 위한 폐환시 주로 수득되는 2'-하이드록시-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판을 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다(실시예 16 참조).

b) 표제 화합물을 수득하기 위한 반응

(±)-2'-하이드록시-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 2.44g(0.010mol) 및 (R)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 1.6g(0.013mol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 예상된 부분 입체이성체성 염기의 혼합물을 수득하고, 이를 실시예 2와 유사하게 100배 량의 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 분리시킨다. 더 느리게 진행되는 물질(Rf=0.26)은 메탄설포네이트로서 결정화된다. 융점이 266 내지 268℃이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-95.4° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.64g(79.3%)을 수득한다.

4.1.58

[실시예 58]

(+)-(1S,5R,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 57에서 분리된 더 빠르게 진행되는 물질(Rf=0.29)은 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 침전된다. 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+73.4° (c=1, CH_3OH)인 무정형 분말로서의 표제 화합물 1.60g(90.4%)을 수득한다.

4.1.59

[실시예 59]

(+)-(1S,5R,2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 메탄설포네이트

(±)-2'-하이드록시-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판(실시예 57 참조) 2.44g(0.010mol) 및 (S)-2-메톡시 프로피온산 클로라이드 1.6g(0.013mol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 예상된 부분 입체이성체성 염기의 혼합물을 수득하고, 이를 실시예 2와 유사하게 100배 량의 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 분리시킨다. 더 느리게 진행되는 물질(Rf=0.26)은 메탄설포네이트로서 결정화된다. 융점이 265 내지 267℃이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+96.9° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.56g(88.1%)을 수득한다.

4.1.60

[실시예60]

(-)-(1R,5S,2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 59에서 분리된 더 빠르게 진행되는 물질(Rf=0.29)은 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 침전된다. 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-74.9° (c=1, CH_3OH)인 무정형 분말로서의 표제 화합물 1.36g(76.8%)을 수득한다.

4.1.61

[실시예 61]

(-)-(1R,5S,2'R)-2',3'-디하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

a) 출발 화합물

본 실시예 및 기타 실시예에서 필요한 (±)-2',3'-디하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판은 선행 기술로부터 공지되어 있지 않다. 이는, 예를 들면, p-메톡시벤질리튬 대신 3,4-디메톡시벤질리튬을 사용하여, 공지된 2'-하이드록시 유도체에 대해 제시된 합성법[참조 : DOS 20 27 077: CA 74, (1971), 125482X]으로 제조할 수 있다. 벤조모르판 시스템을 형성하기 위한 폐환 반응시 주로 수득되는 2',3'-디하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판을 섬광 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다(실시예 16 참조).

b) 표제 화합물을 수득하기 위한 반응

(±)-2',3'-디하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드 8.51g(0.03mol) 및 (R)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 4.1g(0.033mol)로부터 출발하여, 실시예 1과 유사하게 예상된 부분 입체이성체성 염기의 혼합물을 수득하고, 이를 실시예 2와 유사하게 100배 량의 실리카겔 상에서 컬럼 크로마

토그래피하여 분리시킨다. 더 느리게 진행되는 물질(Rf=0.21)은 하이드로클로라이드로서 결정화된다. 융점이 167℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-98.6°(c=0.5, CH_3OH)인 표제 화합물 2.54g(47.6%)을 수득한다.

4.1.62

[실시예 62]

(+)-(1S,5R,2'R)-2',3'-디하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 61에서 분리된 더 빠르게 진행되는 물질(Rf=0.29)은 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 침전된다. 융점이 251℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+64.3°(c=0.5, CH_3OH)인 표제 화합물 2.28g(42.7%)을 수득한다.

4.2 공정 3.2에 따른 화합물(1)

4.2.1

[실시예 63]

(±)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시에틸)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로브로마이드

(±)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 0.6g(0.003mol), 2-메톡시 에틸클로라이드 0.72g(0.0075mol), 요오드화나트륨 0.11g(0.0075mol) 및 탄산수소나트륨 0.95g(0.0113mol)을 95℃에서 23시간 동안 무수 디메틸포름아미드 10ml 중에서 교반시킨다. 반응 혼합물을 전체 수 분사 진공하의 95℃의 최종 온도에서, 회전 증발기속에서 증발시킨다. 잔사를 물 25ml 및 디클로로메탄 25ml와 함께 진탕시키고 분리된 수성 상을 디클로로메탄 10ml로 1회 이상 추출한다. 합한 추출물을 물로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키며, 상기에서 기재한 바와 같이 건조제를 여과한 후, 진공하에 증발시킨다. 표제 화합물의 유리 염기로 이루어진 증발 잔사는 실시예 38과 유사하게 하이드로브로마이드로서 결정화된다. 융점이 247℃(분해)인 표제 화합물 0.48g(이론치의 43.5%)을 수득한다.

4.2.2

[실시예 64]

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

a) 알킬화제의 제조

수소화 알루미늄 리튬($LiAlH_4$)를 사용하여 선행기술로부터 공지된 (-)-(R)-2-메톡시-프로피온산을 환원시키면 76mbar의 압력하에 비점에 70℃이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-15.8°(c=100)인 (-)-(R)-2-메톡시-프로판올이 수득된다. 76mbar의 압력하에 비점이 70℃이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+16.5°(c=100)인 상응하는 (+)-(S)-2-메톡시-프로판올이 마찬가지로 널리 공지된 (-)-(S)-2-메톡시-프로피온산으로부터 유사하게 수득된다.

문헌[참조 : R.S. Tipson(J. Org. Chem. 9(1944) 235)]과 유사하게 피리딘 중에서 (-)-(R)-2-메톡시프로판올을 p-톨루엔설폰산 클로라이드와 반응시키면 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+3.7°(c=100)인 (+)-(R)-2-메톡시프로필-p-톨루엔설포네이트가 황색 오일형태로 수득되며, 유사하게 (+)-(S)-2-메톡시-프로판올로부터 회전각 $(\alpha)_D^{25}$= -3.7°(c=100)인 상응하는 (-)-(S)-2-메톡시프로필-p-톨루엔설포네이트가 수득된다.

b) 표제 화합물의 형성 반응

(±)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판(실시예 1) 1.16g(5mMol)을 교반시키면서, 무수 디메틸포름아미드 15ml 및 무수 테트라하이드로푸란 25ml의 혼합물 속에서 (R)-2-메톡시프로필-p-톨루엔설포네이트 1.83g(7.5mMol), 탄산수소나트륨 1.26g(0.015mol) 및 요오드화 나트륨 1.12g(7.5mMol)과 함께 60시간 동안 환류온도로 가열시킨다. 그 다음, 혼합물을 실시예 63과 유사하게 후처리한다. 2개의 예상된 부분입체이성체 염기(2g)의 혼합물이 수득되는데, 이는 실시예 1에 따라 다른 방법에 의해 또한 제조될 수 있다. 상기 혼합물을 실시예 1에 기술된 바와 같이 하이드로클로라이드의 결정화에 의해 분리하고 융점이 264℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-118.2°(c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.55g(이론치의 64.7%)을 수득한다. (+)-(1S,5R,2'R)-부분입체이성체를 실시예 2와 유사하게 모액으로부터 수득할 수 있다.

4.2.3

[실시예 65]

(-)-(1R,5S,2'R)-2-(2-메톡시프로필)-2'-니트로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(±)-2-니트로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 34) 2.97g(0.010mol)을 실시예 64와 유사하게 (R)-2-메톡시프로필-p-톨루엔설포네이트 2.68g(0.011mol), 요오드화 나트륨

1.65g(0.011mol) 및 탄산수소나트륨 2.1g(0.025mol)과 반응시킨다. 기술한 바와 같이 분리된 반응 생성물은 초기에 2개의 예상된 부분입체이성체 염기(3.2g)의 혼합물로 구성된다. 부산물을 분리하기 위해, 상기 혼합물을 디클로로메탄 64ml에 용해하고 이 용액을 산화알루미늄 64g을 함유하는 컬럼을 통해 여과한다(활성 단계 III-중성-Brockmann에 따름). 추가의 디클로로메탄 128ml로 용출시킨 후, 혼합된 용출액은 최종적으로 전체 수 분사 진공하에 80℃의 최종 온도에서 회전식 증발기에 증발시킨다. 잔사(2.4g)를 메탄올 10ml에 용해시키고 2.5N 에탄올성 염산으로 산성화시킨 후, 당해 용액이 혼탁해지기 시작할때까지 디에틸에테르와 혼합한다. 표제 화합물을 결정화하고 주위온도에서 3일 동안 정치시킨 후, 흡인여과하고 에탄올/에테르 혼합물(1:1)로 세척한 다음, 에테르로 세척하고 80℃에서 건조시킨다. 융점이 226℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-120° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.84g(이론치의 45.5%)을 수득한다. 경우에 따라, 입체이성체성 (+)-(1S,5R,2'R) 화합물을 모액으로부터 수득할 수 있다.

4.2.4

[실시예 66]

(+)-(1S,5R,2'S)-2-(2-메톡시프로필)-2'-니트로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(±)-2'-니트로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드 2.97g(0.010mol) 및 (S)-5-메톡시프로필-p-톨루엔설포네이트 2.68g(0.011mol)으로부터 출발하여, 융점이 226℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+121° (c=CH_3OH)인 표제 화합물 0.96g(이론치의 52.0%)을 실시예 65와 유사하게 수득한다. 입체이성체성 (-)-(1R,5S,2'S) 유형을 실시예 2와 유사하게 모액으로부터 수득할 수 있다.

4.2.5

[실시예 67]

(-)-(1R,5S,2'R)-2-(2-메톡시프로필)-3'-니트로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판

a) 출발 화합물의 제조

5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판(실시예 34)이 약 1:3의 비율로 질소화될 경우 (±)-2'-니트로 이성체 이외에 본 실시예 및 다른 실시예에서 필요한 (±)-3'-니트로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판이 형성된다. 이것은 하이드로클로라이드로서 결정화된 2'-니트로-이성체의 모액으로부터 초기에 제조된 염기를 거쳐 수득된다. 이를 10배량의 메탄올로부터 옥살레이트[융점 158℃(분해)]로서 결정화시킨다. 당해 옥살레이트를 염기(결정화되지 않음)로 다시 전환시켜서 후술하는 반응에 사용한다. 메탄설포네이트로서 결정화된 염기의 샘플은 242℃에서 용융된다(분해).

b) 표제 화합물의 형성반응

(±)-3'-니트로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 5.2g(0.02mol)을 실시예 65와 유사하게 (R)-2-메톡시프로필-p-톨루엔설포네이트 5.36g(0.022mol)과 반응시킨다. 수득된 반응 생성물은 2개의 예상된 입체이성체 염기(8g)의 혼합물이며, 이를 실시예 65에 기술된 바와 같이 산화알루미늄을 통해 여과시켜 정제한다(4.7g의 정제된 염기 혼합물). 박층 크로마토그래피(실리카겔 60, 톨루엔/에틸 아세테이트 85:15, 3회 전개시킴)에서 부분입체이성체의 Rf값은 0.81 및 0.85이다. 컬럼 크로마토그래피에 의해 300g의 실리카겔 상에서 1g의 부분입체이성체 혼합물을 분리하면 Rf값이 0.81인 표제 화합물(100mg)이 갈색의 매우 점성이 큰 오일로서 수득되는데, 이것은 결정화되지 않는다.

4.2.6

[실시예 68]

(+)-(1S,5R,2'R)-2-(2-메톡시프로필)-3'-니트로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판

실시예 67에 기술된 부분입체이성체 혼합물의 컬럼 크로마토그래피 동안, 분리된 (-)-(1R,5S,2'R)-형 이외에 (+)-(1S,5R,2'S)-형(Rf=0.85) 100mg이 갈색의 고점성 오일로서 수득되는데, 이것은 결정화되지 않는다.

4.2.7

[실시예 69]

(-)-(1R,5S,2'R)-2-클로로-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

a) 출발 화합물의 제조

2'-니트로 동족체(실시예 34)를 예를 들어, 수소화시켜 2'-아미노 화합물[디하이드로클로라이드: 융점 283℃(분해)]을 형성시키고 이를 Sandmeyer 반응에 의해 목적하는 2'-클로로 화합물[하이드로브로마이드: 융점>310℃(분해)]로 전환시킴으로써 2'-니트로 동족체로부터 본 실시예 및 다른 실시예에서 사용된 (±)-2'-클로로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판을 제조할 수 있다.

b) 표제 화합물의 형성반응

(±)-2'-클로로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로브로마이드 3.3g(0.010mol) 및 (R)-2-메톡시프로필-p-톨루엔서포네이트 2.68g(0.011mol)을 실시예 65와 유사하게 반응시켜 2개의 예상된 부분입체이성체 염기의 혼합물을 형성하고 본 명세서에 기술된 바와 같이 산화알루미늄 상에서 여과에 의해 정제한다. 정제된 부분입체이성체 혼합물을 실시예 1과 유사하게 하이드로클로라이드의 결정화에 의해 분리한

다. 융점이 287℃(분해)이고 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-102.6°(c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.27g(이론치의 15.1%)을 수득한다.

4.2.8

[실시예 70]

(+)-(1S,5R,2'R)-2'-클로로-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 69의 모액을 증발시키고 잔사를 거의 충분량의 비등 메탄올에 용해시킨다. 혼합물이 혼탁해지기 시작할 때까지 디에틸에테르를 부가하고 동시에 결정화한 후, 표제 화합물을 수득한다. 주위온도에서 약 12시간 정치시킨 후, 표제 화합물을 흡인여과하고 1:1의 에탄올/에테르로 세척한 다음, 에테르로 세척하고 80℃에서 건조시킨다. 수율 : 0.56g(이론치의 31.3%), 융점: 289℃, 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+67.9°.

4.2.9

[실시예 71]

(+)-(1S,5R,2'S)-2'-클로로-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(±)-2'-클로로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 3.3g(0.010mol) 및 (S)-2-메톡시프로필-p-톨루엔설포네이트 2.68g(0.011mol)으로부터 출발하여, 실시예 69와 유사하게 융점이 288℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+101.7°(c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.41g(이론치의 22.9%)을 수득한다.

4.2.10

[실시예 72]

(-)-(1R,5S,2'S)-2'-클로로-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 71의 모액으로부터 실시예 70과 유사하게 융점이 288℃이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-68.6°(c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.75g(이론치의 41.9%)을 수득한다.

4.3 공정 3.3에 따른 화합물(1)

4.3.1

[실시예 73]

(-)-(1R,5S,2'S)-2'-메톡시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 메탄설포네이트

(-)-(1R,5S,2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 4) 0.68g(2mMol)을 빙냉시키고 교반하면서 20ml의 무수 디메틸포름아미드에 넣고 파라핀(4.2mMol)중의 0.13g의 77% 수소화나트륨 현탁액을 여기에 부가한다. 30분 교반 후, 디메틸포름아미드 5ml중에 용해된 메틸요오다이드 0.31g(2.2mMol)을 5분내에 적가한다. 상기 혼합물을 주위온도에서 추가의 3시간 동안 교반하고 최종적으로 전체 수 분사 진공하에 95℃에서 회전식 증발기에서 증발시킨다. 잔사를 디클로로메탄 25ml 및 물 25ml와 함께 진탕시킨다. 분리된 수성 상을 디클로로메탄 15ml로 1회 이상 추출한다. 물 15ml로 세척한 후, 혼합된 추출물을 증발시키고 잔사를 실시예 28과 유사하게 메탄설포네이트로서 결정화시킨다. 융점이 150 내지 152℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-68.7°(c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.38g(46.0%)을 수득한다.

4.3.2

[실시예 74]

(+)-(1S,5R,2'R)-2'-메톡시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 메탄설포네이트

(+)-(1S,5R,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 2) 0.68g(2mMol)으로부터 출발하여, 실시예 73과 유사하게 융점이 150 내지 152℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+67.2°(c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.38g(이론치의 46.0%)을 수득한다.

4.3.3

[실시예 75]

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-에톡시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 메탄설포네이트

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 1) 0.34g(1mMol) 및 에틸요오다이드 0.17g(0.0011mol)으로부터 출발하여, 실시예 73과 유사하게 융점이 146 내지 148℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-93.4°(c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.30g(이론치의 70.2%)을 수율로 수득한다.

4.3.4

[실시예 76]

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-아세톡시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 메탄설포네이트

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 1) 0.68g(2mMol)을 무수 디클로로메탄 15ml에 용해시킨다. 트리에틸아민 0.51g(5mMol)의 부가 후, 용액을 교반하면서 주위온도에서 10분에 걸쳐 디클로로메탄 5ml에 용해된 아세틸 클로라이드 0.19g(2.4mMol)과 혼합한다. 그 다음, 생성된 혼합물을 주위온도에서 추가의 2시간 동안 교반시킨다. 그 다음, 10ml의 빙수로 3회 세척하고 황산나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과 제거시킨 후, 잔사를 증발시킨다(최종적으로 전체 수 분사 진공하에 80℃에서 회전식 증발기 사용).

표제 화합물의 유리염기(0.6g, 1.74mMol)로 이루어진 잔사를 에탄올 3ml에 용해시키고 메탄설폰산[3ml의 에탄올중의 0.16g(1.74mMol)]을 부가하여 pH 4로 산성화시킨다. 혼합물이 혼탁해질 때까지 디에틸에테르를 부가한 후, 표제 화합물을 결정화하고 냉장고에서 약 12시간 동안 정치시킨 후, 흡인여과하고 1:2의 에탄올/에테르로 세척하며 80℃에서 건조시킨다. 수율 0.7g(이론치의 79.3%), 융점 : 183 내지 184℃(분해). $[\alpha]_D^{25}$=-83.9° (c=1, CH_3OH).

4.3.5

[실시예 77]

(+)-(1S,5R,2'S)-2'-아세톡시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 메탄설포네이트

(+)-(1S,5R,2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 3) 0.68g(0.002mol)으로부터 출발하여, 실시예 76과 유사하게 융점이 183 내지 184℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+82.8° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.6g(이론치의 68.0%)을 수득한다.

4.3.6

[실시예 78]

(-)-(1R,5S,2'S)-2'-아세톡시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 메탄설포네이트

(-)-(1R,5S,2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 4) 0.68g(0.002mol)을 사용하여, 실시예 76과 유사하게 융점이 183℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-57.1° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.58g(이론치의 65.7%)을 수득한다.

4.3.7

[실시예 79]

(+)-(1S,5R,2'R)-2'-아세톡시-2-(2-메톡시-프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 메탄설포네이트

(+)-(1S,5R,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 2) 0.68g(2mMol)을 사용하여, 실시예 76과 유사하게 융점이 183℃이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=+58.2° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.67g(이론치의 75.9%)을 수득한다.

4.3.8

[실시예 80]

(-)-(1R,5S,2'R)-2-(2-메톡시프로필)-2'-프로피온옥시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 메탄설포네이트

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 1) 0.34g(1mMol) 및 프로피온산 무수물 0.15g(1.1mMol)으로부터 출발하여, 실시예 76과 유사하게 융점이 145℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$=-78.3° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.21g(이론치의 46.1%)을 수득한다.

4.3.9

[실시예 81]

(-)-(1R,5S,2'R)-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

a) (-)-(1R,5S,2'R)-2-(2-메톡시프로필)-2'-(1-페닐-5-테트라졸릴옥시)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 1) 1.36g(4mMol)을 교반하면서 6일 동안 무수 아세톤 78ml 속에서 5-클로로-1-페닐테트라졸 0.79g(4.4mMol) 및 미세하게 분말화된 무수 탄산칼륨 1.36g(0.01mol)과 함께 환류시킨다. 그 다음, 용액을 증발시키고 잔사를 물 50ml와 혼합한다. 잔사를 디클로로메탄 25ml로 2회 추출하고 혼합된 추출물을 물 15ml로 세척한다. 황산나트륨으로 건조시키고 건조제를 여과 제거시킨 후, 반응 혼

합물을 최종적으로 전체 수 분사 진공하에 80℃에서 회전식 증발기로 증발시킨다. 잔사를 에탄올 5ml에 용해시키고 에탄올성 염산으로 산성화시킨 후, 혼탁해질 때까지 디에틸에테르와 혼합한다. 중간체 생성물을 결정화시키고 냉장고에서 약 12시간 동안 정치시킨 후, 흡인여과하고 에탄올/에테르 혼합물(1:1)로 세척한 다음 에테르로 세척하고 80℃에서 건조시킨다. 수율 1.67g(이론치의 86.3%). 융점 241℃(분해).

b) 표제 화합물을 수득하기 위한 중간체 생성물의 수소화

중간체 생성물(1.67g, 3.5mMol)을 5bar의 수소압 및 주위온도에서 완전히 반응할 때까지(6 내지 10시간) 빙초산 70ml중의 10% 팔라듐/목탄 0.7g의 존재하에 수소화시킨다. 그 다음, 촉매를 흡입여과하여 제거하고 여액을 증발시켜 물 50ml 및 과량의 암모니아와 혼합한 후, 잔사를 디클로로메탄(25ml로 2회)으로 추출한다. 혼합된 추출물을 물로 세척하고 황산나트륨으로 건조시키며 건조제를 최종적으로 전체 수 분사 진공하에 80℃에서 회전식 증발기에서 여과 제거한 후 상기 추출물을 증발시킨다. 잔사를 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 결정화한다. 융점이 225℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-101.5° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.5g(이론치의 38.5%)을 수득한다.

4.3.10

[실시예 82]

(+)-(1S,5R,2'S)-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(+)-(1S,5R,2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 3) 1.36g(0.004mol)으로부터 출발하여, 상응하는 중간 생성물(1.65g, 이론치의 85.1%, 융점 241℃(분해))을 통해 실시예 1과 유사하게 융점이 225℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+106.9° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.64g(이론치의 49.4%)을 수득한다.

4.3.11

[실시예 83]

(-)-(1R,5S,2'S)-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 옥살레이트

(-)-(1R,5S,2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 4) 1.36g으로부터 출발하여, 상응하는 중간 생성물(1.73g, 이론치의 89.4%, 융점 218.5℃(분해))을 거쳐 유리 염기(0.7g) 형태로 표제 화합물을 수득한다. 당해 염기를 이소프로판올 2ml에 용해시키고 상응하는 분자량의 옥살산(0.22g)과 혼합한다. 교반하면서 디에틸에테르 50ml를 서서히 가해 표제 화합물을 결정화한다. 약 12시간 동안 냉장고에 정치시킨 후, 혼합물을 흡인 여과하고, 이소프로판올/에테르로 세척한 다음, 에테르로 세척하고 80℃에서 건조시킨다. 융점이 135℃(분해)이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =-60.0° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.8g(이론치의 53.0%)을 수득한다.

4.3.12

[실시예 84]

(+)-(1S,5R,2'R)-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 옥살레이트

(+)-(1S,5R,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 2) 1.36g(4mMol)으로부터 출발하여, 상응하는 중간 생성물(1.65g, 이론치의 85.1%, 융점 217℃(분해))을 거쳐 실시예 1과 유사하게 표제 화합물의 염기를 수득하고, 이를 실시예 83과 유사하게 옥살레이트로서 결정화한다. 총 수율 0.6%(이론치의 39.7%), 융점 135℃(분해), 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+60.2° (c=1, CH_3OH).

4.3.13

[실시예 85]

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-아세트아미도-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 34) 0.70g(1.87mmol)을 무수 디클로로메탄 20ml에 용해시키고, 트리에틸아민 0.76g(7.4mMol)과 혼합한 다음, 주위 온도에서 교반하면서 디클로로메탄 5ml에 용해된 아세틸크로라이드 0.17g(2.1mMol)을 적가한다. 이어서, 혼합물을 1시간 동안 환류시키고, 냉각시킨 다음, 물 10ml로 3회 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 건조제를 회전 증발기로 여과 제거한 후, 최종적으로 전체 수 분사 진공하 80℃에서 증발시켜 농축시킨다. 잔사를 메탄올 2ml에 용해시키고 2.5N 에탄올성 염산으로 산성화한 후 용액을 혼탁해지기 시작할 때까지 디에틸에테르와 혼합한다. 침전된 결정을 흡인 여과(약 12시간 동안 냉장고에 정치시킨 후)하고, 에탄올/에테르 혼합물(1:1)로 세척한 다음, 에테르로 세척하고 80℃에서 건조시킨다. 융점이 252℃(분해)이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =-108.2° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.49g(이론치의 68.8%)을 수득한다.

4.3.14

[실시예 86]

(+)-(1S,5R,2'S)-2'-아세트아미도-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(+)-(1S,5R,2'S)-2-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 36) 1.07g(2.58mMol)으로부터 출발하여, 실시예 85와 유사하게 융점이 249℃(분해)이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =+109.5° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.73g(이론치의 74.3%)을 수득한다.

4.3.15

[실시예 87]

(-)-(1R,5S,2'S)-2'-아세트아미도-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판

(-)-(1R,5S,2'S)-2'-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 디하이드로클로라이드 1.09g(0.0026mol)을 실시예 85와 유사하게 반응시킨다. 반응 생성물을 상기한 바와 같이 분리시키고 이소프로판올 0.5ml와 석유 에테르 5ml로부터 결정화한다. 융점이 128℃이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =-89.3° (c=1, CH_3OH-1N HCl 1:1)인 표제 화합물 0.7g(이론치의 76.4%)을 수득한다.

4.3.16

[실시예 88]

(+)-(1S,5R,2'R)-2'-아세트아미도-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판

(+)-(1S,5R,2'R)-2'-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 디메탄설포네이트(실시예 35) 1.11g(2.5mMol)으로부터 출발하여, 실시예 87과 유사하게 융점이 129℃이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =+89.9° (c=1, CH_3OH-1N HCl 1:1)인 표제 화합물 0.37g(이론치의 47.7%)을 수득한다.

4.3.17

[실시예 89]

(-)-(1R,5S,2'R)-3'-브로모-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 1) 0.85g(2.5mmol)을 빙초산 30ml에 현탁시킨다. 현탁액을 주위 온도에서 교반하면서 브롬 0.15ml(0.47g, 2.9mmol)를 가한다. 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 회전 증발기에서 최종적으로 전체 수 분사 진공하 80℃에서 증발시킨다. 잔사를 과량의 암모니아와 함께 물 25ml와 디클로로메탄 25ml와 교반하면서 혼합한다. 분리한 수성 상을 디클로로메탄 15ml로 1회 더 추출하고, 합한 추출물을 물 15ml로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조시키고, 건조제를 여과 제거한 후 상기한 바와 같이 증발시켜 농축시킨다. 잔사(1g)를 디클로로메탄, 메탄올 및 진한 암모니아(90:10:0.5)의 혼합물을 사용하여 실시예 2와 유사하게 실리카겔 250g을 함유하는 컬럼상에서 크로마토그라피하여 정제한다. 순수한 물질을 함유하는 용출액을 상기한 바와 같이 증발시키고 잔사를 실시예 2와 유사하게 하이드로클로라이드로서 결정화한다. 융점이 245℃(분해)이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =-82.5° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.75g(이론치의 65.8%)을 수득한다.

4.3.18

[실시예 90]

(+)-(1R,5R,2'R)-2'-하이드록시-1'-니트로-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드 0.85g(2.5mmol)을 20℃에서 빙초산 30ml에 현탁시키고 65% 질산(HNO_3 2.6mmol) 0.18ml(0.25g)를 교반하면서 가한다. 약 10분 내에 등명한 황색 용액이 생성되고 다시 5분 후 갈색으로 변한 다음 결정성 화합물이 침전되면서 혼탁해진다. 반응시간 1시간 후, 혼합물을 모두 흡인 여과하고 빙초산/디에틸에테르 혼합물(1:1)로 세척한 다음 에테르로 세척하고 80℃에서 건조시킨다. 결정(0.35g)을 뜨거운 메탄올/물 혼합물(17.5ml+1.75ml)에 용해시키고 디에틸에테르(40ml)를 용액에 가한다. 빙욕에서 냉각시킨 후, 결정화되는 물질을 흡인 여과하고, 에테르로 세척한 다음 80℃에서 건조시킨다. 융점이 245℃ 이상(점차 갈색으로 착색되고 분해됨)이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =+87.0° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.32g(이론치의 33.3%)을 수득한다.

4.3.19

[실시예 91]

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-3'-니트로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

상기한 출발물질(Rf=0.57). 1'-니트로-유도체(Rf=0.45). 이성체 3'-니트로-유도체(Rf=0.72) 및 1',3'-디니트로-유도체(Rf=0.10)로부터 실시예 90에 기술된 질소화를 수행한다(TLC:실리카겔 60, 클로로포름/메탄올/진한 암모니아 90:10:0.5). 1'-니트로 화합물을 흡인 여과한 후 잔류하는 모액(실시예 90)을 증발시키고 잔사를 유리 염기로 전환시킨다. 이를 디클로로메탄 10ml에 용해시키고 황색 용액을 산화알루미늄(3가, 중성) 25g 상에서 여과한다. 용출액이 더 이상 진한 황색이 안될 때까지 용액을 디클로로메탄으로 용출시킨 다음 용출액을 증발시킨다. 잔사(0.35g)를 에탄올 2.5ml에 용해시키고, 에탄올성 염산으로 산성화한 후, 용액이 혼탁해지기 시작할 때까지 디에틸에테르를 용액에 가한다. 약 12시간 동안 냉장고에 정치시킨 후, 흡인여과하고 에탄올/에테르 혼합물(1:1)로 세척한 다음 80℃에서 건조시킨다. 융점이 229 내지 230℃(분해)이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =-110.1° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.40g(이론치의 41.6%)을 수득한다.

4.3.20

[실시예 92]

(+)-(1R,5S,2'R)-2',3'-디니트로-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판(실시예 1) 1.52g(5mmol)을 빙초산 3ml에 용해시키고, 3 내지 4℃에서 교반하면서, 빙초산 3.4ml와 100% 질산 5.42ml의 혼합물을 1.5시간 내에 용액에 가한다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 추가로 3시간 동안 교반한다. 이어서 황색 반응 혼합물을 빙수 50g에 붓고, 용액을 암모니아성으로 만든 다음 디클로로메탄 20ml로 3회 추출한다. 합한 추출물을 물로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨 다음 건조제를 여과 제거한 후, 반응 혼합물을 회전 증발기에서, 최종적으로 전체 수 분사 진공하 80℃에서 증발시킨다. 잔사를 에탄올/에테르 혼합물로부터 재결정화한다. 융점이 300℃(분해) 이상이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =+27.9° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.0g(이론치의 46.5%)을 수득한다.

4.3.21

[실시예 93]

(-)-(1R,5R,2'R)-1'-아미노-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(+)-(1R,5R,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-1'-니트로-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 90) 0.35g(1.0mmol)을 주위 온도에서 5bar의 수소압하 팔라듐/목탄(5% Pd) 0.1g 존재하에 4시간 동안 메탄올 40ml에서 수소화한다. 촉매를 여과 제거한 후, 반응 혼합물을 회전 증발기에서 최종적으로 전체 수 분사 진공하 80℃에서 증발시킨 다음 잔사를 에탄올 10ml로부터 결정화한다. 빙욕에서 냉각시킨 후, 결정을 흡인 여과하고 에탄올/에테르 혼합물로 세척한 다음 80℃에서 건조시킨다. 융점이 282℃(250℃에서 부터 서서히 분해된 후)이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =-128.3° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.17g(이론치의 52.7%)을 수득한다.

4.3.22

[실시예 94]

(-)-(1R,5S,2'R)-3'-아미노-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-3'-니트로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 91) 0.39g(1.0mmol)으로부터 출발하여, 실시예 93과 유사하게 융점이 268℃(분해)이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =-99.7° (c=0.5, CH_3OH)인 표제 화합물 0.27g(이론치의 76.1%)을 수득한다.

4.3.23

[실시예 95]

(-)-(1R,5R,2'R)-1',3'-디아미노-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(+)-(1R,5R,2'R)-1',3'-디니트로-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 92) 0.70g(1.63mmol)으로부터 출발하여, 실시예 93과 유사하게 융점이 228℃(분해)이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =-111.7° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.20g(이론치의 33.2%)을 수득한다.

4.3.24

[실시예 96]

(-)-(1R,5S,2'R)-3'-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판

실시예 67에 따라 수득된, (-)-(1R,5S,2'R)- 및 (+)-(1S,5R,2'R)-2-(2-메톡시프로필)-3'-니트로-5,9,9-

트리메틸-6,7-벤조모르판으로 이루어진 부분입체이성질체 혼합물(3.7g)을 메탄올 75ml에 용해시키고 5bar의 수소압하 20℃의 온도에서 팔라듐/목탄(5%Pd) 0.8g 존재하에 수소의 흡수가 중지될 때까지(약 3시간) 수소화한다. 박층 크로마토그라피(실리카겔 60, 클로로포름/메탄올/진한 암모니아 90:10:0.5)로 3'-니트로 화합물(Rf=0.73)이 완전히 반응하여 상응하는 3'-아미노 화합물(Rf=0.61)을 형성함이 밝혀진다. 촉매를 여과 제거한 후, 반응 혼합물을 회전 증발기에서 최종적으로 전체 수 분사 진공하 80℃에서 증발시킨다. 잔사(3.1g)를 실리카겔 600g상에서 실시예 2와 유사하게 칼럼 크로마토그라피한다. 부분 입체이성체성 3'-아미노 화합물의 분리를 박층 크로마토그라피(실리카겔 60, 클로로포름/메탄올/진한 암모니아 95:5:0.1, 2회 전개)로 모니터한다. 보다 작은 Rf값 0.63을 갖고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =-39.8° (c=1, CH_3OH)이며 모든 결정화 방법에 내성인 표제 화합물을 상응하는 용출액의 잔사로서 0.95g의 수율로 수득한다.

4.3.25

[실시예 97]

(+)-(1S,5R,2'R)-3'-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판

상기(실시예 96)한 칼럼 크로마토그라피에 의한 부분입체이성체의 분리에서, 보다 큰 Rf 값 0.69를 갖는 수득된 물질은 모든 결정화 방법에 내성인, 용출액의 증발 잔사 형태인 표제 화합물[1.0g, 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =+104° (c=1, CH_3OH)]이다.

4.3.26

[실시예 98]

(+)-(1S,5R,2'S)-3'-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판

a) 3'-니트로 전구체(부분입체이성체의 혼합물)

(±)-3'-니트로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 5.2g(0.02mol) 및 (S)-2-메톡시프로필-p-톨루엔-설포네이트 5.36g(0.022mol)로부터 출발하여, 2개의 예상된 부분입체이성체 염기의 혼합물을 실시예 67과 유사하게 수득하고 산화알루미늄 상에서 여과시켜 정제하여 정제된 염기 혼합물 4.7g을 수득한다.

b) 3'-아미노 화합물(부분입체이성체의 혼합물)

3'-니트로 전구체(정제된 부분입체이성체의 혼합물 4.7g)를 실시예 96과 유사하게 수소화하여 상응하는 3'-아미노 화합물(부분입체이성체의 혼합물 3.7g)을 생성시킨다.

c) 칼럼 크로마토그라피에 의한 표제 화합물의 분리

부분 입체이성체성 3'-아미노 화합물의 혼합물(3.7g)을 실리카겔 상에서 실시예 96과 유사하게 칼럼 크로마토그라피시켜 분리한다. 보다 작은 Rf값 0.63을 갖고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =+40.5° (c=1, CHOH)이며 모든 결정화 방법에 내성인 표제 화합물을 용출액의 증발 잔사로서 1.0g의 수율로 수득한다.

4.3.27

[실시예 99]

(-)-(1R,5S,2'S)-3'-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판

상기된(실시예 98) 칼럼 크로마토그라피에서, 표제 화합물을, 보다 큰 Rf값 0.69를 갖는 제2물질로서 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =-105° (c=1, CH_3OH)이고 결정화되지 않은 용출액의 증발 잔사 형태로 1.1g을 수득한다.

4.3.28

[실시예 100]

(-)-(1R,5S,2'R)-3'-아세트아미도-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판

(-)-(1R,5S,2'R)-3'-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판(실시예 96) 0.95g(3.14mmol)을 실시예 85와 유사하게 아세틸화한다. 아세틸화 생성물을 산화알루미늄 상에서 실시예 65와 유사하게 여과시켜 정제한다. 박층크로마토그라피(실리카겔 60, 클로로포름/메탄올/진한 암모니아 90:10:0.5)에서 출발 화합물의 Rf값은 0.64이고 아세틸화 생성물의 Rf 값은 0.57이다. 모든 결정화 방법에 내성인 증발 잔사(0.69g)의 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =-53.6° (c=1, CH_3OH)이다.

4.3.29

[실시예 101]

(+)-(1S,5R,2'R)-3'-아세트아미도-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 옥살레이트

(+)-(1S,5R,2'R)-3'-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판(실시예 97) 1.0g(3.31mmol)으로부터 출발하여, 표제 화합물을 실시예 100과 유사하게 수득한다. 산화알루미늄(0.5g) 상에서 정제된 물질의 증발 잔사를 실시예 83과 유사하게 옥살레이트 형태로 결정화한다. 융점이 148℃(

분해)이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$=+39.3°(c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.4g(이론치의 27.8%)을 수득한다.

4.3.30

[실시예 102]

(+)-(1S,5R,2'S)-3'-아세트아미도-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판

(+)-(1S,5R,2'S)-3'-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판(실시예 98) 1.0g(3.31mmol)으로부터 출발하여, Rf값이 0.57이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$=+52.8°(c=1, CH_3OH)인 비-결정성 증발 잔사(0.6g, 이론치의 41.7%)로서 표제 화합물을 실시예 100과 유사하게 수득한다.

4.3.31

[실시예 103]

(-)-(1R,5S,2'S)-3'-아세트아미도-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 옥살레이트

(-)-(1R,5S,2'S)-3'-아미노-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판(실시예 99) 0.95g(3.14mmol)으로부터 출발하여, 융점이 148℃(분해)이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$=-39.2°(c=1, CH_3OH)인 표제 화합물을 실시예 101과 유사하게 0.7g(51.1%)의 수율로 수득한다.

4.3.32

[실시예 104]

(-)-(1R,5S,2'R)-3'-메톡시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,2'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(-)-(1R,5S,2'R)-3-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,2'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(실시예 53) 0.71g(2mmol)으로부터 출발하여, 융점이 221 내지 224℃이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$=-82.6°(c=1, CH_3OH)인 표제 화합물을 실시예 73과 유사하게 0.38g(52.0%)의 수율로 수득한다.

4.3.33

[실시예 105]

(+)-(1S,5R,2'R)-3'-메톡시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,2'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(+)-(1S,5R,2'R)-3'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,2'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 54) 0.71g(2mmol)으로부터 출발하여, 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$=+42.2°(c=1, CH_3OH)인 비결정성 분말로서 실시예 73과 유사하게 표제 화합물을 0.44g(59.8%)의 수율로 수득한다.

4.3.34

[실시예 106]

(+)-(1S,5R,2'S)-3'-메톡시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,2'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(+)-(1S,5R,2'S)-3'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,2'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 55) 0.71g(2mmol)으로부터 출발하여 융점이 221 내지 224℃이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$=+81.7°(c=1, CH_3OH)인 표제 화합물을 실시예 73과 유사하게 0.405g(54.7%)의 수율로 수득한다.

4.3.35

[실시예 107]

(-)-(1R,5S,2'S)-3'-메톡시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,2'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(-)-(1R,5S,2'S)-3'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,2'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 56) 0.71g(2mmol)으로부터 출발하여, 표제 화합물을 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$=-41.0°(c=1, CH_3OH)인 비결정성 분말로서 실시예 73과 유사하게 0.42g(56.1%)의 수율로 수득한다.

4.3.36

[실시예 108]

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-메톡시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 57) 0.71g(2mmol)으로부터 출발하여, 융점이 221 내지 224℃이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =-112.2° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물을 실시예 73과 유사하게 0.36g(49.3%)의 수율로 수득한다.

4.3.37

[실시예 109]

(+)-(1S,5R,2'R)-2'-메톡시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(+)-(1S,5R,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 58) 0.71g(2mmol)으로부터 출발하여, 표제 화합물을 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =+72.4° (c=1, CH_3OH)인 비결정성 분말로서 실시예 73과 유사하게 0.39g(53.0%)의 수율로 수득한다.

4.3.38

[실시예 110]

(+)-(1S,5R,2'S)-2'-메톡시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(+)-(1S,5R,2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 59) 0.64g(2mmol)으로부터 출발하여, 융점이 228 내지 229℃이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =+111.5° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물을 실시예 73과 유사하게 0.45g(61.5%)의 수율로 수득한다.

4.3.39

[실시예 111]

(-)-(1R,5S,2'S)-2'-메톡시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(-)-(1R,5S,2'S)-2'-하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 60) 0.71g(2mmol)으로부터 출발하여, 표제 화합물을 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =-71.8° (c=1, CH_3OH)인 비결정성 분말로서 실시예 73과 유사하게 0.40g(53.4%)의 수율로 수득한다.

4.3.40

[실시예 112]

(-)-(1R,5S,2'R)-3'-하이드록시-2'-메톡시-2-(2-메톡시 프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로브로마이드

(-)-(1R,5S,2'R)-2',3'-디하이드록시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 61) 3.56g(10mmol)으로부터 출발하여 2개의 이성질체 모노메톡시 유도체와 디메톡시 유도체의 혼합물을 수소화나트륨 2당량을 함께 수득하는 것을 제외하고는, 실시예 73과 유사하게 수득하고, 이 혼합물을 실시예 2와 유사하게 100배 량의 실리카겔 상에서 칼럼 크로마토그라피[용출제:디클로로메탄/이소프로판올/진한 암모니아 97:3:0.3]로 분리한다. 중간물질로서 전개되는 화합물(Rf=0.73)을 하이드로브로마이드로서 결정화한다. 융점이 212℃(분해)이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =-78.4° (c=0.5, CH_3OH)인 표제 화합물을 0.62g(15.0%)의 수율로 수득한다.

4.3.41

[실시예 113]

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-3'-메톡시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9,3'-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로브로마이드

실시예 112에서 분리된 보다 서서히 전개되는 물질(Rf=0.68)을 하이드로브로마이드로서 침전시킨다. 융점이 235℃(분해)이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$ =-93.1° (c=0.5, CH_3OH)인 표제 화합물을 0.88g(21.2%)의 수율로 수득한다.

4.3.42

[실시예 114]

(-)-(1R,5S,2'R)-2',3'-디메톡시-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-테트라메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 112에서 분리된 보다 빨리 전개되는 물질(Rf=0.86)을 하이드로클로라이드로서 침전시킨다. 융점이 193℃(분해)이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$=-93.2° (c=0.5, CH_3OH)인 표제 화합물을 0.87g(22.7%)의 수율로 수득한다.

4.4. 특정 방법에 의한 화합물(1)

4.4.1

[실시예 115]

(-)-(1R,5S,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-하이드록시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(-)-(1R,5S,2'R)-2-(2-벤질옥시프로필)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드(실시예 43) 1.5g(3.60mmol)을 메탄올 75ml에 용해시키고 70℃의 온도에서 5bar의 수소압하에서 완전하게 반응될 때까지(약 6.2시간) 활성 목탄(습윤 '펄만촉매' 0.6g)상 수소화 팔라듐의 존재하에 수소화한다. 이어서 촉매를 여과시켜 제거하고 여액을 전체 수 분사 진공하에 80℃의 최종온도에서 회전 증발기속에서 증발시킨다. 잔사를 메탄올 10ml에 용해시키고 디에틸에테르 30ml를 용액에 가한다. 침전된 결정을 주위 온도에서 약 12시간 동안 정치시켜 둔 다음, 용액을 먼저 에탄올/에테르 혼합물(1:1)로 흡인여과한후 에테르로 흡인여과하고 80℃에서 건조시킨다. 융점이 276℃(분해)이고 고유회전각이 $[\alpha]_D^{25}$=-127.4° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.0g(이론치의 85.5%)을 수득한다.

4.4.2

[실시예 116]

(+)-(1S,5R,2'S)-2'-하이드록시-2-(2-하이드록시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

(+)-(1S,5R,2'S)-2-(2-벤질옥시프로필)-2'-하이드록시-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드 1.5g(3.6mmol)으로부터 출발하여, 실시예 115와 유사하게 융점이 276℃(분해)이고 고유회전각이 $[\alpha]_D^{25}$=+126.8° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.0g(이론치의 85.5%)을 수득한다.

4.4.3

[실시예 117]

(-)-(1R,5S,2'S)-2'-하이드록시-2-(2-하이드록시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 44에 따르는 모액중에 잔존하는 부분입체이성체(증발잔사 3.17g)를 실시예 115와 유사하게 수소화한다. 융점이 247℃(분해)이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$=-86.8° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.5g(이론치의 56.2%)을 수득한다.

4.4.4

[실시예 118]

(+)-(1S,5R,2'R)-2'-하이드록시-2-(2-하이드록시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드

실시예 43에 따르는 모액중에 잔존하는 부분입체이성체(증발잔사 3.17g)를 실시예 115와 유사하게 수소화한다. 융점이 247℃(분해)이고 고유 회전각이 $[\alpha]_D^{25}$=+86.4° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 1.5g(이론치의 56.2%)을 수득한다.

4.4.5

[실시예 119]

(+)-(1R/S,5S/R,2'S)-2'-플루오로-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 옥살레이트

a) 출발화합물 : (1R/S, 5S/R, 2'S)-2'-플루오로-2-(2-메톡시프로피오닐)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판(부분입체이성체의 혼합물)

(±)-2'-니트로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드 5.94g(0.02mol)을 실시예 32와 유사하게 (S)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 2.68g(0.22mol)로 아실화한다. 이로써 수득된 아실화 생성물(7.0g)을 본 명세서내에서 기재한 바와 같이 수소화하여 상응하는 2'-아미노 동족체를 생성한다. 후자를 선행기술로부터 공지된 방법[참조: T.L. Fletcher and M.J. Namkung, Chem. and Ind. 1961. 179]을 사용하여 반응시켜 상응하는 2'-플루오로 유도체(5.7g)를 생성한다. 이로써 박층

크로마토그래피(Rf=0.73, 실리카겔, 클로로포름/메탄올/진한 암모니아 90:10:0.5)에 의해 분리될 수 없는 예상된 부분 입체이성체의 혼합물이 생성된다.

b) 표제 화합물을 수득하기 위한 반응

전구체 1.58g(5mmol)을 수소화리튬 알루미늄($LiAlH_4$)로 환원시켜 실시예 32와 유사하게 표제 화합물을 형성하고 전술한 바와 같이 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제한다. 정제된 물질을 갖는 용출제의 증발 잔사(0.4g, Rf=0.78)는 실시예 83과 유사하게 옥살레이트로서 결정화된다. 융점이 165℃(분해)이고 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =+9.7° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물 0.35g(이론치의 17.7%)을 수득한다. 당해 물질은 (^{1}H-NMR 분광계로 측정된) 약 1 : 1 비율의 예상된 부분 입체이성체의 혼합물[(1R,5S,2'S)- 및 (1S,5R,2'S)-화합물]로 이루어진다.

4.4.6

[실시예 120]

(-)-(1R/S,5R/S,2'R)-2'-플루오로-2-(2-메톡시프로필)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 옥살레이트

a) 출발화합물 : (1R/S, 5S/R, 2'S)-2'-플루오로-2-(2-메톡시프로피오닐)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판(부분입체이성체의 혼합물)

(±)-2'-니트로-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판 하이드로클로라이드 2.97g(0.01mol)으로부터 출발하여, (R)-2-메톡시프로피온산 클로라이드 1.34g(0.011mol)을 사용하여 예상된 부분 입체이성체성 2'-플루오로-2-(2-메톡시피오닐)-5,9,9-트리메틸-6,7-벤조모르판의 혼합물을 수득한다(실시예 119에서와 같은 반응 순서). 이들 부분입체이성체는 박층 크로마토그래피(Rf=0.73, 실리카겔, 클로로포름/메탄올/진한 암모니아 90:10:0.5)에 의해 분리될 수 없으며, 수율은 2.9g이다.

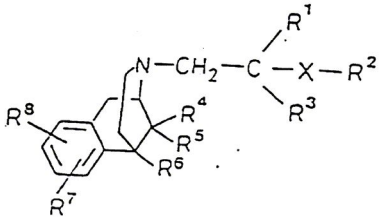
b) 표제 화합물을 수득하기 위한 반응

상기 전구체 2.9g(9.2mmol)을 실시예 119와 유사하게 수소화리튬 알루미늄으로 환원시켜 표제 화합물을 수득한다. 반응물을 상기에서와 같이 정제한다. 순수한 분획물의 증발 잔사(0.9g)는 실시예 98과 유사하게 옥살레이트로서 결정화된다. 융점이 169℃(분해)이고 고유 회전각 $[\alpha]_D^{25}$ =-9.5° (c=1, CH_3OH)인 표제 화합물(0.88g, 22.3%)을 예상된 부분입체이성체((1R,5S,2'R)- 및 (1S,5R,2'R)-화합물)의 형태로 수득한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

(정정) 일반식(I)의 벤조모르판, 이의 입체이성체 및 생리학적으로 허용되는 산부가염.



(I)

상기식에서, X는 산소 또는 황이고; R^1은 C_1-C_8알킬, C_3-C_6알케닐, C_3-C_6알키닐 또는 아릴이고; R^2는 수소, C_1-C_8알킬, C_3-C_6알케닐, C_3-C_6알키닐, 아릴 또는 아르알킬이고; R^3은 수소 또는 C_1-C_6알킬이고; R^4는 C_1-C_8알킬이고; R^5는 C_1-C_8알킬이고; R^6은 C_1-C_8알킬 또는 아릴이고; R^7 및 R^8은 서로 독립적으로 수소, C_1-C_8알킬, 할로겐, -OH, C_1-C_8알콕시, -O-아실, -CN, $-NO_2$, NH_2, -NH(C_1-C_8알킬), -N(C_1-C_8알킬)$_2$(여기서, 알킬 그룹은 동일하거나 상이할 수 있다). -NH-아실 또는 -N-아실-(C_1-C_8알킬)이며; 단, X는 산소이고; R^1은 C_{1-3}알킬, C_3알케닐 또는 C_3알키닐이고, R^2는 수소, C_{1-4}알킬, C_{3-4}알킬 또는 C_{3-4}알케닐이고, R^3이 수소 또는 C_{1-3}알킬이고, R^4가 메틸이고, R^5가 메틸이고, R^6이 C_{1-4}알킬 또는 페닐이며, 치환체 R^7 또는 R^8중 하나가 수소인 경우, 2'-위치에서의 치환체 R^7 또는 R^8 중 다른 하나는 수소, 하이드록시, C_{1-3}알콕시 또는 O-아실이 아니다.

청구항 2

(정정) 제1항에 있어서, X가 산소 또는 황이고; R^1이 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 페닐이며; R^2가 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 알릴, 프로파길, 페닐 또는 벤질이고; R^3이 수소 또는 C_1-C_4알킬이며; R^4가 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필이고; R^5가 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필이며; R^6이 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 또는 페닐이고; R^7이 불소, 염소, 하이드록시, 저급 알킬, 저급 알콕시

또는 아실옥시이며; R^8이 수소, 저급 알킬, 하이드록시 또는 알콕시인 일반식(I)의 벤조모르판, 이의 입체이성체 및 생리학적으로 허용되는 산부가염.

청구항 3

(정정) 제1항에 있어서, X가 산소이고; R^1이 메틸 또는 에틸이며; R^2가 메틸 또는 에틸이고; R^3이 수소이고; R^4가 메틸 또는 에틸이고; R^5가 메틸 또는 에틸이며; R^6이 메틸 또는 에틸이고; R^7이 하이드록시, 메틸, 메톡시 또는 아실옥시이며; R^8이 수소, 메틸, 에틸, 하이드록시 또는 저급 알콕시인 일반식(I)의 벤조모르판, 이의 입체이성체 및 생리학적으로 허용되는 산부가염.

청구항 4

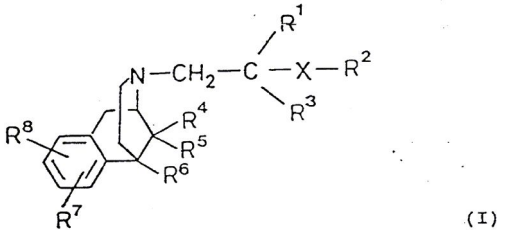
(정정) 제1항에 있어서, X가 산소이고; R^1이 메틸이며; R^2가 메틸이고; R^3이 수소이며; R^4가 메틸이고; R^5가 메틸이며; R^6이 메틸이고; R^7이 하이드록시, 메틸, 메톡시 또는 아세톡시이며; R^8이 수소, 메틸, 하이드록시 또는 저급 알콕시인 일반식(I)의 벤조모르판, 이의 입체이성체 및 생리학적으로 허용되는 산부가염.

청구항 5

(정정) 제1항에 있어서, X가 산소이고; R^1이 메틸이며; R^2가 메틸이고; R^3이 수소이며; R^4가 메틸이고; R^5가 메틸이며; R^6이 메틸이고; R^7이 하이드록시, 메틸, 메톡시 또는 아세톡시이며; R^8이 수소, 메틸, 하이드록시, 메톡시 또는 에톡시이며, 이때 R^7이 3' 위치에 있고 R^8이 2' 위치에 있으며 2' 탄소원자가 R 배위를 갖는 일반식(I)의 벤조모르판 및 이의 생리학적으로 허용되는 산부가염.

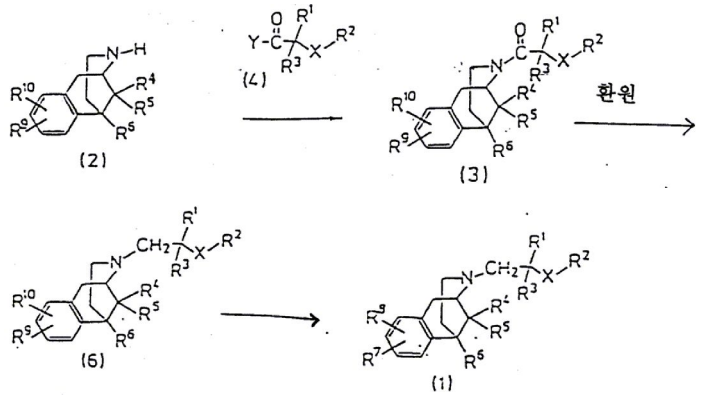
청구항 6

(정정) 일반식(2)의 벤조모르판을 일반식(4)의 카복실산 유도체와 반응시키고, 생성된 산 아미드(3)를 불활성 용매 중에서 연속적으로 환원시켜 일반식(6)의 아민을 수득하고, 치환체 R^9 및 R^{10}이 존재시에, 이들을 R^7 및 R^8로 전환시키고 반응 혼합물을 분리시킴을 특징으로 하는 일반식(I)의 화합물의 제조방법.



(I)

반응도식



상기식에서, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 및 X는 제1항에서 정의한 바와 같고, R^9 및 R^{10}은 제1항에서 정의한 R^7 및 R^8과 동일하거나 산 결합제의 존재하에 또는 부재하에 불활성 용매 중에서 R^7 및 R^8로 전환될 수 있는 치환체를 나타내며, Y는 2급 아미노 그룹에 의해 치환될 수 있고 할로겐, 하이드록시, OC(O) 알킬, O-아실, OSO_2알킬 및 OSO_2아릴로 이루어진 그룹 중에서 선택된 이탈 그룹을 나타낸다.