

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】平成22年6月3日(2010.6.3)

【公表番号】特表2009-534393(P2009-534393A)  
 【公表日】平成21年9月24日(2009.9.24)  
 【年通号数】公開・登録公報2009-038  
 【出願番号】特願2009-506622(P2009-506622)  
 【国際特許分類】

C 0 7 D 489/08 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 489/08

【手続補正書】

【提出日】平成22年4月1日(2010.4.1)

【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

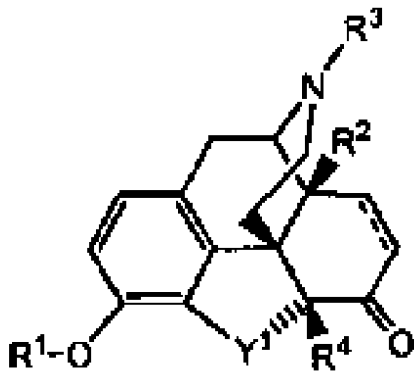
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

立体選択的還元剤を用いて、モルヒノンのケトンを立体選択的に還元して還元モルヒノン  
 を形成するステップを含む合成方法であって、前記モルヒノンは以下の構造を有し、

【化1】



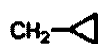
式中、

R<sup>1</sup> はHまたは有機ラジカルであり、

R<sup>2</sup> はHまたはOHであり、

R<sup>3</sup> はHまたは有機ラジカルであるが、R<sup>3</sup> が有機ラジカルである場合、前記有機ラジカルは

【化2】



でないということを条件とし、

R<sup>4</sup> はHまたは有機ラジカルであり、

点線(「」)は任意の二重結合を表し、

Y<sup>1</sup> はOまたはSであり、

水溶性ポリマーを前記還元モルヒノンに共有結合する、合成方法。

【請求項 2】

Y は O であり、R<sup>2</sup> および R<sup>4</sup> はそれぞれ H である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記任意の二重結合が存在する、請求項 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4】

R<sup>1</sup> は H である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

R<sup>1</sup> は有機ラジカルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6】

R<sup>1</sup> の有機ラジカルはヒドロキシル保護基である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

R<sup>3</sup> は有機ラジカルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記有機ラジカルである R<sup>3</sup> は、メチル、エチル、n プロピル、イソプロピル、アリル、n ブチル、1 メチルプロピル、2 メチルプロピル、t ブチル、ベンジルおよびフェニルから成る群から選択される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記モルヒノンは麻薬拮抗薬である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

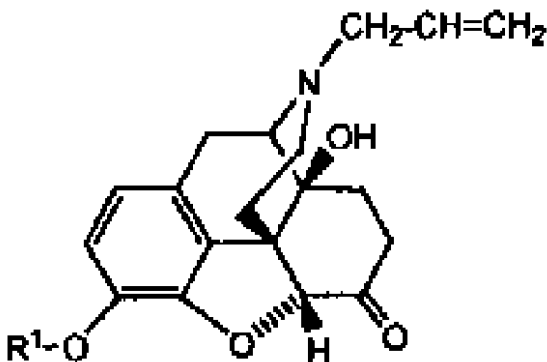
【請求項 10】

前記モルヒノンは麻薬作動薬である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記モルヒノンは以下の構造を有し、

【化 3】



式中、R<sup>1</sup> は H または有機ラジカルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

R<sup>1</sup> は H である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

R<sup>1</sup> は有機ラジカルである、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

前記有機ラジカルである R<sup>1</sup> はヒドロキシル保護基である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記還元モルヒノンは エピマーの形態である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

立体選択的に還元されたモルヒノンにおける、エピマー対 エピマーの比が、少なくとも 90 対 10 である、請求項 1 に記載の方法。

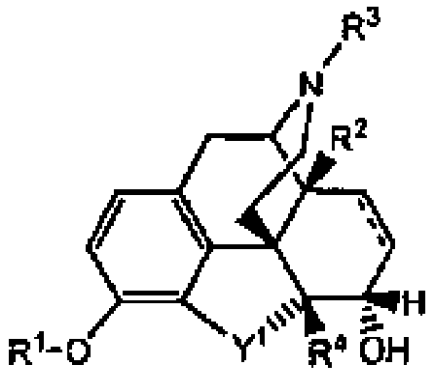
【請求項 17】

立体選択的に還元されたモルヒノンにおける、エピマー対 エピマーの比が、少なくとも 60 対 40 である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 18】

前記 エピマーは以下の構造を有し、

## 【化 4】



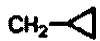
式中、

R<sup>1</sup> は H または有機ラジカルであり、

R<sup>2</sup> は H または OH であり、


R<sup>3</sup> は H または有機ラジカルであるが、R<sup>3</sup> が有機ラジカルである場合、前記有機ラジカルは

## 【化 5】



でないということを条件とし、

R<sup>4</sup> は H または有機ラジカルであり、

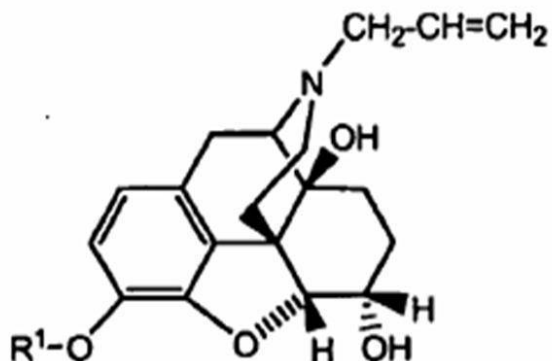
点線 (「」) は任意の二重結合を表し、

Y<sup>1</sup> は O または S である、請求項 15 に記載の方法。

## 【請求項 19】

前記還元モルヒノン<sup>1</sup>は以下の構造を有し、

## 【化 8】



式中、R<sup>1</sup> は H または有機ラジカルである、請求項 18 に記載の方法。

## 【請求項 20】

R<sup>1</sup> は H である、請求項 19 に記載の方法。

## 【請求項 21】

R<sup>1</sup> は有機ラジカルである、請求項 19 に記載の方法。

## 【請求項 22】

R<sup>1</sup> の有機ラジカルはヒドロキシル保護基である、請求項 21 に記載の方法。

## 【請求項 23】

前記立体選択的還元剤は、リチウムトリエチルボロヒドリド、ナトリウムトリエチルボロヒドリド、カリウムトリエチルボロヒドリド、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、カリウムトリアセトキシボロヒドリド、リチウムトリエチルセチルボロヒドリド、ナトリウムトリエチルセチルボロヒドリド、カリウムトリエチルセチルボロヒドリド、リチウム9-ボラビシクロ[3.3.1]ノナン(9-BBN)水素化物、リチウムヘキシルボロヒドリド、リチウムトリアミルボロヒドリド、カリウムトリアミルボロヒドリド、リチウムトリエチルボロ重化水素物、または $\text{LiAlH}(\text{C}_2\text{Me}_3)_3$ である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 24】

前記立体選択的還元剤は、ナトリウムトリエチルボロヒドリド、ナトリウムトリエチルセチルボロヒドリドまたはカリウムトリエチルセチルボロヒドリドである、請求項23に記載の方法。

## 【請求項 25】

還元が、約 -50 ~ 約 20 の反応温度で実施される、請求項23に記載の方法。

## 【請求項 26】

還元が、トルエン、メチルセチルエーテル、テトラヒドロフラン、ヘキサン、シクロヘキサン、およびジエチルエーテルまたはそれらの組合せから選択される溶媒中で実施される、請求項23に記載の方法。

## 【請求項 27】

水溶性ポリマーを前記還元モルヒノンに共有結合する前記ステップは、前記還元モルヒノンをハロゲン終端した水溶性ポリマーと反応させることにより行われる、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 28】

前記ハロゲン終端した水溶性ポリマーは以下の構造を有し、

$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{X}^1)_a$  ハロ  
 式中、サブユニット $n$ は1~14の整数であり、サブユニット $a$ はゼロまたは1であり、 $\text{X}^1$ は存在する場合、スペーサ部分であり、ハロはフルオロ、ブロモ、クロロおよびヨードから成る群から選択される、請求項27に記載の方法。

## 【請求項 29】

サブユニット $n$ は2~9の整数であり、サブユニット $a$ はゼロであり、ハロはブロモである、請求項28に記載の方法。

## 【請求項 30】

水溶性ポリマーを還元モルヒノンに共有結合するステップは、該還元モルヒノンをメシレート、トシレートおよびトレシレート(2,2,2-トリフルオロエタンスルホネート)から選択されるスルホン酸ベースの離脱基を担持する水溶性ポリマーと反応させることにより実施される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項 31】

前記スルホン酸ベースの離脱基はメシレートである、請求項30に記載の方法。

## 【請求項 32】

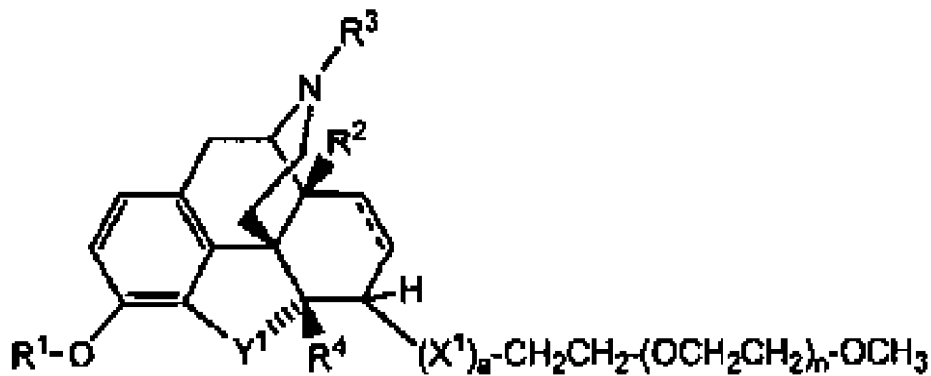
前記離脱基を担持する水溶性ポリマーは以下の構造を有し、

$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{R}$   
 式中、サブユニット $n$ は1~14の整数であり、サブユニットRはメチル、フェニルまたは2,2,2-トリフルオロエチルから選択される、請求項30に記載の方法。

## 【請求項 33】

水溶性ポリマーを前記還元モルヒノンに共有結合するステップを実施した後に複合体が形

成され、前記複合体は以下の構造を有し、  
【化 1 0】



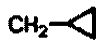
式中、

$R^1$  は H または有機ラジカルであり、

$R^2$  は H または OH であり、

$R^3$  は H または有機ラジカルであるが、 $R^3$  が有機ラジカルである場合、前記有機ラジカルは

【化 1 1】



でないということを条件とし、

$R^4$  は H または有機ラジカルであり、

点線 (「        」) は任意の二重結合を表し、

$Y^1$  は O または S であり、

(n) は 1 ~ 14 の整数であり、

(a) はゼロまたは 1 であり、

$X^1$  は存在する場合、スペーサ部分である、請求項 27 または 30 に記載の方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

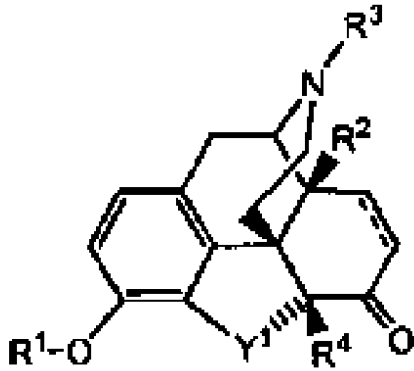
本発明の 1 つ以上の実施形態は、医薬賦形剤と併用して、本明細書に記載されるように複合体を含む組成物を提供する。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目 1)

モルヒノンのケトンを選択的に還元して還元モルヒノンを形成するステップを含む合成方法であって、前記モルヒノンは以下の構造を有し、

## 【化 1】



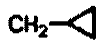
式中、

R<sup>1</sup> は H または有機ラジカルであり、

R<sup>2</sup> は H または OH であり、

R<sup>3</sup> は H または有機ラジカルであるが、R<sup>3</sup> が有機ラジカルである場合、前記有機ラジカルは

## 【化 2】



でないということを条件とし、

R<sup>4</sup> は H または有機ラジカルであり、

点線 (「」) は任意の二重結合を表し、

Y<sup>1</sup> は O または S であり、

任意に水溶性ポリマーを前記還元モルヒノンに共有結合する、合成方法。

## (項目 2)

Y は O であり、R<sup>2</sup> および R<sup>4</sup> はそれぞれ H である、項目 1 に記載の方法。

## (項目 3)

前記任意の二重結合が存在する、項目 1 ~ 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 4)

R<sup>1</sup> は H である、項目 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 5)

R<sup>1</sup> は有機ラジカルである、項目 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 6)

R<sup>1</sup> の有機ラジカルはヒドロキシル保護基である、項目 5 に記載の方法。

## (項目 7)

R<sup>3</sup> は有機ラジカルである、項目 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

## (項目 8)

前記有機ラジカルである R<sup>3</sup> は、メチル、エチル、n プロピル、イソプロピル、アリル

、 n ブチル、 1 メチルプロピル、 2 メチルプロピル、 t ブチル、 ベンジルおよびフェニルから成る群から選択される、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

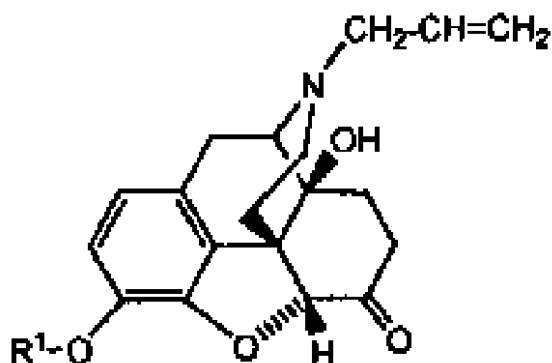
前記モルヒノン<sup>1</sup>は麻薬拮抗薬である、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 10)

前記モルヒノン<sup>1</sup>は麻薬作動薬である、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 11)

前記モルヒノン<sup>1</sup>は以下の構造を有し、  
【化 3】



式中、R<sup>1</sup>はHまたは有機ラジカルである、項目 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 12)

R<sup>1</sup>はHである、項目 11 に記載の方法。

(項目 13)

R<sup>1</sup>は有機ラジカルである、項目 11 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 14)

前記有機ラジカルである R<sup>1</sup>はヒドロキシル保護基である、項目 13 に記載の方法。

(項目 15)

前記還元モルヒノン<sup>1</sup>は エピマーの形態である、項目 1 に記載の方法。

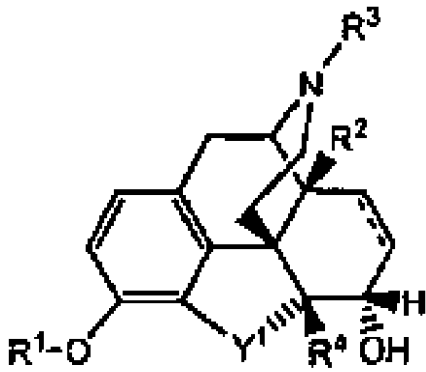
(項目 16)

前記モルヒノン<sup>1</sup>のケトン<sup>2</sup>を立体選択的に還元して還元モルヒノン<sup>1</sup>を形成することにより、前記 エピマー<sup>2</sup>を産生する可能性が 90% を上回る、項目 14 に記載の方法。

(項目 17)

前記 エピマー<sup>2</sup>は以下の構造を有し、

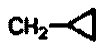
【化 4】



式中、

R<sup>1</sup> は H または 有機ラジカル であり、R<sup>2</sup> は H または OH であり、R<sup>3</sup> は H または 有機ラジカル であるが、R<sup>3</sup> が 有機ラジカル である場合、前記有機ラジカルは

【化 5】



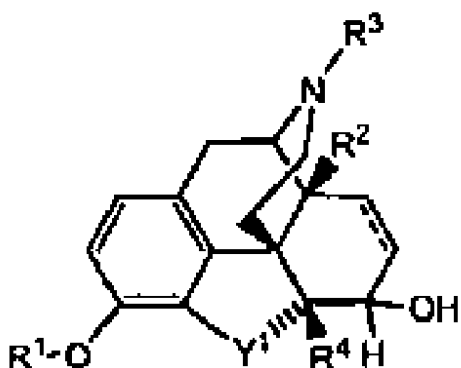
でないということを条件とし、

R<sup>4</sup> は H または 有機ラジカル であり、点線 (「」) は 任意の二重結合 を表し、Y<sup>1</sup> は O または S である、項目 15 に記載の方法。

(項目 18)

前記還元モルヒノン は 以下の構造 を有し、

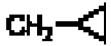
【化 6】



式中、


R<sup>1</sup> は H または 有機ラジカル であり、R<sup>2</sup> は H または OH であり、R<sup>3</sup> は H または 有機ラジカル であるが、R<sup>3</sup> が 有機ラジカル である場合、前記有機ラジカルは

【化 7】



でないということを条件とし、

R<sup>4</sup> は H または有機ラジカルであり、

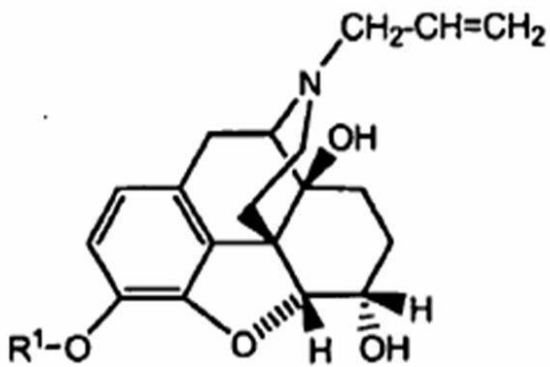
点線 (「」) は任意の二重結合を表し、

Y<sup>1</sup> は O または S である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 1 9 )

前記還元モルヒノンには以下の構造を有し、

【化 8】



式中、R<sup>1</sup> は H または有機ラジカルである、項目 1 に記載の方法。

( 項目 2 0 )

R<sup>1</sup> は H である、項目 1 8 に記載の方法。

( 項目 2 1 )

R<sup>1</sup> は有機ラジカルである、項目 1 8 に記載の方法。

( 項目 2 2 )

R<sup>1</sup> の有機ラジカルはヒドロキシル保護基である、項目 2 0 に記載の方法。

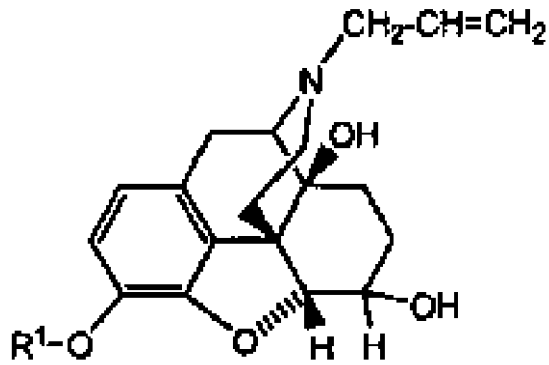
( 項目 2 3 )

水溶性ポリマーを前記還元モルヒノンに共有結合する任意のステップを実施する、項目 1 に記載の方法。

( 項目 2 4 )

前記還元モルヒノンには以下の構造を有し、

【化 9】



式中、 $R^1$  は H または有機ラジカルである、項目 2 2 に記載の方法。

(項目 2 5)

$R^1$  は有機ラジカルである、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 6)

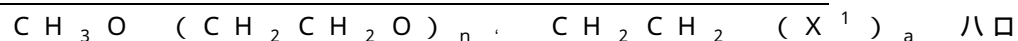
$R^1$  の有機ラジカルはヒドロキシル保護基である、項目 2 4 に記載の方法。

(項目 2 7)

水溶性ポリマーを前記還元モルヒノンに共有結合する前記ステップは、前記還元モルヒノンをハロゲン終端した水溶性ポリマーと反応させることにより行われる、項目 2 5 に記載の方法。

(項目 2 8)

前記ハロゲン終端した水溶性ポリマーは以下の構造を有し、



式中、 $(n)$  は 1 ~ 14 の整数であり、 $(a)$  はゼロまたは 1 であり、 $X^1$  は存在する場合、スペーサ部分であり、ハロはフルオロ、プロモ、クロロおよびヨードから成る群から選択される、項目 2 6 に記載の方法。

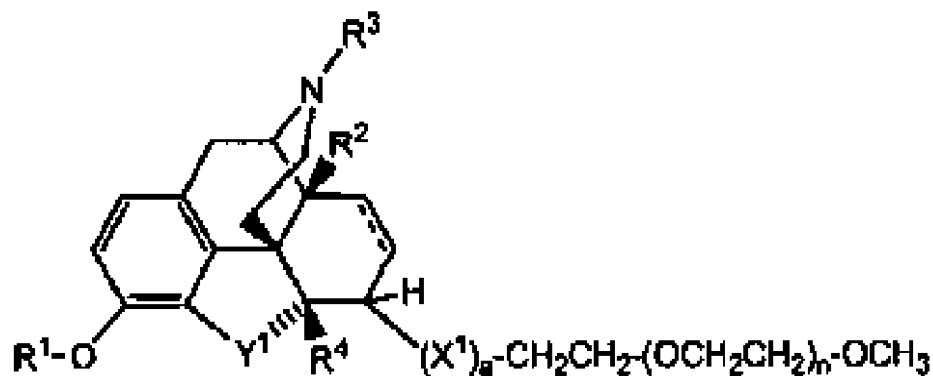
(項目 2 9)

$(n)$  は 2 ~ 9 の整数であり、 $(a)$  はゼロであり、ハロはプロモである、項目 2 7 に記載の方法。

(項目 3 0)

水溶性ポリマーを前記還元モルヒノンに共有結合するステップを実施した後に複合体が形成され、前記複合体は以下の構造を有し、

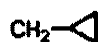
【化 1 0】



式中、

R<sup>1</sup> は H または 有機ラジカルであり、R<sup>2</sup> は H または OH であり、R<sup>3</sup> は H または 有機ラジカルであるが、R<sup>3</sup> が 有機ラジカルである場合、前記有機ラジカルは

【化 1 1】



でないということを条件とし、

R<sup>4</sup> は H または 有機ラジカルであり、点線 (「」) は 任意の二重結合を表し、Y<sup>1</sup> は O または S であり、(n) は 1 ~ 14 の整数であり、(a) は ゼロ または 1 であり、X<sup>1</sup> は 存在する場合、スペーサ部分である、項目 2 2 に記載の方法。

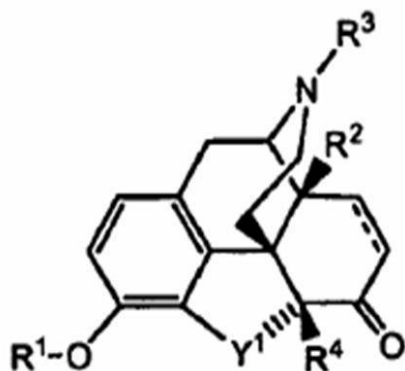
(項目 3 1)

還元モルヒノンの エピマーおよび エピマーの混合物を含む組成物であって、 エピマー対 エピマーの比は少なくとも 60 対 40 である、組成物。

(項目 3 2)

モルヒノンのケトン を立体選択的に還元して還元モルヒノンを形成するステップを含む合成方法であって、前記モルヒノンは以下の構造を有し、

【化 1 2】



式中、

R<sup>1</sup> は H または有機ラジカルであり、

R<sup>2</sup> は H または OH であり、

R<sup>3</sup> は H または有機ラジカルであり、

R<sup>4</sup> は H または有機ラジカルであり、

点線 (「            」) は任意の二重結合を表し、

Y<sup>1</sup> は O または S であり、

水溶性ポリマーを前記還元モルヒノンに共有結合するステップを含む、方法。