



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년07월30일
 (11) 등록번호 10-1421747
 (24) 등록일자 2014년07월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 C07D 489/02 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2008-7028010
 (22) 출원일자(국제) 2007년04월19일
 심사청구일자 2012년04월19일
 (85) 번역문제출일자 2008년11월17일
 (65) 공개번호 10-2008-0110910
 (43) 공개일자 2008년12월19일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2007/009761
 (87) 국제공개번호 WO 2007/124114
 국제공개일자 2007년11월01일
 (30) 우선권주장
 60/745,336 2006년04월21일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 WO1995032973 A1*
 WO2005058367 A2*
 WO1992022330 A1
 J. Med. Chem. 1990, 제33권 제737-741면.
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
넥타르 테라퓨틱스
 미국 94158 캘리포니아주 샌프란시스코 사우스 미
 션 베이 블러바드 455 스위트 100
 (72) 발명자
청 린
 미국 35803 앨라배마주 헨즈빌 얼우드 드라이브
 14015
벤틀리 마이클 디
 미국 35801 앨라배마주 헨즈빌 축토 씨클 4420
 (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 이에리

(54) 발명의 명칭 **모르피논의 입체선택적 환원**

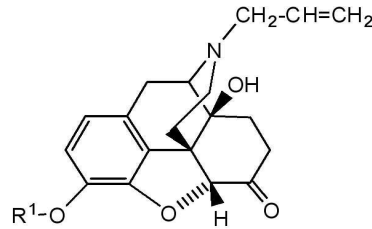
(57) 요약

모르피논의 케톤을 입체선택적으로 환원시켜 환원된 모르피논을 형성하고, 임의적으로 수용성 폴리머를 환원된 모르피논에 공유적으로 결합시키는 것을 포함하는 합성 방법이 제공된다.

특허청구의 범위

청구항 1

모르피논을 입체선택적인 환원제와 접촉시킴으로써 모르피논의 케톤을 입체선택적으로 환원시켜 환원된 모르피논을 형성하고, 수용성 폴리머를 상기 환원된 모르피논에 공유적으로 결합시키는 것을 포함하는 합성 방법으로서, 상기 모르피논이 하기 구조식을 갖고:



[식 중,

R¹은 H 또는 히드록실 보호기임];

상기 입체선택적인 환원제는 리튬 트리에틸보로하이드라이드, 나트륨 트리에틸보로하이드라이드, 칼륨 트리에틸보로하이드라이드, 나트륨 트리세톡시보로하이드라이드, 칼륨 트리세톡시보로하이드라이드, 나트륨 트리-sec-부틸보로하이드라이드, 칼륨 트리-sec-부틸보로하이드라이드, 리튬 9-보라비시클로 [3.3.1]-노난 하이드라이드, 리튬 헥실보로하이드라이드, 리튬 트리시아미드보로하이드라이드, 리튬 트리에틸보로듀터라이드 및 LiAlH(CEt₂-CMe₃)₃ 로 이루어진 군으로부터 선택된 단일 물질 또는 물질들의 조합이고;

α 에피머 형의 환원된 모르피논의 몰량은 입체선택적인 환원제와 접촉된 모르피논의 몰량의 65% 이상인 방법.

청구항 2

제 1 항에 있어서, R¹이 H인 방법.

청구항 3

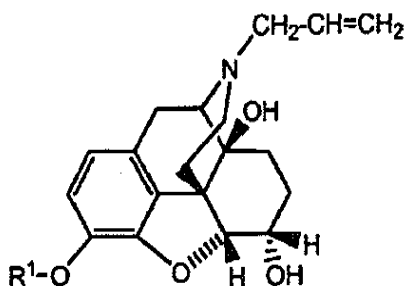
제 1 항에 있어서, R¹이 2 개 내지 5 개의 탄소를 갖는 알카노일; 7 개 내지 11 개의 탄소를 갖는 아릴오일; 벤질; 1-에톡시에틸; 메톡시메틸; 4-메톡시페닐메틸; 메톡시에톡시메틸(MEM); 1-에톡시에틸; 벤질옥시메틸; (β-트리메틸실릴에톡시)메틸; 테트라히드로피라닐; 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐; t-부틸(디페닐)실릴; 트리알킬실릴; 트리클로로메톡시카르보닐; 및 2,2,2-트리클로로에톡시메틸로부터 선택된 히드록실 보호기인 방법.

청구항 4

제 3 항에 있어서, R¹의 MEM인 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 입체선택적인 환원제와 접촉된 모르피논의 몰량의 90% 이상이 하기 구조식을 갖는 환원된 모르피논을 형성하는 방법:



[식 중, R¹은 H 또는 히드록실 보호기임].

청구항 6

제 5 항에 있어서, R¹이 H 인 방법.

청구항 7

제 5 항에 있어서, R¹이 2 개 내지 5 개의 탄소를 갖는 알카노일; 7 개 내지 11 개의 탄소를 갖는 아릴오일; 벤질; 1-에톡시에틸; 메톡시메틸; 4-메톡시페닐메틸; 메톡시에톡시메틸(MEM); 1-에톡시에틸; 벤질옥시메틸; (β-트리메틸실릴에톡시)메틸; 테트라히드로피라닐; 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐; t-부틸(디페닐)실릴; 트리알킬실릴; 트리클로로메톡시카르보닐; 및 2,2,2-트리클로로에톡시메틸로부터 선택된 히드록실 보호기인 방법.

청구항 8

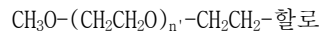
제 7 항에 있어서, R¹의 MEM인 방법.

청구항 9

제 5 항에 있어서, 수용성 폴리머를 환원된 모르피논에 공유적으로 결합시키는 단계가, 환원된 모르피논을 할로겐-말단된, 수용성 폴리머와 반응되도록 함에 의해 달성되는 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 할로겐-말단된, 수용성 폴리머가 하기 구조를 갖는 방법:



[식 중, 기호 n' 는 1 내지 14의 정수이고, 할로는 플루오로, 브로모, 클로로 및 요오도로 이루어진 군으로부터 선택됨].

청구항 11

제 10 항에 있어서, 기호 n' 는 2 내지 9의 정수이고, 할로는 브로모인 방법.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 상기 입체선택적인 환원제가 나트륨 트리에틸보로히드라이드, 나트륨 트리-sec-부틸보로히드라이드 또는 칼륨 트리-sec-부틸보로히드라이드인 방법.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 상기 환원이 -50 °C 내지 20 °C 의 반응 온도에서 수행되는 방법.

청구항 14

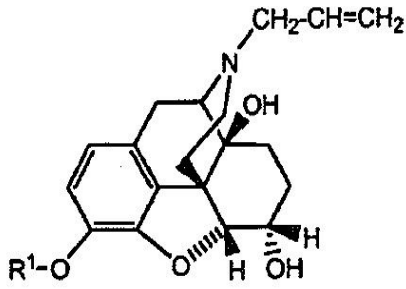
제 1 항에 있어서, 상기 환원이 톨루엔, 메틸 t-부틸 에테르, 테트라히드로푸란, 헥산, 시클로헥산, 디에틸 에테르 및 2-메틸 테트라히드로푸란으로부터 선택된 용매 또는 이들의 조합에서 수행되는 방법.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 상기 수용성 폴리머가 메톡시-폴리에틸렌 글리콜(메톡시-PEG) 폴리머인 방법.

청구항 16

제 5 항에 있어서, 입체선택적인 환원제와 접촉된 모르피논의 몰량의 99% 이상이 하기 구조식을 갖는 환원된 모르피논을 형성하는 방법:



[식 중, R¹은 H 또는 히드록실 보호기임].

청구항 17

제 15 항에 있어서, 상기 환원된 모르피논을 메실레이트, 토실레이트 및 트레실레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 술포네이트-기재 이탈기를 갖는 메톡시-PEG 폴리머와 접촉시킴으로써, 메톡시-PEG 폴리머가 환원된 모르피논에 공유적으로 결합된 방법.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 상기 술포네이트-기재 이탈기가 메실레이트인 방법.

청구항 19

제 17 항에 있어서, 상기 술포네이트-기재 이탈기가 토실레이트인 방법.

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명의 하나 이상의 구체예는 다른 것들 중에서, 화학 합성 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 (다른 것들 중에서) 수용성 폴리머 및 활성제의 컨주게이트, 이와 같은 것을 포함하는 조성물, 및 컨주게이트를 투여하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 개념적으로, 폐길화(PEGylation)는 약물학적 활성제에 대한 폴리(에틸렌 글리콜) 유도체의 결합으로 인해 "컨주게이트"를 형성하는 것으로서 기술된다. 실시상, 폴리머 시약(이는 반응성 작용기 또는 "활성화된" 작용기를 갖는 수용성 폴리머임)은 전형적으로 공유 결합을 통해 활성제에 수용성 폴리머를 결합 또는 연결(직접적으로 또는 연결 부분을 통해)하기 위해 관심있는 활성제와 반응한다. 수용성 폴리머의 결합이 결여된 활성제와 비교할 때, 컨주게이트는 생체 내 연장된 반감기, 감소된 면역원성, 증가된 친수성 성질, 또는 상기의 일부 조합을 가질 수 있다. 해리스(Harris)등은 약제에 대한 폐길화 효과들의 검토를 제공한다. 문헌[Harris et al. (2003) Nat. Rev. Drug Discov. 2(3):214-221].

[0003] 시판되는 폐길화된 활성제의 몇몇 예는 PEGASYS[®] 폐길화된 인터페론 알파-2a (Hoffmann-La Roche, Nutley, NJ), PEG-INTRON[®] 폐길화된 인터페론 알파-2b (Schering Corp., Kenilworth, NJ), NEULASTA[™]PEG-필그라스티미 (Amgen Inc., Thousand Oaks, CA) 및 MACUGEN[®] 폐길화된 압타머 (Pfizer Inc., New York, NY)을 포함한다. 이러한 예들의 각각에서의 활성제들의 각각은 "큰 분자(large molecule)"이지만, 소분자, 예컨대 디스테아로일포스파티딜에탄올아민 (Zalipsky (1993) *Bioconjug. Chem.* 4(4):296-299) 및 플루오로우라실 (Ouchi et al. (1992) *Drug Des. Discov.* 9(1):93-105)은 또한 폐길화된다. 따라서, 다수 유형의 분자들이 폐길화로부터 잠재적으로 잇점이 될 수 있다.

[0004] 폐길화의 일반적인 잇점들이 공지되었지만, 폴리(에틸렌 글리콜) 유도체를 활성제에 결합하는 것은 종종 어려움이 있고 항상 가능할 수는 없다. 예를 들어, 관심있는 활성제가 폴리머 시약과의 반응에 적합한 화학적 작용기를 포함하지 않을 경우, 어려움에 부딪힐 수 있다. 또한, 적합한 화학적 작용기가 관심있는 활성제에 존재하는 실용적인 범위까지, 얻어진 컨주게이트는 예를 들어, 활성제의 활성화에 필요한 결합 부위를 방해하는 결합된 폴리머의 결과로서 불충분하게 약물학적으로 활성이 될 수 있다.

[0005] 미국특허출원공개번호 제 2005/0136031 호는 다른 것들 중에서, 폴리(에틸렌 글리콜)의 컨주게이트 및 마약성 길항제를 기술하고 있다. 그러나, 요구되는 위치에서 컨주게이트 효과를 나타내기 위해서는 몇몇 단계가 취해져야 한다. 이러한 참조 문헌에서 기술된 바와 같이, 3-MEM-넬릭손(3-히드록시-보호된 넬릭손)의 6-케토기는 나트륨 보로히드라이드(NaBH₄)로 환원되어 6-히드록시-3-MEM-넬릭솔의 및 α- 및 β- 에피머 혼합물을 형성한다. 폴리머 시약은 그에 따라 이용가능한 히드록실기에서 공유적으로 결합됨으로써 6-폴리머-3-MEM-넬릭솔의 α- 및 β- 에피머 혼합물을 형성한다. 보호기가 제거되면, α- 및 β- 에피머들은 적절한 컬럼을 사용하여 구별되고 분리된다. 미국특허출원공개번호 제 2005/0136031호에 나타난 바와 같이, 6-폴리머-3-MEM-넬릭솔의 각각의 이성

질체들은 상이한 특성을 갖기 때문에 에피머들의 구별 및 분리가 요망된다.

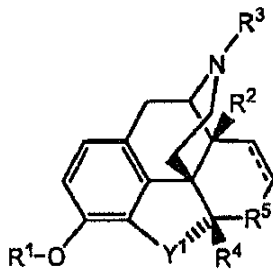
[0006] 트리-sec-부틸보로하이드라이드를 사용한 α-날트렉솔에 대한 날트렉손의 입체선택적 환원은 말스페이스(Malspeis) 등에 의해 기술되어 있다. 문헌[Malspeis *et al.* (1975) *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 12(1):43-65]. 그러나, 말스페이스 등은 날트렉손이 아닌 다른 화합물의 입체선택적 환원은 기술하지 않는다.

[0007] 미국특허출원공개번호 제 2005/0136031호에 기술된 6-폴리머-3-MEM-널트렉솔의 실질적으로 순수한 이성질체를 포함하는 조성물을 제조하기 위한 접근은 효과적이지만, 보다 적은 단계-예컨대, 각각의 에피머들을 구별하고 분리하기 위한 필요를 제거하는 것-를 요구하는 접근이 바람직할 것이다. 따라서, 본 발명의 하나 이상의 구체예들은 다른 것들 중에서, 폴리(에틸렌 글리콜)의 컨쥬게이트들 및 마약성 길항제의 각각의 에피머들을 구별하고 분리할 필요가 없는 합성 방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

[0008] **본 발명의 요약**

[0009] 따라서, 모르피논의 케톤을 입체선택적으로 환원시켜 환원된 모르피논을 형성하고, 임의적으로 수용성 폴리머를 환원된 모르피논에 공유적으로 결합시키는 것을 포함하는 합성 방법이 제공된다. 대체로, 모르피논은 (a) 하기 구조를 포함하고:



화학식 1

[0010]

상기 식에서,

[0011]

[0012] R¹은 H, 유기 라디칼, 또는 히드록실 보호기이고;

[0013]

[0014] R²는 H 또는 OH이고;

[0015]

[0016] R³는 H 또는 유기 라디칼이고;

[0017]

[0018] R⁴는 H 또는 유기 라디칼이고;

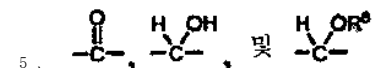
[0019]

[0020] 점선("----")은 임의의 이중 결합을 나타내고;

[0021]

[0022] Y¹는 O 또는 S이고; 및

[0023]



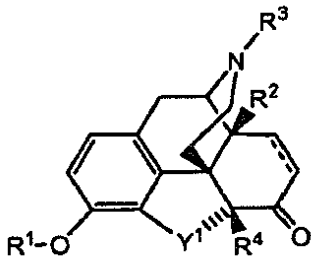
[0024]

[0019] (b) 케톤을 함유[케톤에 대해, (a) 즉, 화학식 I에서 제공된 페난트렌-기재 부분을 위해 정의된 구조에 따르거나, 또는 (a) 즉, 화학식 I에서 제공된 페난트렌-기재 부분에서 원자의 치환에 의해]하는 페난트렌-기재 부분이다. 특정 모르피논들에 대해, 본 발명의 합성 방법은 수용성 폴리머를 환원된 모르피논에 공유적으로 결합시키는 단계를 포함한다.

[0020] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 환원된 모르피논의 α-에피머 및 β-에피머의 혼합물을 포함하는 조성물이 제공되고, 여기서 α-에피머 및 β-에피머의 비율은 적어도 60 대 40이다.

[0021] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 모르피논의 케톤을 선택적으로 환원시켜 환원된 모르피논을 형성하며, 여기

서 모르피논은 하기 구조를 포함하고



화학식 II

[0022]

[0023]

상기 식에서,

[0024]

R¹은 H, 유기 라디칼, 또는 히드록실 보호기이고;

[0025]

R²는 H 또는 OH이고;

[0026]

R³는 H 또는 유기 라디칼이고;

[0027]

R⁴는 H 또는 유기 라디칼이고;

[0028]

점선("----")은 임의의 이중 결합을 나타내고; 및

[0029]

Y¹는 O 또는 S이고; 및

[0030]

환원된 모르피논에 수용성 폴리머를 공유적으로 결합시키는 것을 포함하는 합성 방법이 제공된다.

[0031]

본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 본원에 제공된 합성 방법에 의해 제조된 컨쥬게이트를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0032]

본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 약제학적 부형제와의 조합에서 본원에 기재된 바와 같이 컨쥬게이트를 포함하는 조성물이 제공된다.

[0033]

도면의 간단한 설명

[0034]

도 1은 CDCl₃ 중 α-6-OH-3-MEM-O-넬럭솔의 ¹H NMR 스펙트럼이다.

[0035]

본 발명의 상세한 설명

[0036]

본 발명의 하나 이상의 구체예를 상세하게 설명하기 전에, 본 발명은 특정 폴리머, 합성 기술 등으로 제한되지 않으며 변경될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0037]

본 명세서에서 사용되는 단수 형태 "a", "an", 및 "the"는 문장에서 달리 명확하게 지시하지 않는 한 복수 관계를 포함하는 것으로 인식되어야 한다. 따라서, 예를 들어, "폴리머"에 대한 참조는 단일 폴리머뿐만 아니라 2개 이상의 동일하거나 상이한 폴리머들을 포함하며, 임의의 "부형제"에 대한 참조는 단일의 선택적 부형제 뿐만 아니라 2개 이상의 동일하거나 상이한 선택적 부형제들을 나타낸다.

[0038]

본 발명의 하나 이상의 구체예들을 기술하고 청구하는데 있어서, 하기 용어가 하기 기술된 정의에 따라 사용될 것이다.

[0039]

본원에서 사용되는 "PEG," "폴리에틸렌 글리콜" 및 "폴리(에틸렌 글리콜)"은 혼용되며, 임의의 비펩티드 수용성 폴리(에틸렌 옥사이드)를 포함하는 것으로 의미된다. 전형적으로, 본 발명에 따른 사용을 위한 PEG는 하기 구조 "-(OCH₂CH₂)_n-"을 포함하고, 여기서 (n)은 2 내지 4000이다. 본원에서 사용되는 PEG는 또한 말단 산소가 배치되는지의 여부에 따라 "-CH₂CH₂-O(CH₂CH₂O)_n-CH₂CH₂-" 및 "-(OCH₂CH₂)_nO-"를 포함한다. 명세서 및 청구범위에 걸쳐, 용어 "PEG"는 다양한 말단 또는 "말단 캡핑" 기 등을 갖는 구조를 포함한다는 것을 염두해 두어야 한다. 용어 "PEG"는 또한 대부분, 즉 50% 이상의 -OCH₂CH₂- 반복 서브유닛을 함유하는 폴리머를 의미한다. 특정 형태와 관련하여, PEG는 하기에서 보다 상세히 기술된 바와 같이 임의의 수의 다양한 분자량, 및 "분지된", "선형", "갈라

진(forked)", "다작용성" 등과 같은 구조 또는 기하학을 가질 수 있다.

[0040] 용어 "말단-캡핑된" 및 "말단적으로 캡핑된"은 말단-캡핑 부분을 갖는 폴리머의 말단 또는 종결점을 칭하는 것으로 본원에서 혼용된다. 전형적으로, 필수적이지는 않지만, 말단-캡핑 부분은 히드록시 또는 C₁₋₂₀ 알콕시기, 더욱 바람직하게는 C₁₋₁₀ 알콕시기, 및 더욱더 바람직하게는 C₁₋₅ 알콕시기를 포함한다. 따라서, 말단-캡핑 부분의 예는 알콕시(예를 들어, 메톡시, 에톡시 및 벤질옥시), 아릴, 헤테로아릴, 시클로, 헤테로시클로 등을 포함한다. 말단-캡핑 부분이 폴리머에서 말단 단량체의 하나 이상의 원자를 포함할 수 있는 것으로 인식되어야 한다[예를 들어, CH₃O(CH₂CH₂O)_n- 및 CH₃(OCH₂CH₂)_n-에서 말단-캡핑 부분 "메톡시"]. 또한, 상기 각각의 포화되고, 불포화되고, 치환되고, 비치환된 형태가 고려된다. 게다가, 말단-캡핑기는 또한 시레인이 될 수 있다. 이러한 말단-캡핑기는 또한 유리하게는 검출가능한 라벨을 포함할 수 있다. 폴리머가 검출가능한 라벨을 포함하는 말단-캡핑기를 갖는 경우, 폴리머가 커플링되는 폴리머 및/또는 부분(예를 들어, 활성제)의 양 또는 위치는 적절한 검출기를 사용하여 검출될 수 있다. 이러한 라벨은 비제한적으로, 형광체, 화학발광체, 효소 라벨링에 사용되는 부분, 축색계(예를 들어, 염료), 금속 이온, 방사성 부분 등을 포함한다. 적절한 검출기는 광도계, 필름, 분광계 등을 포함한다. 이러한 말단-캡핑기는 또한 유리하게는 인지질을 포함할 수 있다. 폴리머가 인지질을 포함하는 말단-캡핑기를 갖는 경우, 폴리머 및 얻어진 컨주게이트에 독특한 성질이 부여된다. 대표적인 인지질은 비제한적으로, 포스파티딜콜린으로 불리우는 인지질의 부류로부터 선택된 것을 포함한다. 특정 인지질은 비제한적으로, 디라우로일포스파티딜콜린, 디올레일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테로일포스파티딜콜린, 베헤노일포스파티딜콜린, 아라키도일포스파티딜콜린, 및 레시틴으로 구성된 군으로부터 선택된 것을 포함한다.

[0041] 본원에 기술된 폴리머와 관련하여 "비-천연적으로 발생하는"은 온전히 그대로 천연에서 발견되지 않는 폴리머를 의미한다. 그러나, 본 발명의 비-천연적으로 발생하는 폴리머는 전체 폴리머 구조가 자연에서 발견되지 않는 한, 천연적으로 발생하는 하나 이상의 단량체 또는 단량체의 단편을 함유한다.

[0042] "수용성 폴리머"에서와 같이 용어 "수용성"은 실온에서 수중에 가용성인 임의의 폴리머이다. 전형적으로, 수용성 폴리머는 약 75% 이상, 더욱 바람직하게는 약 95% 이상의, 필터링 후 동일한 용액으로 투과된 광을 투과시킬 것이다. 중량을 기준으로, 수용성 폴리머는 바람직하게는 수중에 약 35중량% 이상의 가용성, 더욱 바람직하게는 수중에 약 50중량% 이상의 가용성, 더욱더 바람직하게는 수중에 약 70중량%의 가용성, 및 더욱더 바람직하게는 수중 약 85중량%의 가용성을 갖을 것이다. 그러나, 수용성 폴리머는 수중에 약 95중량%의 가용성이거나 수중에 완전하게 가용성인 것이 가장 바람직하다.

[0043] 본 발명의 수용성 폴리머 예컨대, PEG에 있어서, 분자량은 수평균 분자량 또는 중량평균 분자량으로 나타낼 수 있다. 달리 지시하지 않는 한, 본원에서 분자량에 대한 모든 기준은 중량 평균 분자량으로 언급된다. 두개의 분자량 결정법, 수평균 및 중량평균은 겔투과 크로마토그래피 또는 다른 액체 크로마토그래피 기술을 사용하여 측정될 수 있다. 수평균분자량을 측정하기 위한 말단기-분석 또는 속일성(예를 들어, 빙점 내림, 비등점 오름, 또는 삼투압)의 측정의 이용 또는 중량평균분자량을 측정하기 위한 광산란 기술, 초원심분리 또는 점도계의 이용과 같은 분자량 값을 측정하기 위한 다른 방법이 또한 사용될 수 있다. 본 발명의 폴리머들은 전형적으로 바람직하게는 약 1.2 미만, 더욱 바람직하게는 약 1.15 미만, 더욱더 바람직하게는 약 1.10 미만, 더욱더 바람직하게는 약 1.05 미만, 및 가장 바람직하게는 약 1.03 미만의 낮은 다분산도 수치를 갖는다.

[0044] 특정 작용기와 함께 사용되는 경우, 용어 "활성" 또는 "활성화된"은 또 다른 분자상의 친전자체 또는 친핵체와 용이하게 반응하는 반응성 작용기를 나타낸다. 이는 반응시키기 위해 강한 촉매 또는 매우 비실용적인 반응 조건을 요구하는 기(즉, "비-반응성" 또는 "불활성" 기)와는 대비된다.

[0045] 본원에서 사용되는 용어 "작용기" 또는 이의 임의의 유의어는 이의 보호된 형태뿐만 아니라 비보호된 형태를 포함함을 의미한다. 용어 "보호된", "보호기" 및 "보호성 기"는 특정 반응 조건하에 분자 중의 특정 화학 반응성 작용기의 반응을 방지하거나 차단하는 부분 (즉, 보호기)의 존재를 나타낸다. 보호기는 만약 있다면, 보호되는 화학적 반응기의 유형 및 이용하려는 반응 조건 및 분자 중의 추가적인 반응기 또는 보호기의 존재에 따라 변화될 것이다. 당해 분야에서 공지된 보호기는 문헌[Greene, T.W., et al., PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3rd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY (1999)]에서 찾아볼 수 있다.

[0046] 용어 "스페이스 부분", "연결" 또는 "링커"는 상호연결 부분을 연결시키기 위해 임의적으로 사용되는 원자 또는 원자의 집합(collection)을 나타내기 위해 본원에서 사용된다. 이러한 스페이스 부분은 가수분해적으로 안정적일 수 있거나 물리적으로 가수분해가능하거나 또는 효소적으로 분해가능한 연결을 포함할 수 있다.

- [0047] "알킬"은 전형적으로 길이가 약 1개 내지 15개의 원자를 갖는 탄화수소 사슬을 나타낸다. 이러한 탄화수소 사슬은 바람직하게는, 반드시 그럴 필요는 없지만 포화되며, 분지쇄 또는 직쇄일 수 있으나 전형적으로는 직쇄가 바람직하다. 예시적인 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 1-메틸부틸, 1-에틸프로필, 3-메틸펜틸 등을 포함한다. 본원에서 사용되는 "알킬"은 "저급 알킬", "시클로알킬", 및 시클로알킬렌"을 포함한다.
- [0048] "저급 알킬"은 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬기를 나타내며, 직쇄 또는 분지쇄일 수 있으며, 대표적으로 메틸, 에틸, *n*-부틸, *i*-부틸, *t*-부틸이 있다.
- [0049] "시클로알킬"은 바람직하게는 3개 내지 약 12개의 탄소원자, 더욱 바람직하게는 3 내지 약 8개의 탄소원자로 구성된 브릿징되거나, 융합되거나, 또는 스피로 시클릭 화합물을 포함하는 포화되거나 불포화된 시클릭 탄화수소 사슬을 나타낸다. "시클로알킬렌"은 시클릭 고리계 중의 임의의 두개의 탄소에서 사슬의 결합에 의해 알킬 사슬로 삽입된 시클로알킬기를 나타낸다.
- [0050] "알콕시"는 -O-R기를 나타내며, 여기서 R은 알킬 또는 치환된 알킬, 바람직하게는 C₁₋₆ 알킬(예를 들어, 메톡시, 에톡시, 프로필옥시 등)이다.
- [0051] 예를 들어, "치환된 알킬"에서와 같이 용어 "치환된"은 비제한적으로, 예를 들어 알킬, C₃₋₈ 시클로알킬, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 등; 할로, 예를 들어 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도; 시아노; 알콕시; 저급 페닐; 치환된 페닐; 등과 같은 하나 이상의 비간섭 치환(noninterfering substituent)로 치환된 부분(예를 들어, 알킬기)를 나타낸다. "치환된 아릴"은 치환기로서 하나 이상의 비간섭기를 갖는 아릴이다. 페닐 고리 상에 치환을 위하여, 치환기들은 임의의 위치(즉, 오르토, 메타 또는 파라)에 존재할 수 있다.
- [0052] "비간섭 치환기"는 전형적으로 분자 중에 존재할 경우, 분자 내에서 함유된 다른 작용기와 비반응성기이다.
- [0053] "아릴"은 각각 5 또는 6개의 코어 탄소 원자를 갖는 하나 이상의 방향족 고리들을 의미한다. 아릴은 나프틸에서와 같이 융합되거나, 비페닐에서와 같이 비융합될 수 있는 다중 아릴 고리들을 포함한다. 아릴 고리들은 또한 하나 이상의 시클릭 탄화수소, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릭 고리와 융합되거나 비융합될 수 있다. 본원에서 사용되는 "아릴"은 "헤테로아릴"을 포함한다.
- [0054] "헤테로아릴"은 1개 내지 4개의 헤테로원자, 바람직하게는 황, 산소, 또는 질소, 또는 이의 조합을 함유하는 아릴기이다. 헤테로아릴 고리는 또한 하나 이상의 시클릭 탄화수소, 헤테로시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합될 수 있다.
- [0055] "헤테로사이클" 또는 "헤테로시클릭"은 불포화도 또는 방향족 특징을 지니거나 지니지 않고 탄소가 존재하지 않는 하나 이상의 고리 원자를 갖는 5개 내지 12개의 원자, 바람직하게는 5개 내지 7개의 원자의 하나 이상의 고리를 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 황, 산소, 및 질소를 포함한다.
- [0056] "치환된 헤테로아릴"은 치환기로서 하나 이상의 비간섭 기를 갖는 헤테로아릴이다.
- [0057] "치환된 헤테로사이클"은 비간섭 치환기로부터 형성된 하나 이상의 측쇄를 갖는 헤테로사이클이다.
- [0058] 본원에서 사용되는 "유기 라디칼"은 알킬, 치환된 알킬, 아릴 및 치환된 아릴을 포함할 것이다.
- [0059] "친전자체" 및 "친전자체 기"는 이온 또는 원자, 또는 원자의 집합을 나타내는 것이며, 이는 친전자체 중심, 즉 친핵체를 요구하는 전자이거나 친핵체와 반응할 수 있는 중심을 갖는 이온성일 수 있다.
- [0060] "친핵체" 및 "친핵체 기"는 친핵체 중심, 즉 친전자체 중심을 요구하거나 친전자체를 지닌 중심을 갖는 이온성일 수 있는 이온 또는 원자, 또는 원자의 집합을 나타낸다.
- [0061] "가수분해가능한" 또는 "분해가능한" 결합은 생리학적 조건하에서 물과 반응하는(즉, 가수분해되는) 결합이다. 물 중에서 결합을 가수분해하는 경향은 두 개의 원자들을 연결하는 일반적 유형의 연결뿐만 아니라, 이러한 원자들에 결합된 치환기들에 의존적일 것이다. 적절한 가수분해적으로 불안정하거나 약한 연결들은 비제한적으로, 카르복실레이트 에스테르, 포스페이트 에스테르, 무수물, 아세탈, 케탈, 아실옥시알킬 에테르, 이민, 오르토에스테르, 펩티드 및 올리고뉴클레오티드를 포함한다.
- [0062] "효소적으로 분해가능한 연결"은 하나 이상의 효소에 의해 분해되는 연결을 의미한다.
- [0063] "가수분해적으로 안정한" 연결 또는 결합은 수중에서 실질적으로 안정한, 즉 생리학적 조건하에서 연장된 시간에 걸쳐 임의의 뚜렷한 범위로 가수분해되지 않는 화학적 결합, 전형적으로 공유 결합인 화학 결합을 나타낸다.

가수분해적으로 안정한 연결의 예는 비제한적으로, 탄소-탄소 결합(예를 들어 지방족 사슬에서), 에테르, 아미드, 우레탄 등을 포함한다. 일반적으로, 가수분해적으로 안정한 연결은 생리 조건하에 일일 약 1-2% 미만의 가수분해율을 나타내는 연결이다. 대표적인 화학 결합의 가수분해율은 대부분의 표준 화학 교과서에서 찾아볼 수 있다.

[0064] "약제학적으로 허용되는 부형제 또는 담체"는 본 발명의 조성물 중에 임의적으로 포함될 수 있고 환자에게 현저한 독성학적 부작용을 야기하지 않는 부형제를 나타낸다. "약제학적 유효량," "생리학적 유효량," 및 "치료학적 유효량"은 혈류 또는 타겟 조직에 요망되는 수준의 컨주게이트를 제공하기 위해 필요로 하는 컨주게이트의 양을 의미하기 위해 본원에서 혼용되어 사용된다. 정확한 양은 여러 인자들, 예를 들어 컨주게이트, 치료 조성물의 성분들 및 물리학적 특성들, 의도되는 환자 집단, 개개 환자의 고려사항들 등에 의존적일 것이며, 본원에서 제공되는 정보를 기초로 하여 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0065] "다작용성"은 폴리머 함유된 세 개 이상의 작용기를 갖는 폴리머를 의미하며, 여기서 작용기들은 동일하거나 상이할 수 있다. 다작용성 폴리머에 대한 작용기의 수에 대한 예시적인 범위는 3 내지 100개의 작용기; 3 내지 50개의 작용기; 3 내지 25개의 작용기; 3 내지 15개의 작용기; 3 내지 10 개의 작용기를 포함한다. 전형적으로, 다작용성 폴리머에 대한 다수의 작용기들은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 작용기 중 하나이다.

[0066] 용어 "환자"는 활성제(예를 들어, 컨주게이트)의 투여에 의해 예방되거나 치료될 수 있는 질환으로부터 고통받거나 이러한 질환에 민감한 살아있는 유기체로서, 인간 및 동물 모두를 포함한다.

[0067] "임의적" 또는 "임의적으로"는 명세서가 이러한 환경이 발생하는 예 및 발생하지 않는 예를 포함하도록 이후에 기술되는 환경이 발생할 수 있거나 발생하지 않음을 의미한다.

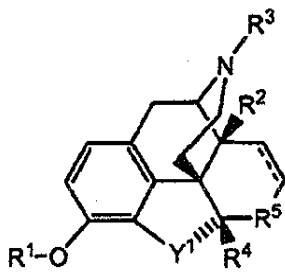
[0068] "실질적으로"(다른 경우에 특정 문맥에 대해 상세하게 규정되지 않거나 다른 경우에 문맥이 명확하게 기술되지 않는 한)는 거의 전체적으로 또는 완전하게 예를 들어 하나 이상의 하기 조건을 만족함을 의미한다: 50%, 51% 이상, 75% 이상, 또는 80% 이상, 90% 이상, 및 95% 이상의 상태.

[0069] 문맥 "α-에피머 및 β-에피머의 비율은 적어도"는 α-에피머가 기술된 비율 또는 기술된 비율보다 큰 양 중에 존재하는 것을 의미한다. 예를 들어, "α-에피머 및 β-에피머의 비율은 적어도 60 대 40이다"라면, 모든 4개의 β-에피머에 대해 6개의 α-에피머 또는 모든 4개의 β-에피머에 대해 6개의 α-에피머 이상(예를 들어, 모든 30개의 β-에피머에 대해 70개의 α-에피머)을 의미한다.

[0070] 그밖에 문맥에서 명확하게 기술되지 않는 한, 용어 "약"이 수치 앞에 놓일 때, 수치는 기술된 수치의 ±10%를 의미하는 것으로 이해된다.

[0071] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서, 모르피논의 케톤을 입체선택적으로 환원시켜 환원된 모르피논을 형성하는 것을 포함하는 합성 방법이 제공된다.

[0072] 모르피논은 (a) 하기 구조를 포함하고:



화학식 I

[0073]

[0074] 상기 식에서,

[0075] R¹은 H, 유기 라디칼, 또는 히드록실 보호기이고;

[0076] R²는 H 또는 OH이고;

[0077] R³은 H 또는 유기 라디칼이며, (바람직하게는 R³가 유기 라디칼인 경우, 유기 라디칼은



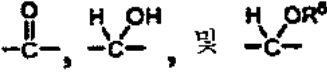
이 아니라는 것

에 준하여 R³가 H 또는 유기 라디칼임);

[0078] R⁴는 H 또는 유기 라디칼이고;

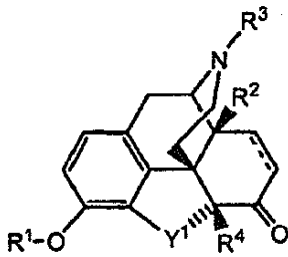
[0079] 점선("----")은 임의의 이중 결합을 나타내고;

[0080] Y¹는 O 또는 S이고; 및

[0081] R⁵는  로 구성되는 군으로부터 선택되고(입체 화학에 상관없이), 여기서 R⁶은 유기 라디칼이며; 및

[0082] (b) 케톤을 함유[케톤에 대해, (a) 즉, 화학식 I에서 제공된 페난트렌-기재 부분을 위해 정의된 구조에 따르거나, 또는 (a) 즉, 화학식 I에서 제공된 페난트렌-기재 부분에서 원자의 치환에 의해]하는 페난트렌-기재 부분이다.

[0083] 모르피논은 하기 구조를 포함하는 것이 특히 바람직하고:




화학식 II

[0084]

[0085] 상기 식에서,

[0086] R¹은 H, 유기 라디칼, 또는 히드록실 보호기이고;

[0087] R²는 H 또는 OH이고;

[0088] R³는 H 또는 유기 라디칼이고, 단 R³유기 라디칼인 경우, 유기 라디칼은  이 아니다;

[0089] R⁴는 H 또는 유기 라디칼이고;

[0090] 점선("----")은 임의의 이중 결합을 나타내고; 및

[0091] Y¹는 O 또는 S이다.

[0092] 케톤-함유 모르피논의 케톤을 입체선택적으로 환원시키는 단계는 전형적으로 입체선택적인 환원제를 모르피논을 포함하는 조성물에 추가(예를 들어, 입체선택적인 환원제를 포함하는 조성물을 추가)하는 것을 포함한다.

[0093] 당업자에게 공지된 임의의 환원제는 환원제가 입체선택적이면 선택적 환원제로서 적용될 수 있다. 본 문맥에서, 환원 단계를 따르는 조성물이 상응하는 "비-환원된" 모르피논의 초기 몰량에 대한 몰 기준으로 적어도 65% 양으로 존재하는 특정 에피머의 환원된 모르피논을 포함할 경우, 환원제는 입체선택적으로 여겨진다. 선택적인 환원제를 사용하여 생성된 환원된 모르피논의 양(상응하는 "비-환원된" 모르피논의 초기 몰량에 대한 몰 기준으로)을 나타내는 예시적인 값은 70%이상; 75%이상; 80%이상; 85%이상; 90%이상; 92%이상; 94%이상; 95%이상; 96%이상; 97%이상; 98%이상; 99%이상; 99.5%이상, 및 99.9%이상을 포함한다.

[0094] 당업자에게 공지된 기술을 사용하는 실험은 주어진 환원제가 입체선택적인 환원제인지를 결정하기 위해 사용될 수 있다(즉, 상응하는 "비-환원된" 모르피논의 초기 몰량에 대한 몰 기준으로 적어도 65%의 양으로 특정 에피머의 환원된 모르피논을 포함하는 조성물을 제공하는 환원제). 예를 들어, 제안된 환원제를 포함하는 조성물은 모르피논을 함유하는 조성물과 화합될 수 있다. 얻어진 조성물의 분취량은 에피머 및 통상적인 기술들(예를 들어, 키랄 컬럼(chiral column)으로 된 고성능 액체 크로마토 그래피, 질량 분석기, 전기크로마토그래피, 전기영동분

석장치, 및 핵자기공명을 사용)을 사용하여 계산된 각각의 에피머의 양에 의해 구별될 수 있다. 사용된 환원제로 단일 에피머의 유용한 양(예를 들어, 상응하는 "비-환원된" 모르피논의 초기 몰량에 대한 몰 기준으로 65%이상)이 얻어질 경우, 제안된 환원제는 환원 단계를 수행하기에 적합한 입체선택적인 환원제이다.

[0095] 입체선택적인 환원제의 예는

[0096] $MB(R^7)_pH_{(4-p)}$, 여기서 M은 리튬("Li"), 나트륨("Na") 및 칼륨("K")으로 구성되는 군으로부터 선택되고, R^7 (각각의 경우에서)은 1 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄의 알킬, 1 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 분지된 알킬, 치환된 아릴, 비치환된 아릴, 1 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄의 알콕시, 1 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는 분지된 알콕시, 및 $R^8C(O)-O-$ 로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R^8 은 유기 라디칼(전형적으로 1 내지 10 개의 탄소 원자를 갖는)이며, 및 (p)는 1, 2 및 3으로 구성되는 군으로부터 선택되는 정수이다;

[0097] $M_qAl(R^7)_pH_{(3+S)-p}$, 여기서 M은 리튬("Li"), 나트륨("Na") 및 칼륨("K")으로 구성되는 군으로부터 선택되고, R^7 (각각의 경우에서)은 2 내지 7 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지된 알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되고, (q)는 0 또는 1이며, (p)는 1, 2 및 3으로 구성되는 군으로부터 선택되는 정수이다;

[0098] $MAI(OR^8)_pH_{(4-p)}$, 여기서 M은 리튬("Li"), 나트륨("Na") 및 칼륨("K")으로 구성되는 군으로부터 선택되고, R^8 (각각의 경우에서)은 2 개 내지 7 개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지된 알킬 및 R^9-O-R^{10} -(각각의 경우에서, 여기서 R^8 은 독립적으로 1 개 내지 3 개의 탄소원자의 직쇄 또는 분지된 알킬이고, R^9 및 R^{10} 은 독립적으로 1,2-C₂-₃알킬렌 또는 1,3 프로필렌임)로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며, 및 (p)는 1, 2 및 3으로 구성되는 군으로부터 선택되는 정수이다;

[0099] 및 이의 조합을 포함한다.

[0100] 또한, 선택적인 환원제는 리튬 트리에틸보로히드라이드, 나트륨 트리에틸보로히드라이드, 칼륨 트리에틸보로히드라이드, 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드, 칼륨 트리아세톡시보로히드라이드, 리튬 트리-sec-부틸보로히드라이드, 나트륨 트리-sec-부틸보로히드라이드, 칼륨 트리-sec-부틸보로히드라이드, 리튬 9-보라비시클로 [3.3.1]-노난(9-BBN) 히드라이드, 리튬 핵실보로히드라이드, 리튬 트리시아밀보로히드라이드, 칼륨 트리시아밀보로히드라이드, 리튬 트리에틸보로듀터라이드, $LiAlH(CEt_2-CMe_3)_3$, 및 이의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0101] 모르피논의 케톤을 입체선택적으로 환원시키는 단계는 전형적으로 당업자에게 공지된 또는 과도한 실험 없이 결정될 수 있는 조건(예를 들어, 용매, 온도, 양 등) 하에 수행된다. 예시적인 조건들이 제공될 것이다.

[0102] 입체선택적인 환원제를 모르피논을 포함하는 조성물에 첨가하는 것은 전형적으로 환원제와 용이하게 반응하지 않는 유기 용매의 존재 하에 수행된다. 환원제와 용이하게 반응하지 않는 예시적인 유기 용매들은 지방족 탄화수소, 방향족 탄화수소, 에테르, 시클릭 에테르, 및 이의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된 유기 용매들을 포함한다. 추가의 예시적인 용매들은 톨루엔, 메틸 t-부틸, 테트라히드로푸란, 헥산, 시클로헥산, 에틸 에테르, 디에틸 에테르, 벤젠 및 이의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된 용매들을 포함한다. 바람직한 유기 용매들은 디에틸 에테르 및 테트라히드로푸란으로 구성되는 군으로부터 선택된 용매들을 포함한다. 당업자는 임의의 특정 용매가, 예를 들어 제안된 용매를 사용하고 환원된 모르피논의 존재 동안 시험하는 방법을 수행하는 환원 단계를 수행하기 위한 용매로서 제공될 수 있는지를 결정할 수 있다. 사용된 용매로 유용한 양(예를 들어, 상응하는 "비-환원된" 모르피논의 초기 몰량에 대한 몰 기준으로 65%이상)이 얻어질 경우, 제안된 용매는 환원 단계를 수행하기에 적합한 용매이다.

[0103] 입체선택적인 환원제를 모르피논을 포함하는 조성물에 첨가하는 것은 전형적으로 약 -100°C 내지 약 90°C의 온도에서 수행된다. 입체선택적인 환원제의 첨가가 수행되는 온도의 예시적인 범위는 하기를 포함한다: 약 -90°C 내지 약 80°C; 약 -80°C 내지 약 70°C; 약 -70°C 내지 약 50°C; 약 -60°C 내지 약 30°C; 약 -50°C 내지 약 20°C; 약 -40°C 내지 약 10°C; 약 -30°C 내지 약 0°C; 약 -20°C 내지 약 20°C; 약 -20°C 내지 약 10°C; 약 -20°C 내지 약 0°C. 당업자는 임의의 특정 온도가 예를 들어, 제안된 온도를 사용하여 환원된 모르피논의 존재 동안 시험하는 방법을 수행하는 환원 단계를 수행하기 위한 온도로서 제공될 수 있는지를 결정할 수 있다. 사용된 온도로 유용한 양(예를 들어, 상응하는 "비-환원된" 모르피논의 초기 몰량에 대한 몰 기준으로 65%)이 얻어질 경우,

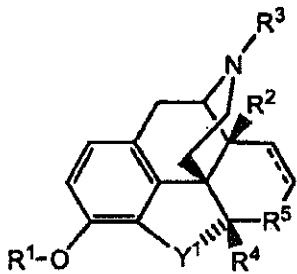
제안된 온도는 환원 단계를 수행하기에 적합한 온도이다.

[0104] 입체선택적인 환원제를 모르피논을 포함하는 조성물에 첨가하는 것은 전형적으로 입체선택적 환원제가 초과하여 첨가되도록 수행된다. 환원 단계를 수행하기 위한 예시적인 몰 비율은 하기를 포함하고(입체선택적 환원제 대 모르피논): 50:1 ; 20:1; 15:1; 10:1; 9:1; 8:1; 7:1; 6:1; 5:1; 4:1; 3:1; 2:1; 1.8:1; 1.6: 1; 1.4:1; 1.2:1; 1:1; 1:1.2; 1:1.4; 1:1.6; 1.1.8; 1:2; 1:3; 1:4; 1:5; 1:6; 1:7; 1:8; 1:9; 1:10; 1:15; 1:20; 및 1:50, 바람직한 비율은 하기와 같다 : 2:1; 1.8:1; 1.6:1; 1.4:1; 1.2:1; 1:1; 1:1.2; 1:1.4; 1:1.6; 1:1.8; 및 1:2.

[0105] 당업자는 임의의 비율이, 예를 들어 제안된 비율을 사용하여 환원된 모르피논의 존재 동안 시험하는 방법을 수행하는 환원 단계를 수행하기 위한 비율로서 제공될 수 있는지를 결정할 수 있다. 사용된 비율로 유용한 양(예를 들어, 상응하는 "비-환원된" 모르피논의 초기 몰량에 대한 몰 기준으로 65%이상)이 얻어질 경우, 제안된 비율은 환원 단계를 수행하기에 적합한 비율이다.

[0106] 입체선택적인 환원제가 모르피논을 포함하는 조성물에 첨가되면(이로 인해 입체선택적 환원이 되기 위해), 환원된 모르피논을 얻기 위하여 입체선택적인 환원이 일정 시간동안 진행되게 한다. 환원된 모르피논을 얻기에 충분한 특정 일정 시간은 용매, 온도, 반응물의 몰량 등에 따라 다양할 것이다. 그러나 전형적으로, 입체선택적인 환원이 일어나는 시간은 하나 이상의 하기 범위에서 충분할 것이다: 약 5분 이하; 약 10분 이하; 약 30분 이하; 약 1시간 이하; 약 1.5시간 이하; 약 2시간 이하; 약 2.5시간 이하; 약 3시간 이하; 약 4시간 이하; 약 5시간 이하; 약 8시간 이하; 약 10시간 이하; 약 12시간 이하; 약 16시간 이하; 약 20시간 이하; 약 24시간 이하; 약 36시간 이하; 약 48시간 이하. 이와 관련하여, 바람직한 일정 시간은 약 10분 내지 약 2시간이다.

[0107] 본원에서 사용되는 "모르피논"은 (a) 하기 구조를 포함하고 :



화학식 I

[0108]

[0109] 상기 식에서,

[0110] R¹은 H, 유기 라디칼, 또는 히드록실 보호기이고;

[0111] R²는 H 또는 OH이고;

[0112] R³는 H 또는 유기 라디칼이고, 단 R³이 유기 라디칼일 경우, 유기 라디칼은 이 아니다;

[0113] R⁴는 H 또는 유기 라디칼이고;


[0114] 점선("----")은 임의의 이중 결합을 나타내고;

[0115] Y¹는 O 또는 S이고; 및

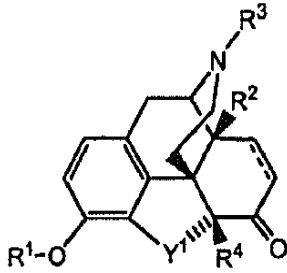
[0116] R⁵는 , , 및 (여기서 R⁶은 유기 라디칼임)로 구성되는 군으로부터 선택되며; 및

[0117] (b) 케톤을 함유[케톤에 대해, (a) 즉, 화학식 I에서 제공된 페난트렌-기재 부분을 위해 정의된 구조에 따르면, 또는 (a) 즉, 화학식 I에서 제공된 페난트렌-기재 부분에서 원자의 치환에 의해]하는 페난트렌-기재 부분을 나타낸다. 모르피논은 단일 케톤이상을 포함할 수 있다. 모르피논이 단일 케톤이상을 포함하는 경우, 화학선택적 및 입체선택적 시약의 사용이 본 발명을 수행하기 위해 필요하다. 화학선택적 환원을 위한 접근은 당업자에게 공지되어 있고/거나[예를 들어, 문헌[Larock (1989) *Comprehensive Organic Transformations* VCH: NY, p.

993]을 참조] 및/또는 과도한 실험없이 결정될 수 있다. 바람직하게는, 모르피논은 페난트렌-기재 부분(화학식

I에 관해 정의된 바와 같이)이고, 여기서 R⁵는 이다.

[0118] 바람직한 모르피논은 하기 구조를 포함하고:



화학식 II

[0119]

상기 식에서,


[0120]

R¹은 H, 유기 라디칼, 또는 히드록실 보호기이고;

[0121]

R²는 H 또는 OH이고(바람직하게는 OH);

[0122]

R³는 H 또는 유기 라디칼이고, 단 R³이 유기 라디칼일 경우, 유기 라디칼은 이 아니다;

[0123]

R⁴는 H 또는 유기 라디칼이고(바람직하게는 H);

[0124]

점선("----")은 임의의 이중 결합을 나타내고; 및

[0125]

Y¹은 O 또는 S(바람직하게는 O)이다.

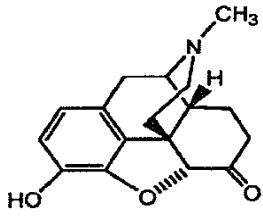
[0126]

[0127] 히드록실 보호기를 포함하는 모르피논과 관련하여(예를 들어, R¹이 화학식 I 및 화학식 II에서의 히드록실 보호기일 경우), 히드록실 보호기는 보호를 위한 반응에 후속하여, 분자의 나머지를 방해하지 않고 제거될 수 있는 자유 히드록실기를 보호가능한 임의의 기가 될 수 있다. 히드록실기에 대한 다양한 보호기들, 이의 합성, 및 보호기(들)을 첨가하고 제거하기 위한 방법들은 문헌[Greene, T., and Wuts, Peter G.M., "PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS," Chapter 6, 3rd Edition, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1999]에서 찾아볼 수 있다.

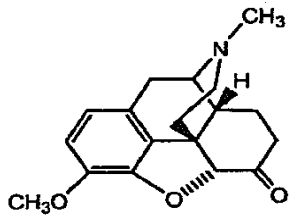
[0128] 히드록실 보호기(예를 들어, 화학식 I 및 화학식 II에서 R¹)들의 특정 및 비제한적인 예들은 2 개 내지 5 개의 탄소를 갖는 알카노일(예컨대, 아세틸), 7 개 내지 11 개의 탄소를 갖는 아릴오일(예컨대, 벤조일), 벤질, 1-에톡시에틸, 메톡시에틸, 4-메톡시페닐메틸, 메톡시메틸, 메톡시에톡시메틸렌, 1-에톡시에틸, 벤질옥시에틸, (β-트리메틸실릴에톡시)메틸, 테트라히드로피라닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, t-부틸(디페닐)실릴, 트리알킬실릴, 트리클로로메톡시카르보닐, 및 2,2,2-트리클로로에톡시메틸을 포함한다.

[0129] 환원된 모르피논의 보호된 히드록실기는 통상적인 기술들을 사용하여 탈보호(즉, "재생된" 유기 히드록실기) 될 수 있다. 이러한 기술들은 당업자에게 공지되어 있고, 하기의 그린(Greene) 등에 기술된다. 임의적으로, 본원에서 기술된 방법들은 수용성 폴리머의 결합에 후속하는 히드록실 보호기(존재할 경우)를 제거하기 위해 탈보호 단계를 수행하는 것을 포함한다.

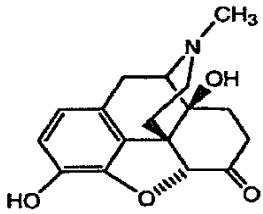
[0130] 본 발명에서 유용한 예시적인 모르피논은 하기를 포함한다:



히드로모르폰
(7,8-디히드로모르핀-6-온);

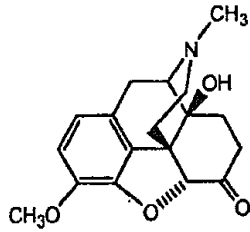


히드로코돈
(3-메틸-7,8-디히드로모르핀-6-온);

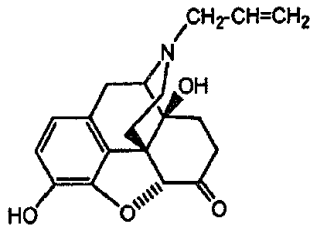


옥시모르폰
(14-히드록시-7,8-디히드로모르핀-6-온);

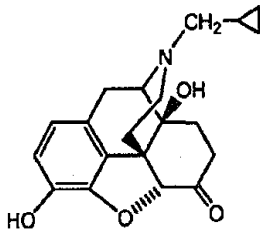
[0131]



옥시코돈
(14-히드록시-3-메틸-7,8-디히드로모르핀-6-온);



널락손
(N-알릴-14-히드록시-7,8-디히드로모르핀-6-온); 및



날트렉손
(N-시클로프로필메틸-14-히드록시-7,8-디히드로모르핀-6-온).

[0132]

[0133]

이러한 및 다른 모르피논들은 이전에 기술되고 특징되어 있다. 예를 들어, 미국특허번호 제 2,628,962호, 2,654,756호 및 2,649,454호(히드로모르폰 등); 미국특허번호 제 2,715,626호(히드로코돈 등); 미국특허번호 제 2,806,033호(옥시모르폰 등); 문헌[Freund et al. (1916) *J. Prak. Chemie* 94:135-178](옥시코돈); 미국특허번호 제 3,254,088호(널락손 등); 및 미국특허번호 제 3,332,950호(날트렉손 등)를 참조하라.

[0134]

임의적으로, 방법은 추가로 수용성 폴리머를 환원된 모르피논에 공유적으로 결합시키는 단계를 포함한다. 수용성 폴리머를 환원된 모르피논에 공유적으로 결합시키기 위한 임의의 방법이 사용될 수 있으며, 본 발명은 이와 관련하여 제한되지 않는다. 바람직하게, 환원된 모르피논의 히드록실기는 수용성 폴리머를 위한 결합 지점으로서 제공될 수 있다. 전형적으로, 수용성 폴리머를 위한 결합 지점으로서 제공되는 히드록실기는 모르피논의 케톤 입체선택적 환원에 후속하여 생성된 히드록실기일 수 있다.

[0135]

예를 들어, 미국특허출원공개번호 제 2005/0136031호에 기술된 바와 같이, 히드록실기를 지닌 환원된 모르피논은 기본 조건 하에 위치되어 상응하는 알콕사이드기를 형성할 수 있다. 그에 따라, 할로-치환된, 수용성 폴리머는 환원된 모르피논에 첨가되어 에테르-연결된 컨쥬게이트를 형성할 수 있다. 할로-치환된, 수용성 폴리머를 제조하기 위한 방법은 미국특허출원공개번호 제 2005/0136031호에 기술되어 있다.

[0136]

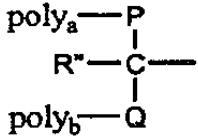
또한, 히드록실기를 지닌 환원된 모르피논은 적합한 유기 용매에서 이탈기 예컨대, 술포네이트-기재 이탈기(예를 들어, 메실레이트, 트레실레이트 및 토실레이트 이탈기)를 지닌 수용성 폴리머와 반응할 수 있다.

- [0137] 또한, 카르복실산-말단의, 수용성 폴리머는 환원된 모르피논에 첨가되어 에스테르화 반응을 통해 컨주게이트를 형성할 수 있다. 이러한 에스테르화 반응은 산(예를 들어, H₂SO₄)의 존재에서, 전형적으로 공비중류, 탈수제의 첨가, 또는 분자필터의 사용에 의해 물을 제거하면서 수행된다. 카르복실산-말단의, 수용성 폴리머들을 제조하기 위한 방법들은 미국특허번호 제 5,672,662호에 기술되어 있다.
- [0138] 그러나, 특정 예에서, 모르피논은 단일 히드록실기 이상을 포함할 수 있으며(예를 들어, 화학식 II에서 R¹ 이 H 이고 R²가 OH일 경우), 이는 요망되는 히드록실기에서 컨주게이트를 지시하는데 어려움을 초래할 수 있다. 이러한 예에서, 컨주게이션 단계를 수행하기 전에 히드록실-함유 모르피논의 히드록실기(들)를 히드록실 보호기(들)로 보호하는 것이 요망될 수 있다. 이러한 방법에서, 히드록실기(들)는 하나 이상의 요망되지 않은 위치에서 컨주게이션으로부터 "보호"된다. 일부 예들에서, 히드록실기 보호가 모르피논의 케톤기의 입체선택적 환원으로부터 얻어진 히드록실기로 경쟁하지 않도록 모르피논의 케톤의 입체선택적 환원 전에 보호 단계를 수행하는 것이 바람직할 것이다.
- [0139] 다른 예에서, 하나 이상의 모르피논의 히드록실기를 보호하는 것은 필요하지 않다. 히드록실기를 보호하는 것이 필요하지 않은 예는 히드록실기 컨주게이션이 유해한 생성물을 초래하고/거나 히드록실기가 용이하게 컨주게이트되지 않는, 예를 들어, 입체 효과인 경우의 예를 포함한다. 임의의 주어진 히드록실기가 보호되어야 하는지를 결정하는 것은 당업자에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 보호된 형태에서 히드록실기를 갖는 제안된 모르피논을 함유하는 제 1 조성물 및 비보호된 형태에서 히드록실기를 갖는 상응하는 모르피논을 함유하는 제 2 조성물은 컨주게이션 조건에 노출될 수 있다. 제 1 조성물에서 모르핀으로부터 보호된 히드록실기를 제거하면, 예를 들어 크로마토그래피 및/또는 핵자기공명 기술들을 사용하여 두 개의 조성물들 각각으로부터 컨주게이트들의 구조를 시험하는 것이 가능하다. 구조가 실질적으로 동일하면(예를 들어, 조성물 둘 모두 수용성 폴리머의 수 및 결합 위치에 대해 실질적으로 동일함), 특정 모르피논으로 컨주게이션을 수행하기 전에 특정 히드록실기를 보호하는 것이 필요하지 않다.
- [0140] 수용성 폴리머(수용성 폴리머를 환원된 모르피논에 공유적으로 결합시키는 임의의 단계 전)
- [0141] 수용성 폴리머와 관련하여, 수용성 폴리머는 비펩티드이고, 비독성이며, 비-천연적으로 발생하고 및 생체적합하다. 생체적합성과 관련하여, 기질을 단독으로 또는 살아있는 조직(예를 들어, 환자에 투여)과 관련한 다른 조직과 함께 사용하는 것과 관련된 이로운 효과가 임상의, 예를 들어 내과 의사에 의해 평가되는 바와 같이 임의의 해로운 효과를 능가하는 경우 생체적합한 것으로 여겨진다. 비면역원성과 관련하여, 기질은 생체내에서 기질의 의도된 용도가 요망되지 않은 면역 반응(예를 들어, 항체의 형성)을 생성하지 않거나, 면역 반응이 생성될 경우, 이러한 반응은 임상의에 의해 평가되어 임상적으로 현저하거나 중요하다고 여겨지지 않는 경우 비면역원적인 것으로 여겨진다. 특히 비펩티드 수용성 폴리머는 생체적합하고 비면역원적인 것이 바람직하다.
- [0142] 수용성 폴리머들의 예는 비제한적으로, 폴리(알킬렌 글리콜) 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리(프로필렌 글리콜)("PPG"), 에틸렌 글리콜과 프로필렌 글리콜 등의 코폴리머, 폴리(옥시에틸화된 폴리올), 폴리(올레핀 알코올), 폴리(비닐폴리돈), 폴리(히드록시알킬메타크릴아미드), 폴리(히드록시알킬메타크릴레이트), 폴리(사카라이드), 폴리(α -히드록시산), 폴리(비닐 알코올), 폴리포스파젠, 폴리옥사졸린, 폴리(N-아크릴로일모르핀), 및 전술된 것 중 임의의 조합을 포함한다.
- [0143] 폴리머는 특정 구조로 제한되지 않으며, 선형(예를 들어, 알콕시 PEG 또는 이작용성 PEG), 분지되거나 다중-암(multi-armed)(예를 들어, 갈라진 PEG 또는 폴리올 코어에 결합된 PEG), 수지상, 또는 분해가능한 결합일 수 있다. 더욱이, 폴리머의 내부 구조는 임의의 수의 상이한 패턴으로 조직화될 수 있으며, 호모폴리머, 교대(alternating) 코폴리머, 랜덤 코폴리머, 블록 코폴리머, 교대 트리폴리머, 랜덤 트리폴리머, 및 블록 트리폴리머로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0144] 전형적으로, 수용성 폴리머를 환원된 모르피논에 공유적으로 결합시키는 임의의 단계에서 사용된 수용성 폴리머는 전형적으로 "폴리머 시약"으로서 나타내는 활성화된 수용성 폴리머(예컨대, 활성화된 PEG)이다. 따라서, 폴리머 시약은 환원된 모르피논과의 반응을 위한 반응기를 갖을 것이다. 이러한 폴리머들을 활성 부분에 컨주게이트시키기 위한 대표적인 폴리머 시약 및 방법이 해당 기술 분야에서 공지되어 있고, 또한 문헌에 기술되어 있다. 예를 들어, 미국특허출원공개번호 제 2003/0124086호 및 제 2005/0136031호를 참조하라.
- [0145] 전형적으로, 컨주게이트에서 수용성 폴리머의 중량평균 분자량은 약 100 달톤 내지 약 5,000 달톤이다. 그러나, 예시적인 범위는 100 달톤 이상에서 5,000 달톤이하의 범위, 약 100 달톤 내지 약 4,750 달톤의 범위, 약 100

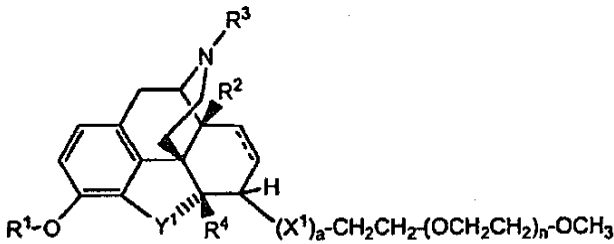
달톤 내지 약 4,500 달톤의 범위, 100 달톤 이상에서 약 4,500의 범위, 약 100 달톤 내지 약 4,250 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 3,750 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 3,500 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 3,250 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 3,000 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 2,750 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 2,500 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 2,250 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 2,000 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 1,750 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 1,500 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 1,500 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 1,250 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 1,000 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 900 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 800 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 700 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 600 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 500 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 400 달톤의 범위, 약 100 달톤 내지 약 300 달톤의 범위, 약 200 달톤 내지 약 2,000 달톤의 범위, 약 300 달톤 내지 약 1000 달톤의 범위, 약 300 달톤 내지 약 1,500 달톤의 범위, 약 50 달톤 내지 약 1,500 달톤의 범위내의 중량 평균 분자량을 포함한다. 임의의 주어진 수용성 폴리머에 대해, 하나 이상의 이들 범위 내의 분자량을 갖는 PEG 가 바람직하다.

- [0146] 수용성 폴리머의 예시적인 중량 평균 분자량은 약 100 달톤, 약 200 달톤, 약 300 달톤, 약 400 달톤, 약 500 달톤, 약 600 달톤, 약 700 달톤, 약 750 달톤, 약 800 달톤, 약 900 달톤, 약 1,000 달톤, 약 1,250 달톤, 약 1,500 달톤, 약 1,750 달톤, 약 2,000 달톤, 약 2,250 달톤, 약 2,500 달톤, 약 2,750 달톤, 약 3,000 달톤, 약 3,250 달톤, 약 3,500 달톤, 약 3,750 달톤, 약 4,000 달톤, 약 4,250 달톤, 약 4,500 달톤, 약 4,750 달톤, 및 약 5,000 달톤을 포함한다. 임의의 상기의 총 분자량을 갖는 수용성 분자량의 분지된 양태(예를 들어, 두 개의 2,500 달톤 폴리머로 이루어진 분지된 5,000 달톤 수용성 폴리머)가 또한 사용될 수 있다.
- [0147] 폴리머로서 사용되는 경우, PEG는 전형적으로 다수의 (OCH₂CH₂) 단량체 [또는 PEG가 규정된 방법에 따라 (CH₂CH₂O) 단량체]를 포함할 것이다. 설명 전반에 걸쳐 사용되는 반복 유닛의 수는 "(OCH₂CH₂)_n" 또는 "(CH₂CH₂O)_n"에서 아래첨자 "n"으로 식별된다. 따라서, (n)의 값은 전형적으로 하나 이상의 하기 범위 내에 속한다: 2 내지 약 113, 약 2 내지 약 102, 약 2 내지 약 91, 약 2 내지 약 80, 약 2 내지 약 68, 약 2 내지 약 57, 약 2 내지 약 45, 약 2 내지 약 34, 약 2 내지 약 23, 약 2 내지 약 20, 약 2 내지 약 15. (n)의 예시적인 값은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 및 20을 포함한다.
- [0148] 분자량이 공지된 임의의 주어진 폴리머에 대해, 폴리머의 총 중량평균 분자량을 반복 단량체의 분자량으로 나눔으로써 반복유닛의 수(즉, "n")가 결정될 수 있다.
- [0149] 본 발명에서의 사용을 위한 하나의 특히 바람직한 폴리머는 히드록실기가 또한 사용될 수 있지만, 상대적으로 불활성기, 예컨대 저급 C₁₋₆알콕시기로 적어도 하나가 말단 캡핑된 폴리머인, 말단 캡핑된 폴리머이다. 예를 들어 폴리머가 PEG인 경우, 메톡시-PEG(통상적으로 mPEG로 나타냄)를 사용하는 것이 바람직하며, 이는 폴리머의 하나의 말단이 메톡시(-OCH₃) 기를 갖고 다른 말단이 히드록실 또는 임의적으로 화학적으로 변경될 수 있는 다른 작용기인 선형의 PEG이다.
- [0150] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서 유용한 하나의 형태에서, 유리 또는 비결합된 PEG는 각 말단에서 히드록실기로 말단화된 선형 폴리머이다: HO-CH₂CH₂O-(CH₂CH₂O)_n-CH₂CH₂-OH,
- [0151] 여기서 (n)은 0 내지 약 4,000 범위에 있다.
- [0152] 상기 폴리머, 알파-, 오메가-디히드록실폴리(에틸렌 글리콜)는 HO-PEG-OH로서 단순한 형태로 표시될 수 있으며, 여기서 기호 -PEG-는 하기 구조 유닛으로 표시될 수 있는 것으로 이해된다:
- [0153] -CH₂CH₂O-(CH₂CH₂O)_n-CH₂CH₂-,
- [0154] 여기서 (n)은 상기 정의된 바와 같다.
- [0155] 본 발명의 하나 이상의 구체예에서 유용한 PEG의 다른 타입은 메톡시-PEG-OH, 또는 간단하게 mPEG이며, 여기서 하나의 말단은 비교적 불활성의 메톡시기이며, 다른 말단은 히드록실기이다. mPEG의 구조는 하기에 제공된다.
- [0156] CH₃O-CH₂CH₂O-(CH₂CH₂O)_n-CH₂CH₂-OH
- [0157] 여기서 (n)은 상기에서 기술된 바와 같다.
- [0158] 다중-암(multi-armed) 또는 분지된 PEG 분자, 예컨대 미국특허번호 제 5,932,462호에 기술된 분자가 또한 PEG

폴리머로서 사용될 수 있다. 예를 들어, PEG는 하기 구조를 갖을 수 있고:



- [0159]
- [0160] 상기 식에서,
- [0161] poly_a 및 poly_b는 PEG 골격(동일하거나 상이함), 예컨대 메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)이고;
- [0162] R''는 비반응성 부분, 예컨대 H, 메틸 또는 PEG 골격이며; 및
- [0163] P 및 Q는 비반응성 연결이다. 바람직한 구체예에서, 분지된 PEG 폴리머는 메톡시 폴리(에틸렌 글리콜) 이치환된 리신이다.
- [0164] PEG 폴리머는 PEG 사슬의 말단에서 보다 PEG 길이에 따라 공유적으로 결합된 반응성기, 예컨대 카르복실을 갖는 펜던트 PEG 분자를 포함할 수 있다. 펜던트 반응기는 직접적으로 또는 스페이서 부분, 예컨대 알킬렌기를 통해 PEG에 결합될 수 있다.
- [0165] 예시적인 컨쥬게이트는 하기 구조를 포함하고:



화학식 III

- [0166]
- [0167] 상기 식에서,
- [0168] R¹은 H 또는 유기 라디칼(바람직하게 H, 히드록실 보호기, 또는 CH₃와 같은 저급 알킬);
- [0169] R²는 H 또는 OH이고(바람직하게는 OH);
- [0170] R³는 H 또는 유기 라디칼, (바람직하게는, 단 R³가 유기 라디칼일 경우, 유기라디칼은 이 아니다);
- [0171] R⁴는 H 또는 유기 라디칼이고(바람직하게는 H);
- [0172] 점선("---")은 임의의 이중 결합을 나타내고;
- [0173] Y¹는 O 또는 S이고;
- [0174] (n)은 정수이고(예를 들어, 1 내지 14);
- [0175] (a)는 0 또는 1이며; 및
- [0176] X¹은 존재하는 경우, 스페이서 부분이다(예를 들어, -O- 및 -O-C(O)-).
- [0177] 존재하는 경우, 스페이서 부분 ("X¹")은 수용성 폴리머 및 환원된 모르피논 사이의 공유 연결을 나타낸다. 예시적인 스페이서 부분은, 에테르, 에스테르, 아민, 우레탄(카바메이트로 또한 공지됨), 아민, 티오에테르(술피드로 또한 공지됨), 또는 우레아(카바마이드로 또한 공지됨)을 포함한다. 특정 스페이서 부분의 비제한적인 예는 -O-, -S-, -S-S-, -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NH-, -NH-C(O)-NH-, -O-C(O)-NH-, -C(S)-, -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-

CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -C(O)-NH-CH₂-, -C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-NH-, -C(O)-NH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-, -C(O)-NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-, -C(O)-O-CH₂-, -CH₂-C(O)-O-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-O-CH₂-, -C(O)-O-CH₂-CH₂-, -NH-C(O)-CH₂-, -CH₂-NH-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-, -NH-C(O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₂-, -C(O)-NH-CH₂-, -C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -O-C(O)-NH-CH₂-, -O-C(O)-NH-CH₂-CH₂-, -NH-CH₂-, -NH-CH₂-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-CH₂-NH-CH₂-, -C(O)-CH₂-, -C(O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-C(O)-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-NH-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-NH-C(O)-, -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-, 및 -CH₂-CH₂-CH₂-C(O)-NH-CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₂- 으로 구성되는 군으로부터 선택되는 스페이서 부분을 포함한다.

- [0178] 임의적으로, 수용성 폴리머 및 환원된 모르피논의 컨주게이트는 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 요망시, 약학적으로 허용되는 부형제가 컨주게이트에 첨가되어 조성물을 형성할 수 있다.
- [0179] 예시적인 부형제는 비제한적으로, 탄수화물, 무기염, 항균제, 항산화제, 계면활성제, 완충제, 산, 염기 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된 부형제를 포함한다.
- [0180] 탄수화물, 예컨대 당, 유도된 당, 예컨대 알디톨, 알도산, 에스테르화된 당, 및/또는 당 폴리머가 부형제로 존재할 수 있다. 특정 탄수화물 부형제는 예를 들어 단당류, 예컨대 프락토오스, 말토오스, 갈락토오스, 글루코오스, D-만노오스, 소르보오스 등; 이당류, 예컨대 락토오스, 수크로오스, 트레할로오스, 셀로비오스 등; 다당류, 예컨대 라피노오스, 멜레지토오스, 말토덱스트린, 텍스트란, 전분 등; 및 알디톨, 예컨대 만니톨, 자일리톨, 말티톨, 락티톨, 자일리톨, 소르비톨(글루시톨), 피라노실 소르비톨, 미오이노시톨 등을 포함한다.
- [0181] 부형제는 또한 무기염 또는 완충제, 예컨대 시트르산, 염화나트륨, 염화칼륨, 황산나트륨, 질산칼륨, 제 1 인산나트륨, 제 2 인산나트륨 및 이의 조합을 포함할 수 있다.
- [0182] 조성물은 또한 세균 성장을 방지하거나 지연시키기 위한 항세균제를 포함할 수 있다. 본 발명의 하나 이상의 구체예에 적합한 항세균제의 비제한적인 예는 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸 알콜, 페닐머큐릭 니트레이트, 티머졸 및 이의 조합이 포함된다.
- [0183] 항산화제는 또한 조성물에 존재할 수 있다. 항산화제는 산화를 방지함으로써 제제의 컨주게이트 또는 기타 성분의 악화를 방지하는데 사용된다. 본 발명의 하나 이상의 구체예에 사용하기에 적절한 항산화제는, 예를 들어 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 히드록시아니솔, 부틸화된 히드록시톨루엔, 하이포아인산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 소듐 비숑파이트, 소듐 포름알데히드 술폰실레이트, 소듐 메타비숑파이트, 및 이의 조합을 포함한다.
- [0184] 계면활성제는 부형제로 존재할 수 있다. 예시적인 계면활성제는 폴리소르베이트, 예컨대 "트윈 20" 및 "트윈 80," 및 플루로닉스(Pluronic), 예컨대 F68 및 F88(이 둘 모두는 뉴저지 마운트 올리브에 소재한 BASF로부터 입수가능함); 소르비탄 에스테르; 지질, 예컨대 레시틴과 같은 인지질 및 다른 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민(리포솜 형태가 아닌 것이 바람직함), 지방산 및 지방산 에스테르; 스테로이드, 예컨대 콜레스테롤; 및 킬레이트제, 예컨대 EDTA, 아연 및 기타 이러한 적합한 양이온을 포함한다.
- [0185] 산 또는 염기는 조성물 내에 부형제로 존재할 수 있다. 사용가능한 산의 비제한적인 예는 염산, 아세트산, 인산, 시트르산, 말산, 락트산, 포름산, 트리클로로아세트산, 질산, 과염소산, 황산, 푸마르산 및 이의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택되는 산을 포함한다. 적합한 염기의 예는 비제한적으로, 나트륨 히드록사이드, 나트륨 아세테이트, 암모늄 히드록사이드, 칼륨 히드록사이드, 암모늄 아세테이트, 칼륨 아세테이트, 나트륨 포스페이트, 칼륨 포스페이트, 나트륨 시트레이트, 나트륨 포르메이트, 나트륨 설페이트, 칼륨 설페이트, 칼륨 푸머레이트 및 이의 조합으로 구성되는 군으로부터 선택된 염기를 포함한다.
- [0186] 조성물 중의 컨주게이트 양은 다수의 인자에 따라 달라질 것이나, 조성물이 단위 용량의 형태 중에 저장되는 경우에 치료학적으로 유효한 용량이 최적일 것이다. 치료학적으로 유효한 용량은 어느 양이 임상적으로 요망되는

종료점을 생성시키는 지를 결정하기 위해 증가하는 양의 컨쥬게이트의 반복 투여에 의해 실험적으로 결정될 수 있다.

- [0187] 조성물 중의 임의의 개별적인 부형제의 양은 부형제의 활성, 및 조성물의 특정 요구에 따라 다를 것이다. 전형적으로, 임의의 개별적인 부형제의 최적량은 일반적인 실험을 통해, 즉 가변 양(적은 양에서 많은 양)의 부형제를 함유하는 조성물을 제조함에 의해, 안정도 및 다른 파라미터를 조사함에 의해, 그리고 이후 현저한 부작용 없이 최적의 성능이 달성되는 범위를 결정함에 의해 결정된다.
- [0188] 그러나, 일반적으로 부형제는 조성물 중에 부형제의 약 1 내지 약 99중량%, 바람직하게는 약 5 내지 98중량%, 더욱 바람직하게는 약 15 내지 95중량%, 가장 바람직하게는 30중량% 미만의 농도로 존재할 것이다.
- [0189] 기타 부형제와 함께 상술한 약학적 부형제는 문헌["Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19th ed., Williams & Williams, (1995), "Physician's Desk Reference", 52nd ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), 및 Kibbe, A.H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 2000]에 기술되어 있다.
- [0190] 컨쥬게이트 및 임의의 부형제(들)을 포함하는 조성물은 당해 분야에서 공지된 기술을 사용함으로써 투약 형태로 또한 제형화될 수 있다.
- [0191] 예를 들어, 경구 투여에 적합한 조성물은 산제 또는 과립제로서 미리 결정된 양의 컨쥬게이트를 각각 함유하는 캡슐제, 카세제(cachet), 정제, 마름모꼴 정제등과 같은 분리 단위; 시럽, 또는 시럽, 엘릭서, 에멀전, 드래프트(draught)등과 같은 수성 액체 또는 비-수성 액체 중의 현탁액로 제공될 수 있다.
- [0192] 정제는 임의적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축하거나 성형하여 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제, 붕해제, 윤활제, 불활성 희석제, 표면 활성제 또는 분산제와 임의적으로 혼합된 산제 또는 과립제와 같은 자유 유동 형태의 컨쥬게이트를 하여 적합한 기계에서 압축시킴으로써 제조될 수 있다. 적합한 담체와 압축된 성형된 정제는 적합한 기계에서 성형함으로써 제조될 수 있다.
- [0193] 시럽은 첨가된 임의의 보조 성분(들)이 또한 첨가될 수 있는 당의 농축된 수용액, 예를 들어 수크로오스에 컨쥬게이트를 첨가시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 보조 성분은 감미제, 적합한 방부제, 당의 결정화를 지연시키기 위한 제제, 및 임의의 다른 성분, 예컨대 폴리히드릭 알코올의 용해도를 증가시키기 위한 제제, 예를 들어 글리세롤 또는 솔비톨을 포함할 수 있다.
- [0194] 비경구 투여를 위해 적합한 제형은 편리하게 컨쥬게이트의 평균 수성제제를 포함하고, 이는 제형화되어 복용자의 혈액과 등장성이 될 수 있다.
- [0195] 비강 분무 제형은 방부제 및 등장성 제제의 컨쥬게이트의 정제된 수성 용액을 포함한다. 이러한 제형은 바람직하게 비강 점막과 양립할 수 있는 pH 및 등장 상태로 조절된다.
- [0196] 직장 투여를 위한 제형은 적합한 담체, 예컨대 코코아 버터, 또는 경화유 또는 경화유 카르복실산과 함께 좌제로서 제공될 수 있다.
- [0197] 안구용 제형은 pH 및 등장 인자를 눈에 맞게 바람직하게 조절하는 것을 제외하고는, 비강 분무와 유사한 방법으로 제조될 수 있다.
- [0198] 국소용 제형은 하나 이상의 매질, 예컨대 미네랄 오일, 석유, 폴리히드록시 알코올 또는 국소용 제형을 위해 사용된 다른 계열에 용해되거나 현탁된 컨쥬게이트를 포함한다. 상술된 바와 같이 다른 보조 성분의 첨가가 요망될 수 있다.
- [0199] 약제학적 제형이 또한 흡입을 위한 에어로졸로서 투여에 적합하게 제공된다. 이들 제형은 요망된 컨쥬게이트 또는 이의 염의 용액 또는 현탁액을 포함한다. 요망된 제형을 작은 챔버 및 분무기에 위치시킬 수 있다. 컨쥬게이트 또는 이의 염을 포함하는 다수의 액체 방울 또는 고체 입자를 형성하기 위해 압축 공기 또는 초음파 에너지에 의해 분무를 수행할 수 있다.
- [0200] 컨쥬게이트-함유 조성물이 액체 또는 반-고체 형태로 존재하는 경우, 적절한 충전장치를 사용하여 연질캡슐제에 액체 또는 반-고체를 채울 수 있다. 대안적으로, 조성물이 적절한 응고제 또는 결합제를 첨가 또는 첨가하지 않고 실온에서 응고될 경우, 추가로 캡슐 또는 정제로 될 수 있는 분말, 과립 또는 비드를 만들기 위해 기질 상에 이러한 컨쥬게이트-함유 조성물을 또한 분무, 과립 또는 코팅시킬 수 있다. 이러한 접근은 "융합된 혼합물", "고

용체" 또는 "공용 혼합물"을 생성하게 한다.

[0201] 본 발명은 또한 본원에 제공된 컨주게이트를 컨주게이트를 이용한 치료에 민감한 질환에 걸린 환자에 투여하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 일반적으로 경구투여를 통해 치료학적으로 유효한 양의 컨주게이트(바람직하게는 약제학적 조성물의 일부로서 제공된)를 투여하는 것을 포함한다.

[0202] 투여 방법은 컨주게이트의 투여에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 임의의 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 당업자는 어떠한 질환이 특정 컨주게이트에 의해 효과적으로 치료되는지 인지한다. 예를 들어, 컨주게이트는 오피오이드-유도된 변비에 걸린 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 유리하게, 컨주게이트는 또 다른 활성제의 투여 전, 이와 동시에, 또는 이의 투여 후에 환자에 투여될 수 있다.

[0203] 투여되는 실제적인 용량은 피검체의 연령, 체중 및 일반적인 상태, 및 치료할 질환의 중증도, 건강 관리 전문가의 판단, 및 투여되는 컨주게이트에 따라 달라질 것이다. 치료학적 유효량은 적절한 참조 문헌 및 자료에 기술되어 있고/있거나 당업자에게 공지되어 있다. 일반적으로, 치료학적 유효량은 약 0.001 mg 내지 100 mg의 범위이고, 바람직하게는 용량으로 0.01 mg/일 내지 75 mg/일, 및 더욱 바람직하게는 용량으로 0.10 mg/일 내지 50 mg/일의 범위일 것이다.

[0204] 임의의 제공된 컨주게이트의 단위 용량(또한, 바람직하게는 약제학적 제제의 일부로서 제공된)은 임상가의 판단, 환자의 요구 등에 따라 달라지는 다양한 투여 계획으로 투여될 수 있다. 특정 투여 계획은 당업자에게 공지되어 있거나 통상적 방법을 이용하여 실험적으로 결정될 수 있다. 예시적인 투여 계획은 비제한적으로, 1일 1회, 주 당 3회, 주당 2회, 주당 1회, 월당 2회, 월당 1회, 및 이의 임의의 조합을 포함한다. 일단 임상적 종점이 달성되면, 조성물의 투여가 중단된다.

[0205] 본 발명이 바람직한 특정 구체예로 기술되었으나, 상술된 기재뿐만 아니라 하기 기재되는 실시예는 단지 예시를 위한 것으로 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아님이 이해되어야 한다. 본 발명의 범위 내에서 기타 양태, 장점 및 변형은 본 발명이 속하는 분야의 당업자에게 명백할 것이다.

[0206] 본원에 참조된 모든 논문, 서적, 특허 및 다른 공보는 이의 전문에 참고 문헌으로 통합된다.

[0207] **실시예**

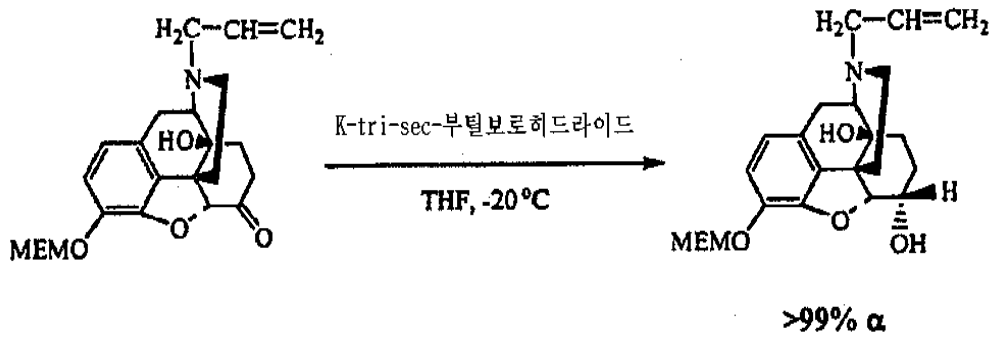
[0208] 본 발명의 실시는 달리 기술되지 않는 한 유기 합성, 생화학, 단백질 정제 등의 통상적인 기술을 이용하며, 이는 당업자의 이해 범위 내에 해당된다. 이러한 기술은 문헌에서 충분히 설명되어 있다. 예를 들어, 문헌[J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions Mechanisms and Structure*, 4th Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992)]을 참조하라.

[0209] 하기 실시예에서, 사용된 수(예를 들어, 양, 온도 등)는 정확하게 하도록 하였으나, 다소의 실험적 오차 및 편차를 고려해야 한다 달리 지시되지 않는 한, 온도는 °C이고, 압력은 해발고도에서의 대기압이거나 이의 근처이다. 하기 실시예 각각은 본원에 기술된 하나 이상의 구체예를 수행하기 위해 당업자에게 도움이 되는 것으로 간주된다.

[0210] 실험에서, 하기 물질(이의 소스에 따라)이 사용되고: 나트륨 보로히드라이드(Aldrich Chemical, Milwaukee WI); THF 용액 중 보란 1.0 M(Aldrich Chemical, Milwaukee WI); 보란 디에틸아닐린(Aldrich Chemical, Milwaukee WI); THF 용액 중 나트륨 트리에틸보로히드라이드 1.0 M(Aldrich Chemical, Milwaukee WI); THF 용액 중 나트륨 트리-sec-부틸보로히드라이드 1.0 M(Aldrich Chemical, Milwaukee WI, SELECTRIDE® brand로 판매); THF 용액 중 칼륨 트리-sec-부틸보로히드라이드 1.0 M(Aldrich Chemical, Milwaukee WI, SELECTRIDE® brand로 판매); 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드(Aldrich Chemical, Milwaukee WI); 톨루엔(Aldrich Chemical, Milwaukee WI) 테트라히드로푸란(THF), 무수(Aldrich Chemical, Milwaukee WI) 중 (S)-2-메틸-옥사자보로리딘, (S)-MeCBS 1.0 M; 메탄올, 무수(Aldrich Chemical, Milwaukee WI); 에탄올, 무수(Aldrich Chemical, Milwaukee WI); 아세트니트릴, 무수(Aldrich Chemical, Milwaukee WI); 디클로로메탄(Aldrich Chemical, Milwaukee WI); 및 3-MEM-O-넬릭손은 미국특허출원공개번호 제 2005/0136031호에 기술됨으로써 얻어졌다. Bruker 300 NMR(Bruker BioSpin, Billerica MA)로 모든 ¹H NMR 측정을 수행하였다.

[0211] **실시예 1**

[0212] K-트리-*sec*-부틸보로히드라이드를 사용한 실질적으로 순수한 α-6-OH-3-MEM-O-넬릭솔의 제조



[0213]

[0214]

-20°C에서 불활성 환경 하에 건조된 테트라히드로푸란(5mL) 중 3-MEM-O-넬릭솔 염기의 용액(2.0 g, 4.8 mmol, 미국특허출원공개번호 제 2005/0136031호에 기술된 제조)에, 1M의 칼륨 트리-*sec*-부틸보로히드라이드(7.2 mL, 7.2 mmol)의 용액을 15분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 용액을 추가적으로 1.5 시간 동안 -20°C에서 질소 분위기 하에서 연속적으로 교반한 후, 물(10 mL)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20°C에서 10분 더 교반하고, 실온으로 가온시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 남은 잔류물을 CH₂Cl₂ (100 mL)에서 용해시켰다. CH₂Cl₂ 상을 0.1 N HCl/NaCl 수용액(3 x 100 mL)으로 추출하고, 합쳐진 수성 추출물을 CH₂Cl₂(1 x 300 mL)로 세척하였다. 나트륨 카보네이트를 첨가하여 수용액이 pH = 8이 되게 하였다. 용액을 CH₂Cl₂(3 x 300 mL)로 다시 한번 추출하여 유기 추출물을 합치고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 용매를 제거하고, 얻어진 잔류물을 진공 속에서 하룻밤 동안 건조시켰다. 요망되는 생성물은 99% α-6-OH-3-MEM-O-넬릭솔 이상이었다. 요망되는 생성물이 무색에서 옅은 노란색의 점성 액체로 수득되었다(1.7 g, 4.1 mmol, 85% 분리된 수율). ¹H NMR(CDCl₃, ppm, 도 1): δ 6.84 (1H, 이중항, 넬릭솔의 방향족 양성자), 6.59(1H, 이중항, 넬릭솔의 방향족 양성자), 5.80(1H, 다중항, 넬릭솔의 올레핀 양성자), 5.56(1H, 이중항, MEM의 양성자), 5.17 (2H, 다중항, 넬릭솔의 올레핀 양성자), 5.13 (1H, 이중항, MEM의 양성자), 4.61 (1H, 이중항, J = 4.9 Hz, 넬릭솔의 C₅ 양성자), 4.17 (1H, 다중항, 넬릭솔의 C₆ 양성자), 3.86 (2H, 다중항, MEM의 양성자), 3.54 (2H, 삼중항, MEM의 양성자), 3.36 (3H, 단일항, MEM의 양성자), 1.26-3.12 (14H, 다중항, 넬릭솔의 양성자).

[0215]

각각의 전환 반응(즉, 케톤에서 히드록실로의 전환); 조성물 중의 α 에피머의 퍼센트; 및 조성물 중의 β 에피머의 퍼센트는 양성자 NMR에 의해 결정되었다. 넬릭솔의 C₅ 양성자는 3-MEM-O-넬릭솔에 대한 CDCl₃(기준으로서 TMS) 중의 4.67ppm에서 단일항, α-6-HO-3-MEM-O-넬릭솔에 대한 4.61 ppm(J= 4.9 Hz)에서 이중항 및 β-6-HO-3-MEM-O-넬릭솔에 대한 4.47 ppm(J= 5.8 Hz)에서 이중항을 나타내었다.

[0216]

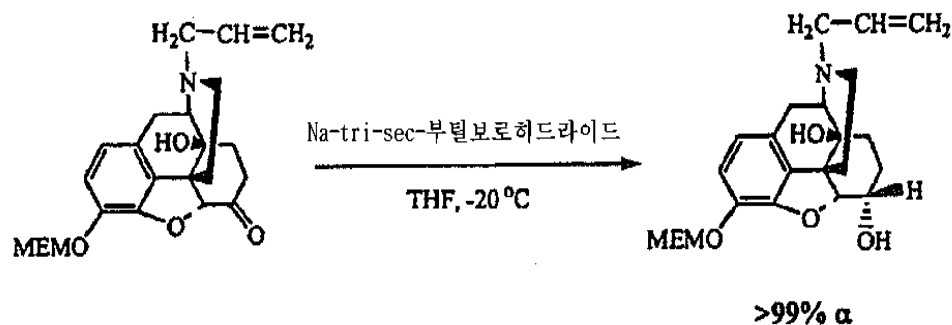
본원의 실시예 1에서 기술된 합성을 여러번 수행하였고, 일부 예에서, 온도를 -78°C에서 30°C로 상승시켰다. 모든 경우에, 수율(즉, 케톤에서 히드록실로의 전환)은 85%이상이었으며, 생성물은 항상 99% α-6-OH-3-MEM-O-넬릭솔 이상이었다.

[0217]

실시예 2

[0218]

Na-트리-*sec*-부틸보로히드라이드를 사용한 실질적으로 순수한 α-6-OH-3-MEM-O-넬릭솔의 제조



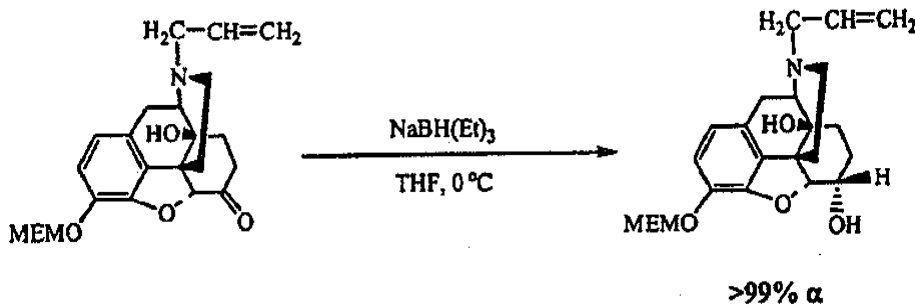
[0219]

[0220] -20℃에서 불활성 환경 하에 건조된 테트라히드로푸란(8 mL) 중 3-MEM-O-넬릭손 염기의 용액(100 mg, 0.24 mmol, 미국특허출원공개번호 제 2005/0136031호에 기술된 제조)에, 1M의 나트륨 트리-sec-부틸보로히드라이드 (0.36 mL, 0.36 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 용액을 추가적으로 1.0 시간 동안 -20℃에서 질소 분위기 하에서 연속적으로 교반한 후, 물(1 mL)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -20℃에서 10분 더 교반하고, 실온으로 가온시켰다. 용매를 감압하에 제거하고, 남은 잔류물을 CH₂Cl₂(30 mL)에서 용해시켰다. CH₂Cl₂ 상을 0.1 N HCl/NaCl 수용액(3 x 30 mL)으로 추출하고, 합쳐진 수성 추출물을 CH₂Cl₂(1 x 30 mL)로 세척하였다. 나트륨 카보네이트를 첨가하여 수용액이 pH=8이 되게 하였다. 용액을 CH₂Cl₂(3 x 30 mL)로 다시 한번 추출하여 유기 추출물을 합치고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 용매를 제거하고, 얻어진 잔류물을 진공 속에서 하룻밤 동안 건조시켰다. 요망되는 생성물은 무색의 점성 액체로 수득되었다(82 mg, 0.20 mmol, 82% 분리된 수율). ¹H NMR(CDC₁₃)은 요망되는 생성물이 99% α-6-OH-3-MEM-O-넬릭솔 이상이었고, β 에피머는 검출되지 않았다.

[0221] 본원의 실시예 2에서 기술된 합성을 여러번 수행하였고, 일부 예에서, 온도를 -20℃에서 30℃로 상승시켰다. 모든 경우에, 수율(즉, 케톤에서 히드록실로의 전환)은 82%이상이었으며, 생성물은 항상 99% α-6-OH-3-MEM-O-넬릭솔 이상이었다.

[0222] **실시예 3**

[0223] 나트륨 트리아세톡시보로히드라이드를 사용한 실질적으로 순수한 α-6-OH-3-MEM-O-넬릭솔의 제조



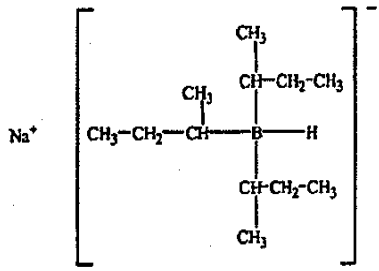
[0224]

[0225] 0℃에서 불활성 환경 하에 건조된 테트라히드로푸란(6 mL) 중 3-MEM-O-넬릭손 염기의 용액(100 mg, 0.24 mmol, 미국특허출원공개번호 제 2005/0136031호에 기술된 제조)에, 나트륨 트리에틸보로히드라이드(0.36 mL, 0.36 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 용액을 5.0 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하고 실온으로 천천히 가온시켰다; 그 후, 아세트산(0.5 mL)을 천천히 첨가하여 과량의 나트륨 트리에틸보로히드라이드를 파괴하였다. 용액을 감압 하에 제거하였고, 남은 잔류물을 CH₂Cl₂(30 mL)에서 용해시켰다. CH₂Cl₂ 상을 0.1 N HCl/NaCl 수용액 (3 x 30 mL)으로 추출하고, 합쳐진 수성 추출물을 CH₂Cl₂(1 x 30 mL)로 세척하였다. 나트륨 카보네이트를 첨가하여 수용액이 pH = 8이 되게 하였다. 용액을 CH₂Cl₂(3 x 30 mL)로 다시 한번 추출하여 유기 추출물을 합치고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 용매를 제거하고, 얻어진 잔류물을 진공 속에서 하룻밤 동안 건조시켰다. 요망되는 생성물을 무색의 점성 액체로 수득하였다(89 mg, 0.21 mmol, 89% 분리된 수율). ¹H NMR(CDC₁₃)는 요망되는 생성물이 99% α-6-OH-3-MEM-O-넬릭솔 이상이라는 것을 나타내었다.

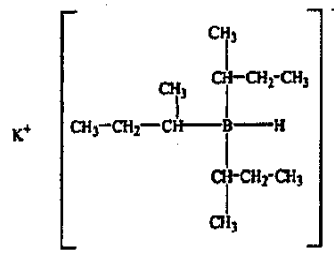
[0226] 본원의 실시예 3에서 기술된 합성을 여러번 수행하였고, 일부 예에서, 온도를 -20℃에서 30℃로 상승시켰다. 모든 경우에, 수율(즉, 케톤에서 히드록실로의 전환)은 85%이상이었으며, 생성물은 항상 99% α-6-OH-3-MEM-O-넬릭솔 이상이었다.

[0227] **실시예 4**

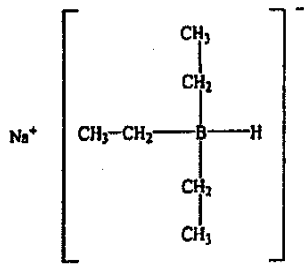
[0236] 시험된 환원제의 구조는 하기에 제공된다:



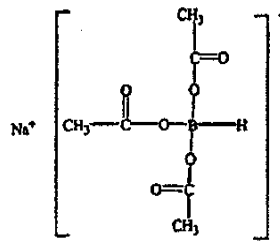
나트륨 Tri-sec-부틸보로히드라이드



칼륨 Tri-sec-부틸보로히드라이드

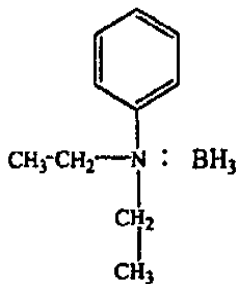


나트륨 트리에틸보로히드라이드

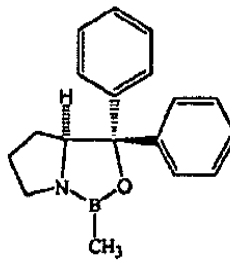


나트륨 트리아세톡시보로히드라이드

[0237]



보란-N,N-디에틸아닐린



(S)-MeCBS

[0238]

[0239] 각각의 전환 반응(즉, 케톤에서 히드록실로의 전환); 조성물 중의 α 에피머의 퍼센트; 및 조성물 중의 β 에피머의 퍼센트는 양성자 NMR에 의해 결정되었다. 넬릭손의 C₅ 양성자는 3-MEM-O-넬릭손에 대한 CDC₁₃(기준으로서 TMS) 중의 4.67ppm에서 단일항, α-6-HO-3-MEM-O-넬릭솔에 대한 4.61 ppm (J= 4.9 Hz)에서 이중항 및 β-6-HO-3-MEM-O-넬릭솔에 대한 4.47 ppm (J= 5.8 Hz)에서 이중항을 나타내었다.

[0240] 표 1에 나타난 바와 같이, 큰 기를 갖지 않는 보란 디에틸아닐린 및 나트륨 보로히드라이드는 β 에피머에 비해 α 에피머가 주로 생성된 α-6-HO-3-MEM-O-넬릭솔 및 β-6-HO-3-MEM-O-넬릭솔 모두를 생성하였다. 나트륨 보로히드라이드(~92%)의 반응 전환은 보란 디에틸아닐린(~29%)의 반응 전환보다 매우 컸다. 그러나, 전환 양은 환원제 둘 모두에 대해 상대적으로 낮았다. 나트륨 보로히드라이드조차도, α 에피머에 대한 전환 양은 몰 기준(약 92% 전환에 대해 α 에피머 약 68%)으로 65%이하였다.

[0241] 표1

[0242] 보란 및 보로히드라이드에 의한 3-MEM-O-넬리손의 입체선택적 환원

환원제	반응 조건	전환 (%)	α 에피머 (%)	β 에피머 (%)
NaBH ₄	1.5 eqv NaBH ₄ , 메탄올, -20°C 내지 실온. 하룻밤.	~92%	~68%	~24%
보란 디에틸아닐린	1.5 eqv 보란 디에틸아닐린, THF, 0°C 내지 실온. 18 시간	~29%	~22%	~7%

[0243]

[0244] 모든 나트륨 트리알킬보로히드라이드가 임의의 검출가능한 β 에피머 없이, 거의 양적 수율(검출 수단 내의)에서 전적으로 α -6-HO-3-MEM-O-넬리손을 생성하였다는 것이 발견되었다. 표 2를 참조하라. 반응을 -78°C, -20°C 또는 0°C에서 수행하는 것에 차이가 없었고, 반응은 일반적으로 몇 시간 내에 완료되었다. 이론에 의해 제한되는 것을 바라지 않지만, 이러한 환원제와 결부된 세 개의 큰 기는 시약이 케톤-함유 구조의 상대적으로 개방된 측부(open side)로부터 오직 접근할 수 있도록 입체 효과를 초래하여, 단지 α 에피머만을 생성하게 된다. 또한, 알킬기의 전자-공여 성질은 상응하는 보로히드라이드를 더욱 활성화시켜 높은 수율을 얻게 되는 것으로 이론화 되었다. 나트륨 트리알킬 보로히드라이드는 물 또는 아세트산에 의해 용이하게 파괴될 수 있다. 나트륨 트리알킬 보로히드라이드는 선택성 및 반응성에 관해 바람직하게 나타난다.

[0245] 표 2

[0246] 나트륨 트리알킬boro히드라이드에 의한 3-MEM-O-넬릭손의 입체선택적 환원

환원제	반응 온도	반응 조건	전환 (%)	α 에피머 (%)	β 에피머 (%)
칼륨 Tri-sec-부틸boro히드라이드	-78°C 내지 실온.	1.5 eqv 칼륨 Tri-sec-부틸boro히드라이드, THF, 1.0 시간.	~99%	100%	0%
칼륨 Tri-sec-부틸boro히드라이드	-20°C 내지 실온.	1.5 eqv 칼륨 Tri-sec-부틸boro히드라이드, THF, 1.0 시간.	~99%	100%	0%
칼륨 Tri-sec-부틸boro히드라이드	0°C 내지 실온.	1.5 eqv 칼륨 Tri-sec-부틸boro히드라이드, THF, 1.0시간.	~99%	100%	0%
나트륨 Tri-sec-부틸boro히드라이드	-20°C 내지 실온.	1.5 eqv 나트륨 Tri-sec-부틸boro히드라이드, 1.0 시간.	~99%	100%	0%
NaBH(Et) ₃	0°C 내지 실온.	1.5 eqv NaBH(Et) ₃ , THF, 5.0 시간.	~99%	100%	0%

[0247]

[0248] 나트륨 트리아세톡시boro히드라이드는 약한 입체선택적 환원제였다. 이는 고체라서 나트륨 트리알킬boro히드라이드보다 습도 및 공기에 매우 덜 민감하였다.

[0249] 환원은 상이한 용매에서 나트륨 트리아세톡시boro히드라이드에 의해 초래되고, 반응 조건은 표 3에 목록되어 있다.

[0250] ~1% β 에피머가 발견된 THF에서의 환원을 제외하고, 나트륨 트리아세톡시boro히드라이드를 사용한 모든 다른 환원은 임의의 검출가능한 β 에피머 없이 100% α -6-HO-3-MEM-O-넬릭손을 생성시켰다. 다시, 이론에 의해 제한되는 것을 바라지 않지만, 나트륨 트리아세톡시boro히드라이드의 세 개의 아세톡시기가 боро히드라이드가 케톤기를 선택적으로 공격하도록 하기에 별키한 것으로 생각된다. 그러나, 전환 반응은 이상적이지 않았고, 메탄올 > THF > 아세트니트릴 순서로 용매에 의해 영향받았다. 표 3의 3번째 줄에 나타난 바와 같이, 방사선은 전환의 퍼센트를 개선시키는 것으로 나타나지 않았다.

[0251] 표 3

[0252] 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드에 의한 3-MEM-O-넬릭손의 입체선택적 환원

환원제	용매	반응 조건	전환 (%)	α 에피머 (%)	β 에피머 (%)
NaBH(OAc) ₃	메탄올	1.5 eqv NaBH(OAc) ₃ , 1 eqv HOAc, 실온. 5.0 시간.	~80%	100%	0%
NaBH(OAc) ₃	THF	1.5 eqv NaBH(OAc) ₃ , -20 °C 내지 실온 4.0 시간.	~60%	~99%	~1%
NaBH(OAc) ₃	에탄올	1.5 eqv NaBH(OAc) ₃ , 1 eqv HOAc, 마이크로웨이브 60 °C, 15분	~43%	100%	0%
NaBH(OAc) ₃	CH ₃ CN	1.5 eqv NaBH(OAc) ₃ , 5 eqv HOAc, 실온. 6.0 시간.	~47%	100%	0%

[0253]

[0254] 보란 소스의 존재하에서 3-MEM-O-넬릭손의 환원은 또한 광학선택적 촉매 (S)-MeCBS 및 나트륨 트리에틸보로하이드라이드를 사용함으로써 시험되었다. 표 4를 참조하라. 반응 모두는 바람직한 결과를 생성하지 않았다. 프로톤 NMR은 보란/NaBH(Et)₃를 사용할 경우, 일부 부생성물이 형성된다는 것을 나타내었다. 표 4의 두번째 줄을 참조하라.

[0255] 표 4

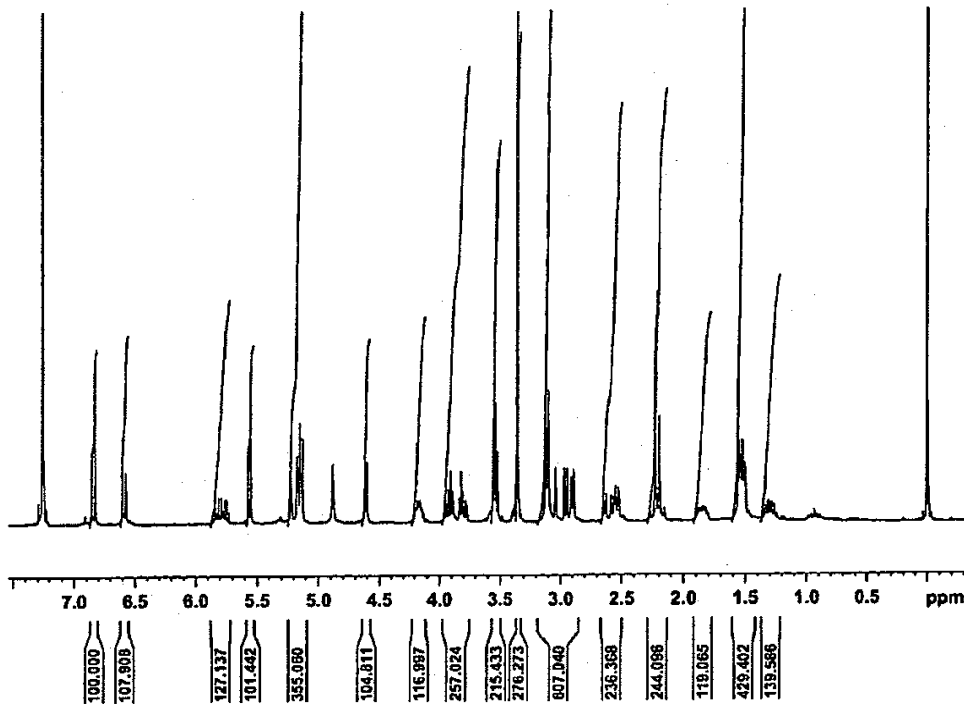
[0256] 3-MEM-O-넬릭손의 촉매의 입체선택적 환원

환원제	반응 조건	전환 (%)	α 에피머 (%)	β 에피머 (%)
보란 디에틸아닐린 및 (S)-MeCBS	1.5 eqv 보란 디에틸아닐린, 5% (S)-MeCBS THF, 실온. 18 시간	~62%	~43%	~19%
보란 THF 및 NaBH(Et) ₃	1.0 eqv 보란 THF, 10% NaBH(Et) ₃ , THF, 실온. 5시간	0	0	0

[0257]

도면

도면1



도 1 : CDCl_3 중 α -6-OH-3-MEM-O-넬릭산의 ^1H NMR 스펙트럼