

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第3642576号

(P3642576)

(45) 発行日 平成17年4月27日(2005.4.27)

(24) 登録日 平成17年2月4日(2005.2.4)

(51) Int. Cl.⁷

C07H 17/00

C07H 7/033

F I

C O 7 H 17/00

C O 7 H 7/033

請求項の数 7 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願平5-503423
 (86) (22) 出願日 平成4年8月4日(1992.8.4)
 (65) 公表番号 特表平7-501317
 (43) 公表日 平成7年2月9日(1995.2.9)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB1992/001449
 (87) 国際公開番号 W01993/003051
 (87) 国際公開日 平成5年2月18日(1993.2.18)
 審査請求日 平成11年7月28日(1999.7.28)
 審判番号 不服2002-24146(P2002-24146/J1)
 審判請求日 平成14年12月16日(2002.12.16)
 (31) 優先権主張番号 9116909.4
 (32) 優先日 平成3年8月6日(1991.8.6)
 (33) 優先権主張国 英国(GB)

(73) 特許権者 502452794
 ソールフォード、ウルトラファイン、ケミカルズ、アンド、リサーチ、リミテッド
 イギリス、エム15 4イーエヌ、マンチエスター、ロイド ストリート ノース、マンチェスター サイエンス パーク、エンタープライズ ハウス(番地ナシ)
 (74) 復代理人 100100354
 弁理士 江藤 聡明
 (72) 発明者 シャインマン、フェオドル
 イギリス、エム33 4ピーダブリュー、チェシャー、セール、フェアウェイ ドライヴ、12

最終頁に続く

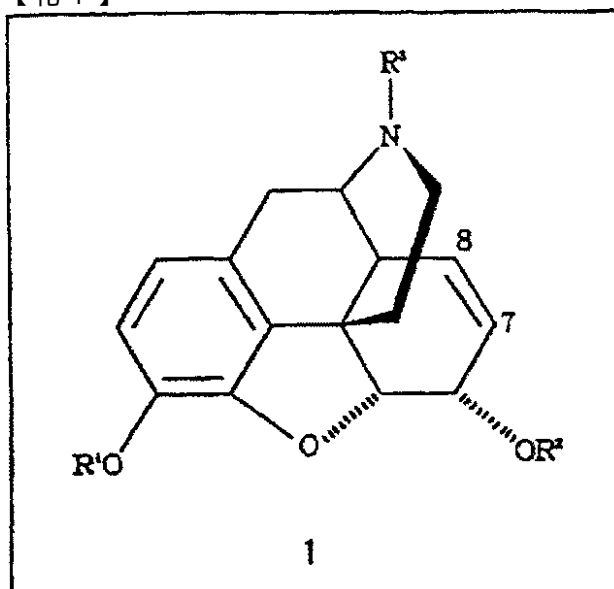
(54) 【発明の名称】 モルフィン-6-グルクロナイドあるいは置換モルフィン-6-グルクロナイドの製法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式(1)

【化1】



10

20

で表され、その 7、8 位がオレフィンであるか、あるいは 7、8 位にそれぞれ水素、ヒドロキシ若しくはハロゲンが付加されているか、又は 7、8 位に - O - 若しくは - CXY - (X、Y はハロゲンあるいは水素) が付加されており、

R^1 が水素、アルキル、アリール、アシル、シリル、ホスフェート、サルフェートあるいはグルクロナイドを、

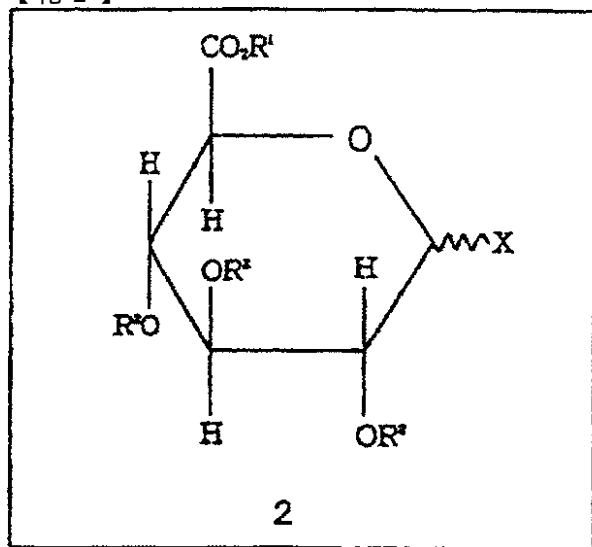
R^2 がグルクロニル基を、

R^3 がアルキル、アリール、水素、 $(CH_2)_nX$ [但し、X はハロゲンを表し、n は正の整数を表す]、アルコキシ、アリールオキシあるいはハロゲンを意味する、モルフィン - 6 - グルクロナイドあるいは置換モルフィン - 6 - グルクロナイドの製造方法であって、

以下の式 (2)

10

【化 2】



20

で表され、式中、 R^1 がアルキルあるいはアリール、 R^2 がイソブチリルあるいはピバリル、X が O - アシル、 $OC(NH)CCl_3$ 、あるいはホスフェートおよびサルフェートから選択される化合物を、ルイス酸触媒を使用して、モルフィンあるいは置換モルフィンと共役結合させてモルフィングルクロネート誘導体をもたらし、次いで必要により、上記式 (1) の R^1 に相当する基を、水素で置換し、上記式の R^2 におけるグルクロネート内をエステル加水分解する工程を有することを特徴とする方法。

30

【請求項 2】

請求項 (1) に記載の方法であって、製造されるモルフィン - 6 - グルクロナイドあるいは置換モルフィン - 6 - グルクロナイドの式中の R^1 、 R^2 および R^3 が以下の組合せ、

【表 1】

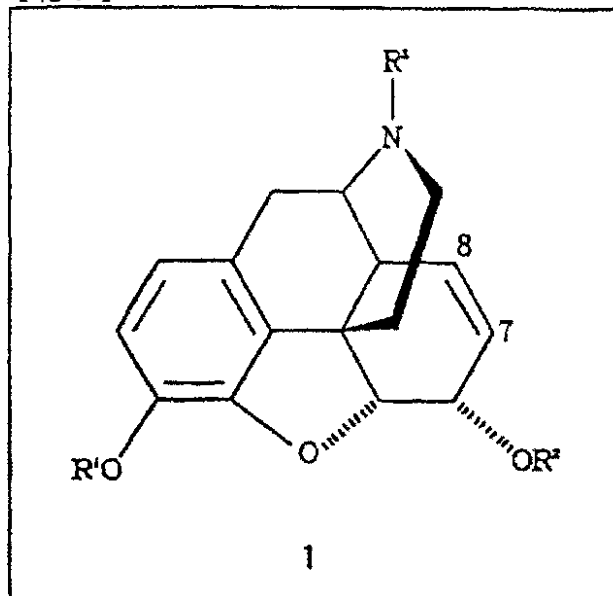
R ¹	R ²	R ³
H	β -D-グルクロニル	メチル
β -D-グルクロニル	β -D-グルクロニル	メチル
アセチル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
ベンゾイル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
H	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
ブチルジメチルシリル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
イソブチリル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
メチル	<u>グルクロニル</u>	メチル
H	<u>グルクロニル</u>	メチル→O
H	<u>グルクロニル</u>	(CH ₂) _n X 式中 X=ハロゲン、 <u>n=正の整数</u>

のいずれかであることを特徴とする方法。

【請求項 3】

請求項(1)または(2)に記載の方法であって、原料のモルフィンあるいは置換モルフィンが以下の式で表され、

【化 3】



10

で表され、その 7、8 位がオレフィンであるか、或いは 7、8 位にそれぞれ水素、ヒドロキシ若しくはハロゲンが付加されているか、又は 7、8 位に - O - 若しくは - CXY - (X、Y はハロゲンあるいは水素) が付加されており、式中の R^1 、 R^2 および R^3 が以下の組合せ

20

【表 2】

R^1	R^2	R^3
H	H	メチル
アシル	H	アルキル
シリル	H	アルキル
アルキル	H	アルキル
アラルキル	H	アルキル

30

のいずれかであることを特徴とする方法。

【請求項 4】

請求項 (1) ~ (3) のいずれかに記載の方法であって、式 (2) で表される化合物が、式中の R^1 、 R^2 および R^3 が以下の表

【表 3】

R^1	R^2	X
メチル	イソブチリル	β -O-イソブチリル
メチル	イソブチリル	α -O-イソブチリル
メチル	イソブチリル	OH (α/β)
メチル	イソブチリル	α -OH
メチル	イソブチリル	α -O-C (NH) CCl_3
メチル	イソブチリル	Br (α/β)
メチル	ピバリル	β -O-ピバリル

10

に示されるいずれかの組合わせであることを特徴とする方法。

【請求項 5】

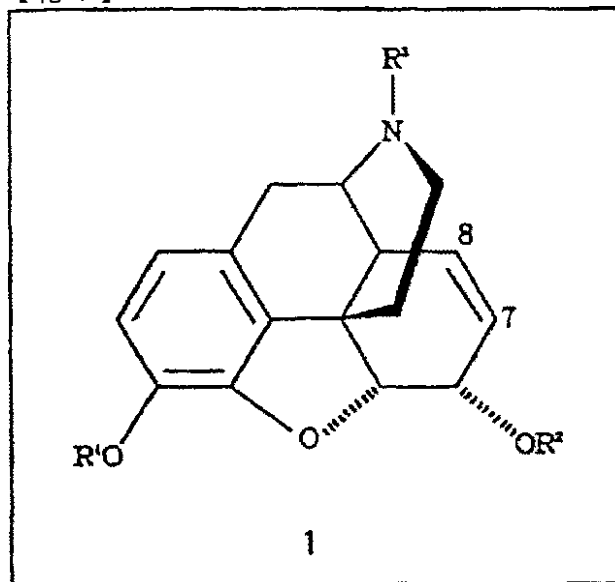
請求項 (1) ~ (4) のいずれかに記載の方法であって、モルフィン - 6 - グルクロナイドエステルあるいは置換モルフィン - 6 - グルクロナイドエステルのフェノール性水酸基が、保護されていることを特徴とする方法。

20

【請求項 6】

以下の式 (1)

【化 4】



30

で表され、その 7、8 位がオレフィンであるか、或いは 7、8 位にそれぞれ水素、ヒドロキシ若しくはハロゲンが付加されているか、又は 7、8 位に - O - 若しくは - CXY - (X、Y はハロゲンあるいは水素) が付加されており、
 R^1 、 R^2 および R^3 が以下の組合せ、

40

【表 4】

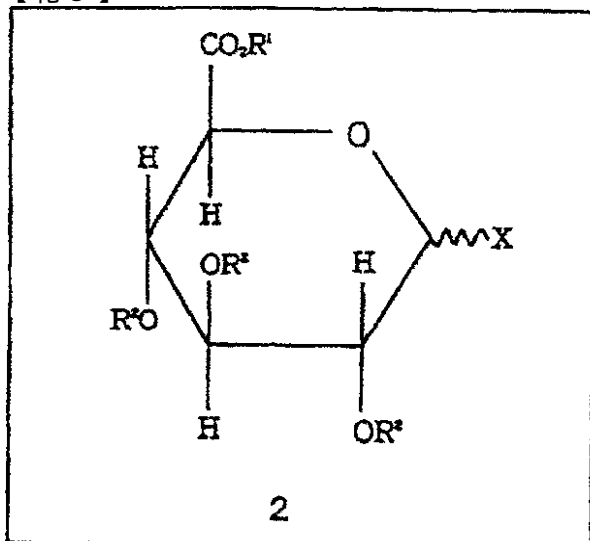
R^1	R^2	R^3
アセチル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
ベンゾイル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
H	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
ブチルジメチルシリル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
イソブチリル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
ピバリル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル

のいずれかであることを特徴とする化合物。

【請求項 7】

以下の式 (2)

【化 5】



で表され、式中の R^1 、 R^2 および R^3 が以下の組合せ、

【表 5】

R ¹	R ²	X
メチル	イソブチリル	β -O-イソブチリル
メチル	イソブチリル	α -O-イソブチリル
メチル	イソブチリル	OH (α/β)
メチル	イソブチリル	α -OH
メチル	イソブチリル	α -O-C (NH) CCl ₃
メチル	イソブチリル	Br (α/β)

10

のいずれかであることを特徴とする化合物。

【発明の詳細な説明】

本発明はモルフィン - 6 - グルクロナイドあるいは置換モルフィン - 6 - グルクロナイドの製法に関するものである。

20

モルフィン - 6 - β - D - グルクロナイド (M6G) は、人体におけるモルフィンの代謝物質であって、モルフィン (モルヒネ) 自体よりもさらに強力な鎮痛剤である (ザ、ランセット1987、828におけるR、オズボーンらの論稿およびこれに引用されている諸文献参照)。これはすでにH、ヨシムラにより合成されており (Chem. Pharm. Bull. 1968、16、2114参照)、さらに例えばケニッヒ/クノール法を使用して合成されている (J. Med. Chem. 1991、34、1272におけるP.A. キャラプトらの論稿)、さらにメチル - (トリ - O - アセチル - D - グルコピラノシルプロマイド) - ウロネートが合成されている (J. Amer. Chem. Soc. 1955、5、231におけるG.N. ボレンバックらの論稿)。これが3 - アセチルモルフィンと、銀炭酸塩の存在下に反応せしめられる。最終的なモルフィン - 6 - グルクロナイドの単離は、再結晶による精製前に、これを不溶性バリウム塩から遊離させる必要がある (Chem. Pharm. Bull. におけるH. ヨシムラの論稿。J. Med. Chem. におけるP.A. キャラプトらの論稿)。モルフィン - 6 - グルクロナイドは、今や広汎な生物学的および臨床的評価のために相当の量が必要とされている。しかるに、ケニッヒ/クノール法から得られる極めて少量の重金属量では、最終生成物を分離除去するのは極めて困難である。このケニッヒ/クノール法の関連する他の問題点は、グリコシドが不安定な蔗糖誘導体を含有し、共役化合物の収率を区々ならしめる非均斉反応であり、モルフィン - 6 - グルクロナイドの合成を大規模に行う場合精製が困難であることである。

30

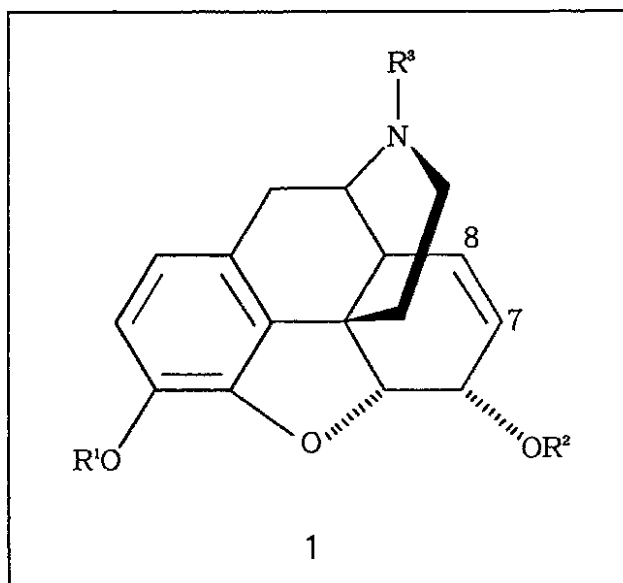
同様の問題がモルフィン - 3,6 - ジグルクロナイドの製造の際に生ずる。この化合物は、モルフィンおよびそのモノグルクロナイドの代謝物質として重要である。

本発明はこれら問題点を考慮してなされたものである。

40

本発明の目的は、モルフィン - 6 - グルクロナイドと、安定な中間生成物を使用し、合成の際の銀、バリウム試薬など重金属誘導の使用を含むケニッヒ/クノール法を回避してモルフィン - 3,6 - ジグルクロナイドおよびその誘導体をもたらす新規な方法を提供することである。

本発明によれば、以下の式1で表わされるモルフィン - 6 - グルクロナイドもしくは置換モルフィン - 6 - グルクロナイドの製造方法が提供される。



ただし、7、8位がオレフィンであるか、あるいは7、8位にそれぞれ水素、ヒドロキシ若しくはハロゲンが付加されているか、又は7、8位に - O - 若しくは - CXY - (X、Y はハロゲンあるいは水素) が付加されており、

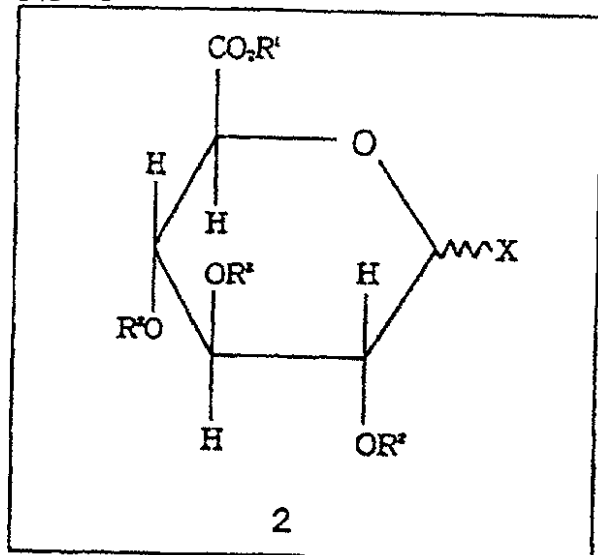
R¹が水素、アルキル、アリール、アシル、シリル、ホスフェート、サルフェートあるいはグルクロナイドを、

R²がグルクロニル基を、

R³がアルキル、アリール、水素、(CH₂)_nX [但し、X はハロゲンを表し、n は正の整数を表す]、アルコキシ、アリールオキシあるいはハロゲンを意味する。

本発明の方法は、以下の式 (2)

【化 2】



で表され、式中、R¹がアルキルあるいはアリール、R²がイソブチリルあるいはピバリル、XがO - アシル、OC(NH) CCl₃、あるいはホスフェートおよびサルフェートから選択される化合物を、ルイス酸触媒を使用して、モルフィンあるいは置換モルフィンと共役結合させてモルフィングルクロネート誘導体をもたらし、次いで必要により、上記式 (1) のR¹に相当する基を、水素で置換し、上記式のR²におけるグルクロネート内をエステル加水分解する工程を有する。

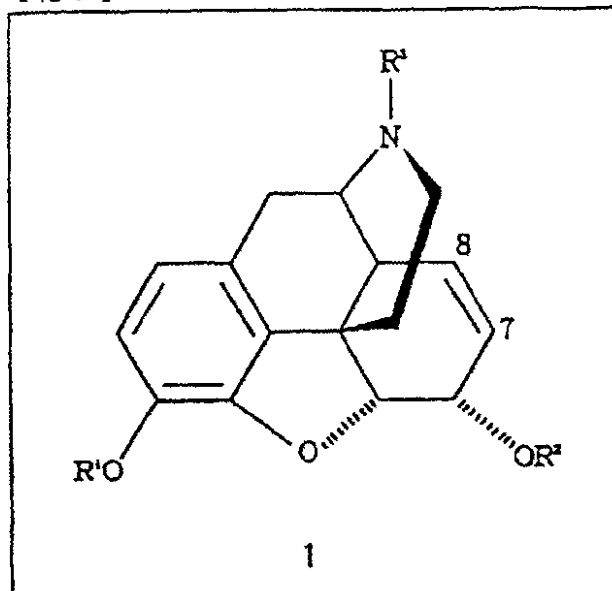
上記製造されるモルフィン - 6 - グルクロナイドあるいは置換モルフィン - 6 - グルクロナイドの式中のR¹、R²およびR³が以下の組合せであることが好ましい。

【表 1】

R^1	R^2	R^3
H	β -D-グルクロニル	メチル
β -D-グルクロニル	β -D-グルクロニル	メチル
アセチル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
ベンゾイル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
H	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
ブチルジメチルシリル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
イソブチリル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
メチル	<u>グルクロニル</u>	メチル
H	<u>グルクロニル</u>	メチル→O
H	<u>グルクロニル</u>	$(CH_2)_n X$ 式中 X =ハロゲン、 <u>n=正の整数</u>

原料のモルフィンあるいは置換モルフィンが以下の式で表され、

【化3】



で表され、その7、8位がオレフィンであるか、或いは7、8位にそれぞれ水素、ヒドロ

キシ若しくはハロゲンが付加されているか、又は7、8位に-O-若しくは-CXY-(X、Yはハロゲンあるいは水素)が付加されており、式中の R^1 、 R^2 および R^3 が以下の組合せのいずれかであることが好ましい。

【表2】

R^1	R^2	R^3
H	H	メチル
アシル	H	アルキル
シリル	H	アルキル
アルキル	H	アルキル
アラルキル	H	アルキル

上記式(2)で表される化合物が、式中の R^1 、 R^2 および R^3 が以下の表に示されるいずれかの組合せであることが好ましい。

【表3】

R^1	R^2	X
メチル	イソブチリル	β -O-イソブチリル
メチル	イソブチリル	α -O-イソブチリル
メチル	イソブチリル	OH (α/β)
メチル	イソブチリル	α -OH
メチル	イソブチリル	α -O-C (NH) CCl_3
メチル	イソブチリル	Br (α/β)
メチル	ピバリル	β -O-ピバリル

これら化合物は本発明実施例に示される処理により製造され得る。

本発明の好ましい実施態様において、モルフィン-6-グルクロナイドエステルもしくは置換モルフィン-6-グルクロナイドエステルのフェノール基は保護され、保護されているエステルが次いで単離される。これは例えば弗化物を使用し、シリル保護基を除去するか、あるいはアルカリ性ないし酸素性加水分解により行われる。

本発明方法は、その合成に際して水酸化バリウムその他の重金属の使用を回避する。

すなわち本発明は、D-グルクロノ-6,3-ラクトンを使用し、テトラ-O-アシル- β -D-グルコピラヌロネート-2のエステルに転化する。そのアシル基はアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチル、ピバリルその他の有機酸エステルならびに無機酸エステルを含む。この生成物は、例えばトリメチルシリルトリフレート、ルイス酸のような触媒の存在下に、直ちにモルフィンもしくはその誘導体と縮合せしめられ、そのフェノール性OH基は例えばシリル、アルキルもしくはアリールエーテル基として保護されるか、あるいはまたアシル基、例えばアセチル、ベンゾイル、イソブチリル、ピバリル、その他の有機酸、無機酸のエステルと縮合せしめられる。縮合後、保護基は加水分解その他の選択的開裂により除去され得る。この方法に代わる処理は、テトラ-O-アシル- β -D-グルコピラヌロネート-エステル(式2のXがO-アシルを意味する場合)の1-位における

10

20

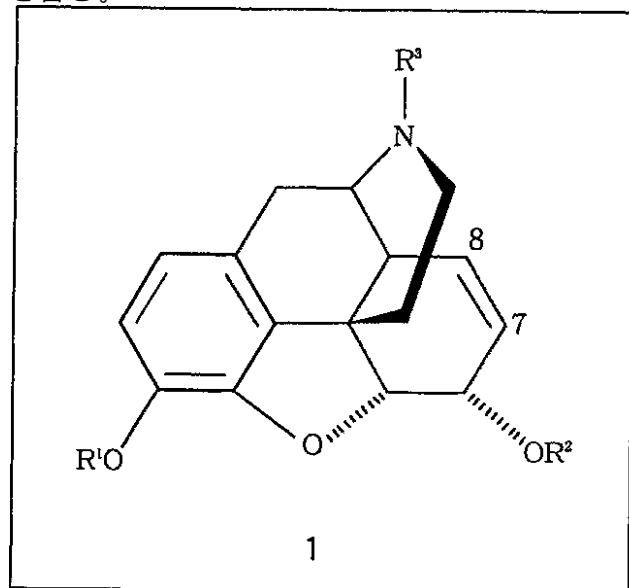
30

40

50

選択的開裂であって、これにより対応するヘミアセタール（XはOH）をもたらし、次いで、例えば炭酸カリウムもしくは他のⅠ族金属炭酸塩（Angew., Chem., Int. Ed. Engl. 1986, 25, 212におけるR.R.シュミットの論稿に見られるような、糖エステルのような変換のために従来使用されていたナトリウム水化物ではなく）の存在下に、例えばトリクロロアセトニトリルを使用して、イミデート、 $X = OC(NH)CCl_3$ を形成する。このイミデートを、ルイス酸、例えば三弗化硼素エーテル錯化合物の存在下に、モルフィンもしくは3 - 位において適当に保護されたその誘導体と縮合させることにより、有利にグリコシド形成をもたらす。あるいは、ヘミアセタール自体を使用し、あるいはC - 1に他の好ましい基を有する誘導体に転化して、酸性触媒の存在下にグリコシド形成することもできる。このような本発明方法は、多数の新規化合物を製造するために使用されることができた。これら新規化合物は、以下の式（1）で示されるモルフィン - 6 - グルクロナイド誘導体を含む。

10



20

7、8位がオレフィンであるか、或いは7、8位にそれぞれ水素、ヒドロキシ若しくはハロゲンが付加されているか、又は7、8位に - O - 若しくは - CXY - （X、Yはハロゲンあるいは水素）が付加されており、
R¹、R²およびR³が以下の組合わせのいずれかである。

30

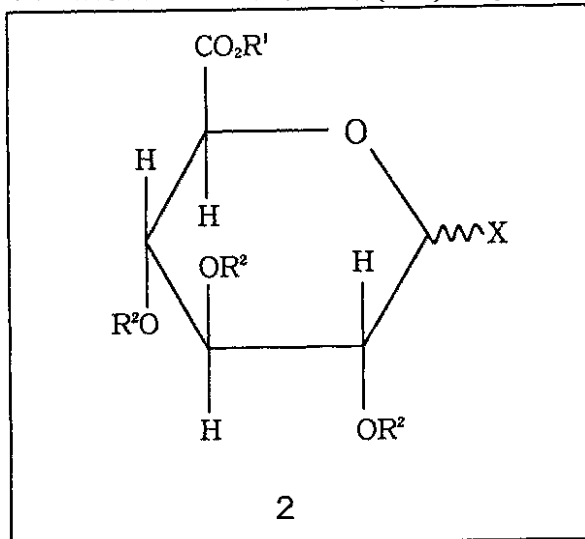
【表4】

R^1	R^2	R^3
アセチル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
ベンゾイル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
H	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
ブチルジメチルシリル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
イソブチリル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
ピバリル	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル
メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル β -D-(2, 3, 4-トリイソブチリル) グルクロネート	メチル

10

20

本発明方法はまた以下の式(2)で示される新規な多数の糖を使用する。



30

40

ただし、式中の R^1 、 R^2 、 X は以下のいずれかの組合わせである。

R ¹	R ²	X
メチル	イソブチリル	β -イソブチリル
メチル	イソブチリル	α -イソブチリル
メチル	イソブチリル	OH (α/β)
メチル	イソブチリル	α -OH
メチル	イソブチリル	α -トリクロロアセチルイミドイル
メチル	イソブチリル	Br (α/β)

10

これら化合物は前述したように本発明実施態様に示される処理により製造され得る。以下における例示的实施態様により、本発明をさらに具体的かつ詳細に説明する。

3 - アセチルモルフィン (式 1 中、R¹ = Ac、R² = H、R³ = Me) の製造

モルフィン (4g、14ミリモル) を 10% の重炭酸ナトリウム水溶液 (377ミリリットル) 中において攪拌し、これに 8.5 分間にわたり無水酢酸を添加した。15 分後に氷冷水 (300ミリリットル) を添加し、溶液をジクロロメタン (200ミリリットル) で抽出した。この有機抽出液を、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空下に溶媒を除去し、粘稠白色残渣を得た。エーテルで処理して 3 - アセチルモルフィン (3.68g、80%) を得た。また同様にして対応する 3 - ピバリル、3 - イソブチリル、3 - プロピオニルその他の 3 - アシルモルフィン誘導体を得られた。

20

3 - t - ブチルジメチルシリルモルフィン (TBDMSモルフィン) の製造

無水 THF (15ミリリットル) に - 78 において無水モルフィン (7.01ミリモル) を添加し、攪拌した懸濁液に、1.6M のブチルリチウム (4.8ミリリットル、0.492g、7.68ミリモル) を 8 分間にわたり添加した。42 分後、TBDMSクロライド (1.27g、8.43ミリモル) の無水 THF (10ミリモル) 中溶液を 10 分間にわたり添加した。混合物を 1 夜放置して徐々に室温となし、これにより全材料の溶液を得られた。次いで水を添加し、ジクロロメタンで数回抽出し、この有機抽出液を合併し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を真空下に除去して白色フィルムを得た。CH₂Cl₂/MeOH (5.1) を展開液としてシリカクロマトグラフィー処理に付し、白色固体状生成物を得た (1.58g、56%)。Et₂O/石油 (沸点 40 - 60) から再結晶させて、白色針状結晶 (1.37g) を得た。融点 120 - 122 。

30

メチル - 1,2,3,4 - テトラ - O - ピバリルグルクロネートの製造

MeOH (53ミリモル) 中グルクロノラクトン (10g、57ミリモル) の懸濁液に、NaOMe 粉末 (13ミリグラム) を添加し、混合物を 1 夜攪拌して全材料の溶液を得た。真空下に溶媒を除去して、褐色の残渣を得た。これをピリジン (34ミリリットル) とジクロロメタン (35ミリリットル) 中に溶解させ、0 に冷却した。次いでピバリルクロライド (63ミリリットル、61.66g、0.511ミリモル) を、2 時間にわたり、反応温度を 15 以下に維持しつつ添加した。反応混合物を 1 夜放置して室温となし、次いでさらにジクロロメタンを添加し、混合物を 1M HCl (5 × 40ミリリットル) とブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、溶媒を蒸散除去して淡青白色の残渣を得た。石油 (沸点 40 - 60) を添加し、次いで冷蔵庫中において冷却して白色固体とし、濾過し、さらに石油 (沸点 40 - 60) で洗浄し、40 の真空炉中 (25mmHg) で乾燥し、融点 149 の白色結晶として表記目的生成物を得た。同様の方法で対応するイソブチレートを得られた。

40

メチル - 2,3,4 - トリ - O - アセチルグルクロネート (式 2 中 R¹ = Me、R² = Ac、X = OH) の製造

水酸化ナトリウム床上を通過させてあらかじめ乾燥したアンモニア気体を、- 4 におい

50

て1時間にわたり温度を0℃以下に維持し得る速度でジクロロメタン200ミリリットル中を流過させ、この溶液に糖アセテート ($R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Ac}$ 、 $X = \text{OAc}$) (6g、16ミリモル) を添加し、これを0℃において3.5時間攪拌し、次いで室温において静置し、6時間後、この黄色溶液に5分間にわたり窒素ガスを流過させ、この混合物をさらに9.5時間静置した。これにより褐色ゴム状体が沈澱堆積し、シリカでt、1、c、処理 (沸点40 - 60℃の石油/EtOAc、1:1) により出発材料が残存しないことを確認した。次いで窒素ガスをこの溶液に20分間流過させ、水冷10%塩酸水溶液で、次いで水で抽出した。両相の分離後、有機相を乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、溶媒を真空下に除去して、白色発泡体として粗生成物 (3.83g) を得た。これは α および β アノマーの混合物であって、クロロホルム/石油 (沸点40 - 60℃) から結晶を得られる。TLC: Rf = 0.3 (沸点40 - 60℃の石油/EtOAc、1:1)。IR、3670 - 3120、2940、1710、1440 cm^{-1} 。

10

同様の方法で対応するイソブチレートが得られた。

メチル - 2,3,4 - トリ - O - アセチル - 1 - O - (トリクロロアセトイミドイル) - α - D - グルクロネート (式2、 $R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Ac}$ 、 $X = \text{OC}(\text{NH})\text{CCl}_3$) の製造

ジクロロメタン (30ミリリットル) 中の前駆ヘミアセタール (2.8g、8.4ミリモル) 溶液に、室温においてトリクロロアセトニトリル (4.4ミリリットル、6.39g、43.9ミリモル) を添加し、この溶液を10分間攪拌した。次いで炭酸カリウムを添加すると、数分内に混合物は暗色化し始めた。30分間、これをシリカパッドで濾過し、エーテルで溶出させた。濾液を真空下に濃縮し、粘稠淡色固体として粗生成物を得た (3.7g、93%)。これをイソプロパノールから再結晶させて、白色結晶が得られた (3.1g)。融点107 - 108℃。

20

TLC、Rf = 0.52 (沸点40 - 60℃の石油/EtOAc、1:1)、IR、3320、2980、1720、1680 cm^{-1} 。 δ (CDCl_3)、8.76、(1H、bs、HN)、6.63 (1H、d、J = 3.5Hz、1 - H)、5.36 (1H、t、J = 9.7Hz、4 - H)、5.27 (1H、t、J = 9.7Hz、3 - H)、5.15 (1H、dd、J = 3.95、9.7Hz、2 - H)、4.49 (1H、d、J = 9.7Hz、5 - H)、3.75 (3H、s、 CO_2Me)、2.05 (6H、s、Ac)、2.03 (3H、s、Ac)。

同様にして対応するイソブチレートが得られた。

メチル - 3 - アセチルモルフィン - 6 - (2',3',4' - トリイソブチリル) - グルクロネートの製造

ベンゼンとの共沸蒸留して得られた無水3 - アセチルモルフィン (0.372g、1.14ミリモル) を、無水ジクロロメタン (4ミリリットル) に溶解させ、トリイソブチリルイミデート (式2、 $X = \text{OC}(\text{NH})\text{CCl}_3$ 、 $R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{COPr}^i$) (1.28g、2.28ミリモル) と $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (28 μ リットル、0.0323g、2.28ミリモル)、および4A分子篩を添加した。室温で1夜攪拌した後、混合物をジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空下に溶媒を除去し、淡褐色残渣 (1.53g) を得た。これを、展開液として $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (40:1から9:1) を使用してシリカ (40g) のクロマトグラフィー処理に付して、生成物 (0.52g、63%) を得、無水EtOHから再結晶させて融点188 - 189℃の白色結晶とした。

30

モルフィン - 6 - グルクロナイドの製造

MeOH (24ミリリットル) 中の上記グルクロネート溶液に、NaOH (6ミリリットル) の5%水溶液を添加し、この混合物を20時間攪拌した。T、L、C、(n -BuOH/アセトン/AcOH/ NH_3 の5%水溶液/水、45:15:10:10:20) は、一方がM6Gで他方がモルフィンの2組成分の存在を示した。この溶液をピーカに移し、氷酢酸 (7ミリリットル) で酸性とし、混合物pH値を5.5とした。このpH値に達してから直に (5分間)、白色固体が沈澱し始めた。この懸濁液をさらに30分攪拌し、固体分を濾別し、MeOHで洗浄し、120℃で4時間乾燥した後、モルフィン - 6 - グルクロナイド (0.4g、52%) を得た。融点240 - 243℃。濾液を冷却することによりさらに多量のM6Gが得られた。

40

ジメチルモルフィン - 3,6 - ジ - (2,3,4 - トリイソブチリル) - グルクロネートの製造

ジクロロメタン (40ミリリットル) 中、モルフィン (7.02ミリモル)、トリイソブチリルイミデート (式2、 $R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{COPr}^i$ 、 $X = \text{OC}(\text{NH})\text{CCl}_3$) (15.79g、28.08ミリリットル) および4A分子篩の攪拌懸濁液に、アルゴン雰囲気下、室温において $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3.35

50

ミリリットル、3.98g、28.08ミリモル)を添加した。わずか15分後には全出発材料が溶液化し、これを2日間撹拌した。この溶液をジクロロメタンで希釈し、重炭酸ナトリウム、水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾別し、溶媒蒸散して、帯赤褐色のゴム状残渣が得られた。展開液として $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (40:1から9:1)を使用してシリカ(225g)のクロマトグラフィー処理に付して粗生成物ジグルクロネートを得、これをEtOHで処理して晶出させた。これを濾別し、乾燥して、融点229 - 230 のジメチルモルフィン - 3,6 - ジ - (2,3,4 - トリイソブチル) - グルクロネート(4.3g)を得た。これを冷凍庫で冷却して、第2次生成物を得た(277mg)。

C、H、N分析測定値、

C60.6、H6.9、N1.3

$\text{C}_{55}\text{H}_{75}\text{NO}_{21}$ 計算値

C60.8、H6.9、N1.3

モルフィン - 3,6 - ジグルクロナイドの製造

MeOH(60ミリリットル)中の上記ジメチルモルフィン - 3,6 - ジ - グルクロネート(2g、1.84ミリモル)の撹拌懸濁液に、5%NaOH水溶液(10.3ミリリットル)を添加した。15分後にはほとんど全量の固体分が溶液化され、これを1夜撹拌した。得られた透明溶液を氷酢酸でpH6に酸性化し、析出沈澱物を濾別し、MeOHで洗浄した。高減圧下60 で乾燥して、粗生成物モルフィン - 3,6 - ジグルクロナイド(0.92g)を得、これを高温水/MeOHから再結晶させて、融点243 - 244 (分解)の精製物とした。

上述した各実施例は単に例示に止まり、多くの改変実施態様が可能である点に留意され度

10

20

フロントページの続き

- (72)発明者 ランバード, キース ウィリアム
イギリス、エスケイ 3 0 ユービー、ストック ポート、チードル ヒース、ティラード アヴェ
ニュー、3 7
- (72)発明者 ブラウン, リチャード タルボット
イギリス、エスケイ 8 7 エイチピー、チェシャー、チードル ヒューム、リンドレー ロード、
1
- (72)発明者 マヤラープ, スティーブン パトリック
イギリス、エム 1 9 2 エフキュー、マンチェスター、リーブンシュールメ、マーシャル ロード
、5 2
- (72)発明者 カーター, ナイル エドワード
イギリス、エム 1 4 5 ジェイエックス、マンチェスター、ルシヨルメ、バーチ グローブ、1 1

合議体

審判長 竹林 則幸

審判官 横尾 俊一

審判官 亀田 宏之

- (56)参考文献 J. Med. Chem., Vol. 34(No. 4)P1272 ~ 1275(1991)
J. Pharm. sci., Vol. 68(No. 2)P133 ~ 140(1979)
J. Fovensic sci., Vol. 24(No. 2)P312 ~ 316(1979)

- (58)調査した分野(Int. Cl. ⁷, D B 名)

C07H 17/00

C07H 7/033

CA(STN)

REGISTRY(STN)