(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第4040673号
(P4040673)

(45)発行日　平成20年1月30日(2008.1.30)　(24)登録日　平成19年11月16日(2007.11.16)

(51)Int.Cl.		F I
C07D 489/08	(2006.01)	C07D 489/08
A61K 31/485	(2006.01)	A61K 31/485
A61P 23/00	(2006.01)	A61P 23/00
A61P 25/20	(2006.01)	A61P 25/20
A61P 29/00	(2006.01)	A61P 29/00

請求項の数 7　(全 10 頁)

(21)出願番号　特願平8-500915
(86)(22)出願日　平成7年5月16日(1995.5.16)
(65)公表番号　特表平10-501223
(43)公表日　平成10年2月3日(1998.2.3)
(86)国際出願番号　PCT/US1995/006097
(87)国際公開番号　WO1995/032973
(87)国際公開日　平成7年12月7日(1995.12.7)
審査請求日　平成14年5月13日(2002.5.13)
(31)優先権主張番号　08/251,460
(32)優先日　平成6年5月31日(1994.5.31)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者
マリンクロッド・ケミカル・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国６３０１７ミズーリ州　チェスターフィールド、スウィングリー・リッジ・ドライブ１６３０５番
(74)代理人
弁理士　青山　葆
(74)代理人
弁理士　中嶋　正二
(72)発明者　カブカ，フランク
アメリカ合衆国６３１４６ミズーリ州セントルイス、サン・バリー・ドライブ５９番

審査官　關　政立

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ベーター－エピマーが低レベルであるナルブフィンの製造

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

（ａ）Ｎ－Ｒ^{1}，Ｏ^{3}－Ｒ^{2}－１４－ヒドロキシノルモルフィノン、但し、Ｒ^{1}およびＲ^{2}はそれぞれ独立して加水分解により除去され得る保護基である、を水素化ホウ素アルカリ金属で還元して、β－エピマー含量がα－エピマーの重量の４％以下であるＮ－Ｒ^{1}，Ｏ^{3}－Ｒ^{2}－１４－ヒドロキシノルモルフィンを生成させ；

（ｂ）Ｒ^{2}がアリールメチル基でないとき、Ｎ－Ｒ^{1}，Ｏ^{3}－Ｒ^{2}－１４－ヒドロキシノルモルフィンを水素化してＮ－Ｒ^{1}，Ｏ^{3}－Ｒ^{2}－α－ノルオキシモルホールを生成させ、またはＲ^{2}がアリールメチル基のとき、Ｎ－Ｒ^{1}，Ｏ^{3}－Ｒ^{2}－１４－ヒドロキシノルモルフィンを水素化してＮ－Ｒ^{1}－α－ノルオキシモルホールを生成させ；

（ｃ）Ｎ－Ｒ^{1}，Ｏ^{3}－Ｒ^{2}－α－ノルオキシモルホール、またはＮ－Ｒ^{1}－α－ノルオキシモルホールを加水分解してα－ノルオキシモルホールを生成させ；

（ｄ）α－ノルオキシモルホールをアシル化して、Ｎ，Ｏ^{3}－ビス（シクロブチルカルボニル）－α－ノルオキシモルホールおよび／またはＮ－シクロブチルカルボニル－α－ノルオキシモルホールを生成させ；そして、

（ｅ）Ｎ，Ｏ^{3}－ビス（シクロブチルカルボニル）－α－ノルオキシモルホール／および／またはＮ－シクロブチルカルボニル－α－ノルオキシモルホールを還元して、β－エピマー含量がα－エピマーの重量の１％以下であるナルブフィンを生成させる、

各段階を含む、β－エピマー含量がα－エピマーの重量の１％以下であるナルブフィンの製造方法。

【請求項２】
（ａ）Ｎ，Ｏ^{3}－ビス（アルコキシカルボニル）－１４－ヒドロキシノルモルフィノンを水素化ホウ素アルカリ金属で還元して、Ｎ，Ｏ^{3}－ビス（アルコキシカルボニル）－１４－ヒドロキシノルモルフィンを生成させ；
（ｂ）Ｎ，Ｏ^{3}－ビス（アルコキシカルボニル）－１４－ヒドロキシノルモルフィンを水素化してＮ，Ｏ^{3}－ビス（アルコキシカルボニル）－α－ノルオキシモルホールを生成させ；
（ｃ）Ｎ，Ｏ^{3}－ビス（アルコキシカルボニル）－α－ノルオキシモルホールを加水分解してα－ノルオキシモルホールを生成させ；
（ｄ）α－ノルオキシモルホールをアシル化して、Ｎ，Ｏ^{3}－ビス（シクロブチルカルボニル）－α－ノルオキシモルホールおよびＮ－シクロブチルカルボニル－α－ノルオキシモルホールを生成させ；そして、
（ｅ）Ｎ，Ｏ^{3}－ビス（シクロブチルカルボニル）－α－ノルオキシモルホールおよびＮ－シクロブチルカルボニル－α－ノルオキシモルホールを還元して、β－エピマー含量がα－エピマーの重量の１％以下であるナルブフィンを生成させる、
各段階を含む、Ｎ－Ｒ^{1}，Ｏ^{3}－Ｒ^{2}－１４－ヒドロキシノルモルフィノンが、Ｎ，Ｏ^{3}－ビス（アルコキシカルボニル）－１４－ヒドロキシノルモルフィノンである、請求の範囲第１項に記載の方法。
【請求項３】
Ｒ^{1}が、反応を妨害しないアルコキシカルボニルまたはアロキシカルボニル基であり、Ｒ^{2}が、反応を妨害しないアルコキシカルボニル、アロキシカルボニル、またはアリールメチル基である、請求の範囲第１項に記載の方法。
【請求項４】
Ｒ^{1}が、アルコキシ部分に炭素原子１ないし１２個を有するアルコキシカルボニル基、またはアロキシ部分に炭素原子６ないし１２個を有するアロキシカルボニル基であり、Ｒ^{2}がアルコキシ部分に炭素原子１ないし１２個を有するアルコキシカルボニル基、アロキシ部分に炭素原子６ないし１２個を有するアロキシカルボニル基、または、アリール部分に炭素原子６ないし１２個を有するアリールメチル基である、請求の範囲第３項記載の方法。
【請求項５】
Ｒ^{1}およびＲ^{2}が、それぞれ独立して、アルコキシ部分に炭素原子２ないし６個を有するアルコキシカルボニル基である、請求の範囲第４項記載の方法。
【請求項６】
Ｒ^{1}およびＲ^{2}が、それぞれエトキシカルボニル基である、請求の範囲第５項記載の方法。
【請求項７】
アルコキシカルボニル部分がエトキシカルボニル部分である、請求の範囲第２項記載の方法。
【発明の詳細な説明】
発明の背景
塩酸ナルブフィン（$C_{21}H_{27}NO_4$・ＨＣｌ；ＣＡＳ登録番号：２３２７７－４２－２；ＩＵＰＡＣ名：（－）－１７－（シクロブチルメチル）－４，５α－エポキシモルフィナン－３，６α，１４－トリオール塩酸塩）は、フェナントレン系の合成部分的アヘン剤アゴニスト鎮痛薬である。これは、構造的にはナロキソンおよびオキシモルホンに関連しているが、薬理学的にはペンタゾシンおよびブトルファノールと類似する。塩酸ナルブフィンは、癌、整形外科的問題、腎臓または胆汁疝痛、偏頭痛または血管性頭痛、および手術などの急性および慢性疾患に関連する劇痛の緩解処置用鎮痛薬として使用される。この薬剤は、術前鎮静および鎮痛のため、および外科用麻酔薬としても使用される。
ナルブフィンの合成では、少量のナルブフィンβ－エピマー（立体異性体）を生じる。その違いは、６位のヒドロキシル部分の配向である。β－エピマーの薬理学的活性についてはほとんど知られていない。合衆国を含む多くの国において、規制当局は、所望化合物の

エピマーは最小限に抑えなければならない不純物であると考えている。ナルブフィンのβ－エピマーは、再結晶により非常に低いレベルに減少できる。しかしながら、そのような再結晶には、非常に多くの時間を要し、かつ高価となる。さらに、ナルブフィン再結晶は、損失が多く、β－エピマーを低レベルにするには何度も（例えば、５または６回）再結晶する必要があることから、再結晶の結果、許容できない低収率となる。

塩酸ナルブフィンの合成は、例えば、米国３，３３２，９５０（Blumberg；Endo Laboratories；1967）に教示されている。Blumbergは、Ｎ，Ｏ^{3}－ビス（シクロブチルカルボニル）ノルオキシモルホンからナルブフィンへのＬｉＡｌＨ$_{4}$還元を教示している（３欄および４欄参照）。この特許の方法は、ナルブフィン対β－エピマーの重量比率、約６：１のナルブフィンを生じる。更に処理することにより、β－エピマーは、僅かに１０％より少なくなる。

L. J. Sargent等、Hydroxylated Codeine Derivatives, J.Org.Chem., 23, 1247-1251(1958)は、コデイン誘導体の幾つかの反応、特に、１４－ヒドロキシコデイノンから１４－ヒドロキシコデインへの立体特異的水素化ホウ素ナトリウム還元を示している。

A. C. Currie等、Some reactions of 14-Hydroxycodeine, J.Chem.Soc., 773-781(1960)は、Sargent等と類似している。

R. A. Olofson等、A New Reagent for the Selective,High-Yield N-Dealkylation of Tertiary Amines：Improved Syntheses of Naltrexone and Nalbuphine,J.Org.Chem.,49,2081-2082(1984)は、第３級アミンを脱メチル化して第２級アミンを得るための新規試薬、α－クロロエチルクロロホルメートを教示している。この文献は、最終段落において、この化学を使用して１４－ヒドロキシジヒドロコデイノンからナルブフィンを合成することを示している。

A. Benarab等、

Utilisation du Groupment Cyanométhyle comme Motif Protecteur des Phénols,Amines et Carbamates, Tetrahedron Letters, 34, No.4, 7567-7568(1993)

は、フェノール類、第１級および第２級アミン類、およびカルバメート類の保護基としてのシアノメチル単位の使用を教示している。Ｏ－およびＮ－ベンジル基などの他の水素化分解感受性基の存在下でのシアノメチルの形成および加水分解の最適条件が、与えられている。

発明の概要

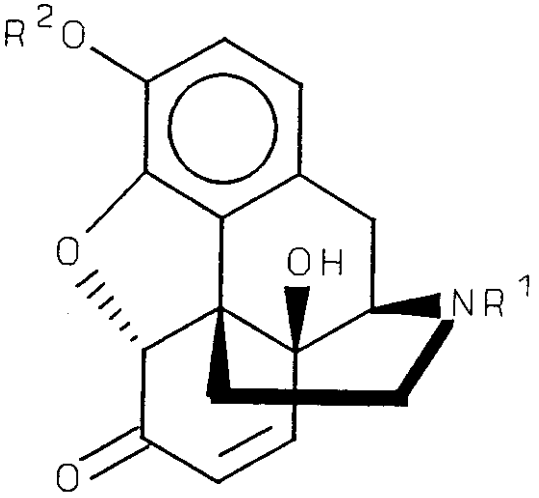
簡単に述べると、本発明は、ナルブフィンの合成法である。その方法は、特に望ましくないβ－エピマーのレベルが非常に低いナルブフィンの合成に有用である。

発明の詳細な説明

本明細書および請求の範囲中の数値および範囲は特記しない限り絶対的なものではない。すなわち、それらの数値および範囲は、その前に“約”または“実質的に”の語を付けて読むことができる。

工程１：Ｎ－Ｒ^{1}，Ｏ^{3}－Ｒ^{2}－１４－ヒドロキシノルモルフィノンの還元

本発明の方法は、Ｎ－Ｒ^{1}，Ｏ^{3}－Ｒ^{2}－１４－ヒドロキシノルモルフィノン、



化合物Ｉ

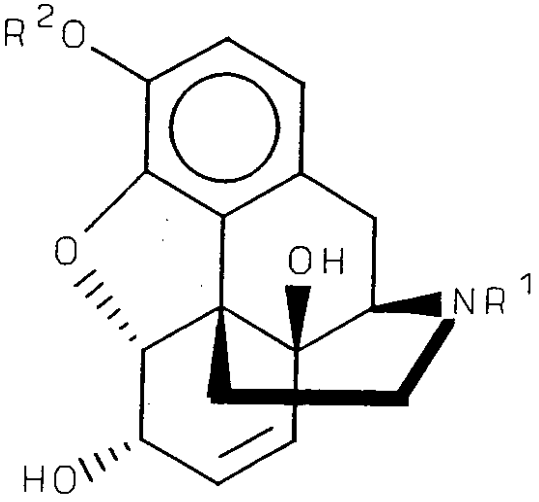
式中、R^1およびR^2は、それぞれ独立して、加水分解および／または水素化分解により除去できる保護基である、

から始まる。例えば、実験的に立証されておらず、またいずれにしても好ましくはないが、上記のA.Benarab等の保護基は、本発明における使用に適し得る。一般に、R^2は、反応を妨害しないアルコキシカルボニル、アロキシカルボニル、またはアリールメチル部分であることができ、R^1は、反応を妨害しないアルコキシカルボニルまたはアロキシカルボニル部分であることができる。一般的に、このアルコキシカルボニル基は、アルコキシ部分に炭素原子を１ないし１２個、望ましくは１ないし８個、より望ましくは２ないし６個、好ましくは２ないし４個、最も好ましくは２個有するものである。好ましいアルコキシカルボニル基には、プロポキシカルボニルおよびエトキシカルボニルがある。一般的に、このアロキシカルボニル基は、アロキシ部分に炭素原子を６ないし１２個、望ましくは６ないし１０個、より望ましくは６ないし８個、好ましくは６または７個、最も好ましくは６個有するものである。好ましいアロキシカルボニル基には、フェノキシカルボニルがある。一般的に、アリールメチルエーテル基は、アリール部分に炭素原子を６ないし１２個、望ましくは６ないし１０個、より望ましくは６ないし８個、好ましくは６または７個、最も好ましくは６個有するものである。好ましいアリールメチルエーテル基には、ナフチルメチルエーテルおよびベンジルエーテルがある。好ましい群は、ある種のＮ，O^3－ビス（アルコキシカルボニル）－１４－ヒドロキシノルモルフィノンである。好ましい種は、Ｎ，O^3－ビス（エトキシカルボニル）－１４－ヒドロキシノルモルフィノン［R^1＝C_2H_5OC（Ｏ）－であり、R^2＝C_2H_5OC（Ｏ）－］である。

R^1およびR^2基は、最後に分子から切り離されるため、これらの基は所望の反応に関わることでのみ重要である。これらの基の多くの変形が本発明の実施に適していることが当業者には明らかであろう。これらの化合物は、本明細書に参照して組み込んだ米国５，１１２，９７５（Wallace；Mallinckrodt Chemical;1992）に記載の方法から入手できる。

Ｎ－R^1，O^3－R^2－１４－ヒドロキシノルモルフィノンは、７－８位の二重結合を攻撃しない程度に穏やかな還元剤を用いて還元する。還元剤は、望ましくは水素化ホウ素アルカリ金属、好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。他の適当な還元剤は、当業者には知られている（例えば、J. March, Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, 910-911；J Seyden-Penne,Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis, 7-8および89参照）。反応は、好ましくはエタノールなどの溶媒の存在下で行い、一相反応または二相反応のいずれかであり得る。酢酸などの弱酸は、この系を緩衝化するのに望ましい。酸の量は重要であり、酸が少なすぎると二量体が形成され、酸が多すぎると還元剤を不活性化してしまう。

得られた生成物は、Ｎ－R^1，O^3－R^2－１４－ヒドロキシノルモルフィン、

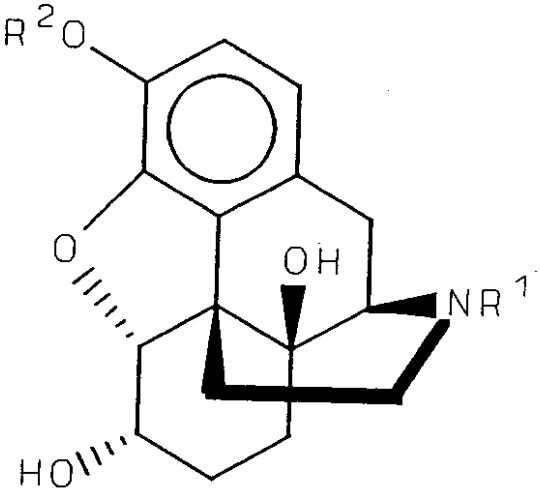


化合物II

式中、R^1およびR^2は上記定義の通りである、
である。生成物は、望ましくはN，O^3－ビス（アルコキシカルボニル）－１４－ヒドロキシノルモルフィンであり、好ましくはN，O^3－ビス（エトキシカルボニル）－１４－ヒドロキシノルモルフィン［$R^1=C_2H_5OC$（O）－であり、$R^2=C_2H_5OC$（O）－］である。
この段階で、β－エピマー含量は、一般的に４％以下であり、典型的には約２％である。後処理により、恐らく溶解性および／または結晶構造要因によってβ－エピマー量は下がる。

工程２：N－R^1，O^3－R^2－１４－ヒドロキシノルモルフィンの水素化

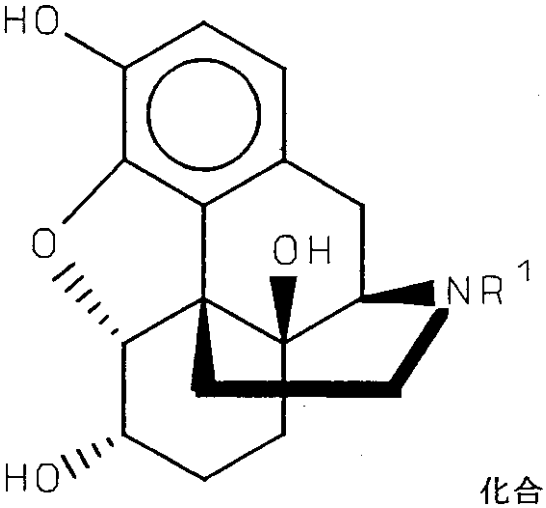
工程１の生成物（好ましくはN，O^3－ビス（エトキシカルボニル）－１４－ヒドロキシノルモルフィン）を、次いで、水素ガス、および担持型金属触媒のような水素化触媒、で水素化する。５％パラジウム炭素は、この反応のための模範的な水素化触媒である。この反応は、７－８位で二重結合を飽和するものであり、O^3－アリールメチル化合物の場合では、アリールメチルエーテルを遊離のフェノールに水素化分解する。得られた生成物は（出発化合物がO^3－アリールメチルの場合以外は）、N－R^1，O^3－R^2－α－ノルオキシモルホール、



化合物III

式中、R^1およびR^2は上記定義の通りである、
である。生成物は、好ましくはN，O^3－ビス（エトキシカルボニル）－α－ノルオキシモルホール［$R^1=C_2H_5OC$（O）－であり、$R^2=C_2H_5OC$（O）－］である。
上記のように、O^3－アリールメチル化合物の場合、この反応は、アリールメチルエーテ

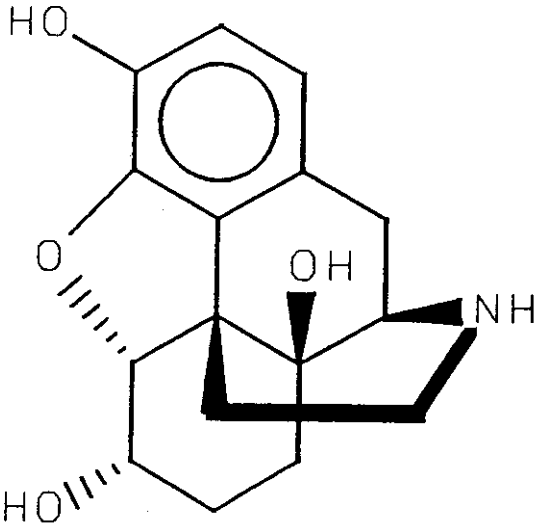
ルを遊離のフェノールへと水素化分解する。この場合、得られた生成物は、Ｎ－Ｒ^{1}－α－ノルオキシモルホールである。



化合物III. B

工程３：Ｎ－Ｒ^{1}，Ｏ^{3}－Ｒ^{2}－α－ノルオキシモルホールの加水分解

Ｎ－Ｒ^{1}，Ｏ^{3}－Ｒ^{2}－α－ノルオキシモルホール（好ましくは、Ｎ，Ｏ^{3}－ビス（エトキシカルボニル）－α－ノルオキシモルホール［または、Ｏ^{3}－アリールメチル化合物を工程２で用いた場合はＮ－Ｒ^{1}－α－ノルオキシモルホール］を、強酸（例えば、塩酸、硫酸、またはメタンスルホン酸）のような加水分解剤を用いて加水分解する。硫酸は、模範的な加水分解剤である。反応は、好ましくは水中で進行する。得られた生成物は、α－ノルオキシモルホールである。

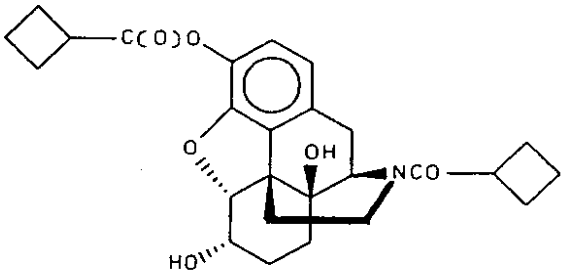


化合物ＩＶ

この段階で、β－エピマー含量は、一般的に３％以下であり、典型的には約１．５％以下である。後処理を続けて、β－エピマー量を下げる。

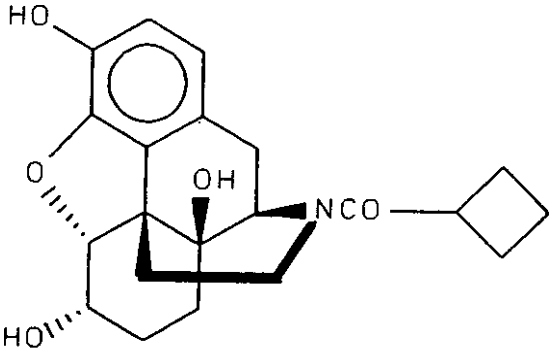
工程４：α－ノルオキシモルホールのアシル化

α－ノルオキシモルホールは、塩化シクロブタンカルボニルのような常用のアシル化剤を用いてアシル化する。トリエチルアミンの添加により、トリエチルアミン塩酸塩として結合を生じさせて、塩酸副生成物を取り除く。ＨＣｌが除去されない場合は、α－ノルオキシモルホールと反応させて、これを塩酸塩へと変換させるが、そうすると、アシル化反応の収率が実質的に下がる。反応は、好ましくはテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）中で行う。出発物質、α－ノルオキシモルホールは、ＴＨＦに溶けないが、反応生成物は溶ける。更に、トリエチルアミン塩酸塩副生成物は、ＴＨＦに溶けないので、分離がかなり簡単になる。この反応により、Ｎ，Ｏ^{3}－ビス（シクロブチルカルボニル）－α－ノルオキシモルホール



化合物Ｖ

とＮ－シクロブチルカルボニル－α－ノルオキシモルホール、

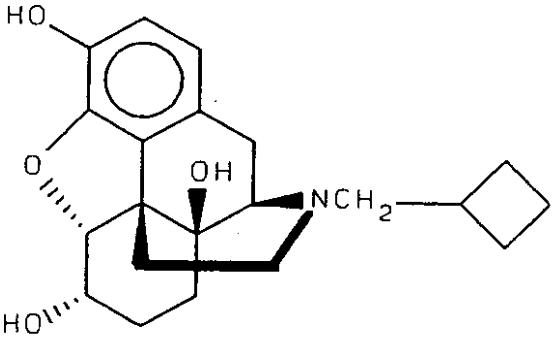


化合物ＶＩ

の混合物を生じる。

工程５：Ｎ，Ｏ^3－ビス（シクロブチルカルボニル）－α－ノルオキシモルホールとＮ－シクロブチルカルボニル－α－ノルオキシモルホールの還元

Ｎ，Ｏ^3－ビス（シクロブチルカルボニル）－α－ノルオキシモルホールとＮ－シクロブチルカルボニル－α－ノルオキシモルホールは、水素化リチウムアルミニウムなどの還元剤を用いて還元する。その他の適切な還元剤は、当業者には知られている（例えば、Ｊ．March，Advanced Organic Chemistry，4th Edition，1212-1213；H. House，Modern Synthetic Reactions，Second Edition(1972)，89；K.Niehues,Complex Hydrides as Reducing Agents in the Organic Chemistry,III. Hydride Symposium(1979)，60；M. Fieser等、Reagents for Organic Synthesis，5巻、596参照）。反応の最後で酢酸エチルの添加により、還元剤の反応を止める。クエン酸を加えて、水素化リチウムアルミニウム由来のアルミニウムと結合させることもできる。得られた生成物はナルブフィンである。



化合物ＶＩＩ

ナルブフィンは、アルコールおよび塩酸を用いてスラリーを製造し、冷却し、さらに濾過して（医薬用途に好ましい）塩酸塩へと変換することができる。次いで、固体を水から再結晶できる。これらの塩形成および精製工程は、当分野ではよく知られている。

この段階で、β－エピマー含量は、一般的に、１．５％以下、望ましくは１．３％以下、

好ましくは１％以下であり、典型的には約０．３ないし０．８％である。
本発明は、更に下記実施例にて説明する。実施例において、部および割合は全て、特記しない限り重量によるものである。

実施例１

化合物Ｉないし化合物II
（単一相系）
Ｎ，Ｏ^3－ビス（エトキシカルボニル）－１４－ヒドロキシノルモルフィノン（化合物Ｉ）８．６g、２Ｂ（変性）エタノール２０６ml、および氷酢酸０．５７mlを撹拌して固体を２９℃で溶解した。溶液を６℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム０．３５gを６－７℃で１４分まで撹拌および冷却しながら少しずつ加えた。混合物を４－６℃で１時間撹拌し、氷酢酸０．２８mlを加えた。次いで、アセトン２．７mlを加え、混合物を室温まで暖め、１５分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を酢酸エチル１００mlおよび水４０mlの混合物に溶解した。アンモニアをｐＨ６．５まで加え、層を分離し、下層を酢酸エチルで抽出した。集め合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去し、残渣をトルエンで結晶化して、液体クロマトグラフィーによる純度９７．０％のＮ，Ｏ^3－ビス（エトキシカルボニル）－１４－ヒドロキシノルモルフィン（化合物II）８．０ｇを得た。

実施例II

化合物Ｉないし化合物IV
（二相系）
（工程１）Ｎ，Ｏ^3－ビス（エトキシカルボニル）－１４－ヒドロキシノルモルフィノン（化合物Ｉ）１４１．７g、酢酸エチル５６９ml、および２Ｂ（変性）エタノール１６１mlを２８℃で撹拌して、固体を溶解した。溶液を２０℃まで冷まし、氷酢酸４．６ml、臭化テトラブチルアンモニウム２．１２g、および水１０６mlを加えた（添加を容易にするために、臭化テトラブチルアンモニウムを水に溶解してもよい）。混合物を６℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム６．２７gを６－９℃で３５分まで激しく撹拌および冷却しながら、少しずつ加えた。混合物を５－７℃で１時間撹拌し、氷酢酸１０．７mlおよびアセトン２４．４mlを加えた。混合物を１０分間撹拌し、層を分離した。下層を酢酸エチル７３mlで抽出した。化合物IIが存在することを確認した。
（工程２）集め合わせた上層を水素化容器に入れ、窒素でフラッシュした。水素雰囲気を導入し、化合物IIを５％パラジウム炭素４．６gを用いて３５psiで９時間水素化した。触媒を濾去し、エタノールで洗浄した。集め合わせた濾液および洗液を濃縮した。化合物IIIが存在することを確認した。
（工程３）硫酸１１１mlおよび水３９９mlの混合物、および反応混合物を３．５時間還流した。この時点で、化合物IVへの反応は、完全であるので、残りの工程は、精製および分離のためである。氷酢酸１０．４mlを冷反応混合物に加え、アンモニアを用いて５０－５５℃でｐＨを４．７５に調整した。混合物を水で１．１lまで希釈し、９０℃まで加熱し、ダルコＧ６０活性炭７．１gおよび濾過助剤４．３gで処理した。更にアンモニアをｐＨ９まで加え、混合物を５－１０℃まで冷却し、α－ノルオキシモルホール（化合物IV）を濾去して、冷水で洗浄した。収率は８６．９％、液体クロマトグラフィーによる純度９３．９％であった。母液に硫酸アンモニウムを加えることにより第２クロップを得、イソプロピルアルコールで抽出し、有機抽出物を濃縮し、塩酸塩を単離して、純度９５．０％の塩基が収率５．９％で析出した。α－ノルオキシモルホール対β－ノルオキシモルホールのピーク領域比率は、第１クロップでは９４．５：０．４４（β－エピマー０．４７％）であり、第２クロップでは９８．４：０．２６（β－エピマー０．２６％）であった（これらは重量％ではない）。

実施例III

化合物IVないし化合物VII
（工程４）塩化シクロブタンカルボニル（４．８４ml）をα－ノルオキシモルホール（化合物IV）７．２３g、トリエチルアミン６．９４ml、およびテトラヒドロフラン６５mlを

１８－２３℃で６９分まで撹拌した混合物に滴下して加えた。混合物を１９－２２℃で３０分間撹拌し、濾過し、そして固体をテトラヒドロフランで洗浄した。集め合わせた濾液および洗液を約５５mlまで濃縮した。この時点で、化合物ＶとVIが存在することを確認した。

（工程５）濃縮物をテトラヒドロフラン中水素化リチウムアルミニウム８２ミリモルの溶液にゆっくりと加えた。混合物を３時間還流し、冷却した。酢酸エチル（９．６ml）を撹拌および冷却しながら滴下して加えた。次いで、６M塩酸１０mlと濃塩酸２３．６mlを撹拌および冷却しながら注意深く加えた。クエン酸一水化物（２４．０ｇ）を充填し、混合物を数分撹拌し、その後、まず１０mlアンモニア、次いで５０％水酸化ナトリウム２４mlでｐＨ８．８５までアルカリ化した。層を分離し、下層を水１０mlで希釈し、イソプロピルアルコール４７mlで抽出した。両方の上層を合わせ、５０mlまで濃縮し、残渣を塩酸２mlで酸性化し、残りの有機溶媒を留去した。残渣中の固体を、水を加えることにより溶解し、ｐＨ２－３で５５－６０℃まで加熱し、希アンモニアを加えて、粗製ナルブフィン塩基７．８gを沈殿させ、分析するとナルブフィン９３．２％（化合物VII）およびβ－エピマー０．５５％という含有率であった。

フロントページの続き

(56)参考文献 米国特許第０３３３２９５０（ＵＳ，Ａ）
Journal of The Chemical Society, １９６０年, p773-781

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
C07D489/08
A61K 31/485
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)