

【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 25 年 6 月 27 日 (2013.6.27)

【公表番号】特表 2012-527489 (P2012-527489A)
 【公表日】平成 24 年 11 月 8 日 (2012.11.8)
 【年通号数】公開・登録公報 2012-046
 【出願番号】特願 2012-512208 (P2012-512208)
 【国際特許分類】

C 0 7 D 489/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/485 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/32 (2006.01)
 A 6 1 K 9/20 (2006.01)
 C 0 7 B 37/04 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 489/08
 A 6 1 K 31/485
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 25/32
 A 6 1 K 9/20
 C 0 7 B 37/04 C

【手続補正書】
 【提出日】平成 25 年 5 月 9 日 (2013.5.9)
 【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】

2 - メチルテトラヒドロフラン (M T H F) が、リンイリドの形成および前記イリドとナルトレキソンの間の後続反応の両方において使用されるウィッティヒ反応において、ナルトレキソンからナルメフェンを調製する方法。

【請求項 2】

a) メチルトリフェニルホスホニウム塩を、M T H F および適当な塩基と混合することにより、リンイリドを調製するステップ、および
 b) ナルトレキソンおよび M T H F を含む混合物を、ステップ a) で得られた混合物に添加するステップ
 を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ステップ a) および b) が、同一の容器内で同時に行われる、またはステップ a) および b) が連続して行われる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

メチルトリフェニルホスホニウム塩が、臭化メチルトリフェニルホスホニウム (M T P P B)、塩化メチルトリフェニルホスホニウムまたはヨウ化メチルトリフェニルホスホニウムの中から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

M T H F の前記メチルトリフェニルホスホニウム塩に対する量 (v / w) が、1 : 1 か

ら 4 : 1、好ましくは 2 : 1 で、前記 M T H F および前記メチルトリフェニルホスホニウム塩が混合される、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

ステップ a) で添加される前記塩基が、カリウム t e r t - ブトキシド (K O - t - B u) である、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記 K O - t - B u が、メチルトリフェニルホスホニウム塩に対して等モル量で添加される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

ステップ a) で得られた前記混合物が、ステップ b) の前に、少なくとも 1 時間、より好ましくは 2 時間攪拌される、請求項 2 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

ステップ b) で使用される前記ナルトレキソンが、M T H F 中の無水固形物または無水溶液として添加される、請求項 2 から 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

M T H F のナルトレキソンに対する量 (v / w) が、例えば 3 : 1 から 5 : 1 または 4 : 1 などの、2 : 1 から 6 : 1 である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

c)

(i) 塩化アンモニウム (N H ₄ C l) を含む水溶液を、ステップ b) で得られた混合物と混合する、または

(i i) 酸もしくは酸を含有する溶液を、ステップ b) で得られた混合物と混合する、または

(i i i) ケトンを経過ステップ b) で得られた混合物と混合する、または

(i v) 上記ステップ (i)、(i i) および (i i i) の組合せを実行し、次に

(v) 任意選択で 前記混合物を水で希釈する

ステップ、

d) ステップ c) で得られた有機相を分離するステップ、

e) 任意選択で、c) で得られた有機相を水で洗浄し、有機相を分離するステップ、

f) ステップ d) または e) で得られた有機相を真空下で濃縮して、揮発分を除去するステップ、

g) ステップ f) で得られた残渣を、1 つまたは複数の適当な有機溶媒中で希釈するステップ、

h) 塩化水素 (H C l) をステップ g) で得られた混合物に添加するステップ、

i) 生成した固形物を単離するステップ、

j) 任意選択で、ステップ i) で得られた固形物を、1 つまたは複数の適当な溶媒を使用して再スラリー化し、固形物を単離するステップ、および

k) 任意選択で、最終固形物を乾燥させるステップ

を含む、請求項 2 から 10 のいずれか一項に記載のステップ b) で得られるナルメフェンを単離する方法であって、ナルメフェンがナルメフェン塩酸塩として単離される方法。

【請求項 12】

ステップ g)、i) および / またはステップ j) で使用される前記有機溶媒が、ハロゲン化炭化水素、アルコール、エーテル、ケトン、エステルおよび芳香族炭化水素から成る群、またはこれらの組合せであって、例えば、アセトン、酢酸エチル、M T H F、2 - プロパノール、トルエン、ジクロロメタンまたはこれらの組合せから選択される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

ステップ h) における塩化水素 (H C l) が、気体または濃厚水溶液として添加される、請求項 11 または 12 に記載の方法。

【請求項 14】

塩化水素（ HCl ）が、ステップ h）において、激しく攪拌された状態で、0 から 4 0 の範囲、好ましくは 20 から 30 の範囲に含まれる温度で添加される、請求項 1 から 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

得られたナルメフェン HCl が、水溶液中での再結晶化により、ナルメフェン HCl 二水和物に変換される、請求項 11 から 14 のいずれか一項に記載の方法。