

【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 07 D 489/08	(2006.01)
A 61 K 31/485	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 25/32	(2006.01)
A 61 K 9/20	(2006.01)
C 07 B 37/04	(2006.01)

【F I】

C 07 D 489/08	
A 61 K 31/485	
A 61 P 43/00	1 1 1
A 61 P 25/32	
A 61 K 9/20	
C 07 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(MTHF)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、MTHF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MTHF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(MTPB)、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】

MTHF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MTHF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tert-ブトキシド(KO-t-Bu)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KO-t-Bu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、MTHF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】

MTHF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(NH<sub>4</sub>Cl)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

(ii) 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

(iii) ケトンをステップb)で得られた混合物と混合する、または

(iv) 上記ステップ(i)、(ii)および(iii)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(HCl)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、MTHF、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1に記載の方法。

【請求項13】

ステップh)における塩化水素(HCl)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( H C 1 )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 2 0 から 3 0 の範囲に含まれる温度で添加される、請求項1 1から1 3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5】

得られたナルメフェン H C 1 が、水溶液中での再結晶化により、ナルメフェン H C 1 二水和物に変換される、請求項1 1から1 4のいずれか一項に記載の方法。