



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I643860 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：105114709

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 15 日

(51)Int. Cl. : C07D489/08 (2006.01)

C07D489/02 (2006.01)

A61K31/485 (2006.01)

(30)優先權：2012/07/16 美國

61/672,260

2012/07/19 美國

61/741,480

2013/02/08 美國

61/762,637

(71)申請人：羅德科技公司 (美國) RHODES TECHNOLOGIES (US)

美國

(72)發明人：蓋比 史都華 GEBBIE, STUART J. (GB)；其格里 約瑟華 GIGUERE, JOSHUA R.

(US)；麥卡西 凱斯 MCCARTHY, KEITH E. (US)；萊德 隆恩 RIDER, LONN

(US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

WO 2006/019364A1

WO 2008/130553A1

WO 2011/117172A1

審查人員：魏鳳鳳

申請專利範圍項數：78 項 圖式數：8 共 233 頁

(54)名稱

改良之類鴉片合成方法

PROCESS FOR IMPROVED OPIOID SYNTHESIS

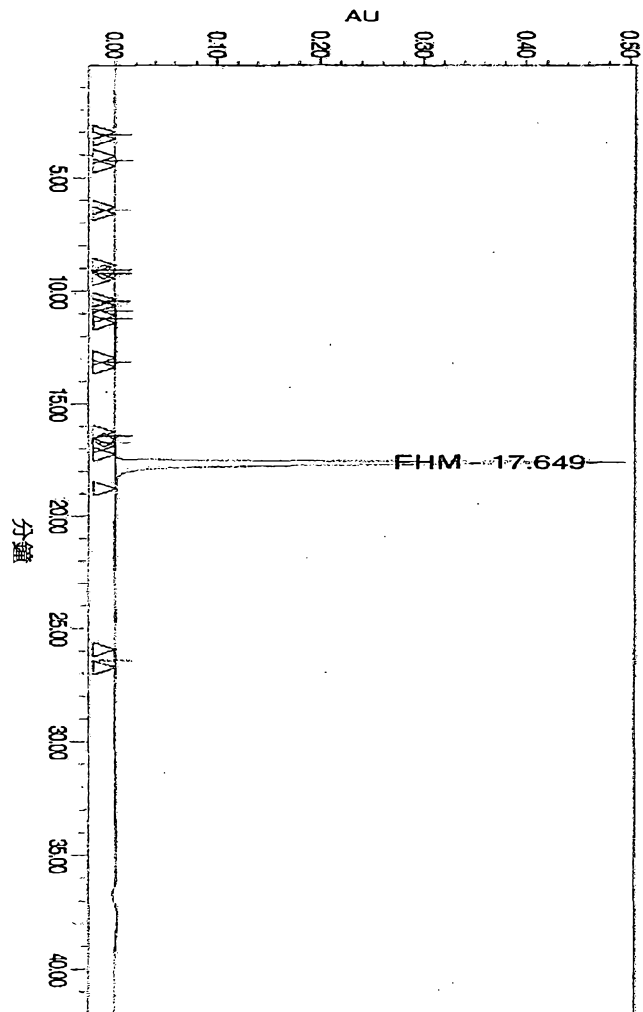
(57)摘要

用於作為製備類鴉片類之起始原料或中間物原料的化合物及組成物，該類鴉片類包括例如羥二氫嗎啡酮(oxymorphone)鹼和/或羥二氫嗎啡酮鹽；用於製備這些化合物及組成物之方法；這些化合物及組成物於製備 API 及醫藥劑型之用途；以及該些 API 及醫藥劑型在治療醫療病況之用途。

Compounds and compositions for use as starting materials or intermediate materials in the preparation of opioids including, e.g., oxymorphone base and/or an oxymorphone salt; processes for preparing these compounds and compositions; uses of these compounds and compositions in the preparation of APIs and pharmaceutical dosage forms; and uses of said APIs and pharmaceutical dosage forms in the treatment of medical conditions.

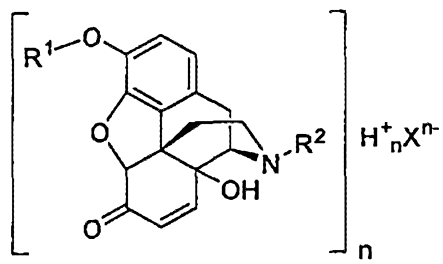
指定代表圖：

圖 3



特徵化學式：

式(V)



(V)

# 發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

## 【發明名稱】(中文/英文)

改良之類鴉片合成方法

Process for improved opioid synthesis

## 【技術領域】

[0001] 本發明係屬包含類鴉片類之醫藥組成物之領域及醫藥類鴉片合成之領域。其提供用於作為製備類鴉片類之起始原料或中間物原料的化合物及組成物，該類鴉片類包括例如羥二氫嗎啡酮 (oxymorphone) 鹼和/或羥二氫嗎啡酮鹽；用於製備這些化合物及組成物之方法；這些化合物及組成物於製備 API 及醫藥劑型之用途；以及該些 API 及醫藥劑型在治療醫療病況之用途。

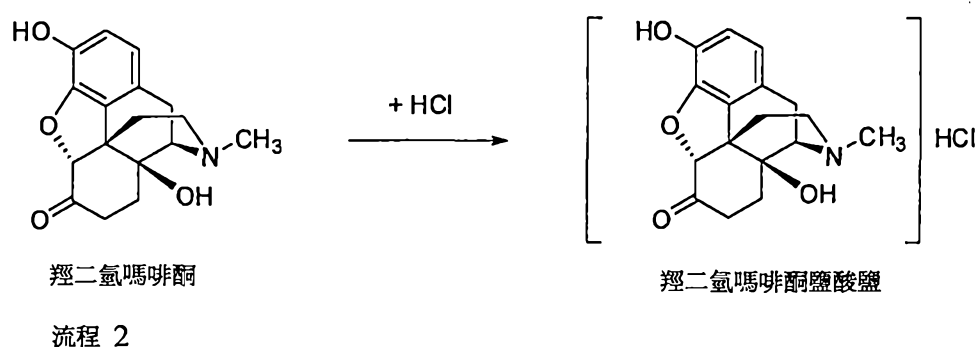
## 【先前技術】

[0002] 諸如羥二氫嗎啡酮及其鹽酸鹽之類鴉片類長期以來被用作為止痛劑。

[0003] 羥二氫嗎啡酮鹼習知上係藉由羥考酮 (oxycodone) 的 O-去甲基化來製備。羥二氫嗎啡酮鹼亦可藉由將東罌粟鹼 (oripavine) 氧化成 14-羥基嗎啡酮 (14-hydroxymorphinone)、且將 14-羥基嗎啡酮還原成羥二氫嗎啡酮鹼來製備。經由將東罌粟鹼氧化成 14-羥基嗎啡酮來製備羥二氫嗎啡酮的途徑係繪示於流程 1 中：

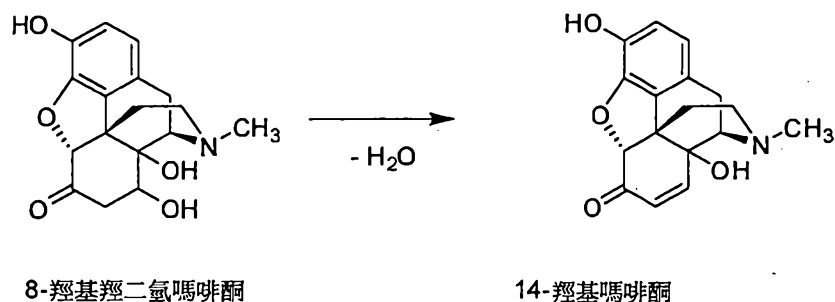


[0004] 一旦羥二氫嗎啡酮鹼已製備，其通常與酸反應以產生羥二氫嗎啡酮鹽，典型為羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽，如下面流程 2 所示：



[0005] 流程 1 中所繪示之合成途徑中的氧化步驟可產生副產物，其可在進一步轉化該氧化產物的期間（例如流程 2 中所示之反應期間）被轉化成其他副產物，或可被攜至最終類鴉片化合物、最終醫藥組成物或最終劑型中。這些副產物可能係不欲在最終醫藥組成物或最終劑型之中者。將這些副產物自該最終類鴉片分離常常是困難、費時且不具體積效率（例如若需要藉由 HPLC 分離時）。

[0006] 舉例而言，在將東罌粟鹼氧化至 14-羥基嗎啡酮期間，某些副產物會形成，例如 8-羥基羥二氫嗎啡酮（8-hydroxyoxymorphone）。如流程 3 中所繪示，當加入 HCl 時，這些副產物可被轉化至 14-羥基嗎啡酮：



流程 3

[0007] 因此，流程 1 中所示之 14-羥基嗎啡酮中間物不僅是羥二氫嗎啡酮的直接前驅物（immediate precursor），其亦常見於用在醫藥組成物之最終羥二氫嗎啡酮鹽中，例如羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽。14-羥基嗎啡酮屬於一種稱為  $\alpha,\beta$ -不飽和酮類（ABUK）之化合物類別。這些化合物含有次結構組成（ $\alpha,\beta$ -不飽和酮組成），其產生有關基因毒性的結構-活性關係警示。它們不宜存在於醫藥組成物中。若 ABUK 於醫藥組成物或劑型中的量超過一些主管機關規定量，則這些主管機關不准許該醫藥組成物或劑型的使用及對公眾販售。

[0008] 因此，習知的羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽組成物必須予以一或多個額外處理步驟（例如氫化、多次再結晶等等），使這些組成物可併至醫藥劑型中及/或投與人之前，減少 14-羥基嗎啡酮或其鹽酸鹽在羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽組成物中的量低於 FDA 或其他主管機關所規定之限制量。這些額外處理步驟通常提高醫藥劑型的生產成本，且有可能形成新化合物和/或提高某些化合物的量超過主管機關對於這些化合物所規定之限制量。

[0009] 習知用於自羥考酮或自東罌粟鹼製備羥二氫嗎啡酮或羥二氫嗎啡酮鹽的方法在它們的氧化步驟亦常常並非極具體積及成本效率，或者它們複雜（例如，羥考酮的 O-去甲基化）且需要特定配備。

[0010] 針對可直接併入醫藥劑型而未有或具有少量額外處理步驟的羥二氫嗎啡酮組成物及羥二氫嗎啡酮鹽組成物、用於製備這些組成物的方法、以及用於這些方法中及/或藉由這些方法所製造之起始及中間化合物或組成物，有持續需求。

[0011] 針對相較於習知方法可增加體積效率、包含數量減少的處理步驟及/或減少用於製備含有類鴉片類的醫藥組成物及劑型之方法的製造成本，亦有持續需求。

[0012] 針對呈現製程中間物中的副產物（例如在中間物 14-羥基嗎啡酮中的 8-羥基羥二氫嗎啡酮）及/或最終類鴉片產物中的副產物（例如在羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽中的 14-羥基嗎啡酮）量減少的製備類鴉片類之方法，亦有持續需求。

### 【發明內容】

[0013] 本發明係關於用於作為製備類鴉片類之起始原料或中間物原料的化合物及組成物，該類鴉片類包括例如羥二氫嗎啡酮鹼和/或羥二氫嗎啡酮鹽；用於製備這些化合物及組成物之方法；這些化合物及組成物於製備 API 及醫藥劑型之用途；以及該些 API 及醫藥劑型在治療醫療

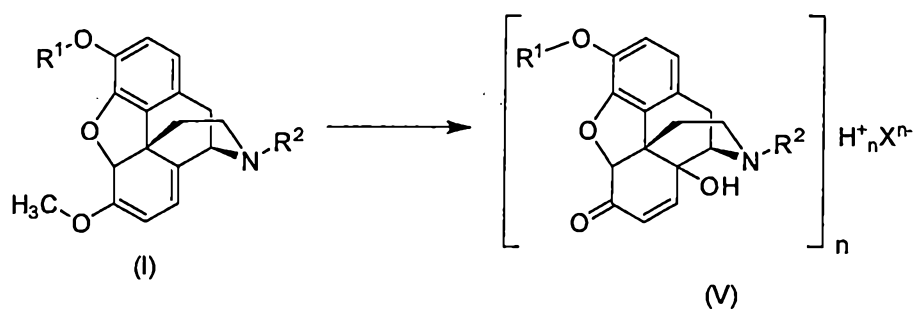
病況之用途。

[0014] 本發明之化合物及組成物特別例如因為本發明之化合物及組成物可併入醫藥劑型而不需額外處理步驟（例如不需在併入該醫藥劑型前經（再）氫化和/或（再）結晶），相較於習知方法，能更有效率（例如更有體積效率）及便宜製備包含類鴉片類（例如羥二氫嗎啡酮鹽類）醫藥產品。

[0015] 在一態樣中，本發明係關於用於作為製備羥二氫嗎啡酮鹼和/或羥二氫嗎啡酮鹽類之起始原料或中間物原料的化合物及組成物；用於製備這些化合物及組成物之方法；以及這些化合物及組成物於製備含有羥二氫嗎啡酮或羥二氫嗎啡酮鹽之醫藥劑型的用途。在較佳實施態樣中，這些化合物、組成物、及劑型係自 14-羥基嗎啡酮的鹽或包含 14-羥基嗎啡酮的鹽之組成物來製備。它們可用於治療醫療病況（例如疼痛、成癮、咳嗽、腹瀉等等）。

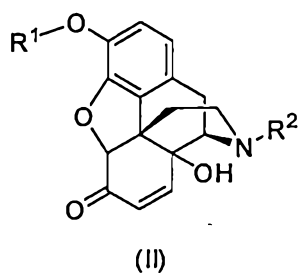
[0016] 在另一態樣中，本發明係關於包含 14-羥基嗎啡酮之鹽（例如 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽）之組成物，該組成物可用於在製備包含羥二氫嗎啡酮鹼之醫藥組成物和劑型以及包含羥二氫嗎啡酮鹽（例如羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽）之醫藥組成物和劑型中，作為起始原料或中間物原料。

[0017] 在一態樣中，本發明係關於一種用於藉由氧化式 I 化合物來製備式 V 化合物或其溶劑合物之方法（流程 4）：



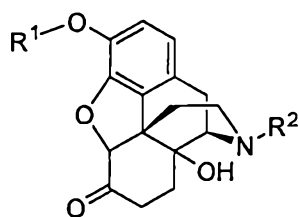
流程 4

該式 V 化合物含有式 II 化合物作為結構要素：



其中  $R^1$  及  $R^2$  係定義如下。式 II 化合物的實例係 14-  
 羥基嗎啡酮。在式 V 化合物中，該式 II 化合物通常藉由  
 質子 ( $H^+$ ) 被質子化，且由此形成陽離子。舉例而言，當  
 $n = 2$  時，於其質子化形式中，存在於該式 V 化合物中的  
 二個質子及二個式 II 化合物形成二個式 II 陽離子。

該式 V 化合物或其溶劑合物可自流程 4 的反應中所形  
 成之反應混合物被沈澱。該式 V 化合物或其溶劑合物可接  
 著用作為供製備例如式 IV 化合物之其他類鴉片類的起始  
 原料（經分離或直接用）：



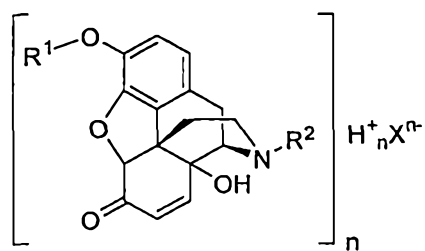
(IV)

其中  $R^1$  及  $R^2$  係定義如下，

或其（隨意醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物。該式 V 化合物可以或可不於製備該式 IV 化合物之前自該反應混合物分離。在一態樣中，該式 V 化合物或其溶劑合物係用作為供製備該式 IV 化合物之鹽或其溶劑合物之起始原料，其中該式 IV 化合物之鹽的陰離子與該式 V 化合物中者為相同的  $X^{n-}$ 。

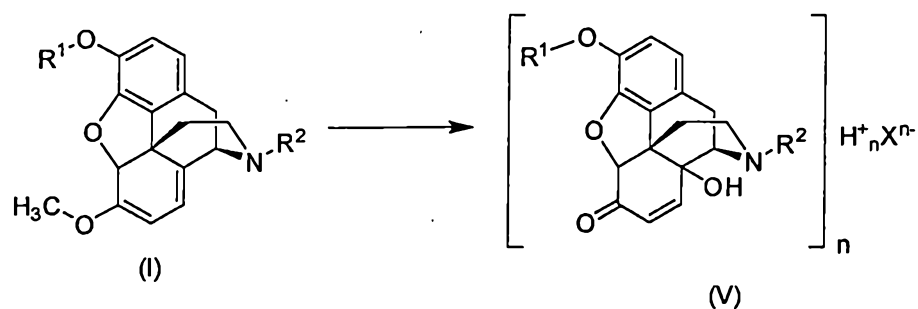
[0018] 本發明亦係關於藉由本發明之方法所製備之式 V 化合物及其他類鴉片類、包含該化合物之組成物、以及它們用於製備醫藥組成物及劑型之用途。

[0019] 因此，在某些實施態樣中，本發明提供一種用於製備式 V 化合物或其溶劑合物之方法



(V)

該方法包含：



流程 4

(a) 將該式 I 化合物氧化；以及

(b) 於該氧化反應之前、期間和/或之後將酸  $H^+_nX^{n-}$  加至該反應混合物，其中

$R^1$  係 -H、 $-(C_2-C_7)$  烷基、芳烷基、 $-(C_2-C_6)$  烯基、 $-SiR^3_3$ 、 $-(C_3-C_7)$  環烷基、 $-(C_1-C_7)$  烷基- $-(C_3-C_7)$  環烷基、 $-(C_3-C_7)$  環烯基、 $-(C_1-C_7)$  烷基- $-(C_3-C_7)$  環烯基、 $-CR^4_2-O-(C_1-C_6)$  烷基、 $-C(鹵基)_3$ 、 $-CH_2(鹵基)$ 、 $-CH(鹵基)_2$ 、 $-SO_2R^5$ 、或 O-保護基；

$R^2$  係 -H、 $-CH_3$ 、 $-(C_2-C_7)$  烷基、 $-(C_2-C_4)$  烯基、苄基、 $-(C_1-C_7)$  烷基- $-(C_3-C_7)$  環烷基、 $-CN$ 、或 N-保護基；

各  $R^3$  係獨立選自芳基、 $-(C_1-C_6)$  烷基、及  $-(C_1-C_6)$  烷氧基；

各  $R^4$  係獨立選自 -H 及  $-(C_1-C_6)$  烷基；

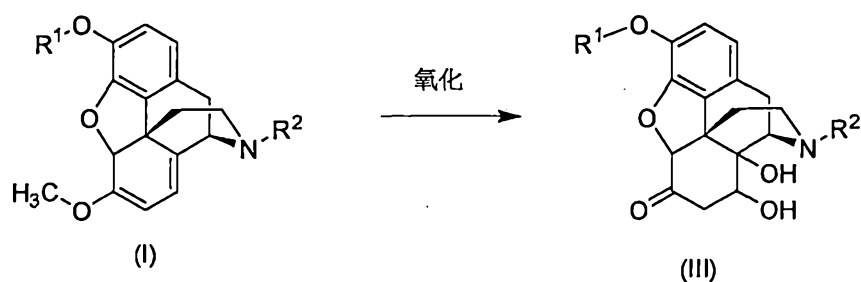
$R^5$  係  $-(C_6-C_{14})$  芳基或  $-(C_1-C_6)$  烷基；

$X^{n-}$  係選自於由下列所組成的群組之陰離子： $Cl^-$ 、 $HSO_4^-$ 、 $SO_4^{2-}$ 、甲磺酸根、甲苯磺酸根、三氟乙酸根、 $H_2PO_4^-$ 、 $HPO_4^{2-}$ 、 $PO_4^{3-}$ 、草酸根、過氯酸根、及彼等之任何混合物；且

n 係 1、2、或 3。

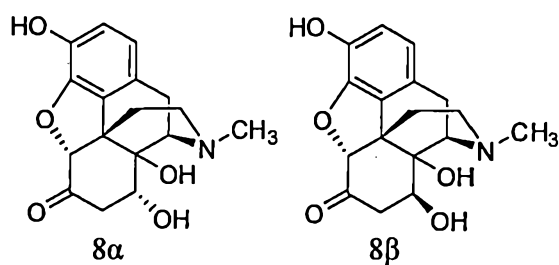
在較佳實施態樣中，該酸  $H^+_nX^{n-}$  係於該氧化反應之前或期間加至該反應混合物。更佳的是，該酸  $H^+_nX^{n-}$  係於完整氧化反應期間存在於該反應混合物中，即，其於該氧化反應開始之前、或在該氧化反應開始時加入。

[0020] 除了該式 V 化合物之外，式 I 化合物的氧化可產生式 III 化合物或其鹽或溶劑合物。該式 III 化合物可如下述來形成：



流程 5

[0021] 該式 III 化合物係 8-羥基化合物，例如 8-羥基羥二氫嗎啡酮。式 III 於 C-8 之立體組態可為  $\alpha$  ( $8\alpha$ ) 或  $\beta$  ( $8\beta$ )。該  $8\alpha$  及  $8\beta$  的立體組態以 8-羥基羥二氫嗎啡酮示例於流程 6 中。該式 III 化合物可為  $8\alpha$  化合物、或  $8\beta$  化合物、或式 III 化合物之  $8\alpha$  及式 III 化合物之  $8\beta$  的混合物。



流程 6

[0022] 相較於式 I 化合物被氧化且未涉及式 V 化合物的方法，式 V 化合物或其溶劑合物的形成可減少氧化式 I 化合物後存在的式 III 化合物之量。

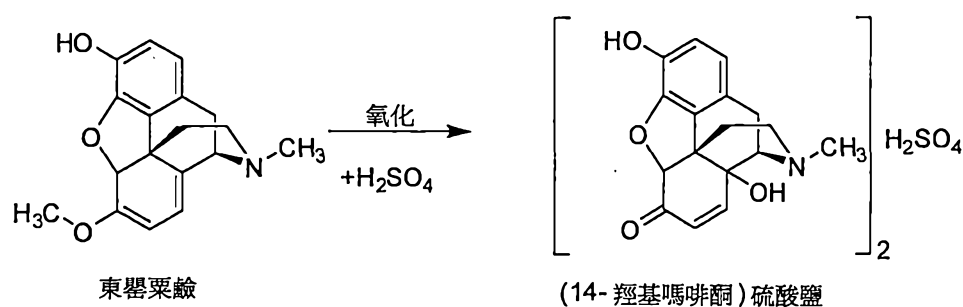
[0023] 一旦該式 V 化合物形成，該式 V 化合物或其溶劑合物可經沈澱及隨意分離。典型上，至少一些式 III 化合物或其鹽或溶劑合物仍在上清液中。因此，將該式 III 化合物自該式 V 化合物或其溶劑合物分離可藉由沈澱達成。相較於母液中的式 III 化合物對式 V 化合物之比，經沈澱之及隨意經分離、含有式 V 化合物或其溶劑合物之沈澱物，可含有較低的式 III 化合物對式 V 化合物之比。

[0024] 因此，舉例而言，形成 14-羥基嗎啡酮鹽（式 V 化合物）及分離該經沈澱之鹽顯然防止或減少（i）於氧化東罌粟鹼期間形成 8-羥基羥二氫嗎啡酮（相較於未涉及形成式 V 化合物的方法）；（ii）8-羥基羥二氫嗎啡酮存在於包含經由式 V 化合物製成之羥二氫嗎啡酮鹼的組成物；以及（iii）8-羥基羥二氫嗎啡酮或其鹽及 14-羥基嗎啡酮或其鹽存在於羥二氫嗎啡酮鹽或存在於包含羥二氫嗎啡酮鹽的醫藥組成物中。其適用於其他式 V 化合物及相對應之式 I、II、III、及 IV 化合物。

[0025] 就安全性、效率及減少製造成本方面，藉由本發明之方法所製備的醫藥組成物於數量上可不同於藉由不利用式 V 化合物的習知方法所製備之醫藥組成物，且可較藉由習知方法所製備的組成物更能提供優勢。舉例而言，合成這些組成物的 API 後，這些組成物可含有較少副產物和/或需要較少或不需進一步處理步驟。

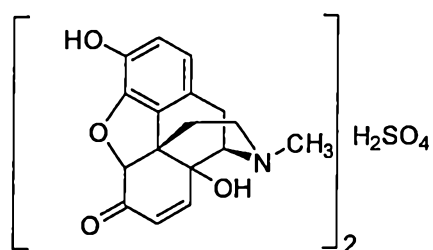
[0026] 又，相較於示例於先前技術中針對東罌粟鹼氧化的習知氧化反應，加入該酸  $H^+_nX^{n-}$  能允許具體積效率之氧化方法。後續利用式 V 化合物或其溶劑合物作為起始原料的反應，其體積效率亦可被改善，例如當式 V 化合物或其溶劑合物以其沈澱形式使用時。

[0027] 用於製備式 V 化合物的方法之示例性實施態樣係用於製備 14-羥基嗎啡酮其硫酸鹽（或其溶劑合物）之方法，其涵蓋流程 7 中所繪示之東罌粟鹼的氧化：



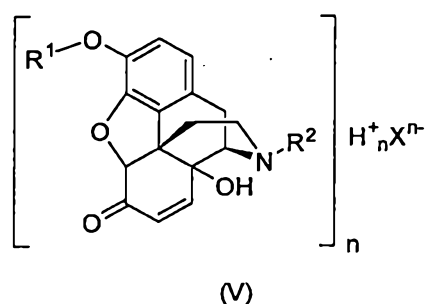
流程 7

[0028] 在一較佳實施態樣中，該式 I 化合物係東罌粟鹼，該式 II 化合物係 14-羥基嗎啡酮，該酸  $H^+_nX^{n-}$  係  $H_2SO_4$ ，且該式 V 化合物係 14-羥基嗎啡酮的硫酸鹽：



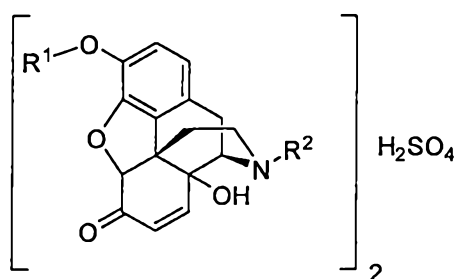
或其溶劑合物。

[0029] 本發明在某些實施態樣中提供一種具有式 V 之化合物或其溶劑合物



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^{n-}$  及  $n$  係如上所定義者。

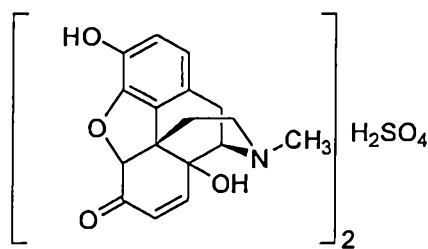
[0030] 在本發明的一實施態樣中，該式 V 化合物係



或其溶劑合物，

其中  $R^1$  及  $R^2$  係如上所定義者。

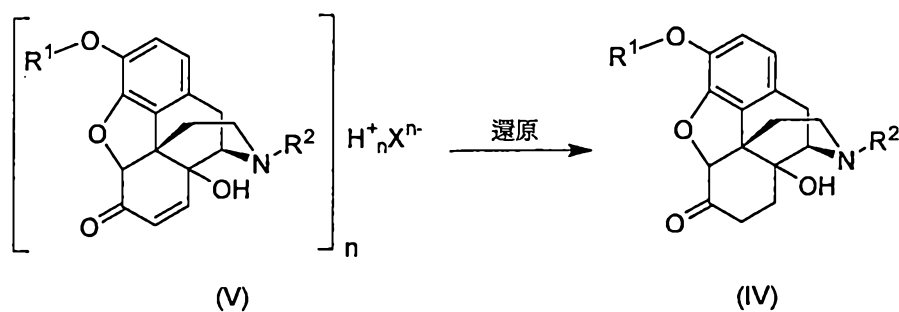
[0031] 在一實施態樣中，該式 V 化合物係



或其溶劑合物。在本發明的背景中，此化合物將稱為 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽。由於其化學計量組成物，其亦可被稱為雙（14-羥基嗎啡酮）硫酸鹽。在本發明的背景中，用語（式 II 化合物）硫酸鹽（例如 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽）及雙（式 II 化合物）硫酸鹽（例如雙（14-羥基嗎啡酮）硫酸鹽）係交替使用。

[0032] 又，提供一種用於製備式 IV 化合物或其（隨意醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物之方法，該方法包含將式 V 化合物或其溶劑合物轉化成式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物，例如藉由將該式 V 化合物或其溶劑合物氫化。在該方法中，該式 V 化合物或其溶劑合物可用作為起始原料或作為中間物原料。在這些例子的各者，該式 V 化合物或其溶劑合物可藉由如上所述自該式 I 化合物開始的方法來製備。

[0033] 該用於製備式 IV 化合物或（隨意醫藥上可接受之）鹽或其溶劑合物的方法可由下列流程 8 的反應來代表：

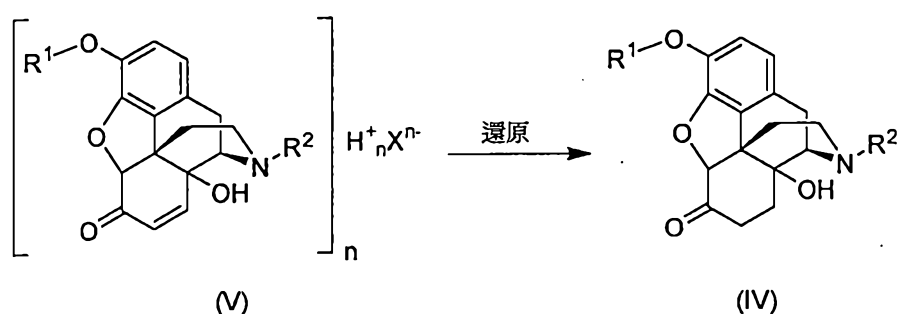


流程 8

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^{n-}$  及  $n$  係如上所定義者。

該方法可包含下列步驟：提供該式 V 化合物的溶液或懸浮液或其溶劑合物；以及將該式 V 化合物或其溶劑合物還原成該式 IV 化合物或其（隨意醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物。

[0034] 因此，本發明亦提供自具有式 V 之化合物或其溶劑合物製備式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物的方法



該方法包含下列步驟：

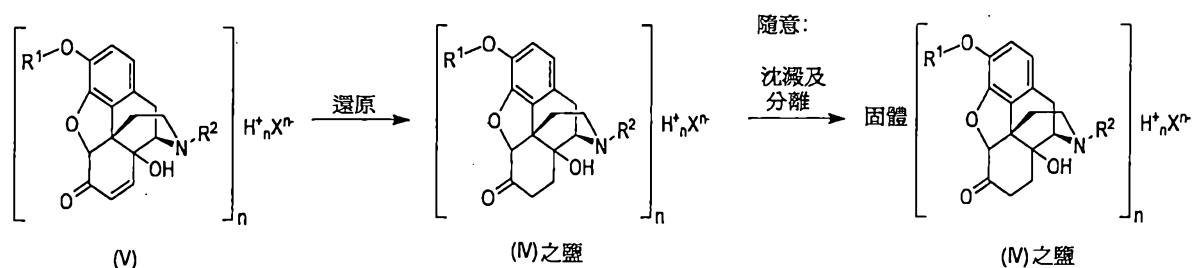
（e）提供具有式 V 之化合物的溶液或懸浮液或其溶劑合物；以及

（f）將式 V 化合物還原至式 IV 化合物，

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^{n-}$  及  $n$  係如上所定義者。

[0035] 在該還原反應後，該式 IV 化合物可以其鹽或溶劑合物存在於該反應混合物中，例如以其硫酸鹽。在後續步驟中，其可被轉化成其自由鹼和/或轉化成不同的鹽或溶劑合物，例如醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。其可以這些形式的一或多者自該反應混合物分離。

[0036] 在一實施態樣中，該式 IV 化合物係例如以其硫酸鹽存在於該反應混合物中，且此硫酸鹽或其溶劑合物可隨意自該反應混合物分離，例如藉由沈澱及之後分離沈澱物。在該實施態樣中，該方法可藉由下列反應流程來代表：



該方法包含下列步驟：

(e) 提供具有式 V 之化合物的溶液或懸浮液或其溶劑合物；以及

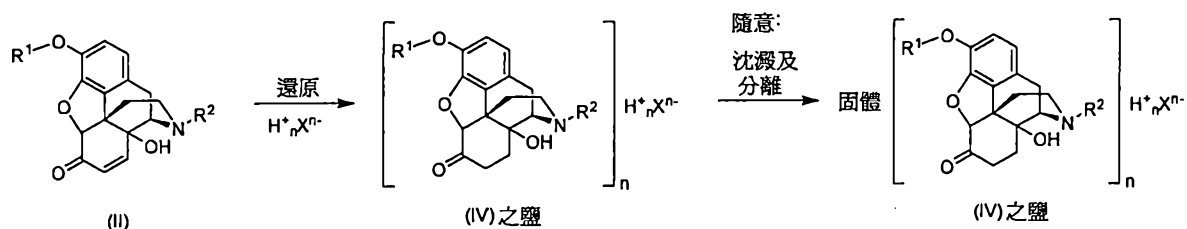
(f) 將該式 V 化合物還原成具有  $H^+_nX^{n-}$  的式 IV 化合物之鹽；且隨意

(g) 將具有  $H^+X^n$ -的式 IV 化合物之鹽分離，

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^{n-}$ 、及  $n$  係如上所定義者，且  $X^{n-}$  較佳為  $SO_4^{2-}$ 。此還原係直接自鹽到鹽來進行，即，之間未有分離自由鹼 II。又，藉由該方法所製備之該式 IV 化合物之鹽較佳為羥二氫嗎啡酮硫酸鹽或其溶劑合物。即，在此

方法的較佳態樣中，14-羥基嗎啡酮硫酸鹽（或其溶劑合物）係被還原成羥二氫嗎啡酮硫酸鹽（或其溶劑合物）。將 V 還原成 IV 之鹽且其中  $X^{n-}$  係三氟乙酸根，亦本發明背景中所特定考量者。

[0037] 本發明亦提供一種方法，其中式 II 化合物係被轉化成具有  $H^+_n X^{n-}$  的式 IV 化合物之鹽，例如轉化成式 IV 的硫酸鹽。此轉化係藉由在酸  $H^+_n X^{n-}$  的存在下還原該式 II 化合物來達成。該酸  $H^+_n X^{n-}$  可於該氧化反應之前或期間加入。所獲得的具有  $H^+_n X^{n-}$  式 IV 化合物之鹽可隨意自該反應混合物分離，例如藉由沈澱及之後分離沈澱物。在該實施態樣中，該方法可藉由下列反應流程來代表：



該方法包含下列步驟：

(e) 提供具有式 II 之化合物的溶液或懸浮液或其溶劑合物；以及

(f) 在酸  $H^+_n X^{n-}$  的存在下將該式 II 化合物還原成具有  $H^+_n X^{n-}$  的該式 IV 化合物之鹽；以及隨意

(g) 將具有  $H^+_n X^{n-}$  的式 IV 化合物之鹽分離，

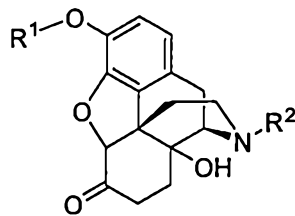
其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^{n-}$ 、及  $n$  係如上所定義者，且  $X^{n-}$  較佳為  $SO_4^{2-}$ 。此還原係使用自由鹼 II 來進行。該鹼可藉由自式 V 化合物分離其為中間物來提供。又，藉由該方法所製

備之該式 IV 化合物之鹽較佳為羥二氫嗎啡酮硫酸鹽或其溶劑合物。即，在此方法的較佳態樣中，14-羥基嗎啡酮鹼係被轉化成羥二氫嗎啡酮硫酸鹽（或其溶劑合物）。用於製備 IV 之鹽之方法且其中  $X^{n-}$  係三氟乙酸根，亦本發明背景中所特定考量者。

[0038] 熟習本技術領域之人士應明顯可知用語“鹽”及“溶劑合物”在本說明書中分別涵蓋“醫藥上可接受之鹽”及“醫藥上可接受之溶劑合物”。形成醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，可直接或藉由製備醫藥上不可接受之鹽或溶劑合物並之後轉化成醫藥上可接受之鹽或溶劑合物來達成。亦可將醫藥上可接受之鹽或溶劑合物轉化成另一醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

[0039] 相較使用其他中間物或起始原料的方法，本發明之方法適用於減少式 II 化合物和/或式 III 化合物在直接自式 V 化合物或經由利用該式 V 化合物作為中間物的方法所製備的式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物中的量。特定言之，使用式 V 化合物能夠減少式 III 化合物在該式 IV 化合物中的量。又，這可產生較低量的式 II 化合物，其可能在藉由酸加入將該式 IV 化合物轉化成其鹽的期間、在上述的該方法之步驟（f）後形成。

[0040] 可藉由涵蓋步驟（e）及（f）的方法獲得的該產物，即式 IV 化合物



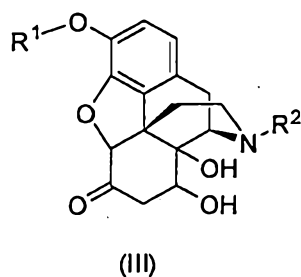
(IV)

其中  $R^1$  及  $R^2$  係定義如上，

或其（隨意醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物。

亦提供於本發明中。在一實施態樣中，該式 IV 化合物係以具有  $X^n$  作為陰離子的其鹽或其溶劑合物、特定言之係以其硫酸鹽或或其溶劑合物來提供。如上文所指，該涵蓋步驟（e）和（f）之方法的產物較佳為羥二氫嗎啡酮硫酸鹽。在本發明的一態樣中，羥二氫嗎啡酮硫酸鹽為化合物本身或其溶劑合物亦係涵蓋在本發明內。在本發明的另一態樣中，羥二氫嗎啡酮三氟乙酸鹽或其溶劑合物亦涵蓋為化合物本身。

[0041] 該式 IV 化合物或其（隨意醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物，當藉由根據本發明的方法來製備時，可僅包含極低量的式 II 化合物。如上文說明，在先前技術中所述的條件下，當製備式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物時，式 II 化合物可自式 III 化合物形成。特別地，根據本發明之式 IV 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，可包含低於所欲之閾值量的式 II 化合物量，例如主管機關為醫藥組成物使用及對公眾銷售許可所要求之閾值量，和/或其包含式 III 化合物的量



其中  $R^1$  及  $R^2$  係定義如上，

或其鹽或溶劑合物，

其不足以在進一步處理式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物時增加式 II 化合物或其鹽或溶劑合物的量到超過該閾值量。

[0042] 在某些實施態樣中，本發明提供式 IV 化合物的鹽、或其溶劑合物。在某些實施態樣中，本發明提供式 IV 化合物的鹽酸鹽，例如羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽或其溶劑合物。在某些實施態樣中，本發明提供式 IV 化合物的硫酸鹽，例如羥二氫嗎啡酮硫酸鹽或其溶劑合物。在某些實施態樣中，本發明提供式 IV 化合物的三氟乙酸鹽，例如羥二氫嗎啡酮三氟乙酸鹽或其溶劑合物。

[0043] 在又另一態樣中，本發明係關於一種醫藥組成物，其包含式 IV 化合物之鹽（例如羥二氫嗎啡酮鹽）、式 III 化合物（例如 8-羥基羥二氫嗎啡酮）或其鹽、以及式 II 化合物（例如 14-羥基嗎啡酮）或其鹽，該組成物具有的（i）式 III 化合物（例如 8-羥基羥二氫嗎啡酮）對（ii）式 II 化合物（例如 14-羥基嗎啡酮）之比值與直接作為該組成物製備來源中的（i）式 III 化合物（例

如 8-羥基羥二氫嗎啡酮) 對 (ii) 式 II 化合物 (例如 14-羥基嗎啡酮) 之比值相同或約為相同 (即作為該組成物製備來源者的 20%內)。本發明之組成物因此能允許更有效率且價廉的製備醫藥組成物。舉例而言, 羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽的製備可更有效率, 這是因為在製造該最終產物之前已知最終產物中的 (i) 8-羥基羥二氫嗎啡酮對 (ii) 14-羥基嗎啡酮的比值, 且該製造方法可依此比值調整或規劃。

[0044] 本發明進一步提供醫藥組成物及劑型, 其包含如上所定義之式 IV 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物 (例如羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽)。在某些實施態樣中, 這些醫藥組成物具有不同副產物特徵數據 (profile), 且可與經由式 II 化合物之自由鹼、而非經由式 V 化合物或其溶劑合物所製備的醫藥組成物具有不同療效。在某些實施態樣中, 這些醫藥組成物中的化合物 II 之含量不同於經由式 II 化合物之自由鹼、而非經由式 V 化合物或其溶劑合物所製備的醫藥組成物中的式 II 化合物之含量。此涵蓋醫藥組成物, 其包含式 IV 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物以及式 II 化合物或其鹽或溶劑合物的量係低於所欲之閾值量 (例如主管機關為這些醫藥組成物使用及對公眾銷售許可所要求之閾值量)。其亦涵蓋醫藥組成物, 其除了式 IV 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之外, 尚包含式 III 化合物或其鹽或溶劑合物的量, 係如先前技術所述來進一步處理醫藥組成物

時，不足以增加式 II 化合物或其鹽或溶劑合物的量至超過該式 II 化合物所欲之閾值量。其亦涵蓋醫藥組成物，其除了式 IV 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物之外，尚包含式 II 化合物或其鹽或溶劑合物，以及式 III 化合物或其鹽或溶劑合物，其中該式 III 化合物存在量，係如先前技術所述來進一步處理時，不足以增加該式 II 化合物的量至超過所欲之閾值量。

[0045] 本發明亦提供包含式 IV 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物的醫藥組成物及劑型，其係選自包含下列或由下列所組成的群組：羥二氫嗎啡酮、那屈酮（naltrexone）、那若松（naloxone）、納呋拉啡（nalfurafine）、甲基那屈酮（methylnaltrexone）、及任何前述之醫藥上可接受之鹽類及溶劑合物。其中該式 III 化合物在該醫藥組成物或劑型中的量，係如先前技術所述來進一步處理該醫藥組成物或劑型時，不足以增加式 II 化合物在該醫藥組成物或劑型中的總量至超過所欲之閾值量。在較佳實施態樣中，該式 IV 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，係羥二氫嗎啡酮或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

[0046] 本發明亦係進一步關於由於進行本發明之方法所形成的醫藥組成物及劑型，及使用這些醫藥組成物及劑型於治療醫療病況中的方法。藉由進行本發明之方法所形成的中間產物可適合作為醫藥組成物本身，而不需進一步處理步驟。

[0047] 根據本發明之化合物及組成物，包括中間物組成物，可用在例如製造包含至少一種式 IV 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物的醫藥組成物及劑型，包括本說明書中特別指出之式 IV 化合物。這些醫藥組成物及劑型可用以治療或預防一或多種下列之醫療病況：疼痛；成癮；咳嗽；便秘；腹瀉；疼痛、咳嗽或成癮相關及/或所造成之失眠；疼痛、咳嗽或成癮相關及/或產生之抑鬱；或前述病況二或多者的組合等等。本發明亦提供一種方法，係用於藉由將式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物投與病患來治療或預防一或多種這些病況。

[0048] 根據本發明之醫藥組成物或劑型用於製造治療一或多種這些醫療病況的藥物之用途，亦為本發明的一部分，該醫藥組成物或劑型包含至少一式 IV 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物（包括本說明書中特別指出之式 IV 化合物）。

## 定義

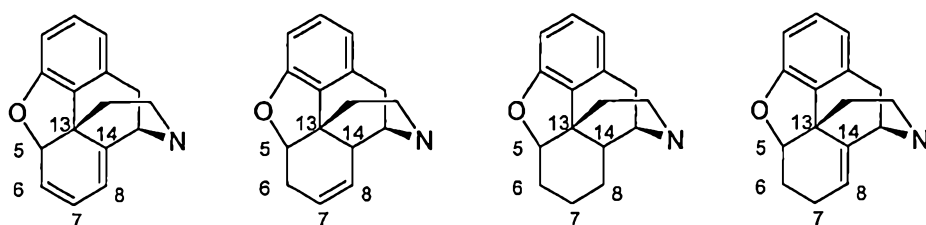
[0049] 除非另有指明，下列所縮寫及定義係用於本發明之背景中。

[0050] 不定冠詞“一”係欲意指由該冠詞所接之用語的所指稱的一或多個種類數。舉例而言，“（一）式 II 化合物”涵蓋一或多種該式 II 化合物之分子。

[0051] 用語“約”在本發明的背景中，意指用語“約”之後所接的記載值的 15% 內（ $\pm 15\%$ ）之值，包括在此範圍

內的任何數值、等同此範圍上限之值（即+15%）、及等同此範圍下限之值（即-15%）。舉例而言，片語“約 100”涵蓋介於 85 及 115 之間的任何數值，包括 85 及 115（惟“約 100%”為例外，其上限永遠為 100%）。在較佳態樣中，“約”意指 $\pm 10\%$ ，再更佳為 $\pm 5\%$ 、再更佳為 $\pm 1\%$ 或少於 $\pm 1\%$ 。

[0052] “類鴉片”在其最廣意義中涵蓋所有本技術領域中通常以該用語指稱之化合物，包括作為對類鴉片受體之促效劑的類鴉片類、以及作為對類鴉片受體之拮抗劑的類鴉片類。部分促效劑及部分拮抗劑亦為已知並涵蓋在該用語“類鴉片”中。類鴉片促效劑包括例如羥二氫嗎啡酮、羥考酮、降羥二氫嗎啡酮（*noroxymorphone*）、納呋拉啡及任何前述者之鹽類及溶劑合物。類鴉片拮抗劑包括例如那屈酮、甲基那屈酮、那若松、納美芬（*nalmefene*）、及任何前述者之鹽類及溶劑合物。在本申請案的背景中，用語“類鴉片”應涵蓋具有下列骨架之一者的化合物（其在本發明的背景中係指稱為“嗎啡骨架”）：



在由原子 5、6、7、8、14、及 13 所形成的環之不飽和度可不同（該環可例如像是在式 III 化合物中僅含單鍵、像是式 II 化合物中僅含一個雙鍵、或像是式 I 化合物

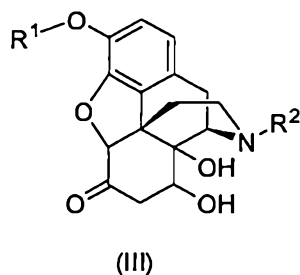
中含二個雙鍵)。

[0053] 因此，在本發明的背景中，用語“類鴉片”在其最廣意義中涵蓋式 I、II、III、IV、及 V 之化合物。在本發明的方法中，類鴉片類可作為起始原料、中間物、或最終產物。它們亦可（例如在具有式 V 之化合物的例子中）在本發明的一方法中作為中間物或最終產物、且在本發明的另一方法中作為起始原料。每當在本文中提及“用於製備類鴉片之方法”，從上下文將清楚可知係製備那種類鴉片。在較窄定義中，用語“類鴉片”應指稱式 IV 化合物及其（隨意醫藥上可接受之）鹽類及溶劑合物。本發明的目的之一係提供最終用於製備可作為 API（例如經二氫嗎啡酮或其醫藥上可接受之鹽類）的式 IV 化合物或其醫藥上可接受之鹽類或溶劑合物、以及它們的直接前驅物（例如含有 14-羥基嗎啡酮的式 V 化合物）。因此，在本發明之背景中，用語“類鴉片”將亦用於指涉式 IV 化合物，而用語“類鴉片前驅物”將用於指涉式 V 化合物。

[0054] 式 II 化合物在醫藥組成物及劑型中的“閾值量”可由例如美國食品藥物管理局（FDA）之主管機關規定，且可接著自最新版的 FDA 規範（簡稱“規範”）中獲知，或者，若某些式 II 化合物未於該規範中說明，可自最新版的 ICH 規範中獲知。在本發明的背景中，閾值量可為 10 ppm 或更少。

[0055] 用語“8-羥基化合物”在本申請案的背景中意指在嗎啡骨架的位置 8 含有羥基的化合物。在較窄定義中，

其意指具有式 III 結構之化合物：



其中

$R^1$  係 -H、 $-(C_2-C_7)$  烷基、芳烷基、 $-(C_2-C_6)$  烯基、 $-\text{SiR}^3_3$ 、 $-(C_3-C_7)$  環烷基、 $-(C_1-C_7)$  烷基- $-(C_3-C_7)$  環烷基、 $-(C_3-C_7)$  環烯基、 $-(C_1-C_7)$  烷基- $-(C_3-C_7)$  環烯基、 $-\text{CR}^4_2-\text{O}-(C_1-C_6)$  烷基、 $-\text{C}(\text{鹵基})_3$ 、 $-\text{CH}_2(\text{鹵基})$ 、 $-\text{CH}(\text{鹵基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、或 O-保護基；

$R^2$  係 -H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-(C_2-C_7)$  烷基、 $-(C_2-C_4)$  烯基、苄基、 $-(C_1-C_7)$  烷基- $-(C_3-C_7)$  環烷基、 $-\text{CN}$ 、或 N-保護基；

各  $R^3$  係獨立選自芳基、 $-(C_1-C_6)$  烷基、及  $-(C_1-C_6)$  烷氧基，較佳為選自  $-(C_1-C_4)$  烷基及  $-(C_1-C_4)$  烷氧基，更佳為  $-\text{SiR}^3_3$  係三甲基矽基 (TMS)、三級丁基二甲基矽基 (TBDMS)、三乙基矽基 (TES)、或三異丙基矽基 (TIPS)；

各  $R^4$  係獨立選自 -H 及  $-(C_1-C_6)$  烷基，且較佳為 -H；

$R^5$  係  $-(C_6-C_{14})$  芳基或  $-(C_1-C_6)$  烷基；

或其鹽或溶劑合物。用語“8-羥基化合物”包括式 III 的  $8\alpha$ -羥基化合物和/或式 III 的  $8\beta$ -羥基化合物。

[0056] 用於與本發明有關之式 I、II、III、IV、及 V 之化合物，本文所用之用語具有下列意義：

[0057] "- (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基"意指具有 1、2、3、4、5、6、或 7 個碳原子之直鏈或支鏈非環狀烴。代表性直鏈 - (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基包括 -甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基、-正己基、及 -正庚基。支鏈烷基意指一或多個直鏈 - (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 烷基基團，例如甲基、乙基、或丙基，替代了在直鏈烷基的一或多個 -CH<sub>2</sub>-基團中的一個或二個氫。在支鏈烷基中的 C 原子總數係 3 至 7 個 C 原子。代表性支鏈 - (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基包括 -異丙基、-二級丁基、-異丁基、-三級丁基、-異戊基、-新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、3-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-甲基己基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、1,2-二甲基戊基、及 1,3-二甲基戊基。

[0058] "- (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基"意指具有 2、3、4、5、6、或 7 個碳原子之直鏈或支鏈非環狀烴。代表性直鏈 - (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基包括 -乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基、-正己基、及 -正庚基。支鏈烷基意指一或多個直鏈 - (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 烷基基團，例如甲基、乙基、或丙基，替代了在直鏈烷基的一或多個 -CH<sub>2</sub>-基團中的一個或二個氫。在支鏈烷基中的 C 原子總數係 3 至 7 個 C 原子。代表性支鏈 - (C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>) 烷基包括 -異丙基、-二級丁基、-異丁基、

-三級丁基、-異戊基、-新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、3-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-甲基己基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、1,2-二甲基戊基、及1,3-二甲基戊基。

[0059] "-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基"意指具有 1、2、3、4、5、或 6 個碳原子之直鏈或支鏈非環狀烴。代表性直鏈-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基、及-正己基。代表性支鏈-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基包括-異丙基、-二級丁基、-異丁基、-三級丁基、-異戊基、-新戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、1-甲基戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、1-乙基丁基、2-乙基丁基、3-乙基丁基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、及 3,3-二甲基丁基。

[0060] "-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 烷基"意指具有 1、2、3、4、或 5 個碳原子之直鏈或支鏈非環狀烴。代表性直鏈-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、及-正戊基。代表性支鏈-(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) 烷基包括-異丙基、-二級丁基、-異丁基、-三級丁基、-異戊基、-新戊基、1-甲基丁基、2-甲

基丁基、3-甲基丁基、1,1-二甲基丙基、及 1,2-二甲基丙基。

[0061] "- (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基"意指具有 2、3、4、5、或 6 個碳原子且包括至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈非環狀烴。代表性直鏈-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基包括-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-3-丁烯基、-1,3-丁二烯基、-1-戊烯基、-2-戊烯基、-3-戊烯基、-4-戊烯基、-1,3-戊二烯基、-1,4-戊二烯基、-2,4-戊二烯基、-1-己烯基、-2-己烯基、-3-己烯基、-4-己烯基、-5-己烯基、-1,3-己二烯基、-1,4-己二烯基、-1,5-己二烯基、-2,4-己二烯基、-2,5-己二烯基、-3,5-己二烯基、-1,3,5-己三烯基。代表性支鏈-(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烯基包括-異丁烯基、-異戊烯基、及類似者。

[0062] "- (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 烯基"意指具有 2、3、或 4 個碳原子且包括至少一個碳-碳雙鍵之直鏈或支鏈非環狀烴。代表性直鏈及支鏈-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) 烯基包括-乙烯基、-烯丙基、-1-丁烯基、-2-丁烯基、-3-丁烯基、-異丁烯基、-1,3-丁二烯基、及類似者。

[0063] "- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基"意指具有一或多個醚基及 1、2、3、4、5、或 6 個碳原子之直鏈或支鏈非環狀烴。代表性直鏈及支鏈-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) 烷氧基包括-甲氧基、-乙氧基、-甲氧基甲基、-2-甲氧基乙基、-5-甲氧基戊基、-3-乙氧基丁基、(甲氧基甲氧基) 甲基-、1-(甲氧基)-1-甲氧基乙基-、三甲氧基甲基-、2-((甲氧基) 甲氧基)-2-甲基丙基-、3-(1,1,1-三甲氧基丙烷)、(甲氧基) 三甲

氧基甲基-、(2,2,2-三甲氧基乙氧基)-、及類似者。

[0064] "-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)環烷基"意指具有3、4、5、6、或7個碳原子之飽和單環狀烴。代表性-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)環烷基係-環丙基、-環丁基、-環戊基、-環己基、及-環庚基。

[0065] "-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)環烯基"意指具有至少一個碳-碳雙鍵在該環系統中及3、4、5、6、或7個碳原子之環狀非芳族烴。代表性-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)環烯基包括-環丙烯基、-環丁烯基、-環戊烯基、-環戊二烯基、-環己烯基、-環己二烯基、-環庚烯基、-環庚二烯基、-環庚三烯基、及類似者。

[0066] "-C(鹵基)<sub>3</sub>"意指意指一甲基基團，而其中該甲基基團的各個氫經鹵素替代。代表性-C(鹵基)<sub>3</sub>基團包括-CF<sub>3</sub>、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、及-CI<sub>3</sub>、以及具有混合多個鹵素之基團，如-CF<sub>2</sub>Cl。

[0067] "-鹵素"或"-鹵基"意指-F、-Cl、-Br、或-I。

[0068] "芳烷基"意指任何上述烷基基團經一、二、或三個隨意經取代之芳基所取代。在一實施態樣中，該芳烷基係經一個隨意經取代之芳基所取代的-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基。非限制性示例性芳烷基基團包括苺基及苺乙基。

[0069] 用語"芳基"本身係指單環或雙環狀芳環系統，其具有六至十四個碳原子（即(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)芳基）。非限制性示例性芳基基團包括苯基（縮寫為"Ph"）、萘基、菲基、蒽基（anthracyl）、茛基、莖基、聯苯、伸聯苯基、及茱基基團。在一實施態樣中，該芳基基團係選自苯基及萘基。

[0070] “O-保護基”或“氧保護基”包括任何適合保護氧免於參與反應之基團，且其可在反應後移除。此保護基之實例包括乙酸酯（Ac）、安息酸酯、三氟安息酸酯、4-氯安息酸酯、三甲基乙酸酯（pivaloate）、甲氧基甲基、苄氧基甲基、苄基、對甲氧苄基（PMB）、三級丁基二甲基矽基（TBS）、三甲基矽基（TMS）、三乙基矽基（TES）、三異丙基矽基（TIPS）、三級丁基二苯基矽基（TBDPS）、單氯乙酸鹽、三氟乙酸鹽、乙醯丙基（levulinyl）、4-O-乙醯基-2,2-二甲基丁酸鹽（ADMB）、三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、甲苯磺醯基、甲磺醯基、9-苄基甲氧基羰基（Fmoc）、烯丙氧基羰基（Alloc）及萘基和4-鹵苄基等等。進一步實例可見於 Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, 4<sup>th</sup> Edition (2006)。

[0071] “N-保護基”或“氮保護基”包括任何適合保護氮免於參與反應之基團，且其可在反應後移除。此保護基之實例包括三級丁氧基羰基（Boc）、苄氧羰基（carbobenzyloxy）（Cbz）、9-苄基甲氧基羰基（Fmoc）、Alloc、甲苯磺醯基、苯磺醯基、三氟甲基羰基、及2,2,2-三氯乙氧基羰基（TroC）。進一步實例可見於 Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, 4<sup>th</sup> Edition (2006)。

[0072] 用語“溶劑合物”在本申請案的背景中於其最廣意義下意指本發明之化合物或鹽與溶劑分子的締合產物

(association product)。每化合物分子的溶劑分子莫耳比可不同。在溶劑合物中溶劑對化合物/鹽的莫耳比可為 1 (例如在一水合物中)、大於 1 (例如在多水合物中為 2、3、4、5、或 6)、或小於 1 (例如在半水合物中為 0.5)。該莫耳比不必為整數比，其亦可為例如 0.5 (如在半水合物中) 或 2.5。舉例而言，在 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽一水合物中，每分子 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽結合 1 分子水。在用於本發明之式 I、II、III、IV、及 V 化合物或適當時用於彼等之鹽類，該溶劑合物在某些實施態樣中係水合物，舉例而言，係一水合物、二水合物、三水合物、四水合物、五水合物或六水合物、或其中每分子的水之比值不一定為整數，但為 0.5 至 10.0 的範圍內。在某些實施態樣中，該溶劑合物係水合物，其中每分子的水之比值係 1 至 8 的範圍內。在某些實施態樣中，該溶劑合物係水合物，其中每分子的水之比值係 1 至 6 的範圍內，即一水合物至六水合物。在某些實施態樣中，其係一水合物或五水合物。

[0073] 除非另有指明，用語“沈澱”在本申請案的背景中應涵蓋“結晶”。在某些實施態樣中，本文中所述之沈澱物係非晶形。在某些實施態樣中，該沈澱物係非晶形及晶形組分之混合物。在某些實施態樣中，本文中所述之沈澱物係晶形。舉例而言，14-羥基嗎啡酮硫酸鹽於本發明之方法期間可以晶形形式沈澱。

[0074] 縮略語“ppm”意指百萬分點。為本申請案之目

的，在含有多於一種類鴉片的組成物中，含在該組成物中的類鴉片類之 ppm 數量值，係以相對於包含在該組成物內的類鴉片類中占大多數的類鴉片（“參考類鴉片（reference opioid）”）的量來求得。此參考類鴉片典型上為式 IV 化合物或式 II 化合物（其可存在於組成物中為式 V 化合物的結構部分）。ppm 值可藉由進行組成物的層析分離、並之後依峰面積計算該類鴉片組分的相對或絕對量來測得。為本發明之目的，可進行 HPLC 法（例如像是實例 12 中所述有關羥二氫嗎啡酮及其前驅物者）。該組成物組分可在特定波長下偵測（例如針對羥二氫嗎啡酮及其前驅物係在 292 nm 下）。特定類鴉片組分對參考類鴉片的 HPLC 峰面積比決定 ppm 值。在組成物中的類鴉片類為占大多數的某一類鴉片化合物（即，參考類鴉片，其可為式 II 或式 IV 化合物），其 ppm 數量值可自此化合物的峰相對於所有類鴉片波峰的面積總和所占的面積百分比來獲得。

在本發明的背景中所使用的 HPLC 條件下（例如於實例 12 針對羥二氫嗎啡酮及其前驅物所說明之 HPLC 條件；或任何其他逆相式 HPLC 條件），任何鹽類將不會以其鹽形式、而是以解離形式來測定。舉例而言，式 V 化合物（例如 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽）的類鴉片部份將以其溶解形式、即以式 II 化合物（例如 14-羥基嗎啡酮）來偵測及定量。因此，可偵測本發明之類鴉片鹽的 HPLC 峰面積，會是針對包含在該鹽中的類鴉片部分來偵測的 HPLC

峰面積。在每陰離子含有多於一種類鴉片部份的鹽，該 HPLC 法不會偵測鹽本身、而是其類鴉片部份的絕對/相對量。若在此鹽中存在每陰離子為二個類鴉片部份（例如式 V 化合物，其中  $n$  為 2），則在 HPLC 中所偵測的峰面積，係由於存有含於該鹽中的二個類鴉片部份所致。以式 V 化合物中  $n$  為 3 的例子，在 HPLC 中所偵測的峰面積，係由於存有含於該式 V 化合物中的三個類鴉片部份所致。

此具有下列結果：如上述所定義者，類鴉片的 ppm 數量值係該類鴉片的峰面積相對於該參考類鴉片的峰面積的比值。若本申請案提及有關式 III 化合物對式 V 化合物的比值的 ppm 數值，則事實上係提供式 III 化合物的峰面積對具有式 II 之部分（其含於式 V 化合物化合物）的峰面積之比值。式 V 化合物包含  $n$  倍的式 II 之結構單元（例如，硫酸鹽為二倍，磷酸鹽為三倍等等）。本說明書中所提供之所有 ppm 值係基於該類鴉片部分的原始峰面積比值，未藉由除以  $n$  來調整它們。舉例而言，若針對其中  $n$  為 2 的式 V 化合物經由 HPLC 測得峰面積比為 4 ppm，該對應之 ppm 值將亦為 4（而並非 2）。此種給予化合物比值為 ppm 的方式於下文係指稱為“HPLC 峰面積比”。

[0075] 通常在此測定法中考量判讀的類鴉片波峰係具有在類鴉片為典型的 UV-Vis（紫外光－可見光）光譜的波峰。在其中式 V 化合物係 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽（或另一種 14-羥基嗎啡酮鹽或其溶劑合物）或式 IV 化合物係

羥二氫嗎啡酮的實施態樣中，典型上可考量判讀羥二氫嗎啡酮 N-氧化物、准羥二氫嗎啡酮（pseudo-oxymorphone，即 2,2'-雙羥二氫嗎啡酮）、14-羥基嗎啡、14-羥基異嗎啡、10-側氧羥二氫嗎啡酮（10-ketooxymorphone）、14-羥基嗎啡酮 N-氧化物、10-羥基羥二氫嗎啡酮、8-羥基羥二氫嗎啡酮、14-羥基嗎啡酮、二氫嗎啡酮、羥二氫嗎啡酮、6 $\alpha$ -羥二氫嗎啡醇（6 $\alpha$ -oxymorphol，即 14-羥基二氫嗎啡）、6 $\beta$ -羥二氫嗎啡醇（即 14-羥基二氫異嗎啡）、東罌粟鹼、8,14-二氫東罌粟鹼、羥考酮（參見例如實例 12）（若有存在）的波峰。然而，並非所有的這些波峰均必須考量判讀。通常考量判讀它們其中一些即足夠，舉例而言，10-側氧羥二氫嗎啡酮、8-羥基羥二氫嗎啡酮、14-羥基嗎啡酮、羥二氫嗎啡酮、6 $\alpha$ -羥二氫嗎啡醇、及東罌粟鹼。

[0076] 逆相 HPLC 法可用於測定 ppm 值。

[0077] 偵測樣品組分可使用 UV/VIS 偵測器於例如 292 nm 的波長下進行。

[0078] 或者，偵測樣品組分可用質譜儀進行。某些組分的量可使用經氙化之內標準來測定。然而，此偵測方法由於使用內標準而不需上述之“HPLC 峰面積比”。

[0079] 在較佳實施態樣中，描述於實例 12 中的 HPLC 法係用於測得 ppm 值。在該實施態樣的一態樣中，R<sup>1</sup> 係-H。在該實施態樣的一態樣中，該式 V 化合物係 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽，和/或該式 IV 化合物係羥二氫嗎啡

酮。

[0080] 在某些實施態樣中，於 USP 或歐洲藥典中的針對類鴉片所描述之 HPLC 法係用於分析含有該類鴉片為組分的樣品。針對那若松鹽酸鹽，可為歐洲藥典 01/2008：0729 中所述之 HPLC 法。針對那屈酮鹽酸鹽，可為歐洲藥典 01/2008：1790 中所述之 HPLC 法。

[0081] 縮略語“ppb”意指十億分點。

[0082] 用語“API”在本發明的背景中意指“活性醫藥成分”（例如羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽），且應以其最廣意義中使用，作為在本發明的背景中的醫藥活性化合物之同義詞。當 API 用在製備醫藥組成物或劑型時，該 API 係該醫藥組成物或劑型的醫藥活性組分。含有 API 的醫藥組成物或劑型可為政府機關許可銷售並用於病患中（例如人類）。在本發明的背景中所描述之 API 的實例包括例如式 IV 化合物及其醫藥上可接受之鹽類及溶劑合物，例如羥二氫嗎啡酮或羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽。

[0083] 用語“醫藥組成物”在本申請案的背景中意指含有 API 且適用於病患的組成物（例如人類）。其可為政府機關許可銷售並用於病患中。在本發明的背景中所描述之醫藥組成物的實例為含有式 IV 化合物或其醫藥上可接受之鹽類及溶劑合物的組成物，例如羥二氫嗎啡酮或羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽。若符合針對含有相同 API 醫藥組成物的法規要求，醫藥組成物可為根據本發明所製備之組成物。

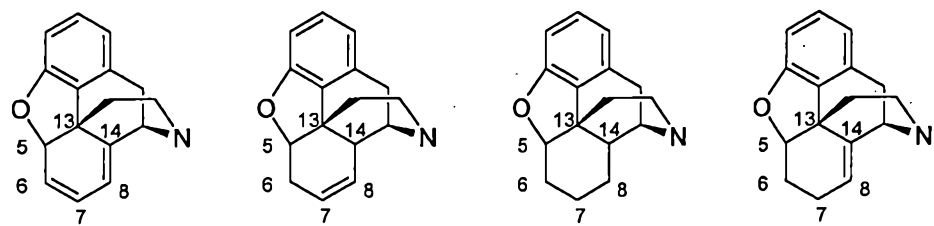
[0084] 用語“鹽（類）”在本申請案的背景中意指包

含至少一種陽離子（例如藉由布氏酸（像是硫酸）質子化 14-羥基嗎啡酮（自由鹼）所得的一或二個 14-羥基嗎啡酮陽離子）及至少一種陰離子（例如硫酸根陰離子）的化合物。鹽可為酸與鹼之間中和反應的結果（例如布氏酸及路易斯鹼或路易斯酸及路易斯鹼）。在其固體形式中，該鹽可具有晶體結構。用語“鹽（類）”如用於本申請案中，包括無水、溶劑合物、或水合物形式的鹽。每當提及溶液或混合物含有鹽時，用語“鹽（類）”亦應涵蓋該鹽的溶解態。該用語亦涵蓋醫藥上可接受之鹽類，特別是當該用語指涉可作為 API 的化合物之鹽。在本發明的背景中，每當提及 14-羥基嗎啡酮鹽時，此指涉含有例如得自質子化 14-羥基嗎啡酮的 14-羥基嗎啡酮陽離子之鹽。相同者適用於含有具有嗎啡骨架的陽離子之鹽類，例如其中  $R^1$  為-H 的 8-羥基化合物之鹽。根據本發明之鹽的一實例係式 V 化合物或其溶劑合物。針對此種式 V 化合物之實例係由二分子之 14-羥基嗎啡酮及一分子之  $H_2SO_4$  組成的鹽，即每個硫酸根陰離子包含二個 14-羥基嗎啡酮陽離子（14-羥基嗎啡酮硫酸鹽）。在此鹽中，該陽離子來自質子化二分子的 14-羥基嗎啡酮，且該陰離子係所得之硫酸根。在本發明之較佳實施態樣中，為式 V 化合物的鹽係為其固體形式。根據本發明之鹽的另一實例係式 IV 化合物的鹽或其溶劑合物。針對此種式 IV 化合物鹽之實例係由二分子之羥二氫嗎啡酮及一分子之  $H_2SO_4$  組成的鹽，即每個硫酸根陰離子包含二個羥二氫嗎啡酮陽離子（羥二氫嗎啡酮硫酸

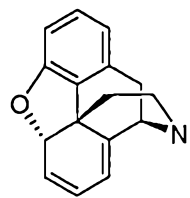
鹽)。在此鹽中，該陽離子來自質子化二分子的羥二氫嗎啡酮，且該陰離子係所得之硫酸根。在本發明之較佳實施態樣中，式 IV 化合物的鹽係為其固體形式。

[0085] 除非另有指出，每當本文中提及的化合物或式含有可為立體中心原子或結構要素（例如手性碳原子或該嗎啡骨架）時，其應涵括所有可能之立體異構物。

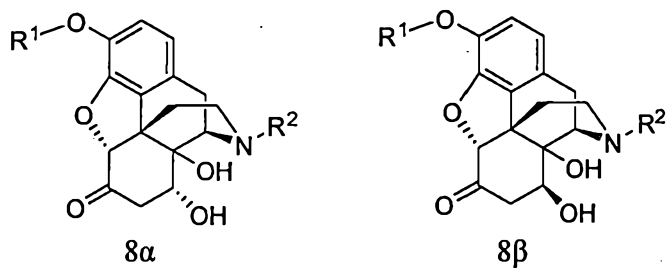
[0086] 針對含有該嗎啡骨架之化合物，如下示之嗎啡骨架的天然立體組態為較佳者：



其中在由原子 5、6、7、8、14、及 13 所形成的環之不飽和度可不同（該環可例如像是在式 III 化合物中僅含單鍵、或像是式 II 化合物中僅含一個雙鍵、或像是式 I 化合物中含二個雙鍵）。在位置 5，下列立體組態為較佳者（以式 I 之嗎啡骨架示例）：

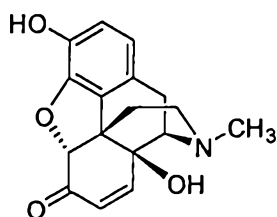


針對 8-羥基化合物，在位置 8 可為  $\alpha$  或  $\beta$  組態，如下所繪示：



在本發明之化合物及組成物中，在位置 8 的二種組態或僅一種組態均可存在。

針對式 II 化合物，在位置 14 會發生下列之立體組態，以 14-羥基嗎啡酮為例：



### 【圖式簡單說明】

[0087]

圖 1 顯示比較例 1 的經沈澱之羥二氫嗎啡酮之分析的自動刻度調整（auto-scaled）層析圖及波峰結果。

圖 2 顯示比較例 2 的經沈澱之羥二氫嗎啡酮之分析的自動刻度調整層析圖及波峰結果。

圖 3 顯示實例 7 於第一次過濾後的 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽之分析的自動刻度調整層析圖及波峰結果。

圖 4 顯示實例 7 於第二次過濾後的 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽之分析的自動刻度調整層析圖及波峰結果。

圖 5 顯示實例 8 的經分離之固體 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽之分析的自動刻度調整層析圖及波峰結果。

圖 6 顯示實例 9 的經分離之固體 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽之分析的自動刻度調整層析圖及波峰結果。

圖 7 顯示實例 10 的經分離之固體羥二氫嗎啡酮之分析的自動刻度調整層析圖及波峰結果。

圖 8 顯示由實例 12 之 HPLC 法產生的類鴉片類之標準混合物的代表 HPLC 層析圖。圖中文字：參見實例 12。

## 【實施方式】

### 發明詳述

#### I. 式 I、II、III、IV 及 V 化合物

[0088] 在本發明之背景下，描述式 I、II、III、IV 及 V 化合物及其鹽及溶劑合物，以及任何前述化合物之二或多者之混合物。它們可用作為根據本發明之方法的起始原料、中間物或產物，或（例如式 V 化合物或其溶劑合物）可為本發明之它們本身的實施態樣。這些化合物，適用下列者：

在所有式中，

$R^1$  係 -H、 $-(C_2-C_7)$  烷基、芳烷基、 $-(C_2-C_6)$  烯基、 $-SiR^3_3$ 、 $-(C_3-C_7)$  環烷基、 $-(C_1-C_7)$  烷基  $-(C_3-C_7)$  環烷基、 $-(C_3-C_7)$  環烯基、 $-(C_1-C_7)$  烷基  $-(C_3-C_7)$  環烯基、 $-CR^4_2-O-(C_1-C_6)$  烷基、 $-C(鹵基)_3$ 、 $-CH_2(鹵基)$ 、 $-CH(鹵基)_2$ 、 $-SO_2R^5$ 、或 O-保護基；

$R^2$  係  $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-(C_2-C_7)$  烷基、 $-(C_2-C_4)$  烯基、苺基、 $-(C_1-C_7)$  烷基、 $-(C_3-C_7)$  環烷基、 $-CN$ 、或  $N$ -保護基；

各  $R^3$  係獨立選自芳基、 $-(C_1-C_6)$  烷基、及  $-(C_1-C_6)$  烷氧基，較佳為  $-(C_1-C_4)$  烷基或  $-(C_1-C_4)$  烷氧基，且更佳為  $-SiR^3_3$  係三甲基矽基 (TMS)、三級丁基二甲基矽基 (TBDMS)、三乙基矽基 (TES)、或三異丙基矽基 (TIPS)；

各  $R^4$  係獨立選自  $-H$  及  $-(C_1-C_6)$  烷基，且較佳為  $-H$ ；以及

$R^5$  係  $-(C_6-C_{14})$  芳基或  $-(C_1-C_6)$  烷基，較佳為  $-(C_1-C_4)$  烷基，更佳為甲基或乙基。

較佳的是， $R^1$  及  $R^2$  互為獨立定義如下：

$R^1$  係  $-H$ 、 $-(C_2-C_4)$  烷基、苺基、 $-(C_2-C_4)$  烯基、 $-SiR^3_3$ 、 $-(C_3-C_6)$  烷基、 $-(C_1-C_2)$  烷基、 $-(C_3-C_6)$  環烷基、 $-(C_5-C_6)$  環烯基、 $-(C_1-C_3)$  烷基、 $-(C_5-C_6)$  環烯基、 $-CR^4_2-O-(C_1-C_3)$  烷基、 $-SO_2R^5$ 、或  $O$ -保護基；以及

$R^2$  係  $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-(C_2-C_4)$  烷基、 $-(C_2-C_4)$  烯基、苺基、 $-(C_1-C_3)$  烷基、 $-(C_3-C_6)$  環烷基、 $-CN$ 、或  $N$ -保護基。

更佳的是， $R^1$  及  $R^2$  互為獨立定義如下：

$R^1$  係  $-H$ 、 $-(C_2-C_4)$  烷基、苺基、 $-(C_3)$  烯基、 $-SiR^3_3$ 、 $-(C_3-C_6)$  烷基、 $-(C_1-C_2)$  烷基、 $-(C_3-C_6)$  環烷基、 $-(C_5-C_6)$  環烯基、 $-(C_1-C_3)$  烷基、 $-(C_5-C_6)$  環烯基、 $-CR^4_2-O-(C_1-C_3)$  烷基、 $-SO_2R^5$ 、或  $O$ -保護基；以及

$R^2$  係  $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-(C_2-C_4)$  烷基、 $-(C_3)$  烯基、苺基、 $-(C_1-C_3)$  烷基、 $-(C_3-C_6)$  環烷基、 $-CN$ 、或  $N$ -保護基。

再更佳的是， $R^1$  及  $R^2$  互為獨立定義如下：

$R^1$  係 -H、乙基、苄基、烯丙基、或  $-\text{CH}_2$ -環丙基；以及  $R^2$  為甲基、烯丙基、 $-\text{CH}_2$ -環丙基、或  $-\text{CH}_2$ -環丁基。

最佳的是， $R^1$  及  $R^2$  互為獨立定義如下：

$R^1$  係 -H；以及  $R^2$  係甲基。

在所有含有立體中心的式中，除非另有指出，任何立體組態均可存在。若化合物係根據本發明之方法的產物，未參與反應中的起始原料之立體中心則維持它們的立體組態。在某些實施態樣中，該立體組態係如上述之定義一節中所述者。

在所有含有的  $X^{n-}$  的式中， $X^{n-}$  可為無機或有機陰離子，其中  $n$  為 1、2、或 3，較佳為 1 或 2，且更佳為 2。

$X^{n-}$  可為任何已知類鴉片鹽的陰離子，包括溴化物、氯化物、碘化物、乳酸根、硝酸根、乙酸根、酒石酸根、戊酸根、檸檬酸根、柳酸根、甲種鴉片酸根（meconate）、巴比妥酸根、 $\text{HSO}_4^-$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$ 、甲磺酸根、甲苯磺酸根、三氟乙酸根、 $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ 、 $\text{HPO}_4^{2-}$ 、 $\text{PO}_4^{3-}$ 、草酸根、過氯酸根、及彼等之任何混合物。

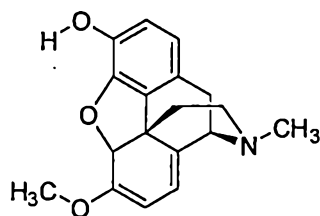
較佳的是， $X^{n-}$  係選自於由下列所組成的群組： $\text{Cl}^-$ 、 $\text{HSO}_4^-$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$ 、甲磺酸根、甲苯磺酸根、三氟乙酸根、 $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ 、 $\text{HPO}_4^{2-}$ 、 $\text{PO}_4^{3-}$ 、草酸根、過氯酸根、及彼等之任何混合物。更佳的是， $X^{n-}$  係  $\text{HSO}_4^-$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$ 、甲磺酸根、甲苯磺酸根、三氟乙酸根、或其混合物。再更佳的是， $X^{n-}$  係  $\text{HSO}_4^-$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$ 、甲磺酸根、或三氟乙酸根。再更佳

的是， $X^{n-}$ 係  $HSO_4^-$ 、 $SO_4^{2-}$ 、或三氟乙酸根。再更佳的是， $X^{n-}$ 係  $HSO_4^-$ 或  $SO_4^{2-}$ 。最佳的是， $X^{n-}$ 係  $SO_4^{2-}$ 。

若  $n$  為 2 或 3， $X^{n-}$ 可為經聚合物支撐（polymer-supported）。

任何以  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $X^{n-}$ 、及  $n$  定義這些基團要素的組合亦涵蓋於式 I、II、III、IV、及 V 的定義中。

在本發明的方法之一實施態樣中，其中該式 I 化合物係



（東罌粟鹼），

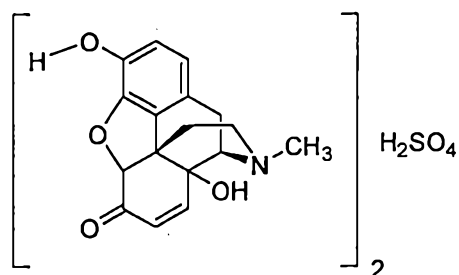
或其鹽或溶劑合物。

[0089] 在較佳實施態樣中，該式 I 化合物係東罌粟鹼；該式 II 化合物係 14-羥基嗎啡酮；該式 III 化合物係  $8\alpha$ -羥基羥二氫嗎啡酮、 $8\beta$ -羥基羥二氫嗎啡酮、或其混合物；以及該式 IV 化合物係羥二氫嗎啡酮或其鹽。

[0090] 東罌粟鹼可含於東罌粟鹼為主要生物鹼（CPS-O）的罌粟草（poppy straw）的濃縮物中，或其可為經純化之東罌粟鹼、獲自植物來源的東罌粟鹼、合成東罌粟鹼、半合成東罌粟鹼、藉由例如細菌或植物細胞培養來進行生物工程之東罌粟鹼、或任何前述之二或多者的組

合。

[0091] 該式 V 化合物較佳分別為



或其溶劑合物（例如水合物）。如上文已提及者，此化合物在本發明的背景中將指稱為 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽。由於其化學計量組成物，其亦可被稱為雙（14-羥基嗎啡酮）硫酸鹽。在本發明的背景中，用語（式 II 化合物）硫酸鹽（例如 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽）及雙（式 II 化合物）硫酸鹽（例如雙（14-羥基嗎啡酮）硫酸鹽）係交替使用。

[0092] 當提及式 V 化合物之溶劑合物係水合物時，其可為式 V 化合物與溶劑分子的任何締合產物。每式 V 分子的溶劑分子之莫耳比可不同。在溶劑合物中溶劑對化合物/鹽的莫耳比可為 1（例如在一水合物中）、大於 1（例如在多水合物中為 2、3、4、5、或 6）、或小於 1（例如在半水合物中為 0.5）。該莫耳比不必為整數比，其亦可為例如 0.5（如在半水合物中）或 2.5。舉例而言，在 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽一水合物中，每分子 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽結合 1 分子水。該式 V 化合物之溶劑合物在某些實施態樣中係水合物，舉例而言，係一水合物、二水合

物、三水合物、四水合物、五水合物或六水合物、或其中每分子的水之比值不一定為整數，但為 0.5 至 10.0 的範圍內。在某些實施態樣中，該式 V 化合物之溶劑合物係水合物，其中每分子的水之比值係 1 至 8 的範圍內。在某些實施態樣中，該式 V 化合物之溶劑合物係水合物，其中每分子的水之比值係 1 至 6 的範圍內，即一水合物至六水合物。在某些實施態樣中，該式 V 化合物之溶劑合物係一水合物或五水合物。在本發明的背景中其適用於其他溶劑合物，例如式 IV 化合物之溶劑合物或式 IV 化合物之鹽的溶劑合物。

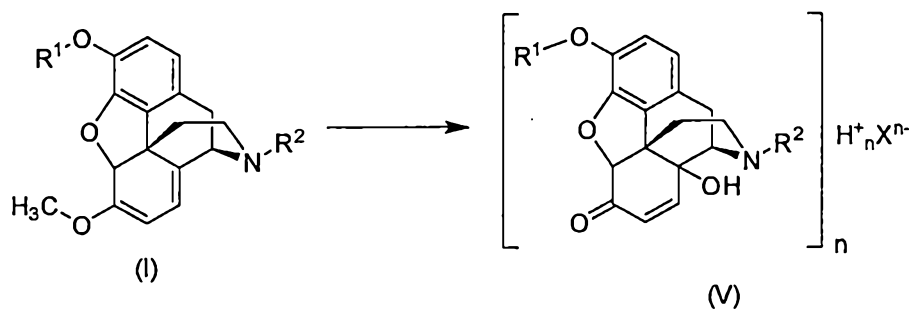
## II. 用於製備式 V 化合物之方法

[0093] 本發明提供用於自式 I 化合物或其鹽或溶劑合物製備式 V 化合物或其溶劑合物的方法，該方法包含：

(a) 將該式 I 化合物氧化；

(b) 於該氧化反應之前、期間和/或之後將酸  $H^+_n X^{n-}$  加至該反應混合物，藉此形成式 V 化合物。

[0094] 此方法以下列反應流程 9 代表：



流程9

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^{n-}$  及  $n$  係如上所定義者。

[0095] 藉此方法所形成之式 V 化合物可進一步含有式 III 化合物之量。於此方法期間所形成之式 III 化合物的量，可少於在氧化式 I 化合物成為式 II 化合物期間所形成的式 III 化合物之量，該式 III 化合物不涉及式 V 化合物形成。

[0096] 如上述，於進一步處理式 V 化合物成為式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物期間，式 III 化合物可被轉化成式 II 化合物。相較於經由不同中間物所製成的式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物，若根據本發明，較少式 III 化合物形成，則最終較少式 III 化合物及最後較少式 II 化合物會存在於經由或自式 V 化合物或其溶劑合物所製成的式 IV 化合物或其（醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物（例如羥二氫嗎啡酮或羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽）中。接著，也會有較少之式 III 化合物及最後較少式 II 化合物存在於含有該式 IV 化合物或其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物的醫藥組成物或劑型中。最後，因此本發明之氧化方法可導致的結果為：於製備式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物期間所形成的式 III 化合物及式 II 化合物的量，係不足以增加在該式 IV 化合物中的式 II 化合物總量至超過所不欲的量，例如超過該式 II 化合物的所欲閾值量。

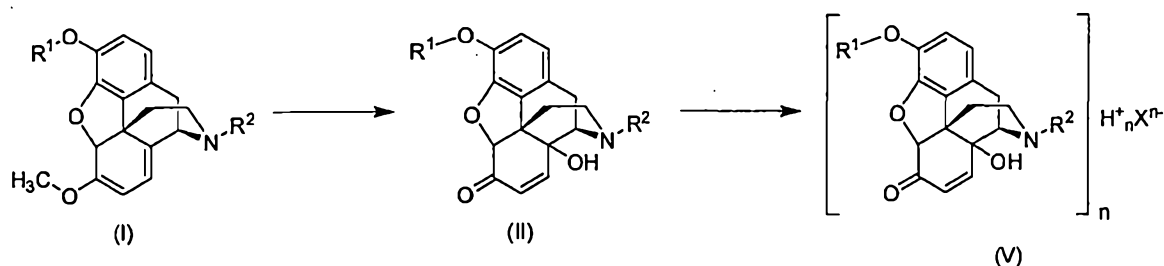
[0097] 隨意地，該式 III 化合物可自該式 V 化合物可自該式 V 化合物分離。

[0098] 在某些實施態樣中，該氧化步驟（a）係在該酸  $H^+_nX^{n-}$  存在於該反應混合物中來部分或完全進行。即，

該酸  $H^+_nX^{n-}$  係於該氧化反應之前或期間、較佳為在該氧化反應之前加入。該酸  $H^+_nX^{n-}$  較佳為於完整氧化反應期間存在於該反應混合物中，即，其於該氧化反應開始之前、或在該氧化反應開始時加入。

[0099] 在本發明之某些實施態樣中，該式 V 化合物可沈澱。

[0100] 該式 V 化合物或其溶劑合物的形成，可經由自該式 I 化合物所形成的鹽；經由在自由鹼態或在鹽或溶劑合物態的式 II 化合物；經由兩者途徑；或經由結合該些路徑的一或兩者與其他熟習本技術領域之人士所已知的反應路徑而發生。藉由示例方式，經由在自由鹼態的式 II 化合物之路徑，係示於下列流程 10 中：



流程10

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^{n-}$ 、及  $n$  係定義如上。

[0101] 流程 10 中所示之路徑的變體為其中至少一部分或所有式 I 和/或式 II 化合物被質子化的路徑。此會在例如酸性反應條件下發生。

[0102] 在本發明之某些實施態樣中，相較於其中未有式 V 化合物形成的方法，在此方法下，該式 V 化合物或其溶劑合物的形成，能有更高體積效率地氧化該式 I 化

合物。

[0103] 在本方法之某些實施態樣中，相較於其中未有式 V 化合物或其溶劑合物形成的方法，該式 V 化合物的形成，導致在產物中有較低的式 III 化合物對式 II 化合物之比率。

[0104] 在本方法之某些實施態樣中，該結果能達成，係由於相較於其中未有式 V 化合物或其溶劑合物形成的氧化反應，該式 V 化合物或其溶劑合物的形成，具有在該氧化反應期間有較少式 III 之 8-羥基化合物形成的效果所致。換言之，該式 V 化合物的形成能改善反應產物的副產物特徵數據。

[0105] 在這些實施態樣中，該氧化反應典型上係在該酸  $H^+_nX^{n-}$  存在下完全或部分進行。

[0106] 此實施態樣的一實例可為式 V 化合物的形成，其中  $n$  係 2，且較佳為其中  $X^{n-}$  係硫酸根。此實施態樣的另一實例可為式 V 化合物的形成，其中  $n$  係 1，且較佳為其中  $X^{n-}$  係三氟乙酸根。此實施態樣的另一實例可為式 V 化合物的形成，其中  $n$  係 3，且較佳為其中  $X^{n-}$  係磷酸根。

[0107] 在本方法之某些實施態樣中，該結果能達成，係因為式 V 或其溶劑合物的形成，具有式 III 化合物可自式 V 化合物或其溶劑合物分離的效果，該分離可例如藉由將式 V 化合物或其溶劑合物自該反應混合物沈澱。此實施態樣的一實例可為式 V 化合物的形成，其中  $X^{n-}$  係硫

酸根。

[0108] 在某些實施態樣中，會發生這些效果的結合，即，該結果的達成，係由於氧化期間較少式 III 化合物形成、及由於該式 III 化合物可自式 V 化合物或其溶劑合物分離這兩者所致。此實施態樣的一實例可為式 V 化合物的形成，其中  $X^{n-}$  係硫酸根。

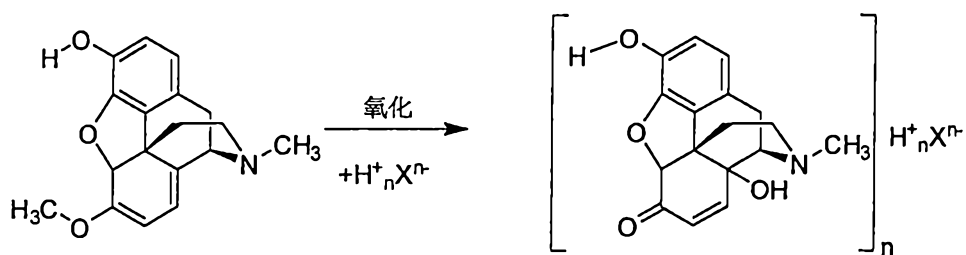
[0109] 較佳的是，相較於未涉及形成式 V 化合物或其溶劑合物的步驟之氧化反應，式 V 化合物或其溶劑合物的形成，減少於該氧化反應期間式 III 之 8-羥基化合物的形成、和/或減少於該氧化產物中存在的式 III 之 8-羥基化合物。該氧化產物中存在的式 III 化合物可藉由沈澱式 V 化合物來減少。相較於未涉及形成式 V 化合物或其溶劑合物的步驟之反應，此可減少在後續反應期間（例如將自式 V 化合物所製成的羥二氫嗎啡酮轉化成羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽期間）式 II 化合物的形成。

[0110] 式 V 化合物或其溶劑合物的形成亦可提供機會以在此階段進行額外步驟，來進一步降低 8-羥基化合物在式 V 化合物或其溶劑合物中的量，藉此減少可能在後續式 V 化合物的轉化期間（例如在轉化成羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽期間）自 8-羥基化合物形成的式 II 化合物之量。這些額外步驟可包含氫化、熱處理、（再）結晶、以較能移除 8-羥基化合物而非式 V 化合物或其溶劑合物的溶劑洗滌式 V 化合物、前述之任何組合。

[0111] 根據本發明用於製備式 V 化合物或其溶劑合

物之方法可藉由在一或多種酸的存在下、以氧化劑氧化式 I 化合物來進行，使式 V 化合物形成。式 III 之 8-羥基化合物或其鹽或溶劑合物可於氧化期間形成為副產物。在製備式 V 化合物或其溶劑合物終止時，可獲得式 V 化合物或其溶劑合物為固體、溶液、或懸浮液。該式 V 化合物或其溶劑合物本身、及其功能作為供本發明之進一步方法（例如用於製備式 IV 類鴉片或其（隨意醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物方法）的起始原料或中間物，為本發明之實施態樣。該式 V 化合物及其溶劑合物將於下文詳述。然而，本發明後續的方法說明若適用時也應適用於式 V 化合物及其溶劑合物本身（例如當式 V 化合物係描述為根據本發明之方法的反應產物）。

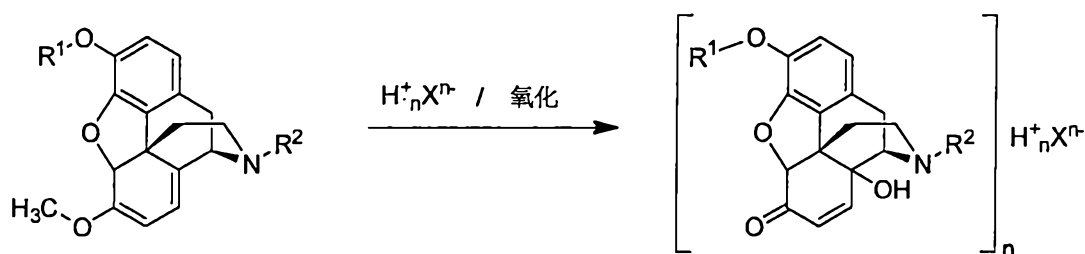
[0112] 在一態樣中，本發明提供用於自東罌粟鹼（為式 I 化合物）製備其為 14-羥基嗎啡酮（為式 II 化合物）之鹽的式 V 化合物或其溶劑合物的方法，所獲得為 14-羥基嗎啡酮之鹽（即式 V 化合物）；及用於進一步將該鹽轉化成式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物的方法，特別是羥二氫嗎啡酮或羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽，或其他藉由一或多種進一步化學反應而得的類鴉片類。根據本發明用於製備該式 V 化合物之方法係繪示於下列流程 11 中：



流程 11

在本方法之某些實施態樣中，該酸  $H^+_nX^{n-}$  係硫酸。

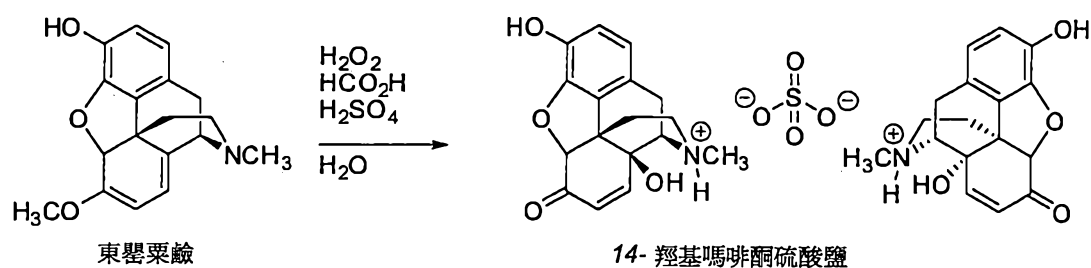
[0113] 用於製備式 V 化合物的方法可以一鍋反應 (one-pot-reaction) 進行，其中步驟 (a) 及 (b) 係同時進行。此種一鍋反應係以流程 12 為代表：



流程 12

在該一鍋反應中，至少一部分的酸  $H^+_nX^{n-}$  典型上係於氧化劑之前加入、或同時與氧化劑加入。在某些實施態樣中，在該一鍋反應中，所有的酸  $H^+_nX^{n-}$  係於氧化劑之前加入、或同時與氧化劑加入。

[0114] 用於形成式 V 化合物、即 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽的示範性一鍋反應，係繪示於流程 13 中：



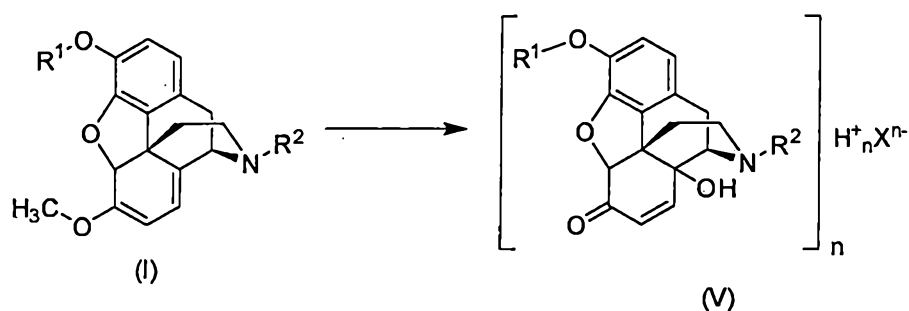
流程 13

[0115] 在繪示於該流程中的氧化反應中，從過氧化氫及甲酸所形成的過氧酸係用作為至少一氧化劑，且硫酸係用作為酸  $H^+X^n-$ 。應注意的是，其未排除至少部分硫酸在過氧化氫存在下亦形成過氧酸，該過氧酸亦可參與該氧化反應。

[0116] 步驟 (a) 及 (b) 的反應條件 (例如溫度、pH、反應劑的相對比例) 將於下列中詳述。在本發明之典型實施態樣中，它們經調整，而使含有式 V 化合物的所得產物不含或含有約 2500 ppm 或更少、2000 ppm 或更少、約 1500 ppm 或更少、約 1000 ppm 或更少、約 500 ppm 或更少、或約 100 ppm 或更少的式 III 之 8-羟基化合物。

## 氧化反應

[0117] 根據本發明之方法的步驟 (a) 之氧化反應係於呈現於流程 14，且導致式 II 結構部份的形成，其又為式 V 化合物 (式 II 化合物係繪示於流程 14 的方括號中) 的一部分：



流程 14

[0118] 步驟 (a) 的氧化反應通常會進行直到至少約 90%、約 92%、約 95%、約 97%、約 98%、約 99%、或約 100% 的式 I 化合物會反應消耗。該化合物仍在反應內的量，可藉由任何習知測定方法來測定，例如藉由 HPLC，像是實例 12 中說明的 HPLC 法。

[0119] 該氧化反應時間可為下列的任何一者：約 1 分鐘至約 36 小時、約 10 分鐘至約 34 小時、約 20 分鐘至約 32 小時、約 30 分鐘至約 30 小時、約 45 分鐘至約 28 小時、約 1 小時至約 24 小時、約 3 小時至約 21 小時、約 5 小時至約 18 小時。在某些實施態樣中，該反應時間係約 30 分鐘、約 1 小時、約 2 小時、約 3 小時、約 4 小時、約 5 小時、約 6 小時、約 7 小時、約 8 小時、約 9 小時、約 10 小時、約 11 小時、約 12 小時、約 13 小時、約 14 小時、約 15 小時、約 16 小時、約 17 小時、約 18 小時、約 19 小時、約 20 小時、約 21 小時、約 22 小時、約 23 小時、或約 24 小時。

[0120] 該反應混合物可維持在下列之溫度：約 0 °C 至約 100 °C、約 10 °C 至約 90 °C、約 15 °C 至約 80 °C、約

20 °C 至約 70 °C、約 20 °C 至約 60 °C、約 20 °C 至約 55 °C、約 20 °C 至約 45 °C、約 20 °C 至約 40 °C、或約 20 °C 至約 35 °C。

[0121] 在某些實施態樣中，例如在連續反應器中進行的反應，該反應混合物可維持在先前文句所列之溫度下，或其可維持的溫度為超過先前文句的一些上限溫度，例如在約 40 °C 至約 95 °C 的溫度下。

[0122] 在某些實施態樣中，該反應混合物係維持在約 20 °C 至約 45 °C、較佳為約 25 °C 至約 40 °C。在某些實施態樣中，該反應混合物更佳係維持在約 25 °C 至約 35 °C 下、再更佳為在約 30 °C 下。在某些特佳實施態樣中，該反應混合物更佳係維持在約 30 °C 至約 38 °C、更佳為約 32 °C 至約 36 °C、再更佳為約 35 °C 的溫度。典型上，當使用這些較佳溫度時，該氧化反應將會約 24 小時或更少小時（例如 16 或 20 小時）後完成。

[0123] 典型上，在步驟（a）期間，該式 I 化合物的氧化係於氧化劑存在下發生。該氧化劑係加入該反應混合物，或其於該反應混合物中原位形成（例如，過氧甲酸可於包含甲酸及過氧化氫的反應混合物中原位形成）。該式 I 化合物接著被氧化成式 V 化合物，其當酸  $H^+_nX^{n-}$  存在時將會形成。

[0124] 該式 I 化合物可以包含式 I 化合物及適合溶劑的溶液或懸浮液中提供至步驟（a）。適合的溶劑可包含或由下列組成：水；醇（例如甲醇、乙醇、正丙醇、異丙

醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、三級丁醇、三級戊醇、2-乙氧基乙醇、1-甲氧基-2-丙醇等等)；芳烴(例如苯、甲苯、二甲苯等等)；醚(例如1,4-二噁烷、四氫呋喃、2-甲基-四氫呋喃、二乙基醚、三級丁基甲基醚等等)；(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷酸類的(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基酯(例如甲酸甲酯、乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯等等)；鹽胺(例如二甲基甲鹽胺、二甲基乙鹽胺、二甲基乙鹽胺、或其他經N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷基取代之(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)烷酸鹽胺)；N-甲基吡咯啉酮；甲鹽基嗎福林；或任何前述之任何混合物。在某些實施態樣中，提供酸給該製程的反應劑(例如88%甲酸水溶液)，或該酸本身可作為溶劑。在某些實施態樣中，該溶劑包含或由下列組成：水、醚、醇、或其組合。在某些實施態樣中，該溶劑包含或由下列組成：甲醇、四氫呋喃、正丙醇、異丙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、三級丁醇、丙酮、乙醇、1-甲氧基-2-丙醇、2-乙氧基乙醇、三級戊醇、或前述中任一者與水的混合物。在某些實施態樣中，該溶劑包含或由下列組成：甲醇、四氫呋喃、正丙醇、異丙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、三級丁醇、丙酮、乙醇、1-甲氧基-2-丙醇、2-乙氧基乙醇、三級戊醇、或前述中任一者與水的混合物。在某些實施態樣中，該溶劑包含或由下列組成：四氫呋喃、異丙醇、甲醇、乙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、三級丁醇、三級戊醇、正丙醇或彼等之任何組合。在某些實施態樣中，該溶劑係水或水與另一溶劑的組合。在某些實施態樣中，該溶劑係異丙醇

或異丙醇與水的組合。在某些實施態樣中，該溶劑係 2-丁醇或 2-丁醇與水的組合。在某些其他實施態樣中，該溶劑不含或實質上不含水（例如，當反應係使用 MCPBA 作為氧化劑在氯仿中進行時）。在某些較佳實施態樣中，該溶劑包含水或由水組成。

[0125] 式 I 化合物對溶劑的比值係經選擇，而使式 I 化合物溶於溶劑，即，使式 I 化合物的懸浮液或較佳為溶液形成。若該氧化劑含有作為溶劑的酸或以作為溶劑的酸產生者（例如甲酸），或若該酸  $H^+_nX^{n-}$  作為溶劑，該酸貢獻該反應混合物中溶劑總量，或為該反應混合物中的唯一溶劑。該式 I 化合物（單位 mmol）對溶劑（單位 mL）的比值可藉由下式定義為體積莫耳濃度：

體積莫耳濃度 = (mmol 的式 I 化合物) / (毫升的溶劑)。

舉例而言，當使用 33.7 mmol 的化合物 I 及 23.6 ml 的水加上甲酸，此形成 1.43 的體積莫耳濃度（33.7/23.6）。在本發明中，該式 I 化合物相對於溶劑的體積莫耳濃度較佳為  $\geq 0.8$ 。在某些實施態樣中，該體積莫耳濃度係 0.8 至 1.8、較佳為 1.2 至 1.7、更佳為 1.2 至 1.6、且再更佳為 1.3 至 1.5。相反地，在 WO 2008/130553 中，體積莫耳濃度為 0.67（（10 mmol 的式 I 化合物）/（15 ml 水加上甲酸））。若該方法產量仍為恆定時，使用的溶劑越少，步驟（a）及（b）的體積效率更高。因此，本發明提供能用較少溶劑的方法，其即可減少環境負荷和/或製造成本。

[0126] 在某些實施態樣中，溶劑包含水或由水組成，例如實例中所述之實施態樣。在該實施態樣中，該式 I 化合物（單位 mmol）對水（單位 ml）的比值較佳為約 1：1 至約 5：1、更佳為約 1.2：1 至約 4：1、更佳為約 1.5：1 至約 3：1、更佳為約 1.6：1 至約 2.4：1、再更佳為約 1.7：1 至約 2.2：1。例如，在較佳實施態樣中，係使用約 1.5 ml 至約 2.0 ml、較佳為約 1.6 至約 1.9 ml 的水/g 的東罌粟鹼。此計算不考慮用於該氧化反應中的該酸或其他反應劑中之一者所含的水（特定言之，過氧化氫）。

[0127] 在該氧化反應起始前（例如藉由加入或產生氧化劑），該式 I 化合物可以任何該反應混合物的百分比存在其中。在某些實施態樣中，其存在起始量係約該全部反應混合物的 1%至約 60%、約 5%至約 50%、約 10%至約 40%、約 15%至約 35%、約 20 至約 33%、或約 20%至約 30%（重量%）。在某些較佳實施態樣中，該式 I 化合物包含約 20 至約 33%的該反應混合物（重量計）。在某些較佳實施態樣中，該式 I 化合物包含約 20%至約 30%的該反應混合物（重量計）。隨該反應進行，式 I 化合物的濃度降低且最後可能達到 0%。

[0128] 該氧化劑可為過氧酸、過氧化物（其涵蓋過氧化氫及過氧化物鹽類）、過碘烷類（periodinanes）、單態氧、及前述之任何組合。舉例而言，氧化劑可為過氧化氫、過一硫酸氫鉀（例如 OXONE<sup>®</sup>）、過氧甲酸、過氧乙酸（AcOOH）、過硫酸、間氯過氧苯甲酸

( MCPBA )、三氟過乙酸、單態氧、亞碘醯苯、 $K_2O_2$ 、 $Na_2O_2$ 、 $Li_2O_2$ 、 $Cs_2O_2$ 、 $Cs_2O_2$ 、 $K_2SO_5$ 、 $NaSO_5$ 、或前述任何二或多者的適當混合物。該氧化劑可在該反應混合物中原位產生（例如自過氧化氫及酸產生的過氧甲酸）、或其可外加至該反應混合物（例如 MCPBA）。

[0129] 在某些實施態樣中，該氧化劑係過氧酸。該過氧酸可於該反應混合物中自過氧化氫及酸、或自導致形成過氧酸的反應劑另一組合來原位產生（例如自過氧化物鹽及酸）、或其可加至該反應混合物（例如 MCPBA、或異位產生過氧酸，即在其加至該反應混合物前與該反應混合物分開）。若該過氧酸係原位產生，該過氧化物可在該酸之後加入、和/或在反應混合物 pH 小於 7 時加入。

[0130] 在某些實施態樣中，該過氧酸可為過氧甲酸、過氧乙酸、MCPBA、過一硫酸氫鉀（其含有一個過氧酸基團）、三氟過乙酸、過硫酸、或其任何二或多者之組合。當該過氧酸係原位產生時，該對應的起始酸係甲酸、乙酸、3-氯苯酸、一硫酸鉀、三氟乙酸、硫酸、或前述任何二或多者的混合物。

[0131] 在某些實施態樣中，該過氧酸包含或為過氧甲酸。當該過氧甲酸係原位或異位產生時，在一實施態樣中其係產自甲酸及過氧化氫。

[0132] 在某些實施態樣中，該過氧酸包含或係過氧甲酸及過硫酸的組合。當該組合係原位或異位產生時，在一實施態樣中，其係產自甲酸、硫酸及過氧化氫。

[0133] 在某些實施態樣中，該氧化劑為或產生自過氧化氫（例如以 5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、或 70%水溶液加至該反應混合物中）。在某些實施態樣中，係將 35%的過氧化氫水溶液加至該反應混合物。在某些實施態樣中，在該反應開始時，過氧化氫可包含約 8-10%的該反應混合物（體積%），且隨著該氧化反應發生，過氧化氫的濃度降低，且可甚至達到 0%。

[0134] 一般而言，該氧化劑，例如自酸及過氧化氫所產生之過氧酸，係每莫耳式 I 化合物係存在約 0.8 至約 5 莫耳。在某些實施態樣中，每 1 莫耳的該式 I 化合物係使用約 1 至約 2 莫耳的該氧化劑。在某些實施態樣中，每莫耳的該式 I 化合物係使用約 1、約 1.1、約 1.2、約 1.3、約 1.4、約 1.5、約 1.6、約 1.8、或約 1.9 莫耳的氧化劑。在某些實施態樣中，每莫耳的該式 I 化合物係使用約 1 至約 1.6 莫耳的該氧化劑。在某些實施態樣中，每莫耳的該式 I 化合物係使用約 1 至約 1.4 莫耳的該氧化劑。在某些實施態樣中，每莫耳的該式 I 化合物係使用約 1.2 至約 1.4 莫耳的該氧化劑。在某些實施態樣中，每莫耳的該式 I 化合物係使用約 1.2 至約 1.3 莫耳（例如 1.25 莫耳當量）的該氧化劑。在某些實施態樣中，每莫耳的該式 I 化合物係使用約 1 至約 1.25 莫耳的該氧化劑。在某些實施態樣中，每莫耳的該式 I 化合物係使用約 1.05 至約 1.15 莫耳（例如 1.05 莫耳當量）的氧化劑。在過氧酸係原位產生的實施態樣中，該含有過氧基團（例如過氧化

氫) 的起始組分的莫耳量，視為代表在該反應混合物中所獲得的過氧酸的莫耳量。

[0135] 在這些實施態樣中，其中該氧化劑係自該反應混合物中的過氧化氫及酸所原位產生之過氧酸，較佳為每莫耳的該式 I 化合物使用約 1 至約 1.6 莫耳的過氧化氫。在某些實施態樣中，每莫耳的該式 I 化合物係使用約 1 至約 1.5 莫耳的過氧化氫。在某些實施態樣中，每莫耳的該式 I 化合物係使用約 1.2 至約 1.4 莫耳的過氧化氫。在某些實施態樣中，每莫耳的該式 I 化合物係使用約 1.2 至約 1.3 莫耳（例如 1.25 莫耳當量）的該氧化劑。在某些實施態樣中，每莫耳的該式 I 化合物係使用約 1 至約 1.25 莫耳的過氧化氫。在某些實施態樣中，每莫耳的該式 I 化合物係使用約 1.05 至約 1.15 莫耳（例如 1.05 莫耳當量）的過氧化氫。

[0136] 在較佳實施態樣中，每莫耳的該式 I 化合物係使用約 1 至約 1.5 莫耳的氧化劑，且較佳的是、特別是約 24 小時或更少之內達到完全轉化的例子，係每莫耳的該式 I 化合物使用約 1.2 至約 1.5 莫耳或約 1.2 至約 1.4 莫耳的氧化劑。這意指在該較佳實施態樣中，當該氧化劑係自在該反應混合物中的過氧化氫及酸經原位產生之過氧酸，使用約 1 至約 1.5 莫耳的過氧化氫/莫耳的式 I 化合物，且較佳為使用約 1.2 至約 1.4 莫耳的過氧化氫/莫耳的式 I 化合物。在較佳實施態樣的特別態樣中，每莫耳的該式 I 化合物係使用約 1.2 至約 1.3 莫耳（例如將 1.25 莫

耳)的過氧化氫。在該較佳實施態樣中，該式 I 化合物在本發明的一態樣中係東罌粟鹼。

[0137] 在這些實施態樣中，其中該氧化劑係自該反應混合物中的過氧化氫及酸所原位產生之過氧酸，用於產生該過氧酸的酸較佳為或包含甲酸。此也涵蓋其中該過氧酸係自甲酸及硫酸的組合而產生的方法。

[0138] 用於原位產生過氧酸的酸之莫耳量可少於、等於、或超過式 I 化合物的莫耳量。在某些實施態樣中，可使用超過該式 I 化合物之量的酸。在某些實施態樣中，該酸的用量超過用以產生該過氧酸的過氧化物（例如過氧化氫）之量。在某些實施態樣中，用於產生該過氧酸的該酸（例如甲酸）之量係每莫耳當量的該式 I 化合物為約 0.5 至約 14 莫耳當量，較佳為每莫耳當量的該式 I 化合物為約 1 至約 12 莫耳當量、更佳為約 1 至約 7 莫耳當量、更佳為約 1.5 至約 6 莫耳當量、更佳為約 2 至約 5 莫耳當量、更佳為約 2.5 至約 4.5 莫耳當量、再更佳為約 2.5 至 4 莫耳當量。

[0139] 在本發明的特定態樣中，用於原位產生該過氧酸的酸之莫耳量係每莫耳當量的該式 I 化合物為約 2.5 至約 4.5 當量，且該过氧化物的莫耳量係每莫耳的該式 I 化合物為約 1 至約 1.5 莫耳、較佳為約 1.2 至約 1.4 莫耳、更佳為約 1.2 至約 1.3 莫耳。在該態樣中，該酸較佳為甲酸，且該過氧化物較佳為過氧化氫。

[0140] 當酸用於供原位產生該氧化劑時，可於涵蓋

步驟 (a) 及 (b) 的方法期間使用兩種酸：第一酸（其用於原位產生至少一部分於步驟 (a)），以及第二酸（其為步驟 (b) 的酸  $H^+_nX^{n-}$ ，其在某些實施態樣中，亦可原位產生一部分過氧酸於步驟 (a) 中）。該第二酸可於加入第一酸之前、同時、或之後加入。在某些實施態樣中，該酸係經預混，且該預混物係加至該溶液或懸浮液。在某些實施態樣中，該第一酸及該第二酸可各獨立一次加入或分批加入。在某些實施態樣中，該第一酸係甲酸，且該第二酸係硫酸。

[0141] 步驟 (b) 的酸  $H^+_nX^{n-}$  可為酸  $H^+_nX^{n-}$  加入或可在該反應混合物中自含陰離子  $X^{n-}$  的鹽原位產生。

[0142] 該酸  $H^+_nX^{n-}$  可為步驟 (a) 的氧化反應之前、期間或之後、或這些時間點的任何組合來加入（或原位產生）。其可一次加入、分數批加入或於某段時間連續加入。其可在相對於氧化反應在數個時間點或在數個時間點期間加入，例如在氧化之前、期間和之後，或氧化反應之前和期間。若其在該氧化反應之前和/或期間加入（或產生），該包含步驟 (a) 及 (b) 的方法係以一鍋反應形式來進行。該一鍋反應可最具成本、時間和/或體積效率，且也因此為較佳者。特別較佳者為其中該酸  $H^+_nX^{n-}$  於步驟 (a) 的氧化反應之前加至（或產生於）該反應混合物中的方法。

[0143] 在某些實施態樣中，一部分或所有的酸  $H^+_nX^{n-}$  係於某些或實質上所有的式 I 化合物已被氧化之後

加入。在某些實施態樣中， $H^+_nX^{n-}$ 係在實質上所有該式 I 化合物已耗完之後加入，惟在這些實施態樣中該酸  $H^+_nX^{n-}$  不為鹽酸，較佳的是在這些實施態樣中惟該酸  $H^+_nX^{n-}$  不為甲磺酸、硫酸、磷酸、或鹽酸。

[0144] 在某些實施態樣中，本方法的步驟 (b) 係藉由將  $H^+_nX^{n-}$  (例如  $H_2SO_4$ ) 加至該反應混合物來進行。

[0145]  $H^+_nX^{n-}$  可為任何含有本文所定義的陰離子  $X^{n-}$  的酸。舉例而言，其可為  $HCl$ 、 $H_2SO_4$  或其單鹽、甲磺酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、 $H_3PO_4$  或其單鹽或二鹽中之一、草酸、過氯酸、或彼等之任何混合物。在某些實施態樣中，其可為  $HCl$ 、 $H_2SO_4$ 、甲磺酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、或其混合物。在某些實施態樣中，其為  $H_2SO_4$ 、甲磺酸、或三氟乙酸、或其混合物。在某些實施態樣中，其為三氟乙酸。在某些實施態樣中，其為  $H_2SO_4$ 。在某些實施態樣中，其為甲磺酸。

[0146] 若  $n$  為 2 或 3， $H^+_nX^{n-}$  在某些實施態樣中可為經聚合物支撐。

[0147]  $H^+_nX^{n-}$  在步驟 (b) 中存在的莫耳量可與步驟 (a) 為相同或相異於提供於步驟 (a) 的式 I 化合物之莫耳量。舉例而言，在實施態樣中，其中  $n$  為 2，加至步驟 (b) 的該鹽或酸，例如  $H_2SO_4$  或其鹽，可為每莫耳當量的式 I 化合物約 0.1 至約 1.5 莫耳當量、較佳為約 0.1 至約 1.2 莫耳當量、更佳為約 0.1 至約 1 莫耳當量、再更佳為約 0.25 至約 0.75 莫耳當量、再更佳為約 0.4 至約 0.6

莫耳當量、再更佳為約 0.45 至約 0.55 莫耳當量或約 0.5 至約 0.6 莫耳當量的量加入。在某些實施態樣中，其中  $n$  為 2，加至步驟 (b) 的該鹽或酸，例如  $H_2SO_4$  或其鹽，係以每莫耳當量的式 I 化合物約 0.5 至約 0.6 當量、例如約 0.51 至約 0.55 莫耳當量的量加入。

[0148] 在某些實施態樣中，在步驟 (b) 中由  $H^+_nX^{n-}$  提供的  $H^+$  之量為相較於該式 I 化合物係些微莫耳過量。在某些實施態樣中，存在於步驟 (b) 中的  $H^+_nX^{n-}$  莫耳量係在每一莫耳當量的式 I 化合物約  $1/n + 10\%$  至約  $1/n + 20\%$  莫耳當量的範圍。

[0149] 在某些實施態樣中，該酸  $H^+_nX^{n-}$  係於涵蓋步驟 (a) 及 (b) 的方法期間唯一使用的酸。在那些實施態樣中，當過氧酸係用作為氧化劑時，該酸  $H^+_nX^{n-}$  可形成過氧酸將被用於產生該過氧酸。

[0150] 在某些其他實施態樣中，將一或多種額外酸加至該反應混合物在那些實施態樣中，當過氧酸係用作為氧化劑時，會有使用不同於酸  $H^+_nX^{n-}$  的酸來產生該過氧酸。此酸係接著為額外酸。在其他實施態樣中，除了該酸  $H^+_nX^{n-}$  及用於產生過氧酸的酸之外，可進一步將額外的酸加至該反應混合物。此進一步的酸可為任何其餘選自在本說明書中界定的酸  $H^+_nX^{n-}$  且作為用於產生過氧酸的酸，或任何該等其餘的酸。

[0151] 用於本方法的步驟 (a) 及 (b) 期間的酸總量是重要的，這是因為其可影響式 V 化合物在本方法期間

是否會自反應混合物沈澱。它也決定了鹼量，若中和該反應混合物係所欲者，於反應完成後將需要該鹼。酸的總量包括該酸  $H^+_nX^{n-}$  以及（若存在時）用於產生過氧酸的酸、和任何在步驟（a）及（b）期間進一步加至該反應混合物的酸。該酸的總量範圍可介於每莫耳當量的式 I 化合物為約 0.6 至約 14.0 莫耳當量的總酸。

[0152] 在某些實施態樣中，每莫耳當量的該式 I 化合物係使用約 1 至約 12 莫耳的總酸。在某些實施態樣中，每莫耳當量的該式 I 化合物係使用約 1 至約 10、約 1 至約 8、約 1 至約 7、約 1 至約 6.5、約 1 至約 6、約 1 至約 5.5、約 1 至約 5、約 1 至約 4.5、約 1 至約 4、約 1 至約 3.5、或約 1.5 至約 3.5 莫耳當量的總酸。

[0153] 在某些實施態樣中，每莫耳當量的該式 I 化合物係使用約 1 至約 8 莫耳當量，較佳為約 1 至約 5 莫耳當量、更佳為約 1.5 至約 4.5 莫耳當量、再更佳為約 3 至約 4 莫耳當量的總酸。

[0154] 在某些實施態樣中，每莫耳當量的該式 I 化合物係使用約 1.2 至約 4.5 莫耳當量的總酸。

[0155] 在某些實施態樣中，每莫耳當量的該式 I 化合物係使用約 2.5 至約 5.5 莫耳當量、較佳為約 3 至約 5 莫耳當量的總酸。

[0156] 在某些實施態樣中，當使用酸  $H^+_nX^{n-}$  及用於產生該過氧酸的酸（不同於  $H^+_nX^{n-}$ ），該酸  $H^+_nX^{n-}$  與用於產生該過氧酸的酸之莫耳比（例如硫酸對甲酸）為約 1：

20 至約 1 : 0.5、約 1 : 17 至約 1 : 1、約 1 : 15 至約 1 : 1、約 1 : 14 至約 1 : 1、約 1 : 12 至約 1 : 1、約 1 : 10 至約 1 : 1、約 1 : 9 至約 1 : 2、約 1 : 8 至約 1 : 3、約 1 : 7 至約 1 : 3、約 1 : 7 至約 1 : 5，或介於這些範圍內的數值。在某些實施態樣中，該酸  $H^+_nX^{n-}$  與用於產生該過氧酸的該酸之莫耳比為約 1 : 9 至約 1 : 4，較佳為約 1 : 7.5 至約 1 : 4、更佳為約 1 : 7 至約 1 : 5，或介於這些範圍內的數值。

[0157] 在某些實施態樣中，每莫耳當量的該式 I 化合物係使用約 2.5 至約 4.5 莫耳當量的用於產生過氧酸的酸，以及約 0.1 至約 1.5、約 0.1 至約 1、約 0.2 至約 0.9、約 0.25 至約 0.75、約 0.4 至約 0.6、或約 0.5 至約 0.6 莫耳當量的用於產生過氧酸的該酸  $H^+_nX^{n-}$ 。在該實施態樣中，該第一酸可為甲酸，且該第二酸可為硫酸。

[0158] 在某些實施態樣中，每莫耳當量的該式 I 化合物係使用約 0.5 至約 4 莫耳當量的用於產生過氧酸的酸，以及約 0.1 至約 1.5、約 0.1 至約 1、約 0.2 至約 0.9、約 0.25 至約 0.75、約 0.4 至約 0.6、或約 0.5 至約 0.6 莫耳當量的用於產生過氧酸的該酸  $H^+_nX^{n-}$ 。在該實施態樣中，該第一酸可為甲酸，且該第二酸可為硫酸。

[0159] 在某些實施態樣中，每莫耳當量的該式 I 化合物係使用約 0.5 至約 3.5 莫耳當量的用於產生過氧酸的酸，以及約 0.1 至約 1.5、約 0.1 至約 1、約 0.2 至約 0.9、約 0.25 至約 0.75、約 0.4 至約 0.6、或約 0.5 至約

0.6 莫耳當量的用於產生過氧酸的該酸  $H^+_nX^{n-}$ 。在該實施態樣中，該第一酸可為甲酸，且該第二酸可為硫酸。

[0160] 在某些實施態樣中，每莫耳當量的該式 I 化合物係使用約 1 至約 3 莫耳當量的用於產生過氧酸的酸，以及約 0.4 至約 0.6、或約 0.5 至約 0.6 莫耳當量的用於產生過氧酸的該酸  $H^+_nX^{n-}$ 。在該實施態樣中，該第一酸可為甲酸，且該第二酸可為硫酸。

[0161] 在使用甲酸及硫酸之較佳的實施態樣中，係藉由每莫耳當量的該式 I 化合物存在約 12 莫耳當量或更少、約 10 莫耳當量或更少、約 8 莫耳當量或更少、約 7 莫耳當量或更少、約 6 莫耳當量或更少、約 5 莫耳當量或更少、約 4 莫耳當量或更少、約 3 莫耳當量或更少、約 2 莫耳當量或更少或約 1 莫耳當量或更少（例如 1.05 莫耳當量）之該酸而氧化該式 I 化合物，其中約 0.1 至約 1.5 莫耳當量的總酸來自該酸  $H^+_nX^{n-}$ 。在一具體實施態樣中，該式 I 化合物係藉由將每莫耳當量的該式 I 化合物暴露於 (i) 約 1.0 至約 1.6、較佳為約 1.2 至約 1.4 莫耳當量的過氧化氫、(ii) 約 0.3 至約 9、約 0.5 至約 8、約 0.5 至約 4.5、或約 2.5 至約 4.5 莫耳當量的用於生該過氧酸的該酸、及 (iii) 約 0.1 至約 1.5、約 0.25 至約 0.9、或約 0.4 至約 0.6 莫耳當量的該酸  $H^+_nX^n$  而氧化為該式 V 化合物。在某些實施態樣中，每莫耳當量的該式 I 化合物係使用約 2.5 至約 4 莫耳當量的產生該過氧酸的該酸。在某些實施態樣中，每莫耳當量的該式 I 化合物係使用約 0.4 至約

0.6 莫耳當量的該酸  $H^+_nX^{n-}$ ，及約 2.5 至約 4 莫耳當量之產生該過氧酸的該酸。在某些實施態樣中，每莫耳當量的該式 I 化合物係使用約 0.4 至約 0.6 莫耳當量的該酸  $H^+_nX^{n-}$ ，及約 1 至約 3 莫耳當量之產生該過氧酸的該酸。在某些實施態樣中，每莫耳當量的該式 I 化合物係使用約 0.5 至約 0.6 莫耳當量的該酸  $H^+_nX^{n-}$ ，及約 2.5 至約 4.5 莫耳當量之產生該過氧酸的該酸。在某些實施態樣中，在這些條件下進行氧化，可改進該反應的容積效率，並可減少氧化反應期間生成的副產物的量。

[0162] 在某些實施態樣中，在加入該酸或用於產生該過氧酸之該過氧化物之前或同時加入一部分或全部的  $H^+_nX^{n-}$ （例如  $H_2SO_4$ ）。

[0163] 在某些實施態樣中，在加入用於產生該過氧酸之該酸（例如甲酸）加入之後，才加入  $H^+_nX^{n-}$ （例如  $H_2SO_4$ ）。在某些實施態樣中，該反應混合物可能已經含有甲酸，接著再加入硫酸。

[0164] 在較佳實施態樣中，該式 v 化合物自該反應混合物沈澱，可能是因為  $H^+_nX^{n-}$ （例如  $H_2SO_4$ ）的存在而引起該式 v 化合物的沈澱或是氧化反應期間之其溶劑合物，或因為除了存在上述物質，藉由其他手段而啟動或促進該沈澱，例如藉由調整該溶液的溫度，和/或添加合適的抗溶劑至該溶液，如下文詳述。在某些實施態樣中，藉由添加合適的抗溶劑來達成沈澱。在某些實施態樣中，藉由降低溫度至低於氧化反應的反應溫度來達成沈澱。在此

反應階段的反應混合物 pH 通常為酸性（例如 pH 約小於 2）。因此，無法預料在反應混合物中存在  $H^+ \cdot X^n^-$  下，式 V 化合物或其溶劑合物之沈澱是否可能發生。

[0165] 該反應步驟（a）和（b）通常在溶劑中進行。該溶劑的量與體積莫耳濃度有關。

[0166] 在某些實施態樣中，氧化劑為或含有，例如，自過氧化氫和甲酸生成的過氧甲酸，且溶劑是水，且溶劑係水、醇、兩種或更多種醇的混合物，或醇與水的混合物。該溶劑可為甲醇或甲醇和水的混合物。該溶劑可為異丙醇或異丙醇和水的混合物。該溶劑可為水。

[0167] 在某些實施態樣中，氧化劑為或含有過氧甲酸及例如，自過氧化氫和甲酸及硫酸生成的過氧甲酸，且溶劑係水、醇、兩種或更多種醇的混合物，或醇與水的混合物。該溶劑可為甲醇或甲醇和水的混合物。該溶劑可為異丙醇或異丙醇和水的混合物。該溶劑可為水。

[0168] 在某些實施態樣中，氧化劑係或含有過氧乙酸，且溶劑係水、醇、兩種或更多種醇的混合物，或醇與水的混合物。

[0169] 某些實施態樣中，該方法係用於自東罌粟鹼（為式 I 化合物）製備 14-羥基嗎啡酮（為式 II 化合物），且步驟（a）係以自酸及過氧化氫所產生之氧化劑進行。在某些實施態樣中，存在於反應混合物中的總酸量為每莫耳當量的東罌粟鹼約 12 莫耳當量或更少、約 10 莫耳當量或更少、約 8 莫耳當量或更少、約 7 莫耳當量或

更少、約 6 莫耳當量或更少、約 5 莫耳當量或更少、約 4 莫耳當量或更少、約 3 莫耳當量或更少、約 2 莫耳當量或更少、或約 1 莫耳當量（例如 1.05 莫耳當量）或更少。在一個具體實施態樣中，藉由暴露每莫耳當量的東罌粟鹼於自約 1.0 至約 1.6、較佳為約 1.2 至 1.4 莫耳當量的過氧化氫、約 0.3 至約 9 莫耳當量、約 0.5 至約 8 莫耳當量、或約 2.5 至約 4.5 莫耳當量的甲酸，及約 0.4 至約 0.6 莫耳當量的硫酸，將東罌粟鹼氧化成式 V 的 14-羥基嗎啡酮部分或其溶劑合物。在某些實施態樣中，每莫耳當量的東罌粟鹼係使用約 0.5 至 5 莫耳當量的甲酸。在某些實施態樣中，每莫耳當量的東罌粟鹼係使用約 2.5 至 4.5 莫耳當量的甲酸。在某些實施態樣中，每莫耳當量的東罌粟鹼係使用約 2.5 至 4 莫耳當量的甲酸。

[0170] 在某些實施態樣中，該方法係用於自東罌粟鹼（為式 I 化合物）製備 14-羥基嗎啡酮（為式 II 化合物），且藉由以下方法進行：（i）形成含有東罌粟鹼的溶液或懸浮液，且每莫耳當量的東罌粟鹼約 1.5 至約 4 莫耳當量的第一酸（例如甲酸）（ii）將每莫耳當量的東罌粟鹼約 0.4 至約 0.6 莫耳當量的該酸  $H^+_nX^{n-}$ （例如硫酸）加至溶液或懸浮液，（iii）將約 1 至 1.6 莫耳當量的過氧化氫加至從（ii）該得到的溶液或懸浮液，以及（iv）從溶液或懸浮液沈澱出式 V 的 14-羥基嗎啡酮鹽（例如藉由調整溶液的溫度和/或將適當的抗溶劑加至溶液，如下文詳述）。在某些實施態樣中，藉由添加合適的抗溶劑來達

成沈澱。在某些實施態樣中，藉由降低溫度至低於氧化反應的反應溫度來達成沈澱。

[0171] 在某些實施態樣中，該方法係用於自東罌粟鹼（為式 I 化合物）製備 14-羥基嗎啡酮（為式 II 化合物），且藉由以下方法進行：（i）形成含有東罌粟鹼的溶液或懸浮液，且每莫耳當量的東罌粟鹼約 2.5 至約 4.5 莫耳當量的第一酸（例如甲酸）（ii）將每莫耳當量的東罌粟鹼約 0.5 至約 0.6 莫耳當量的該酸  $H^+_nX^{n-}$ （例如硫酸）加至溶液或懸浮液，（iii）將約 1.0 至 1.4 莫耳當量、較佳為約 1.2 至約 1.4 莫耳當量、且更佳為約 1.2 至 1.3 莫耳當量過氧化氫加至從（ii）該得到的溶液或懸浮液，以及（iv）從溶液或懸浮液沈澱出式 V 的 14-羥基嗎啡酮鹽（例如藉由調整溶液的溫度和/或將適當的抗溶劑加至溶液，如下文詳述）。在某些實施態樣中，藉由添加合適的抗溶劑來達成沈澱。在某些實施態樣中，藉由降低溫度至低於氧化反應的反應溫度來達成沈澱。

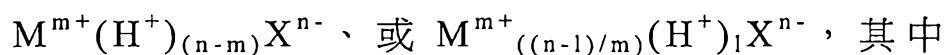
[0172] 在某些實施態樣中，在含有式 V 化合物的反應產物中的式 III 化合物的量，小於約 2500 ppm、小於約 2000 ppm、小於約 1500 ppm、小於大約 1000 ppm、小於約 500 ppm、小於約 100 ppm、小於約 50 ppm、小於約 10 ppm、小於約 5 ppm 的，或小於約 1 ppm 的式 V 化合物。在某些實施態樣中，在含有式 V 化合物的反應產物中的式 III 化合物的量，為第 III 節中描述的量。在某些實施態樣中，反應產物不含式 III 化合物。

[0173] 在某些實施態樣中，東罌粟鹼被氧化成 14-羥基嗎啡酮，其中該反應混合物包含一種以上的酸（例如兩種酸），且每莫耳當量的東罌粟鹼包含少於約 14 莫耳的總酸當量（例如每莫耳當量的東罌粟鹼約 0.5 至約 11、約 1 至約 10.5、約 1.5 至約 5、或約 3 至約 5 莫耳當量的酸）。

[0174] 在某些實施態樣中，東罌粟鹼被氧化成 14-羥基嗎啡酮，其中該反應混合物包含一種以上的酸（例如兩種酸），且每莫耳當量的東罌粟鹼包含少於約 8 莫耳的總酸當量（例如每莫耳當量的東罌粟鹼約 0.5 至約 7、約 1 至約 5、約 1.2 至約 4.5、約 2.5 至約 4.5 或約 3 至約 4 莫耳當量的酸）。

[0175] 在某些實施態樣中，東罌粟鹼在含有甲酸和硫酸的混合物中被氧化成 14-羥基嗎啡酮，該混合物含有每莫耳當量東罌粟鹼不超過 4 莫耳當量的總酸（例如，每莫耳當量的東罌粟鹼約 0.5 至約 11、約 1 至約 10.5、約 1.5 至約 5，或約 3 至約 5 莫耳當量的酸）。

[0176] 除了將  $H^+_nX^{n-}$  加至該反應混合物，還有其他方式可進行步驟（b）。在步驟（b）的過程中，可藉由加入含有  $X^{n-}$  的鹽而生成  $H^+_nX^{n-}$ 。該鹽可具有該式



$M^{m+}$  為一價或多價金屬陽離子；

$m$  和  $n$  是相互獨立、從 1、2 及 3 中選擇出的整數，前提是  $m \leq n$ ；以及

1 為從 0、1 及 2 中選擇出的整數，其前提為  $1 < n$ 。

[0177] 該金屬陽離子可為鹼金屬陽離子、鹼土金屬陽離子或 III 族陽離子。示範性的陽離子為  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 。示範性的鹽為  $\text{NaHSO}_4$ 、 $\text{KHSO}_4$ 、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{K}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、 $\text{Na}_3\text{PO}_4$ 、 $\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、 $\text{K}_2\text{HPO}_4$ 、 $\text{K}_3\text{PO}_4$ 。

[0178] 作為在步驟 (b) 中加入  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$  的另一種選擇，可以藉由將路易斯酸而非該酸  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$  加至反應混合物以進行步驟 (b)。此路易斯酸可為氯化鋁 ( $\text{AlCl}_3$ )、溴化鋁 ( $\text{AlBr}_3$ )、三氟化硼 ( $\text{BF}_3$ )、三氟化硼二乙醚 ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ )、氯化鐵 (III) ( $\text{FeCl}_3$ ) 等等。

[0179] 可以在任何合適的反應容器中製備該氧化反應。在某些實施態樣中，該反應器是流動反應器。在某些其他實施態樣中，該反應器不是流動反應器。在某些實施態樣中，該反應器是連續式流動反應器。在某些其他實施態樣中，該反應器不是連續式流動反應器。

## 式 V 化合物的沈澱和/或分離

[0180] 根據本發明之式 V 化合物或其溶劑合物，經過包含步驟 (a) 及 (b) 的方法後，可獲得式 V 化合物或其溶劑合物為固體、溶液、或懸浮液。在某些較佳的實施態樣中，在該式 V 化合物或其溶劑合物不溶於反應混合物的條件下進行該方法。在這些實施態樣中，該方法可包含從該反應混合物沈澱該式 V 化合物或其溶劑合物的額外的

步驟 (c)。

[0181] 如定義一節中所述，除非另有指出，“沈澱”包括“結晶”。

[0182] 因為該反應混合物的酸性 pH，該式 V 化合物或其溶劑合物的沈澱被認為是令人驚訝的。

[0183] 一旦  $H^+_nX^{n-}$  存在於反應混合物中就開始沈澱（例如，添加酸  $H^+_nX^{n-}$  後），或是稍後才開始。換言之，其可該氧化反應期間和/或之後發生。

[0184] 該反應混合物中存在該酸  $H^+_nX^{n-}$ ，可引起式 V 化合物或其溶劑合物的沈澱物。可藉由在步驟 (b) 期間，將額外量的酸  $H^+_nX^{n-}$  或含有  $X^{n-}$  的鹽加至反應混合物以促進反應。

[0185] 在某些實施態樣中，式 V 化合物或其溶劑合物的沈澱可能需要冷卻該反應混合物和/或加入抗溶劑。

[0186] 在某些實施態樣中，其中來自該反應混合物的該式 V 化合物或其溶劑合物沈澱物，該酸  $H^+_nX^{n-}$  係  $H_2SO_4$  或其單鹽、甲磺酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、 $H_3PO_4$  或其單鹽或二鹽中之一者、草酸、過氯酸、或其任何混合物。在某些實施態樣中，其可為  $H_2SO_4$ 、甲磺酸、對甲苯磺酸、三氟乙酸、或其混合物。在某些實施態樣中，其為  $H_2SO_4$ 、甲磺酸、或三氟乙酸、或其混合物。在某些實施態樣中，其為三氟乙酸。在某些實施態樣中，其為  $H_2SO_4$ 。在某些實施態樣中，其為甲磺酸。

[0187] 該式 V 化合物或其溶劑合物一旦沈澱，可被

分離（即自該反應混合物分離），或其可被轉化而不需預先分離進一步化合物，例如式 IV 化合物或或其鹽或溶劑化合物。

[0188] 一旦經沈澱及分離，該含有式 V 化合物的沈澱物可隨意予以一或多個另外步驟處理，以降低任何殘餘其中的式 III 化合物量（例如（再）結晶或熱處理），其說明於後續一節。

[0189] 式 V 化合物的沈澱可受下列影響：陰離子  $X^{n-}$  對該式 I 化合物的莫耳比（參見上文）；於該氧化反應期間總酸的存在量（相較於式 I 化合物的莫耳當量）；該氧化反應之前、期間或之後的溫度；存在於反應混合物中的溶劑種類及含量（例如水）；加至反應混合物的抗溶劑之存在；在製程方法期間將反應物加至該反應混合物的速率；或任何前述的組合。

[0190] 在某些實施態樣中，式 V 化合物或其溶劑化合物的沈澱係藉由下列一或多者起始和/或增強：

（i）將該反應混合物的溫度調整（例如降低）至沈澱溫度；

（ii）加入抗溶劑；

（iii）加入晶種；

（iv）降低 pH；

（v）改變該反應混合物的離子強度（例如藉由加入鹽）；

（vi）濃縮該反應混合物；

(vii) 減少或停止攪動該反應混合物；

或任何其他用於開始或增強沈澱或結晶的習知方法。

[0191] 當該溫度被調整至該沈澱溫度，這意指藉由調整反應混合物的溫度至或超過該化合物沈澱的溫度物（“沈澱溫度”），使該式 V 化合物或其溶劑合物的沈澱起始和/或增強。藉由在沈澱溫度下進行該反應，或是藉由在反應期間或反應完成後降低反應混合物的溫度而調整該溫度。

[0192] 在某些實施態樣中，該反應混合物係經調整至 $\leq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的溫度以開始沈澱，即沈澱溫度係 $\leq 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。在某些實施態樣中，沈澱係在約 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $17\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $19\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $21\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $27\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $29\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $31\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $33\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、約 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、或約 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的沈澱溫度下啟動。

[0193] 在某些實施態樣中，該沈澱溫度係在約 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至約 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、較佳為約 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至約 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、更佳為約 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至約 $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、更佳為約 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至約 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、再更佳為約 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至約 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之範圍。

[0194] 在某些實施態樣中，該沈澱溫度係在約 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至約 $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、較佳為約 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至約 $18\text{ }^{\circ}\text{C}$ 、更佳為約 $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至約 $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之範圍。

[0195] 在某些實施態樣中，該沈澱溫度係在約 $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至約 $18\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之範圍；或約 $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 至約 $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ 之範圍。

[0196] 在某些實施態樣中，除了調整溫度至沈澱溫度之外，係使用抗溶劑。在某些實施態樣中，例如當式 V 化合物係 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽時，在未有加入抗溶劑時仍將發生沈澱。

[0197] 若使用抗溶劑來開始沈澱，該沈澱溫度可在約 -20 °C 至約 40 °C、約 0 °C 至約 40 °C、約 5 °C 至約 35 °C、約 5 °C 至約 22 °C、約 5 °C 至約 18 °C；或約 8 °C 至約 15 °C 的範圍。

[0198] 在某些實施態樣中，該反應混合物於沈澱期間係在控制速率下冷卻。在某些實施態樣中，該冷卻速率係約每小時 1 °C、約 2 °C、約 3 °C、約 4 °C、或約 5 °C。

[0199] 在根據本發明之方法中，影響式 V 化合物或其溶劑合物沈澱的重要因素可為該反應混合物的溫度。進一步影響沈澱的因素顯然是該反應混合物中的酸總量。另外進一步影響沈澱的因素顯然是該反應混合物中的體積莫耳濃度。抗溶劑的加入亦顯然為可以影響式 V 化合物或其溶劑合物沈澱的因素。目前咸信，當酸的總量降低，該沈澱溫度將會升高。

[0200] 因此，在其中式 V 化合物或其溶劑合物係被沈澱、且其中存在於該反應混合物中酸的總量係每莫耳當量的式 V 化合物之總酸約 0.6 至約 14.0 莫耳當量的方法中，該沈澱溫度可為  $\leq 40$  °C（即 40°C 或更低）。在一方法中，其中存在於該反應混合物中的酸之總量為每莫耳當量的式 I 化合物係 1 至約 8 莫耳當量、較佳為約 1 至約 5 莫

耳當量的總酸，沈澱溫度可在約 0 °C 至約 40 °C、較佳為約 0 °C 至約 35 °C 的範圍中。在一方法中，其中存在於該反應混合物中的酸之總量為每莫耳當量的式 I 化合物係 1 至約 4 莫耳當量、較佳為約 1 至約 3 莫耳當量的總酸，沈澱溫度可在約 5 °C 至約 22 °C、較佳為約 8°C 至約 20°C、更佳為約 8°C 至約 15°C 的範圍中。此相關性的進一步實例可見於實例一節。

[0201] 在某些實施態樣中，將抗溶劑加入以沈澱式 V 化合物或其溶劑合物。當抗溶劑加至該反應混合物時，其係步驟 (b) 期間或之後加入，且加入為有效量以起始和/或增強沈澱。在某些實施態樣中，加入適合的抗溶劑增加反應產率。加入適合的抗溶劑亦可增強式 III 化合物滯留在上清液中。適合的抗溶劑可包含或由下列組成：三級丁基甲基醚、二乙基醚、己烷（類）、三級戊醇、甲醇、乙醇、異丙醇、2-丁醇、庚烷類、二甲苯類、甲苯、丙酮、2-丁酮、乙酸乙酯、四氫呋喃、1,2-二氯乙烷、氯仿、二氯甲烷、1-甲氧基-2-丙醇、2-乙氧基乙醇、正丙醇、1-丁醇、三級丁醇、異丁醇、乙酸異丙酯、1,4-二噁烷、2-甲基-四氫呋喃、甲酸甲酯、乙酸甲酯、及前述任何二或多者之任何混合物。14-羥基嗎啡酮硫酸鹽在室溫下於這些溶劑中，具有非常低/無溶解度。所列之醇和醚為較佳的抗溶劑。在一些實施態樣中，該抗溶劑係醇，例如甲醇、異丙醇或 2-丁醇。在一些實施態樣中，該抗溶劑係醚，例如三級丁基甲基醚和/或四氫呋喃。在一些較佳

實施態樣中，該抗溶劑係異丙醇或 2-丁醇。在一些實施態樣中，該抗溶劑係醇（例如甲醇）及醚（例如三級丁基甲基醚和/或四氫呋喃）的混合物，舉例而言，甲醇及三級丁基甲基醚的混合物；或 甲醇及四氫呋喃的混合物；或三級丁基甲基醚及四氫呋喃的混合物； 或甲醇、三級丁基甲基醚、及四氫呋喃的混合物。當二或更多抗溶劑被使用時（例如於混合物中），它們可以混合物或分別加入。

[0202] 當加入抗溶劑時，較佳為以下列的量加入：每 1 g 式 I 化合物為約 1 至約 5 ml 抗溶劑、更佳為約 2 至約 4 ml 的抗溶劑的量。舉例而言，在較佳實施態樣中，加入每 1 g 的東罌粟鹼為約 2 至 4 ml 的 2-丁醇（例如 2.6 ml）。在這些範圍中，產率特別地增加，和/或式 III 化合物在上清液中的滯留特別地增進。

[0203] 在某些實施態樣中，將抗溶劑加入以沈澱式 V 化合物或其溶劑合物，其中 該  $R^1$  在式 II 部分中為 -H，例如 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽或其溶劑合物。

[0204] 當加入晶種，該晶種係該式 V 化合物或其溶劑合物晶體若該來自步驟（b）的式 V 化合物的溶液為介穩，此晶種可作為結晶核。其可藉由濃縮該反應混合物而介穩。

[0205] 在某些實施態樣中，該沈澱物可自反應混合物分離（分離步驟（d））。

[0206] 在該分離步驟（d）中，該沈澱可以任何習知方式自該上清液分離，例如藉由過濾、離心、傾析、或任

何用於自液相分離固相的其他方法。在某些實施態樣中，在沈澱物中的式 III 化合物（例如 8-羥基羥二氫嗎啡酮）（於其自由鹼形式或結合於鹽或溶劑合物）對式 II 化合物（其可結合於式 V 化合物）的比，少於在上清液中式 III 化合物（例如 8-羥基羥二氫嗎啡酮）對式 II 化合物的比。

[0207] 在該式 V 化合物或其溶劑合物未沈澱的例子中，其可藉由濃縮該反應混合物，例如藉由乾燥、真空蒸餾、噴霧乾燥或凍乾分離。

### 進一步處理該式 V 化合物或其溶劑合物

[0208] 在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物或其溶劑合物的沈澱物可進一步處理。

[0209] 在某些實施態樣中，在進一步處理該組成物的期間，含有該式 V 化合物或其溶劑合物的經分離沈澱物係以一物質處理，該物質將一部分或所有或實質上所有的含在該沈澱物中的式 III 化合物轉化成式 II 化合物、式 II 化合物之鹽（例如轉化成式 V 化合物）、或不能轉化成式 II 化合物的化合物。

[0210] 在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物或其溶劑合物的經分離沈澱物係經氫化。通常，該氫化係於較不如下述針對製備式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物的氫化條件嚴苛的條件下進行。舉例而言，針對氫化該式 V 化合物或其溶劑合物，需要較少的酸。

[0211] 在某些實施態樣中，該經分離的沈澱物含有該式 V 化合物或其溶劑合物係經加熱，以進一步減少式 III 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量。

[0212] 在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物或其溶劑合物經分離沈澱物可以有機溶劑或水性溶劑來洗滌和/或（再）結晶，式 III 化合物或其溶劑合物較式 V 化合物或其溶劑合物及/或對應的式 II 化合物更易溶解於該有機溶劑或水性溶劑。該洗滌和/或（再）結晶，可進一步減少式 III 化合物在含有式 V 化合物或其溶劑合物的經分離沈澱物中的量。該洗滌和/或（再）結晶可進行超過一次，或它亦可合併依次進行。

[0213] 在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物或其溶劑合物的經分離沈澱物係以溶劑來洗滌和/或（再）結晶，該溶劑含有下列者或由下列者組成：醚、酮、酯、醇、水、（隨意經鹵化）烷烴、（隨意經鹵化）芳烴溶劑或其任何混合物。該溶劑可含有或由下列一或多者所組成： 甲醇、乙醇、 異丙醇、1-丁醇、2-丁醇、異丁醇、三級丁醇、丙酮、四氫呋喃、乙酸乙酯、庚烷、三級丁基甲基醚、1,2-二氯乙烷、甲苯、2-丁酮（MEK）、三級戊醇、氯仿、二甲苯、及水。

[0214] 在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物或其溶劑合物的經分離沈澱物係以由醚、醇、水、氯仿或其任何組合組成的溶劑來洗滌和/或（再）結晶。在某些實施態樣中，該溶劑可為甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、1-丁

醇、2-丁醇、異丁醇、三級丁醇、丙酮、四氫呋喃、氯仿、或前述中任一者與水的混合物。

[0215] 在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物或其溶劑合物的經分離沈澱物係以三級丁基甲基醚、四氫呋喃、甲醇、乙醇、丙酮、異丙醇、2-丁醇、或甲醇：水、THF：水、丙酮：水、異丙醇：水、2-丁醇：水、或乙醇：水之混合物的溶劑來洗滌和/或（再）結晶。在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物或其溶劑合物的經分離沈澱物係以三級丁基甲基醚、四氫呋喃、甲醇、2-丁醇：水之混合物、或甲醇：水之混合物的溶劑來洗滌和/或（再）結晶。

[0216] 在某些實施態樣中，較佳為其中該式 V 化合物係 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽，且該式 III 化合物係 8-羥基羥二氫嗎啡酮，該含有該式 V 化合物或其溶劑合物之經分離沈澱物，係以 90：10 的甲醇：水之混合物；80：20 的甲醇：水之混合物；70：30 的甲醇：水或 60：40 的甲醇：水之混合物來洗滌和/或（再）結晶。在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物或其溶劑合物的經分離沈澱物係以 80：20 或 70：30 的甲醇：水之混合物來洗滌和/或（再）結晶。8-羥基羥二氫嗎啡酮（及其對應質子化物種）係較 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽更易溶於這些混合物，且因此假設式 III 化合物可藉由洗滌和/或（再）結晶自該經分離之式 V 化合物或其溶劑合物移除。

[0217] 在某些實施態樣中，較佳為其中該式 V 化合

物係 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽，且該式 III 化合物係 8-羥基羥二氫嗎啡酮，該含有該式 V 化合物或其溶劑合物之經分離沈澱物，係以 90：10 的乙醇：水之混合物；80：20 的乙醇：水之混合物；或 70：30 的乙醇：水之混合物來洗滌和/或（再）結晶。在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物或其溶劑合物的經分離沈澱物係以 90：10 的乙醇：水之混合物來洗滌和/或（再）結晶。8-羥基羥二氫嗎啡酮（及其對應質子化物種）係較 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽更易溶於這些混合物，且因此假設式 III 化合物可藉由洗滌和/或（再）結晶自該經分離之式 V 化合物或其溶劑合物移除。

[0218] 在某些實施態樣中，較佳為其中該式 V 化合物係 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽，且該式 III 化合物係 8-羥基羥二氫嗎啡酮，該含有該式 V 化合物或其溶劑合物之經分離沈澱物，係以四氫呋喃或 90：10 的四氫呋喃：水之混合物來洗滌和/或（再）結晶。8-羥基羥二氫嗎啡酮（及其對應質子化物種）係較 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽更易溶於這些混合物，且因此假設式 III 化合物可藉由洗滌和/或（再）結晶自該經分離之式 V 化合物或其溶劑合物移除。

[0219] 在某些實施態樣中，較佳為其中該式 V 化合物係 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽，且該式 III 化合物係 8-羥基羥二氫嗎啡酮，該含有該式 V 化合物或其溶劑合物之經分離沈澱物，係以 90：10 的異丙醇：水之混合物；80：20 的異丙醇：水之混合物；或 70：30 的異丙醇：水之混合

物來洗滌和/或（再）結晶。在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物或其溶劑合物的經分離沈澱物係以 90：10 的異丙醇：水之混合物來洗滌和/或（再）結晶。8-羥基羥二氫嗎啡酮（及其對應質子化物種）係較 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽更易溶於這些混合物，且因此假設式 III 化合物可藉由洗滌和/或（再）結晶自該經分離之式 V 化合物或其溶劑合物移除。

[0220] 在某些實施態樣中，較佳為其中該式 V 化合物係 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽，且該式 III 化合物係 8-羥基羥二氫嗎啡酮，該含有該式 V 化合物或其溶劑合物之經分離沈澱物，係以 90：10 的 2-丁醇：水之混合物；80：20 的 2-丁醇：水之混合物；70：30 的 2-丁醇：水；60：40 的 2-丁醇：水之混合物；或 20：10 的 2-丁醇：水之混合物來洗滌和/或（再）結晶。在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物或其溶劑合物的經分離沈澱物係以 20：10 的 2-丁醇：水之混合物來洗滌和/或（再）結晶。8-羥基羥二氫嗎啡酮（及其對應質子化物種）係較 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽更易溶於這些混合物，且因此假設式 III 化合物可藉由洗滌和/或（再）結晶自該經分離之式 V 化合物或其溶劑合物移除。

[0221] 在某些實施態樣中，較佳為其中該式 V 化合物係 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽，且該式 III 化合物係 8-羥基羥二氫嗎啡酮，該含有該式 V 化合物或其溶劑合物之經分離沈澱物，係以 70：30 的丙酮：水之混合物；或 80：20

的丙酮：水之混合物來洗滌和/或（再）結晶。8-羥基羥二氫嗎啡酮（及其對應質子化物種）係較 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽更易溶於這些混合物，且因此假設式 III 化合物可藉由洗滌和/或（再）結晶自該經分離之式 V 化合物或其溶劑合物移除。

[0222] 洗滌含有該式 V 化合物或其溶劑合物的經分離之沈澱物可以任何本技術領域中習知方式進行，例如形成該化合物的漿料。

[0223] 該含有式 V 化合物或其溶劑合物的沈澱物，不論有無分離，可以適合的酸來處理，以進行將式 III 化合物（若有存在）或其鹽轉化成最終的式 V 化合物。通常，可使用在先前技術之條件下任何已知可將  $\beta$ -羥基-酮轉化成  $\alpha,\beta$ -不飽和酮的酸。適合的路易斯酸可例如為氯化鋁（ $\text{AlCl}_3$ ）、溴化鋁（ $\text{AlBr}_3$ ）、三氟化硼（ $\text{BF}_3$ ）、三氟化硼二乙醚（ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ）、氯化鐵（III）（ $\text{FeCl}_3$ ）等等。適合的布氏酸可例如為  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$  酸、乙二酸、乙酸、對甲苯磺酸、礦物酸等等。

[0224] 該含有式 V 化合物或其溶劑合物的沈澱物，不論有無分離，可在適合的條件下去水反應劑來處理，例如草酸（ $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ ）或草酰氯（ $\text{COCl}_2$ ）、三氯化磷（ $\text{PCl}_3$ ）、三氯化磷酰（ $\text{POCl}_3$ ）、亞硫酰氯（ $\text{SOCl}_2$ ）、磺酰氯（ $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ）等等，以進行將式 III 化合物或其鹽（若存在時）最終轉化成的式 V 化合物。

[0225] 該含有式 V 化合物或其溶劑合物之沈澱物亦

可在適合的條件下以氧化劑處理，例如過錳酸鉀（ $\text{KMnO}_4$ ）、氧化鉻（VI）（ $\text{CrO}_3$ ）、 $\text{DMF-Cl}$ 、 $(\text{CH}_3)_2\text{SCl}$  等等，以進行將任何式 III 化合物或其鹽氧化（若存在時）化合物。

[0226] 在某些實施態樣中，在藉由如本文所述、包括沈澱及分離該式 V 化合物或其溶劑合物之步驟方法所製備含有該式 V 化合物或其溶劑合物的產物中的任何式 III 化合物或其鹽的量，係少於在藉由不包括形成及分離式 V 化合物或其溶劑合物的方法所製備之含有對應式 II 化合物的產物中的對應式 III 化合物或其鹽的量。

[0227] 在某些實施態樣中，在沈澱式 V 化合物或其溶劑合物後，在上清液中的該式 III 化合物對式 V 化合物之比值，係高於在該沈澱物中式 III 化合物對式 V 化合物之比值。

[0228] 較佳方法條件 針對氧化方法及後續分離式 V 化合物的較佳反應條件組描述如下。其中，該式 V 化合物較佳為 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽，且該式 I 化合物較佳為東罌粟鹼。

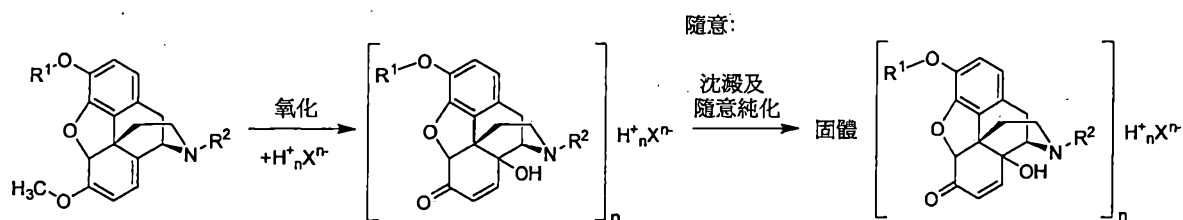
[0229] 該方法藉由下列來進行：（i）形成溶液或懸浮液，其包含該式 I 化合物、每 g 的式 I 化合物為約 1.5 至約 2.0 ml 的水及每莫耳當量的式 I 化合物為約 2.5 至約 4.5 莫耳當量的甲酸，（ii）將每莫耳當量的式 I 化合物為約 0.5 至約 0.6 莫耳當量的硫酸加至該溶液或該懸浮液，（iii）將約 1.0 至約 1.4 莫耳當量、較佳為約 1.2 至約 1.4

莫耳當量、更佳為約 1.2 至約 1.3 莫耳當量之過氧化氫加至來自 (ii) 的該溶液或懸浮液，接著將該混合物於約 30 °C 至約 38 °C、較佳於約 32 °C 至約 36 °C、更佳於約 35 °C 的溫度下溫育，直到轉化完成，以及 (iv) 自所得之溶液或懸浮液沈澱該式 V 化合物。如上文所詳述，步驟 (iv) 可藉由加入適合的抗溶劑至該溶液來進行。較佳抗溶劑可為醇，特別是異丙醇或 2-丁醇。較佳的是，加入每 1 g 式 I 化合物為約 2 至約 4 ml 的抗溶劑。

[0230] 當該式 V 化合物係 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽、且該式 I 化合物較佳為東罌粟鹼時，該方法較佳為進行如下：(i) 藉由混合東罌粟鹼、每 g 的東罌粟鹼為約 1.5 至約 2.0 ml 的水、及每莫耳當量的東罌粟鹼為約 2.5 至約 4.5 莫耳當量的甲酸，形成溶液或懸浮液，(ii) 將每莫耳當量的東罌粟鹼為約 0.5 至約 0.6 莫耳當量的硫酸加至該溶液或懸浮液，(iii) 將約 1.0 至約 1.4 莫耳當量、較佳為約 1.2 至約 1.4 莫耳當量、更佳為約 1.2 至約 1.3 莫耳當量之過氧化氫加至來自 (ii) 的該溶液或懸浮液，接著將該混合物於約 30 °C 至約 38 °C、較佳於約 32 °C 至約 36 °C、更佳於約 35 °C 的溫度下溫育，直到轉化完成，以及 (iv) 自所得之溶液或懸浮液沈澱 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽。如上文所詳述，步驟 (iv) 可藉由加入適合的抗溶劑至該溶液來進行。較佳抗溶劑可為醇，特別是異丙醇或 2-丁醇。較佳的是，加入每 1 g 東罌粟鹼為約 2 至約 4 ml 抗溶劑。

# III.式 III 化合物在產物（根據第 II 節方法產生、含有式 V 化合物）中之量

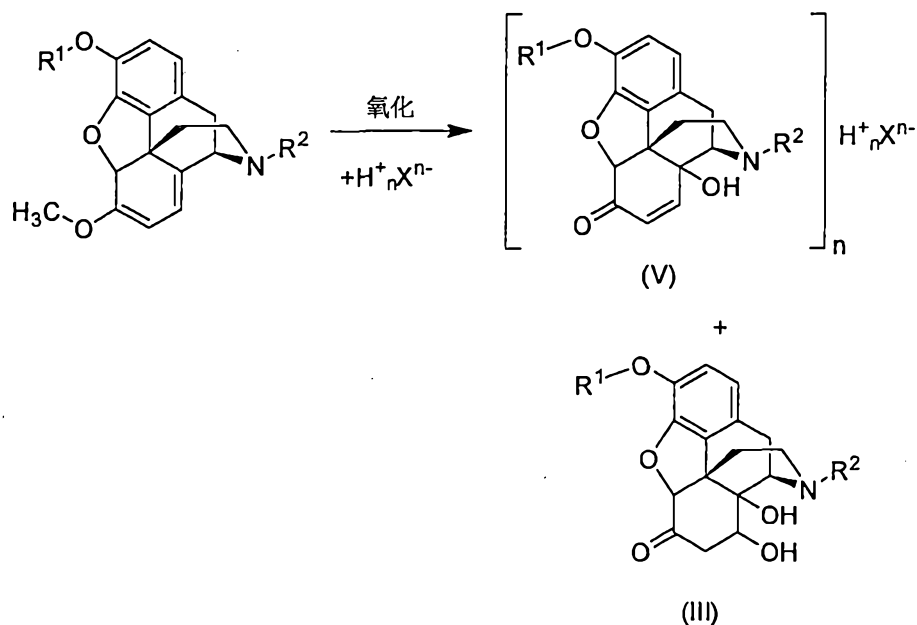
[0231] 因此，本發明提供一種用於製備式 V 化合物或其溶劑合物之方法，如流程 15 中所示：



流程 15

[0232] 該方法的產物為溶解（未沈澱）形式或固體（經沈澱（例如經結晶））及隨意另外處理形式的式 V 化合物或其溶劑合物。

[0233] 該方法的產物可含有式 III 化合物或其鹽作為該氧化反應的副產物，如下列反應流程 16 中所繪示：



流程 16

[0234] 該式 III 化合物可以其自由鹼的形式、或以其鹽或溶劑合物的形式存在於該產物中。在根據本發明的氧化反應之酸條件下，其典型上係以其質子化形式存在，且將因此形成鹽或其溶劑合物。

[0235] 該式 III 化合物在該方法結束時可以溶解或沈澱形式存在於該反應混合物中。在實施態樣中，若該式 V 化合物被沈澱，該式 III 化合物可存在於沈澱物中、於母液中、或於兩者中。

[0236] 因此，本發明亦提供一種用於製備包含式 V 化合物或其溶劑合物的組成物、且式 III 化合物或其鹽或溶劑合物為副產物之方法。用於進行該方法的實施態樣係說明於第 II 節中。

[0237] 每當式 III 化合物係包含在該方法產物中（其為如先前段落中所界定之組成物），其特定存在量應指明如下。

[0238] 在某些實施態樣中，存在於該方法產物的該式 III 化合物或其鹽或溶劑合物的量，係少於存在於未有該酸  $H^+_nX^{n-}$  來進行該相同方法的產物的式 III 化合物或其鹽或溶劑合物的量。

[0239] 在某些實施態樣中，含有式 V 化合物或其溶劑合物的產物，含有式 III 或其鹽或溶劑合物的量，其少於該式 III 化合物或其鹽或溶劑合物存在於藉由未有該酸  $H^+_nX^{n-}$  的方法所製備、含有該對應式 II 化合物或其鹽或溶劑合物的方法產物的量。

[0240] 在某些實施態樣中，該式 V 化合物或其溶劑合物係於製程方法期間被沈澱，且該沈澱物相較於母液，含有較少相對於式 V 化合物中所占的式 III 化合物或其鹽或溶劑合物。

[0241] 在某些實施態樣中，該式 III 化合物或其鹽或溶劑合物於含有式 V 化合物或其溶劑合物的製程方法產物中的量係少於約 2500 ppm、少於約 2250 ppm、少於約 2000 ppm、少於約 1750 ppm、少於約 1500 ppm、或少於約 1250 ppm 的該式 V 化合物（HPLC 峰面積比）。

[0242] 在某些實施態樣中，該式 III 化合物或其鹽或溶劑合物於含有式 V 化合物或其溶劑合物的製程方法產物中的量係少於約 1000 ppm、少於約 750 ppm、少於約 500 ppm、或少於約 400 ppm 的該式 V 化合物或其溶劑合物（HPLC 峰面積比）。

[0243] 在某些實施態樣中，該式 III 化合物或其鹽或溶劑合物於含有式 V 化合物或其溶劑合物的製程方法產物中的量係少於約 300 ppm、少於約 275 ppm、少於約 250 ppm、或少於約 225 ppm、少於約 200 ppm、少於約 175 ppm、少於約 150 ppm、或少於約 125 ppm 的該式 V 化合物或其溶劑合物（HPLC 峰面積比）。

[0244] 在某些實施態樣中，該式 III 化合物或其鹽或溶劑合物於含有式 V 化合物或其溶劑合物的製程方法產物中的量係少於約 100 ppm、少於約 90 ppm、少於約 80 ppm、或少於約 70 ppm、或少於約 60 ppm、或少於約 50

ppm、少於約 40 ppm、少於約 30 ppm、或少於約 20 ppm 的該式 V 化合物或其溶劑合物（HPLC 峰面積比）。

[0245] 在某些實施態樣中，該式 III 化合物或其鹽或溶劑合物於含有式 V 化合物或其溶劑合物的製程方法產物中的量係少於約 10 ppm、少於約 8 ppm、少於約 6 ppm、少於約 4 ppm、或少於約 2 ppm 的該式 V 化合物或其溶劑合物（HPLC 峰面積比）。

[0246] 在某些實施態樣中，該式 III 化合物或其鹽或溶劑合物於含有式 V 化合物或其溶劑合物的製程方法產物中的量係少於約 1 ppm、少於約 0.8 ppm、少於約 0.6 ppm、或少於約 0.4 ppm、或少於約 0.3 ppm、少於約 0.2 ppm、或少於約 0.1 ppm 的該式 V 化合物或其溶劑合物（例如，8-羥基羥二氫嗎啡酮的量係約 0.05 ppm 至約 0.7 ppm 的 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽）（HPLC 峰面積比）。

[0247] 該式 III 化合物或其鹽或溶劑合物於含有式 V 化合物或其溶劑合物的製程方法產物中的量可具有約 0.01 ppm 的該式 V 化合物或其溶劑合物下限（HPLC 峰面積比）。該下限亦可為約 0.05 ppm、約 0.1 ppm、約 0.3 ppm、約 0.5 ppm、約 0.7 ppm、約 1 ppm、約 1.5 ppm、約 2 ppm、或約 3 ppm。舉例而言，在某些實施態樣中，該式 III 化合物或其鹽或溶劑合物於含有式 V 化合物或其鹽或溶劑合物的量可範圍在約 0.05 ppm 至 1 ppm，且在某些其他態樣中係約 1 ppm 至約 10 ppm。

[0248] 在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物或其

溶劑合物的方法產物包含 相對於式 V 化合物約 0.01 ppm 至約 2500 ppm、從 0.05 至約 2250 ppm、從 0.1 ppm 至約 2000 ppm、從 0.3 至約 1750 ppm、從 0.5 ppm 至約 1500 ppm、或約 1 ppm 至約 1250 ppm 式 III 化合物或其鹽或溶劑合物（HPLC 峰面積比）。

[0249] 在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物或其溶劑合物的方法產物包含相對於式 V 化合物約 0.05 ppm 至約 1000 ppm、從 0.1 至約 800 ppm、從 0.1 ppm 至約 700 ppm、從 0.2 ppm 至約 600 ppm、從 0.3 ppm 至約 500 ppm、或約 0.5 ppm 至約 400 ppm 式 III 化合物或其鹽或溶劑合物。

[0250] 在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物或其溶劑合物的方法產物包含相對於式 V 化合物約 0.05 ppm 至約 350 ppm、從 0.1 至約 300 ppm、從 0.2 ppm 至約 275 ppm、從 0.3 ppm 至約 250 ppm、從 0.4 ppm 至約 225 ppm、或約 0.5 ppm 至約 200 ppm 式 III 化合物或其鹽或溶劑合物。

[0251] 在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物或其溶劑合物的方法產物不含式 III 化合物。

[0252] 在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物的方法產物包含  $8\alpha$  立體異構物、 $8\beta$  立體異構物、或這些式 III 化合物的二種立體異構物混合物。在一實施態樣中，該式 V 化合物係（14-羥基嗎啡酮）鹽（例如 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽），且該式 III 化合物可為具有  $8\alpha$  和/或  $8\beta$  立體組態

的 8-羥基羥二氫嗎啡酮。

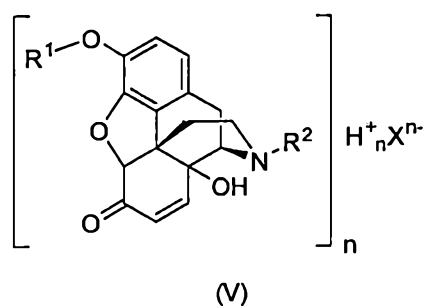
[0253] 如第 II 節中已指出者，在根據本發明的氧化方法之某些實施態樣中，該結果能達成，係由於相較於其中未有式 V 化合物或其溶劑合物形成的氧化反應，該式 V 化合物或其溶劑合物的形成，具有在該氧化反應期間有較少式 III 之 8-羥基化合物形成的效果所致。換言之，該式 V 化合物的形成能改善反應產物的副產物特徵數據。此實施態樣的一實例可為式 V 化合物的形成，其中  $n$  係 2，且較佳為其中  $X^{n-}$  係硫酸根。此實施態樣的另一實例可為式 V 化合物的形成，其中  $n$  係 1，且較佳為其中  $X^{n-}$  係三氟乙酸根。

[0254] 在根據本發明的氧化方法之某些實施態樣中，該結果能達成，係因為式 V 或其溶劑合物的形成，具有式 III 化合物可自式 V 化合物或其溶劑合物分離的效果，該分離可例如藉由將式 V 化合物或其溶劑合物自該反應混合物沈澱。此實施態樣的一實例可為式 V 化合物的形成，其中  $X^{n-}$  係硫酸根。此實施態樣的一實例可為使用描述於第 II 節的抗溶劑中之一者。

[0255] 在某些實施態樣中，會發生這些效果的結合。即，該結果的達成，係由於氧化期間較少式 III 化合物形成、及由於該式 III 化合物可自式 V 化合物或其溶劑合物分離這兩者所致。此實施態樣的一實例可為形成式 V 化合物，其中  $X^{n-}$  係硫酸根、較佳為與描述於第 II 節的抗溶劑中之一者併用。

#### IV. 具有該式 V 之化合物

[0256] 本發明進一步提供一種具有式 V 之化合物或其溶劑合物的化合物



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^{n-}$  及  $n$  係如上所定義者，特別是在第 I 節中。本發明提供該式 V 化合物或其溶劑合物為固體、在溶液中、或為懸浮液。

[0257] 該式 V 化合物或其溶劑合物包含一或多種質子化式 II 分子及至少一陰離子。該陰離子可為有機或無機陰離子。該陰離子可為單價或多價（例如二價或三價）。在其固體形式中，該式 V 化合物之組分以化學計量之量存在。然而，其他分子比值亦可以該鹽的小結構或大結構存在，取決於例如陰離子類型及其價數、溶劑、及環境 pH。

[0258] 在某些實施態樣中，該式 V 化合物或其溶劑合物係以其分離、固體形提供，其在某些實施態樣中係其晶形。

[0259] 該式 V 化合物或其溶劑合物可藉由第 II 節的方法獲得。在此等實施態樣中，方法產物可具有如第 III

章節中所述之性質。

[0260] 該式 V 化合物或其溶劑合物本身，及其作為供合成式 IV 化合物或其（醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物的起始原料或作用中間物為本發明之實施態樣。包含該式 V 或其溶劑合物的產物之組成物本身，如第 IV-A 章節中更詳細描述者，及在其作為供合成式 IV 化合物或其（醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物之起始原料或中間物也為本發明之實施態樣。

[0261] 在某些式 V 化合物或其溶劑合物之實施態樣中， $n$  為 1 或 2，且較佳為 2。

[0262] 在某些實施態樣中， $X^{n-}$  為  $SO_4^{2-}$  或三氟乙酸根，且較佳為  $SO_4^{2-}$ 。

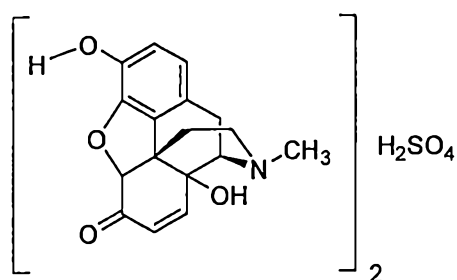
[0263] 在某些實施態樣中，該式 V 化合物係以其溶劑合物提供。該溶劑合物可為式 V 化合物與溶劑分子的任何締合產物。每式 V 分子的溶劑分子之莫耳比可不同。在溶劑合物中溶劑對化合物/鹽的莫耳比可為 1（例如在一水合物中）、大於 1（例如在多水合物中為 2、3、4、5、或 6）、或小於 1（例如在半水合物中）。該莫耳比不必為整數比，其亦可為例如 0.5（如在半水合物中）或 2.5。舉例而言，在 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽一水合物中，每分子 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽結合 1 分子水。該式 V 化合物之溶劑合物在某些實施態樣中係水合物，舉例而言，係一水合物、二水合物、三水合物、四水合物、五水合物或六水合物、或其中每分子的水之比值不一定為整數，但為 0.5 至

10.0 的範圍內。在某些實施態樣中，該式 V 化合物之溶劑合物係水合物，其中每分子的水之比值係 1 至 8 的範圍內。在某些實施態樣中，該式 V 化合物之溶劑合物係水合物，其中每分子的水之比值係 1 至 6 的範圍內，即一水合物至六水合物。在某些實施態樣中，該式 V 化合物之溶劑合物係一水合物或五水合物。

[0264] 在某些實施態樣中， $R^1$  係 -H 和 / 或  $R^2$  係 -CH<sub>3</sub>。換言之，在這些實施態樣中，該式 V 化合物可為 14-羥基嗎啡酮鹽或其溶劑合物。

[0265] 在某些實施態樣中， $R^1$  係 -H 和 / 或  $R^2$  係 -H。換言之，在這些實施態樣中，該式 V 化合物可為 14-羥基-降嗎啡酮（14-hydroxy-normorphinone）鹽或其溶劑合物。

[0266] 在某些實施態樣中，該式 V 化合物係



或其溶劑合物。該溶劑合物可為水合物。在溶劑合物中溶劑對化合物 / 鹽的莫耳比可為 1（例如在一水合物中）、大於 1（例如在多水合物中為 2、3、4、5、或 6）、或小於 1（例如在半水合物中）。該莫耳比不必為整數比，其亦可為例如 0.5（如在半水合物中）或 2.5。舉

例而言，在 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽一水合物中，每分子 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽結合 1 分子水。該溶劑合物在某些實施態樣中係水合物，舉例而言，係一水合物、二水合物、三水合物、四水合物、五水合物或六水合物、或其中每分子的水之比值不一定為整數，但為 0.5 至 10.0 的範圍內。在某些實施態樣中，該溶劑合物係水合物，其中每分子的水之比值係 1 至 8 的範圍內。在某些實施態樣中，該溶劑合物係水合物，其中每分子的水之比值係 1 至 6 的範圍內，即一水合物至六水合物。在某些實施態樣中，該溶劑合物係一水合物或五水合物。

[0267] 在某些實施態樣中，該式 V 化合物不為 14-羥基嗎啡酮三氟甲磺酸鹽，或氯化 14-羥基嗎啡酮。

[0268] 在某些實施態樣中，於該式 V 化合物中，該陰離子  $X^{n-}$  不為  $SO_4^{2-}$ ，當

$R^1$  係 -H；且

$R^2$  係選自 -H、-CH<sub>3</sub>、隨意之不飽和 - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) 烷基、以及經至少一個環烷基取代之 - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 烷基。

[0269] 式 V 化合物或其溶劑合物可用作中間物或起始原料以供製備另一類鴉片或其鹽或溶劑合物，及供製備其為類鴉片或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物之 API，和/或含有該 API 之醫藥組成物或劑型。

[0270] 自該式 V 化合物或其溶劑合物製備之醫藥組成物和劑型較佳地含有比經由不同中間物（即無式 V 化合物）製備之醫藥組成物少的式 III 和/或式 II 化合物。

[0271] 可由式 V 化合物或其溶劑合物製備之化合物和組成物將在後續章節中說明。

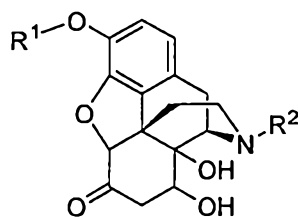
#### IV-A. 包含式 IV 化合物之組成物

[0272] 本發明進一步提供一種組成物，其包含式 V 化合物或其溶劑合物。

[0273] 該組成物可為第 II 章節中所述方法之產物。

[0274] 該組成物可為固體，或懸浮液，或溶液。在某些實施態樣中，其為固體。在某些實施態樣中，其為含有第 II 章節中所述之式 V 化合物的沈澱物。

[0275] 在某些實施態樣中，包含該式 V 化合物或其溶劑合物之組成物另包含式 III 化合物：



(III)

其中  $R^1$  及  $R^2$  係如式 V 化合物中所定義者，或其鹽或溶劑合物。

[0276] 在某些實施態樣中，式 III 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量為第 III 章節中所述之量。

[0277] 在某些實施態樣中，式 III 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量係少於約 2500 ppm、少於約 2250 ppm、少於約 2000 ppm、少於約 1750 ppm、少於約 1500 ppm、或少於約 1250 ppm 的式 V 化合物（HPLC 峰面積

比)。

[0278] 在某些實施態樣中，式 III 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量係少於約 1000 ppm、少於約 750 ppm、少於約 500 ppm、或少於約 400 ppm 的式 V 化合物或其溶劑合物 (HPLC 峰面積比)。

[0279] 在某些實施態樣中，式 III 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量係少於約 300 ppm、少於約 275 ppm、少於約 250 ppm、少於約 225 ppm、少於約 200 ppm、少於約 175 ppm、少於約 150 ppm、或少於約 125 ppm 的式 V 化合物或其溶劑合物 (HPLC 峰面積比)。

[0280] 在某些實施態樣中，式 III 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量係少於約 100 ppm、少於約 90 ppm、少於約 80 ppm、少於約 70 ppm、少於約 60 ppm、少於約 50 ppm、少於約 40 ppm、少於約 30 ppm、或少於約 20 ppm 的式 V 化合物或其溶劑合物 (HPLC 峰面積比)。

[0281] 在某些實施態樣中、式 III 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量係少於約 10 ppm、少於約 8 ppm、少於約 6 ppm、少於約 4 ppm、或少於約 2 ppm 的式 V 化合物或其溶劑合物 (HPLC 峰面積比)。

[0282] 在某些實施態樣中，式 III 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量係少於約 1 ppm、少於約 0.8 ppm、少於約 0.6 ppm、少於約 0.4 ppm、少於約 0.3 ppm、少於約 0.2 ppm、或少於約 0.1 ppm 的式 V 化合物

或其溶劑合物（例如，8-羥基羥二氫嗎啡酮的量為約 0.05 ppm 至約 0.7 ppm 的 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽）（HPLC 峰面積比）。

[0283] 在某些實施態樣中，該含有式 V 化合物或其溶劑合物的方法產物不含式 III 化合物。

[0284] 在某些實施態樣中，式 V 化合物為 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽，及 8-羥基羥二氫嗎啡酮在組成物中的量係少於約 300 ppm、少於約 275 ppm、少於約 250 ppm、少於約 225 ppm、少於約 200 ppm、少於約 175 ppm、少於約 150 ppm、少於約 125 ppm、少於約 100 ppm、少於約 80 ppm、少於約 60 ppm、少於約 40 ppm、少於約 30 ppm、或少於約 20 ppm 的 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽（HPLC 峰面積比）。在某些實施態樣中，其為少於約 10 ppm、少於約 8 ppm、少於約 6 ppm、少於約 4 ppm、少於約 2 ppm、少於約 1 ppm、少於約 0.8 ppm、少於約 0.6 ppm、少於約 0.4 ppm、少於約 0.3 ppm、少於約 0.2 ppm、或少於約 0.1 ppm 的 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽（HPLC 峰面積比）。在某些實施態樣中，該 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽不含 8-羥基羥二氫嗎啡酮。

[0285] 在某些實施態樣中，化合物式 III 或其鹽或溶劑合物在組成物中的量具有約 0.05 ppm 的式 V 化合物或其溶劑合物之下限（HPLC 峰面積比）。在某些實施態樣中，該下限為約 0.1 ppm、約 0.3 ppm、約 0.5 ppm、約 0.7 ppm、約 1 ppm、約 1.5 ppm、約 2 ppm、或約 3

ppm。例如，在某些實施態樣中，式 III 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量範圍可為約 0.05 ppm 至 1 ppm，及在某一實施態樣中、約 1 ppm 至約 10 ppm。

[0286] 在某些實施態樣中該組成物包含約 0.01 ppm 至約 2500 ppm、約 0.05 至約 2250 ppm、約 0.1 ppm 至約 2000 ppm、約 0.3 至約 1750 ppm、約 0.5 ppm 至約 1500 ppm、或約 1 ppm 至約 1250 ppm 式 III 化合物或其鹽或溶劑合物相對於式 V 化合物（HPLC 峰面積比）。

[0287] 在某些實施態樣中該組成物包含相對於式 V 化合物之約 0.05 ppm 至約 1000 ppm、約 0.1 ppm 至約 800 ppm、約 0.1 ppm 至約 700 ppm、約 0.2 ppm 至約 600 ppm、約 0.3 ppm 至約 500 ppm、或約 0.5 ppm 至約 400 ppm 式 III 化合物或其鹽或溶劑合物。

[0288] 在某些實施態樣中該組成物包含相對於化合物 V 之約 0.05 ppm 至約 350 ppm、約 0.1 ppm 至約 300 ppm、約 0.2 ppm 至約 275 ppm、約 0.3 ppm 至約 250 ppm、約 0.4 ppm 至約 225 ppm、或約 0.5 ppm 至約 200 ppm 式 III 化合物或其鹽或溶劑合物。

[0289] 包含式 V 化合物和額外式 III 化合物之組成物可包含式 III 化合物，其呈 (i)  $8\alpha$  異構物，(ii)  $8\beta$  異構物或 (iii)  $8\alpha$  和  $8\beta$  異構物的組合。在該等實施態樣中，該式 II 化合物（其含在式 V 化合物中）可為 14-羥基嗎啡酮，及式 III 化合物可為 8-羥基羥二氫嗎啡酮。在該等實施態樣中，式 V 化合物可為 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽及式 III

化合物可為 8-羥基羥二氫嗎啡酮。

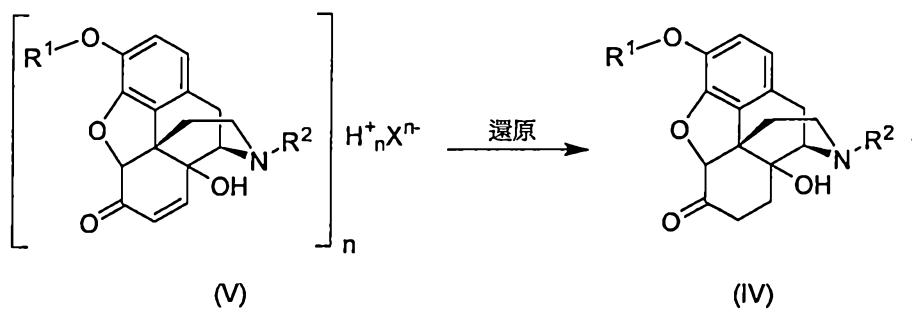
[0290] 包含式 V 化合物或其溶劑合物之組成物可用作中間物或起始原料以供製備另一類鴉片或其鹽或溶劑合物，及供製備其為類鴉片或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物之 API，和/或含有該 API 之醫藥組成物或劑型。

[0291] 自該包含式 V 化合物或其溶劑合物之組成物製備的醫藥組成物和劑型較佳地含有比經由不同中間物製備之醫藥組成物少的式 III 和/或式 II 化合物。

[0292] 化合物及可自包含式 V 化合物或其溶劑合物之組成物製備的組成物將說明於隨後的章節中。可由式 V 化合物或其溶劑合物製備之化合物和組成物將在後續章節中說明。

## V. 用於製備式 IV 化合物或其（醫藥上可接受的）鹽類或溶劑合物之方法

[0293] 本發明進一步提供一種如下列流程 17 中所表示的用於自具有式 V 之化合物或其溶劑合物製備式 IV 化合物或其（隨意地醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物的方法：



流程 17

該方法包含下列步驟：

(e) 提供包含如上述所定義的式 V 化合物或其溶劑化合物的溶液或懸浮液；以及

(f) 將式 V 化合物還原至式 IV 化合物或其鹽或溶劑化合物，

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^{n-}$  及  $n$  係如上所定義者。

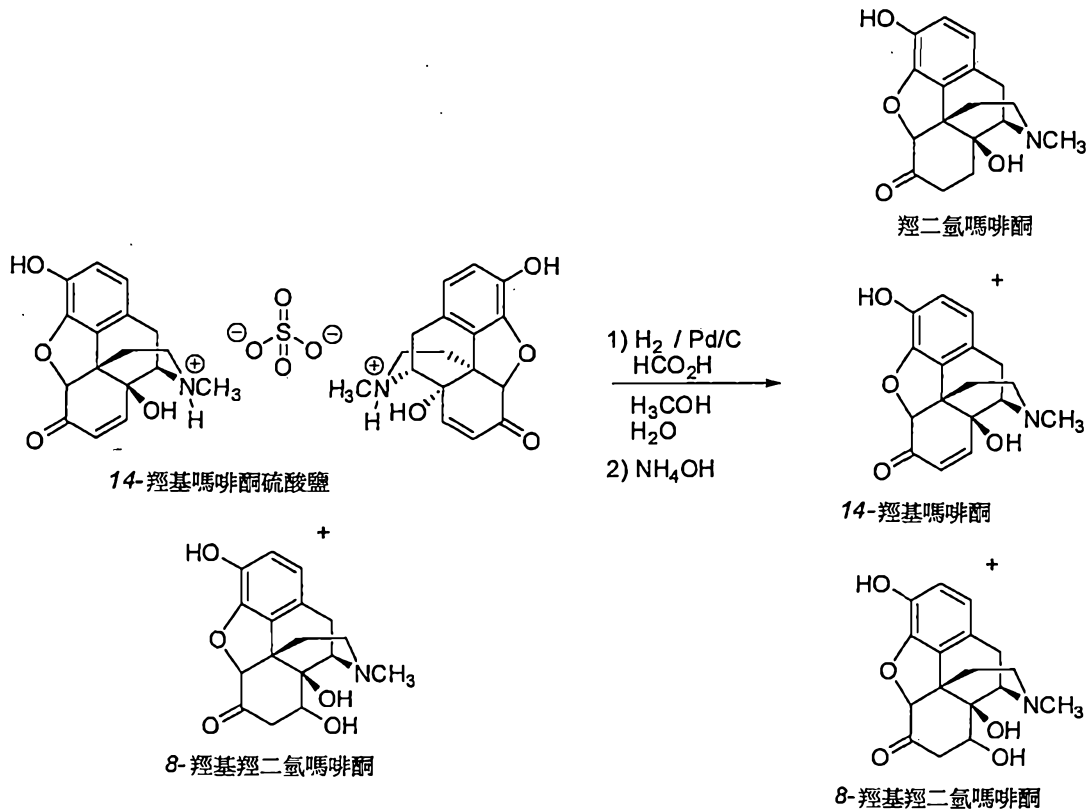
[0294] 在某些實施態樣中，該包含式 V 化合物或其溶劑化合物的溶液或懸浮液係在步驟 (e) 中藉由進行第 II 章節中所述方法之步驟 (a) 至 (b)、第 II 章節中所述方法之步驟 (a) 至 (c)、或第 II 章節中所述方法之步驟 (a) 至 (d) 而提供。當進行步驟 (a) 至 (d) 時，將步驟 (d) 中所分離之式 V 化合物或其溶劑化合物溶解或懸浮以在步驟 (e) 中提供該化合物之溶液或懸浮液。

[0295] 在某些實施態樣中，該包含式 V 化合物或其溶劑化合物的溶液或懸浮液為第 IV-A 章節中所述之組成物。

[0296] 在某些實施態樣中，該步驟 (f) 中之還原反應係藉由氫化進行。該氫化可用  $H_2$  氫化或轉移氫化。通

常，氫化在氫化觸媒存在下進行。

[0297] 典型氫化反應係描述於流程 18 中：

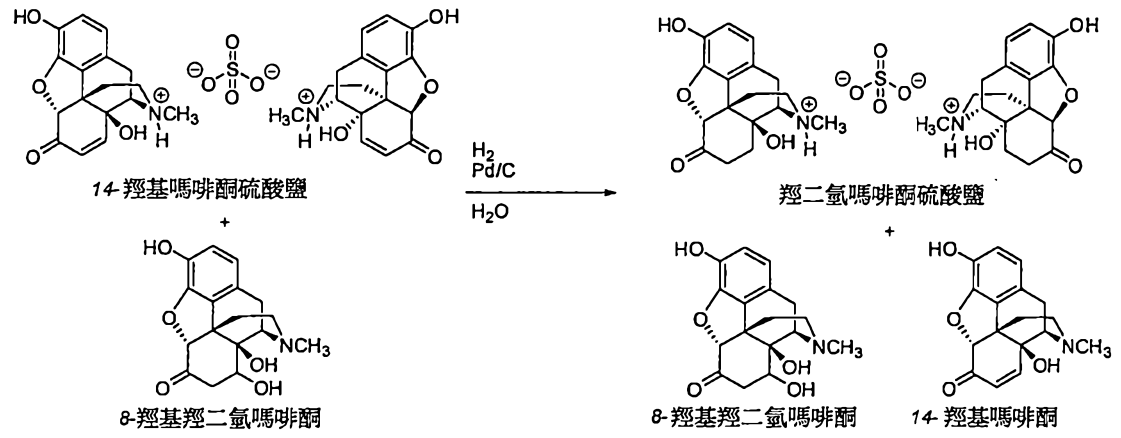


流程 18

[0298] 流程 18 係考慮除了 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽（或任何其他式 V 化合物）之外，8-羥基羥二氫嗎啡酮（或，通常，式 III 之 8-羥基化合物）或其鹽可存在於起始原料中。該 8-羥基化合物可在還原反應期間延續。或，如上文所討論，若在酸性條件下進行還原，則該 8-羥基化合物可在還原反應期間部分或完全轉化至對應式 II 之 14-羥基化合物（在流程 18 中：14-羥基嗎啡酮）。因此，式 II 化合物（在流程 18 中：14-羥基嗎啡酮）和式 III 化合物（在流程 18 中：8-羥基羥二氫嗎啡酮）可存在於含有

式 IV 化合物（在流程 18 中：羥二氫嗎啡酮）作為主還原產物之反應產物中。

[0299] 另一典型氫化反應係描述於流程 18A 中：

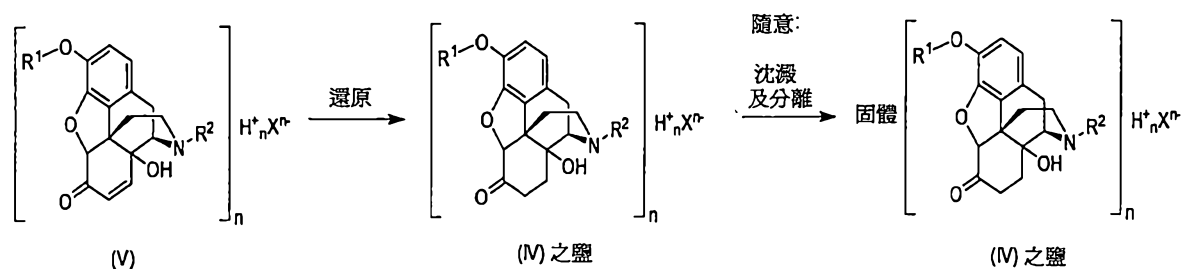


流程 18A

[0300] 流程 18A，如流程 18，係考慮 8-羥基羥二氫嗎啡酮之存在以及該存在所造成的後果。偏離流程 18，流程 18A 中之反應不需要步驟（2），即在還原反應之後添加鹼如  $\text{NH}_4\text{OH}$ 。因此，還原反應之產物可以彼等之質子化的形式存在或呈其鹽或溶劑合物。在本發明之一實施態樣中，該式 IV 化合物（在流程 18A 中以羥二氫嗎啡酮表示）係以其鹽或溶劑合物存在，其中該鹽具有與起始原料化合物 V 之陰離子  $\text{X}^{n-}$  相同之陰離子  $\text{X}^{n-}$ 。在流程 18A 中，該陰離子  $\text{X}^{n-}$  係以硫酸根表示。在一較佳態樣，該式 IV 化合物係以彼之硫酸鹽或其溶劑合物存在，且其較佳在還原反應期間或之後沈澱並以彼之固體形式分離。在另一較佳態樣，式 IV 化合物係以彼之三氟乙鹽或其溶劑合物存在，且其較佳在還原反應期間或之後沈澱並以彼之固

體形式分離。

[0301] 因此，在一實施態樣中，該式 IV 化合物在還原反應期間及之後係以其與陰離子  $X^{n-}$  之鹽（例如，呈彼之硫酸鹽）存在於反應混合物中，及此鹽或其溶劑合物可隨意地自反應混合物分離，例如藉由沈澱及隨後分離沈澱物。在該實施態樣中，該方法可藉由下列反應流程來代表：



該方法包含下列步驟：

(e) 提供具有式 V 之化合物的溶液或懸浮液或其溶劑合物；以及

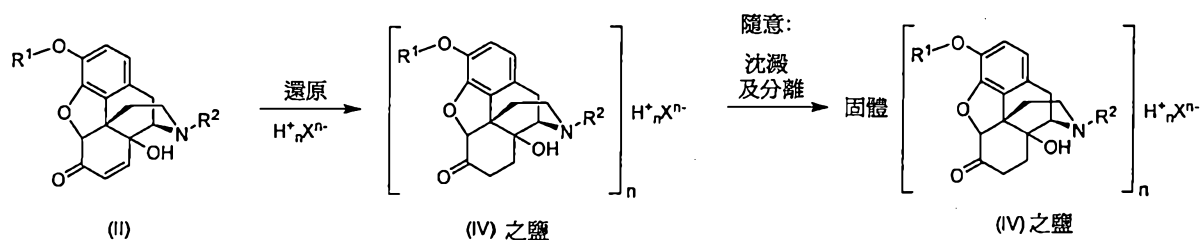
(f) 將該式 V 化合物還原成具有  $H^+_nX^{n-}$  的式 IV 化合物之鹽；且隨意

(g) 將具有  $H^+_nX^{n-}$  的式 IV 化合物之鹽分離，

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^{n-}$ 、及  $n$  係如上所定義者，且  $X^{n-}$  較佳為  $SO_4^{2-}$ 。

[0302] 本發明亦提供一種方法，其中式 II 化合物係被轉化成具有  $H^+_nX^{n-}$  的式 IV 化合物之鹽，例如轉化成式 IV 的硫酸鹽。此轉化係藉由在酸  $H^+_nX^{n-}$  的存在下還原該式 II 化合物來達成。該酸  $H^+_nX^{n-}$  可於該氧化反應之前或期間加入。隨意地，還原反應之後可添加額外的  $H^+_nX^{n-}$  以

增強沈澱。所獲得的具有  $H^+_nX^{n-}$  式 IV 化合物之鹽可隨意自該反應混合物分離，例如藉由沈澱及之後分離沈澱物。在該實施態樣中，該方法可藉由下列反應流程來代表：



該方法包含下列步驟：

(e) 提供具有式 II 之化合物的溶液或懸浮液或其溶劑合物；以及

(f) 在酸  $H^+_nX^{n-}$  的存在下將該式 II 化合物還原成具有  $H^+_nX^{n-}$  的該式 IV 化合物之鹽；以及隨意

(g) 將具有  $H^+_nX^{n-}$  的式 IV 化合物之鹽分離，

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^{n-}$ 、及  $n$  係如上所定義者，且  $X^{n-}$  較佳為  $SO_4^{2-}$ 。此還原係使用自由鹼 II 來進行。該鹼可藉由自式 V 化合物分離其為中間物來提供。又，藉由該方法所製備之該式 IV 化合物之鹽較佳為羥二氫嗎啡酮硫酸鹽或其溶劑合物。即，在此方法的較佳態樣中，14-羥基嗎啡酮鹼係被轉化成羥二氫嗎啡酮硫酸鹽（或其溶劑合物）。用於製備 IV 之鹽之方法且其中  $X^{n-}$  係三氟乙酸根，亦本發明背景中所特定考量者。

[0303] 在本發明之範圍內，也考慮自含有式 IV 化合物作為起始原料之溶液沈澱和分離呈其與  $H^+_nX^{n-}$  的鹽之式 IV 化合物。

[0304] 式 IV 化合物與  $H^+_nX^{n-}$  的鹽之沈澱和分離可產生進一步純化效果，如沈澱鹽可含有比母液少的式 III 和/或式 II 化合物。

[0305] 若氫化係在酸性條件下進行，則存在於起始原料和產物中之副產物可以彼等之質子化形式存在或呈其鹽或溶劑合物。

[0306] 氫化通常於約 35 °C 至約 85 °C、約 40 °C 至約 60 °C、或約 40 °C 至約 50 °C 的溫度下進行。

[0307] 在某些實施態樣中，該氫化係用氫氣進行。

[0308] 使用氫氣之氫化係於適合壓力下進行。在某些實施態樣中，該氫化係於約 17 psia (117.21 kPa) 至約 100 psia (689.48 kPa) 的壓力下進行。在某些實施態樣中，其係於約 35 psia (241.32 kPa) 至約 80 psia (551.58 kPa) 的壓力（例如，於約 60 psia (413.69 kPa)）下進行。

[0309] 氫化反應可操作約 0.5 分鐘至約 48 小時、約 1 分鐘至約 24 小時、約 3 分鐘至約 22 小時、約 5 分鐘至約 18 小時、約 7 分鐘至約 16 小時、約 10 分鐘至約 12 小時、約 12 分鐘至約 12 小時、約 20 分鐘至約 12 小時、約 30 分鐘至約 4 小時、約 2 小時至約 6 小時、或約 3 小時至約 6 小時。在某些實施態樣中，該氫化反應係操作約 1 小時至約 48 小時。

[0310] 在某些實施態樣中，該氫化反應係操作約 10 分鐘、約 15 分鐘、約 20 分鐘、約 25 分鐘、約 30 分鐘、

約 1 小時、約 1.5 小時、約 2 小時、約 2.5 小時、約 3 小時、約 3.5 小時、約 4 小時、約 4.5 小時、約 5 小時、約 5.5 小時、或約 6 小時。

[0311] 在某些實施態樣中，該氫化反應係操作約 8 小時、約 12 小時、約 16 小時、約 20 小時、或約 24 小時。

[0312] 在某些實施態樣中，自氫化產生之該式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物將自該反應沈澱和隨意地分離。該沈澱可在反應開始之後約 30 分鐘、約 1 小時、約 1.5 小時、約 2 小時、約 2.5 小時、約 3 小時、約 3.5 小時、約 4 小時、約 4.5 小時、約 5 小時、約 5.5 小時、或約 6 小時內發生。其也可在較長時段內發生，包括完整的反應時間內發生。其也替代或額外地在緊接後面反應期間的期間發生，例如在使用氫氣進行氫化反應後的通氣期間。

[0313] 氫化觸媒的典型非限制性列表包括（例如）Pd/C、鈀-炭、二苯基矽烷和 Pd/C 的組合、Pd(Ph<sub>3</sub>P)/ZnCl<sub>2</sub>、Pd/C 與次磷酸鈉的組合（例如，在乙酸水溶液中）、Pt/C、Ru/C、Rh/C、PdO<sub>2</sub>、PtO<sub>2</sub>、鋅、鎂。在某些實施態樣中，該觸媒為鈀觸媒（例如，Pd/C）。在某些實施態樣中，該氫化觸媒不為金屬，例如，當氫化為如 Yang, J.W. 等人，Angew. Chem. Int. Ed. (2004) 43: 6660-6662 中所述之無金屬轉移氫化時。

[0314] 在某些實施態樣中，使用固體支撐觸媒，例如，以確保在接觸時反應完成和/或可能將自式 III 化合物

形成任何新的式 II 化合物（例如，自 8-羥基羥二氫嗎啡酮形成 14-羥基嗎啡酮）予以防止或最小化。

[0315] 轉移氫化包括氫轉移試劑之使用。

[0316] 適合的氫轉移試劑包括  $\text{HCO}_2\text{H}$ 、 $\text{HCO}_2\text{H}/\text{HCO}_2\text{Na}$ 、 $\text{HCO}_2\text{H}/\text{NEt}_3$ 、 $\text{HCHO}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{HCO}_2\text{Na}/\text{NEt}_3$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{NEt}_3$ 、 $\text{H}_3\text{CSO}_2\text{NHNH}_2/\text{NEt}_3$ 、其組合，等等。也可使用其他氫予體，如異丙醇、吡啶、環己烯、氫硼化鈉、四氫喹啉、2,5-二氫呋喃、磷酸、二硫亞磺酸鈉及其組合。在某些實施態樣中，該氫轉移試劑為（例如）如 Yang, J.W. 等人, *Angew. Chem. Int. Ed.* (2004) 43: 6660-6662 中所述之二氫吡啶。

[0317] 氫化可以批次方法或以連續流動流進行。

[0318] 在某些實施態樣中，該氫化係藉由批次方法進行。在典型批次方法中，將觸媒（例如，鈀碳）進料至批次反應器。添加式 V 化合物或其溶劑合物之溶液或懸浮液。如果有必要，亦將去離子水和酸加至批次反應器。然後將批次反應器密封和氫化（例如，於 60 psia (413.69 kPa)，及 40°C 或 55 °C 下）經足以完成氫化之時段來氫化（例如，經 24 小時）。然後藉由過濾移去觸媒。

[0319] 所得式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物然後可藉由（例如）添加氫氧化銨沈澱。或者，沈澱可藉由將抗溶劑加至濾液，或藉由製備一種所得式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物自其沈澱之過飽和溶液，例如藉由冷卻來達成。沈澱固體然後隨意地洗滌和乾燥。

[0320] 在某些實施態樣中，該氫化反應以連續流動進行。以反應物之連續流動的反應允許當反應發生時，物質輸入和輸出反應混合物。以連續流動操作反應允許（例如）更好地控制反應條件（包括，例如，時間、溫度、試劑之當量、壓力、溫度、反應物接觸觸媒的時間、pH 等等）、及自反應混合物分離和/或移去具有式 IV 之產物，當其形成時和/或在任何不要的化合物形成之前。在某些實施態樣中，自反應混合物移去該式 IV 化合物，當其形成時。

[0321] 在某些實施態樣中，以連續流動進行反應允許在超過溶劑之沸點的溫度下進行反應，因為壓力可被安全地保持。

[0322] 在某些實施態樣中，以連續流動進行之還原，如在式 IV 化合物與其餘反應物反應和/或被其餘反應物降解之前移去式 IV 化合物，增加反應之產率、增加反應之體積效率和/或減少還原反應期間所形成之副產物的數目及量。

[0323] 在某些實施態樣中，將式 V 化合物或其溶劑化合物在氫化反應之前和/或期間溶解於適合溶劑中。適合溶劑可包括下列或由下列組成：例如，甲醇、四氫呋喃、異丙醇、丙酮、乙醇、1-甲氧基-2-丙醇、2-乙氧基乙醇、三級戊醇、異丁醇、2-甲基-四氫呋喃、正丙醇、1-丁醇、2-丁醇、三級丁醇、乙酸異丙酯、及二（乙二醇）或水與前述任何一者的混合物。在某些實施態樣中，該適合溶劑

包括下列或由下列組成：甲醇、四氫呋喃、異丙醇、丙酮、乙醇、1-甲氧基-2-丙醇、2-乙氧基乙醇、三級戊醇或水與前述任何一者的混合物、或由水組成。

[0324] 在某些實施態樣中，其中較佳地式 III 化合物為 8-羥基羥二氫嗎啡酮及式 IV 化合物為羥二氫嗎啡酮，適合溶劑為 50：50 甲醇：水混合物、60：40 甲醇：水混合物、70：30 甲醇：水混合物、80：20 甲醇：水混合物、90：10 甲醇：水混合物、100：0 甲醇：水混合物、50：50 乙醇：水混合物、60：40 乙醇：水混合物、70：30 乙醇：水混合物、80：20 乙醇：水混合物、90：10 乙醇：水混合物、100：0 乙醇：水混合物、90：10 四氫呋喃：水混合物、100：0 四氫呋喃：水混合物、90：10 異丙醇：水混合物、70：30 丙酮：水混合物、80：20 丙酮：水、或 90：10 丙酮：水混合物。8-羥基羥二氫嗎啡酮比羥二氫嗎啡酮鹼更易溶於這些混合物，因此可留在溶液中，而羥二氫嗎啡酮自由鹼可藉由在氫化結束時加鹼而沈澱。

[0325] 在某些實施態樣中，該適合溶劑包含正丁醇和水的混合物或由正丁醇和水的混合物組成。

[0326] 在某些實施態樣中，該適合溶劑包含 1-甲氧基-2-丙醇和水的混合物或由 1-甲氧基-2-丙醇和水的混合物組成。

[0327] 在某些實施態樣中，該適合溶劑為 1-甲氧基-2-丙醇和水的混合物，其中此二組分之體積比較佳為 40：

60 至 90 : 10 1-甲氧基-2-丙醇 : 水，例如 50 : 50 或 80 : 20。較佳地，該混合物含有比水多的 1-甲氧基-2-丙醇。在此等混合物中，式 IV 化合物與  $X^{n-}$  的鹽在還原反應期間或之後有利地沈澱。

[0328] 在某些實施態樣中，該適合溶劑包含水或由水組成。

[0329] 在某些實施態樣中，該溶劑可含有有效量的酸以溶解式 V 化合物或其溶劑合物及在還原反應期間將式 V 化合物和/或式 II 化合物還原轉化至式 III 化合物。在某些實施態樣中，沒有酸加至反應混合物。

[0330] 在某些實施態樣中，還原反應期間所使用該之溶劑係與如第 II 章節中所述的式 I 化合物氧化至之式 V 化合物的氧化期間使用之溶劑不同。在某些其他實施態樣中，相同溶劑係使用於還原和氧化中。

[0331] 一旦完成氫化，可將式 IV 化合物、其鹽或溶劑合物沈澱。在某些實施態樣中，該式 IV 化合物、其鹽或溶劑合物之沈澱係藉由下列一或多者來起始和/或增強：

(i) 將該反應混合物的溫度調整（例如降低）至沈澱溫度；

(ii) 加入抗溶劑；

(iii) 加入晶種；

(iv) 改變該反應混合物的離子強度（例如藉由加入鹽）；

(v) 濃縮該反應混合物；

(vi) 減少或停止攪動該反應混合物；

或任何其他用於開始或增強沈澱或結晶的習知方法。

[0332] 當將溫度調整至沈澱溫度時，此表示式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物之沈澱係藉由將該反應混合物的溫度調整至或超過該化合物沈澱之溫度（“沈澱溫度”）來起始和/或增強。藉由在沈澱溫度下進行該反應，或是藉由在反應期間或反應完成後降低反應混合物的溫度而調整該溫度。

[0333] 在某些實施態樣中，該反應混合物係經調整至 $\leq 40^{\circ}\text{C}$ 的溫度以開始沈澱，即沈澱溫度係 $\leq 40^{\circ}\text{C}$ 。在某些實施態樣中，沈澱係在約 $-20^{\circ}\text{C}$ 、約 $-15^{\circ}\text{C}$ 、約 $-10^{\circ}\text{C}$ 、約 $-5^{\circ}\text{C}$ 、約 $0^{\circ}\text{C}$ 、約 $5^{\circ}\text{C}$ 、約 $10^{\circ}\text{C}$ 、約 $15^{\circ}\text{C}$ 、約 $17^{\circ}\text{C}$ 、約 $19^{\circ}\text{C}$ 、約 $21^{\circ}\text{C}$ 、約 $23^{\circ}\text{C}$ 、約 $25^{\circ}\text{C}$ 、約 $27^{\circ}\text{C}$ 、約 $29^{\circ}\text{C}$ 、約 $31^{\circ}\text{C}$ 、約 $33^{\circ}\text{C}$ 、約 $35^{\circ}\text{C}$ 、約 $37^{\circ}\text{C}$ 、或約 $40^{\circ}\text{C}$ 的沈澱溫度下啟動。

[0334] 在某些實施態樣中，該沈澱溫度係在約 $-20^{\circ}\text{C}$ 至約 $40^{\circ}\text{C}$ 之範圍內，較佳為約 $-10^{\circ}\text{C}$ 至約 $40^{\circ}\text{C}$ ，更佳為約 $-5^{\circ}\text{C}$ 至約 $35^{\circ}\text{C}$ 。

[0335] 在某些實施態樣中，式 IV 化合物之鹽或該鹽之溶劑合物的沈澱溫度係在約 $-10^{\circ}\text{C}$ 至約 $22^{\circ}\text{C}$ 之範圍內，較佳為約 $-5^{\circ}\text{C}$ 至約 $10^{\circ}\text{C}$ ，更佳為約 $-5^{\circ}\text{C}$ 至約 $5^{\circ}\text{C}$ 。

[0336] 在某些實施態樣中，除了調整溫度至沈澱溫度之外，係使用抗溶劑。在某些實施態樣中，例如，當式

IV 化合物爲羥二氫嗎啡酮硫酸鹽或其溶劑合物時，亦以不添加抗溶劑而發生沈澱。

[0337] 在某些實施態樣中，沈澱係藉由添加適合的有機或無機鹼直到達到適合的 pH 而達成。適合的 pH 可爲  $\geq 3$ 、 $\geq 4$ 、 $\geq 5$ 、 $\geq 6$ 、或  $\geq 7$  之 pH。適合的鹼可包含下列者或由下列者所組成：NaOH、KOH、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{KHCO}_3$ 、 $\text{HCO}_2\text{Na}$ 、 $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ 、 $\text{NEt}_3$ 、 $\text{NH}_4\text{OH}$  或其任何混合物。

[0338] 在某些實施態樣中，該式 IV 化合物係經沈澱爲其鹽或其溶劑合物。在該鹽中，陰離子較佳爲與起始原料化合物 V 中的  $\text{X}^{n-}$  相同。此沈澱可藉由添加抗溶劑至式 IV 化合物及其相對離子之溶液中，或藉由製備超飽和溶液（例如，藉由冷卻或濃縮反應混合物）而達成，從該超飽和溶液沈澱出式 IV 化合物之所得鹽或其溶劑合物，例如藉由在高於沈澱溫度下冷卻或藉由添加晶種。沈澱固體然後隨意地洗滌和乾燥。在一態樣中，此沈澱可藉由添加丙酮、1-甲氧基-2-丙醇及三級丁基甲醚中之一或多者至反應混合物中而達成。在特定的實施態樣中，將三級丁基甲醚添加至已可包含水的反應混合物中（水可爲反應混合物中的唯一溶劑）。在一態樣中，此沈澱可藉由使用水與抗溶劑之混合物而達成，特別爲水與三級丁基甲醚之混合物，或水、四氫呋喃與三級丁基甲醚之混合物。該混合物可存在爲還原反應期間的反應溶劑，或其可代替在完成還原反應之後的反應溶劑。混合物亦可藉由在完成反應之後

添加抗溶劑而達成。

[0339] 更多適合的抗溶劑可為章節 II 中所述之抗溶劑及在實例 5 和 6 中所述之抗溶劑。亦即適合的抗溶劑可包含下列者或由下列者所組成：三級丁基甲醚、二乙醚、己烷、三級戊醇、甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、1-丁醇、2-丁醇、三級丁醇、異丁醇、庚烷類、二甲苯類、甲苯、丙酮、2-丁酮、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、四氫呋喃、2-甲基-四氫呋喃、1,2-二氯乙烷、氯仿、二氯甲烷、1-甲氧基-2-丙醇、2-乙氧基乙醇、1,4-二噁烷、甲酸甲酯、乙酸甲酯、或前述任何二或多者之任何混合物。所列示之醇及醚為較佳的抗溶劑。最佳的抗溶劑為三級丁基甲醚。

[0340] 接著可分離出所得沈澱物，於是從母液移出沈澱物，及最好自留在母液中的式 III 和/或 II 化合物進一步純化鹽。

[0341] 所得式 IV 化合物、其鹽或溶劑合物較佳地包含相較於式 IV 化合物而較少量的式 III 化合物 和/或式 II（或其鹽或溶劑合物），該式 IV 化合物係以不包含使用式 V 化合物作為起始原料或中間原料之方法製得。

[0342] 可經由本發明方法所製得的式 IV 化合物及包含該式 IV 化合物之組成物描述於例如以下章節 VII 中。可存在於包含式 IV 化合物之組成物中的式 III 及 II 化合物之量描述於以下章節 VII 中。在某些實施態樣中，該等式 IV 化合物或包含式 IV 化合物之組成物為本發明章節或後續章節 VI 中所述方法之產物。

[0343] 在某些實施態樣中，包含為本發明章節或後續章節 VI 中所述方法之產物的式 IV 化合物之組成物可用作為醫藥組成物，而不進一步的加工或純化步驟，特別不進一步的還原（例如，氫化）步驟。

[0344] 在自式 V 化合物或其溶劑合物開始之該方法的某些實施態樣中，式 V 化合物為 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽或其溶劑合物，及式 IV 之化合物為羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物。

[0345] 在自式 V 化合物或其溶劑合物開始之該方法的某些實施態樣中，式 V 化合物為 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽或其溶劑合物，及式 IV 化合物為羥二氫嗎啡酮硫酸鹽或其溶劑合物。

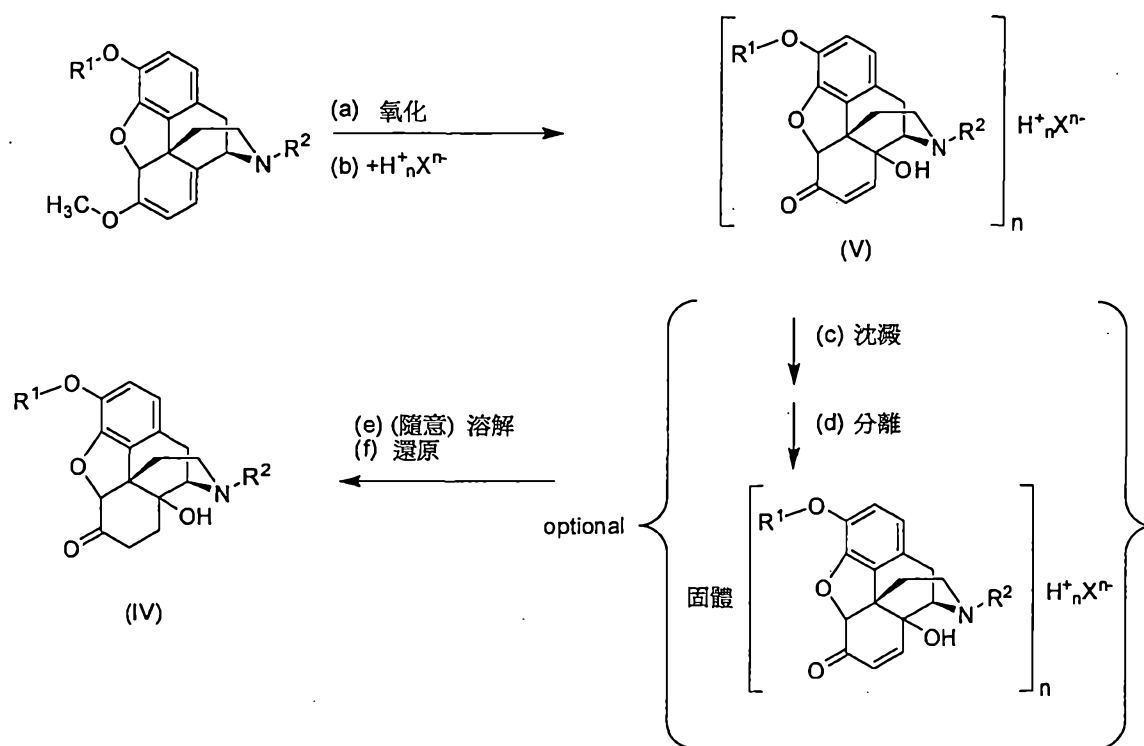
[0346] 在自式 V 化合物或其溶劑合物開始之該方法的某些實施態樣中，式 V 化合物為 14-羥基嗎啡酮三氟乙酸鹽或其溶劑合物，及式 IV 化合物為羥二氫嗎啡酮三氟乙酸鹽或其溶劑合物。

## VI. 自式 I 化合物開始製備式 IV 化合物之方法

[0347] 本發明進一步提供自式 I 化合物經由式 V 化合物或其溶劑合物製備式 IV 化合物之方法。在此方法中，式 V 化合物或其溶劑合物適合作為中間物。可將該式 V 之中間化合物或其溶劑合物分離或轉化成式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物，而不進一步分離。在某些較佳的實施態樣中，該式 V 之中間化合物或其溶劑合物係在其轉化成

式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物之前分離。

[0348] 因此，本發明提供用於自式 I 化合物或其鹽或溶劑合物製備式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物之方法，該方法包含（流程 19）：



流程 19

- (a) 將式 I 化合物氧化；
- (b) 將酸  $H^+_nX^{n-}$  在氧化反應之前、期間和/或之後添加至反應混合物中；
- (c) 隨意地沈澱式 V 化合物或其溶劑合物；
- (d) 隨意地分離經沈澱之式 V 化合物或其溶劑合物；
- (e) 隨意地提供式 V 化合物或其溶劑合物之溶液或懸浮液；及

(f) 將式 V 化合物或其溶劑合物還原成式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物，

其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^{n-}$  及  $n$  係如上文所定義。

[0349] 在某些實施態樣中，將式 V 化合物或其溶劑合物在經由步驟 (e) 及 (f) 還原之前先在步驟 (c) 和/或 (d) 中沈澱和/或分離。

[0350] 在某些實施態樣中，該方法含有另一步驟，即

(g) 分離出成為其具有  $H^+X^{n-}$  之鹽或成為該鹽之溶劑合物的式 IV 化合物。

[0351] 在某些實施態樣中，該方法含有另一步驟，即，在還原步驟 (f) 之前先從式 V 化合物釋出成為鹼的式 II 化合物。在該等實施態樣中，將呈自由鹼形式的式 II 化合物代替式 V 化合物在步驟 (f) 中隨後還原。

[0352] 在某些實施態樣中，該方法的步驟 (f) 得到式 IV 化合物的醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。在某些實施態樣中，該方法的步驟 (f) 不僅得到式 IV 化合物的此等醫藥上可接受之鹽或溶劑合物，並亦可使用完成的所得組成物作為醫藥組成物，而不必進一步加工（例如，純化）。特別地，可使用所得組成物，而不額外氫化以移除副產物，例如式 II 化合物。例如，該方法可得到羥二氫嗎啡酮鹽組成物，其適合於併入劑型中，羥二氫嗎啡酮鹽組成物係自步驟 (f) 之還原產物以轉化而直接製備，不包括進一步/額外的氫化步驟。

[0353] 在某些實施態樣中，自步驟（f）所得的式 IV 化合物之鹽或溶劑合物不為醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。

[0354] 在某些實施態樣中，可將自步驟（f）所得的式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物在該方法結束時以額外步驟轉化成其醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。用於此轉化之方法為本技術領域中所知（例如，陰離子交換）。

[0355] 在某些實施態樣中，式 V 化合物或其溶劑合物為該方法的中間物，其具有如章節 IV 中所述之性質。

[0356] 該方法的所有要素及該要素的實施態樣已於上文描述。可經由該方法製備之式 IV 化合物，及可呈現在包含該式 IV 化合物之組成物中的式 III 及式 II 化合物之量描述於下文的章節 VII 中。在某些實施態樣中，該等化合物為本發明章節中所述之方法的產物。

[0357] 在下文中描述該方法的例示性實施態樣。其中式（I）化合物為東罌粟鹼或其鹽或溶劑合物，

氧化劑包含或為自過氧化氫及甲酸於原位形成的過甲酸，在步驟（b）中的酸  $H^+_nX^{n-}$  為添加至反應混合物中的硫酸，

具有式 V 之化合物為 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽或其溶劑合物，及

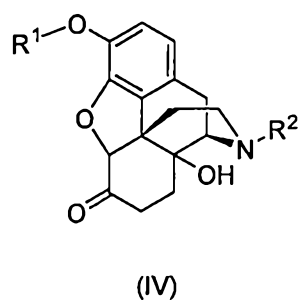
式 IV 化合物為羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物。

[0358] 在另一例示性實施態樣中，式（I）化合物為東罌粟鹼或其鹽或溶劑合物，氧化劑包含或為自過氧化氫

及甲酸於原位形成的過甲酸，在步驟（b）中的酸  $H^+_nX^{n-}$  為添加至反應混合物中的硫酸，具有式 V 之化合物為 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽或其溶劑合物，及式 IV 化合物為羥二氫嗎啡酮硫酸鹽或其溶劑合物。

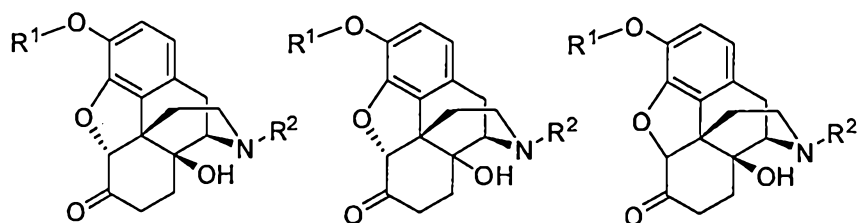
## VII. 式 IV 化合物

[0359] 本發明進一步提供式 IV 化合物：

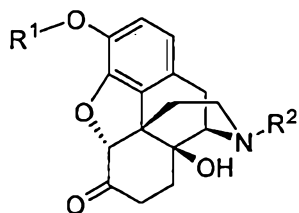


其中  $R^1$  及  $R^2$  係定義如下，  
或其鹽或溶劑合物。

[0360] 在某些實施態樣中，式 IV 化合物具有下列立體組態中之一：



在較佳的實施態樣中，式 IV 化合物具有如下示之立體組態：



[0361] 本發明的式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物可獲自或已獲自前述章節中所述之方法。

[0362] 式 IV 化合物之鹽或溶劑合物可為醫藥上可接受之鹽或溶劑合物。此等鹽或溶劑合物為本技術領域中所知。

[0363] 式 IV 化合物可為羥二氫嗎啡酮、降羥二氫嗎啡酮、納呋拉啡、那屈酮、甲基那屈酮、那若松、或其鹽或溶劑合物。在較佳的實施態樣中，式 IV 化合物係選自於由下列所組成的群組：羥二氫嗎啡酮、降羥二氫嗎啡酮、其鹽及溶劑合物。在更佳的實施態樣中，其係選自於由下列所組成的群組：羥二氫嗎啡酮、其鹽及溶劑合物。在再更佳的實施態樣中，其為羥二氫嗎啡酮鹽。在再更佳的實施態樣中，其為羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽。

[0364] 在某些較佳的實施態樣中，所提供的式 IV 化合物為其具有  $X^{n-}$  作為陰離子的鹽。在更佳的實施態樣中，所提供的式 IV 化合物為其硫酸鹽或三氟乙酸鹽。在再更佳的實施態樣中，所提供的式 IV 化合物為其硫酸鹽。在特定的態樣中，式 IV 化合物為羥二氫嗎啡酮三氟乙酸鹽或其溶劑合物。在特定的態樣中，式 IV 化合物為羥二氫嗎啡酮硫酸鹽或其溶劑合物。

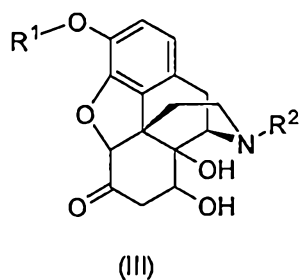
### VII-A. 包含式 IV 化合物之組成物

[0365] 本發明進一步提供包含式 IV 化合物或其（隨意醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物的組成物。

[0366] 該組成物可為章節 VI 中所述之方法的產物。

[0367] 該組成物可為固體或液體。在某些實施態樣中，其為固體。在某些實施態樣中，其為含有第 VI 章節中所述之式 IV 化合物的沈澱物。

[0368] 在某些實施態樣中，包含式 IV 化合物或其（隨意醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物的組成物另包含具有式 III 之化合物：



其中  $R^1$  及  $R^2$  係如式 IV 化合物中所定義者，或其鹽或溶劑合物。

[0369] 在某些實施態樣中，式 III 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量係少於約 2500 ppm、少於約 2250 ppm、少於約 2000 ppm、少於約 1750 ppm、少於約 1500 ppm、或少於約 1250 ppm 的式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物（HPLC 峰面積比）。

[0370] 在某些實施態樣中，式 III 化合物或其鹽或溶

劑合物在組成物中的量係少於約 1000 ppm、少於約 750 ppm、少於約 500 ppm、或少於約 400 ppm 的式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物（HPLC 峰面積比）。

[0371] 在某些實施態樣中，式 III 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量係少於約 300 ppm、少於約 275 ppm、少於約 250 ppm、少於約 225 ppm、少於約 200 ppm、少於約 175 ppm、少於約 150 ppm、或少於約 125 ppm 的式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物（HPLC 峰面積比）。

[0372] 在某些實施態樣中，式 III 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量係少於約 100 ppm、少於約 90 ppm、少於約 80 ppm、少於約 70 ppm、少於約 60 ppm、少於約 50 ppm、少於約 40 ppm、少於約 30 ppm、或少於約 20 ppm 的式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物（HPLC 峰面積比）。

[0373] 在某些實施態樣中，式 III 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量係少於約 10 ppm、少於約 8 ppm、少於約 6 ppm、少於約 4 ppm、或少於約 2 ppm 的式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物（HPLC 峰面積比）。

[0374] 在某些實施態樣中，式 III 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量係少於約 1 ppm、少於約 0.8 ppm、少於約 0.6 ppm、少於約 0.4 ppm、少於約 0.3 ppm、少於約 0.2 ppm、或少於約 0.1 ppm 的式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物（例如，8-羥基羥二氫嗎啡酮的量係約

0.1 ppm 至約 0.7 ppm 的 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽) (HPLC 峰面積比)。

[0375] 在某些實施態樣中，該組成物不含有式 III 化合物。

[0376] 在某些實施態樣中，式 III 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量具有約 0.05 ppm 的式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物 (HPLC 峰面積比) 之下限。在某些實施態樣中，下限為約 0.1 ppm、約 0.3 ppm、約 0.5 ppm、約 0.7 ppm、約 1 ppm、約 1.5 ppm、約 2 ppm、或約 3 ppm。例如，在某些實施態樣中，式 III 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量範圍可為約 0.05 ppm 至 1 ppm，及在某一實施態樣中、約 1 ppm 至約 10 ppm。

[0377] 在某些實施態樣中，式 IV 化合物為羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物，及 8-羥基羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物在組成物中的量係少於約 300 ppm、少於約 275 ppm、少於約 250 ppm、少於約 225 ppm、少於約 200 ppm、少於約 175 ppm、少於約 150 ppm、少於約 125 ppm、少於約 100 ppm、少於約 80 ppm、少於約 60 ppm、少於約 40 ppm、少於約 30 ppm、或少於約 20 ppm 的羥二氫嗎啡酮 (HPLC 峰面積比)。在某些實施態樣中，該量係少於約 10 ppm、少於約 8 ppm、少於約 6 ppm、少於約 4 ppm、少於約 2 ppm、少於約 1 ppm、少於約 0.8 ppm、少於約 0.6 ppm、少於約 0.4 ppm、少於約 0.3 ppm、少於約 0.2 ppm、或少於約 0.1 ppm 的羥二氫嗎啡酮 (HPLC 峰

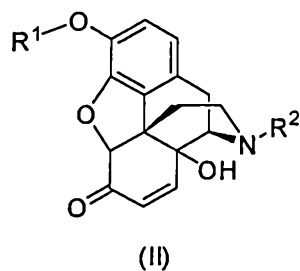
面積比)。在某些實施態樣中，該羥二氫嗎啡酮不含有 8-羥基羥二氫嗎啡酮。

[0378] 在某些實施態樣中，組成物包含相對於式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物而為約 0.05 ppm 至約 2500 ppm、從約 0.05 至約 2250 ppm、從約 0.1 ppm 至約 2000 ppm、從約 0.3 至約 1750 ppm、從約 0.5 ppm 至約 1500 ppm、或從約 1 ppm 至約 1250 ppm 的式 III 化合物或其鹽或溶劑合物（HPLC 峰面積比）。

[0379] 在某些實施態樣中，組成物包含相對於式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物而為約 0.05 ppm 至約 1000 ppm、從約 0.1 ppm 至約 800 ppm、從約 0.1 ppm 至約 700 ppm、從約 0.2 ppm 至約 600 ppm、從約 0.3 ppm 至約 500 ppm、或從約 0.5 ppm 至約 400 ppm 的式 III 化合物或其鹽或溶劑合物。

[0380] 在某些實施態樣中，該組成物包含相對於式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物而為約 0.05 ppm 至約 350 ppm、從約 0.1 ppm 至約 300 ppm、從約 0.2 ppm 至約 275 ppm、從約 0.3 ppm 至約 250 ppm、從約 0.4 ppm 至約 225 ppm、或從約 0.5 ppm 至約 200 ppm 的式 III 化合物或其鹽或溶劑合物。

[0381] 在某些實施態樣中，包含式 IV 化合物或其（隨意醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物的組成物另包含具有式 II 之化合物：



其中  $R^1$  及  $R^2$  係如式 IV 化合物中所定義者，  
或其鹽或溶劑合物。

[0382] 在組成物中，相對於具有式 IV 之化合物或其鹽或溶劑合物的量中所占的具有式 II 之化合物或其鹽或溶劑合物的量可在某些實施態樣中少於約 500 ppm、少於約 250 ppm、少於約 200 ppm、少於約 100 ppm、少於約 50 ppm 或少於約 40 ppm (HPLC 峰面積比)。在某些實施態樣中，其可為低於約 30 ppm、低於約 25 ppm、低於約 20 ppm、低於約 15 ppm、低於約 10 ppm、低於約 5 ppm 或低於約 2.5 ppm (HPLC 峰面積比)。在某些實施態樣中，其可為低於約 1 ppm、低於約 0.8 ppm、低於約 0.6 ppm、低於約 0.6 ppm、低於約 0.4 ppm、低於約 0.2 ppm 或低於約 0.1 ppm (HPLC 峰面積比)。在某些實施態樣中，組成物不含有式 I 化合物 I。

[0383] 在某些實施態樣中，式 II 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的量具有約 0.05 ppm 的式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物之下限 (HPLC 峰面積比)。在某些實施態樣中，下限為約 0.1 ppm、約 0.3 ppm、約 0.5 ppm、約 0.7 ppm、約 1 ppm、約 1.5 ppm、約 2 ppm、或約 3 ppm。例如，式 II 化合物或其鹽或溶劑合物在組成物中的

量可在某些實施態樣中為約 0.05 ppm 至 1 ppm 的範圍內，及在某些其他的實施態樣中為從約 1 ppm 至約 10 ppm 的範圍內。

[0384] 在某些實施態樣中，組成物包含相對於式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物而為約 0.05 ppm 至約 500 ppm、從約 0.05 ppm 至約 250 ppm、從約 0.05 ppm 至約 200 ppm、從約 0.05 ppm 至約 100 ppm、從約 0.05 ppm 至約 50 ppm、從約 0.05 ppm 至約 25 ppm、從約 0.05 ppm 至約 10 ppm、從約 0.05 ppm 至約 5 ppm、或從約 0.05 ppm 至約 1 ppm 的式 II 化合物或其鹽或溶劑合物。

[0385] 在其中式 IV 化合物為羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物及其中式 II 化合物為 14-羥基嗎啡酮或其鹽或溶劑合物的某些實施態樣中，在組成物中相對於具有式 IV 之化合物的量中所占的具有式 II 之化合物的量係少於約 200 ppm、少於約 175 ppm、少於約 150 ppm、少於約 125 ppm、少於約 100 ppm、少於約 80 ppm、少於約 60 ppm、少於約 40 ppm、少於約 30 ppm、少於約 20 ppm、或少於約 10 ppm、或少於約 5 ppm 的式 IV 化合物（HPLC 峰面積比）。在某些實施態樣中，組成物不含有 14-羥基嗎啡酮或其鹽或溶劑合物。

[0386] 包含式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物的組成物亦可另包含式 III 化合物與式 II 化合物的組合，較佳地在如前述段落中所述之單一化合物 II 及 III 的限度內。

[0387] 在一實施態樣中，該式 IV 化合物為羥二氫嗎

啡酮或其鹽或溶劑合物，該具有式 III 之化合物為 8-羥基羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物，及該具有式 II 之化合物為 14-羥基嗎啡酮或其鹽或溶劑合物。該式 IV 化合物可為羥二氫嗎啡酮鹽。在一實施態樣中，其可為羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽。

[0388] 在另一實施態樣中，該式 IV 化合物為降羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物，該具有式 III 之化合物為 8-羥基降羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物，及該具有式 II 之化合物為 14-羥基降羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物。

[0389] 在另一實施態樣中，該式 IV 化合物為那屈酮或其鹽或溶劑合物，該具有式 III 之化合物為 8-羥基那屈酮，及該具有式 II 之化合物為 17-環丙基甲基-14-羥基降嗎啡酮（normorphinone）。

[0390] 在另一實施態樣中，該式 IV 化合物為甲基那屈酮或其鹽或溶劑合物，該具有式 III 之化合物為 17-環丙基甲基-8,14-二羥基-17-甲基-降嗎啡酮，及該具有式 II 之化合物為 17-環丙基甲基-14-羥基-17-甲基-降嗎啡酮。

[0391] 在某些實施態樣中，包含式 IV 化合物或其（隨意醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物的組成物另包含式 II 化合物及式 III 化合物二者。在某些實施態樣中，組成物包含式 II 化合物與式 III 化合物的組合量，其相對於式 IV 化合物的量係少於約 3000 ppm、少於約 2750 ppm、少於約 2500 ppm、少於約 2250 ppm、少於約 2000 ppm、少於約 1750 ppm、少於約 1500 ppm、或少於約 1250

( HPLC 峰面積比 ) 。

[0392] 在某些實施態樣中，在該組成物中的該式 II 及式 III 化合物之合併量相對於該式 IV 化合物之量係少於約 1000 ppm、少於約 750 ppm、少於約 500 ppm、少於約 400 ppm、少於約 300 ppm、或少於約 275 ppm ( HPLC 峰面積比 ) 。

[0393] 在某些實施態樣中，在該組成物中的該式 II 及式 III 化合物之合併量相對於該式 IV 化合物之量係少於約 250 ppm、少於約 225 ppm、少於約 200 ppm、少於約 175 ppm、少於約 150 ppm、或少於約 125 ppm ( HPLC 峰面積比 ) 。

[0394] 在某些實施態樣中，式 II 與 III 化合物在組成物中的組合量相對於式 IV 化合物的量係少於約 100 ppm、少於約 90 ppm、少於約 80 ppm、少於約 70 ppm、少於約 60 ppm、少於約 50 ppm、少於約 40 ppm、少於約 30 ppm、或少於約 20 ppm ( HPLC 峰面積比 ) 。

[0395] 在某些實施態樣中，式 II 與 III 化合物在組成物中的組合量相對於式 IV 化合物的量係少於約 10 ppm、少於約 8 ppm、少於約 6 ppm、少於約 4 ppm、或少於約 2 ppm ( HPLC 峰面積比 ) 。

[0396] 在某些實施態樣中，式 II 與 III 化合物在組成物中的組合量相對於式 IV 化合物的量係少於約 1 ppm、少於約 0.8 ppm、少於約 0.6 ppm、少於約 0.4 ppm、少於約 0.3 ppm、少於約 0.2 ppm、或少於約 0.1 ppm ( HPLC

峰面積比)。

[0397] 在某些實施態樣中，該組成物不含有式 II 及 III 化合物。

[0398] 在某些實施態樣中，式 II 與 III 化合物在組成物中的組合量具有約 0.05 ppm 的式 IV 化合物之下限 (HPLC 峰面積比)。在某些實施態樣中，該下限係相對於式 IV 化合物的量為約 0.1 ppm、約 0.3 ppm、約 0.5 ppm、約 0.7 ppm、約 1 ppm、約 1.5 ppm、約 2 ppm、或約 3 ppm (HPLC 峰面積比)。

[0399] 在某些實施態樣中，組成物包含少於約 200 ppm、少於約 150 ppm、少於約 100 ppm、或少於約 50 ppm 的式 II 化合物或其鹽或溶劑合物，和/或少於約 1000 ppm、少於約 750 ppm、少於約 500 ppm、少於約 300 ppm、少於約 200 ppm、或少於約 100 ppm 的式 III 化合物或其鹽或溶劑合物。

[0400] 在某些實施態樣中，組成物包含少於約 100 ppm、少於約 50 ppm、少於約 25 ppm、少於約 20 ppm、少於約 15 ppm、或少於約 10 ppm 的式 II 之化合物或其鹽或溶劑合物，和/或少於約 300 ppm、少於約 200 ppm、少於約 100 ppm、少於約 50 ppm、少於約 25 ppm、或少於約 10 ppm 的式 III 化合物或其鹽或溶劑合物。

[0401] 在某些實施態樣中，組成物包含少於約 25 ppm、少於約 20 ppm、少於約 15 ppm、少於約 10 ppm、少於約 5 ppm、或少於約 1 ppm 的式 II 化合物或其鹽或溶

劑合物，和/或少於約 100 ppm、少於約 50 ppm、少於約 25 ppm、少於約 10 ppm、或少於約 5 ppm 的式 III 化合物或其鹽或溶劑合物。

[0402] 在某些實施態樣中，組成物包含少於約 10 ppm、少於約 5 ppm、少於約 4 ppm、少於約 3 ppm、少於約 2 ppm、少於約 1 ppm、或少於約 0.5 ppm 的式 II 化合物或其鹽或溶劑合物，和/或少於約 10 ppm、少於約 5 ppm、少於約 3 ppm、少於約 2 ppm、少於約 1 ppm、或少於約 0.5 ppm 的式 III 化合物或其鹽或溶劑合物。

[0403] 在某些實施態樣中，在組成物中的式 IV 化合物為羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物，及組成物另包含 (i) 8-羥基羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物，和/或 (ii) 14-羥基嗎啡酮或其鹽或溶劑合物，其中 8-羥基羥二氫嗎啡酮的量係少於約 300 ppm、少於約 275 ppm、少於約 250 ppm、少於約 225 ppm、少於約 200 ppm、少於約 175 ppm、少於約 150 ppm、少於約 125 ppm、少於約 100 ppm、少於約 80 ppm、少於約 60 ppm、少於約 40 ppm、少於約 30 ppm、少於約 20 ppm、少於約 10 ppm、少於約 8 ppm、少於約 6 ppm、少於約 4 ppm、少於約 2 ppm、少於約 1 ppm、少於約 0.8 ppm、少於約 0.6 ppm、少於約 0.4 ppm、少於約 0.3 ppm、少於約 0.2 ppm、或少於約 0.1 ppm 的羥二氫嗎啡酮（HPLC 峰面積比；例如約 0.2 ppm 至約 50 ppm 的羥二氫嗎啡酮），及 14-羥基嗎啡酮的量係少於約 200 ppm、少於約 175 ppm、少於約 150 ppm、少

於約 125 ppm、少於約 100 ppm、少於約 80 ppm、少於約 60 ppm、少於約 40 ppm、少於約 30 ppm、少於約 20 ppm、或少於約 10 ppm、或少於約 5 ppm 的式 IV 化合物（HPLC 峰面積比；例如約 0.1 ppm 至約 15 ppm、或從約 0.2 ppm 至約 2 ppm 的羥二氫嗎啡酮）。在某些實施態樣中，該式 V 化合物係羥二氫嗎啡酮自由鹼。

[0404] 在某些實施態樣中，在組成物中的式 IV 化合物為羥二氫嗎啡酮鹽，及組成物另包含（i）8-羥基羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物，和/或（ii）14-羥基嗎啡酮或其鹽或溶劑合物，其中 8-羥基羥二氫嗎啡酮的量係少於約 100 ppm、少於約 80 ppm、少於約 60 ppm、少於約 40 ppm、少於約 30 ppm、少於約 20 ppm、少於約 10 ppm、少於約 5 ppm、或少於約 2 ppm 的羥二氫嗎啡酮鹽（HPLC 峰面積比；例如約 0.1 ppm 至約 9 ppm 的羥二氫嗎啡酮鹽），及 14-羥基嗎啡酮的量少於約 50 ppm、少於約 25 ppm、少於約 10 ppm、少於約 5 ppm、或少於約 2 ppm 的羥二氫嗎啡酮鹽（HPLC 峰面積比）。在某些實施態樣中，該羥二氫嗎啡酮鹽係羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽。

[0405] 在某些實施態樣中，其他的類鴉片類內含在包含式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物的組成物中，代替式 II 化合物和/或式 III 化合物或各自的鹽或溶劑合物或除了該等以外的其他類鴉片類內含在組成物中。

[0406] 在某些實施態樣中，在組成物中的式 IV 化合物為羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物，及組成物不僅可含

有如上述之 8-羥基羥二氫嗎啡酮和/或 14-羥基嗎啡酮，並亦另含有以下化合物中之一或多者：羥二氫嗎啡酮 N-氧化物、二氫嗎啡酮（hydromorphone）、羥考酮、准羥二氫嗎啡酮（亦即 2,2'-雙羥二氫嗎啡酮）、6 $\alpha$ -羥二氫嗎啡醇（亦即 14-羥基二氫嗎啡）、6 $\beta$ -羥二氫嗎啡醇（亦即 14-羥基二氫異嗎啡）、10-羥基羥二氫嗎啡酮、14-羥基嗎啡、14-羥基異嗎啡、14-羥基嗎啡酮 N-氧化物、東罌粟鹼、8,14-二氫東罌粟鹼及 10-側氧羥二氫嗎啡酮。

[0407] 羥二氫嗎啡酮 N-氧化物（若存在時）在某些實施態樣中較佳為不超過約 2000 ppm，更佳為不超過約 1000 ppm 的羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物之量存在。羥考酮（若存在時）在某些實施態樣中較佳為不超過約 2000 ppm，更佳為不超過約 1000 ppm，更佳為不超過約 500 ppm 的羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物之量存在。2,2'-雙羥二氫嗎啡酮（若存在時）在某些實施態樣中較佳為不超過約 2000 ppm，更佳為不超過約 1000 ppm，更佳為不超過約 500 ppm 的羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物之量存在。10-側氧羥二氫嗎啡酮（若存在時）較佳為不超過約 2000 ppm，更佳為不超過約 1000 ppm 的羥二氫嗎啡酮或其鹽之量存在。6 $\alpha$ -羥二氫嗎啡醇（若存在時）較佳為不超過約 2000 ppm，更佳為不超過約 1000 ppm 的羥二氫嗎啡酮或其鹽之量存在。6 $\beta$ -羥二氫嗎啡醇（若存在時）較佳為不超過約 2000 ppm，更佳為不超過約 1000 ppm 的羥二氫嗎啡酮或其鹽之量存在。10-羥基羥二氫嗎

啡酮（若存在時）較佳為不超過約 2000 ppm，更佳為不超過約 1500 ppm，更佳為不超過約 1000 ppm 的羥二氫嗎啡酮或其鹽之量存在。二氫嗎啡酮（hydromorphone，若存在時）較佳為不超過約 2000 ppm，更佳為不超過約 1500 ppm，更佳為不超過約 1000 ppm 的羥二氫嗎啡酮或其鹽之量存在。

[0408] 包含式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物，或包含該式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物與另一類鴉片之混合物或組合物，或包含該式 IV 化合物或其鹽或溶劑合物中之二或多者之混合物或組合物的組成物亦被視為本發明的實施態樣。此等組成物可為如下述之醫藥組成物或劑型。例如，此等組成物可為包含羥二氫嗎啡酮與那若松之混合物或組合物的醫藥組成物或劑型，其中該化合物或該化合物中之一的該二者為式 IV 化合物或其（醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物。

## VIII. 該式 IV 化合物及包含該式 IV 化合物之組成物的用途

### VIII-A. 於藥物中之用途

[0409] 本發明另提供式 IV 化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物作為藥物的 API 之用途。

[0410] 對此用途而言，該式 IV 化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物可為如第 VII 節所述的化合物。

[0411] 對此用途而言，該式 IV 化合物或其醫藥上可

接受的鹽或溶劑合物可以如第 VII-A 節所述的組合物的形式使用。

[0412] 對此用途而言，該式 IV 化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物可以如第 IX 節所述的劑型使用。

[0413] 對此用途而言，該藥物可用於治療醫療病況，其選自由下列所組成的群組：疼痛；成癮；咳嗽；便秘；腹瀉；疼痛、咳嗽或成癮相關及/或所造成之失眠；疼痛、咳嗽或成癮相關及/或產生之抑鬱；或前述醫療病況的二或多者的組合。特別是，該病況為疼痛。

[0414] 本發明亦提供一種使用該式 IV 化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物治療動物的方法，該動物較佳為哺乳類（例如，人）（以下表示為：「病患」）。該治療可為任何傳統上藉由投與病患該式 IV 化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物所治療的病況。

[0415] 該病況可為疼痛；成癮；咳嗽；便秘；腹瀉；疼痛、咳嗽或成癮相關及/或所造成之失眠；疼痛、咳嗽或成癮相關及/或產生之抑鬱；或前述醫療病況的二或多者的組合。特別是，該病況為疼痛。

[0416] 對此治療的方法而言，該式 IV 化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物可為如第 VII 節所述的化合物。

[0417] 對此治療的方法而言，該式 IV 化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物可以如第 VII-A 節所述的組合物的形式使用。

[0418] 對此治療的方法而言，該式 IV 化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物可以如第 IX 節所述的劑型使用。

### VIII-B. 其他用途

[0419] 根據本發明之該式 IV 化合物或其（隨意醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物以及包含該化合物的組合物，亦可如下使用：

[0420] 在某些實施態樣中，該式 IV 化合物或其（隨意醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物或是包含該化合物的組合物，係用作製備自由形式的該式 IV 化合物或製備該式 IV 化合物之另一鹽或溶劑合物的中間物或起始材料，例如製備該式 IV 化合物之一（另一）醫藥上可接受的鹽或溶劑合物。舉例而言，當該式 IV 化合物為羥二氫嗎啡酮，其可用於製備羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽。舉例而言，當該式 IV 化合物係提供為羥二氫嗎啡酮硫酸鹽，其可用於製備羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽或製備自由形式的羥二氫嗎啡酮。製備涉及上述發明內容中所述的製程或化合物的該其他鹽或溶劑合物的製程亦為本發明之實施態樣。

[0421] 在某些實施態樣中，該式 IV 化合物或其（隨意醫藥上可接受之）鹽或溶劑合物或是包含該化合物的組合物，係用作製備另一類鴉片或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，及/或製備含有該式 IV 化合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物或含有另一類鴉片或其醫藥上可接受的鹽

或溶劑合物之藥物的中間物或起始材料。舉例而言，當該式 IV 化合物為羥二氫嗎啡酮，其可用作製備羥考酮（oxycodone）、那若松（naloxone）、降羥二氫嗎啡酮（noroxymorphone）、那屈酮（naltrexone）、甲基那屈酮（methyl naltrexone）、納美芬（nalmafine）或納呋拉啡（nalfurafine）的起始材料。製備涉及上述發明內容中所述的製程或化合物的該其他類鴉片的製程亦為本發明之實施態樣。

## IX.劑型

[0422] 根據本發明的劑型包含一或多個上述的化合物或組合物及一或多個醫藥上可接受的賦形劑。該劑型可為或可不為防濫用的。

[0423] 根據本發明的該些化合物、組合物、鹽類或溶劑合物，其為或包含活性醫藥成分，特定言之，該些第 VII 節中所述的類鴉片及式 IV 化合物、其醫藥上可接受的鹽類或溶劑合物（例如，羥二氫嗎啡酮及其醫藥上可接受的鹽類或溶劑合物），以及該些第 VII-A 節所述的組合物（其包含式 IV 化合物或其醫藥上可接受的鹽類或溶劑合物），可被包含於醫藥劑型或藥物。根據本發明之化合物、鹽類或溶劑合物所製成的其他類鴉片亦可被包含於醫藥劑型或藥物。本文所述的類鴉片類之前藥亦可被包含於醫藥劑型或藥物。該些劑型及藥物亦為本發明之實施態樣。

[0424] 除了該活性醫藥成分之外，該劑型包含一或多個醫藥上可接受的賦形劑。

[0425] 本發明之醫藥劑型可包含 (i) 根據本發明的類鴉片或其醫藥上可接受的鹽類或溶劑合物，及 (ii) 一或多個醫藥上可接受的賦形劑。特定言之，本發明之醫藥劑型可包含 (i) 羥二氫嗎啡酮或羥二氫嗎啡酮的鹽或溶劑合物、降羥二氫嗎啡酮或降羥二氫嗎啡酮的鹽或溶劑合物、納呋拉啡或納呋拉啡的鹽或溶劑合物、那屈酮或那屈酮的鹽或溶劑合物、甲基那屈酮或甲基那屈酮的鹽或溶劑合物、那若松或那若松的鹽或溶劑合物、納美芬或納美芬的鹽或溶劑合物，所有皆如前所述，及 (ii) 一或多個醫藥上可接受的賦形劑。

[0426] 在某些實施態樣中，該劑型包含羥二氫嗎啡酮或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物、降羥二氫嗎啡酮或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物、納呋拉啡或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物、那屈酮或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物、甲基那屈酮或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物、那若松或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物或納美芬或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中該些化合物具有如第 VII 節所述的性質，及/或被包含於如第 VII-A 節所述的組合物中，及/或已根據本發明的製程製備。

[0427] 在某些實施態樣中，該劑型包含羥二氫嗎啡酮或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中該化合物具有如第 VII 節所述的性質，及/或被包含於如第 VII-A 節所述

的組合物中，及/或已根據本發明的製程製備。在一實施態樣中，該羥二氫嗎啡酮的鹽為羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽。

[0428] 在某些實施態樣中，該劑型包含兩個或多個前四個段落中所列的活性醫藥成分之組合，其中該些試劑至少一種具有如第 VII 節所述的性質，及/或被包含於如第 VII-A 節所述的組合物中，及/或已根據本發明的製程製備。在某些實施態樣中，該劑型包含羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物與另一類鴉片之組合，其具有如第 VII 節所述的性質，及/或被包含於如第 VII-A 節所述的組合物中，及/或已根據本發明的製程製備。在某些實施態樣中，該劑型包含羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物與一類鴉片受體拮抗劑之組合，其具有如第 VII 節所述的性質，及/或被包含於如第 VII-A 節所述的組合物中，及/或已根據本發明的製程製備。舉例而言，本發明之劑型可包含羥二氫嗎啡酮或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物（如羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽）及那若松或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物（如那若松鹽酸鹽）之組合。

[0429] 在某些實施態樣中，該劑型係選自由口服劑型（例如，錠劑、膠囊、懸浮液、溶液等）、可注射劑型、直腸劑型（例如，栓劑）及經皮劑型（例如，貼劑）所組成的群組。

[0430] 在某些實施態樣中，醫藥組成物或劑型包含至少一該根據本發明之活性醫藥成分或是該根據本發明之

活性醫藥成分額外包含式 II 化合物及/或式 III 化合物之組合。

[0431] 在某些實施態樣中，醫藥組成物或劑型包含至少一該根據本發明之活性醫藥成分，或是該根據本發明之活性醫藥成分額外包含式 II 化合物及/或式 III 化合物之組合，其中該式 II 化合物及式 III 化合物的合併量就該活性醫藥成分的量而言係低於約 3000 ppm、低於約 2750 ppm、低於約 2500 ppm、低於約 2250 ppm、低於約 2000 ppm、低於約 1750 ppm、低於約 1500 ppm 或低於約 1250。

[0432] 在某些實施態樣中，該醫藥組成物或劑型中該式 II 與 III 化合物的合併量就該活性醫藥成分的量而言係低於約 1000 ppm、低於約 750 ppm、低於約 500 ppm、低於約 400 ppm、低於約 300 ppm 或低於約 275 ppm。

[0433] 在某些實施態樣中，該醫藥組成物或劑型中該式 II 與 III 化合物的合併量就該活性醫藥成分的量而言係低於約 250 ppm、低於約 225 ppm、低於約 200 ppm、低於約 175 ppm、低於約 150 ppm 或低於約 125 ppm。

[0434] 在某些實施態樣中，該醫藥組成物或劑型中該式 II 與 III 化合物的合併量就該活性醫藥成分的量而言係低於約 100 ppm、低於約 90 ppm、低於約 80 ppm、低於約 70 ppm、低於約 60 ppm、低於約 50 ppm、低於約 40 ppm、低於約 30 ppm 或低於約 20 ppm。

[0435] 在某些實施態樣中，該醫藥組成物或劑型中

該式 II 與 III 化合物的合併量就該活性醫藥成分的量而言係低於約 10 ppm、低於約 8 ppm、低於約 6 ppm、低於約 4 ppm 或低於約 2 ppm。

[0436] 在某些實施態樣中，該醫藥組成物或劑型中該式 II 與 III 化合物的合併量就該活性醫藥成分的量而言係低於約 1 ppm、低於約 0.8 ppm、低於約 0.6 ppm、低於約 0.4 ppm、低於約 0.3 ppm、低於約 0.2 ppm 或低於約 0.1 ppm。

[0437] 在某些實施態樣中，該醫藥組成物或劑型不包含式 II 與 III 化合物。

[0438] 在某些實施態樣中，該醫藥組成物或劑型中該式 II 與 III 化合物具有該活性醫藥成分之約 0.05 ppm 的下限。在某些實施態樣中，該下限就該活性醫藥成分而言為約 0.1 ppm、約 0.3 ppm、約 0.5 ppm、約 0.7 ppm、約 1 ppm、約 1.5 ppm、約 2 ppm 或約 3 ppm。

[0439] 在某些實施態樣中，其中該 API 為一非式 II 化合物或其鹽或溶劑合物的化合物，包含至少一該根據本發明之活性醫藥成分或是該根據本發明之活性醫藥成分之組合的醫藥組成物或劑型，其包含低於 500 ppm、低於約 250 ppm、低於約 200 ppm、低於約 100 ppm、低於約 50 ppm 或低於約 40 ppm 之式 II 化合物（HPLC 峰面積比）。在某些實施態樣中，其可為低於約 30 ppm、低於約 25 ppm、低於約 20 ppm、低於約 15 ppm、低於約 10 ppm、低於約 5 ppm 或低於約 2.5 ppm（HPLC 峰面積

比)。在某些實施態樣中，其可為低於約 1 ppm、低於約 0.8 ppm、低於約 0.6 ppm、低於約 0.6 ppm、低於約 0.4 ppm、低於約 0.2 ppm 或低於約 0.1 ppm (HPLC 峰面積比)。

[0440] 在某些實施態樣中，包含至少一該根據本發明之活性醫藥成分或是該根據本發明之活性醫藥成分之組合的醫藥組成物或劑型，其包含低於約 200 ppm、低於約 150 ppm、低於約 100 ppm 或低於約 50 ppm 之式 II 化合物或其鹽或溶劑合物，及/或低於約 1000 ppm、低於約 750 ppm、低於約 500 ppm、低於約 300 ppm、低於約 200 ppm 或低於約 100 ppm 之式 III 化合物或其鹽或溶劑合物。

[0441] 在某些實施態樣中，包含至少一該根據本發明之活性醫藥成分或是該根據本發明之活性醫藥成分之組合的醫藥組成物或劑型，其包含低於約 100 ppm、低於約 50 ppm、低於約 25 ppm、低於約 20 ppm、低於約 15 ppm 或低於約 10 ppm 之式 II 化合物或其鹽或溶劑合物，及/或低於約 300 ppm、低於約 200 ppm、低於約 100 ppm、低於約 50 ppm、低於約 25 ppm 或低於約 10 ppm 之式 III 化合物或其鹽或溶劑合物。

[0442] 在某些實施態樣中，包含至少一該根據本發明之活性醫藥成分或是該根據本發明之活性醫藥成分之組合的醫藥組成物或劑型，其包含低於約 25 ppm、低於約 20 ppm、低於約 15 ppm、低於約 10 ppm、低於約 5 ppm

或低於約 1 ppm 之式 II 化合物或其鹽或溶劑合物，及/或低於約 100 ppm、低於約 50 ppm、低於約 25 ppm、低於約 10 ppm 或低於約 5 ppm 之式 III 化合物或其鹽或溶劑合物。

[0443] 在某些實施態樣中，包含至少一該根據本發明之活性醫藥成分或是該根據本發明之活性醫藥成分之組合的醫藥組成物或劑型，其包含低於約 10 ppm、低於約 5 ppm、低於約 4 ppm、低於約 3 ppm、低於約 2 ppm、低於約 1 ppm 或低於約 0.5 ppm 之式 II 化合物或其鹽或溶劑合物，及/或低於約 10 ppm、低於約 5 ppm、低於約 3 ppm、低於約 2 ppm、低於約 1 ppm 或低於約 0.5 ppm 之式 III 化合物或其鹽或溶劑合物。

[0444] 在某些實施態樣中，該劑型包含 API 羥二氫嗎啡酮或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物、降羥二氫嗎啡酮或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物、納呋拉啡或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物、那屈酮或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物、甲基那屈酮或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物、那若松或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物或納美芬或其醫藥上可接受的鹽或溶劑合物，其中該些化合物具有如第 VII 節所述的性質，及/或已根據本發明的製程製備，或二或多個該些化合物之組合，其中至少一個該化合物具有如第 VII 節所述的性質，及/或已根據本發明的製程製備。在某些較佳實施態樣中，該劑型包含羥二氫嗎啡酮或其醫藥上可接受的羥二氫嗎啡酮的鹽，例如，羥二氫嗎啡

酮鹽酸鹽，作為活性醫藥成分。

[0445] 在該實施態樣中，該劑型可選自由口服劑型（例如，錠劑、膠囊、懸浮液、溶液等）、可注射劑型、直腸劑型（例如，栓劑）及經皮劑型（例如，貼劑）所組成的群組。用於口服給藥的劑型可以錠劑、膠囊、液體配方、片劑（troches）、含錠（lozenges）、粉劑、顆粒劑、微粒（例如微膠囊、微球及其類似物）或口腔錠呈現。

[0446] 在某些實施態樣中，本發明之口服劑型可為錠劑（緩釋及/或立即釋放）、溶液、懸浮液等形式。

[0447] 口服劑型可提供該活性醫藥成分之控制釋放（緩釋或延遲釋放）或立即釋放。傳統的賦形劑之一可為醫藥上可接受的載體。適合的醫藥上可接受載體包括但不限於，例如，酒精、阿拉伯膠、植物油、苧基醇、聚乙二醇、凝膠體（gelate）、碳水化合物（如乳糖、直鏈澱粉或澱粉）、硬脂酸鎂、滑石、矽酸、黏性石蠟、芳香油、脂肪酸單甘油酯及二甘油酯、新戊四醇脂肪酸酯、羥甲基纖維素、聚乙烯吡咯啉酮等。該劑型可進一步包含惰性稀釋劑如乳糖；造粒劑及崩解劑如玉米澱粉；黏合劑如澱粉；以及潤滑劑如硬脂酸鎂。該錠劑可為未包覆或是可藉由為了簡便或提供該醫藥組成物之藥物的控制釋放（緩釋、延遲釋放或脈衝式釋放）的習知技術來包覆。

[0448] 該醫藥製備方式可為消毒，且若需要可與輔助劑混合，例如，潤滑劑、崩解劑、防腐劑、穩定劑、潤

濕劑、乳化劑、用於影響滲透壓緩衝液的鹽類、著色、調味及/或芳香的物質及其類似物。

[0449] 該些意欲口服使用的組合物可根據任何本領域習知的方法來製備，且該些組合物可包含一或多個選自由適合製造醫藥上可接受的劑型之惰性、無毒性的醫藥上可接受的賦形劑所組成的試劑。

[0450] 在某些實施態樣中，長效釋出劑型可隨意包括含有上述之類鴉片醫藥組成物的顆粒。在某些實施態樣中，該顆粒具有從約 0.1 mm 到約 2.5 mm 的直徑，較佳為從約 0.5 mm 到約 2 mm。該顆粒是用容許活性物以延長速率在水性基質中釋出的材料予以薄膜塗覆。該薄膜塗層係經選擇以便與其他劑型的成分一併達到所希望的釋出性質。本發明之長效釋出塗層調合物應能產生堅固的連續性薄膜，其係光滑和精緻、能夠支持色素和其他塗層添加物、無毒性、惰性及不黏手。

### 經塗覆之珠粒

[0451] 在本發明的某些實施態樣中，係使用疏水性原料塗覆惰性的醫藥珠粒，例如 nu pariel 18/20 珠粒，之後可將多個所獲得之固體長效釋出珠粒，以足以在被攝食且與環境液體（例如胃液或溶解媒質）接觸時提供有效長效釋出劑量之類鴉片醫藥組成物的量，置於明膠膠囊內。

[0452] 本發明之長效釋出珠粒調合物，當例如被攝入和暴露於胃液、接著暴露於腸液時，會緩緩地釋出本發

明的活性物。

[0453] 本發明調合物之長效釋出量效關係數據（profile）可加以改變，例如藉由用疏水性原料改變塗覆物的量、改變塑化劑添加到疏水性原料中的方式、藉由改變塑化劑相對於疏水性原料的量、藉由包含額外成分或賦形劑、藉由改變製造方法等等。

[0454] 最終產物的溶解量效關係數據亦可經例如增加或減少阻滯塗層的厚度而被修飾。

[0455] 被本發明試劑塗覆的類球體或珠粒是經由將醫藥組成物溶解在水中，接著利用 Wuster 插入器（Wurster insert）把溶液噴霧在基材如 nupariel 18/20 珠粒上來製備的。隨意地，亦可在塗覆珠粒之前添加其他成分以幫助醫藥組成物結合到珠粒上，和/或使溶液著色等等。例如，可將一種含或不含著色劑之包含羥丙基甲基纖維素之產品（例如 Opadry®，可購自 Colorcon 公司）添加到溶液中，並在將之施加在珠粒之前將該溶液混合（例如經過約 1 小時）。所得到之經塗覆基材，在本實例中為珠粒，可隨意用防護劑塗覆外表以將活性物與疏水性長效釋出塗層分開。適當防護劑的實例是包含羥丙基甲基纖維素者。然而，任何本技術領域中已知的成膜劑均可被使用。較佳為該防護劑不會影響最終產物的溶解速率。

[0456] 接著可將該珠粒用疏水性原料的水性分散液塗覆外表。該疏水性原料的水性分散液較佳為還包括有效量的塑化劑，例如檸檬酸三乙酯。可使用預先調配好的乙

基纖維素水性分散液，如 Aquacoat®或 Surelease®。若使用 Surelease®，則不需要分開添加塑化劑。或者，可使用預先調配的丙烯酸系聚合物的水性分散液，如 Eudragit®。

[0457] 本發明的塗覆用溶液較佳為除了成膜劑、塑化劑和溶劑系統（亦即水）以外，尚包含著色劑以提供優雅外觀和產品辨識。可將色料添加到治療活性劑，或另外添加到疏水性原料的水性分散液中。例如，可以經由使用以乙醇或丙二醇為基底的色料分散液、研磨過的鋁屑和不透明劑如二氧化鈦，藉由使用剪力把色料添加到水溶性聚合物溶液中，接著使用低剪力到塑化的 Aquacoat®中，而將色料添加到 Aquacoat®中。或者可以使用任何能提供顏色給本發明調合物的適當方法。當使用丙烯酸之水性分散液時，適合提供調合物顏色之成分包括二氧化鈦和色素，如氧化鐵色素。然而，併入色素可能會增加塗層的阻滯效應。

[0458] 塑化的疏水性原料可藉使用任何本技術領域中已知的適當噴霧設備噴霧到包含該試劑的基材上。在較佳的方法中，使用 Wurster 流體化床系統，其中一個從底部注射的噴氣口使核心物質液化並在丙烯酸系聚合物塗層噴霧於其上的同時造成其乾燥。可以施用足量的疏水性原料，以便在塗層基材暴露於水溶液（例如胃液）時，獲得預定的醫藥組成物之長效釋出。在以疏水性原料塗覆之後，隨意將成膜劑之進一步外塗層如 Opadry®施加於該珠

粒。若是施加了此外塗層，其係提供以求實質地降低珠粒的聚結。

[0459] 醫藥組成物從本發明長效釋出調合物的釋出可進一步受到影響，亦即藉由一或多種釋出修飾劑的添加或藉由提供一或多種通過塗層的通道而調整到所希望的速率。疏水性原料對水溶性物質的比率，除了其他因素外，係藉由所需釋出速率和所挑選物質之溶解特性來決定的。

[0460] 功用為孔洞形成劑的釋出修飾劑可為有機的或無機的，並且包括可在使用環境中被溶解、萃取或從塗層瀝濾的物質。該孔洞形成劑可包含一或多種疏水性原料，如羥丙基甲基纖維素。

[0461] 本發明之長效釋出的塗層亦可包含侵蝕促進劑，如澱粉和膠質。

[0462] 本發明之長效釋出塗層亦可包含可用於在使用環境中產生微孔薄片之物質，如由碳酸酯基團重複出現在聚合鏈中的直鏈碳酸聚酯類所構成的聚碳酸酯。

[0463] 釋出修飾劑亦可包含半透性聚合物。

[0464] 在某些較佳的實施態樣中，該釋出修飾劑係選自羥丙基甲基纖維素、乳糖、金屬硬脂酸鹽，及任何前述的混合物。

[0465] 本發明之長效釋出的塗層亦可包括包含至少一個通道、孔洞或類似者的出口裝置。該通道可由如美國專利案第 3,845,770 號、第 3,916,8989 號、第 4,063,064 號和第 4,088,864 號所揭示的方法形成。

## 基質調合物

[0466] 在本发明的其他實施態樣中，長效釋出調合物係經由隨意具有本文所述長效釋出塗覆之長效釋出基質來達成。適合包含在長效釋出基質中的原料可視所使用形成該基質的方法而定。

[0467] 例如，除了上述之醫藥組成物，基質可包括親水和/或疏水原料，如膠、纖維素醚類、聚丙烯樹脂、蛋白質所衍生之原料；此項列表並非意圖作嚴格的限制，並且任何能夠賦予醫藥組成物長效釋出且熔融（或軟化到擠出所需的程度）的醫藥上可接受之疏水性原料或親水性原料均可依照本發明被使用。

[0468] 口服劑型可含有介於 1%和 80%（重量比）之間的一或多種親水或疏水性原料。

[0469] 疏水性原料較佳為選自以下物質所組成的群組：烷基纖維素、丙烯酸和甲基丙烯酸系聚合物與共聚物、蟲膠、玉米蛋白、氫化蓖麻油、氫化植物油，或其混合物。在本發明之某些較佳的實施態樣中，疏水性原料是醫藥上可接受的丙烯酸系聚合物，其包括但不限於丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰乙酯、甲基丙烯酸胺基乙酯共聚物、聚（丙烯酸）、聚（甲基丙烯酸）、甲基丙烯酸烷基胺共聚物、聚（甲基丙烯酸甲酯）、聚（甲基丙烯酸）（酐）（poly（methacrylic

acid) ( anhydride) )、聚甲基丙烯酸酯、聚丙醯胺、聚(甲基丙烯酸酐)、及甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物。在另外的實施態樣中，疏水性原料係選自如羥烷基纖維素之類的物質，如羥丙基甲基纖維素和前述的混合物。在這些聚合物中，丙烯酸系聚合物，例如 Eudragit® RSPO、纖維素醚類，例如羥烷基纖維素、和羧烷基纖維素是較佳的。

[0470] 較佳之疏水性原料是或多或少具有顯著親水和/或疏水傾向之水不溶性物質。較佳為可用於本發明的疏水性原料具有從約 40°C 到約 200°C 的熔點，較佳為從約 45°C 到約 90°C 的熔點。特定言之，疏水性原料可包括天然的或合成的蠟、脂肪醇（如月桂醇、肉豆蔻醇、硬脂醇、鯨蠟醇、或較佳為鯨蠟硬脂醇）、脂肪酸，包括但不限於脂肪酸酯、脂肪酸甘油酯（單-、二-、三-甘油酯）、氫化脂類、烴類、一般蠟、硬脂酸、硬脂醇和具有烴骨架的疏水和親水物質。適當的蠟係如 Fette, Seifen, Anstrichmittel 76, 135 (1974) 所定義者，且包括例如蜂蠟、糖蠟、蓖麻蠟和巴西棕櫚蠟。

[0471] 可依照本發明使用之適當的疏水性原料包括長鏈（ $C_8$ - $C_{50}$ ，尤其是  $C_{12}$ - $C_{40}$ ）、經取代或未經取代的烴，如脂肪酸、脂肪醇、脂肪酸的甘油酯、礦物油和植物油以及天然的和合成的蠟。熔點介於 25° C 和 90 °C 的烴類為較佳者。在長鏈烴物質中，脂肪醇在某些實施態樣中是較佳的。口服劑型可包含高達 60% 之至少一長鏈烴。

[0472] 在某些實施態樣中，係兩或多種疏水性原料的組合包含在基質調合物中。若有額外疏水性原料包括在內，其較佳為選自天然的和合成的蠟、脂肪酸、脂肪醇和這些物質的混合物。實例包括蜂蠟、巴西棕櫚蠟、硬脂酸和硬脂醇。此列表並非意圖作嚴格的限制。

[0473] 一種尤其適當的基質包括至少一種水溶性羥烷基纖維素；至少一種  $C_{12}$ - $C_{36}$ 、較佳為  $C_{14}$ - $C_{22}$  脂肪醇；和隨意至少一種聚伸烷基二醇。該至少一種羥烷基纖維素較佳為羥基（ $C_1$  至  $C_6$ ）烷基纖維素，如羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素和尤其是羥乙基纖維素。該至少一種羥烷基纖維素在本口服劑型中的量尤其是依所需釋出之 API 的精確速率來決定的。該至少一種脂肪醇可為例如月桂醇、肉荳蔻醇或硬脂醇。然而，在本口服試劑形式之尤佳的實施態樣中，該至少一種脂肪醇為鯨蠟醇或鯨蠟硬脂醇。該至少一種脂肪醇在本口服劑型中的量如上述依所需釋出之類鴉片的精確速率來決定的。這也取決於至少一種聚伸烷基二醇存在或不存在於該口服劑型中而定。在該至少一種聚伸烷基二醇不存在的情況下，口服劑型較佳為包含介於 20% 和 50%（重量比）的至少一種脂肪醇。當至少一種聚伸烷基二醇存在於口服劑型中時，則至少一種脂肪醇與至少一種聚伸烷基二醇的合併重量較佳為占總劑量的 20% 和 50%（重量比）之間。

[0474] 在一實施態樣中，例如該至少一種羥烷基纖維素或丙烯酸樹脂對該至少一種脂肪醇/聚伸烷基二醇的

比率，以 w/w 測定，該至少一種羥烷基纖維素對該至少一種脂肪醇/聚伸烷基二醇的比率介於 1：2 和 1：4 是較佳的，而以介於 1：3 和 1：4 之間的比率是尤佳的。

[0475] 在某些實施態樣中，口服劑型含有至少一聚伸烷基二醇。該至少一聚伸烷基二醇在口服劑型中的量可高達 60%。該至少一種聚伸烷基二醇為例如聚丙二醇，或較佳為聚乙二醇。該至少一種聚伸烷基二醇的數量平均分子量較佳為介於 1,000 和 15,000，尤其是介於 1,500 和 12,000 之間。

[0476] 在某些實施態樣中，長效釋出基質可包含聚氧化乙烯。在某些實施態樣中，聚氧化乙烯占劑型的約 40%至約 95%。在某些實施態樣中，聚氧化乙烯占劑型的約 50%至約 95%。在某些實施態樣中，聚氧化乙烯占劑型的約 55 %至約 90 %。在某些實施態樣中，聚氧化乙烯占劑型的約 60 %至約 90 %。

[0477] 另一種適當的長效釋出基質包含烷基纖維素（尤其是乙基纖維素）、 $C_{12}$  至  $C_{36}$  脂肪醇、以及隨意之聚伸烷基二醇。

[0478] 在另一項較佳的實施態樣中，該基質包括醫藥上可接受之至少兩種疏水物質的組合。

[0479] 除了以上的成分以外，長效釋出的基質亦可包含適當量之其他物質，例如在醫藥技術中習知的稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、結粒輔助劑、著色劑、風味劑和滑動劑。

## 基質-微粒

[0480] 爲了輔助根據本發明之固體、長效釋出、口服劑型的製備，任何熟習本技術領域中者已知的基質調合物製備法均可被使用。例如，併入基質中可藉由例如以下方式實施：（a）形成包含至少一種水溶性羥烷基纖維素和根據本發明之類鴉片的顆粒；（b）將含有羥烷基纖維素的顆粒與至少一種  $C_{12}$ - $C_{36}$  脂肪醇混合；及（c）隨意使顆粒壓縮和成形。較佳爲用水以溼式結粒法使羥烷基纖維素顆粒形成。

[0481] 在另外的替代實施態樣中，球體成形劑可與活性劑一起經過球體成形以形成類球體。微晶纖維素是較佳的球體成形劑。適當的微晶纖維素是例如以 Avicel PH 101（商標，FMC 公司出品）出售的物質。在此種實施態樣中，除了活性成分與球體成形劑之外，該類球體亦可包含黏合劑。適當的黏合劑，如低黏度的水溶性聚合物，對於熟習醫藥技術者而言是已經詳知的。然而，水溶性羥基低碳數烷基纖維素，如羥丙基纖維素是較佳者。此外（或替代的），類球體可包含非水溶性聚合物，尤其是丙烯酸系聚合物、丙烯酸系共聚物，如甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物，或乙基纖維素。在此種實施態樣中，長效釋出的塗層一般而言包括疏水性原料如（a）蠟質，可單獨或與脂肪醇混合；（b）蟲膠或玉米蛋白。

## 熔融-擠出基質

[0482] 效釋出的基質亦可藉由熔融-結粒法或熔融-擠出技術來製備。一般而言，熔融-結粒技術涉及將通常為固體的疏水性原料如蠟熔融，且將粉末狀的藥物併入其內。為了獲得長效釋出的劑型，可能需要將另一種疏水性原料如乙基纖維素或非水溶性丙烯酸系聚合物併入熔融的蠟疏水性原料中。藉由熔融-結粒技術製備的長效釋出的調合物實例見於美國專利案第 4,861,598 號中。

[0483] 另外的疏水性原料包括一或多種非水溶性似蠟熱塑性物質，其可能與一或多種比該一或多種似蠟熱塑性物質較不疏水之似蠟熱塑性物質混合。為了達到固定的釋出，在調合物中的個別似蠟物質基本上應為在最初釋出階段在胃腸液中不被分解和不溶者。有用的非水溶性似蠟物質可為水-溶解度低於約 1 : 5,000 (w/w) 的物質。為本發明之目的，似蠟物質係界定為在室溫下通常為固體且具有熔點約 25°C 至約 100°C 的任何物質。

[0484] 除了以上的成分以外，長效釋出的基質亦可包含適當量之其他物質，例如在醫藥技術中習知的稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、結粒輔助劑、著色劑、風味劑和滑動劑。這些其他物質的量足以對所需的調合物提供所希望的效果。

[0485] 除了以上的成分以外，合併熔融-擠出多粒子之長效釋出的基質亦可包含適當量的其他物質，例如在醫藥技術上習知的稀釋劑、潤滑劑、黏合劑、結粒輔助劑、

著色劑、風味劑和滑動劑，若需要其量可高達該粒子重量的約 50%。

[0486] 可用於調配口服劑型之醫藥上可接受載體和賦形劑的特定實例說明於 Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986)。

### 熔融-擠出多粒子 (Melt Extrusion Multiparticulates)

[0487] 根據本發明之適當熔融-擠出基質的製備可包括例如把 API 與至少一種疏水性原料且較好和另外的疏水性原料混合以獲得均質混合物之步驟。接著將該均質混合物加熱到足以至少使該混合物充分軟化以將其擠出的溫度。接著將所得到的均質混合物擠出以形成條狀物。該擠出物較佳為經冷卻並藉由本技術領域中已知的方法切成多粒子。將該條狀物冷卻並且切成多粒子。接著將該多粒子分成單位劑量。該擠出物較佳為具有從約 0.1 到約 5 mm 的直徑並且提供該 API 經約 8 至約 24 小時時間的長效釋出。

[0488] 製備本發明之熔融擠出物之一項選擇的方法包括把疏水性原料、類鴉片 API、和隨意之黏合劑直接測量加入擠出器中；把均質的混合物加熱；擠出該均質的混合物以形成條狀物；將含有均質混合物的條狀物冷卻；將該條狀物切成約 0.1 mm 到約 12 mm 大小的顆粒；以及將該顆粒分成單位劑量。在本發明的此一態樣，實現了一種

較爲連續的製造方法。

[0489] 擠出器的孔隙或出口的直徑亦可經調節以改變所擠出條狀物的厚度。而且，該擠壓器的出口部分不一定是圓形的，其亦可爲長橢圓形或長方形等。擠出的條狀物可以用熱線切割器、切紙器等減小爲顆粒。

[0490] 視擠出器的出口而定，熔融擠出的多粒子系統可爲例如呈顆粒、類球體或小塊物的形式。爲了本發明的目的，「熔融-擠出的多粒子」和「熔融-擠出的多粒子系統」與「熔融-擠出顆粒」等名詞應指多數的單位，較佳爲在一範圍的相似大小和/或形狀內，並且含有一或多種活性劑以及一或多種賦形劑，較佳爲包含如本說明書所說明的疏水性原料。在這方面，熔融-擠出的多粒子是在約 0.1 到約 12 mm 長度的範圍，並且具有約 0.1 到約 5 mm 的直徑。此外，應瞭解熔融-擠出的多粒子可爲在此大小範圍內的任何幾何形狀。或者，該擠出物可以僅被切成所需的長度並且分成醫療活性劑的單位劑量而不需要球體成形的步驟。

[0491] 在一項較佳的實施態樣中，口服劑型係製備成在一膠囊中包含有效量之熔融-擠出的多粒子。例如，可將多數個熔融-擠出的多粒子放入明膠膠囊中，其量足以在被攝入並與胃液接觸時提供有效的長效釋出劑量。

[0492] 在另一較佳的實施態樣中，係利用傳統的藥片製作設備以標準技術將適當量的多粒子擠出物壓縮成口服藥片。製作藥片（壓縮的和模造的）、膠囊（硬的和軟

的明膠)以及藥丸的技術與組成物亦說明於 Remington's Pharmaceutical Sciences, (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (1980)。

[0493] 在又另一較佳的實施態樣中，擠出物可以如美國專利案第 4,957,681 號 (Klimesch 等人) 所敘述的方法予以成形，說明在以上附加的詳細說明中。

[0494] 隨意地，該長效釋出的熔融-擠出多粒子系統或藥片可予塗覆，或者可將含有多粒子的明膠膠囊用長效釋出塗層如以上所說明的長效釋出塗層進而塗覆之。此種塗層較佳為包含足量的疏水性原料以獲得約 2%到約 30%的重量增加程度，但，除了別的因素，外塗層可視所需的釋出速率而更大。

[0495] 本發明的熔融-擠出單位劑型進一步在被包封之前可包含熔融-擠出顆粒的組合。而且，該單位劑型亦可包含某含量之用於迅速釋出的立即釋出劑。該立即釋出劑可在明膠膠囊中以例如分開的小塊物併入，或可於劑型製備之後在多粒子表面上進行塗覆 (例如長效釋出塗層或以基質為基礎者)。本發明的單位劑型亦可包含長效釋出珠粒與基質多粒子的組合以達到所需的效果。

[0496] 本發明之長效釋出調合物較佳為緩緩釋出藥劑，例如當被攝入並且接觸胃液接著接觸腸液時。本發明熔融-擠出調合物的長效釋出量效關係數據可經例如改變阻滯劑 (亦即疏水性原料) 的量、藉由改變塑化劑相對於疏水性原料的量、藉由納入其他成分或賦形劑、藉由改變

製造方法等等予以改變。

[0497] 在本發明的其他實例態樣中，經熔融-擠出原料是不納入 API 來製備，該 API 可在之後才加至擠出物中。此種調合物典型上是將藥劑與經擠出基質原料摻合在一起，接著將該混合物壓錠以提供緩慢釋出調合物。

### 塗層

[0498] 本發明的劑型可隨意用一或多種適用於調節釋出或保護調合物的物質予以塗覆。在一實施態樣中，提供塗層以容許 pH-依賴性與 pH-非依賴性的釋出。pH-依賴性的釋出係用來在胃腸道（GI）中需要的區域，例如在胃或小腸釋出活性物，而提供能提供給病患至少約八小時並且較佳為十二小時到高達約二十四小時治療效果（例如止痛）的吸收作用量效關係數據。當需要 pH-非依賴性塗層時，該塗層經過設計以達到最佳的釋出，無論其環境液體如 GI 道的 pH 變化。亦可能調配在 GI 道之一個所需部位（例如胃）釋出一部份劑量的組成物，並將剩下的劑量在 GI 道的另一部份（例如小腸）予以釋出。

[0499] 利用 pH-依賴性塗層以獲得調合物之根據本發明的調合物亦可產生重複作用的效果，藉此未經保護的藥片塗覆在腸衣上並且在胃裡釋出，而剩下被腸衣保護者則在胃腸道的更下方被釋出出來。可依照本發明使用的 pH-依賴性塗層包括蟲膠、纖維素乙酸酞酸酯（CAP）、聚乙烯乙酸酞酸酯（PVAP）、羥丙基甲基纖維素酞酸酯、和甲基丙烯酸酯共聚物、玉米蛋白及類似者。

[0500] 在某些較佳的實施態樣中，含有 API 的基材（例如藥片核心珠粒、基質顆粒）係被選自（i）烷基纖維素（ii）丙烯酸聚合物；或（iii）其混合物所塗覆。該塗層料可以有機或水溶液或分散液的形式被施用。可施予該塗層料而得到占基材重約 2 到約 25% 的重量增加，以獲得所需之長效釋出量效關係數據。得自水性分散液的塗層係詳細說明在例如美國專利案第 5,273,760 號和第 5,286,493 號中。

[0501] 可依照本發明使用之長效釋出調合物與塗層的其他實例包括美國專利案第 5,324,351 號；第 5,356,467 號和第 5,472,712 號所說明者。

### 烷基纖維素聚合物

[0502] 纖維素物質與聚合物，包括烷基纖維素，提供非常適用於塗覆根據本發明之珠粒的疏水性原料。僅供作為實例者，一種較佳的烷基纖維素聚合物是乙基纖維素，不過熟習本技術領域中者將瞭解其他纖維素和/或烷基纖維素聚合物可很容易地單獨或合併在一起被採用，做為根據本發明疏水性塗層的全部或部分。

### 丙烯酸系聚合物

[0503] 在本發明的其他較佳實施態樣中，包含長效釋出塗層的疏水性原料是醫藥上可接受的丙烯酸系聚合物，包括但不限於丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯

酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰乙酯、聚（丙烯酸）、聚（甲基丙烯酸）、甲基丙烯酸烷醯胺共聚物、聚（甲基丙烯酸甲酯）、聚甲基丙烯酸酯、聚（甲基丙烯酸甲酯）共聚物、聚丙烯醯胺、甲基丙醯酸胺基烷酯共聚物、聚（甲基丙烯酸酐）和甲基丙烯酸縮水甘油酯共聚物。

[0504] 在本發明的某些較佳實施態樣中，丙烯酸系聚合物包含一或多種含氮（ammonio）甲基丙烯酸酯共聚物。含氮甲基丙烯酸酯共聚物在此技藝中已為人詳知，並且在 NF XVII 中說明為帶有低含量四級銨基之丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的完全聚合共聚物。

[0505] 為了獲得所需要的溶解量效關係數據，可能必需併入兩種或更多具有不同物理性質之含氮甲基丙烯酸酯共聚物，例如不同莫耳比例的四級銨基對中性（甲基）丙烯酸酯。

[0506] 某些甲基丙烯酸酯型聚合物可用於製備可依照本發明使用之 pH-依賴性塗層。例如，有一族共聚物是從甲基丙烯酸二乙胺基乙酯和其他中性甲基丙烯酸酯合成出來的，亦稱為甲基丙烯酸共聚物或聚合的甲基丙烯酸酯見知，可以 Eudragit® 的商品名購自 Evonik。有數種不同形式的 Eudragit®。例如，Eudragit® E 是甲基丙烯酸共聚物的實例，其會膨脹並溶解在酸性基質中。Eudragit® L 是甲基丙烯酸共聚物的實例，其在約 pH<5.7 不會膨脹且係在約 pH>6 溶解。Eudragit® S 在約 pH<6.5 不會膨脹且

在約 pH>7 溶解。Eudragit® RL 和 Eudragit® RS 可在水中膨脹的，並且被這些共聚物吸收的水量是 pH-依賴性的，然而以 Eudragit® RL 和 RS 塗覆的劑型卻是 pH-非依賴性的。

[0507] 在某些較佳的實施態樣中，丙烯酸塗層包含兩種可購自 Evonik 商品名分別為 Eudragit® RL30D 和 Eudragit® RS30D 之丙烯酸系樹脂清漆的混合物。Eudragit® RL30D 和 Eudragit® RS30D 是具有低四級銨基含量之丙烯酸酯與甲基丙烯酸酯的共聚物，銨基對剩餘中性（甲基）丙烯酸酯之比率在 Eudragit® RL30D 為 1：20 且在 Eudragit® RS30D 為 1：40。平均分子量約為 15,000。代碼標示 RL（高滲透性）和 RS（低滲透性）係指這些試劑的滲透性質。Eudragit® RL/RS 混合物不溶於水和消化液。然而，從其所形成的塗層則可在水溶液與消化液中膨脹及穿透。

[0508] Eudragit® RL/RS 分散液可以任何所需的比率混合以便最終獲得具有所希望溶解量效關係數據之長效釋出調合物。所希望之長效釋出調合物可得自例如一種得自 100% Eudragit® RL、50% Eudragit® RL 和 50% Eudragit® RS、及 10% Eudragit® RL 和 90% Eudragit® RS 的阻滯性塗層。當然，熟習本技術領域中者將理解亦可使用其他丙烯酸系聚合物，例如 Eudragit® L。

## 塑化劑

[0509] 在本發明的實施態樣中，當塗層包含一種疏水性原料的水性分散液時，在該疏水性原料的水性分散液中包含有效量的塑化劑會進而增進長效釋出塗層的物理性質。例如，因為乙基纖維素具有較高的玻璃轉態溫度並且在一般的塗覆條件下不會形成彈性膜，因此在用其作為塗覆物質之前最好將塑化劑併入含有乙基纖維素塗層的長效釋出塗層中。一般而言，包含在塗層料溶液中的塑化劑量是根據成膜劑的濃度而定，例如最經常是成膜劑重量的約 1 到約 50%。然而，塑化劑的濃度只有在以特別的塗層溶液和施用方法小心實驗之後才能適當地決定。

[0510] 乙基纖維素之適當塑化劑的實例包括非水溶性塑化劑，如癸二酸二丁酯、酞酸二乙酯、檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯和三乙酸甘油酯，不過亦可使用其他非水溶性塑化劑（如乙醯化單甘油酯、酞酸酯、蓖麻油等）。檸檬酸三乙酯對於本發明的乙基纖維素水性分散液而言是一種尤佳的塑化劑。

[0511] 本發明之丙烯酸系聚合物的適當塑化劑之實例包括但不限於：檸檬酸酯如檸檬酸三乙酯 NF XVI、檸檬酸三丁酯、酞酸二丁酯，可能還有 1,2-丙二醇。其他已經過證實適用於促進從丙烯酸薄膜如 Eudragit® RL/RS 漆溶液形成之薄膜彈性的塑化劑包括聚乙二醇類、丙二醇、酞酸二乙酯、蓖麻油和三乙酸甘油酯。檸檬酸三乙酯對於本發明的乙基纖維素水性分散液而言是一種尤佳的塑化劑。

[0512] 已進一步發現添加少量的滑石會降低水性分散液在加工過程中黏滯的傾向，並且作為拋光劑。

### 長效釋出滲透劑型

[0513] 根據本發明之長效釋出劑型亦可製備成滲透藥劑調合物。該滲透劑型較佳為包括雙層核心，其包含藥物層（例如含有如上述之羥二氫嗎啡酮或其鹽或溶劑合物）和一個投遞或推送層，其中該雙層核心被半滲透壁所環繞且隨意具有至少一配置其中的通道。

[0514] 為本發明目的所使用之用語「通道」，包括能使 API（例如羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽）通過而被泵送、擴散或遷移穿過纖維、毛細管、多孔外層、多孔插入物、微孔組件或多孔組成物的孔隙、孔口、大孔、小孔、多孔元件。該通道亦可包括在所使用的液體環境中能侵蝕外壁或從外壁滲漏出來以產生至少一通道的化合物。形成通道的代表性化合物包括可侵蝕的聚（羥基乙酸）或聚（乳酸）在外壁上；明膠狀細絲；可用水移除的聚（乙烯醇）；可滲漏的化合物，如液體可移除之形成孔洞的多醣、酸、鹽或氧化物。藉由將一種化合物從外壁滲漏出來可形成通道，如山梨糖、蔗糖、乳糖、甘露糖或果糖，以形成長效釋出大小孔洞的通道。該劑型可製作成在劑型的一或多個表面上具有一或多個空間上彼此分開的通道。通道與形成通道的配備係揭示於美國專利案第 3,845,770 號；第 3,916,899 號；第 4,063,064 號和第 4,088,864 號中。包含

經長效釋出尺寸調整、塑形並且適用於作為以水性滲漏所形成之釋出孔洞、以提供長效釋出速率釋出孔洞之通道，揭示於美國專利案第 4,200,098 號和第 4,285,987 號之中。

[0515] 在某些實施態樣中，該藥物層亦可包含至少一聚合物水凝膠。該聚合物水凝膠可具有介於約 500 和約 6,000,000 的平均分子量。聚合物水凝膠的實例包括但不限於包含式  $(C_6H_{12}O_5)_nH_2O$  的麥芽糊精聚合物，其中  $n$  是 3 到 7500，且該麥芽糊精聚合物包含 500 到 1,250,000 數量平均分子量；一種聚（氧化烯），例如以具有 50,000 到 750,000 重量平均分子量之聚（氧化乙烯）和聚（氧化丙烯）為代表，且更特定由重量平均分子量為 100,000、200,000、300,000 或 400,000 之至少一者之聚（氧化乙烯）代表；一種重量平均分子量為 10,000 到 175,000 的鹼金屬羧烷基纖維素，其中該鹼金屬是鈉或鉀，該烷基是甲基、乙基、丙基或丁基；以及一種乙烯-丙烯酸共聚物，包括數量平均分子量為 10,000 到 500,000 的甲基丙烯酸和乙基丙烯酸。

[0516] 在本發明的某些實施態樣中，輸送或推送層包含一種滲透聚合物。滲透聚合物的實例包括但不限於選自由聚氧化烯和羧烷基纖維素所組成的群組之成員。該聚氧化烯具有 1,000,000 到 10,000,000 的重量平均分子量。該聚氧化烯選自於由聚甲醛、聚氧化乙烯、聚氧化丙烯、平均分子量為 1,000,000 的聚氧化乙烯、平均分子量為

5,000,000 的聚氧化乙烯、平均分子量為 7,000,000 的聚氧化乙烯、平均分子量為 1,000,000 的交聯的聚甲醛及平均分子量為 1,200,000 的聚氧化丙烯所組成群組的成員。典型的滲透聚合物羧烷基纖維素包含選自鹼金屬羧烷基纖維素、羧甲基纖維素鈉、羧甲基纖維素鉀、羧乙基纖維素鈉、羧甲基纖維素鋰、羧乙基纖維素鈉、羧烷基羥烷基纖維素、羧甲基羥乙基纖維素、羧乙基羥乙基纖維素和羧甲基羥丙基纖維素所組成的群組之成員。用於置換層的滲透聚合物展現跨越半滲透壁之滲透壓梯度。該滲透聚合物將液體吸入劑型中，使其膨脹並且擴充成為滲透的水凝膠（亦稱為滲透凝膠（osmogel）），藉此將活性醫藥成分（例如羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽）從該滲透劑型推出。

[0517] 該推送層亦可包含一或多種滲透有效性化合物，又稱為滲透劑（osmagent）和滲透有效性溶質。它們從例如胃腸道吸收環境液體進入劑型中並且有助於置換層的輸送動力學。滲透活性化合物的實例包括選自由滲透鹽類與滲透碳水化合物所組成的群組之成員。特定滲透劑的實例包括但不限於氯化鈉、氯化鉀、硫酸鎂、磷酸鋰、氯化鋰、磷酸鈉、硫酸鉀、硫酸鈉、磷酸鉀、葡萄糖、果糖和麥芽糖。

[0518] 該推送層可隨意包括具有 9,000 到 450,000 數量平均分子量之羥丙基烷基纖維素。該羥丙基烷基纖維素以選自由羥丙基甲基纖維素、羥丙基乙基纖維素、羥丙基異丙基纖維素、羥丙基丁基纖維素和羥丙基戊基纖維素所

組成的群組之成員為代表。

[0519] 該推送層可隨意包含無毒性的著色劑或染劑。著色劑或染劑的實例包括但不限於食品藥物管理局著色劑 (FD&C)，如 FD&C 藍色染劑一號、FD&C 紅色染劑四號、紅色氧化鐵、黃色氧化鐵、二氧化鈦、碳黑和靛。

[0520] 推送層亦可隨意包含抗氧化劑以抑制成分的氧化。一些抗氧化劑的實例包括但不限於選自由抗壞血酸、棕櫚酸抗壞血酸酯、丁基化羥基大茴香醚、2 和 3 三級丁基-4-羥基大茴香醚的混合物、丁基化羥基甲苯、異抗壞血酸鈉、二氫癒創木酸 (dihydroguaretic acid)、山梨酸鈉、硫酸氫鈉、偏硫酸氫鈉、山梨酸、抗壞血酸鉀、維生素 E、4-氯-2,6-二(三級丁基)酚、 $\alpha$ -生育酚和丙基五倍子酸酯所組成的群組之成員。

[0521] 在某些替代實施態樣中，該劑型包括含有活性醫藥成分（例如羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽）之均質核心、醫藥上可接受之聚合物（例如聚氧化乙烯）、隨意之崩散劑 (disintegrant)（例如聚乙烯基吡咯啶酮）、隨意之吸收促進劑（例如脂肪酸、界面活性劑、螯合劑、膽鹽等）。該均質核心藉由具有供釋出類鴉片 API 的通道（如以上所定義）之半透性外壁所包圍。

[0522] 在某些實施態樣中，半透性外壁包含選自由纖維素酯聚合物、纖維素醚聚合物和纖維素酯醚聚合物所組成的群組之成員。代表性的外壁聚合物包括選自由纖維

素醯化物、纖維素二醯化物、纖維素三醯化物、纖維素乙酸酯、纖維素二乙酸酯、纖維素三乙酸酯、單-、二-和三纖維素烯酸酯及單-、二-和三纖維素炔酸酯所組成的群組之成員。用於本發明之聚（纖維素）包含 20,000 到 7,500,000 的數量平均分子量。

[0523] 爲本發明目的之額外的半透性聚合物包括乙醛二甲基纖維素乙酸酯、纖維素乙酸酯乙基胺基甲酸酯、纖維素乙酸酯甲基胺基甲酸酯、纖維素二乙酸酯、丙基胺基甲酸酯、纖維素乙酸酯二乙基胺基乙酸酯；半透性聚醯胺；半透性聚胺基甲酸酯、半透性磺酸化聚苯乙烯；由聚陰離子和聚陽離子共同沈澱所形成之半透性交聯聚合物，如美國專利案第 3,173,876 號、第 3,276,586 號、第 3,541,005 號、第 3,541,006 號和第 3,546,876 號所揭示者；半透性的聚合物如 Loeb 和 Sourirajan 在美國專利案第 3,133,132 號所揭示者；半透性交聯聚苯乙烯、半透性交聯聚（苯乙烯磺酸鈉）；半透性交聯聚（氯化乙烯基苄基三甲基銨）；和具有  $2.5 \times 10^{-8}$  到  $2.5 \times 10^{-2}$  ( $\text{cm}^2/\text{hr atm}$ ) 之液體滲透性（以跨半透壁的每大氣壓靜水壓或滲透壓差來表示）的半透性聚合物。其他可用於本發明的聚合物爲本技術領域中已知者，見於美國專利案第 3,845,770 號、第 3,916,899 號和第 4,160,020 號；以及 Handbook of Common Polymers, Scott, J. R. and W. J. Roff, 1971, CRC Press, Cleveland, Ohio。

[0524] 在某些實施態樣中，該半透性外壁較佳爲無

毒性、惰性，並且在藥物的分配壽命（dispensing life）期間保留其物理的和化學的完整性。在某些實施態樣中，該劑型包含黏合劑。黏合劑的實例包括但不限於醫藥上可接受之具有 5,000 到 350,000 黏度平均分子量之乙烯基聚合物，以選自由下列所組成的群組之成員為代表：聚-n-乙烯醯胺、聚-n-乙烯乙醯胺、聚（乙烯基吡咯啉酮）（亦稱為聚-n-乙烯基吡咯啉酮）、聚-n-乙烯基己內酯、聚-n-乙烯基-5-甲基-2-吡咯啉酮、和聚-n-乙烯基-吡咯啉酮與選自乙酸乙烯酯、乙烯醇、乙烯氯、乙烯氟、丁酸乙烯酯、月桂酸乙烯酯和硬脂酸乙烯酯所組成群組之成員之共聚物。其他黏合劑包括例如阿拉伯樹膠、澱粉、明膠，和具有 9,200 到 250,000 平均分子量之羥丙基烷基纖維素。

[0525] 在某些實施態樣中，該劑型包含潤滑劑，其可在該劑型的製造期間用以預防黏到模具壁面或打孔面上。潤滑劑的實例包括但不限於硬脂酸鎂、硬脂酸鈉、硬脂酸、硬脂酸鈣、油酸鎂、油酸、油酸鉀、己酸、反丁烯二酸硬脂酯鈉和棕櫚酸鎂。

## 栓劑

[0526] 本發明的長效釋出調合物可以調配成直腸投予的醫藥栓劑，其包含適當的栓劑基底和醫藥類鴉片組成物。長效釋出栓劑調合物的製備說明於例如美國專利案第 5,215,758 號中。

[0527] 在吸收作用前，藥物必須在溶解狀態中。在栓劑的情形之中，必須先藉由溶解栓劑基底或熔融栓劑基底成為溶解狀態，接著把藥物從栓劑基底分配到直腸液中。藥物進入身體的吸收作用可藉由栓劑的基底來改變。因此，擬用於與特定藥物結合的特定栓劑基底必須要考慮到藥物的物理性質來做選擇。例如，脂溶性藥物並不會立即分配到直腸液中，但是僅僅微溶於脂質基底的藥物卻會立即分配到直腸液中。

[0528] 在影響藥物溶解時間（或釋出速率）的不同因素中，有藥物物質呈現於溶解溶劑基質中之表面積、溶液的 pH、物質在特定溶質基質中的溶解度、及溶劑基質中溶解物質飽和濃度之驅動力。一般而言，影響從直腸投予之栓劑吸收藥物的因素包括栓劑的載劑、吸收部位的 pH、藥物的 pKa、離子化的程度和脂質溶解度。

[0529] 所選擇的栓劑基底必須與本發明的活性物相容。而且，該栓劑基底較佳為對於黏膜無毒性且不刺激的、在直腸中熔融或溶解、並且在貯存期間穩定。

[0530] 在本發明的某些較佳具體實施態樣中，對於水溶性和非水溶性二種藥物而言，栓劑基底包含選自於鏈長  $C_{12}$  到  $C_{18}$  的飽和天然脂肪酸之單-、二和三甘油酯所組成的群組之脂肪酸蠟。

[0531] 在製備本發明的栓劑時，可使用其他賦形劑。例如，可使用蠟以形成可供經由直腸途徑投予的恰當形狀。此系統亦可在沒有蠟的狀況下使用，但添加稀釋劑

在用於直腸和口服投予的明膠膠囊中。

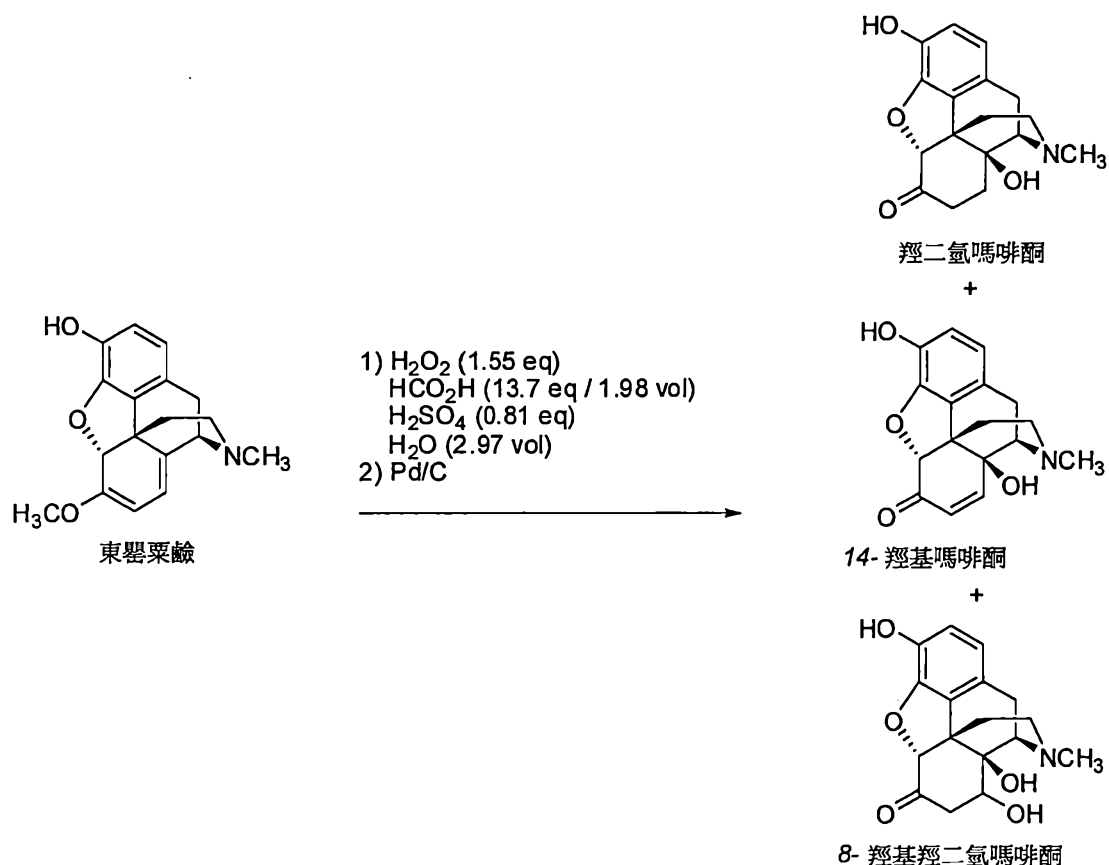
[0532] 適當之可購得的單-、二和三甘油酯之實例包括 12-18 個碳原子鏈之飽和天然脂肪酸，係如 Henkel 公司製造、以 Novata™ ( AB、AB、B、BC、BD、BBC、E、BCF、C、D 和 299 型 ) 的商品名銷售者，和 Dynamit Nobel 公司製造、以 Witepsol™ ( H5、H12、H15、H175、H185、H19、H32、H35、H39、H42、W25、W31、W35、W45、S55、S58、E75、E76 和 E85 型 ) 之商品名銷售者。

[0533] 其他醫藥上可接受的栓劑基底可以上述的單-、二和三甘油酯來全體或部分取代。該栓劑的基底量是由該劑型的大小 ( 亦即實際重量 )、基底 ( 例如藻酸酯 ) 和所使用藥物的量來決定的。一般而言，栓劑基底的量是占栓劑總重的約 20% 到約 90%。較佳的是，該栓劑中的栓劑基底的量係占栓劑總重的約 65% 到約 80%。

[0534] 以下實例係為說明本發明，然而它們不為以任何方式限制本專利。

## 實例

比較例 1：根據 WO 2008/130553 的實例 2 製備羥二氫嗎啡酮



[0535] WO 2008/130553 之實例 2 係重複如下。

[0536] 1.於配有溫度探針、頂置式攪拌器、及回流冷凝器的 100 mL 反應容器中，置入東罌粟鹼（3.03 g, 10.2 mmol）在去離子水（9 mL）中的漿料。

[0537] 2.該反應混合物於 300 rpm 下攪拌，同時維持 20 °C 之內部溫度。

[0538] 3.將甲酸（88%，6 mL, 139.9 mmol）加至該反應混合物中。於加入時，該固體即溶於溶液中。於甲酸加入期間，該反應混合物的溫度增至 30 °C。

[0539] 4.在該溶液溫度已冷卻至 20 °C 後，將 35% 過氧化氫（1.06 mL, 15.8 mmol）及硫酸（0.45 mL, 8.15 mmol）加至該反應。

[0540] 5.該反應於 20 °C 下攪拌 (300 rpm) 16 小時，根據實例 12 中所述之 HPLC 分析，直至約 95% 的該東罌粟鹼業已耗盡。

[0541] 6.將 0.30 g 的 5% 鈀碳置入該反應混合物中，且該混合物於 20 °C 下攪拌 30 分鐘。

[0542] 7.將甲酸鈉 (0.60 g, 8.82 mmol) 及三乙胺 (7.5 mL, 53.8 mmol) 加至該反應混合物，且該混合物加熱至 45 °C 並於 45 °C 下攪拌 2 小時。

[0543] 8.將該混合物加熱至 80 °C 並於 80 °C 下額外攪拌 8 小時。

[0544] 9.將該反應接著冷卻至 20 °C 並於 20 °C 下攪拌 8 小時。在此溫度下，未觀察到沈澱。

[0545] 10.將該反應混合物透過矽藻土塞過濾。

[0546] 11.將該濾液以濃縮氫氧化銨鹼化至 pH 約 9.3，以沈澱羥二氫嗎啡酮自由鹼。

[0547] 12.該獲得之混合物係於室溫下攪拌 1 小時。

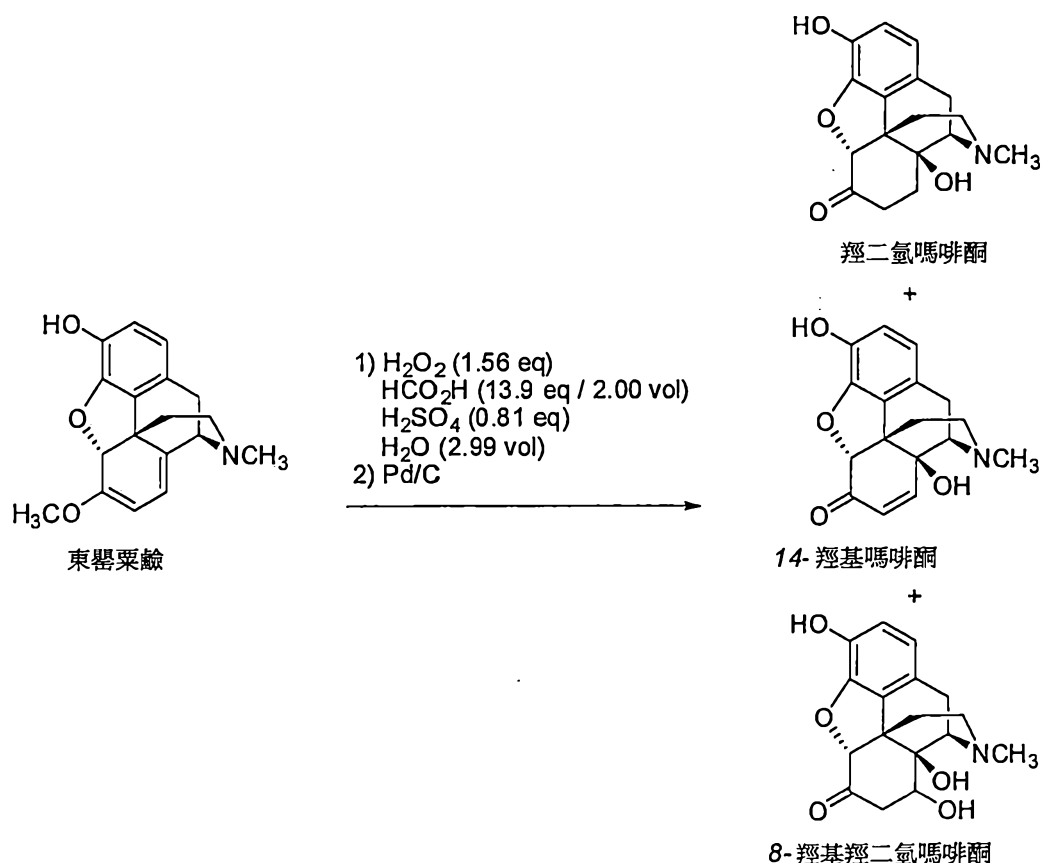
[0548] 13.將該獲得之混合物接著過濾，以水洗滌 (3 x 15 mL)，並於真空烘箱中於 80 °C 下乾燥 16 小時，以產生 2.04 g 的固體。

[0549] 14.藉由實例 12 之 HPLC 法分析該固體，顯示羥二氫嗎啡酮：14-羥基嗎啡酮：8-羥基羥二氫嗎啡酮的 HPLC 峰面積比為 15,803,069：1,845：25,714。該羥二氫嗎啡酮鹼包含 96.03% 的該組成物 (以 HPLC 面積百分比為基準計)、14-羥基嗎啡酮包含 117 ppm 的該組成物

(以 HPLC 面積百分比為基準計)、且 8-羥基羥二氫嗎啡酮包含 1627 ppm 的該組成物(以 HPLC 面積百分比為基準計)。來自此分析的自動刻度調整層析圖及波峰結果係繪示於圖 1。

[0550] 每莫耳當量之東罌粟鹼係約 14.5 莫耳當量之總酸使用於此實例中(13.7 莫耳當量之  $\text{HCO}_2\text{H}$ 、0.81 莫耳當量之  $\text{H}_2\text{SO}_4$ )。硫酸對甲酸之莫耳比係約 1:16.9。直到步驟 11 前未觀察到沈澱。

比較例 2: 根據 WO 2008/130553 的實例 3 製備羥二氫嗎啡酮自由鹼



[0551] WO 2008/130553 之實例 3 係重複如下。

[0552] 1.於配有溫度探針、頂置式攪拌器、及回流冷凝器的 100 mL 反應容器中，置入東罌粟鹼（3.01 g, 10.1 mmol）在去離子水（9 mL）中的漿料。

[0553] 2.該反應混合物於 300 rpm 下攪拌，同時維持 20 °C 之內部溫度。

[0554] 3.將甲酸（88%，6 mL, 139.9 mmol）加至該反應中。於加入時，該固體即溶於溶液中。於甲酸加入期間，該反應混合物的溫度增至 30 °C。

[0555] 4.在該溶液溫度已冷卻至 20 °C 後，將 35% 過氧化氫（1.06 mL, 15.8 mmol）及硫酸（0.45 mL, 8.15 mmol）加至該反應。

[0556] 5.該反應於 20 °C 下攪拌（300 rpm）16 小時，根據實例 12 之 HPLC 分析，直至該東罌粟鹼業已耗盡。

[0557] 6.將 0.30 g 的 5% 鈹碳置入該反應混合物中，且該混合物於 20 °C 下攪拌 30 分鐘。

[0558] 7.將三乙胺（8.8 mL, 63.1 mmol）加至該反應混合物，且該反應混合物加熱至 45 °C 並於 45 °C 下攪拌 2 小時。

[0559] 8.將該混合物加熱至 80 °C 並於 80 °C 下額外攪拌 8 小時。

[0560] 9.將該反應接著冷卻至 20 °C 並於 20 °C 下攪拌 8 小時。在此溫度下，未觀察到固體沈澱。

[0561] 10.將該反應混合物透過矽藻土塞過濾。

[0562] 11.將該濾液以濃氫氧化銨鹼化至 pH = 9.25，

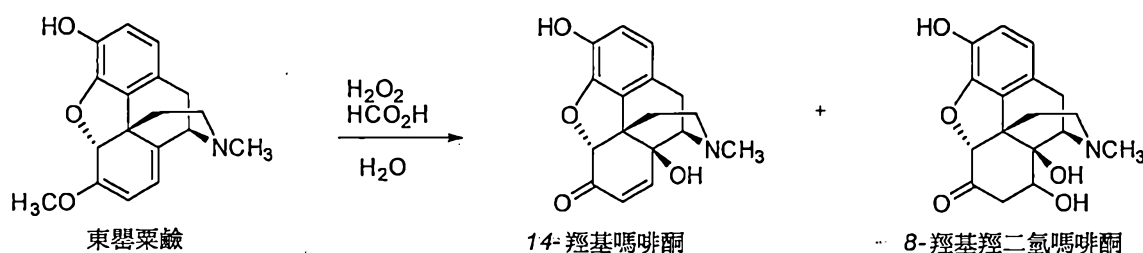
且使該經沈澱之組成物於室溫下攪拌 1 小時。

[0563] 12.將該經沈澱之組成物接著過濾，以水洗滌（3 x 15 mL），並於真空烘箱中於 80 °C 下乾燥 16 小時，以產生 1.33 g 的沈澱物。

[0564] 13.藉由實例 12 之 HPLC 法分析該沈澱物，顯示羥二氫嗎啡酮：14-羥基嗎啡酮：8-羥基羥二氫嗎啡酮的 HPLC 峰面積比為 13,906,304：2,146：46,937。換言之，該羥二氫嗎啡酮鹼包含 94.94% 的該組成物（以 HPLC 面積百分比為基準計）、14-羥基嗎啡酮包含 154 ppm 的該組成物（以 HPLC 面積百分比為基準計）、且 8-羥基羥二氫嗎啡酮包含 3377 ppm 的該組成物（以 HPLC 面積百分比為基準計）。來自此分析的自動刻度調整層析圖及波峰結果係繪示於圖 2。

[0565] 每莫耳當量之東罌粟鹼係約 14.7 莫耳當量之總酸使用於此實例中。硫酸對甲酸之莫耳比係約上午 01：17,2。直到步驟 11 前未觀察到沈澱。

實例 3：未用硫酸自東罌粟鹼製備 14-羥基嗎啡酮



[0566] 1.東罌粟鹼（99.99 g, 336 mmol）以在去離子水（150 mL）中的漿料置入 500 mL 經夾套容器中。

[0567] 2.該漿料於周圍反應溫度（近乎 25 °C）下攪拌（250 rpm）。

[0568] 3.將甲酸（100 mL, 2332 mmol, 88%）全部一次加至該混合物。於加入時，該固體完全溶解，且觀察到輕微的放熱反應（溫度增加至近乎 34 °C）。接著使該溶液冷卻至周圍溫度（近乎 25 °C）。

[0569] 4.在保持溫度於近乎 25 °C的同時，將過氧化氫（31.2 mL, 363 mmol, 35%,  $M = 11.86$ ）於 1.56 mL/分鐘（0.05 當量/分鐘）的控制速率下加至該溶液。

[0570] 5.加入完成後，使該溶液於周圍溫度下額外攪拌 30 分鐘。

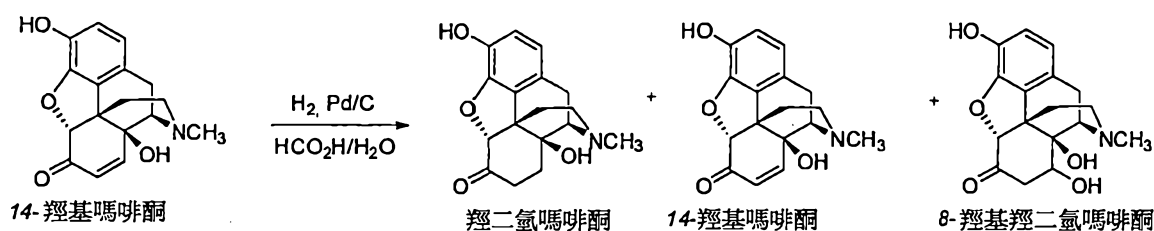
[0571] 6.接著將該溶液加熱至 48 °C，並維持在此溫度下約 3.5 小時，且藉由 HPLC 取樣檢查為反應完全。

[0572] 7.於 48 °C 下攪拌近乎 3.5 小時後，該溶液冷卻至 10 °C 歷時 35 分鐘。

[0573] 8.將該溶液保持在 10 °C 下近乎 16 小時，並藉由 HPLC 分析。樣品顯示含有 97.04%（以 HPLC 面積百分比為基準計）的 14-羥基嗎啡酮、5200 ppm（以 HPLC 面積百分比為基準計）的東罌粟鹼、以及 10900 ppm（以 HPLC 面積百分比為基準計）的 8-羥基羥二氫嗎啡酮。

[0574] 9.接著將該溶液用於後續實例 4 中的氫化。

實例 4：自 14-羥基嗎啡酮製備羥二氫嗎啡酮



[0575] 1. 將 5% 的鈀碳 ( 0.60 g ) 置入 1 L ZipperClave®熱壓器高壓反應容器、接著置入實例 3 中所製備之溶液。

[0576] 2. 將去離子水 ( 100 mL ) 及甲酸 ( 100 mL, 88%, 2332 mmol ) 全部一次加至該反應溶液中。

[0577] 3. 將該容器密封並於 60 psia ( 413.69 kPa ) 、 55 °C 下氫化 3 小時又 10 分鐘。

[0578] 4. 將該溶液排氣並以氮氣沖洗 3 次。

[0579] 5. 將該溶液樣品藉由 HPLC 分析為反應完全。

[0580] 6. 藉由透過 2 層濾紙過濾將鈀碳自該溶液移除，且將該濾液儲存於冰箱中於近乎 5 °C 下過夜。

[0581] 7. 將該濾液轉移至經冷卻之 1 L 經夾套容器 ( 0-5 °C ) 。

[0582] 8. 將 50% 的氫氧化鈉以該溶液溫度不超過 20 °C 的速率下加至該經冷卻之溶液中，直到達到最終 pH 為 9.0 至 9.25 的範圍中。

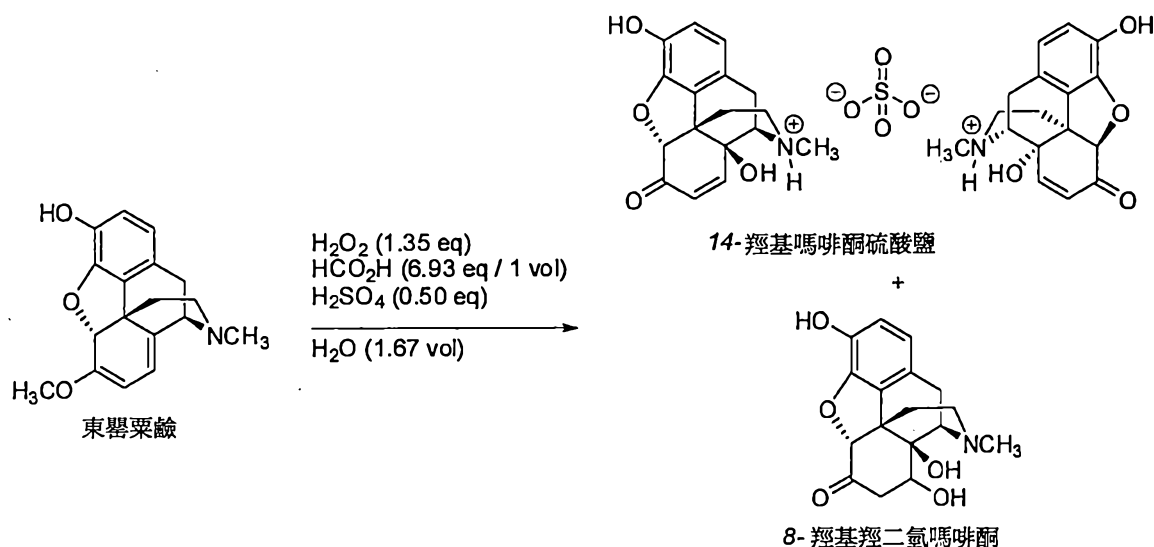
[0583] 9. 將獲得之固體於藉由透過濾紙 ( Whatman#2 ) 真空過濾來過濾之前，於 5 °C 下額外攪拌 30 分鐘。

[0584] 10. 將獲得之固體原料於轉移至真空烘箱且於

40 °C、室內吸塵系統（house vacuum（~28 mmHg（3.73 kPa）））下乾燥之前，以去離子水（3 x 200 mL）漿料洗滌（slurry wash），並進一步於濾紙上真空乾燥 1 小時。將該固體原料藉由 HPLC 來分析。該分析顯示該固體原料含有 95.96% 的羥二氫嗎啡酮（以 HPLC 面積百分比為基準計）、3100 ppm 的 14-羥基嗎啡酮（以 HPLC 面積百分比為基準計）、以及 19600 ppm 的 8-羥基羥二氫嗎啡酮（以 HPLC 面積百分比為基準計）。

[0585] 每莫耳當量之東罌粟鹼係約 6.94 莫耳當量之甲酸使用於實例 3 中（即於氧化期間）。未使用硫酸。直到實例 4 的步驟 8 前，未觀察到沈澱。

#### 實例 5：製備 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽



[0586] 1. 將東罌粟鹼（30.0 g, 101 mmol）以在去離子水（45 mL）中的漿料置入為頂置式攪拌且配有溫度探針及添加漏斗的 300 mL 經夾套容器中。

[0587] 2.用於該容器之夾套溫度設於 22 °C，且該漿料於 500 rpm 下攪拌。

[0588] 3.將甲酸（30 mL, 700 mmol）加至該容器中。於加入甲酸時，該固體即溶於溶液。於甲酸加入期間，該反應混合物的溫度增至 30 °C。

[0589] 4.將硫酸（2.5 mL, 45 mmol）加至該溶液，且將該溶液於 500 rpm 下攪拌。

[0590] 5.該溶液溫度已冷卻低於 25 °C 後，將過氧化氫（10.25 mL, 119 mmol）透過該添加漏斗以 0.17 mL/分鐘的速率加至該反應。

[0591] 6.該過氧化氫加入完成後，將額外 5 mL 的去離子水透過該添加漏斗加至該反應，且使該反應溶液於 22 °C 下攪拌（500 rpm），並藉由 HPLC 監控反應進展。攪拌 20 小時後，根據 HPLC 面積%，近乎 15-20% 的東罌粟鹼仍存在於該反應混合物中。

[0592] 7.將該反應混合物加熱至 30 °C，並將額外 1.5 mL（17 mmol）的過氧化氫全部一次加至該反應，以增加東罌粟鹼的轉化（大於 99% 轉化，由 HPLC 測得）。

[0593] 8.將該反應混合物於 30 °C 下額外攪拌（500 rpm）16 小時。

[0594] 9.將硫酸（0.35 mL, 6.3 mmol）加至該反應，且將該溶液攪拌（500 rpm）10 分鐘。

[0595] 10.將甲醇（60 mL）加至該反應混合物中，且攪拌速率減至 200 rpm。

[0596] 11.將該反應混合物冷卻至 15 °C 歷時 2.5 小時。於冷卻時，固體自該溶液沈澱出，形成懸浮液。

[0597] 12.將所得之懸浮液於 15 °C 下額外攪拌（200 rpm）1 小時。

[0598] 13.使用布赫納漏斗（Buchner funnel）與 Whatman# 1 濾紙，於真空下將該固體過濾，且將該固體收集及以甲醇洗滌（2 x 60 mL）。將該固體樣品藉由實例 12 的 HPLC 法分析，且顯示含有 14-羥基嗎啡酮與 349 ppm 的 8-羥基羥二氫嗎啡酮（以 HPLC 面積百分比為基準計）。

[0599] 14.將獲得之固體於轉移至乾燥箱並於至真空下乾燥至恆定重量前，將該固體於布赫納漏斗上真空乾燥 30 分鐘。該固體含 18.09 g（26 mmol（未有結晶水所算得），51.5%產率）的 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽，為細黃色晶體，含有 349 ppm 的 8-羥基羥二氫嗎啡酮（以相對於 14-羥基嗎啡酮的以 HPLC 面積百分比為基準計）。

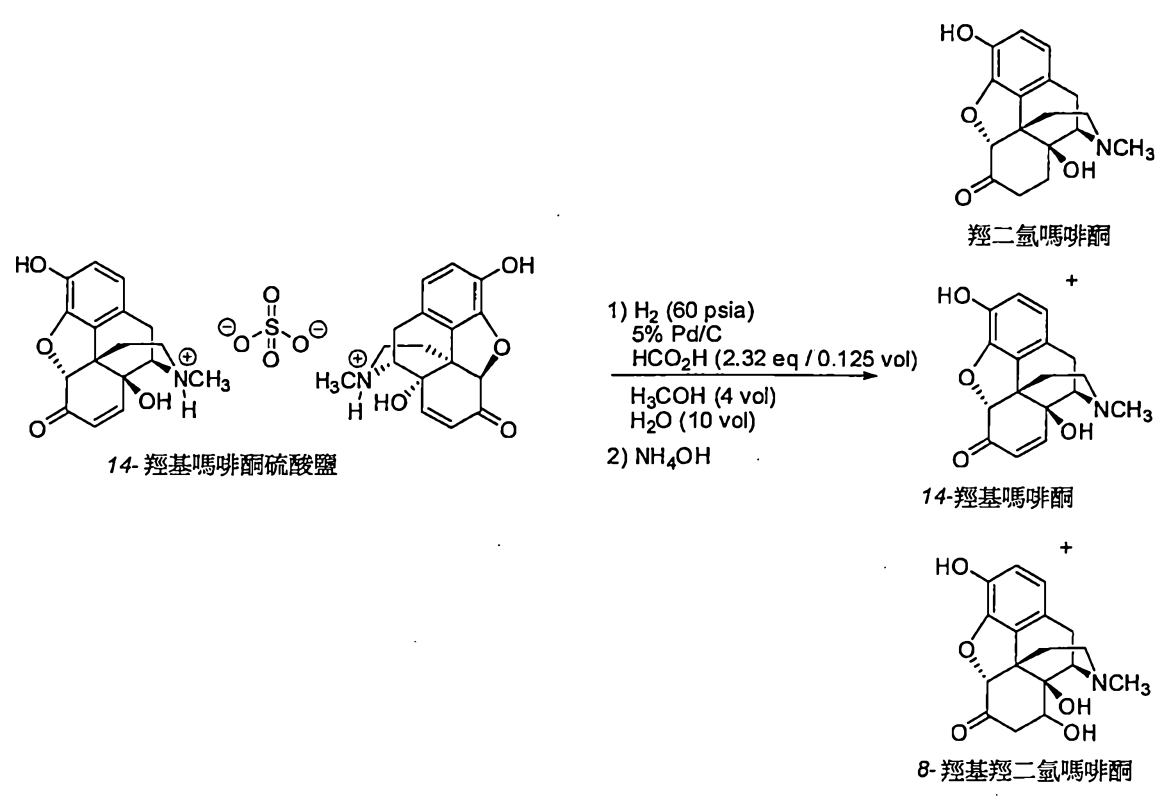
[0600] 15.為得知該產率是否可增加，將該濾液及甲醇洗滌物置回經夾套容器，且將三級丁基甲基醚（60 mL）加至該混合物。於加入三級丁基甲基醚時，固體自該反應混合物沈澱出。將該混合物於 200 rpm 下攪拌並加熱至 55 °C。

[0601] 16.在該固體已完全溶解後，將該溶液逐漸冷卻至 20 °C 歷時 3 小時。將該混合物於 20 °C 下額外攪拌（200 rpm）48 小時。於冷卻及攪拌時，固體沈澱。

[0602] 17.以布赫納漏斗及 Whatman# 2 濾紙將該固體於真空下過灑，以三級丁基甲基醚洗滌（60 mL），並將獲得之固體原料於轉移至乾燥箱並於至真空下乾燥至恆定重量前，於布赫納漏斗上真空下乾燥 30 分鐘。該固體含 5.60 g（8 mmol（未有結晶水所算得），15.8%產率）的 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽，為褐色晶體。該褐色結晶之組成物實質上與一開始分離之黃色結晶之組成物相同，惟其含有 2051 ppm 的 8-羥基羥二氫嗎啡酮（以 HPLC 面積百分比為基準計）。

[0603] 每莫耳當量之東罌粟鹼係約 7.4 莫耳當量之總酸使用於此實例中。硫酸對甲酸之莫耳比係約 1：13.9。於步驟 11 中觀察到沈澱。

實例 6：製備羥二氫嗎啡酮自由鹼



[0604] 1.將 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽（ 11.95 g， 17.2 mmol（ 未有結晶水所算得 ） ）（ 即， 來自實例 5 的第一次分離之固體（ 黃色晶體 ） ）、去離子水（ 120 mL）和甲醇（ 48 mL）置於 250 mL 配有磁性攪拌棒之燒瓶。大多數的固體在室溫時未溶於溶液中。

[0605] 2.將甲酸（ 1.50 mL， 40 mmol）添加至混合物中，且混合物在 22 °C 激烈攪拌。在 22 °C 攪拌 30 分鐘之後，大部分的固體物質仍是不溶。

[0606] 3.混合物自燒瓶移至配有磁性攪拌棒之高壓反應容器。於容器中置入 5% 鈀碳（ 0.091 g ），和密封容器。

[0607] 4.將該混合物於 750 rpm 下攪拌並加熱至 40 °C。混合物在 60 psia（ 413.69 kPa）氫化歷時 6 小時。

[0608] 5.將該反應排氣、以氮氣沖洗，排氣並於 60 psia (413.69 kPa) 下額外氫化 3 小時。

[0609] 6.將該反應排氣、以氮氣沖洗並冷卻至 22 °C 歷時 8 小時。

[0610] 7.將該反應混合物以濾紙過濾，以除去鈀碳，且將該濾液取樣進行 HPLC 分析。該溶液的 pH 為 2.75。藉由實例 12 的 HPLC 方法的分析顯示：樣品包含羥二氫嗎啡酮自由鹼，該羥二氫嗎啡酮自由鹼具有 72 ppm 的 8-羥基羥二氫嗎啡酮（以 HPLC 面積百分比為基準計，相對於羥二氫嗎啡酮自由鹼）和 62 ppm 的 14-羥基嗎啡酮（以 HPLC 面積百分比為基準計）。

[0611] 8.在 200 rpm 下攪拌的同時，藉由加入 7 mL 的 28 %氫氧化銨至濾液將該溶液鹼化；於氫氧化銨加入時，固體從溶液中沈澱出，且該混合物的最終 pH 為 9.06。固體被分離出來、在真空下和室溫下乾燥和作為實例 12 的 HPLC 方法的樣品。HPLC 的分析顯示：固體樣品包含羥二氫嗎啡酮自由鹼，該羥二氫嗎啡酮自由鹼具有 33 ppm 的 8-羥基羥二氫嗎啡酮（以 HPLC 面積百分比為基準計）和 17 ppm 的 14-羥基嗎啡酮（以 HPLC 面積百分比為基準計）。

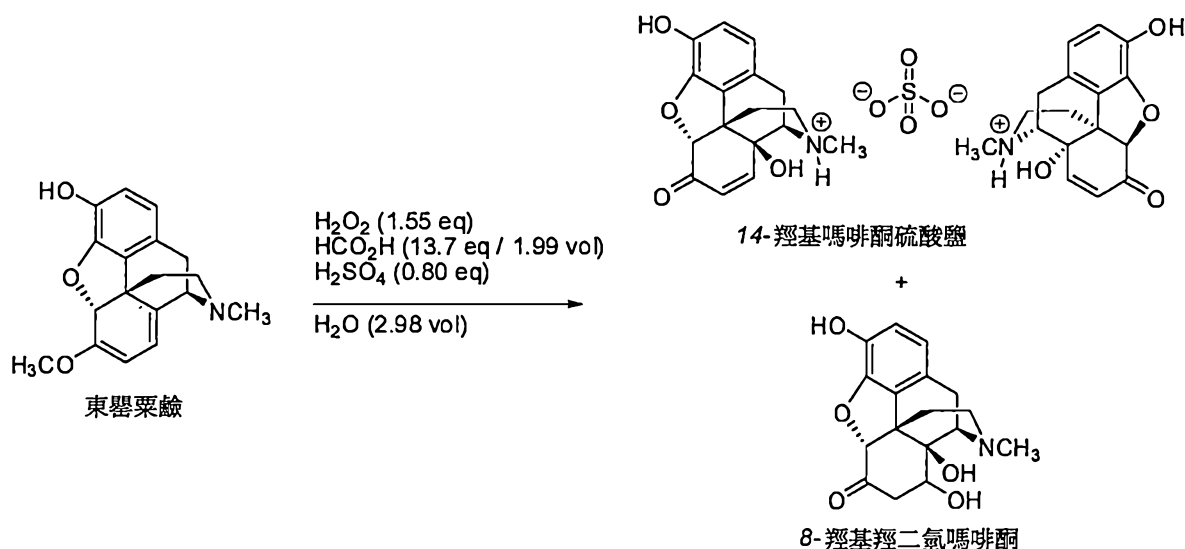
[0612] 9.使該混合物於 22 °C 下額外攪拌（200 rpm）30 分鐘。

[0613] 10.以布赫納漏斗及 Whatman# 2 濾紙將該固體於真空下過灑，以水洗滌（2 x 12 mL），並將獲得之固

體於轉移至乾燥箱並於至真空下在 80℃ 乾燥 16 小時至恆定重量前，於布赫納漏斗上真空下乾燥 30 分鐘。固體包含 7.89 g (26.2 mmol, 76% 產率) 的白色晶形粉末之羥二氫嗎啡酮 (鹼)、52 ppm 的 8-羥基羥二氫嗎啡酮和 41 ppm 的 14-羥基嗎啡酮，基於實例 12 的 HPLC 方法。

[0614] 每莫耳當量之東罌粟鹼係約 7.4 莫耳當量之總酸使用於實例 5 中 (即於氧化期間)。硫酸對甲酸之莫耳比在氧化反應期間係約 1 : 13.9。

#### 實例 7：製備 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽



[0615] 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽係製備如下：

[0616] 1. 於配有溫度探針、頂置式攪拌器、及回流冷凝器的 100 mL 反應容器中，置入東罌粟鹼 (3.02 g, 10.2 mmol) 在去離子水 (9 mL) 中的漿料。

[0617] 2. 該反應混合物於 300 rpm 下攪拌，同時維持 20 °C 之內部溫度。

[0618] 3.於反應中添加 88% 甲酸 ( 6 mL, 139.9 mmol ) , 且該固體輕易地溶於溶液中。於甲酸加入期間, 該反應混合物的溫度增至 30 °C 。

[0619] 4.在該溶液溫度已冷卻至 20 °C 後, 將 35%過氧化氫 ( 1.06 mL, 15.8 mmol ) 及硫酸 ( 0.45 mL, 8.15 mmol ) 加至該反應。

[0620] 5.將該反應於 20 °C 下攪拌 ( 300 rpm ) 16 小時。

[0621] 6.將混合物的攪拌減至 75 rpm , 和使混合物冷卻至 0 °C , 歷經 1 小時。在混合物的溫度達到 15 °C 之後, 固體開始從溶液中沈澱出來。

[0622] 7.將該混合物於 0 °C 下額外攪拌 1 小時。使用布赫納漏斗 ( Buchner funnel ) 與 Whatman# 1 濾紙, 於真空下將該固體過濾, 且將該固體以三級丁基甲基醚洗滌 ( 3 x 15 mL ) 。

[0623] 8.在三級丁基甲基醚洗液與濾液混合後, 額外的固體從濾液中沈澱出來。這些固體亦使用布赫納漏斗與 Whatman# 1 濾紙, 於真空下將該固體過濾。

[0624] 9.兩批次的固體分別地在真空下在布赫納漏斗上乾燥達 1 小時。

[0625] 10.固體進一步在真空烘箱內在 80 °C 乾燥達 16 小時。

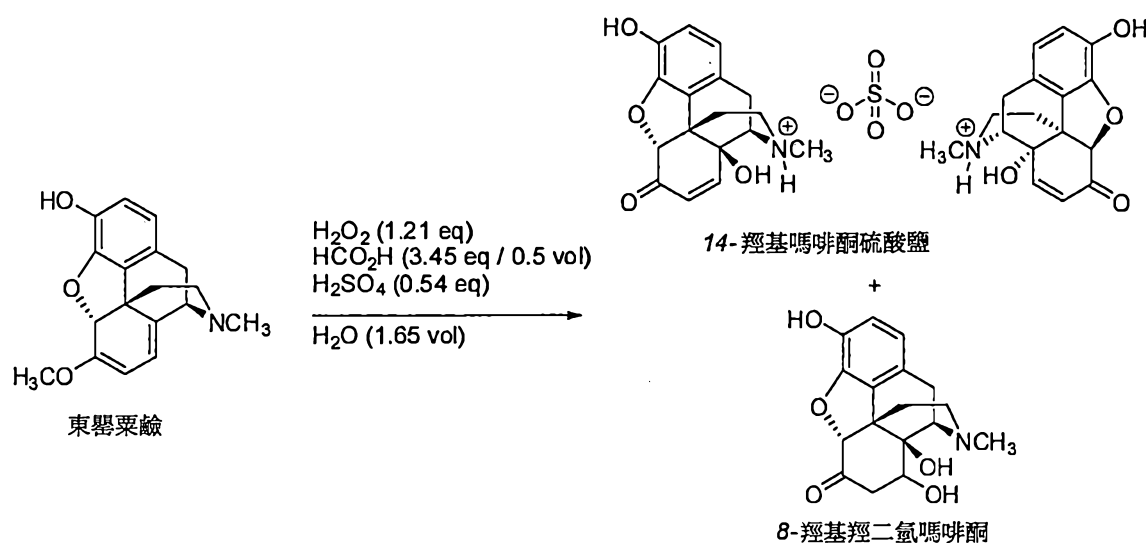
[0626] 11.分離: 0.09 g 之來自第一份濾液之固體 ( 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽 ), 其所具有的 14-羥基嗎啡酮:

8-羥基羥二氫嗎啡酮的 HPLC 峰面積比等於 6,340,697 : 312 ( 49.2 ppm 的 8-羥基羥二氫嗎啡酮 ) , 基於實例 12 的 HPLC 方法。圖 3 描述樣品的自動刻度調整層析圖。

[0627] 12.分離 : 2.33 g 之來自第二份濾液之固體 , 其所具有的 14-羥基嗎啡酮 : 8-羥基羥二氫嗎啡酮的 HPLC 峰面積比等於 5,672,733 : 1,561 ( 275 ppm 8-羥基羥二氫嗎啡酮 , 以 HPLC 面積百分比為基準計 ) , 基於實例 12 的 HPLC 方法。圖 4 描述樣品的自動刻度調整層析圖。

[0628] 每莫耳當量之東罌粟鹼係約 14.5 莫耳當量之總酸使用於此實例中。硫酸對甲酸之莫耳比係約 1 : 17.1。於步驟 6 中觀察到沈澱。

#### 實例 8 : 製備 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽



[0629] 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽係製備如下 :

[0630] 1.於配有溫度探針、頂置式攪拌器、及添加漏斗的 100 mL 經夾套容器中，置入東罌粟鹼 ( 20.0 g, 67.4

mmol) 在去離子水 (30 mL) 中的漿料。

[0631] 2. 用於該容器之夾套溫度設於 20 °C，且該漿料於 300 rpm 下攪拌。

[0632] 3. 將 88 % 的甲酸 (10 mL, 232 mmol) 加至該反應混合物中。於此加入時，該固體即溶於溶液。於甲酸加入期間，該反應混合物的溫度增至 30 °C。

[0633] 4. 將硫酸 (2.0 mL, 36 mmol) 加至該溶液，且將該溶液於 300 rpm 下攪拌。

[0634] 5. 該溶液溫度已冷卻低於 25 °C 後，將 35% 過氧化氫 (7.00 mL, 81.4 mmol) 透過該添加漏斗加至該反應，歷時 15 分鐘。

[0635] 6. 該過氧化物加入完成後，將額外 3 mL 的去離子水透過該添加漏斗加至該反應。

[0636] 7. 使該反應溶液於 20 °C 下攪拌 (300 rpm) 20 分鐘。

[0637] 8. 將該反應接著加熱至 30 °C 並保持於 30 °C 下，同時以 300 rpm 攪拌 8 小時。

[0638] 9. 接著將該反應混合物在 2 小時內冷卻至 20 °C，且在此溫度下額外攪拌 (300 rpm) 8 小時。在從 30 °C 冷卻至 20 °C 期間，固體從溶液沈澱出來。

[0639] 10. 得到的懸浮液用 20 mL 甲醇處理，且懸浮液在 20 °C 攪拌達 30 分鐘。

[0640] 11. 使用布赫納漏斗與 Whatman# 1 濾紙，於真空下將該固體過濾，且以甲醇 (2 x 20 mL) 洗滌該固

體。

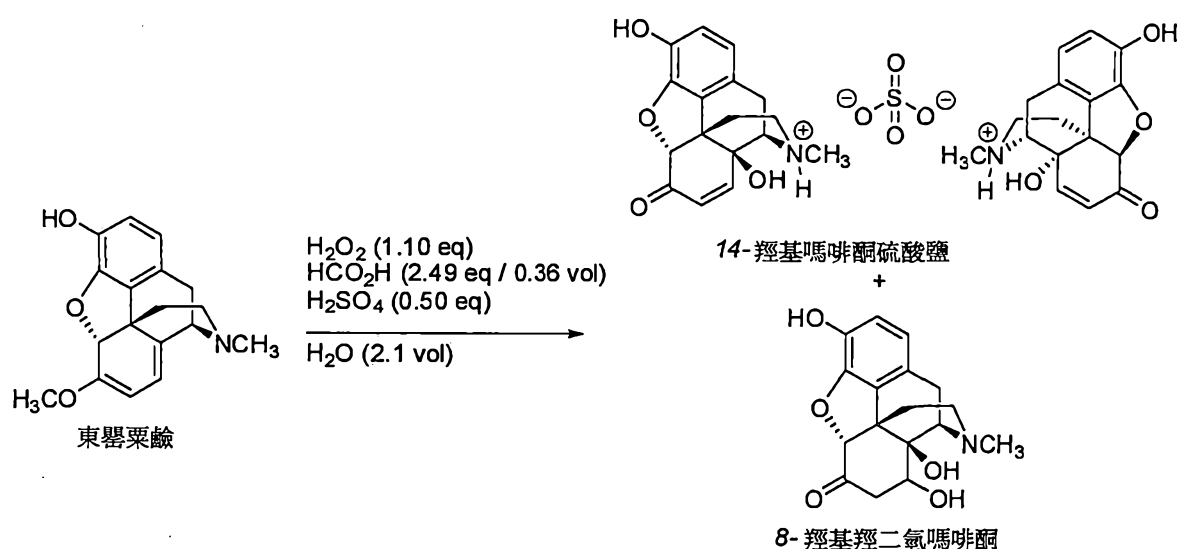
[0641] 12.將該固體於轉移至乾燥烘箱且於真空下在 80°C 乾燥 16 小時之前，於真空下在布赫納漏斗中乾燥 1 小時。

[0642] 13.7.19 g 的固體 (26 mmol (未有結晶水所算得) 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽 (73.2%產率)) 係以微細黃-白色晶體形式分離出來且藉由實例 12 的 HPLC 方法予以分析。分析顯示 14-羥基嗎啡酮：8-羥基羥二氫嗎啡酮的 HPLC 面積比為 8,873,042：623。換言之，組成物包含 97.88 % 14-羥基嗎啡酮 (以 HPLC 面積百分比為基準計) 和 70 ppm 8-羥基羥二氫嗎啡酮 (以 HPLC 面積百分比為基準計)。圖 5 描述來自此分析的自動刻度調整層析圖和峰結果。

[0643] 每莫耳當量之東罌粟鹼係約 4.66 莫耳當量之總酸使用於此實例中。硫酸對甲酸之莫耳比係約 1：6.4。於步驟 9 中觀察到沈澱。

[0644] 當與前面實例 (實例 7) 相比，使用較少的總酸 (甲酸加上硫酸) (4.66 當量對 14.5 當量)，使用更多的硫酸/甲酸 (1：6.4 對 1：17.1)，及現有反應的條件導致較佳產率 (73.2%對 67% 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽)。

實例 9：製備 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽



[0645] 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽係製備如下：

[0646] 1.於配有溫度探針和磁性攪拌器之 80 mL 反應容器中，東罌粟鹼（10.0 g, 33.7 mmol）溶於去離子水（20 mL）和 88% 甲酸（3.60 mL, 84.0 mmol）。

[0647] 2.將該溶液於 22 °C 下攪拌（600 rpm）15 小時。

[0648] 3.將硫酸（0.94 mL, 17 mmol）加至該反應混合物，且將該溶液於 600 rpm 下攪拌。在溶液已冷卻低於 25 °C 之後，將 35% 過氧化氫（3.20 mL, 37.2 mmol）一次性地添加至反應中。

[0649] 4.在過氧化物添加完成之後，將額外的 1 mL 去離子水添加至反應中。使該反應溶液於 22 °C 下攪拌（600 rpm）60 分鐘。

[0650] 5.將該反應接著加熱至 30 °C 並保持於 30 °C 下 20 分鐘，同時以 600 rpm 攪拌 16 小時。

[0651] 6.固體開始從溶液沈澱出來，同時在 30 °C 攪

拌。

[0652] 7.將該反應混合物冷卻至 22 °C。

[0653] 8.得到的懸浮液用 20 mL 甲醇處理，且懸浮液在 22 °C 攪拌達 5 分鐘。

[0654] 9.使用布赫納漏斗與 Whatman# 1 濾紙，於真空下將該固體過濾，且以甲醇（2 x 10 mL）洗滌該固體。

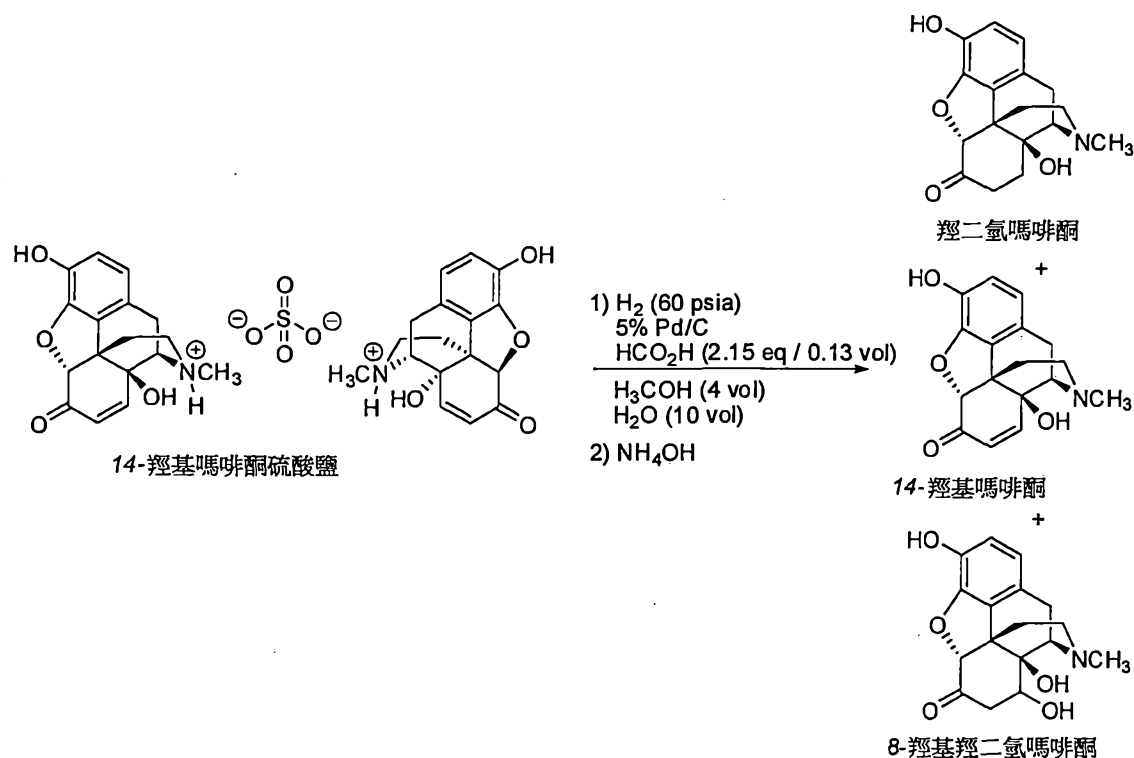
[0655] 10.將該固體於轉移至乾燥烘箱且於真空下在 80°C 乾燥 16 小時之前，於真空下在布赫納漏斗中乾燥 30 分鐘。

[0656] 11.8.08 g (11.6 mmol (未有結晶水所算得)，68.8%產率) 的 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽係以微細黃-白色晶體方式分離出來。藉由實例 12 的 HPLC 方法之分析顯示：14-羥基嗎啡酮：8-羥基羥二氫嗎啡酮的 HPLC 面積比為 8,743,438：885。換言之，混合物包含 101 ppm 8-羥基羥二氫嗎啡酮。圖 6 描述來自此分析的自動刻度調整層析圖和峰結果。

[0657] 每莫耳當量之東罌粟鹼係約 3 莫耳當量之總酸使用於此實例中。硫酸對甲酸之莫耳比係約 1：5。於步驟 6 中觀察到沈澱。

[0658] 得到的 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽用作為隨後實例 10 的起始物。

實例 10：自 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽製備羥二氫嗎啡酮



流程 20

[0659] 1.於配有磁力攪拌棒的 300 mL 氫化容器中，置入於上述實例 9 中得到的 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽（7.03 g, 10.1 mmol（未有結晶水所算得））、去離子水（70 mL）和甲醇（28 mL）。大部分的固體溶解於溶液中。

[0660] 2.將甲酸（0.935 mL, 21.8 mmol）和 5 % 鈀碳（0.053 g）加入該反應混合物中。

[0661] 3.將該容器密封，於 750 rpm 下攪拌並加熱至 40 °C。

[0662] 4.接著將該混合物於 60 psia（413.69 kPa）下氫化 5 小時。

[0663] 5.將該反應排氣、以氮氣沖洗，排氣並於 60 psia（413.69 kPa）下額外氫化 1 小時。

[0664] 6.將該反應排氣、以氮氣沖洗並冷卻至 22 °C

歷時 8 小時。

[0665] 7.將該反應混合物以濾紙過濾，以除去鈀碳，且將該濾液取樣進行實例 12 的 HPLC 分析。該結果顯示只剩下少於 1%的 14-羥基嗎啡酮（自由鹼）（以 HPLC 面積%計）。

[0666] 8.將該濾液轉移至配有磁力攪拌棒和 pH 探針的 250mL 錐形燒瓶中。該溶液的 pH 為 2.66。

[0667] 9.在 200 rpm 下攪拌的同時，藉由加入 5 mL 的 28 %氫氧化銨將該溶液鹼化；於氫氧化銨加入時，固體從溶液中沈澱出，且該混合物的最終 pH 為 9.13。

[0668] 10.使該混合物於 22 °C 下額外攪拌（200 rpm）45 分鐘。

[0669] 11.使用布赫納漏斗與 Whatman# 2 濾紙，於真空下將該固體過濾，且以水（2 x 10 mL）洗滌該固體。

[0670] 12.將該固體於轉移至乾燥烘箱且於真空下乾燥至恆重之前，於真空下在布赫納漏斗中乾燥 2 小時。

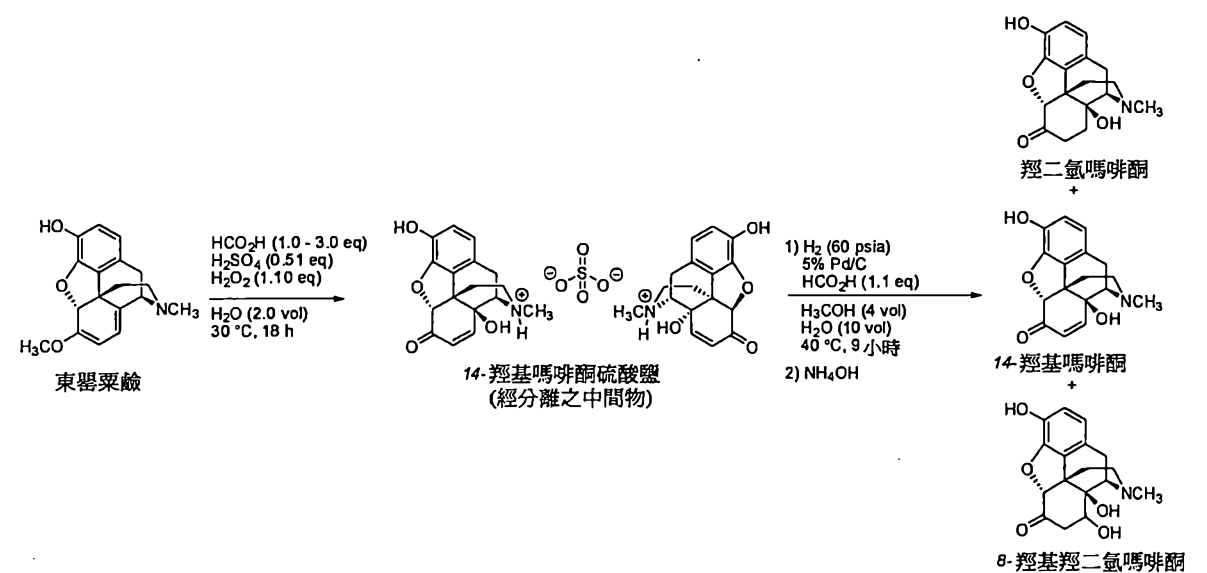
[0671] 13.分離：4.58 g（15.2 mmol, 75%產率）的羥二氫嗎啡酮（鹼），白色晶形粉末，以 HPLC 分析（實例 12 的 HPLC 法）。羥二氫嗎啡酮：14-羥基嗎啡酮：8-羥基羥二氫嗎啡酮的 HPLC 面積比為 39,612,808：231（6 ppm）：9,518（240 ppm）。換言之，以 HPLC 面積百分比為基準計，該組成物含有 98.54%的羥二氫嗎啡酮鹼、6 ppm 的 14-羥基嗎啡酮、及 240 ppm 的 8-羥基羥二氫嗎啡酮。圖 7 描述來自此分析的自動刻度調整層析圖和峰結

果。

[0672] 整體而言，每莫耳當量之東罌粟鹼係約 3.64 莫耳當量之總酸使用於此實例中。

實例 11：比較用於製造 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽之不同量的甲酸

[0673] 進行其中東罌粟鹼經由分離的 14-羥基嗎啡酮鹽中間物轉換為羥二氫嗎啡酮自由鹼之五個實驗。參與此轉化之反應係示於流程 21：



流程 21

[0674] 於此五個實驗中，甲酸含量在氧化步驟期間（流程 21 中第一步驟）係每東罌粟鹼為 1.0 至 3.0 當量（1.0, 1.5、2.0、2.5、3.0 當量）。硫酸保持恆量於 0.51 當量。採用實例 9（氧化條件及硫酸鹽之分離）與實例 10（氫化條件，使用 1.1 當量代替 2.13 當量之甲酸，見流程 21）之實驗程序。

[0675] 藉由實例 12 之 HPLC 法分析所得組成物。結果如表 1 所示。

表 1

| 產物 (HPLC 峰面積比)            |            |          |         |
|---------------------------|------------|----------|---------|
| 於氧化期間的甲酸量                 | 8-羥基羥二氫嗎啡酮 | 14-羥基嗎啡酮 | 羥二氫嗎啡酮  |
| 1.0 eq HCO <sub>2</sub> H | 67 ppm     | 51 ppm   | 98.05 % |
| 1.5 eq HCO <sub>2</sub> H | 86 ppm     | 31 ppm   | 97.84 % |
| 2.0 eq HCO <sub>2</sub> H | 88 ppm     | 20 ppm   | 98.25 % |
| 2.5 eq HCO <sub>2</sub> H | 240 ppm    | 6 ppm    | 98.54 % |
| 3.0 eq HCO <sub>2</sub> H | 213 ppm    | 25 ppm   | 98.41 % |

[0676] 結果顯示，14-羥基嗎啡酮硫酸鹽之分離可提供減少東罌粟鹼轉換為羥二氫嗎啡酮期間 8-羥基羥二氫嗎啡酮與 14-羥基嗎啡酮形成的量、提高氧化步驟的體積效率以及潛在地降低製造成本的優點。

#### 實例 12：HPLC 法

[0677] HPLC 條件如下：

儀器：Waters 2695 HPLC 系統與 Waters 966 光二極體陣列偵測器

管柱：Waters XBridge C18 (150 x 3.0 mm; 3.5 μm)

移動相：

溶液 A：10 mMol (pH=10.2) 碳酸氫銨於水中

溶液 B：甲醇

流速：0.30 ml/min

UV 偵測：292 nm

注入體積：10 μl 的 1 mg/ml 樣品溶液。稱量

10±0.5mg 樣品並將其定量移至 10mL 量瓶而製備樣品。該固體係溶解於 0.085% 磷酸於水：甲醇混合物（80：20）。

管柱溫度：30 °C

運作時間：42 分鐘

梯度條件（線性濃度改變）：

表 2

| 時間    | 流速   | %A   | %B   |
|-------|------|------|------|
| 起始    | 0.30 | 90.0 | 10.0 |
| 1.00  | 0.30 | 90.0 | 10.0 |
| 5.00  | 0.30 | 78.0 | 22.0 |
| 16.00 | 0.30 | 60.0 | 40.0 |
| 22.00 | 0.30 | 53.0 | 47.0 |
| 26.00 | 0.30 | 48.0 | 52.0 |
| 31.90 | 0.30 | 25.0 | 75.0 |
| 32.20 | 0.30 | 90.0 | 10.0 |
| 42.00 | 0.30 | 90.0 | 10.0 |

[0678] 顯示所有相關波峰之代表性 HLPC 層析圖提供於圖 8。對應於波峰之組分列於表 3。

表 3

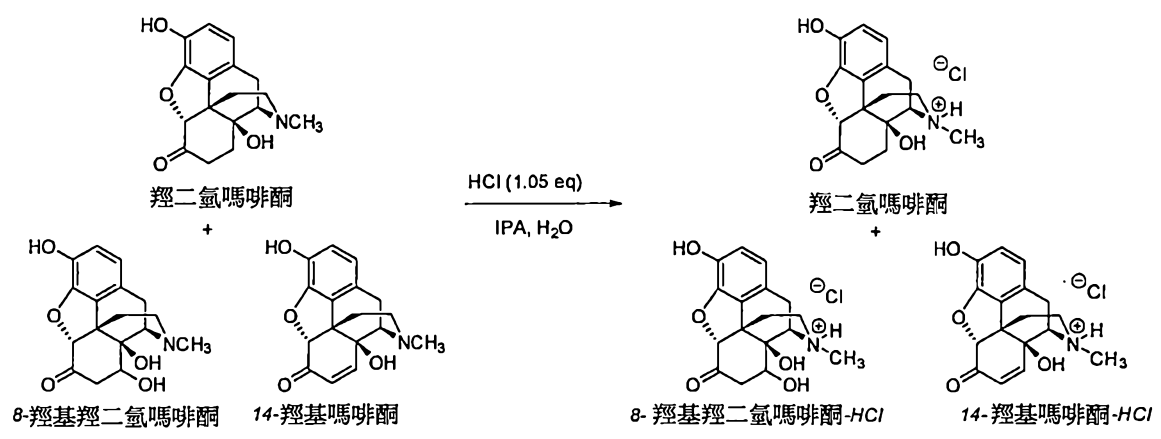
| 組分             | 波峰縮寫      | 滯留時間   | RRT  |
|----------------|-----------|--------|------|
| 14-羥基嗎啡酮 N-氧化物 | FHM-N-氧化物 | 3.227  | 0.15 |
| 10-羥基羥二氫嗎啡酮    | 10OH-OMN  | 10.767 | 0.50 |
| 8-羥基羥二氫嗎啡酮     | 8OH-OMN   | 14.641 | 0.68 |
| 14-羥基嗎啡酮       | FHM       | 17.544 | 0.82 |
| 二氫嗎啡酮          | 二氫嗎啡酮     | 19.120 | 0.89 |
| 羥二氫嗎啡酮         | OMN       | 21.461 | 1.00 |
| 6β-羥二氫嗎啡醇      | 6bOH-OMN  | 22.485 | 1.04 |
| 6α-羥二氫嗎啡醇      | 6aOH-OMN  | 23.451 | 1.09 |
| 東罌粟鹼           | ORP       | 23.794 | 1.11 |
| 8,14-二氫東罌粟鹼    | 8,14-DHO  | 26.385 | 1.23 |
| 羥考酮            | OXY       | 31.228 | 1.46 |

相對滯留時間（RRT）係相對於羥二氫嗎啡酮來計算。

實例 13：製備羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽

[0679] 包含 99.26 %之羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽、95 ppm 之 14-羥基嗎啡酮鹽酸鹽、及低於偵測極限之量之 8-羥基羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽的組成物係製備如下。

[0680] 反應係示於流程 22：



流程 22

[0681] 1.於配有溫度探針、回流冷凝器及頂置式攪拌

器的 300 mL 經夾套反應容器中，置入羥二氫嗎啡酮（4.01 g, 12.5 mmol）、去離子水（6 mL）和異丙醇（IPA；45 mL）。根據實例 12 之 HPLC 法，該羥二氫嗎啡酮具有包含 12 ppm 之 14-羥基嗎啡酮、98.36 % 之羥二氫嗎啡酮及 132 ppm 之 8-羥基羥二氫嗎啡酮之組成物。

[0682] 2.該混合物於 250 rpm 下攪拌，且將該容器的外夾套加熱至 75 °C。

[0683] 3.當該混合物的內部溫度達到 40 °C，將 37 % 的鹽酸（1.08 mL, 13.2 mmol）加入該反應容器中。

[0684] 4.當該混合物之內部溫度達到 68 °C 時，將額外量之去離子水（2 mL）及異丙醇（5 mL）加至反應容器中。

[0685] 5.該容器之外部夾套係加熱至 80 °C。當該混合物的內部溫度達到 72.3 °C，所有可見的固體均溶解於該反應混合物中。

[0686] 6.該混合物於 250 rpm、於 72-73 °C 間之溫度下攪拌 30 分鐘，且接著以 8 小時漸冷卻至 6 °C。該混合物接著於 6 °C 下額外攪拌 8 小時。

[0687] 7.使用布赫納漏斗與 Whatman# 2 濾紙，於真空下將獲得之固體過濾，且將該固體收集並以 20：1 的異丙醇：去離子水（30 mL）混合物洗滌。

[0688] 8.將該固體於轉移至乾燥烘箱且於真空下乾燥至恆重之前，於真空下在布赫納漏斗中乾燥 3 小時。根據

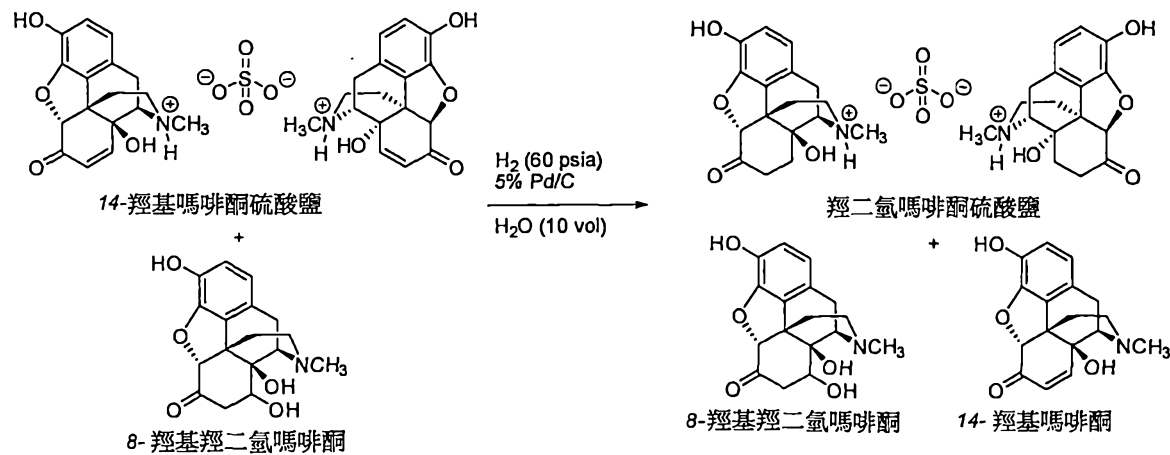
實例 12 之 HPLC 法，該固體含有 2.96g ( 8.8 mmol, 69.9% 產率 ) 之細白晶體的羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽，含有 95 ppm 之 14-羥基嗎啡酮鹽酸鹽 ( 以 HPLC 面積百分比為基準計 ) 以及無法偵測之量的 8-羥基羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽。

表 4

|            | 起始原料    | 羥二氫嗎啡酮 HCl<br>(經乾燥之固體) | 濾液      |
|------------|---------|------------------------|---------|
| 羥二氫嗎啡酮     | 98.36%  | 99.26%                 | 95.81%  |
| 14-羥基嗎啡酮   | 12 ppm  | 95 ppm                 | 73 ppm  |
| 8-羥基羥二氫嗎啡酮 | 132 ppm | 無法偵測                   | 368 ppm |

[0689] 結果顯示起始組成物包含羥二氫嗎啡酮自由鹼、8-羥基羥二氫嗎啡酮及 14-羥基嗎啡酮，該 8-羥基羥二氫嗎啡酮係以 12 ppm 之量存在而該 14-羥基嗎啡酮以 132 ppm 之量存在，當予以如本實例所述之鹽酸處理可導致組成物包含羥二氫嗎啡酮鹽酸鹽及 14-羥基嗎啡酮或其鹽，該 14-羥基嗎啡酮係以 95 ppm 之量存在。

實例 14：製備羥二氫嗎啡酮硫酸鹽



[0690] 1.於配有磁攪拌子之 300 mL 氫化容器置入 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽 ( 15.08 g, 21.64 mmol ( 未有結晶水所算得 ) ) , 並倒入去離子水 ( 150 mL ) 及 5% 鈀碳 ( 0.121 g ) 。該固體部分溶解於溶液中。該 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽之純度為 98.42% 且含有 786 ppm 之 8-羥基羥二氫嗎啡酮 ( 以使用實例 12 之 HPLC 法之 HPLC 面積百分比為基準計 ) 。

[0691] 2.將該容器密封, 於 750 rpm 下攪拌並加熱至 40 °C 。

[0692] 3.接著將該混合物於 60 psia ( 413.69 kPa ) 下氫化 6 小時。

[0693] 4.將該反應排氣、以氮氣沖洗並冷卻至 22 °C 歷時 8 小時。

[0694] 5.該反應混合物透過濾紙過濾, 以移除該鈀碳。將經過濾的鈀碳以去離子水 ( 50 mL ) 潤洗, 並且將獲得之潤洗溶液與該濾液合併。合併之濾液及潤洗溶液係取樣供藉由實例 12 之 HPLC 法之 HPLC 分析。結果顯示少於 10,000 ppm 之 14-羥基嗎啡酮留下 ( 以 HPLC 面積百分比為基準計 ) 。

[0695] 6.合併之濾液及潤洗溶液係移至配有頂置式攪拌器及溫度探針之經夾套容器。

[0696] 7.該溶液係於 100 rpm 下攪拌且從周圍溫度冷卻至 0 °C。在溶液冷卻至低於 5 °C 之後, 固體自溶液沈澱出。將該混合物於 0 °C 下攪拌 ( 100 rpm ) 過夜。

[0697] 8.將四氫呋喃 ( 45 mL ) 加至懸浮液且固體溶解於溶液中。

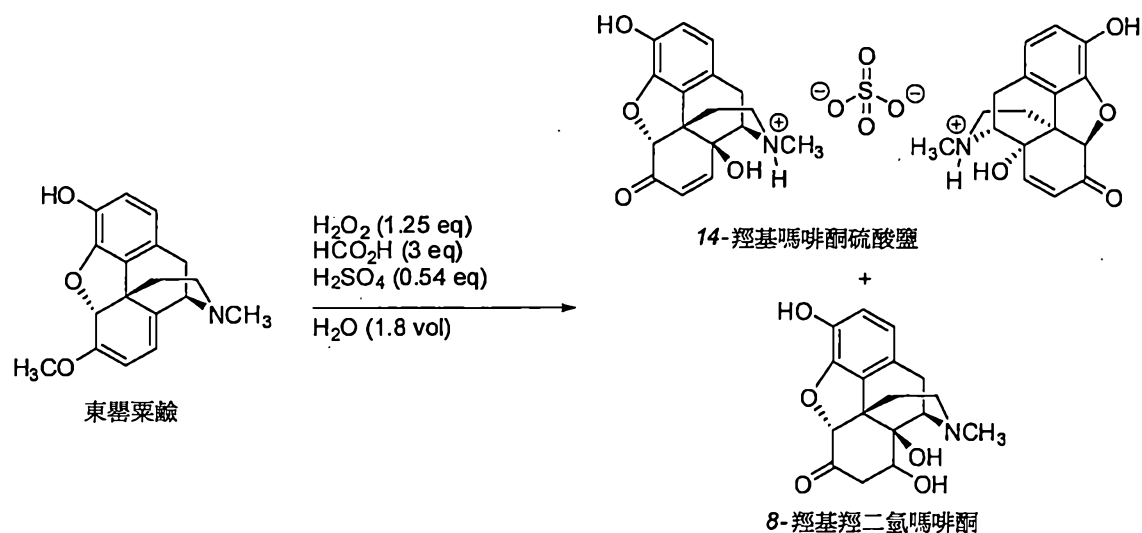
[0698] 9.以三級丁基甲基醚 ( 125 mL ) 處理溶液且進一步冷卻至 -5 °C 。於低於 0 °C 固體自溶液沈澱出。將該懸浮液於 -5 °C 下攪拌 2 小時。

[0699] 10.使用布赫納漏斗與 Whatman# 3 濾紙，於真空下將該固體過濾。

[0700] 12.將該固體於轉移至乾燥烘箱且於真空下乾燥至恆重之前，於真空下在布赫納漏斗中乾燥 1 小時。

[0701] 13.分離：6.98 g ( 9.96 mmol, 46%產率 ) 之白色晶形粉末之羥二氫嗎啡酮硫酸鹽。HPLC 分析係使用實例 12 之 HPLC 法進行。羥二氫嗎啡酮：14-羥基嗎啡酮：8-羥基羥二氫嗎啡酮的 HPLC 面積比為 5,348,916：566 ( 106 ppm )：316 ( 59 ppm )。換言之，以 HPLC 面積百分比為基準計，該組成物含有 99.23% 的羥二氫嗎啡酮、106 ppm 的 14-羥基嗎啡酮、及 59 ppm 的 8-羥基羥二氫嗎啡酮。

實例 15：製備 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽



[0702] 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽係製備如下：

[0703] 1.於配有溫度探針及磁攪拌子之 250 ml 三頸瓶中，東罌粟鹼（10.0 g； 33.6 mmol）溶解於去離子水（18 mL）及 98%甲酸（3.88 mL，101 mmol）。該溶液加溫至 25 °C。將該溶液於 21 °C下攪拌（500 rpm）5 分鐘。

[0704] 2.加入濃硫酸（96%，1.01 mL，18.2 mmol）。溫度升至 35 °C。將該混合物於 21 °C下攪拌（500 rpm）20 分鐘。

[0705] 3.加入過氧化氫（35 重量%於  $\text{H}_2\text{O}$  中，3.61 mL，42.16 mmol）且於室溫下將溶液攪拌（500 rpm）30 分鐘。

[0706] 4.該混合物接著以 5 分鐘加熱至 35 °C 且保持在 35 °C 並攪拌（500 rpm）48 小時。在攪拌 10 小時之後固體開始沈澱。

[0707] 5.將 2-丁醇（36 mL）加至所得懸浮液且持續攪拌 30 分鐘。期間內溫度由 35 °C 降至 26 °C。所得漿液

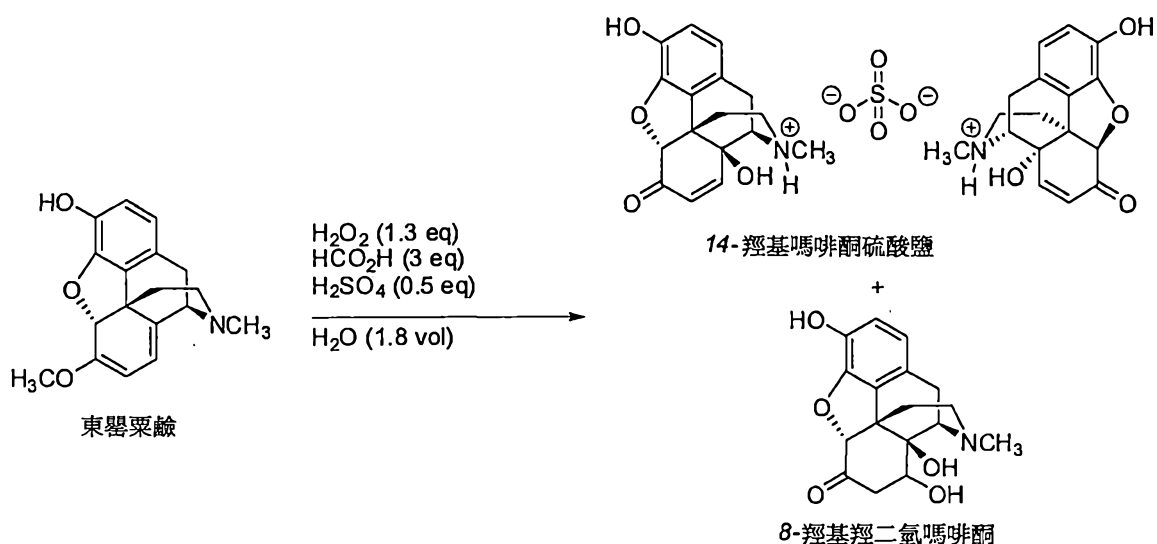
冷卻至 4 °C 且於此溫度停留 2 小時。

[0708] 6.過濾，以水：2-丁醇（1：2，12 mL）清洗且徹底真空乾燥提供 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽（10.5 g、15.1 mmol（未有結晶水所算得）90%產率）。東罌粟鹼或 8-羥基羥二氫嗎啡酮未被 HPLC 偵測到。

[0709] 每莫耳當量之東罌粟鹼係約 3.54 莫耳當量之總酸使用於此實例中。硫酸對甲酸之莫耳比係約 1：5.5。於步驟 4 中觀察到沈澱。

[0710] 當與前面實例（實例 7 及 8）相比，使用較少的總酸（甲酸加上硫酸）（3.54 當量對 14.5 當量及 4.66 當量），使用更多的硫酸/甲酸（1：5.5 對 1：17.1 及 1：6.4），及現有反應的條件導致較佳產率（90%對 67%及 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽）。

#### 實例 16：製備 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽



[0711] 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽係製備如下：

[0712] 1.於配有磁性攪拌子及溫度探針的多頸燒瓶中，將東罌粟鹼（9.96 g, 33.5 mmol）溶於去離子水（18 mL）與 98%甲酸（3.88 mL, 101 mmol）中。所得溶液於周圍溫度下攪拌。

[0713] 2.加入濃硫酸（96%, 0.92 mL, 16.8 mmol），並將混合物於 450 rpm 下攪拌 10 分鐘。在加入硫酸後將混合物加熱至超過 30°C，接著再次冷卻。

[0714] 3.當溶液溫度已降至低於 25°C 時，添加過氧化氫（35 重量%於 H<sub>2</sub>O 中，3.8 mL, 44 mmol）並將溶液在室溫於 450 rpm 下攪拌 20 分鐘。

[0715] 4.接著將混合物於 35°C 之內部溫度攪拌 48 小時。

[0716] 5.添加 2-丁醇（36 mL）至該溫混合物並持續攪拌 30 分鐘。所得漿體冷卻至 4°C 並置於此溫度 2 小時。

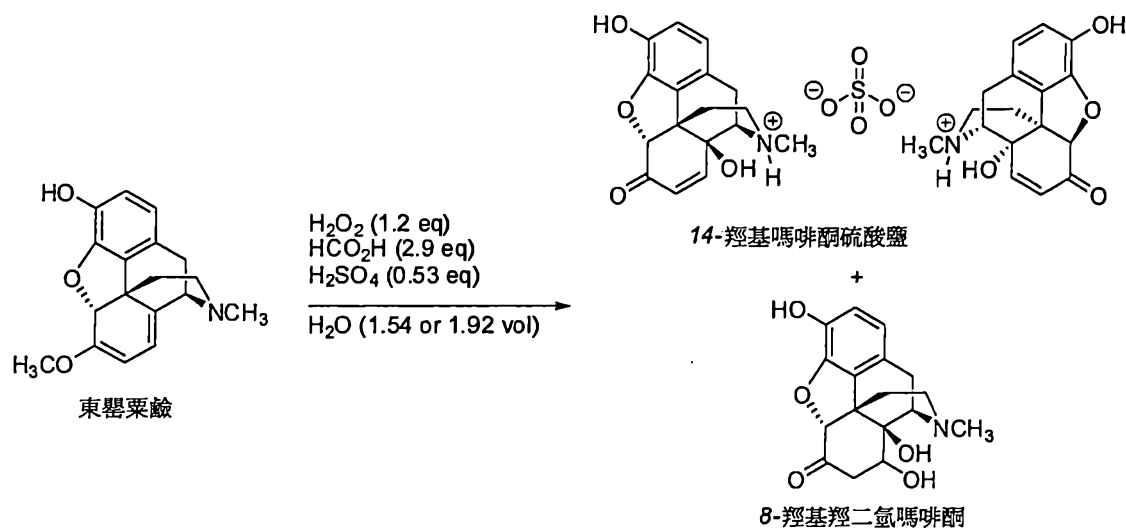
[0717] 6.過濾，以水：2-丁醇（1：2，12 mL）清洗且徹底真空乾燥提供 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽（9.94 g、14.3 mmol（未有結晶水所算得）85.4%產率）。東罌粟鹼或 8-羥基羥二氫嗎啡酮未被 HPLC 偵測到。

[0718] 每莫耳當量之東罌粟鹼係約 3.5 莫耳當量之總酸使用於此實例中。硫酸對甲酸之莫耳比係約 1：6。

[0719] 於此實例中，使用 0.5 當量之 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>。如實例 15 中，（使用 0.55 當量之 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>），相較於先前實例（實例 7 及 8），較少總酸（甲酸加上硫酸）被使用（3.5 當量對 14.5 當量及 4.66 當量），每甲酸更多硫酸被使用

(1 : 6 對 1 : 17.1 及 1 : 6.4) , 且本反應的條件得到的產率較好 ( 85.4% 對 67% 及 73.2% 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽 ) 。

實例 17 : 製備 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽



[0720] 使用兩種不同水量之 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽係製備如下：

[0721] 1.於配有磁性攪拌子及溫度探針的多頸燒瓶中，將東罌粟鹼 ( 10.4 g, 35.0 mmol ) 溶於去離子水 ( 分別為 16 或 20 mL ) 與 98% 甲酸 ( 3.88 mL, 101 mmol ) 中。所得溶液於周圍溫度下攪拌 ( 500 rpm ) 。

[0722] 2.加入經濃縮之硫酸 ( 96%, 1.02 mL, 18.5 mmol ) ，並將混合物於 500 rpm 下攪拌 20 分鐘。在加入硫酸後將混合物加熱至超過 30℃，接著再次冷卻。

[0723] 3.當溶液溫度已降至低於 25℃ 時，添加過氧化氫 ( 35 重量%於 H<sub>2</sub>O 中，3.62 mL, 42 mmol ) 並將溶液在室溫於 500 rpm 下攪拌 30 分鐘。

[0724] 4.接著將混合物於 35℃ 之內部溫度攪拌 ( 750

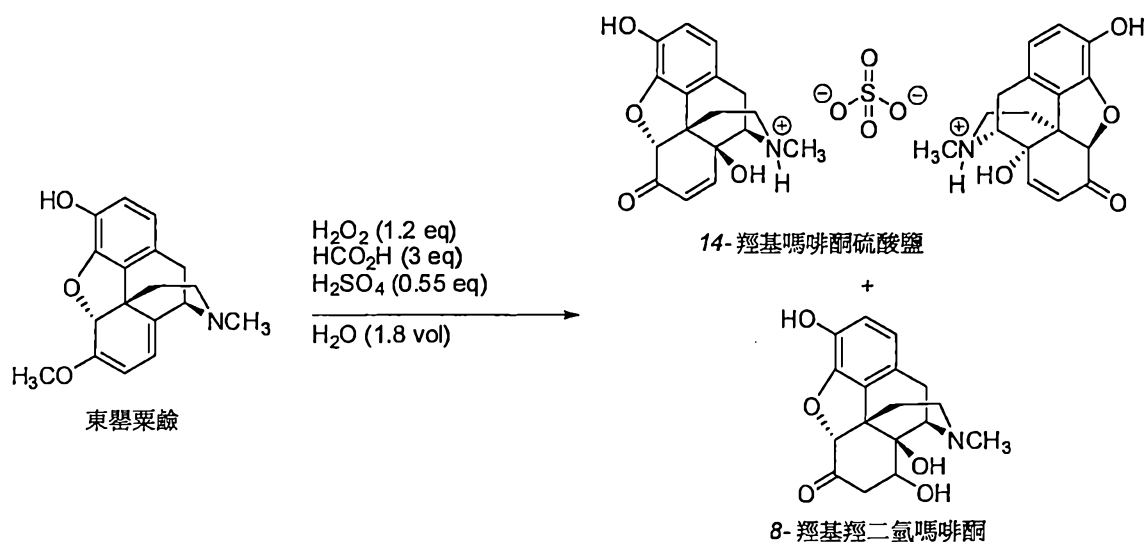
rpm) 48 小時。

[0725] 5.添加 2-丁醇 (36 mL) 至該溫混合物並持續攪拌 30 分鐘。所得漿體冷卻至 4°C 並置於此溫度 2 小時。

[0726] 6.過濾，以水：2-丁醇 (1：2,12 mL) 洗滌，並真空下完全乾燥得到 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽 (針對 16 ml 的水，9.90 g, 14.21 mmol (未有結晶水所算得) 81.2% 之產率；針對 20 ml 的水，為 10.14 g, 14.56 mmol (未有結晶水所算得) 83.2% 之產率)。無東罌粟鹼或 8-羥基羥嗎啡酮被 HPLC 檢測出。

[0727] 此實例顯示如實例 15 中所指出之相同優點。此外，其顯示除了如實例 15 中所使用之每克東罌粟鹼 1.8 ml 水之外，亦可有利地使用每克東罌粟鹼 1.5 及 1.9 ml 水。

# 實例 18：製備 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽



[0728] 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽係製備如下：

[0729] 1.於配有磁性攪拌子及溫度探針的多頸燒瓶中，將東罌粟鹼（10.04 g, 33.8 mmol）溶於去離子水（18 mL）與 98%甲酸（3.88 mL, 101 mmol）中。所得溶液於周圍溫度下攪拌（500 rpm）。

[0730] 2.加入濃硫酸（96%, 1.02 mL, 18.5 mmol），並將混合物攪拌 20 分鐘。在加入硫酸後將混合物加熱至超過 30 °C，接著再次冷卻。

[0731] 3.當溶液溫度已降至低於 25°C 時，添加過氧化氫（35 重量%於 H<sub>2</sub>O 中，3.46 mL, 40.1 mmol，相當於 1.2 當量）並將溶液在室溫下攪拌 30 分鐘。

[0732] 4.接著將混合物於 35°C 之內部溫度攪拌 48 小時。

[0733] 5.添加 2-丁醇（36 mL）至該溫混合物並持續攪拌 30 分鐘。所得漿體冷卻至 4°C 並置於此溫度 2 小時。

[0734] 6.過濾，以水：2-丁醇（1：2，12 mL）清洗且徹底真空乾燥提供 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽（10.07 g、14.5 mmol（未有結晶水所算得）85.8%產率）。東罌粟鹼或 8-羥基羥二氫嗎啡酮未被 HPLC 偵測到。

[0735] 如實例 15 中，（使用 1.25 當量之過氧化氫），相較於先前實例（實例 7 及 8），較少總酸（甲酸加上硫酸）被使用（3.55 當量對 14.5 當量及 4.66 當量），每甲酸更多硫酸被使用（1：5.5 對 1：17.1 及 1：6.4），且本反應的條件得到的產率較好（85.8%對 67%及 73.2%14-羥基嗎啡酮硫酸鹽）。

[0736] 在前述說明書中，已參照特別示例性實施態樣及實例描述本發明。然而，顯而易見的是，在不背離如本申請專利範圍中記載的較寬廣的精神和範圍下，可以對其進行各種修改和變更。因此本說明書和附圖應被視為說明性方式而非限制性方式。

I643860

## 發明摘要

※申請案號：105114709(由102125210分割)

※申請日：102 年 07 月 15 日

※IPC 分類：C07D 489/08 (2006.01)  
C07D 489/02 (2006.01)  
A61K 31/485 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

改良之類鴉片合成方法

Process for improved opioid synthesis

【中文】

用於作為製備類鴉片類之起始原料或中間物原料的化合物及組成物，該類鴉片類包括例如羥二氫嗎啡酮（oxymorphone）鹼和/或羥二氫嗎啡酮鹽；用於製備這些化合物及組成物之方法；這些化合物及組成物於製備 API 及醫藥劑型之用途；以及該些 API 及醫藥劑型在治療醫療病況之用途。

【英文】

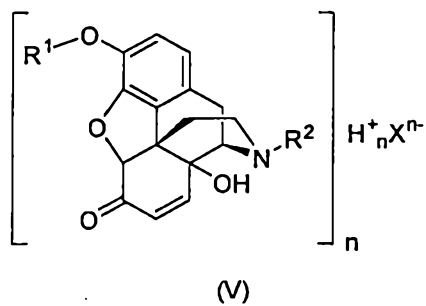
Compounds and compositions for use as starting materials or intermediate materials in the preparation of opioids including, e.g., oxymorphone base and/or an oxymorphone salt; processes for preparing these compounds and compositions; uses of these compounds and compositions in the preparation of APIs and pharmaceutical dosage forms; and uses of said APIs and pharmaceutical dosage forms in the treatment of medical conditions.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第(3)圖。

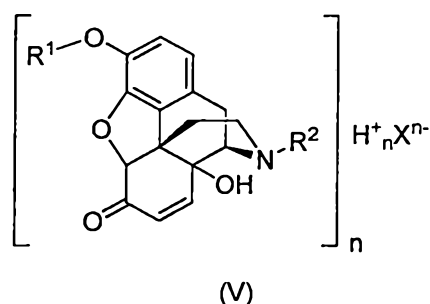
【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：式(V)

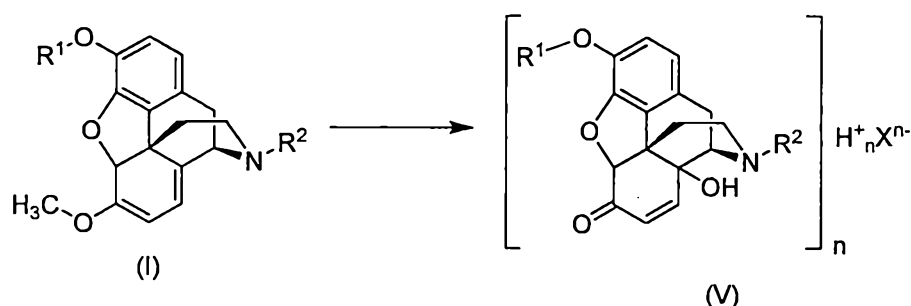


# 申請專利範圍

1. 一種用於自式 (I) 化合物或其鹽製備式 (V) 化合物之方法，



該方法包含：



(a) 將該式 (I) 化合物氧化；

(b) 於該氧化反應之前和/或期間將酸  $H^+_nX^{n-}$  加至該反應混合物，且該酸係以每莫耳當量的式 (I) 化合物為 0.4 至 0.6 莫耳當量的量加入；

(c) 將該式 (V) 化合物沈澱，其中該沈澱係由反應混合物中該酸  $H^+_nX^{n-}$  之存在所造成；以及

(d) 自該反應混合物分離沈澱物，  
其中，

$R^1$  係 -H、 $-(C_1-C_7)$  烷基、 $-(C_1-C_6)$  烷基- $-(C_6-C_{14})$  芳基、 $-(C_2-C_6)$  烯基、 $-SiR^3_3$ 、 $-(C_3-C_7)$  環烷基、 $-(C_1-C_7)$  烷基- $-(C_3-C_7)$  環烷基、 $-(C_3-C_7)$  環烯基、 $-(C_1-C_7)$  烷基- $-(C_3-C_7)$  環烯基、 $-CR^4_2-O-(C_1-C_6)$  烷基、 $-C(鹵$

基)<sub>3</sub>、

-CH<sub>2</sub>(鹵基)、-CH(鹵基)<sub>2</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、或 O-保護基；

R<sup>2</sup> 係 -H、-CH<sub>3</sub>、-(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)烯基、苄基、

-(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)烷基、-(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)環烷基、-CN、或 N-保護基；

各 R<sup>3</sup> 係獨立選自芳基、-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基、及 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷氧基；

各 R<sup>4</sup> 係獨立選自 -H 及 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

R<sup>5</sup> 係 -(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)芳基或 -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)烷基；

X<sup>n-</sup> 係 SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>；

n 係 2；且

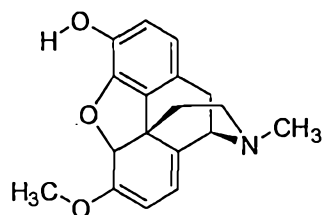
該酸 H<sup>+</sup><sub>n</sub>X<sup>n-</sup> 為 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>。

2.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R<sup>2</sup> 係 -CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-環丙基、-CH<sub>2</sub>-環丁基、或烯丙基。

3.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R<sup>2</sup> 係 -CH<sub>3</sub> 或 -H。

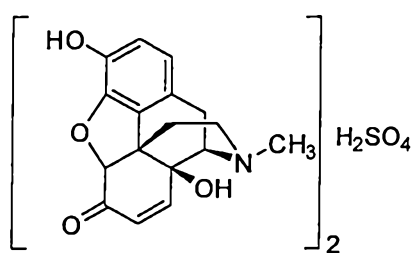
4.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 R<sup>1</sup> 係 -H。

5.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該式 (I) 化合物



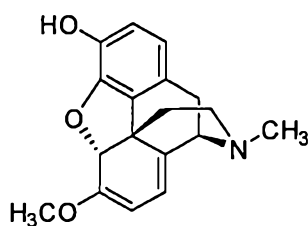
係

且該式 (V) 化合物



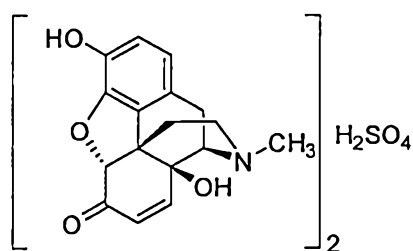
係

6.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該式 (I) 化合



物係

且該式 (V) 化合物



係

7.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟 (b) 中所加的  $H_2SO_4$  係以每莫耳當量的式 (I) 化合物為 0.45 至 0.55 莫耳當量的量加至該反應混合物。

8.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該反應混合物於該氧化反應期間係維持在  $30^{\circ}C$  至  $38^{\circ}C$  的溫度。

9.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該沈澱於該氧化反應期間和/或之後發生。

10.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該沈澱係藉

由下列一或多者來起始和/或增強：

- (i) 將該反應混合物的溫度調整至沈澱溫度；
- (ii) 加入抗溶劑；
- (iii) 加入晶種；
- (iv) 降低 pH；
- (v) 改變該反應混合物的離子強度；
- (vi) 濃縮該反應混合物；
- (vii) 減少或停止攪動該反應混合物。

11.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該沈澱係藉由將該反應混合物的溫度調整至達到沈澱溫度來起始和/或增強。

12.如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該沈澱溫度係在 0 °C 至 40 °C 之範圍或在 5 °C 至 22 °C 之範圍。

13.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該沈澱係藉由加入抗溶劑來起始和/或增強。

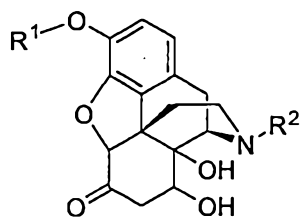
14.如申請專利範圍第 13 項之方法，其中該抗溶劑選自由下列所組成的群組：三級丁基甲基醚、二乙基醚、己烷（類）、三級戊醇、甲醇、乙醇、異丙醇、2-丁醇、庚烷類、二甲苯類、甲苯、丙酮、2-丁酮、乙酸乙酯、四氫呋喃、1,2-二氯乙烷、氯仿、二氯甲烷、1-甲氧基-2-丙醇、2-乙氧基乙醇、正丙醇、1-丁醇、三級丁醇、異丁醇、乙酸異丙酯、1,4-二噁烷、2-甲基-四氫呋喃、甲酸甲酯、乙酸甲酯、及前述任何二或多者之任何混合物。

15.如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該抗溶劑選

自由甲醇、異丙醇、2-丁醇、三級丁基甲基醚、四氫呋喃及彼等之任何混合物所組成的群組。

16.如申請專利範圍第 15 項之方法，其中該抗溶劑選自由異丙醇、2-丁醇、及彼等任何混合物所組成的群組。

17.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該經分離之沈澱物係以溶劑洗滌和/或（再）結晶，該溶劑係適合將式（III）化合物或其鹽自該沈澱物移去，其中該式（III）化合物



(III)

係

其中  $R^1$  及  $R^2$  係如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所定義者。

18.如申請專利範圍第 17 項之方法，其中該溶劑係選自由下列所組成的群組：甲醇、乙醇、異丙醇、1-丁醇、2-丁醇、三級丁醇、異丁醇、丙酮、四氫呋喃、乙酸乙酯、庚烷、三級丁基甲基醚、1,2-二氯乙烷、甲苯、2-丁酮（MEK）、三級戊醇、氯仿、二甲苯、水、及前述之任何混合物。

19.如申請專利範圍第 17 或 18 項之方法，其中該溶劑係三級丁基甲基醚、四氫呋喃、甲醇、乙醇、丙酮、異丙醇、2-丁醇、或甲醇：水之混合物、THF：水之混合

物、丙酮：水之混合物、異丙醇：水之混合物、2-丁醇：水之混合物、或乙醇：水之混合物。

20.如申請專利範圍第 17 或 18 項之方法，其中該溶劑係三級丁基甲基醚、四氫呋喃、甲醇、2-丁醇、2-丁醇：水之混合物、或甲醇：水之混合物。

21.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟（a）中之氧化係在氧化劑之存在下進行，其中該氧化劑係選自由下列所組成的群組：過氧酸類、過氧化物類、過碘烷類（periodinanes）、單態氧、及前述之任何組合。

22.如申請專利範圍第 21 項之方法，其中該氧化劑包含或係至少一過氧酸，其中該至少一過氧酸係於步驟（a）的反應混合物中原位（in situ）產生或其中該至少一過氧酸係異位（ex situ）產生並接著加至該反應混合物。

23.如申請專利範圍第 22 項之方法，其中該至少一過氧酸係於步驟（a）的反應混合物中自過氧化氫及至少一酸來原位（in situ）產生。

24.如申請專利範圍第 23 項之方法，其中該至少一酸係選自由甲酸、乙酸、3-氯苯甲酸、一硫酸鉀、三氟乙酸、及硫酸所組成的群組。

25.如申請專利範圍第 23 項之方法，其中用於產生該過氧酸之該至少一酸係包含或係甲酸。

26.如申請專利範圍第 22 至 24 項中任一項之方法，其中該至少一過氧酸係選自由下列所組成的群組：過氧甲酸、過氧乙酸、3-氯過氧苯甲酸、過氧一硫酸鉀、三氟過

乙酸、過硫酸、及前述之任何組合。

27.如申請專利範圍第 26 項之方法，其中該至少一過氧酸係選自由下列所組成的群組：過氧甲酸、過硫酸、及前述之任何組合。

28.如申請專利範圍第 26 項之方法，其中該至少一過氧酸係過氧甲酸，其係在步驟 (a) 中自過氧化氫及甲酸來原位產生。

29.如申請專利範圍第 26 項之方法，其中該至少一過氧酸係過氧甲酸及過硫酸之組合，其係在步驟 (a) 中自過氧化氫、硫酸及甲酸來原位產生。

30.如申請專利範圍第 21 至 25 項中任一項之方法，其中使用 1 至 1.4 莫耳的氧化劑/莫耳的式 (I) 化合物。

31.如申請專利範圍第 23 至 25 項中任一項之方法，其中該用於產生該過氧酸的至少一酸之量係每莫耳當量的式 (I) 化合物為 0.5 至 14 莫耳當量。

32.如申請專利範圍第 31 項之方法，其中該用於產生該過氧酸的至少一酸之量係每莫耳當量的式 (I) 化合物為 2.5 至 4 莫耳當量。

33.如申請專利範圍第 23 至 25 項中任一項之方法，其中在該反應混合物中的酸之總量，包括該酸  $H^+_nX^{n-}$  及該用於產生該過氧酸的至少一酸，係每莫耳當量的式 (I) 化合物為 0.6 至 14.0 莫耳當量的總酸。

34.如申請專利範圍第 33 項之方法，其中該酸的總量係每莫耳當量的式 (I) 化合物為 1 至 8 莫耳當量的總

酸。

35.如申請專利範圍第 34 項之方法，其中該酸的總量係每莫耳當量的式 (I) 化合物為 3 至 5 莫耳當量的總酸。

36.如申請專利範圍第 23 至 25 項中任一項之方法，其中該酸  $H^+_nX^{n-}$  對該用於產生該過氧酸的至少一酸之莫耳比係 1:20 至 1:0.5、或係位於這些範圍內之數值。

37.如申請專利範圍第 23 至 25 項中任一項之方法，其中該酸  $H^+_nX^{n-}$  對該用於產生該過氧酸的至少一酸之莫耳比係 1:7 至 1:5、或係位於這些範圍內之數值。

38.如申請專利範圍第 23 至 25 項中任一項之方法，其中該用於原位產生該過氧酸的酸之莫耳量係每莫耳當量的式 (I) 化合物為 2.5 至 4.5 當量，且該過氧化氫之莫耳量係每莫耳當量的式 (I) 化合物為 1 至 1.4 莫耳。

39.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該沈澱溫度係在  $0^{\circ}\text{C}$  至  $40^{\circ}\text{C}$ ，且存在於該反應混合物中的酸之總量係每莫耳當量的式 (I) 化合物為 0.6 至 14.0 莫耳當量的總酸。

40.如申請專利範圍第 39 項之方法，其中存在於該反應混合物中的酸之總量係每莫耳當量的式 (I) 化合物為 1 至 8 莫耳當量的總酸。

41.如申請專利範圍第 39 項之方法，其中該沈澱溫度係在  $5^{\circ}\text{C}$  至  $22^{\circ}\text{C}$  之範圍，且存在於該反應混合物中的酸之總量係每莫耳當量的式 (I) 化合物為 1 至 7 莫耳當量的

總酸。

42.如申請專利範圍第 39 項之方法，其中該沈澱溫度係在 5℃ 至 22℃ 之範圍，且存在於該反應混合物中的酸之總量係每莫耳當量的式 (I) 化合物為 1 至 5 莫耳當量的總酸。

43.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在步驟 (a) 及 (b) 中的 pH 為 1 至 7。

44.如申請專利範圍第 43 項之方法，其中該 pH 為 1 至 2。

45.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中式 (V) 化合物係 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽。

46.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該反應混合物包含溶劑。

47.如申請專利範圍第 46 項之方法，其中該溶劑係選自由下列所組成的群組：水、醇類、芳烴類（其係隨意經鹵化）、脂族烴類（其係隨意經鹵化）、醚類、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）烷酸類的（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）烷酯類、醯胺類、N-甲基吡咯啉酮、甲醯基嗎福林、及前述之任何組合。

48.如申請專利範圍第 47 項之方法，其中該溶劑係選自由水、醚類、醇類、（C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>）烷烴類（其係隨意經鹵化）、及前述之組合所組成的群組。

49.如申請專利範圍第 48 項之方法，其中該溶劑係水、四氫呋喃、異丙醇、甲醇、乙醇、1-丁醇、2-丁醇、三級丁醇、異丁醇、三級戊醇、正丙醇、氯仿、或前述之

二或多者的組合或水與列於申請專利範圍第 47 或 48 項中之另一溶劑的組合。

50.如申請專利範圍第 49 項之方法，其中該溶劑係異丙醇或異丙醇與水之組合，或其中該溶劑係 2-丁醇或 2-丁醇與水之組合。

51.如申請專利範圍第 46 至 50 項中任一項之方法，其中該氧化反應係於由至少一酸所產生的至少一過氧酸之存在下來進行，且其中該用於產生該過氧酸之至少一酸作為溶劑及/或其中該酸  $H^+_nX^{n-}$  作為溶劑。

52.如申請專利範圍第 51 項之方法，其中用於產生該過氧酸的該酸係作為溶劑且係甲酸。

53.如申請專利範圍第 46 至 50 項中任一項之方法，其中該式 (I) 化合物相對於該溶劑的體積莫耳濃度為 1.3 至 1.5。

54.如申請專利範圍第 46 至 50 項中任一項之方法，其中該溶劑為水且該式 (I) 化合物（單位 mmol）對水（單位 ml）的比為 1：1 至 5：1 或為 1.7：1 至 2.2：1。

55.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中  
該式 (I) 化合物係東罌粟鹼或其鹽，  
該氧化劑包含或係自過氧化氫及甲酸所形成之過氧甲酸，以及

該式 (V) 化合物係 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽。

56.如申請專利範圍第 55 項之方法，其中在該反應混合物中的酸之總量，包括該酸  $H^+_nX^{n-}$  及該用於產生該過氧

酸的至少一酸，係每莫耳當量的式 (I) 化合物為 0.6 至 14.0 莫耳當量的總酸。

57.如申請專利範圍第 56 項之方法，其中在該反應混合物中的酸之總量，包括該酸  $H^+_nX^{n-}$  及該用於產生該過氧酸的至少一酸，係每莫耳當量的式 (I) 化合物為 3 至 5 莫耳當量的總酸。

58.如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該硫酸係以每莫耳當量的式 (I) 化合物為 0.55 莫耳當量的量加入、或是以每莫耳當量的式 (I) 化合物為 0.54 莫耳當量的量加入、或是以每莫耳當量的式 (I) 化合物為 0.51 莫耳當量的量加入。

59.如申請專利範圍第 55 至 58 項中任一項之方法，其中該溶劑包含水或由水組成。

60.如申請專利範圍第 55 項之方法，其係藉由下列來進行：

(i) 形成溶液或懸浮液，其包含該式 (I) 化合物、每 g 的式 (I) 化合物為 1.5 至 2.0 ml 的水及每莫耳當量的式 (I) 化合物為 2.5 至 4.5 莫耳當量的甲酸，

(ii) 將每莫耳當量的式 (I) 化合物為 0.51 至 0.55 莫耳當量的硫酸加至該溶液或該懸浮液，

(iii) 將 1.0 至 1.4 莫耳當量之過氧化氫加至來自 (ii) 的該溶液或懸浮液，接著將該混合物於 30 °C 至 38 °C 的溫度下溫育，直到轉化完成，以及

(iv) 自該所得之溶液或懸浮液藉由將抗溶劑加至該

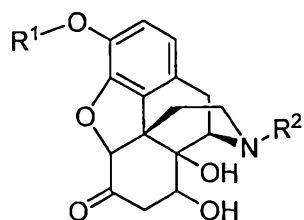
溶液來沈澱式 (V) 化合物。

61. 如申請專利範圍第 60 項之方法，其中在步驟 (iii) 中將 1.2 至 1.3 莫耳當量之過氧化氫加至來自 (ii) 的該溶液或懸浮液，接著將該混合物於 32 °C 至 36 °C 的溫度下溫育，直到轉化完成。

62. 如申請專利範圍第 60 或 61 項之方法，其中該抗溶劑係醇或醚。

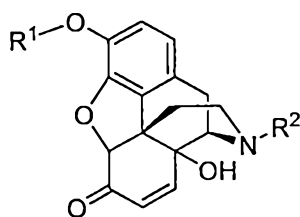
63. 如申請專利範圍第 62 項之方法，其中該抗溶劑為甲醇、異丙醇、2-丁醇、三級丁基甲基醚和/或四氫呋喃。

64. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中在含有該式 (V) 化合物的產物中，相較於未使用硫酸作為該酸  $H^+_nX^{n-}$  所進行之方法，在由步驟 (b) 和/或步驟 (c) 產生之產物中，相對於為式 (II) 化合物的式 (V) 化合物之組分的量，具有式 (III) 的化合物之量係減少的，其中該式 (III) 化合物



(III)

係



(II)

其中  $R^1$  及  $R^2$  係如式 (V) 化合物中所定義者。

65.如申請專利範圍第 64 項之方法，其中在該反應混合物中的酸之總量係每莫耳當量的式 (I) 化合物為 0.6 至 14.0 莫耳當量之總酸。

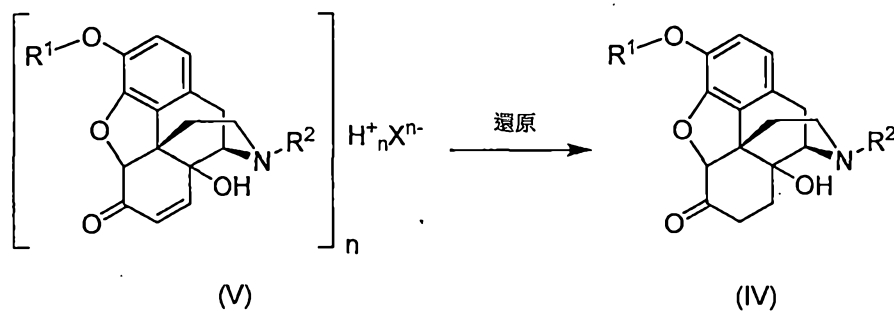
66.如申請專利範圍第 65 項之方法，其中在該反應混合物中的酸之總量係每莫耳當量的式 (I) 化合物為 3 至 5 莫耳當量之總酸。

67.如申請專利範圍第 64 項之方法，其中在該產物中，相對於該式 (II) 化合物的量，該具有式 (III) 之化合物的量係 0.01 ppm 至 2500 ppm。

68.如申請專利範圍第 64 項之方法，其中該具有式 (III) 之化合物係 8-羥基羥二氫嗎啡酮 (8-hydroxyoxymorphone) 且其中該具有式 (II) 之化合物係 14-羥基嗎啡酮 (14-hydroxymorphinone)，以及其中在該產物中，相對於該具有式 (II) 之化合物的量，該具有式 (III) 之化合物的量係 0.01ppm 至 300 ppm。

69.如申請專利範圍第 68 項之方法，其中在該產物中，相對於該具有式 (II) 之化合物的量，該具有式 (III) 之化合物的量係 0.01 ppm 至 20 ppm。

70.如申請專利範圍第 1 至 69 項中任一項之方法，其中該式 (V) 化合物係用來進一步製備式 (IV) 化合物或其鹽，且



該方法包含下列步驟：

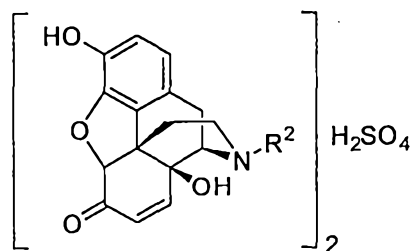
(a) 至 (d) 如申請專利範圍第 1 至 63 項中任一項之方法，製備與分離該式 (V) 化合物；

(e) 提供步驟 (d) 中分離出之具有式 (V) 之化合物的溶液或懸浮液；以及

(f) 將該式 (V) 化合物還原至該式 (IV) 化合物，其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^{n-}$  及  $n$  係如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所定義者。

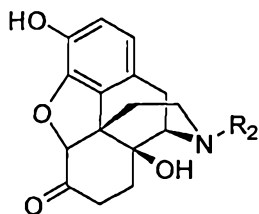
71. 如申請專利範圍第 70 項之方法，其中在步驟 (f) 中的該還原反應係藉由氫化來進行。

72. 如申請專利範圍第 70 或 71 項之方法，其中該式 (V) 化合物



係

且該式 (IV) 化合物

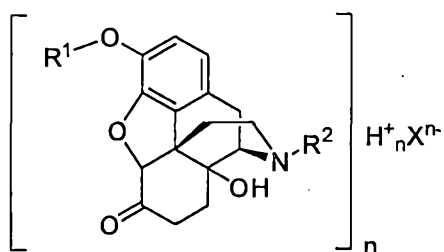


係

或其鹽。

73.如申請專利範圍第 70 或 71 項之方法，其中該式 (V) 化合物係 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽，且該式 (IV) 化合物係羥二氫嗎啡酮或其鹽。

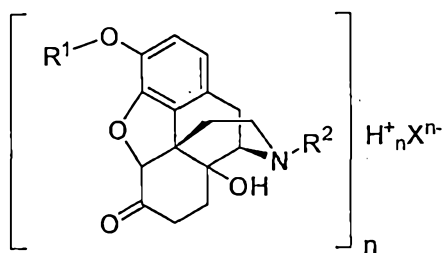
74.如申請專利範圍第 70 或 71 項之方法，其中該式 (IV) 化合物係以其鹽的形式來製備。



其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X^{n-}$  及  $n$  係如申請專利範圍第 1 至 4 項中任一項所定義者。

75.如申請專利範圍第 74 項之方法，額外包含下列步驟：

(g) 分離該鹽



76.如申請專利範圍第 75 項之方法，其中該鹽係藉由沈澱來分離且該沈澱係藉由在該還原反應期間和/或之後加入抗溶劑來進行。

77.如申請專利範圍第 76 項之方法，其中該式 (IV) 化合物之鹽係經二氫嗎啡酮硫酸鹽。

78.如申請專利範圍第 70 或 71 項之方法，其中該式 (I) 化合物係東罌粟鹼或其鹽，該氧化劑包含或係自過氧化氫及甲酸所原位形成之過氧甲酸，

在步驟 (b) 中的該酸  $H^+_nX^{n-}$  係硫酸，其係被加至該反應混合物，

該具有式 (V) 之化合物係 14-羥基嗎啡酮硫酸鹽，且

該式 (IV) 化合物係經二氫嗎啡酮或其鹽。