

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成24年7月12日(2012.7.12)

【公開番号】特開2011-157370(P2011-157370A)

【公開日】平成23年8月18日(2011.8.18)

【年通号数】公開・登録公報2011-033

【出願番号】特願2011-58728(P2011-58728)

【国際特許分類】

C 0 7 D 489/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/485 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 489/08

A 6 1 K 31/485

A 6 1 P 29/00

【手続補正書】

【提出日】平成24年5月30日(2012.5.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

実質的に14-ヒドロキシコデイノンを含まないオキシコドン塩の調製方法であって、

(a) 8 α , 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンを有するオキシコドン遊離塩基、溶媒及び酸の混合物を調製する工程；

(b) 前記オキシコドン遊離塩基をオキシコドン塩に変換するのに適した条件下で、前記混合物の反応を継続する工程、ここで、前記条件は、前記8 α , 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンを14-ヒドロキシコデイノンに変換する酸触媒脱水反応を促進し；及び

(c) 前記オキシコドン塩から前記14-ヒドロキシコデイノンを取り除く工程を有する、前記調製方法。

【請求項2】

工程(b)において、前記混合物を75℃の温度まで加熱する、請求項1に記載の調製方法。

【請求項3】

前記混合物が、2.5以下のpHを有する、請求項1に記載の調製方法。

【請求項4】

前記混合物が、1.8以下のpHを有する、請求項1に記載の調製方法。

【請求項5】

前記混合物が、1.5以下のpHを有する、請求項1に記載の調製方法。

【請求項6】

前記混合物が、1以下のpHを有する、請求項1に記載の調製方法。

【請求項7】

前記オキシコドン塩をクロマトグラフィー分離に付して、前記14-ヒドロキシコデイノンを取り除く、請求項1に記載の調製方法。

【請求項8】

20℃の温度で工程(b)を実施する、請求項1に記載の調製方法。

【請求項9】

40～85℃の温度で工程(b)を実施する、請求項1に記載の調製方法。

【請求項10】

工程(c)において、前記混合物を、少なくとも4時間、水素化試薬にさらす、請求項9に記載の調製方法。

【請求項11】

工程(c)において、前記混合物を、少なくとも5時間、水素化試薬にさらす、請求項10に記載の調製方法。

【請求項12】

工程(c)において、前記混合物を、21時間、水素化試薬にさらす、請求項11に記載の調製方法。

【請求項13】

前記混合物中の前記酸が、オキシコドンの量と比較して1モル当量を超える量で存在する、請求項1に記載の調製方法。

【請求項14】

前記酸が塩酸である、請求項1に記載の調製方法。

【請求項15】

前記塩酸が、オキシコドンの量と比較して1モル当量を超える量で存在する、請求項14に記載の調製方法。

【請求項16】

前記塩酸が、オキシコドンの量と比較して1.2モル当量を超える量で存在する、請求項15に記載の調製方法。

【請求項17】

前記塩酸が、オキシコドンの量と比較して1.4モル当量を超える量で存在する、請求項16に記載の調製方法。

【請求項18】

前記塩酸が、オキシコドンの量と比較して1.5モル当量を超える量で存在する、請求項17に記載の調製方法。

【請求項19】

得られたオキシコドン塩が、25ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを含む、請求項1に記載の調製方法。

【請求項20】

得られたオキシコドン塩が、15ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを含む、請求項19に記載の調製方法。

【請求項21】

得られたオキシコドン塩が、10ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを含む、請求項20に記載の調製方法。

【請求項22】

得られたオキシコドン塩が、5ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを含む、請求項21に記載の調製方法。

【請求項23】

前記14-ヒドロキシコデイノンをオキシコドン塩に変換するのに十分な条件下で、前記オキシコドン塩を水素化試薬にさらすことによって、前記14-ヒドロキシコデイノンを取り除く、請求項1に記載の調製方法。

【請求項24】

前記水素化試薬が、水素化触媒及び、水素又は水素移動試薬である、請求項23に記載の調製方法。

【請求項25】

工程(c)において、前記混合物を、10分から36時間の間、水素化試薬にさらす、

請求項 1 に記載の調製方法。

【請求項 26】

前記オキシコドン、前記オキシコドン塩と比較して前記 14-ヒドロキシコデインオンを取り除く物質にさらすことによって、前記 14-ヒドロキシコデインオンを取り除く、請求項 1 に記載の調製方法。

【請求項 27】

前記物質がゲルである、請求項 26 に記載の調製方法。

【請求項 28】

前記オキシコドン塩を、前記 14-ヒドロキシコデインオンを取り除く前記物質に通過させる、請求項 26 に記載の調製方法。

【請求項 29】

前記オキシコドン塩と、前記 14-ヒドロキシコデインオンを取り除く前記物質とともにスラリーを形成する、請求項 26 に記載の調製方法。

【請求項 30】

請求項 1 に記載の方法によって調製されたオキシコドン塩。

【請求項 31】

前記オキシコドン塩が、オキシコドンハイドロクロライドである、請求項 30 に記載のオキシコドン塩。

【請求項 32】

25 ppm未満の 14-ヒドロキシコデインオンを有する、請求項 31 に記載のオキシコドン塩。

【請求項 33】

15 ppm未満の 14-ヒドロキシコデインオンを有する、請求項 32 に記載のオキシコドン塩。

【請求項 34】

10 ppm未満の 14-ヒドロキシコデインオンを有する、請求項 33 に記載のオキシコドン塩。

【請求項 35】

5 ppm未満の 14-ヒドロキシコデインオンを有する、請求項 34 に記載のオキシコドン塩。

【請求項 36】

前記 14-ヒドロキシコデインオンが、8 α ，14-ジヒドロキシ-7，8-ジヒドロコデインオンからだけに由来する、請求項 32 に記載のオキシコドン塩。

【請求項 37】

前記 14-ヒドロキシコデインオンが、8 α ，14-ジヒドロキシ-7，8-ジヒドロコデインオンからだけに由来する、請求項 33 に記載のオキシコドン塩。

【請求項 38】

25 ppm未満の 14-ヒドロキシコデインオンを有するオキシコドンハイドロクロライド組成物であって、該組成物が以下の工程：

8 α ，14-ジヒドロキシ-7，8-ジヒドロコデインオンを有するオキシコドン遊離塩基、溶媒及び塩酸の混合物を調製すること；

前記オキシコドン遊離塩基を、100 ppmを超える 14-ヒドロキシコデインオンを有するオキシコドンハイドロクロライドに変換するのに適した条件下で、前記混合物の反応を継続すること、ここで、前記条件は、前記 8 α ，14-ジヒドロキシ-7，8-ジヒドロコデインオンを 14-ヒドロキシコデインオンに変換する酸触媒脱水反応を促進し；及び

前記オキシコドンハイドロクロライド組成物が 25 ppm未満の 14-ヒドロキシコデインオンを含むまで、100 ppmを超える 14-ヒドロキシコデインオンを有する前記オキシコドンハイドロクロライド組成物を水素化すること、を含む工程によって調製され、

100 ppmを超える 14-ヒドロキシコデインオンを有する前記組成物中の前記 14-ヒドロキシコデインオンの少なくとも一部が、前記オキシコドン遊離塩基を前記オキシコド

ン塩に変換する間に、前記 8 α, 14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンから由来したものである、前記オキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 39】

前記水素化が水素供与体及び触媒を使用して行われる、請求項 38 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 40】

前記水素化が還流下で行われる、請求項 38 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 41】

前記水素化が、アルコールを含有する溶媒中で行われる、請求項 38 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 42】

前記アルコールが、メタノール、エタノール及びイソプロパノールからなる群より選択される、請求項 41 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 43】

前記工程が、前記溶媒から 25 ppm 未満の 14-ヒドロキシコデイノンを有する前記オキシコドンハイドロクロライド組成物を回収することを更に含む、請求項 41 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 44】

前記回収が、25 ppm 未満の 14-ヒドロキシコデイノンを有する前記オキシコドンハイドロクロライド組成物を結晶化し、前記溶媒から該結晶化された組成物をろ過することを含む、請求項 43 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 45】

前記工程が、前記回収後に、更に、前記回収されたオキシコドンハイドロクロライド組成物を水素化することを含む、請求項 43 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 46】

15 ppm 未満の 14-ヒドロキシコデイノンを有する、請求項 38 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 47】

前記水素化が水素供与体を使用して行われる、請求項 38 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 48】

前記水素供与体が、水素ガス、蟻酸、インドリン、シクロヘキセン、ナトリウムボロハイドライド、テトラヒドロキノリン、2, 5-ジヒドロフラン、リン酸、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 47 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 49】

前記水素化が触媒を使用して実施される、請求項 38 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 50】

前記オキシコドンハイドロクロライド組成物が 15 ppm 未満の 14-ヒドロキシコデイノンを含むまで、100 ppm を超える 14-ヒドロキシコデイノンを有する前記オキシコドンハイドロクロライド組成物が水素化される、請求項 38 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 51】

前記オキシコドンハイドロクロライド組成物が 10 ppm 未満の 14-ヒドロキシコデイノンを含むまで、100 ppm を超える 14-ヒドロキシコデイノンを有する前記オキシコドンハイドロクロライド組成物が水素化される、請求項 38 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 52】

前記オキシコドンハイドロクロライド組成物が 5 p p m 未満の 14-ヒドロキシコデイノンを含むまで、100 p p m を超える 14-ヒドロキシコデイノンを有する前記オキシコドンハイドロクロライド組成物が水素化される、請求項 38 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 53】

前記オキシコドンハイドロクロライド組成物が 15 p p m 未満の 14-ヒドロキシコデイノンを含むまで、100 p p m を超える 14-ヒドロキシコデイノンを有する前記オキシコドンハイドロクロライド組成物が水素化され、前記工程が、更に、前記オキシコドンハイドロクロライド組成物が 10 p p m 未満の 14-ヒドロキシコデイノンを含むまで、追加の水素化を含む、請求項 38 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 54】

前記オキシコドンハイドロクロライド組成物が 10～15 p p m の 14-ヒドロキシコデイノンを含むまで、100 p p m を超える 14-ヒドロキシコデイノンを有する前記オキシコドンハイドロクロライド組成物が水素化され、前記工程が、更に、前記オキシコドンハイドロクロライド組成物が 5 p p m 未満の 14-ヒドロキシコデイノンを含むまで、追加の水素化を含む、請求項 38 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 55】

前記 14-ヒドロキシコデイノンの下限値が、0.25 p p m、0.5 p p m、1 p p m、2 p p m または 5 p p m である、請求項 38 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 56】

商業的なオキシコドン製品への使用に適している、請求項 38 に記載のオキシコドンハイドロクロライド組成物。

【請求項 57】

実質的に 14-ヒドロキシコデイノンを含まないオキシコドン塩の調製方法であって、

(a) 8 α 、14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンを有するオキシコドン遊離塩基、溶媒及び酸の混合物を調製する工程；

(b) 前記オキシコドン遊離塩基をオキシコドン塩に変換するのに適した条件下で、前記混合物の反応を継続する工程、ここで、前記条件は、前記 8 α 、14-ジヒドロキシ-7, 8-ジヒドロコデイノンを 14-ヒドロキシコデイノンに変換する酸触媒脱水反応を促進し；及び

(c) 工程 (b) で形成された前記オキシコドン塩中の 14-ヒドロキシコデイノンの量を減らし、25 p p m 未満の 14-ヒドロキシコデイノンを有するオキシコドン塩組成物を形成する、前記調製方法。

【請求項 58】

前記酸が塩酸である、請求項 57 に記載の調製方法。

【請求項 59】

前記塩酸が、オキシコドン遊離塩基の量と比較して 1 モル当量を超える量で存在する、請求項 58 に記載の調製方法。

【請求項 60】

前記塩酸が、オキシコドン遊離塩基の量と比較して 1.2 モル当量を超える量で存在する、請求項 59 に記載の調製方法。

【請求項 61】

前記混合物が、2.5 以下の p H を有する、請求項 57 に記載の調製方法。

【請求項 62】

前記混合物が、1.8 以下の p H を有する、請求項 61 に記載の調製方法。

【請求項 63】

前記混合物が、1.5 以下の p H を有する、請求項 62 に記載の調製方法。

【請求項 64】

前記混合物が、1以下のpHを有する、請求項63に記載の調製方法。

【請求項65】

40～85℃の温度で工程(b)を実施する、請求項57に記載の調製方法。

【請求項66】

前記オキシコドン塩をクロマトグラフィー分離に付すことによって、14-ヒドロキシコデイノンの量を減らす、請求項57に記載の調製方法。

【請求項67】

前記14-ヒドロキシコデイノンをオキシコドン塩に変換するのに十分な条件下で、前記オキシコドン塩を水素化試薬にさらすことによって、前記14-ヒドロキシコデイノンの量を減らす、請求項57に記載の調製方法。

【請求項68】

前記水素化試薬が、水素化触媒及び、水素又は水素移動試薬である、請求項67に記載の調製方法。

【請求項69】

工程(c)において、前記混合物を、10分から36時間の間、水素化試薬にさらす、請求項68に記載の調製方法。

【請求項70】

前記オキシコドン塩を、前記オキシコドン塩と比較して前記14-ヒドロキシコデイノンを取り除く物質にさらすことによって、14-ヒドロキシコデイノンの量を減らす、請求項57に記載の調製方法。

【請求項71】

前記物質がゲルである、請求項70に記載の調製方法。

【請求項72】

前記オキシコドン塩を、前記14-ヒドロキシコデイノンを取り除く前記物質に通過させる、請求項71に記載の調製方法。

【請求項73】

得られたオキシコドン塩が、25ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有する、請求項57に記載の調製方法。

【請求項74】

得られたオキシコドン塩が、10ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有する、請求項73に記載の調製方法。

【請求項75】

得られたオキシコドン塩が、5ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有する、請求項74に記載の調製方法。

【請求項76】

請求項57に記載の調製方法によって調製されたオキシコドン塩。

【請求項77】

前記オキシコドン塩が、オキシコドンハイドロクロライドである、請求項76に記載のオキシコドン塩。

【請求項78】

25ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有する、請求項77に記載のオキシコドン塩。

【請求項79】

15ppm未満の14-ヒドロキシコデイノンを有する、請求項78に記載のオキシコドン塩。

【請求項80】

0.5～25ppmの14-ヒドロキシコデイノンを有する、請求項77に記載のオキシコドン塩。

【請求項81】

前記14-ヒドロキシコデイノンの下限値が、2ppmまたは5ppmである、請求項

77に記載のオキシコドン塩。