



(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 I469985 B

(45)公告日：中華民國 104 (2015) 年 01 月 21 日

(21)申請案號：099116496

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 05 月 24 日

(51)Int. Cl. : C07D489/04 (2006.01)

A61K31/485 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/25 丹麥

PA200900650

(71)申請人：H 朗德貝克公司 (丹麥) H. LUNDBECK A/S (DK)

丹麥

(72)發明人：迪 菲佛瑞 卡拉 DE FAVERI, CARLA (IT) ; 卡薩倫 莫羅 CASARIN, MAURO (IT) ; 布瑟根 米雪兒 BRUSEGAN, MICHELE (IT)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

(56)參考文獻：

US 4535157

David F. Aycock; "Solvent Applications of 2-Methyltetrahydrofuran in Organometallic and Biphasic Reactions"; Organic Process Research & Development, 2007, vol.11, no.1, pages 156-159.

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：0 共 26 頁

(54)名稱

製備納美芬鹽酸鹽之方法

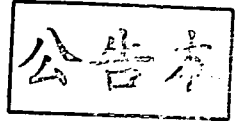
METHOD FOR THE PREPARATION OF NALMEFENE HYDROCHLORIDE

(57)摘要

本發明係關於一種由納曲酮(naltrexone)製造納美芬鹽酸鹽(nalmefene hydrochloride)之方法，該方法尤其適合於大規模工業應用，且已被發現有效、產率高且提供高純度納美芬鹽酸鹽。

Method for producing nalmefene hydrochloride from naltrexone, which method is particular well adapted for large-scale industrial application, and has been found to be efficient, to give a high yield and to afford highly pure nalmefene hydrochloride salt.

發明專利說明書



(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 99116496

※ 申請日： 99.5.24

※IPC 分類：

C07D 489/04

一、發明名稱：(中文/英文)

製備納美芬鹽酸鹽之方法

A61K 31/485 (2006.01)

Method for the preparation of nalmefene hydrochloride

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種由納曲酮 (naltrexone) 製造納美芬鹽酸鹽 (nalmefene hydrochloride) 之方法，該方法尤其適合於大規模工業應用，且已被發現有效、產率高且提供高純度納美芬鹽酸鹽。

三、英文發明摘要：

Method for producing nalmefene hydrochloride from naltrexone, which method is particular well adapted for large-scale industrial application, and has been found to be efficient, to give a high yield and to afford highly pure nalmefene hydrochloride salt.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（ 無 ）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

修正
補充
99年8月24日

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種藉由維蒂希反應 (Wittig reaction) 由納曲酮 [17-(環丙基甲基)-4,5- α -環氧基-3,14-二羥基-嗎啡烷-6-酮] 製造納美芬鹽酸鹽 [17-(環丙基甲基)-4,5- α -環氧基-6-亞甲基嗎啡烷-3,14-二醇鹽酸鹽] 之改良方法。本申請案中所揭示之方法尤其適合於大規模工業應用，且已被發現有效、產率高且提供高純度納美芬鹽酸鹽。

【先前技術】

納美芬為可抑制所投予之類鴉片促效劑與源自類鴉片系統之內源性促效劑兩者之藥理學效應的已知類鴉片受體拮抗劑。納美芬作為拮抗劑之臨床效用來自其能夠迅速地（且選擇性地）逆轉此等類鴉片促效劑之效應，包括通常觀測到之中樞神經系統及呼吸系統中之抑制。

主要開發呈鹽酸鹽形式之納美芬用於控制酒精依賴性，其中當患者酒癮發作時 10 至 40 mg 服用劑量之納美芬顯示優良效應 (Karhuvaara 等人, *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, (2007), 第 31 卷, 第 7 期, 第 1179-1187 頁)。另外，亦已研究納美芬用於治療其他成癮性，諸如病理性賭博及購物成癮性。在測試此等開發性方案中之藥物時，已使用例如呈非經腸溶液 (parental solution) 形式之納美芬 (RevexTM)。

納美芬為結構上與鴉片劑拮抗劑納曲酮極其類似之鴉

片劑衍生物。與納曲酮相比，納美芬之優點包括半衰期更長、口服生體可用率更高及未觀測到劑量依賴性肝毒性。

納美芬與納曲酮結構上之不同之處在於納曲酮 6-位置之酮基經亞甲基 (CH_2) 置換，此舉會顯著提高與 μ -類鴉片受體之結合親和力。納美芬亦對其他類鴉片受體 (κ 及 δ 受體) 具有高親和力，且因其能阻斷所有三個受體類型而被稱為「通用拮抗劑」。

納美芬可藉由維蒂希反應由納曲酮製得。維蒂希反應為合成製備烯烴技術內之熟知方法 (Georg Wittig, Ulrich Schöllkopf (1954). 「Über Triphenyl-phosphin-methylene als olefinbildende Reagenzien I」. Chemische Berichte 87: 1318), 且已廣泛用於有機合成。

維蒂希反應中之程序可分為兩步。在第一步中，藉由用鹼處理適當磷鹽來製備磷葉立德 (ylide)。在第二步中，使葉立德與含有羰基之基質反應以得到所需烯烴。

先前 Hahn 及 Fishman (*J. Med. Chem.* 1975, 18, 259-262) 已揭示藉由維蒂希反應製備納美芬。在其方法中，使納曲酮與葉立德亞甲基三苯基磷烷反應，該葉立德亞甲基三苯基磷烷係藉由用氫化鈉 (NaH) 之 DMSO 溶液處理溴化甲基三苯基磷來製備。藉由此程序製備納美芬使用約 60 當量過量之葉立德。

出於工業應用之目的，Hahn 及 Fishman 所揭示之方法具有使用大量過量葉立德之缺點，以致在獲得純納美芬之前必須移除極大量之磷副產物。此外，用於製備葉立德之

NaH 因為其極易燃所以難於以工業規模處置。熟習此項技術者亦熟知使用 NaH 之 DMSO 溶液引起不想要的失控反應。Hahn 及 Fishman 所述之維蒂希反應程序得到呈自由鹼形式之納美芬。最終藉由層析分離該自由鹼，此舉對於工業應用而言可能並不理想。

US 4,535,157 亦描述藉由使用維蒂希反應來製備納美芬。在其中所揭示之方法中，葉立德亞甲基三苯基磷烷之製備係藉由使用四氫呋喃（THF）作為溶劑及第三丁醇鉀（KO-t-Bu）作為鹼來進行。所述程序中使用約 3 當量之葉立德。

儘管 US 4,535,157 中所揭示之程序避免使用 NaH 及大量葉立德，但該方法仍具有一些限制其以工業規模應用之缺點。詳言之，因為 THF 之水混溶性，所以在維蒂希反應中使用 THF 作為溶劑不利。在水性處理期間，除非用與水不可混溶之溶劑執行多次再萃取，否則大部分最終產物（納美芬）可能損失於水相中。

此外，在 US 4,535,157 中所揭示之方法中，進行多個純化步驟以移除維蒂希反應之氧化膦副產物。此等純化步驟需要大量溶劑，當以工業規模運作反應時，此舉不經濟且需要大量人力。如在藉由 Hahn 及 Fishman（參見上文）所述之維蒂希反應程序之情況下，US 4,535,157 中所揭示之維蒂希反應程序亦產生呈自由鹼形式之納美芬，因此需要額外步驟由分離之納美芬鹼製備最終醫藥鹽形式，亦即鹽酸鹽。

US 4,751,307 亦描述藉由使用維蒂希反應來製備納美芬。所揭示之方法係使用苯甲醚（甲氧基苯）作為溶劑及 KO-*t*-Bu 作為鹼來執行合成。此反應中使用約 4 當量之葉立德亞甲基三苯基磷烷。產物藉由在酸性 pH 值下用水萃取來分離，且接著在鹼性 pH 值下沈澱，得到呈鹼形式之納美芬。

儘管已簡化呈自由鹼形式之納美芬之分離程序，但其仍具有一些缺點。本發明之發明者重複 US 4,751,307 中所揭示之方法，且發現氧化膦副產物之移除不夠有效。如本文實施例 2 中所述，在鹼化期間此等雜質與納美芬共沈澱，產生仍然被磷副產物污染之產物，且因此具有低化學純度。

因此該領域內存在需求改良藉由維蒂希反應製造納美芬之方法。詳言之，需要一種易於以大工業規模應用且避免在維蒂希反應中使用水可混溶性溶劑（諸如 THF）且能夠容易地分離適於轉化為最終醫藥鹽形式之純納美芬之方法。

本發明之發明者已藉由開發可以工業規模應用且製造呈鹽酸鹽形式之高純度納美芬的改良納美芬製備方法而滿足此目的。

【發明內容】

本發明係關於一種以維蒂希反應由納曲酮製備納美芬之方法，其中在磷葉立德形成以及葉立德與納曲酮之後續反應中均使用 2-甲基四氫呋喃（MTHF）。

在另一態樣中，本發明亦係關於一種包含藉由本文所

述方法獲得之納美芬鹽酸鹽之醫藥組成物。

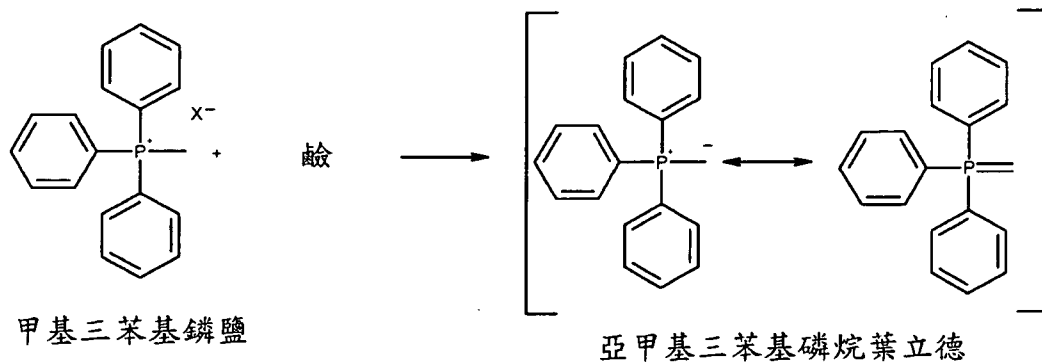
【實施方式】

本發明係關於一種由納曲酮[17-(環丙基甲基)-4,5- α -環氧基-3,14-二羥基-嗎啡烷-6-酮]製造 17-(環丙基甲基)-4,5- α -環氧基-6-亞甲基嗎啡烷-3,14-二醇鹽酸鹽(納美芬鹽酸鹽)之改良方法。

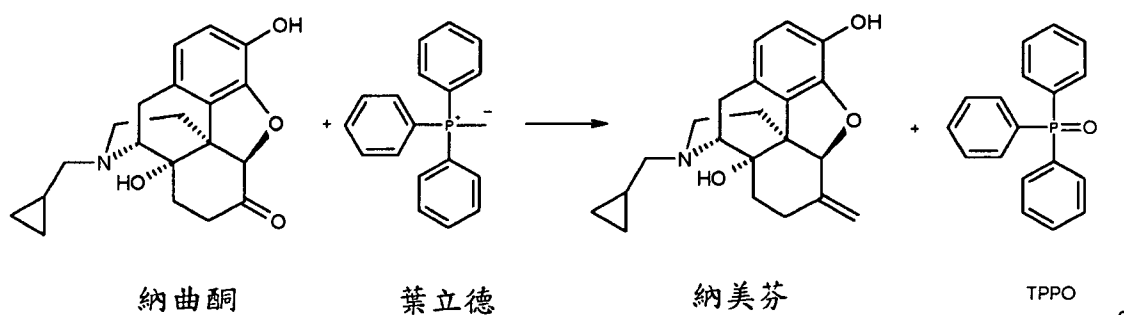
本發明之發明者發現使用 2-甲基四氫呋喃(MTHF)作為溶劑使製備納美芬之維蒂希方法極有效。實際上，在維蒂希反應中使用 MTHF 不僅會引起有效反應，而且由於 MTHF 之固有特性使所形成之產物較易於分離。整個過程及呈所需醫藥鹽形式及純度之最終產物之後續分離可以一步程序進行，而無需在後續之獨立步驟中分離鹼及製備鹽酸鹽。

MTHF 為具有優良溶劑化及溶解度特性之極性、非質子性、環醚溶劑，但與例如 THF 形成對比，MTHF 與水僅部分可混溶。因此 MTHF 優於如 THF 之溶劑，因為其不需要添加諸如甲苯之其他溶劑即可在反應之後達到相分離以分離最終產物。因此，藉由在維蒂希反應之水性處理期間使用 MTHF，水相中產物之損失極其有限或可忽略，因此不必再萃取水相。

在本發明之方法中，維蒂希反應可藉由使甲基三苯基磷鹽與 2-甲基四氫呋喃(MTHF)及適當鹼混合來執行，得到葉立德亞甲基三苯基磷烷：



預先形成之葉立德隨後『就地』與納曲酮反應，得到納美芬及氧化三苯基磷（TPPO）：



因此，本發明之一具體實例係關於一種使用維蒂希反應之基本原理製備納美芬之方法，該方法包含以下步驟：

a) 藉由使諸如甲基三苯基磷鹽之適當磷鹽與 MTHF 及適當鹼混合來製備磷葉立德，諸如亞甲基磷葉立德（諸如亞甲基三苯基磷烷），及

b) 將包含納曲酮及 MTHF 之混合物添加至步驟 a) 中所獲得之混合物中以獲得納美芬。

預計步驟 a) 及步驟 b) 可於同一容器中同時執行，或步驟 a) 及步驟 b) 可相繼執行。

在一較佳具體實例中，步驟 a) 中所用之磷鹽為鹵化甲基三苯基磷，諸如氯化甲基三苯基磷、溴化甲基三苯基磷或碘化甲基三苯基磷，且更佳為溴化甲基三苯基磷 (MTPPB)。

磷鹽 (較佳 MTPPB) 通常相對於步驟 b) 中所添加之納曲酮過量懸浮於 MTHF 中。甲基三苯基磷鹽相對於納曲酮之典型莫耳比範圍為約 1:1 至約 4:1，更佳為約 3:1。

步驟 a) 中所用之 MTHF 相對於甲基三苯基磷鹽 (較佳 MTPPB) 之量為約 (v/w) 1:1 至約 4:1，較佳為約 2:1。

用鹼 (較佳 KO-t-Bu) 處理甲基三苯基磷鹽，以獲得葉立德作為步驟 b) 之試劑。在一較佳具體實例中，使用相對於甲基三苯基磷鹽等莫耳量之鹼。

相對於納曲酮，步驟 a) 中所用鹼的莫耳比為約 1:1 至約 4:1、較佳為約 3:1。

將步驟 a) 中獲得之所得混合物適當地攪拌至少 1 小時、更佳約 2 小時。

在步驟 b) 中，將呈無水固體形式或呈於 MTHF 中之無水溶液形式之納曲酮添加至包含 a) 中所獲得之葉立德之混合物中。

在一較佳具體實例中，將納曲酮於 MTHF 中之無水溶液添加至預先形成之葉立德中。MTHF 相對於納曲酮之量 (v/w) 可在約 2:1 至約 6:1 之範圍內，諸如約 3:1 至約 5:1，或約 4:1。

接著適當地攪拌步驟 b) 中獲得之包含納曲酮之混合物

至少 1 小時，諸如約 2 至約 16 小時、約 2 至約 10 小時或約 2 至約 5 小時，以完成納曲酮至納美芬之轉化。典型地，實質上在 5 小時內完成。

可在約 5°C 至約 50°C 範圍內，諸如 20°C 與 25°C 之間的溫度下執行整個反應[亦即步驟 a) 及步驟 b)]。

需要執行納美芬與維蒂希反應期間及處理期間所形成之氧化磷副產物（諸如 TPPO）的分離以獲得純納美芬。因此本發明方法之有利之處亦在於其尤其適合於：

1) 有效且選擇性地移除氧化磷副產物（TPPO 及相關化合物）；及

2) 在一步中，使產物直接自反應混合物中分離，且將其轉化為所需醫藥鹽形式（亦即納美芬鹽酸鹽）。

因此，不需進行導致最終產物（納美芬鹽酸鹽）損失之獨立鹽形成步驟（先前技術方法通常如此）。

此外，根據操作觀點，分離呈鹽酸鹽形式而非自由鹼形式之納美芬比較方便，此係因為鹽酸鹽為所需醫藥鹽形式。亦發現，藉由本發明之方法形成鹽化學純度得以高度改良。實際上，雜質仍選擇性地溶解於母液中，因此能分離高純度形式之產物。

因為在本發明之方法中維蒂希反應及鹽形成步驟合併，所以由納曲酮製造納美芬鹽酸鹽之產率極佳。

因此，本發明亦係關於一種分離以上步驟 b) 中所獲得之納美芬之方法，此方法包含以下步驟：

c) (i) 使包含氯化銨 (NH_4Cl) 之水溶液與步驟 b) 中

所獲得之混合物混合，或

(ii) 使酸或含有酸之溶液與步驟 b) 中所獲得之混合物混合，或

(iii) 使酮與步驟 b) 中所獲得之混合物混合，或

(iv) 執行以上步驟 (i)、(ii) 及 (iii) 之組合，及接著

(v) 視情況用水稀釋，

d) 分離步驟 c) 中所獲得之有機相，

e) 視情況用水洗滌 d) 中所獲得之混合物且分離有機相，

f) 在真空下濃縮步驟 d) 或步驟 e) 中所獲得之有機相以移除揮發物，

g) 用一或多種適當有機溶劑稀釋步驟 f) 中所獲得之殘餘物，

h) 將氯化氫 (HCl) 添加至步驟 g) 中所獲得之混合物中，

i) 分離所得固體，

j) 視情況將步驟 i) 中所獲得之固體於一或多種適當溶劑中再製漿且分離固體，及

k) 視情況乾燥最終固體。

在步驟 c) 之一具體實例中，用氯化銨 (NH_4Cl) 溶液適當地淬滅步驟 b) 中所獲得之反應混合物，同時維持溫度低於 30°C 。通常，使用相對於步驟 a) 中所用之鹼等莫耳量之氯化銨。

在步驟 c) 之另一具體實例中，用酸處理步驟 (b) 所獲得之反應混合物。該酸較佳為冰醋酸或冰醋酸於 MTHF 中之溶液。在一具體實例中，該酸為冰醋酸。在另一具體實例中，該酸為冰醋酸之 MTHF 溶液。

在步驟 c) 之另一具體實例中，用酮處理步驟 (b) 中所獲得之反應混合物。該酮較佳為丙酮。

在另一具體實例中，處理步驟 (b) 中所獲得之反應混合物，執行步驟 c) (i)、c) (ii) 及 c) (iii) 之組合。

可視情況進一步用水稀釋混合物以完全溶解鹽 (步驟 c) (v)。所得混合物因此含有可分離之兩相，有機相及水相 (步驟 d)。接著可再視情況用水洗滌分離之有機相且分離 (步驟 e)。

分離之有機相 (步驟 d 或步驟 e) 含有納美芬且可在真空下濃縮以留下殘餘物 (步驟 f)。

可將步驟 f) 所獲得之最終殘餘物溶解於適當有機溶劑中 (步驟 g)。適當溶劑可保持氧化三苯基磷及相關氧化磷呈溶液形式，從而能製備納美芬鹽酸鹽且使其沈澱。適當溶劑包括鹵代烴、醇、醚、酮、酯及芳族烴。較佳溶劑為丙酮、乙酸乙酯、MTHF、2-丙醇、甲苯或二氯甲烷或其組合。較佳使用二氯甲烷。

接著用氯化氫 (HCl) 處理有機溶液以沈澱呈鹽酸鹽形式之納美芬 (步驟 h)。可添加呈鹽酸氣體或呈濃鹽酸水溶液形式之酸。當使用鹽酸時，HCl 之濃度通常為約 30 至約 37% 於水中，更佳約 37% 於水中。

在約 0°C 至約 40°C、較佳 20°C 至 30°C 範圍內之溫度下，在強烈攪拌下進行鹽酸鹽形成。

在添加酸期間結晶出產物。氧化膦可能夾留於結晶產物中，且因此宜維持懸浮液攪拌至少 1 小時，諸如約 1 小時至約 5 小時，或約 1 小時至約 3 小時。

接著可例如藉由濾出且用諸如鹵代烴、醇、醚、酮、酯或芳族烴之適當溶劑洗滌產物（步驟 i）來分離所得固體。較佳溶劑為丙酮、乙酸乙酯、MTHF、2-丙醇、甲苯或二氯甲烷或其組合。較佳使用二氯甲烷。

必要時，可將產物於選自以上所列舉之溶劑的適當溶劑中再製漿（步驟 j），以進一步移除氧化膦副產物，且接著可如上所提及將納美芬鹽酸鹽濾出且用適當溶劑洗滌。用於此最後一步之較佳溶劑為二氯甲烷。產物最終可例如在真空下乾燥。

根據本發明方法獲得之納美芬鹽酸鹽可轉化成為更適於醫藥調配之形式，諸如二水合物。如本文實施例 5 中所述，藉由上述維蒂希方法製備之納美芬鹽酸鹽可藉由自水溶液中再結晶而轉化成為納美芬鹽酸鹽二水合物。

因此，本發明之另一態樣係關於一種獲得納美芬鹽酸鹽二水合物之方法，此方法可包含以下步驟：

（1）使如上所述步驟 i、步驟 j 或步驟 k 中所獲得之納美芬鹽酸鹽與水混合，

（2）加熱該混合物獲得實質上均勻之溶液，

（3）視情況自步驟（2）中所獲得之溶液中移除揮發

物，

(4) 冷卻步驟(2)或步驟(3)中所獲得之溶液，且接著用納美芬鹽酸鹽對該溶液播晶種，及

(5) 分離所得固體。

在本發明中，術語「實質上均勻之溶液」意謂不含可見不溶物之液體混合物。

用於步驟1)之水溶液(諸如水)之量可在每公克納美芬鹽酸鹽約0.9 ml至約4 ml水之範圍內，諸如每公克納美芬鹽酸鹽約1 ml至約2 ml水，或每公克納美芬鹽酸鹽約1.5 ml水。

可加熱懸浮液直至獲得實質上均勻之溶液。可執行步驟2)中之加熱以獲得約50°C至約100°C之溫度，諸如約50°C至約90°C，或約70°C至約85°C。

接著可在步驟3)中施加部分真空以移除痕量之有機揮發物(若存在)。

由步驟2)或步驟3)所獲得之溶液可視情況過濾(例如經由0.65 μ m濾筒)以在進行步驟4)之前移除雜質。

在步驟4)中，可將溶液冷卻至介於40°C至60°C之間，諸如40°C與約50°C之間的溫度，且用納美芬鹽酸鹽播晶種。較佳將納美芬鹽酸鹽二水合物用作播晶種物質。

在本發明中，術語「播晶種」意謂添加少量結晶固體以起始產物沈澱。

步驟4)中所添加之晶種的量可為納美芬鹽酸鹽晶種/步驟1)中所添加之納美芬鹽酸鹽為約1/2000(w/w)，諸

如納美芬鹽酸鹽晶種/步驟 1) 中所添加之納美芬鹽酸鹽為約 1/1000 (w/w)，或納美芬鹽酸鹽晶種/步驟 1) 中所添加之納美芬鹽酸鹽為 1/200。

快速冷卻及強烈攪拌防止已形成之晶體進一步生長，且有助於達成具有明確窄尺寸範圍及相對較小粒度之產物。由播晶種溫度冷卻至分離溫度可在幾小時內、較佳 1 小時內執行。步驟 4) 中所獲得之經播晶種之混合物因此可適當地經歷急冷程序，該急冷程序包含以下步驟：

(4') 經約 45 分鐘或 45 分鐘以上之時間將混合物進一步冷卻至約 0°C-5°C 之溫度，及

(4'') 維持所得混合物在約 0°C-5°C 之溫度下約 45 分鐘或 45 分鐘以上，

之後分離根據步驟 5) 所形成之固體。

可在約 0°C 至 20°C 範圍內、更佳 0°C 至 5°C 範圍內之溫度下分離步驟 5) 中所形成之固體，以使產物於水中之溶解度減到最小且增加產率。藉由過濾分離固體且用適當溶劑洗滌。適用於洗滌之溶劑包括水、水與有機溶劑之混合物及純有機溶劑。較佳使用水，且在另一具體實例中，預先冷卻之水較佳。當使用有機溶劑時，2 類或 3 類溶劑較佳，更特定言之為丙酮。

可適當地在低於 40°C 之溫度下，更佳 25°C 至 35°C 範圍內之溫度下真空乾燥產物。

所獲得之產物典型地為至少 98% 化學純，諸如至少 99% 化學純或至少 99.5% 化學純。關於此點，術語化學純具有其

在此項技術內之普通含義，且化學純度可藉由例如 HPLC 來測定。

本發明亦係關於一種包含藉由本發明之方法獲得之納美芬鹽酸鹽之醫藥組成物。該醫藥組成物可進一步包含至少一種醫藥學上可接受之賦形劑、載劑及/或稀釋劑，且可呈用於口服投藥之固體劑型，諸如錠劑。

此項技術中熟知製備固體醫藥製劑之方法。參見例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版, Lippincott Williams & Wilkins (2005)。諸如錠劑之固體製劑可藉由使活性成份與諸如佐劑及/或稀釋劑之一般載劑混合，且隨後於製錠機中壓縮混合物來製備。佐劑及/或稀釋劑之非限制性實例包括：玉米澱粉、乳糖、滑石、硬脂酸鎂、明膠、乳糖、樹膠及其類似物。亦可使用諸如著色劑、芳香劑及防腐劑之任何其他適當佐劑或添加劑，其限制條件為其與活性成份相容。本發明之醫藥組成物因此典型地包含有效量之納美芬鹽酸鹽及一或多種醫藥學上可接受之載劑。

根據本發明獲得之納美芬鹽酸鹽可以任何適當方式（例如經口或非經腸）投予，且其可呈適用於如此投予之任何形式，例如呈錠劑、膠囊、粉末、糖漿或注射之溶液或分散液形式。在一具體實例中，醫藥組成物將包含治療有效量之納美芬。術語「治療有效量」係指投予患者後足以產生有效反應（亦即研究者、獸醫、內科醫生或其他臨床醫師所尋求之組織、系統、動物或人類之生物或醫學反

應)之化合物或醫藥組成物之量/劑量。「治療有效量」將尤其視疾病及其嚴重程度及待治療之患者的年齡、體重、身體條件及反應性而改變。此外，若本發明化合物與一或多種化合物組合，則「治療有效量」可改變：在該情況下，指定化合物之量可能較低，諸如次有效量。

較佳地，單位劑型醫藥組成物中納美芬鹽酸鹽之量為約 10 mg 至約 100 mg，諸如約 10 mg 至約 60 mg，例如約 10 mg 至約 40 mg，或約 20 mg 之量。

詳言之，預計本發明之醫藥組成物可用於治療酒精依賴性。在另一具體實例中，包含藉由本發明方法獲得之納美芬鹽酸鹽之組成物可用於製造用以治療酒精依賴性之藥劑。

在另一具體實例中，本發明係關於一種治療酒精依賴性之方法，其包含向有需要之患者投予治療有效量之由本發明方法獲得之納美芬鹽酸鹽或其醫藥組成物。

術語「酒精依賴性」為熟習此項技術者通常已知之術語。在 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IVTR) 之第 4 修訂版 (*Diagnostic and Statistical Manual Mental Disorders*, 第 4 版正文修訂版, American Psychiatric Publishing, 2000) 中，術語「酒精依賴性」定義為在同一段 12 個月的時間內，與酒精相關之七個生活損害領域存在三個或三個以上。此等損害包括耐受性、當中止酒精或攝入減少時出現戒斷症候群、與花費許多時間使用酒精相關之對生活功能的潛在干擾、及儘管出現身體或

心理問題仍重新使用。

實施例

實施例 1

將溴化甲基三苯基磷 (MTPPB, 25.8 Kg) 懸浮於 2-甲基四氫呋喃 (MTHF, 56 公升) 中。保持溫度在 20°C 至 25°C 之範圍內，在惰性氛圍下 1 小時內逐份裝入 KO-t-Bu (8.8 kg)。懸浮液變黃且再攪拌 2 小時。接著經 1 小時在 20°C 至 25°C 下添加納曲酮 (8.0 Kg) 於 MTHF (32 公升) 中之無水溶液。維持懸浮液攪拌幾小時使反應完成。接著用氯化銨 (4.2 Kg) 於水 (30.4 公升) 中之溶液處理混合物，且接著進一步用水 (30.4 公升) 稀釋。分離各相，棄去下層水相且用水 (16 公升) 洗滌有機相兩次。在真空下濃縮有機相得到殘餘物，且接著用二氯甲烷 (40 公升) 稀釋得到澄清溶液。經 1 小時在 20°C 至 25°C 下添加濃鹽酸水溶液 (HCl 37%, 2 公升)。在相同溫度下攪拌懸浮液至少 3 小時，且接著過濾，且用二氯甲烷 (8 公升) 且接著用丙酮 (16 公升) 洗滌。接著在 20°C 至 25°C 下將固體再懸浮於二氯甲烷 (32 公升) 中，維持幾小時，接著過濾且用二氯甲烷 (16 公升) 洗滌，得到 9.20 Kg 納美芬鹽酸鹽，相當於 7.76 kg 納美芬鹽酸鹽 (根據 HPLC 測得純度為 99.7%)。莫耳產率 89%。

HPLC 層析條件

管柱：Zorbax Eclipse XDB C-18, 5 μ m, 150×4.6 mm
或等效物

移動相 A：乙腈 / pH=2.3 之緩衝液 10/90

移動相 B：乙腈 / pH=2.3 之緩衝液 45/55

緩衝液：將 1.1 g 辛烷磺酸鈉溶解於 1 L 水中。用稀釋之 H_3PO_4 將 pH 值調整至 2.3。

管柱溫度：35°C

偵測器：UV，230 nm

流速：1.2 ml/min

注射體積：10 μl

分析時間：55 分鐘

時間 (分鐘)	移動相 A 乙腈/緩衝液 10/90	移動相 B 乙腈/緩衝液 45/55
0	100	0
45	0	100
47	100	0
55	100	0

實施例 2

重複 US 4,751,307 中所述之程序，由 10 g 納曲酮起始且產生 8.5 g 納美芬。如根據 ^1H NMR 判斷，分離之產物展示存在 15 莫耳%以上之氧化膦副產物。

實施例 3

將溴化甲基三苯基磷（MTPPB，112.9 g）懸浮於 2-甲基四氫呋喃（MTHF，245 ml）中。保持溫度在 20°C 至 25°C 之範圍內，在惰性氛圍下 1 小時內逐份裝入 KO-t-Bu（38.7 g）。攪拌懸浮液 2 小時。接著經 1 小時在 20°C 至 25°C 下添

加納曲酮 (35 g) 於 MTHF (144 ml) 中之無水溶液。維持懸浮液攪拌隔夜。接著用冰醋酸 (17.7 g) 於 MTHF 中之溶液處理混合物。接著添加水且將 pH 值調節至 9-10。分離各相，棄去下層水相且用水洗滌有機相兩次。在真空下濃縮有機相得到殘餘物，且接著用二氯甲烷 (175 ml) 稀釋得到澄清溶液。經 1 小時在 20°C 至 25°C 下添加濃鹽酸水溶液 (HCl 37%，10.1 g)。攪拌懸浮液，接著過濾且用二氯甲烷及丙酮洗滌。乾燥產物得到 38.1 g 納美芬鹽酸鹽。

實施例 4

重複實施例 3，但在烯化作用完成之後依序用丙酮、氯化銨水溶液處理維蒂希反應混合物。相分離、洗滌、蒸餾及用二氯甲烷稀釋之後，使用 37% 之 HCl 沈澱呈鹽酸鹽形式之產物。過濾固體且乾燥，得到 37.6 g 納美芬鹽酸鹽。

實施例 5 由納美芬鹽酸鹽製備納美芬鹽酸鹽二水合物

將納美芬鹽酸鹽 (7.67 Kg，純度 99.37%，分析值 93.9%) 及水 (8.6 公升) 裝入適當反應器中。加熱懸浮液至 80°C，直至基質完全溶解。接著施加真空以移除有機溶劑。經由 0.65 μm 濾筒過濾所得溶液，且接著用已用以沖洗反應器及管線之水 (2.1 公升) 稀釋。使溶液冷卻至 50°C，且添加 7 g 納美芬鹽酸鹽二水合物播晶種物質。經 1 小時在強烈攪拌下使混合物冷卻至 0°C-5°C，且接著再維持攪拌 1 小時。濾出固體且用丙酮洗滌。在 25°C 下在真空下乾燥濕潤產物，得到 5.4 Kg 納美芬鹽酸鹽二水合物 (純度 99.89%，KF 8.3%，產率 69%)。

【圖式簡單說明】

無

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1.一種以維蒂希反應 (Wittig reaction) 由納曲酮 (naltrexone) 製備納美芬 (nalmefene) 之方法，其中在磷葉立德 (ylide) 形成及該磷葉立德與納曲酮的後續反應中均使用 2-甲基四氫呋喃 (MTHF)。

2.如申請專利範圍第 1 項之方法，其包含以下步驟：

a) 藉由使甲基三苯基磷鹽與 MTHF 及適當鹼混合來製備磷葉立德，及

b) 將包含納曲酮及 MTHF 之混合物添加至步驟 a) 中所獲得之混合物中。

3.如申請專利範圍第 2 項之方法，其中步驟 a) 及步驟 b) 係於同一容器中同時執行，或步驟 a) 及步驟 b) 係相繼執行。

4.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之方法，其中該甲基三苯基磷鹽係選自溴化甲基三苯基磷 (MTPPB)、氯化甲基三苯基磷或碘化甲基三苯基磷。

5.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之方法，其中該 MTHF 及該甲基三苯基磷鹽係以 MTHF 相對於該甲基三苯基磷鹽 1:1 至 4:1 之量 (v/w) 混合。

6.如申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之方法，其中步驟 a) 中所添加之該鹼為第三丁醇鉀 (KO-t-Bu)。

7.如申請專利範圍第 6 項之方法，其中該 KO-t-Bu 係以相對於甲基三苯基磷鹽等莫耳之量添加。

8.如申請專利範圍第 2 項至第 3 項中任一項之方法，其

中在步驟 b) 之前將步驟 a) 中所獲得之該混合物攪拌至少 1 小時。

9. 如申請專利範圍第 2 項至第 3 項中任一項之方法，其中步驟 b) 中所用之該納曲酮係以無水固體形式或於 MTHF 中之無水溶液形式添加。

10. 如申請專利範圍第 9 項之方法，其中 MTHF 相對於納曲酮之量 (v/w) 為 2:1 至 6:1。

11. 一種分離如申請專利範圍第 2 項至第 10 項中任一項之步驟 b) 中所獲得之納美芬的方法，其包含以下步驟：

c) (i) 使包含氯化銨 (NH_4Cl) 之水溶液與步驟 b) 中所獲得之混合物混合，或

(ii) 使酸或含有酸之溶液與步驟 b) 中所獲得之混合物混合，或

(iii) 使酮與步驟 b) 中所獲得之混合物混合，或

(iv) 執行以上步驟 (i)、(ii) 及 (iii) 之組合，及接

著

(v) 視情況用水稀釋該混合物，

d) 分離步驟 c) 中所獲得之有機相，

e) 視情況用水洗滌 c) 中所獲得之有機相且分離有機相，

f) 在真空下濃縮步驟 d) 或步驟 e) 中所獲得之有機相，移除揮發物，

g) 用一或多種適當有機溶劑稀釋步驟 f) 中所獲得之殘餘物，

h) 將氯化氫 (HCl) 添加至步驟 g) 中所獲得之混合物中，

i) 分離所得固體，

j) 視情況用一或多種適當溶劑將步驟 i) 中所獲得之固體再製漿且分離固體，及

k) 視情況乾燥最終固體；

其中納美芬以納美芬鹽酸鹽形式被分離。

12.如申請專利範圍第 11 項之方法，其中步驟 g)、步驟 i) 及/或步驟 j) 中所用之該有機溶劑係選自包含以下之群：鹵代烴、醇、醚、酮、酯及芳族烴或其組合。

13.如申請專利範圍第 11 項之方法，其中步驟 g)、步驟 i) 及/或步驟 j) 中所用之該有機溶劑係選自丙酮、乙酸乙酯、MTHF、2-丙醇、甲苯、二氯甲烷或其組合。

14.如申請專利範圍第 11 項至第 13 項中任一項之方法，其中步驟 h) 中之氯化氫 (HCl) 係以氣體或濃水溶液形式添加。

15.如申請專利範圍第 11 項至第 13 項中任一項之方法，其中在步驟 h) 中，在強烈攪拌下，在包含在 0°C 至 40°C 範圍內之溫度下添加氯化氫 (HCl)。

16.如申請專利範圍第 11 項至第 13 項中任一項之方法，其中藉由於水溶液中再結晶將所獲得之該納美芬鹽酸鹽轉化成納美芬鹽酸鹽二水合物。

八、圖式：

(無)