



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103172640 A

(43) 申请公布日 2013.06.26

(21) 申请号 201210562072.6

(22) 申请日 2012.12.21

(66) 本国优先权数据

201110434385.9 2011.12.22 CN

(71) 申请人 天津康鸿医药科技发展有限公司

地址 300193 天津市南开区鞍山西道 308 号

(72) 发明人 张晓军 邹美香 韩学文 孙歆慧

吴疆 郭振华 范巧云

(74) 专利代理机构 北京泛华伟业知识产权代理

有限公司 11280

代理人 郭广迅

(51) Int. Cl.

C07D 489/08 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

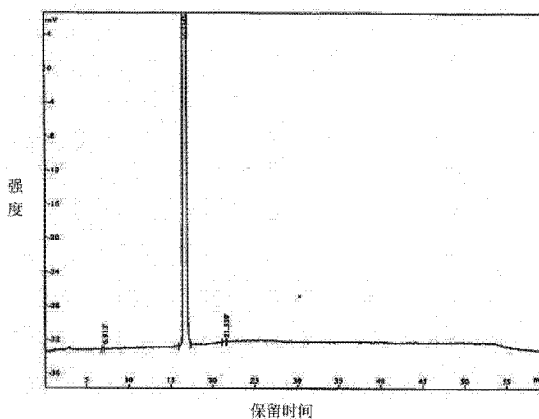
权利要求书3页 说明书10页 附图3页

(54) 发明名称

一种 (R)-N- 溴甲基纳曲酮的制备方法以及纳曲酮衍生物

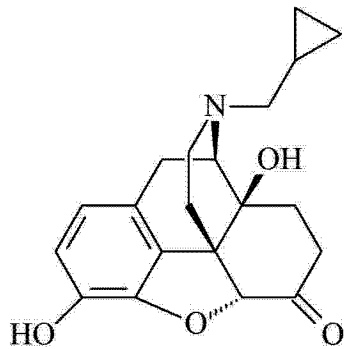
(57) 摘要

本发明提供一种 (R)-N- 溴甲基纳曲酮的制备方法,以纳曲酮为原料,采用有机硅基团保护 3- 位酚羟基得到第一纳曲酮衍生物,然后再与甲基化试剂 CH₃X 反应制得第二纳曲酮衍生物,最后第二纳曲酮衍生物脱除酚羟基的保护基团,必要时进行溴阴离子交换得到目标产物。本发明还提供上述制备方法中涉及的两种纳曲酮衍生物。本发明提供的制备方法,定向率和纯度高,步骤少,操作简单,反应条件温和,设备要求较低,便于实现工业化生产。

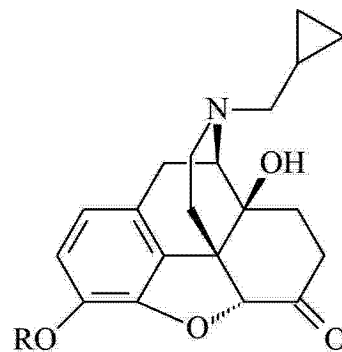


1. 一种 (R)-N- 溴甲基纳曲酮的制备方法, 该方法包括以下步骤:

(1) 在有机碱存在下, 使式 (IV) 所示的纳曲酮与式 R-Hal 所示的化合物进行反应, 得到式 (II) 所示的第一纳曲酮衍生物;



(IV)

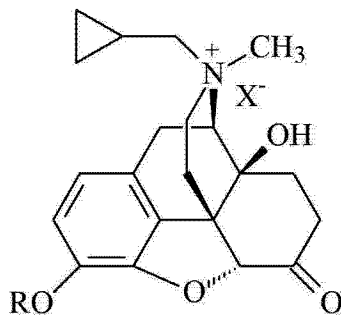


(II)

式 (II) 中, R 为有机硅基团, 优选为叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三异丙基硅基或 2-(三甲基硅基) 乙氧基甲基, 更优选为 2-(三甲基硅基) 乙氧基甲基;

所述式 R-Hal 中, R 的定义与式 (II) 中 R 的定义相同, Hal 表示卤素;

(2) 使所述第一纳曲酮衍生物与 CH_3X 进行反应, 得到式 (III) 所示的第二纳曲酮衍生物;



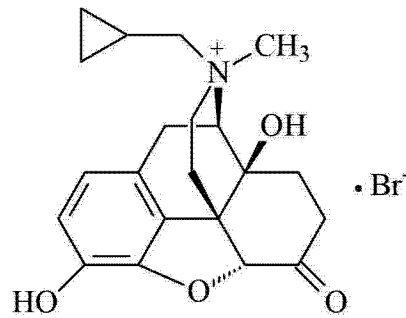
(III)

式 (III) 中, X^- 为阴离子, 优选为卤素阴离子或有机阴离子, 更优选为卤素阴离子, 进一步优选为 Br^- 或 I^- ;

所述 CH_3X 中 X 的定义与式 (III) 中 X^- 的定义相同;

(3) 在酸性条件下, 使所述第二纳曲酮衍生物上的基团 R 脱除; 其中,

当步骤 (2) 中的 X^- 为 Br^- 时, 第二纳曲酮衍生物上的基团 R 脱除后获得式 (I) 所示的目标产物 (R)-N- 溴甲基纳曲酮;



(I)

当步骤(2)中的 X^- 是 Br^- 以外的其他阴离子时,该方法还包括步骤(4):第二纳曲酮衍生物上的基团 R 脱除后进行溴阴离子交换得到式(I)所示的目标产物(R)-N-溴甲基纳曲酮。

2. 根据权利要求1所述的制备方法,其中,步骤(1)中所述有机碱为有机胺试剂,所述有机胺试剂优选为吡啶、二甲氨基吡啶、吡咯、三乙胺和二异丙基乙基胺中的一种或多种。

3. 根据权利要求1或2所述的制备方法,其中,所述步骤(1)中的反应在有机溶剂中进行;优选地,所述有机溶剂包括二氯甲烷和/或苯。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的制备方法,其中,所述步骤(1)的反应温度为 $0\sim 150^\circ\text{C}$,优选为 $20\sim 60^\circ\text{C}$ 。

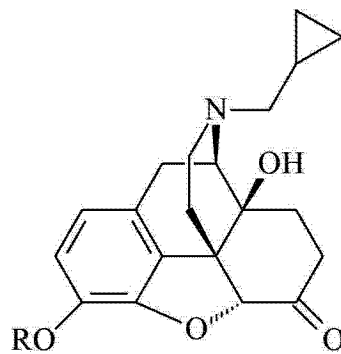
5. 根据权利要求1至4中任一项所述的制备方法,其中,所述步骤(2)的反应温度为 $30\sim 90^\circ\text{C}$,优选为 $40\sim 80^\circ\text{C}$ 。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的制备方法,其中,所述步骤(3)中所述酸性条件为在稀氢溴酸与甲醇的混合液中进行;

优选地,反应温度为 $50\sim 80^\circ\text{C}$,优选为 $60\sim 70^\circ\text{C}$ 。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的制备方法,其中,所述步骤(4)包括:在强碱性载溴阴离子交换树脂柱中进行溴阴离子交换。

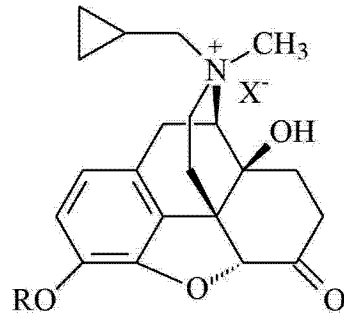
8. 一种纳曲酮衍生物,其结构式如式(II)所示:



(II)

式(II)中, R 为有机硅基团,优选为叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三异丙基硅基或 2-(三甲基硅基)乙氧基甲基,更优选为 2-(三甲基硅基)乙氧基甲基。

9. 一种纳曲酮衍生物,其结构式如式(III)所示:



(III)

式(III)中,R为有机硅基团,优选为叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三异丙基硅基或2-(三甲基硅基)乙氧基甲基,进一步优选为2-(三甲基硅基)乙氧基甲基;

X⁻为阴离子,优选为卤素阴离子或有机阴离子,更优选为卤素阴离子,进一步优选为Br⁻或I⁻。

一种 (R)-N- 溴甲基纳曲酮的制备方法以及纳曲酮衍生物

技术领域

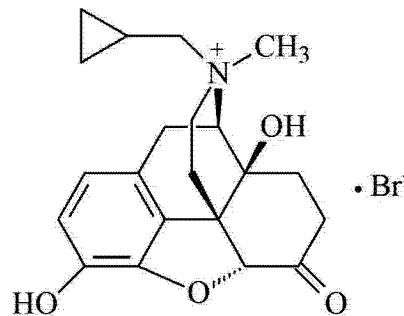
[0001] 本发明涉及一种 (R)-N- 溴甲基纳曲酮的制备方法以及作为该制备方法的中间体的纳曲酮衍生物。

背景技术

[0002] 甲基纳曲酮 (MNTX) 是纯阿片样物质拮抗剂纳曲酮的季胺盐衍生物, MNTX 由于甲基基团的加入, 使其具有比纳曲酮更大的极性和更小的脂溶性。这个特征使得 MNTX 更难通过血脑屏障, 其更多地作用于外周而不是中枢神经, 具有不与阿片样物质对中枢神经体系的镇痛作用相对抗的优点。

[0003] MNTX 是手性分子, 手性中心季胺氮有 R 和 S 两种构型。美国专利 4176186、4719215、4861781、5102887、5972954、6274591、6559158 和 6608075, 中国专利 200480009190.8、200480009191.2、200680008123.3、200680022957.X 等都有描述。R 型异构体 (R)-N- 溴甲基纳曲酮 (代号为 R-MNTX), 其结构如式 (I) 所示:

[0004]



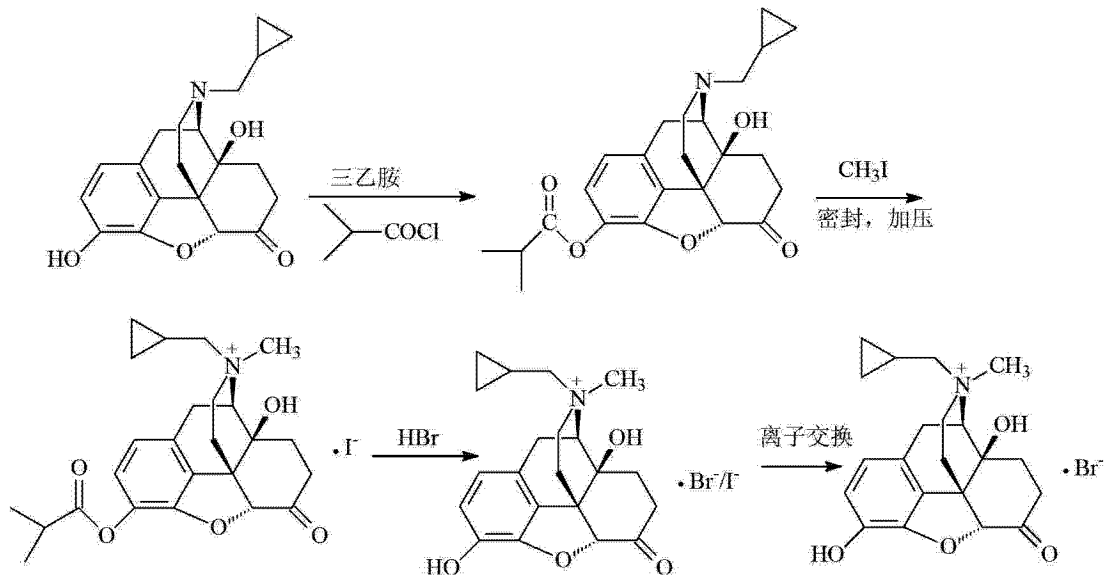
(I)

[0005] R-MNTX 具有降低阿片样物质的副作用而不降低阿片样物质的镇痛作用的特点, 其中所述副作用包括恶心、呕吐、烦躁不安、尿潴留、肠蠕动减慢、便秘、胃蠕动减慢及胃排空的延迟等。此外, R-MNTX 不但可以降低源自阿片样物质镇痛治疗的副作用, 而且能降低由单独内源性阿片样物质所介导的副作用, 包括胃肠蠕动抑制、手术后胃肠功能紊乱、特发性便秘和其他病症。

[0006] WO2004043964A2 公开了以纳曲酮为原料, 在不同的有机碱溶剂中, 与溴甲烷反应。纳曲酮的 17- 位季铵盐化, 得到溴甲基纳曲酮, 即 MNTX。但并未提及反应的手性定向问题。

[0007] 鉴于文献 (Funke, de Graaf, J. Chem. Soc., Perkins Trans. II, 1985. 385), 研究显示吗啡喃生物碱 17-N 甲基化立体选择性生成 R 构型与 3- 位的空间位阻有关。WO2006127899A2 使用异丁酰基保护 3- 位酚羟基, 增加 3- 位的空间位阻, 来定向合成 R-MNTX。其反应过程如下:

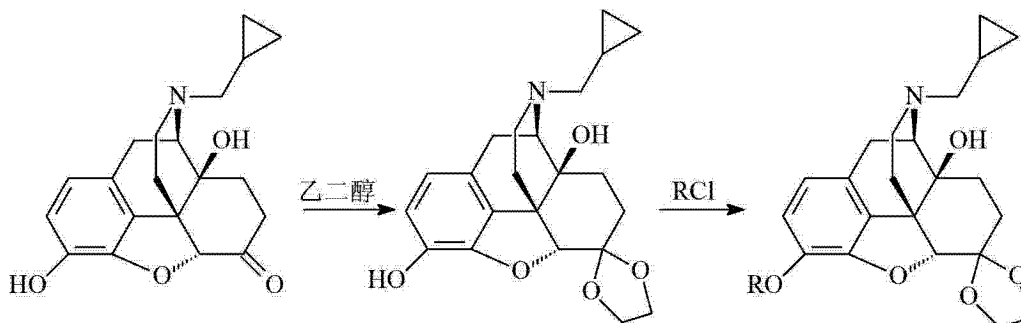
[0008]



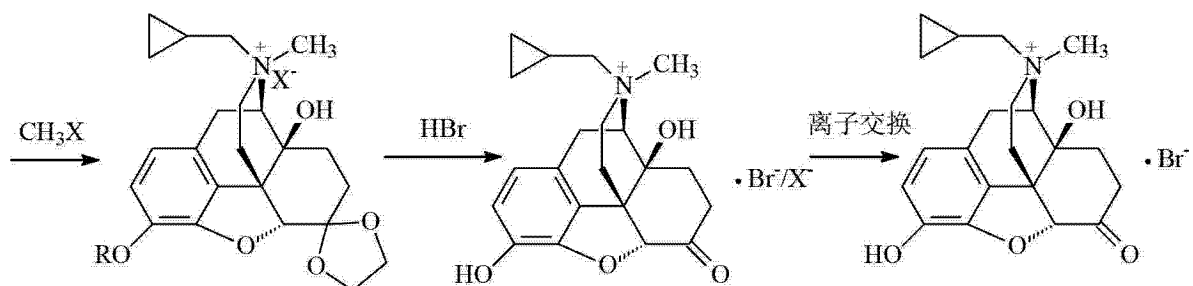
[0009] 该方法使用异丁酰基增加3-位的空间位阻实现了17-位氮甲基化的定向反应。但该路线中异丁酰氯与3-位酚羟基成酯收率不高,只有76.8%,后处理需要柱层析纯化。碘甲烷甲基化时,需要加压、加热条件才能保证其定向率,对设备要求较高,其后处理也需要柱层析纯化。而其定向率也不是很高,最后产物de值低于95%。由于该路线多步均需要柱层析纯化,甲基化操作对反应设备要求高,难以实现大规模工业化生产。

[0010] 中国专利 CN200810069852.0 公开了另一合成路线:

[0011]



[0012]



[0013] 该路线开始用乙二醇保护6-位羰基,再保护3-位酚羟基,之后将17-位氮甲基化。该路线反应收率较高,但未提及其手性定向率问题。

发明内容

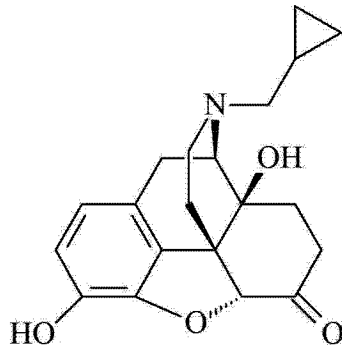
[0014] 因此,本发明的目的是提供一种(R)-N-溴甲基纳曲酮的制备方法以及纳曲酮衍生物。

[0015] 本发明目的是通过以下技术方案实现的。

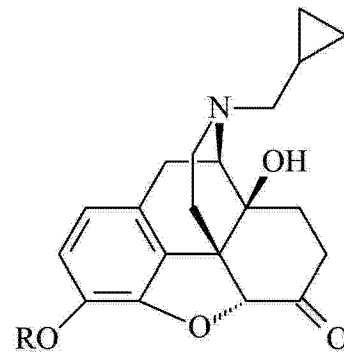
[0016] 本发明提供了一种 (R)-N- 溴甲基纳曲酮的制备方法, 该方法包括以下步骤:

[0017] (1) 在有机碱存在下, 使式 (IV) 所示的纳曲酮与式 R-Hal 所示的化合物进行反应, 得到式 (II) 所示的第一纳曲酮衍生物;

[0018]



(IV)



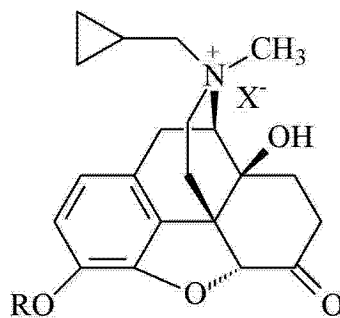
(II)

[0019] 式 (II) 中, R 为有机硅基团, 优选为叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三异丙基硅基或 2-(三甲基硅基)乙氧基甲基, 更优选为 2-(三甲基硅基)乙氧基甲基;

[0020] 所述式 R-Hal 中, R 的定义与式 (II) 中 R 的定义相同, Hal 表示卤素;

[0021] (2) 使所述第一纳曲酮衍生物与 CH_3X 进行反应, 得到式 (III) 所示的第二纳曲酮衍生物;

[0022]



(III)

[0023] 式 (III) 中, X^- 为阴离子, 优选为卤素阴离子或有机阴离子, 更优选为卤素阴离子。合适的卤素阴离子选自 Br^- 、 I^- 、 Cl^- 或 F^- , 优选为 Br^- 或 I^- 。

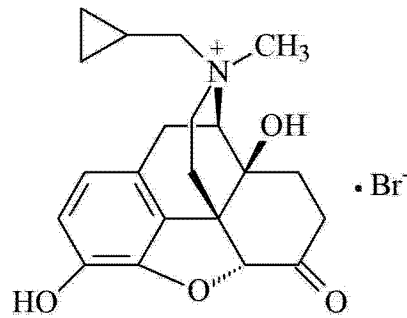
[0024] 所述 CH_3X 为甲基化试剂, 其中 X 的定义与式 (III) 中 X 的定义相同。

[0025] 优选地, 所述 CH_3X 为碘甲烷或溴甲烷。

[0026] (3) 在酸性条件下, 使所述第二纳曲酮衍生物上的基团 R 脱除; 其中,

[0027] 当步骤 (2) 中的 X^- 为 Br^- 时, 第二纳曲酮衍生物上的基团 R 脱除后获得式 (I) 所示的目标产物 (R)-N- 溴甲基纳曲酮;

[0028]



(I)

[0029] 当步骤(2)中的 X^- 是 Br^- 以外的其他阴离子时,该方法还包括步骤(4):第二纳曲酮衍生物上的基团R脱除后进行溴阴离子交换得到式(I)所示的目标产物(R)-N-溴甲基纳曲酮。

[0030] 根据本发明提供的制备方法,步骤(1)中所述有机碱为有机胺试剂。所述有机胺试剂优选为吡啶、二甲氨基吡啶、吡咯、三乙胺和二异丙基乙基胺中的一种或多种。

[0031] 根据本发明提供的制备方法,其中,所述步骤(1)中的反应可以在有机溶剂中进行,合适的有机溶剂包括二氯甲烷和/或苯。此外,还可以直接在过量的有机碱试剂中进行。

[0032] 根据本发明提供的制备方法,其中,所述步骤(1)中由纳曲酮制备第一纳曲酮衍生物在广泛的温度条件下即可反应,合适的反应温度优选为 $0\sim 150^\circ\text{C}$,更优选为 $20\sim 60^\circ\text{C}$ 。

[0033] 根据本发明提供的制备方法,其中,所述步骤(2)中反应可以在溶剂中进行,合适的溶剂为非质子极性溶剂,例如丙酮或N,N-二甲基甲酰胺;也可以直接在过量的甲基化试剂中进行。例如,当甲基化试剂为碘甲烷时,向所述第一纳曲酮衍生物中加入过量的碘甲烷进行反应。

[0034] 根据本发明提供的制备方法,其中,所述步骤(2)的反应在加热条件下进行,反应温度优选为 $30\sim 90^\circ\text{C}$,更优选为 $40\sim 80^\circ\text{C}$ 。

[0035] 根据本发明提供的制备方法,其中,所述步骤(3)中所述酸性条件为在稀氢溴酸与甲醇的混合液中进行。

[0036] 根据本发明提供的制备方法,其中,步骤(3)中反应温度为 $50\sim 80^\circ\text{C}$,更优选为 $60\sim 70^\circ\text{C}$ 。

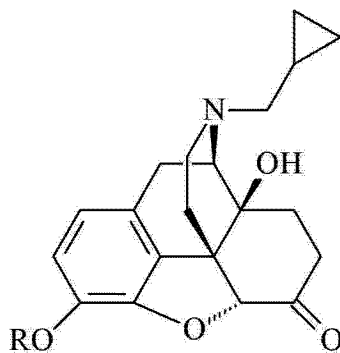
[0037] 根据本发明提供的制备方法,其中,所述步骤(4)包括:在强碱性载溴阴离子交换树脂柱中进行溴阴离子交换。

[0038] 作为优选方案,本发明提供了一种(R)-N-溴甲基纳曲酮的具体制备方法,包括以下步骤:

[0039] (1)在有机碱和二氯甲烷存在下,使式(IV)所示的纳曲酮与 RCI 进行反应,制得式(II)所示的第一纳曲酮衍生物;

[0040] 所述有机碱为二甲氨基吡啶、三乙胺或其混合物;

[0041]



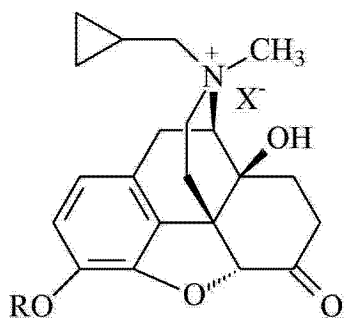
(II)

[0042] 式(II)和RCl中的R为2-(三甲基硅基)乙氧基甲基；

[0043] (2)使所述第一纳曲酮衍生物与过量的 CH_3X 在 $40\sim 80^\circ\text{C}$ 下反应制备式(III)所示的第二纳曲酮衍生物；

[0044] 所述 CH_3X 为碘甲烷或溴甲烷；

[0045]



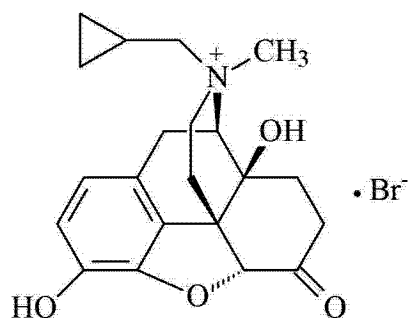
(III)

[0046] 式(III)中 X^- 为相应的 I^- 或 Br^- ；

[0047] (3)在酸性条件下,在 $60\sim 70^\circ\text{C}$ 下,使所述第二纳曲酮衍生物上的基团R脱除；其中,

[0048] 当步骤(2)中 X^- 为 Br^- 时,第二纳曲酮衍生物上的基团R脱除后直接获得式(I)所示的目标产物(R)-N-溴甲基纳曲酮；

[0049]



(I)

[0050] 当步骤(2)中 X^- 是 I^- 时,该方法还包括步骤(4):第二纳曲酮衍生物上的基团R脱除后进行溴阴离子交换得到式(I)所示的目标产物(R)-N-溴甲基纳曲酮。

[0051] 优选地,步骤(1)的反应温度为 $20\sim 60^\circ\text{C}$,更优选为室温。

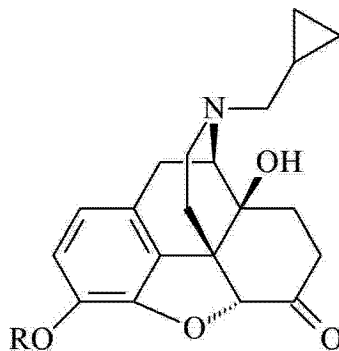
[0052] 优选地,步骤(2)的反应温度为 40~80℃,更优选为 40~45℃。

[0053] 优选地,步骤(3)的反应温度为 60~70℃。

[0054] 本发明还提供了制备 (R)-N- 溴甲基纳曲酮过程中涉及的两种作为中间体化合物的纳曲酮衍生物。具体地,

[0055] 一种纳曲酮衍生物,其结构式如式(II)所示:

[0056]



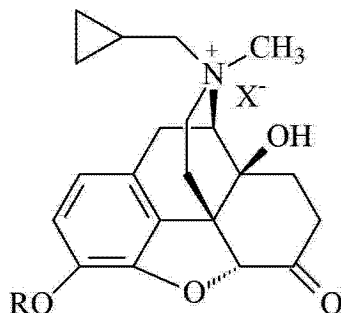
(II)

[0057] 式(II)中,R为有机硅基团,优选为叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三异丙基硅基或 2-(三甲基硅基)乙氧基甲基,更优选为 2-(三甲基硅基)乙氧基甲基。

[0058] 具体地,当 R 为 2-(三甲基硅基)乙氧基甲基时,所述纳曲酮衍生物为 3-[[2-(三甲基硅基)乙氧基甲基]氧基]-4,5 α -环氧-14-羟基-17-环丙基甲基-6-酮吗啡喃。

[0059] 一种甲基纳曲酮衍生物,其结构式如式(III)所示:

[0060]



(III)

[0061] 式(III)中,R为有机硅基团,优选为叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基、三异丙基硅基或 2-(三甲基硅基)乙氧基甲基,进一步优选为 2-(三甲基硅基)乙氧基甲基。

[0062] X⁻为阴离子,优选为卤素阴离子或有机阴离子,更优选为卤素阴离子。合适的卤素阴离子选自 Br⁻、I⁻、Cl⁻ 或 F⁻,优选为 Br⁻ 或 I⁻。

[0063] 具体地,当 R 为 2-(三甲基硅基)乙氧基甲基,X⁻为 I⁻时,所述甲基纳曲酮衍生物为 R-17,17-环丙基甲基,甲基-3-[[2-(三甲基硅基)乙氧基甲基]氧基]-4,5 α -环氧-14-羟基-6-酮吗啡喃碘化物。

[0064] 本发明提供的 (R)-N- 溴甲基纳曲酮的制备方法,在 3-位酚羟基的保护上,选取了空间位阻较大的基团,例如 2-(三甲基硅基)乙氧基甲基、叔丁基二甲基硅基、叔丁基二苯基硅基或三异丙基硅基,定向率高,可达 99.5%;反应特异性的增加,使得产品纯度和收率

有了很大提高,以原料纳曲酮计,本发明制备方法的总收率由 W02006127899A2 方法的不到 40% 提高到 60% 以上,最终产物的 de 值高于 99.8%,从而使该制备方法的后处理纯化过程大为简化,便于实现工业化生产。此外,本发明提供的制备方法免去了对 6- 位羰基的保护,以及脱保护的步骤,步骤少,操作简便,收率高,且反应条件温和,设备要求较低,更加便于实现工业化生产。

附图说明

[0065] 以下,结合附图来详细说明本发明的实施方案,其中:

[0066] 图 1 是本发明所制备的 R-MNTX 的核磁共振氢谱;

[0067] 图 2 是本发明所制备的 R-MNTX 的核磁共振碳谱;

[0068] 图 3 是本发明所制备的 R-MNTX 的高效液相色谱图。

具体实施方式

[0069] 下面结合具体实施方式对本发明进行进一步的详细描述,给出的实施例仅为了阐明本发明,而不是为了限制本发明的范围。

[0070] 本发明产物 R-MNTX 的高效液相色谱条件参考 W02006127899A2 公开的检测 R-MNTX 与 S-MNTX 的方法,使用通梯度高效液相色谱条件。

[0071] 本发明制备样品的 de 值(即,非对应异构体过量百分率)的计算方法为液相色谱图中(R 构型峰面积 -S 构型峰面积)/(R 构型峰面积 +S 构型峰面积)。使用的高效液相色谱仪器检测器为 Warters2487,工作站为 Lablliance。

[0072] 实施例 1:制备第一纳曲酮衍生物

[0073] 本实施例用于说明 3-[[2-(三甲基硅基)乙氧基甲基]氧基]-4,5 α -环氧-14-羟基-17-环丙基甲基-6-酮吗啡喃及其制备方法。

[0074] (1)取 11 克(即 32mmol)纳曲酮(即 17-(环丙基甲基)-4,5 α -环氧-3,14-二羟基-6-氧代吗啡喃)溶于 70 毫升二氯甲烷中,接着依次向溶液中加入 5.6 克(即 34mmol)2-(三甲基硅基)乙氧基甲基氯(简称 SEMCl)、100 毫克二甲氨基吡啶(简称 DMAP)和 7 毫升三乙胺,在室温下搅拌至反应完全;

[0075] (2)将步骤(1)中得到的反应液倾入 100 毫升饱和碳酸氢钠水溶液中,搅拌 5 分钟,静置分层,分出上层的水层,然后用 50 毫升二氯甲烷对水层进行提取;

[0076] (3)合并步骤(2)中的二氯甲烷层,接着用 100 毫升饱和氯化钠水溶液洗,然后用无水硫酸镁干燥,最后减压蒸干溶剂,向残余物中加入无水乙醇进行重结晶,得 14.5 克白色固体,收率为 95.4%。

[0077] 本实施例制得的白色固体的核磁共振氢谱(简称 $^1\text{H-NMR}$)数据如下: δ 0.02 (s, 9H), 0.30 (m, 4H), 0.45 (m, 1H), 0.79 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 6H), 2.80 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 3.40 (t, 2H), 4.79 (s, 1H), 6.02 (s, 2H), 6.33-6.46 (q, 2H), 9.04 (s, 1H)。其中,上述 $^1\text{H-NMR}$ 数据是以氘代二甲基亚砜(简称 DMSO-d_6)为溶剂测得的。

[0078] 该白色固体的质谱数据中,分子离子峰的质荷比(M+H)/Z 为 472.24。

[0079] 该白色固体的核磁共振碳谱(即 $^{13}\text{C-NMR}$)数据如下:0.3, 2.1, 7.5, 16.9, 21.0, 27.5, 28.1, 29.0, 46.2, 48.5, 61.2, 61.4, 66.4, 80.3, 89.2, 98.5, 111.4, 120.5, 129.0,

133. 6, 140. 9, 144. 5, 208. 2。

[0080] 由以上数据可知, 该白色固体为 3-[[2-(三甲基硅基)乙氧基甲基]氧基]-4, 5 α -环氧-14-羟基-17-环丙基甲基-6-酮吗啡喃。

[0081] 实施例 2: 制备第二纳曲酮衍生物

[0082] 本实施例用于说明 R-17, 17-环丙基甲基, 甲基-3-[[2-(三甲基硅基)乙氧基甲基]氧基]-4, 5 α -环氧-14-羟基-6-酮吗啡喃碘化物及其制备方法。

[0083] 向 10 克(即 21. 2mmol) 3-[[2-(三甲基硅基)乙氧基甲基]氧基]-4, 5 α -环氧-14-羟基-17-环丙基甲基-6-酮吗啡喃中加入 20 毫升碘甲烷, 搅拌均匀, 加热至 42 $^{\circ}$ C 反应 16 小时。最后, 减压蒸馏除去过量的碘甲烷(其中, 碘甲烷可回收重复利用), 得 13 克黄色粉末状固体, 收率为 99. 9%。

[0084] 本实施例制得的黄色粉末状固体的核磁共振氢谱(简称 $^1\text{H-NMR}$) 数据如下: δ 0. 02 (s, 9H), 0. 30 (m, 4H), 0. 79 (m, 2H), 0. 84 (m, 1H), 1. 91 (m, 2H), 1. 98 (m, 2H), 2. 22 (m, 2H), 3. 20 (m, 2H), 3. 24 (t, 2H), 3. 30 (m, 3H), 3. 40 (t, 2H), 3. 75 (m, 1H), 4. 79 (s, 1H), 6. 02 (s, 2H), 6. 33~6. 46 (q, 2H), 9. 04 (s, 1H)。其中, 上述 $^1\text{H-NMR}$ 数据是以氘代二甲基亚砜(简称 DMSO- d_6) 为溶剂测得的。

[0085] 该黄色粉末状固体的质谱数据中, 分子离子峰的质荷比 M^+ 为 486. 3。

[0086] 该黄色粉末状固体的核磁共振碳谱(即 $^{13}\text{C-NMR}$) 数据如下: 0. 3, 1. 2, 2. 9, 16. 9, 21. 0, 21. 8, 28. 3, 29. 0, 43. 7, 53. 0, 59. 3, 61. 2, 71. 0, 80. 3, 85. 5, 89. 6, 98. 5, 111. 4, 120. 5, 129. 0, 133. 6, 140. 9, 144. 5, 208. 2。

[0087] 由上述数据可知, 该黄色粉末状固体为 R-17, 17-环丙基甲基, 甲基-3-[[2-(三甲基硅基)乙氧基甲基]氧基]-4, 5 α -环氧-14-羟基-6-酮吗啡喃碘化物。

[0088] 实施例 3

[0089] 本实施例用于说明 R-17, 17-环丙基甲基, 甲基-3-羟基-4, 5 α -环氧-14-羟基-6-酮吗啡喃碘 / 溴化物及其制备方法。

[0090] 向 10 克(即 16. 3mmol) R-17, 17-环丙基甲基, 甲基-3-[[2-(三甲基硅基)乙氧基甲基]氧基]-4, 5 α -环氧-14-羟基-6-酮吗啡喃碘化物中加入 70 毫升甲醇, 搅拌溶解, 通氮气保护。室温下, 滴加 50 毫升的 6% 氢溴酸水溶液, 加完后升温至 60~70 $^{\circ}$ C 搅拌反应 5 小时。减压浓缩反应物, 得 6. 8 克浅黄色固体。

[0091] 实施例 4

[0092] 本实施例用于说明 R-17, 17-环丙基甲基, 甲基-3-羟基-4, 5 α -环氧-14-羟基-6-酮吗啡喃溴化物及其制备方法。

[0093] 向 6. 8 克实施例 3 中得到的 R-17, 17-环丙基甲基, 甲基-3-羟基-4, 5 α -环氧-14-羟基-6-酮吗啡喃碘 / 溴化物的浅黄色固体中加入 40 毫升蒸馏水溶解。将得到的溶液加入过强碱性载溴阴离子交换树脂柱, 用蒸馏水洗脱, 收集约 200 毫升洗脱液。

[0094] 将洗脱液减压浓缩, 接着向残余物加入 20 毫升甲醇, 冷却析晶, 过滤, 得白色结晶。向白色晶体中加入 35 毫升 95% 乙醇进行重结晶, 5. 2 克白色粉末状固体, 实施例 3 与实施例 4 两步合并的收率为 73. 1%。

[0095] 将得到的白色粉末状固体通过核磁共振进行分析, 其结果如图 1 和 2 所示。从图 1 和图 2 中可以看出, 该白色粉末状固体为 R-MNTX 产品。采用高效液相色谱法分析 R-MNTX

产品的纯度。HPLC 谱图如图 3 所示,数据详见表 1。

[0096] 从结果可以看出,HPLC 纯度为 99.91%,产品中几乎检测不到 (R)-N- 溴甲基纳曲酮的 S 构型异构体,而该 HPLC 条件下最小检出限为 0.02%,则其 S 构型异构体的含量低于最小检出限 0.02%,根据 de 值计算方法,样品 de 值应高于 $(99.91\% - 0.02\%) / (99.91\% + 0.02\%) = 99.96\%$,即高于 99.96%。

[0097] 表 1R-MNTX 的 HPLC 数据

[0098]

序号	保留时间	浓度	峰面积	峰分离度	理论塔板数
1	6.913	0.04695	2414	26.23	8197
2	16.518	99.91	5137631	11.57	25256
3	21.339	0.04986	2564	6.69	44540
总计	-	100	5142609	-	-

[0099] 实施例 5:制备第一纳曲酮衍生物

[0100] 本实施例用于说明 3-[[叔丁基二苯基硅基]氧基]-4,5 α -环氧-14-羟基-17-环丙基甲基-6-酮吗啡喃及其制备方法。

[0101] (1)取 20 克(即 58.6mmol)纳曲酮(即 17-(环丙基甲基)-4,5 α -环氧-3,14-二羟基-6-氧代吗啡喃)溶于 100 毫升二氯甲烷中,接着依次向溶液中加入 16.5 克(即 60.0mmol)叔丁基二苯基硅基氯(简称 TBDPSCl)、190 毫克二甲氨基吡啶(简称 DMAP)和 13 毫升三乙胺,在室温下搅拌反应至完全;

[0102] (2)将步骤(1)中得到的反应液倾入 200 毫升饱和碳酸氢钠水溶液中,搅拌 5 分钟,静置分层,分出上层的水层,然后用 100 毫升二氯甲烷对水层进行提取;

[0103] (3)合并步骤(2)中的二氯甲烷层,接着用 200 毫升饱和氯化钠水溶液洗,然后用无水硫酸镁干燥,最后减压蒸干溶剂,向残余物中加入无水乙醇进行重结晶,得 30.8 克白色固体,收率为 90.7%。

[0104] 本实施例制得的白色固体的核磁共振氢谱(简称 $^1\text{H-NMR}$)数据如下:
 δ 0.08~0.30 (m, 4H), 0.45 (m, 1H), 0.98 (s, 9H), 1.75 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.20~2.35 (m, 6H), 2.80 (m, 1H), 3.04 (q, 2H), 3.40 (t, 2H), 4.79 (s, 1H), 6.29~6.31 (m, 2H), 7.36 (m, 6H), 7.54 (m, 4H), 9.22 (s, 1H)。其中,上述 $^1\text{H-NMR}$ 数据是以氘代二甲基亚砜(简称 DMSO-d₆)为溶剂测得的。

[0105] 该白色固体的质谱数据中,分子离子峰的质荷比(M+H)/Z 为 580.3。

[0106] 该白色固体的核磁共振碳谱(即 $^{13}\text{C-NMR}$)数据如下:2.1, 7.5, 14.1, 20.5, 21.0, 27.5, 28.1, 29.0, 46.2, 48.5, 61.2, 61.4, 66.4, 80.3, 89.6, 113.0, 120.9, 128.1, 129.3, 129.8, 133.0, 134.0, 135.8, 139.8, 142.5, 208.2。

[0107] 由以上数据可知,该白色固体为 3-[[叔丁基二苯基硅基]氧基]-4,5 α -环氧-14-羟基-17-环丙基甲基-6-酮吗啡喃。

[0108] 实施例 6:制备第二纳曲酮衍生物

[0109] 本实施例用于说明 R-17, 17-环丙基甲基, 甲基-3-[[叔丁基二苯基硅基]氧基]-4, 5 α -环氧-14-羟基-6-酮吗啡喃碘化物及其制备方法。

[0110] 向 25 克(即 43.1mmol) 3-[[叔丁基二苯基硅基]氧基]-4, 5 α -环氧-14-羟基-17-环丙基甲基-6-酮吗啡喃中加入 40 毫升碘甲烷, 搅拌均匀, 加热至 45 $^{\circ}$ C 反应 18 小时。最后, 减压蒸馏除去过量的碘甲烷(碘甲烷可回收重复利用), 得 29.7 克浅黄色粉末状固体, 收率为 95.4%。

[0111] 本施例制得的黄色粉末状固体的核磁共振氢谱(简称 $^1\text{H-NMR}$) 数据如下: δ 0.08~0.30(m, 4H), 0.84(m, 1H), 0.98(s, 9H), 1.91~2.10(m, 4H), 2.22(m, 2H), 3.20(m, 2H), 3.25(m, 2H), 3.30(m, 3H), 3.75(t, 1H), 4.79(s, 1H), 6.29~6.31(m, 2H), 7.36(m, 6H), 7.54(m, 4H), 9.08(s, 1H)。其中, 上述 $^1\text{H-NMR}$ 数据是以氘代二甲基亚砜(简称 DMSO- d_6) 为溶剂测得的。

[0112] 该黄色粉末状固体的质谱数据中, 分子离子峰的质荷比 M^+ 为 594.3。

[0113] 该黄色粉末状固体的核磁共振碳谱(即 $^{13}\text{C-NMR}$) 数据如下: 1.2, 2.9, 14.1, 20.5, 21.0, 21.8, 28.3, 29.0, 43.7, 53.0, 59.3, 71.0, 80.3, 85.5, 89.6, 113.0, 120.9, 128.1, 129.3, 129.8, 133.0, 134.0, 135.8, 139.8, 142.5, 208.2。

[0114] 由上述数据可知, 该黄色粉末状固体为 R-17, 17-环丙基甲基, 甲基-3-[[叔丁基二苯基硅基]氧基]-4, 5 α -环氧-14-羟基-6-酮吗啡喃碘化物。

[0115] 实施例 7

[0116] 本实施例用于说明 R-17, 17-环丙基甲基, 甲基-3-羟基-4, 5 α -环氧-14-羟基-6-酮吗啡喃碘 / 溴化物及其制备方法。

[0117] 向 25 克(即 34.6mmol) R-17, 17-环丙基甲基, 甲基-3-[[叔丁基二苯基硅基]氧基]-4, 5 α -环氧-14-羟基-6-酮吗啡喃碘化物中加入 150 毫升甲醇, 搅拌溶解, 通氮气保护。室温下, 滴加 100 毫升的 8% 氢溴酸水溶液, 加完后升温至 60~70 $^{\circ}$ C 搅拌反应 5 小时。减压浓缩反应物, 得 17.8 克浅黄色固体。

[0118] 实施例 8

[0119] 本实施例用于说明 R-17, 17-环丙基甲基, 甲基-3-羟基-4, 5 α -环氧-14-羟基-6-酮吗啡喃溴化物及其制备方法。

[0120] 向 17.8 克实施例 7 得到的 R-17, 17-环丙基甲基, 甲基-3-羟基-4, 5 α -环氧-14-羟基-6-酮吗啡喃碘 / 溴化物的浅黄色固体中加入 100 毫升蒸馏水溶解。将得到的溶液加入过强碱性载溴阴离子交换树脂柱, 用蒸馏水洗脱, 收集约 500 毫升洗脱液。

[0121] 将洗脱液减压浓缩, 接着向残余物加入 40 毫升甲醇, 冷却析晶, 过滤, 得白色结晶。向白色晶体中加入 70 毫升 95% 乙醇进行重结晶, 得 10.4 克白色粉末状固体, 实施例 7 与实施例 8 两步合并收率为 68.8%。

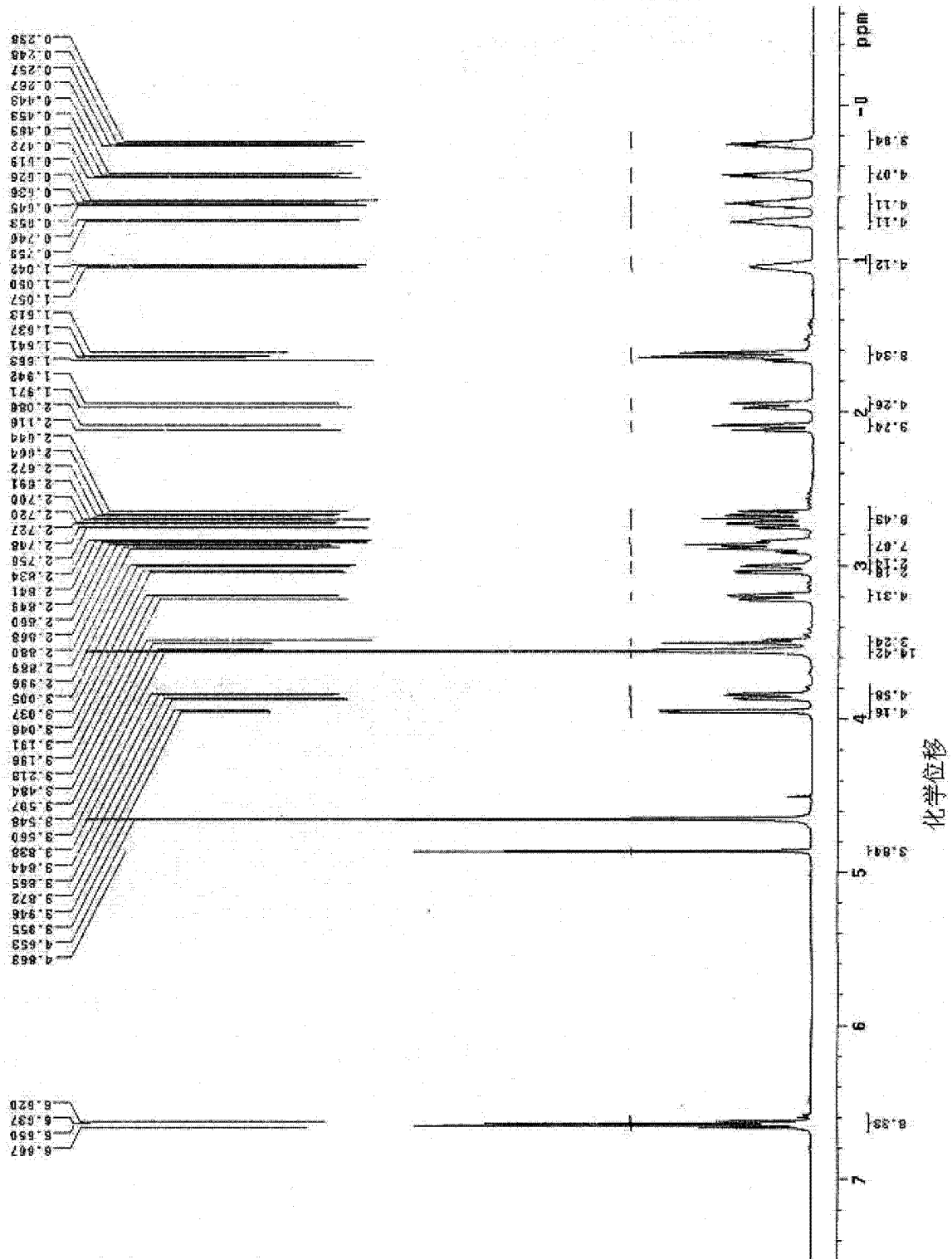


图 1

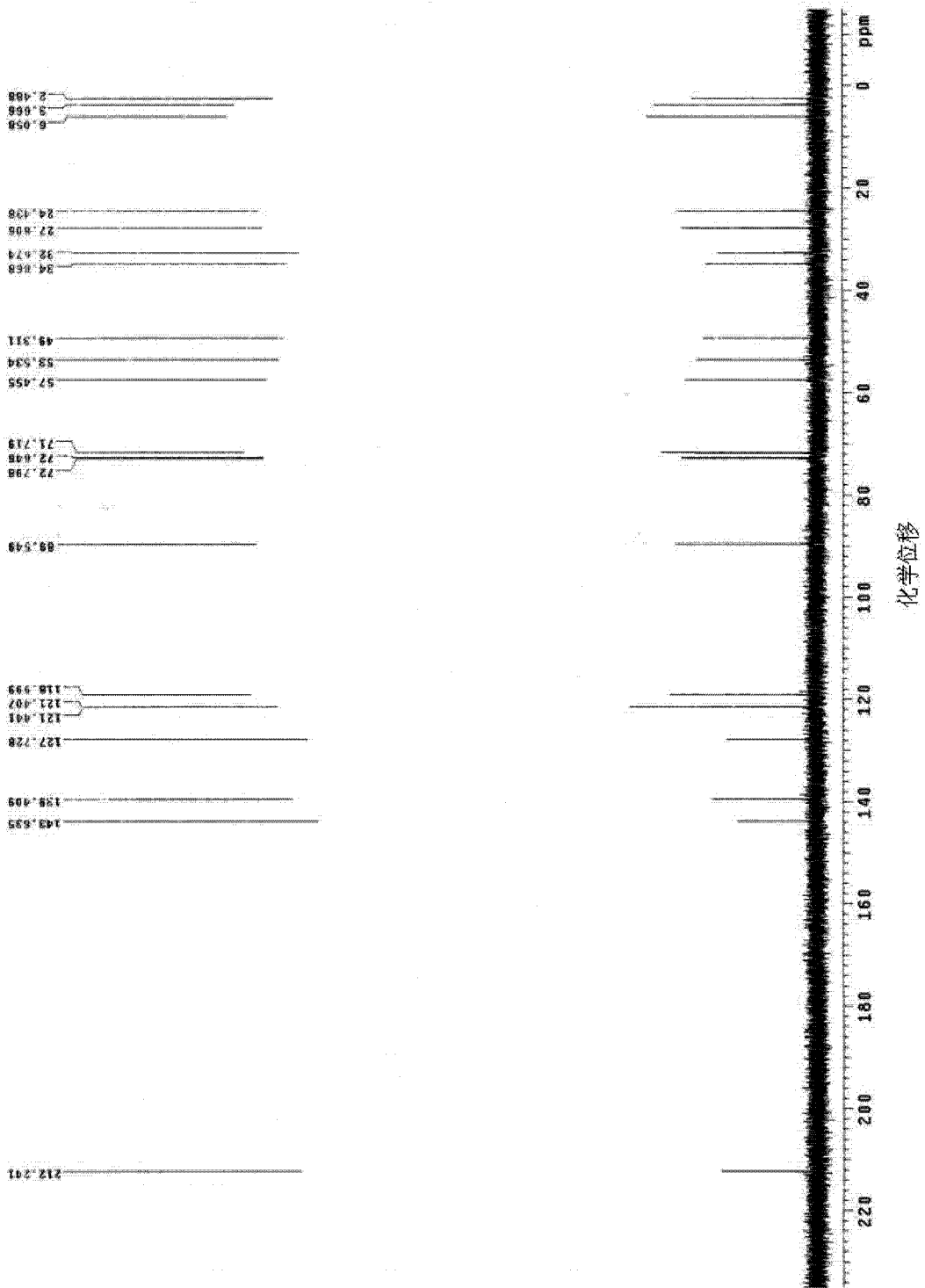


图 2

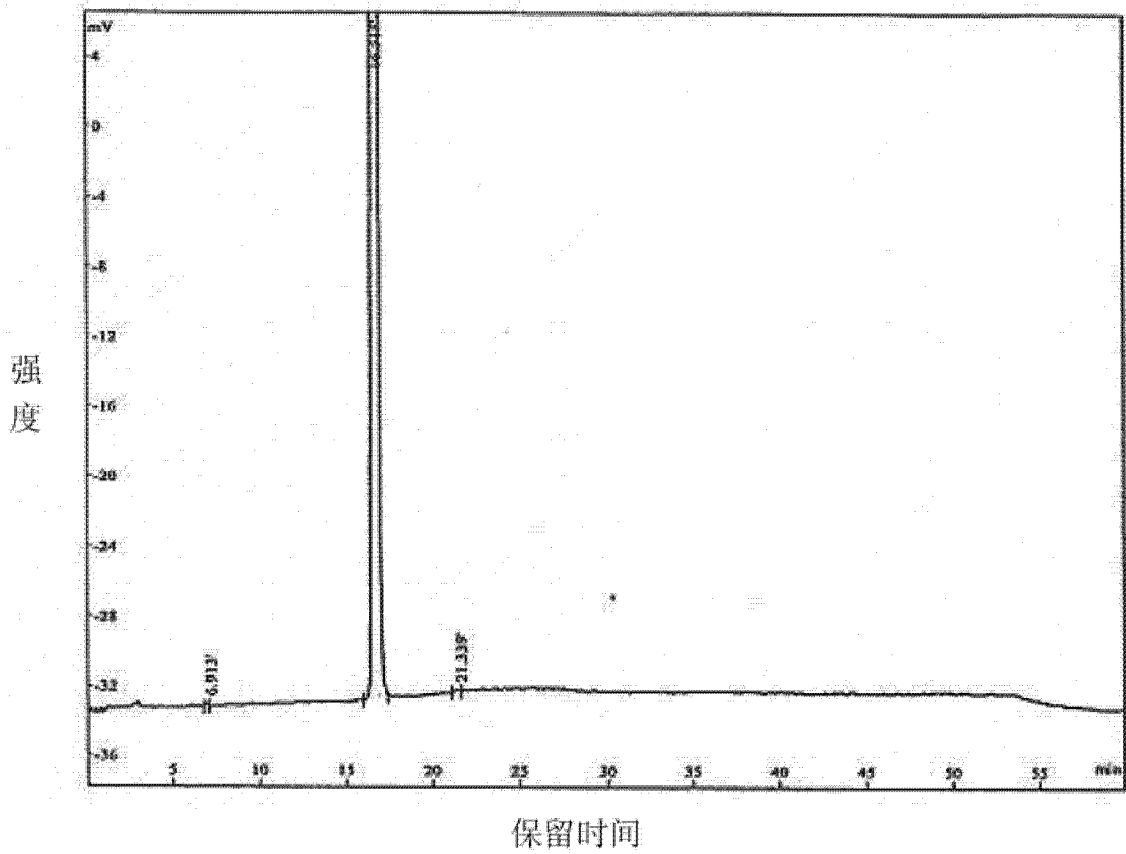


图 3