

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200510105828.4

[51] Int. Cl.

C07D 489/12 (2006.01)

A61K 31/4748 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

[43] 公开日 2007年4月4日

[11] 公开号 CN 1939920A

[22] 申请日 2005.9.29

[21] 申请号 200510105828.4

[71] 申请人 中国人民解放军军事医学科学院毒物  
药物研究所

地址 100850 北京市海淀区太平路 27 号

[72] 发明人 伯仲华 宫泽辉 王竞艳 俞刚  
刘春河 吴波

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商  
标事务所

代理人 顾颂邈

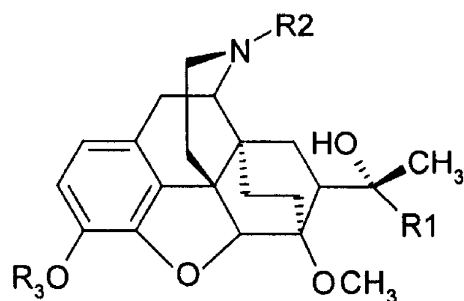
权利要求书 5 页 说明书 16 页

[54] 发明名称

东罂粟碱类化合物及其医药用途

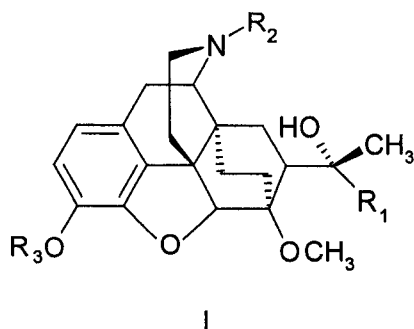
[57] 摘要

本发明涉及东罂粟碱类化合物，其中  $R_1 - R_3$  的定义如权利要求所述，其制备方法，含有它们的药物组合物，以及所述化合物用于制备镇痛药或阿片类药物成瘾的脱瘾药物的用途。



I

## 1. 式 I 化合物或其可药用盐:



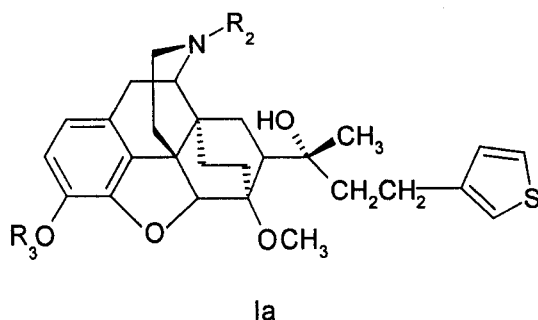
其中,

$R_1$  为 2-(噻吩-3-基)-乙基、1-(噻吩-2-基)-异丙基或 2-(吡啶-2-基)-乙基;

$R_2$  是甲基、环丙甲基、环丁甲基或烯丙基;

$R_3$  为 H。

## 2. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其具有下式 Ia:

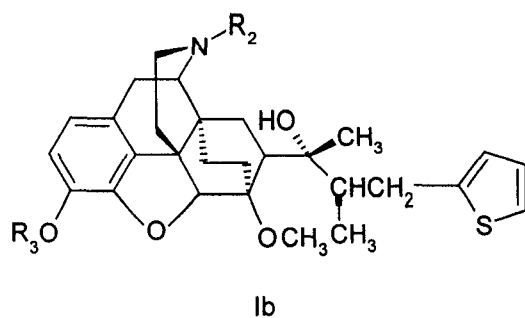


其中,

$R_2$  是甲基、环丙甲基、环丁甲基或烯丙基;

$R_3$  为 H。

## 3. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其具有下式 Ib:

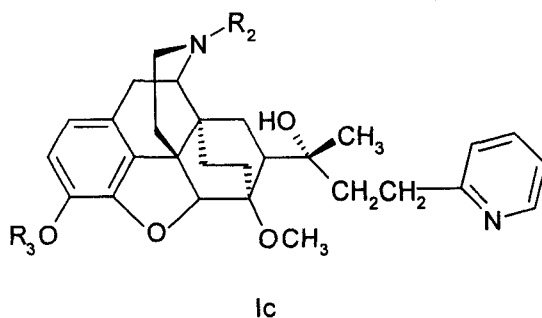


其中，

$R_2$  是甲基、环丙甲基、环丁甲基或烯丙基；

$R_3$  为 H。

4. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐，其具有下式 Ic：



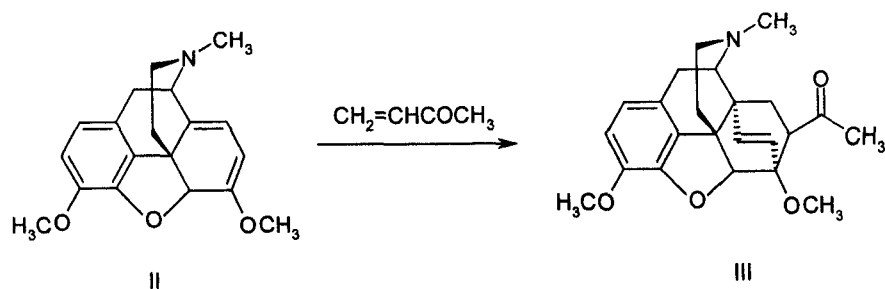
其中，

$R_2$  是甲基、环丙甲基、环丁甲基或烯丙基；

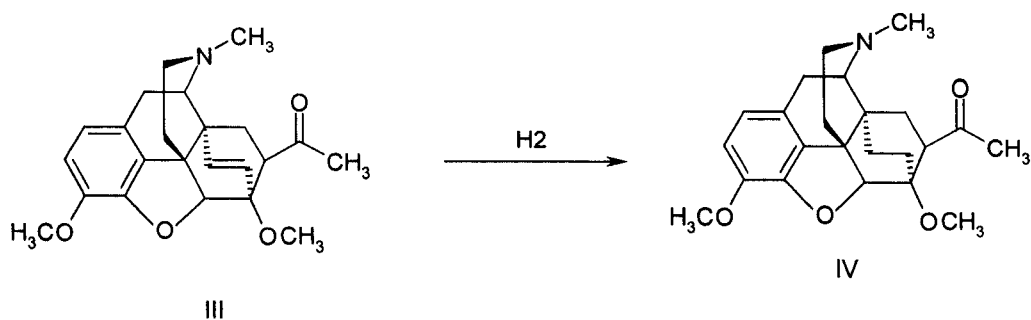
$R_3$  为 H。

5. 制备权利要求 1 - 4 任一项所述的化合物的方法，所述方法包括以下步骤：

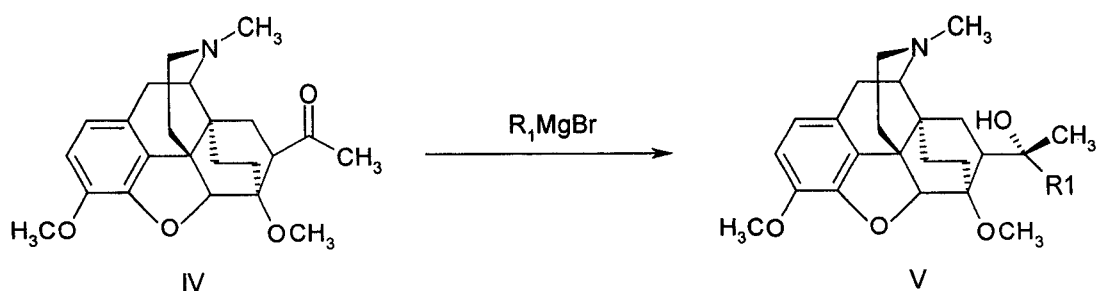
(1) 使式 II 蒂巴因与甲基乙烯基酮进行 Diels-Alder 加成反应得到式 III 化合物；



(2) 式 III 化合物通过催化氢化反应得到式 IV 化合物;

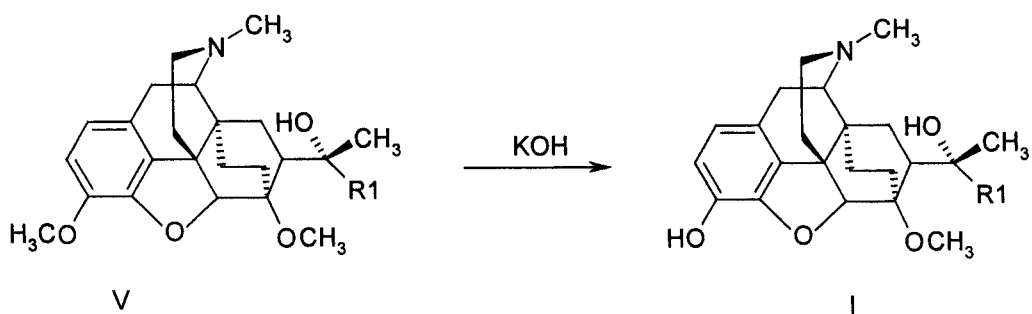


(3) 使式 IV 化合物与通式  $R_1MgBr$  溴化物进行格氏加成反应得到式 V 化合物;



其中  $R_1$  定义同权利要求 1;

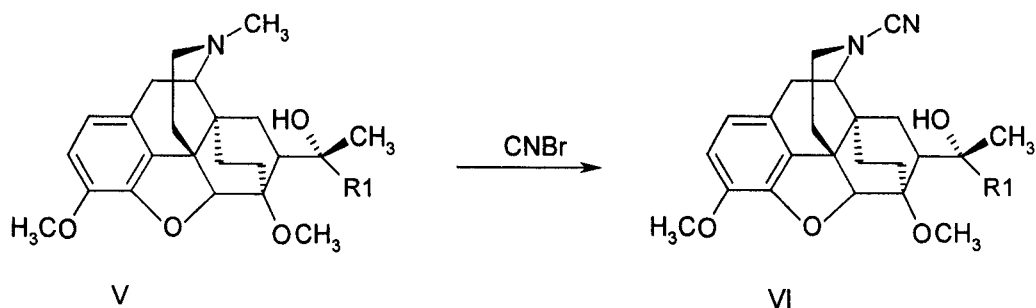
(4) 使式 V 化合物与氢氧化钾反应得到 N-甲基取代的式目标化合物,



其中  $R_1$  定义同权利要求 1;

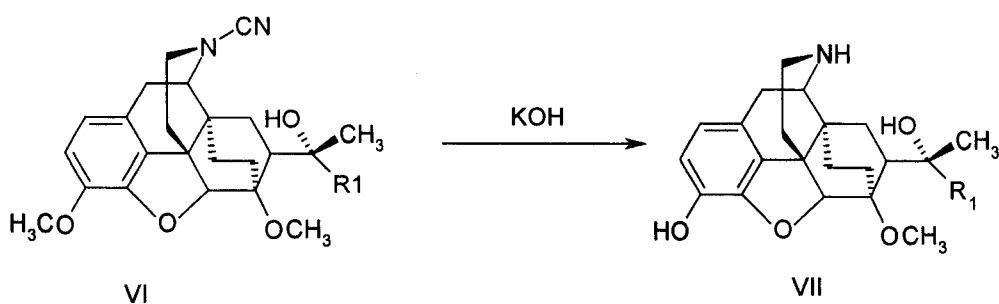
或者,

(4) 使式 V 化合物与溴化腈反应得到 N-氰基取代的式 VI 化合物,



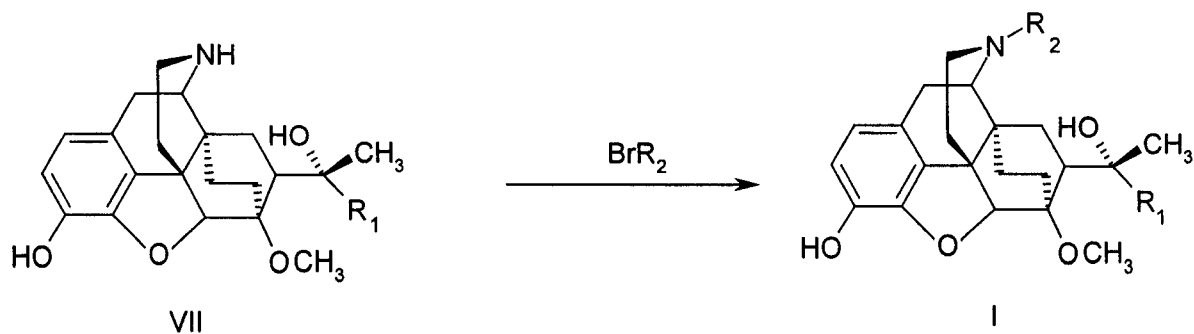
其中  $R_1$  定义同权利要求 1;

(5) 用氢氧化钾水解式 VI 化合物, 得到中间体式 VII 化合物,



其中  $R_1$  定义同权利要求 1;

(6) 式 VII 化合物与通式  $BrR_2$  化合物进行氮上的烷基化反应制得其中  $R_3$  为氢的式 I 化合物:



---

其中  $R_1$  和  $R_2$  的定义同权利要求 1。

6、药物组合物，包括治疗有效剂量的权利要求 1-4 的化合物以及一种或多种可药用载体或赋形剂。

7、权利要求 1-4 的化合物用于制备镇痛药或阿片类药物成瘾的脱瘾药物的用途。

## 东罂粟碱类化合物及其医药用途

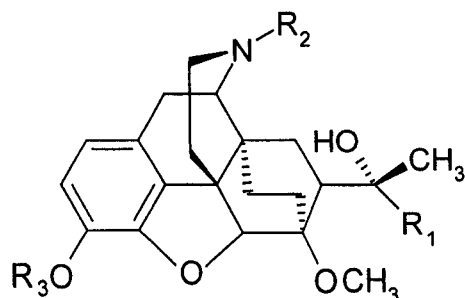
## 技术领域：

本发明涉及东罂粟碱类化合物，其制备方法，含有它们的药物组合物，以及所述化合物用于制备镇痛药或阿片类成瘾的脱瘾药物的用途。

## 背景技术：

镇痛药是临床上最常用的药物品种之一，但是强效镇痛药如吗啡、杜冷丁等具有强大的致依赖潜能，长期使用易引起成瘾和耐受；非麻醉性镇痛药虽然没有依赖潜能，但镇痛作用较弱，不足以解除癌症、外伤和手术等病人的重度疼痛。

例如，英国专利 1136214 公开了下列化合物：



其中，

R<sub>1</sub> 是烷基，苯基或苯烷基；R<sub>2</sub> 是环丙甲基或烯丙基；R<sub>3</sub> 是氢或甲基；这些化合物具有强效中枢镇痛活性或吗啡拮抗剂的活性。其中，丁丙诺啡（R<sub>1</sub> 是叔丁基，R<sub>2</sub> 是环丙甲基，R<sub>3</sub> 是氢）是一个成瘾性较低又具有较强镇痛活性的镇痛药，其临床效价为吗啡的 25-30 倍，临床已广泛用于镇痛和戒毒。但是，丁丙诺啡镇痛效能不高，只有 40%；并且口服生物利用率不高，必须注射或舌下含服。

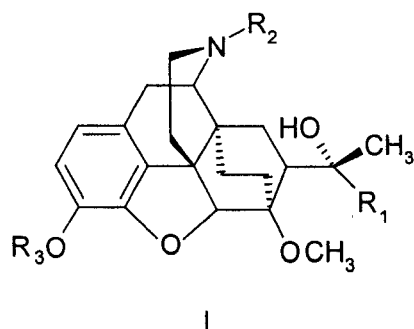
之后，美国专利 3931189 公开了上式中 R<sub>2</sub> 为芳香杂环烷基取代的类似物，中国专利 CN1168377A 公开了上式中 R<sub>1</sub> 是环丁基或环丙基取

代的类似物，中国专利 CN1408714 公开了上式中  $R_1$  是 2-(噻吩-2-基)-乙基取代的类似物。但是，临床上仍需要提供高效且安全的镇痛药物。

### 发明内容：

本发明的目的是提供镇痛效能强、口服生物利用度高且躯体依赖潜能小的东罂粟碱类化合物。发明人经过研究发现，如下式 I 所述的东罂粟碱类化合物可用于制备镇痛药物以及阿片类成瘾的脱瘾药物。

因此，本发明的第一个方面提供了式 I 所示的东罂粟碱类化合物及其可药用盐：



其中，

$R_1$  为 2-(噻吩-3-基)-乙基、1-(噻吩-2-基)-异丙基或 2-(吡啶-2-基)-乙基；

$R_2$  是甲基、环丙甲基、环丁甲基或烯丙基；

$R_3$  为 H。

本发明的第二个方面涉及制备上述式 I 化合物或其可药用盐的方法，该方法包括以蒂巴因为起始原料，依次经历与甲基乙烯基酮的 Diels-Alder 加成反应、氢化反应、格氏化反应后，再分别与溴化腈及氢氧化钾反应，最后，通过与溴代烷反应，得到式 I 目标化合物。

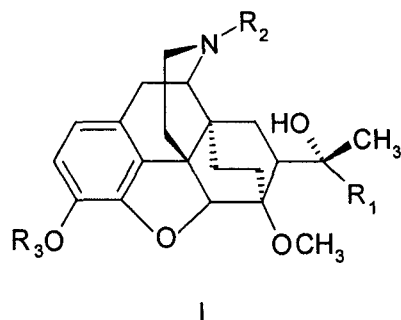
本发明的第三个方面涉及药物组合物，其包括至少一种式 I 化合物或其可药用盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂。

本发明的第四个方面涉及式 I 化合物或其可药用盐用于制备镇痛药或阿片类药物成瘾的脱瘾药物的用途。

本发明的第五个方面涉及镇痛或戒断阿片类药物成瘾的方法，所

述方法包括给予有此需要的患者治疗有效量的至少一种式 I 化合物或其可药用盐。

在本发明的一个实施方案中，本发明涉及式 I 化合物或其可药用盐：



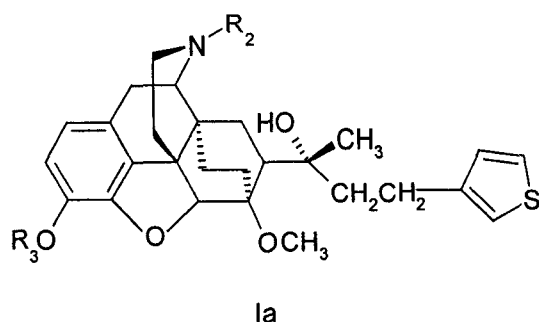
其中，

R<sub>1</sub> 为 2-(噻吩-3-基)-乙基、1-(噻吩-2-基)-异丙基或 2-(吡啶-2-基)-乙基；

R<sub>2</sub> 是甲基、环丙甲基、环丁甲基或烯丙基；

R<sub>3</sub> 为 H。

在本发明的一个优选实施方案中，本发明涉及式 Ia 化合物或其可药用盐：



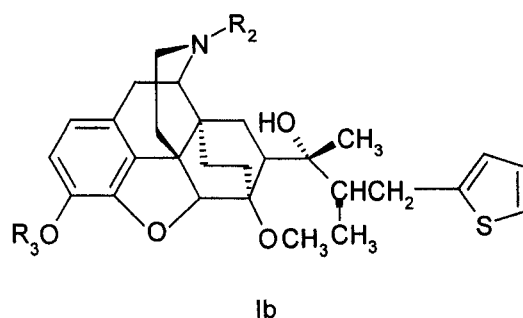
其中，

R<sub>2</sub> 是甲基、环丙甲基、环丁甲基或烯丙基；

R<sub>3</sub> 为 H。

在本发明的另一个优选实施方案中，本发明涉及式 Ib 化合物或其

可药用盐:

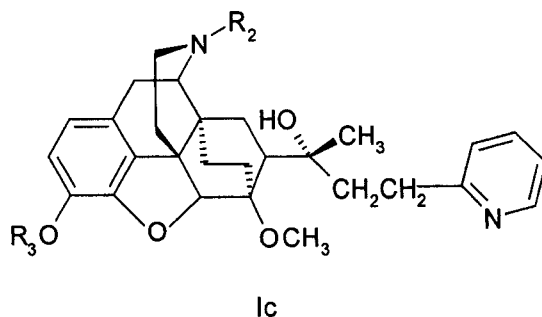


其中,

$R_2$  是甲基、环丙甲基、环丁甲基或烯丙基;

$R_3$  为 H。

在本发明的另一个优选实施方案中,本发明涉及式 Ic 化合物或其可药用盐:

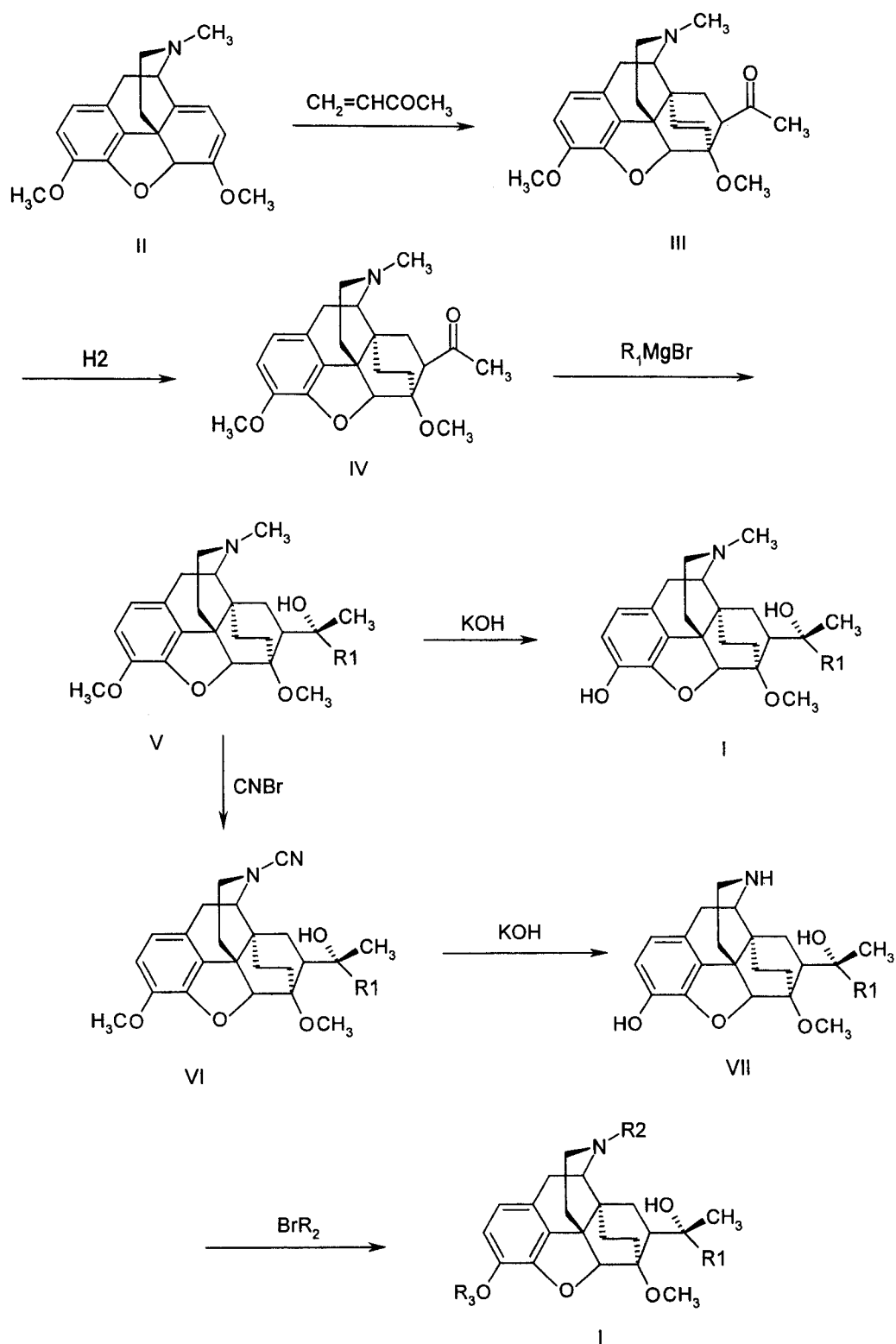


其中,

$R_2$  是甲基、环丙甲基、环丁甲基或烯丙基;

$R_3$  为 H。

本发明的式 I 化合物可通过以下合成路线来制备:



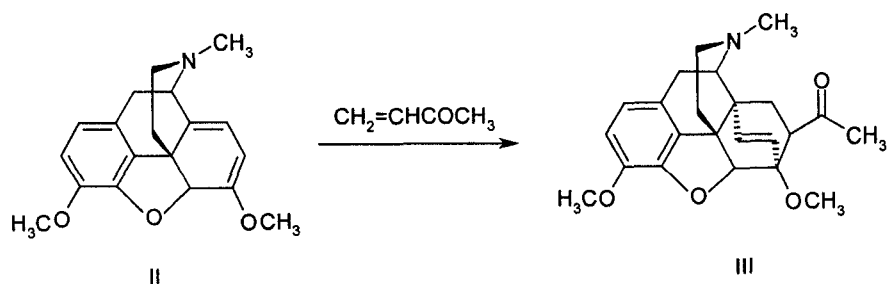
具体而言,以式II蒂巴因为起始原料,与甲基乙烯基酮加热回流反应得到式III化合物;化合物III在乙醇溶液中,在 $40\text{-}50\text{ kg/cm}^2$ 的氢气压下,于 $50\text{-}60^\circ\text{C}$ 用钨碳催化氢化得到式IV化合物;式IV化合物与通式 $\text{R}_1\text{MgBr}$ 的格氏试剂在乙醚和苯混合溶剂中反应得到式V化合物;式

V化合物与氢氧化钾在一缩二乙二醇中反应得到N上为甲基取代的式I目标化合物，式I化合物与氯化氢乙醚溶液成盐，得到目标化合物的盐酸盐；或者，式V化合物与溴化脒在氯仿中回流反应得式VI化合物；式VI化合物与氢氧化钾在一缩二乙二醇中反应得到式VII化合物；最后，式VII化合物通过与式 $\text{BrR}_2$ 的溴代烷在乙醇中反应，得到N上为相应烷基取代的式I目标化合物。

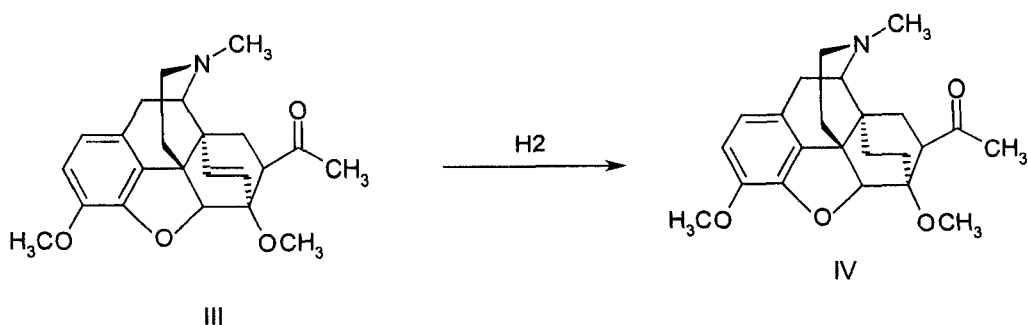
上述反应路线中用到的起始原料蒂巴因购自青海制药厂，其余试剂均可商购。

因此，本发明式I化合物的合成包括以下步骤：

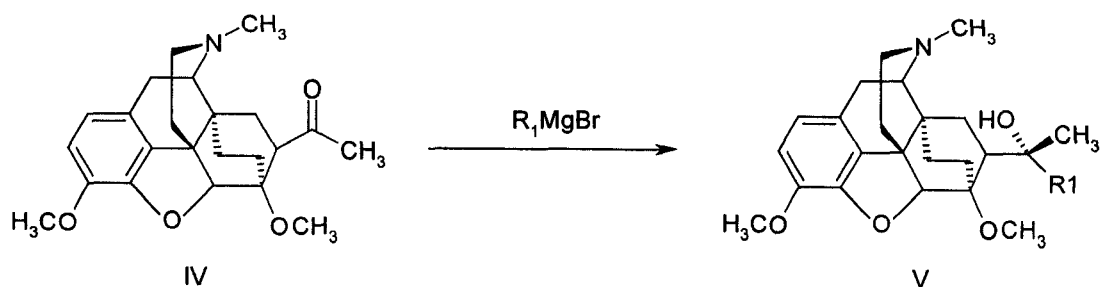
(1) 使式II蒂巴因与甲基乙烯基酮进行Diels-Alder加成反应得到式III化合物；



(2) 式III化合物通过催化氢化反应得到式IV化合物；

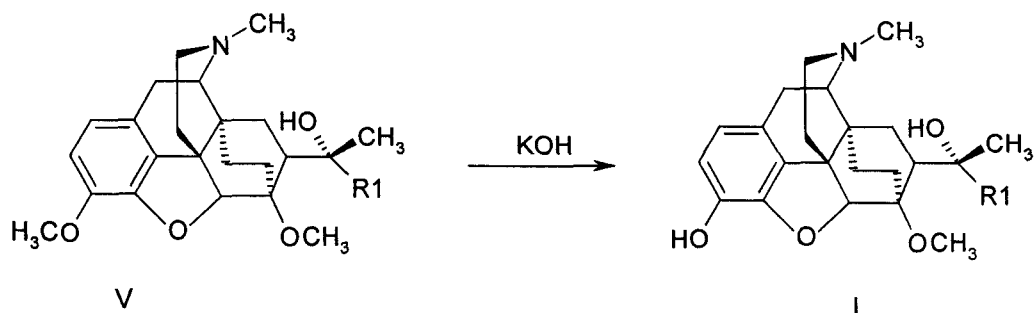


(3) 使式IV化合物与通式 $\text{R}_1\text{MgBr}$ 溴化物进行格氏加成反应得到式V化合物；



其中  $R_1$  定义同权利要求 1;

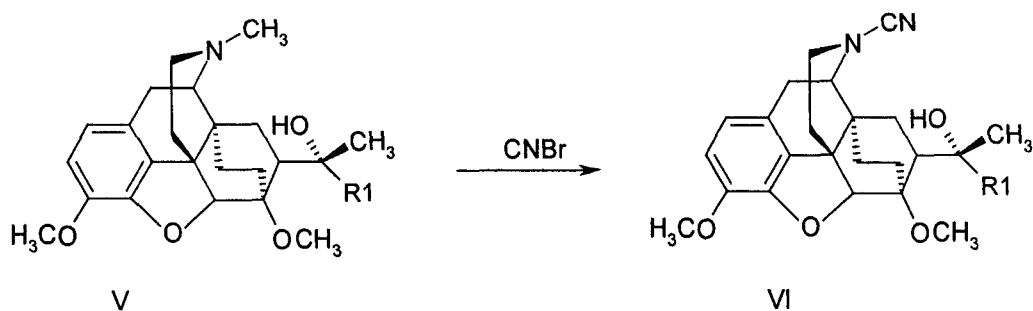
(4) 使式 V 化合物与氢氧化钾反应可以得 N-甲基取代的式 I 目标化合物,



其中  $R_1$  定义同权利要求 1;

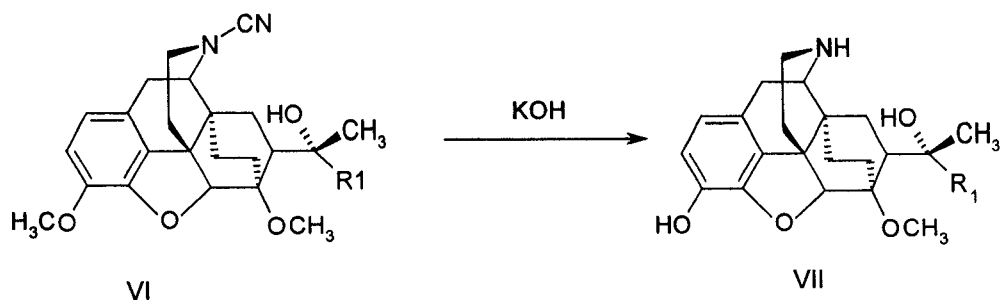
或者,

(4) 使式 V 化合物与溴化腈反应得 N-氰基取代的式 VI 化合物,



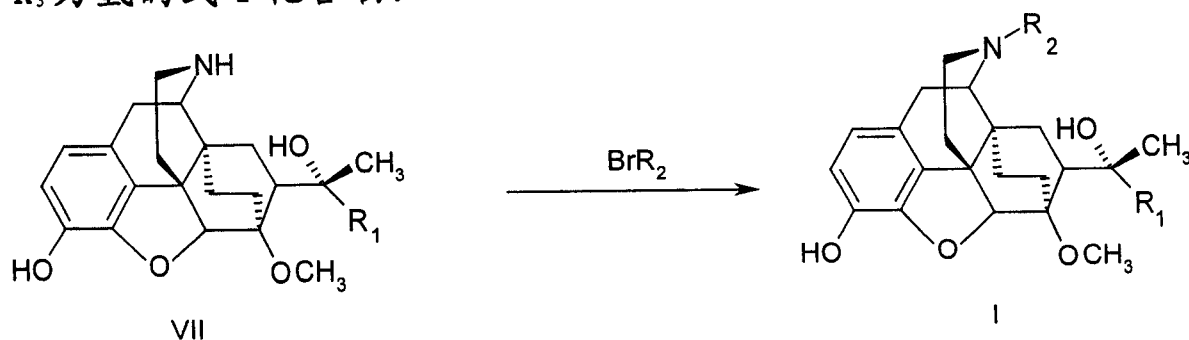
其中  $R_1$  定义同权利要求 1;

(5) 用氢氧化钾水解式 VI 化合物, 得到中间体式 VII 化合物,



其中  $R_1$  定义同权利要求 1;

(6) 使式 VII 化合物与通式  $BrR_2$  化合物进行氮上的烷基化反应制得其中  $R_3$  为氢的式 I 化合物:



其中  $R_1$  和  $R_2$  的定义同权利要求 1。

本发明中的术语“可药用盐”可以是药用无机或有机盐。本发明式 I 中具有碱性基团的化合物可以与无机酸形成药用盐,例如硫酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐;也可与有机酸形成药用盐,例如乙酸盐、草酸盐、柠檬酸盐、葡萄糖酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、对甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、乳酸盐、马来酸盐等。本发明式 I 中具有酸性基团的化合物可以与碱金属或碱土金属形成药用盐,优选但不限于钠盐、钾盐、镁盐或钙盐。

本发明化合物或其可药用盐可以形成溶剂化物,例如水合物、醇合物等。上述化合物还可以是前药或可在体内代谢代谢后释放出所述活性成分的形式。选择和制备适当的前药衍生物是本领域技术人员公知技术。

如上所述, 本发明化合物可用于制备镇痛药或阿片类药物成瘾的脱瘾药物。

另外, 申请人还发现, 其中  $R_3$  为甲基的本发明式 I 化合物也具有相当的如本发明所述的生物活性。

本发明化合物或其可药用盐可以单独或以药物组合物的形式给药。本发明化合物或其可药用盐还可以与其他本发明化合物联合给药, 和/或以与其它已知镇痛或戒毒药物或与疼痛或阿片类成瘾药物的脱瘾治疗剂联合的形式给药。

本发明药物组合物可根据给药途径配成各种适宜的剂型。使用一种或多种生理学上可接受的载体, 包含赋形剂和助剂, 它们有利于将活性化合物加工成可以在药学上使用的制剂。适当的制剂形式取决于所选择的给药途径, 可以按照本领域熟知的常识进行制造。

给药途径可以是口服、非肠道或局部给药, 优选口服和注射形式给药。可以口服的药物制剂包括胶囊剂和片剂等。病人吞咽有困难时, 也可以采用舌下片或者其他非吞咽的方式给药。本发明化合物也可以配制用于肠胃外给药或者透皮给药或者经粘膜给药。或者采用栓剂或者埋植剂的方式给药。本领域技术人员可以理解, 本发明化合物可以采用合适的药物释放系统 (DDS) 以得到更有利的效果。

另外需要指出, 本发明化合物使用剂量和使用方法取决于诸多因素, 包括患者的年龄、体重、性别、自然健康状况、营养状况、化合物的活性强度、服用时间、代谢速率、病症的严重程度以及诊治医师的主观判断。优选的使用剂量介于 0.01 ~ 100 mg/kg 体重/天。

## 具体实施方式

下面的实施例用来说明本发明, 但对本发明不构成任何限制。

实施例 1.  $7\alpha$ -[1-羟基-1-甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6, 14-内乙撑桥四氢化东罂粟碱 (Ia-1) 的制备

1.1  $7\alpha$ -乙烯基-6, 14-乙烯桥四氢蒂巴因 (式 III 化合物) 的制备

将 100 g 蒂巴因 (式 II 化合物) 和 180 ml 甲基乙烯酮投入反应瓶中, 加热回流 1 小时, 减压蒸除剩余的甲基乙烯酮, 加入 120 ml 甲醇, 加热溶解, 冷却, 滤集固体, 用甲醇洗涤两次, 干燥, 得到 112 g 标题化合物 (式 III 化合物), 熔点 118-120°C。

### 1.2 7 $\alpha$ -乙酰基-6, 14-乙基桥四氢蒂巴因 (式 IV 化合物) 的制备

将 40 g 实施例 1.1 得到的式 III 化合物, 8 g 10% 的钨碳和 400 ml 无水乙醇置于氢化釜中, 通入氢气 40-50 kg/cm<sup>2</sup>, 于 50-60°C 进行氢化 8-12 小时, 反应完毕, 滤除催化剂, 减压浓缩, 冷却, 滤集固体, 无水乙醇洗涤两次, 干燥, 得到 31 g 固体标题化合物, 熔点 135-137°C。

### 1.3 7 $\alpha$ -[1-羟基-1-甲基-3-(噻吩-2-基)-丙基]-6, 14-乙基桥四氢蒂巴因 (式 V 化合物) 的制备

取 1.3g 3-(2-溴-乙基)-噻吩溶于 13ml 无水乙醚和 8ml 无水苯中, 缓缓滴加到放有 0.5g 镁屑的 8ml 无水乙醚溶液中, 制得格氏试剂。向格氏试剂中滴加 1.2g 式 IV 化合物的 10ml 乙醚-苯 (1:1) 的溶液, 搅拌回流 6 小时; 反应完毕于冰浴冷却下, 滴加 15ml 饱和氯化铵溶液。过滤固形物后, 分出有机层, 水层以乙醚提取 (25ml $\times$ 4), 合并有机相后以水洗至中性, 无水硫酸镁干燥, 蒸除溶剂, 得 1.5g 淡黄色固体标题化合物。不经分离直接进行下一步反应。

### 1.4 7 $\alpha$ -[1-羟基-1-甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6, 14-内乙撑桥四氢东罂粟碱 (Ia-1) 的制备

取 3.6g 固体氢氧化钾, 加入 23ml 一缩二乙二醇, 在 N<sub>2</sub> 气流保护下于 210°C 蒸除低沸物并保持温度恒定, 加入上述制备得到的式 V 化合物 (1.5g, 3.0mmol), 反应 1.5hr, 反应毕, 将此反应混合物倒入 40g 冰中, 剧烈搅拌下加入固体氯化铵至 pH8-9, 以二氯甲烷提取水溶液 (60ml $\times$ 4), 无水硫酸钠干燥, 蒸除溶剂后残余物质用柱层析分离: 200-300 目硅胶装柱, 常压下以石油醚: 二氯甲烷: 甲醇为洗脱剂,

分出 Rf 值为 0.46 的组份, 蒸除溶剂后以甲醇重结晶, 得 1.2g 标题化合物, 其为类白色晶体, 熔点 176-178°C。<sup>1</sup>H-NMR ( $\delta$ ppm): 8.97 (s, 1H); 7.44-7.00 (m, 3H); 6.58-6.45 (dd, 2H); 4.62 (s, 1H); 4.33 (s, 1H); 3.44 (s, 3H)。

### 1.5 7 $\alpha$ -[1-羟基-1-甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6,14-内乙撑桥四氢化东罂粟碱盐酸盐 (Ia-1·HCl) 的制备

取 1.0g 步骤 1.4 制得的化合物溶解在尽可能少的热的无水乙醇中; 向此溶液中滴加无水乙醚-盐酸溶液至 pH3-4, 加入少量乙醚, 静置后析出晶体, 过滤并以少量无水乙醚洗涤, 得 0.78g 标题化合物, 熔点 >250°C。元素分析 (C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S·HCl): 计算值: C 64.86%, H 6.96%, N 2.70%; 实验值: C 64.40%, H 7.08%, N 2.78%。

### 实施例 2. N-烯丙基-7 $\alpha$ -[1-羟基-1-甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6,14-内乙撑桥四氢去甲东罂粟碱 (Ia-2) 的制备

#### 2.1 N-氰基-7 $\alpha$ -[1-羟基-1-甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6,14-乙基桥四氢去甲蒂巴因的制备

取溴化氰 17.5g 溶于 125ml 氯仿中, 加入 50.0g 溶于 275ml 氯仿的式 V 化合物溶液, 回流反应 12hr, 反应完毕蒸除溶剂, 以少量无水乙醇处理, 得白色粉末 48.0g, 熔点 198-200°C。元素分析 (C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S): 计算值: C68.75%, H6.76%, N 5.53%; 实验值: C68.84%, H 6.60%, N 5.49%。

#### 2.2 7 $\alpha$ -[1-羟基-1-甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6,14-内桥亚乙基四氢去甲东罂粟碱盐酸盐的制备

取 4 g 实施例 2.1 制备得到的化合物, 10g 氢氧化钾和 50g 缩二甘醇, 在氮气流下, 于 190-200°C 加热 1 小时, 倾入冰水中。加入饱和氯化铵水溶液中和至 pH 8-9, 滤集固体, 干燥, 用甲醇重结晶, 再以盐酸乙醚成盐, 得 3.1 克标题化合物, 熔点 > 200°C。元素分析

( $C_{27}N_3NO_4S \cdot HCl \cdot H_2O$ ): 计算值: C 62.18%, H 6.91%, N 2.69%; 实验值: C 62.25%, H 6.74%, N 2.39%。

### 2.3 N-烯丙基-7 $\alpha$ -[1-羟基-1-甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6,14-内乙撑桥四氢化去甲东罂粟碱 (Ia-2) 的制备

取 1.0g 实施例 2.2 制备得到的化合物溶于 300 ml 无水乙醇之中, 加入 0.7g 烯丙基溴, 2g 碳酸氢钠, 碘化钠少许, 在氮气流下搅拌并缓慢升温至 78 $^{\circ}C$  反应 18hr, 反应完成后滤除固形物, 滤液减压蒸除溶剂至干, 将残留物用硅胶柱层析分离, 以石油醚:二氯甲烷:甲醇 (6:3:1) 洗脱, 收集所需组分, 蒸除溶剂后以甲醇重结晶, 得 0.40g 标题化合物, 其为类白色晶体, 熔点 202-204 $^{\circ}C$ 。 $^1H$ -NMR ( $\delta$ ppm): 9.28 (s, 1H), 7.44-7.04 (m, 3H), 6.69-6.56 (dd, 2H), 5.96-5.94 (m, 1H), 4.58-4.54 (d, 2H), 5.60-5.26 (m, 2H)。

### 2.4 N-烯丙基-7 $\alpha$ -[1-羟基-1-甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6,14-内乙撑桥四氢化去甲东罂粟碱盐酸盐 (Ia-2 $\cdot HCl$ ) 的制备

按实施例 1.5 的方法, 制得标题化合物, 熔点 >250 $^{\circ}C$ 。

### 实施例 3. N-环丙甲基-7 $\alpha$ -[1-羟基-1-甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6,14-内乙撑桥四氢化去甲东罂粟碱 (Ia-3) 的制备

按实施例 2.3 的方法, 以环丙甲基溴代替烯丙基溴, 制得标题化合物, 熔点 178-180 $^{\circ}C$ 。 $^1H$ -NMR ( $\delta$ ppm): 9.05 (s, 1H); 7.42-7.04 (m, 3H); 6.71-6.53 (dd, 2H); 4.54 (s, 1H); 4.32 (s, 1H); 3.43 (s, 3H); 1.44 (s, 3H)。

按实施例 1.5 的方法, 制得上述标题化合物的盐酸盐 Ia-3 $\cdot HCl$ 。熔点 276-278 $^{\circ}C$ 。元素分析 ( $C_{31}H_{39}NO_4S \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ ): 计算值: C 65.72%, H 7.24%, N 2.47%; 实验值: C 65.35%, H 7.20%, N 2.32%。

实施例 4: N-环丁甲基-7 $\alpha$ -[1-羟基-1-甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6,14-内乙撑桥四氢化去甲东罂粟碱(Ia-4)的制备

按实施例 2.3 的方法,以环丁甲基溴代替烯丙基溴,制得标题化合物,熔点 176-178 $^{\circ}$ C。 $^1$ H-NMR( $\delta$ ppm): 8.97(s, 1H); 7.44-6.97(m, 3H); 6.55-6.43(dd, 2H); 4.59(s, 1H); 4.32(s, 1H); 3.31(s, 3H)。

按实施例 1.5 的方法,制得上述标题化合物的盐酸盐 Ia-4 $\cdot$ HCl。熔点 >250 $^{\circ}$ C。

实施例 5. 7 $\alpha$ -[1-羟基-1,2-二甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6,14-内乙撑桥四氢化东罂粟碱(Ib-1)的制备

5.1 7 $\alpha$ -[1-羟基-1,2-二甲基-3-(噻吩-2-基)-丙基]-6,14-乙基桥四氢蒂巴因的制备

参照实施例 1.3 的方法,以 3-(2-溴-丙基)-噻吩代替 3-(2-溴-乙基)-噻吩,制得标题化合物。不经分离直接进行下一步反应。

5.2 7 $\alpha$ -[1-羟基-1,2-二甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6,14-内乙撑桥四氢化东罂粟碱(Ib-1)的制备

参照实施例 1.4 的方法,以实施例 5.1 制得的产物代替实施例 1.3 制得的产物,得到标题化合物,熔点 250-253 $^{\circ}$ C。 $^1$ H-NMR( $\delta$ ppm): 7.19-6.90(m, 3H); 6.75-6.65(dd, 2H); 4.53(s, 1H); 3.57(s, 1H); 3.61(s, 3H)。

按实施例 1.5 的方法,制得上述标题化合物的盐酸盐 Ib-1 $\cdot$ HCl,熔点 >250 $^{\circ}$ C。元素分析 C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>0.5</sub>S $\cdot$ HCl: 计算值: C 65.47%, H 7.15%, N 2.63%; 实验值: C 65.58%, H 7.31%, N 2.77%。

实施例 6. N-烯丙基-7 $\alpha$ -[1-羟基-1,2-二甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6,14-内乙撑桥四氢化去甲东罂粟碱(Ib-2)的制备

6.1 N-氰基-7 $\alpha$ -[1-羟基-1,2-二甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6,14-乙基桥四氢去甲蒂巴因的制备

参照实施例 2.1 的方法,以实施例 5.1 制得的产物代替实施例 1.3 制得的产物,得到标题化合物。元素分析 ( $C_{30}H_{36}N_2O_4S$ ): 计算值: C 69.20%, H 6.97%, N 5.38%; 实验值: C 69.14%, H 7.03%, N 5.42%。

#### 6.2 $7\alpha$ -[1-羟基-1,2-二甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6,14-内桥亚乙基四氢去甲东罂粟碱盐酸盐的制备

参照实施例 2.2 的方法,以实施例 6.1 制得的产物代替实施例 2.1 制得的产物,得到标题化合物。不经分离直接进行下一步反应。

#### 6.3 N-烯丙基- $7\alpha$ -[1-羟基-1,2-二甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6,14-内乙撑桥四氢去甲东罂粟碱 (Ib-2) 的制备

参照实施例 2.3 的方法,以实施例 6.2 制得的产物代替实施例 2.2 制得的产物,得到标题化合物。熔点  $190-192^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta\text{ppm}$ ): 7.14-6.93 (m, 3H); 6.69-6.53 (dd, 2H); 5.83-5.78 (m, 1H); 5.22-5.09 (m, 2H); 4.87 (s, 1H); 3.54 (s, 3H); 1.38 (s, 3H)。

#### 实施例 7. N-环丙甲基- $7\alpha$ -[1-羟基-1,2-二甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6,14-内乙撑桥四氢去甲东罂粟碱 (Ib-3) 的制备

参照实施例 2.3 的方法,以实施例 6.2 制得的产物代替实施例 2.2 制得的产物,以环丙甲基溴代替烯丙基溴,制得标题化合物。熔点  $212-214^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta\text{ppm}$ ): 7.14-6.85 (m, 3H); 6.71-6.51 (dd, 2H); 4.92 (s, 1H); 4.46 (s, 1H); 3.54 (s, 3H); 1.41 (s, 3H)。

按实施例 1.5 的方法,制得上述标题化合物的盐酸盐  $\text{Ib-3} \cdot \text{HCl}$ , 熔点  $>210^\circ\text{C}$ 。

#### 实施例 8 N-环丁甲基- $7\alpha$ -[1-羟基-1,2-二甲基-3-(噻吩-3-基)-丙基]-6,14-内乙撑桥四氢去甲东罂粟碱 (Ib-4) 的制备

参照实施例 2.3 的方法,以实施例 6.2 制得的产物代替实施例 2.2 制得的产物,以环丁甲基溴代替烯丙基溴,制得标题化合物。熔点:

181-184°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta_{\text{ppm}}$ ): 7.12-6.80 (m, 3H); 6.69-6.51 (dd, 2H); 4.58 (s, 1H); 4.43 (s, 1H); 3.54 (s, 3H); 1.25 (s, 3H).

### 实施例 9. $7\alpha$ -[1-羟基-1-甲基-3-(吡啶-2-基)-丙基]-6,14-内乙撑桥四氢化东罂粟碱(Ic-1)的制备

#### 9.1 $7\alpha$ -[1-羟基-1,2-二甲基-3-(吡啶-2-基)-丙基]-6,14-乙基桥四氢蒂巴因的制备

参照实施例 1.3 的方法,以 3-(2-溴-乙基)-吡啶代替 3-(2-溴-乙基)-噻吩,制得标题化合物。熔点 160-162°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CHCl}_3\text{-d}$ ) ( $\delta$ ): 8.53 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ , ArH), 7.58 (1H, m, ArH), 7.22 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ , ArH), 7.10 (1H, m, ArH), 6.71 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , ArH), 6.57 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ , ArH), 5.25 (1H, br, OH), 4.42 (1H, s,  $5\beta\text{-H}$ ), 3.89 (3H, s, Ar-OCH<sub>3</sub>), 3.57 (3H, s, 6-OCH<sub>3</sub>).

#### 9.2 $7\alpha$ -[1-羟基-1,2-二甲基-3-(吡啶-2-基)-丙基]-6,14-内乙撑桥四氢化东罂粟碱(Ic-1)的制备

参照实施例 1.4 的方法,以实施例 9.1 制得的产物代替实施例 2.2 制得的产物,得到标题化合物,熔点 158-160°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}^6$ ) ( $\delta$ ): 8.98 (1H, s); 8.47 (1H, d); 7.67 (1H, m); 7.25 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ); 7.18 (1H, m); 6.56 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ); 6.44 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ); 4.67 (1H, s); 4.34 (1H, s); 3.44 (3H, s).

### 实施例 10. 小鼠热板法实验测定化合物的镇痛活性

小鼠在给予镇痛药物后,对热致痛刺激的反应有所减弱,表现为出现踢腿、舔足、跳跃等反应的时间滞后,以此评价药物的镇痛活性。

实验材料:昆明种雌性小鼠,体重 18-22g;热板镇痛仪;计时器(秒表)。

首先控制热板恒温 55°C,观察皮下给予小鼠空白试剂(水)后,小鼠在热板上出现热刺激致痛反应的时间,其平均值作为基础痛阈(自身

对照)。反应时间小于 2 秒的过敏小鼠个体或大于 30 秒的迟钝小鼠个体都不能作为实验对象。然后皮下给予小鼠不同剂量的供试药物，各剂量组小鼠分别在给药后不同的时间内观察热刺激致痛反应的出现时间，其平均值作为用药后的镇痛阈。

数据处理：以用药后镇痛阈 60 秒为准(即认为 100%达到镇痛效果)，按下式计算镇痛百分率和镇痛有效率：

$$\text{镇痛百分率} = \frac{\text{药物镇痛阈} - \text{基础痛阈}}{60 - \text{基础痛阈}} \times 100\%$$

根据上式计算得到的本发明化合物镇痛百分率见表 1。

表 1 化合物的镇痛活性

编号	剂量(mg/kg)	镇痛(%)
丁丙诺啡	1.1	40
Ia-1·HCl	0.0005	40.1
	0.001	74.5
Ia-2·HCl	5	70.2
	10	71.4
Ia-3·HCl	2.5	68.6
	5	100
Ia-4·HCl	10	75.8
	20	100
Ib-1·HCl	0.005	64.0
	0.010	93.4
Ib-2	5	45.4
	10	40.2
Ib-3·HCl	20	42.7
	40	33.7
Ib-4	10	38.6
	20	35.2
Ic-1	0.1	92.3
	0.5	100