



(43)申请公布日 2018.01.19

代理人 杨本良 文琦

(51) Int.Cl.

A61K 31/40(2006.01)

C07D 207/404(2006.01)

C07D 491/22(2006.01)

PCT/US2016/023107 2016.03.18

W02016/149608 EN 2016.09.22

地址 美国佛罗里达

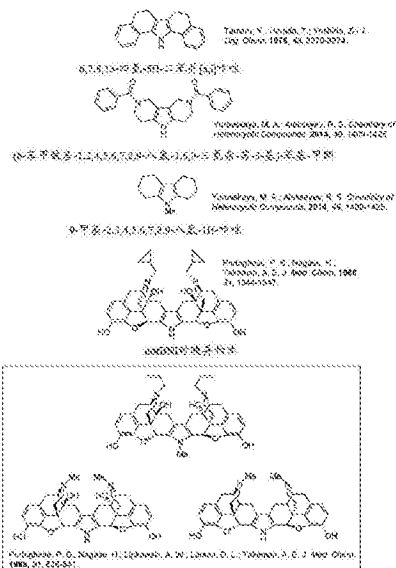
(72)发明人 约翰·克兰

权利要求书6页 说明书17页 附图4页

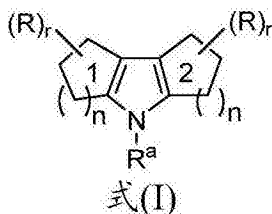
化学合成吡咯连接的二价化合物的方法及其组合物

(57)摘要

本发明在各个方面中涉及包括但不限于norBNI的吡咯连接的二价化合物的合成;以及包含所述化合物的药物组合物。



1. 一种用于化学合成具有式(I)结构的化合物:



或其盐的方法,其中:

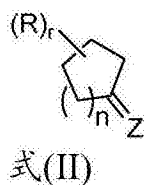
R^a 为氢或取代基;

每个n为独立地选自0、1、2、3及4的整数;

每个r为在0至 $(2n+4)$ 范围内的整数;并且

每个R为独立选择的取代基,其中两个或更多个相邻R基团可任选地形成烃或杂环环系统;

所述方法包括使一种或多种式II化合物:



在足以产生式(I)化合物的反应条件下与肼试剂反应,其中R、r及n具有如针对式(I)所述的相同含义且Z为O、S或 NR^f ,其中 R^f 为氢或取代基。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述式I化合物为去甲-宾那托芬(norBNI)。

3. 如权利要求1所述的方法,其中所述肼试剂为式 $H_2N-N(R)_2$ 的化合物,其中每个R为H或独立选择的取代基。

4. 如权利要求3所述的方法,其中所述方法通过使作为式II化合物的纳曲酮或其盐与肼在极性溶剂中反应产生去甲-宾那托芬(norBNI)或其盐。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的方法,其中所述反应作为一锅合成进行。

6. 如权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述方法不包括副产物的色谱分离或化学提取。

7. 如权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述反应的产物为至少约80%的式I化合物或其盐、或至少90%的式I化合物或其盐、或至少约95%的式I化合物或其盐、或至少99%的式I化合物或其盐。

8. 如权利要求7所述的方法,其中所述反应产物含有小于约20%总产物的相应吡嗪。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述反应进行小于约6小时。

10. 如权利要求9所述的方法,其中所述反应进行1至约5小时。

11. 如权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述反应是用至少约1kg的式II化合物进行的。

12. 如权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述式II化合物在所述反应中的浓度为约0.3M或更大。

13. 如权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述式II化合物在所述反应中的浓度为约0.1M至约1M。

14. 如权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述反应含有相对于式II化合物的约0.1至约10摩尔当量的肼反应物。

15. 如权利要求14所述的方法,其中所述反应含有相对于式II化合物的约0.2至约5摩尔当量的肼反应物。

16. 如权利要求15所述的方法,其中所述反应含有相对于式II化合物的小于约2摩尔当量的肼反应物。

17. 如权利要求16所述的方法,其中所述反应含有相对于式II化合物的约0.5摩尔当量的肼反应物。

18. 如权利要求1至17中任一项所述的方法,其中反应溶剂是极性的。

19. 如权利要求18所述的方法,其中所述溶剂选自DMF(二甲基甲酰胺)、水、甲醇、乙醇或其混合物。

20. 如权利要求1至19中任一项所述的方法,其进一步包括用惰性气体喷射反应混合物,所述惰性气体任选地为氩气、氮气或氦气。

21. 如权利要求1至20中任一项所述的方法,其中所述反应在催化剂存在下进行。

22. 如权利要求21所述的方法,其中所述催化剂为有机酸。

23. 如权利要求21所述的方法,其中所述催化剂为甲磺酸(MeSO_3H)和/或硫酸。

24. 如权利要求23所述的方法,其中所述反应中的酸催化剂相对于式II化合物为约0.5至约5摩尔当量。

25. 如权利要求24所述的方法,其中所述反应具有相对于式II化合物的小于1摩尔当量的肼反应物,并且所述反应包括相对于式II化合物的约3至约5摩尔当量的 MeSO_3H 。

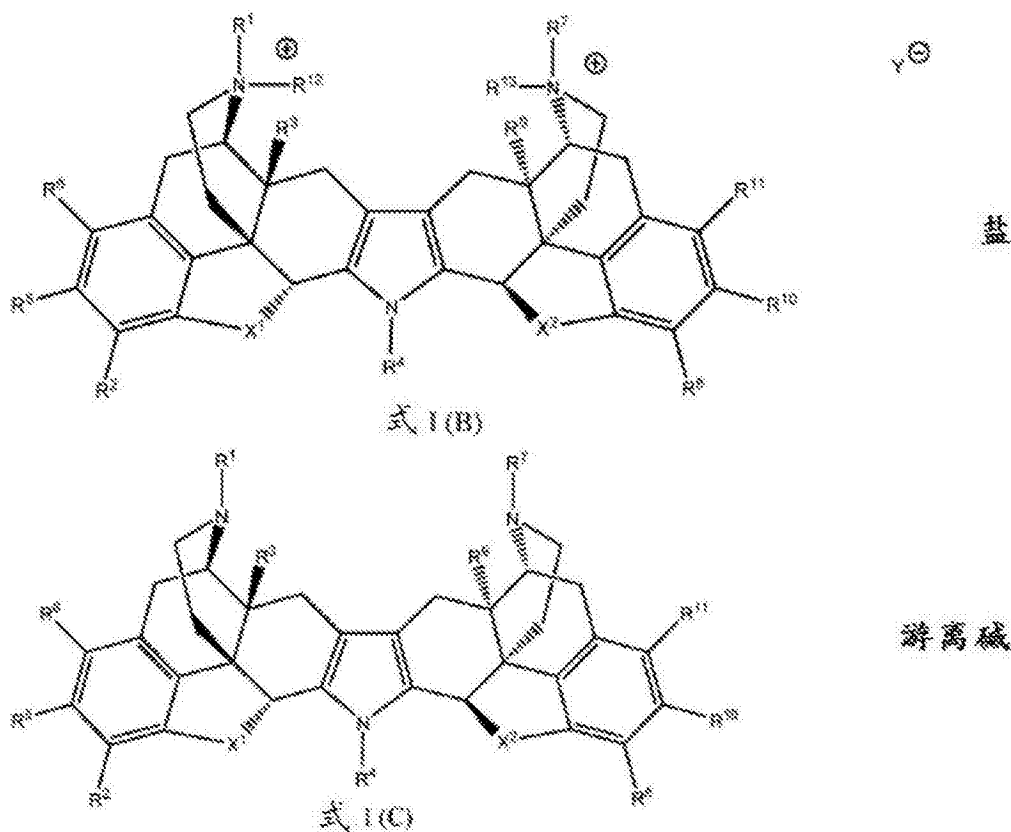
26. 如权利要求1至25中任一项所述的方法,其中所述反应维持在约95°C至约105°C下。

27. 如权利要求1至26中任一项所述的方法,其中所述方法不包括式I化合物的色谱分离或提取。

28. 如权利要求1至27中任一项所述的方法,其中所述式I化合物的回收包括收集所述反应产物的沉淀并将所述产物转化为药学上可接受的盐。

29. 如权利要求28所述的方法,其中所述盐为二氯化物盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、二乙酸盐、硫酸盐、磷酸盐或混合盐。

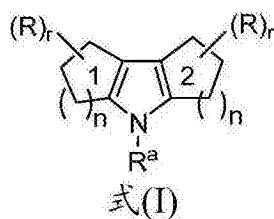
30. 如权利要求1至29中任一项所述的方法,其中所述式I化合物为式I(B)或式I(C)的化合物:



其中 X^1 和 X^2 中的每一个为O、N或S,并且 R^1 至 R^{11} 或 R^1 至 R^{13} 中的每一个独立地选自氢、氢氧化物、氨基、卤素、C1-6-烷基、C1-6-烯基、C1-C6炔基、C1-C6烷基酮、苯基酮、C1-C6烷基亚胺、苯基亚胺、C1-C6烷基酰胺、苄基酰胺、苯甲酰胺、C1-C6烷基酯、苯甲酰基、苯酯、羧酸酯、碳酸C1-C6烷基酯、碳酸苯酯、氨基甲酸酯、氨基甲酸C1-C6单烷基酯、氨基甲酸C1-C6二烷基酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸二苯酯、胍、C1-C6烷基醚、苯基、苄基、二苄醚、苯基醚、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟乙酸酯、磺酸、磺酸C1-C6烷基酯、三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、苯磺酸酯、苯基亚砷、C1-C6烷基亚砷、硝基、氰基、异腈、C1-C6环氧化物、C1-C6单烷基胺、C1-C6二烷基胺、二苯胺、磷酸酯、磷酸C1-C6烷基酯、磷酸C1-C6二烷基酯、膦、C1-C6单烷基膦、C1-C6二烷基膦、苯基膦、二苯基膦、C1-C6单烷基苯基膦、硼酸、C1-C6二烷基硼酸酯、二苯基硼酸酯、硼酸酯、硼酸C1-C6二烷基酯及硼酸二苯酯;且Y为带负电的抗衡离子,为一个二价阴离子抑或两个一价阴离子。

31. 如权利要求30所述的方法,其中所述化合物为式I(B)的化合物,且Y包括氯离子或硫酸根阴离子。

32. 一种用于化学合成具有式(I)结构的化合物:

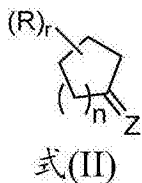


或其盐的方法,其中:

R^a 为氢或取代基;

每个n为独立地选自0、1、2、3及4的整数；
 每个r为在0至(2n+4)范围内的整数；并且
 每个R为独立选择的取代基，其中两个或更多个相邻R基团可任选地形成烃或杂环环系统；

所述方法包括使一种或多种式II化合物：



在足以以至少75%的产率产生式(I)化合物的反应条件下与N-氨基酰亚胺试剂反应，其中R、r及n具有如针对式(I)所述的相同含义且Z为O、S或NR^f，其中R^f为氢或取代基。

33. 如权利要求32所述的方法，其中所述式I化合物为去甲-宾那托芬(norBNI)。

34. 如权利要求32所述的方法，其中所述N-氨基酰亚胺试剂为(2,5-二氧化吡咯烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯。

35. 如权利要求32所述的方法，其中所述N-氨基酰亚胺试剂为氨基马来酰亚胺或氨基戊二酰亚胺或其盐，其任选为盐酸盐。

36. 如权利要求32至35中任一项所述的方法，其中所述方法通过使作为式II化合物的纳曲酮或其盐与所述N-氨基酰亚胺试剂在极性溶剂中反应产生去甲-宾那托芬(norBNI)或其盐。

37. 如权利要求32至35中任一项所述的方法，其中所述反应作为一锅合成进行。

38. 如权利要求32至37中任一项所述的方法，其中所述反应的产物为至少约80%的式I化合物或其盐、或至少90%的式I化合物或其盐、或至少约95%的式I化合物或其盐、或至少99%的式I化合物或其盐。

39. 如权利要求32至38中任一项所述的方法，其中所述反应进行小于约6小时。

40. 如权利要求39所述的方法，其中所述反应进行1至约5小时。

41. 如权利要求32至40中任一项所述的方法，其中所述反应是用至少约1kg的式II化合物进行的。

42. 如权利要求32至41中任一项所述的方法，其中所述反应相含有相对于式II化合物的约0.1至约10摩尔当量的N-氨基酰亚胺反应物。

43. 如权利要求32至42中任一项所述的方法，其中所述溶剂选自DMF(二甲基甲酰胺)、水、甲醇、乙醇或其混合物。

44. 如权利要求32至43中任一项所述的方法，其进一步包括用惰性气体喷射反应混合物，所述惰性气体任选地为氩气、氮气或氦气。

45. 如权利要求32至44中任一项所述的方法，其中所述反应在催化剂存在下进行。

46. 如权利要求45所述的方法，其中所述催化剂为有机酸。

47. 如权利要求46所述的方法，其中所述催化剂为甲磺酸(MeSO₃H)和/或硫酸。

48. 如权利要求47所述的方法，其中所述反应中的酸催化剂为相对于式II化合物的约0.5至约5摩尔当量。

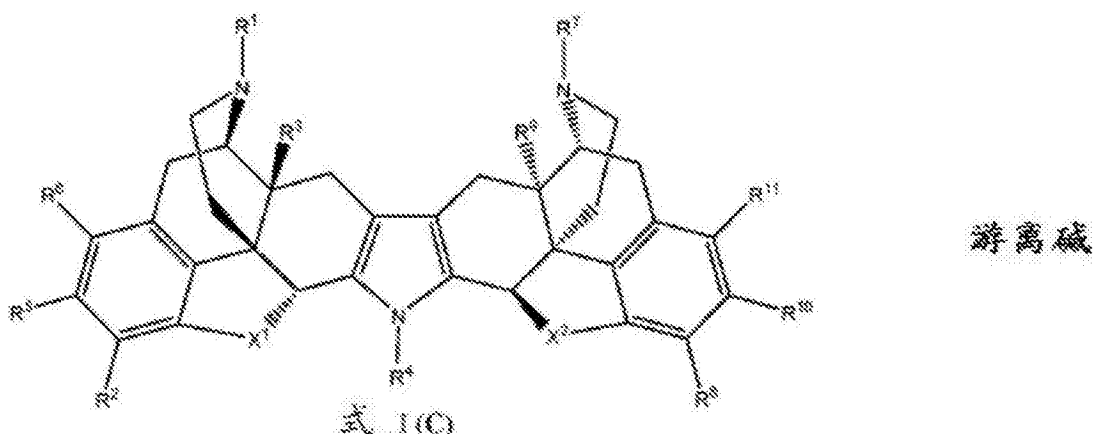
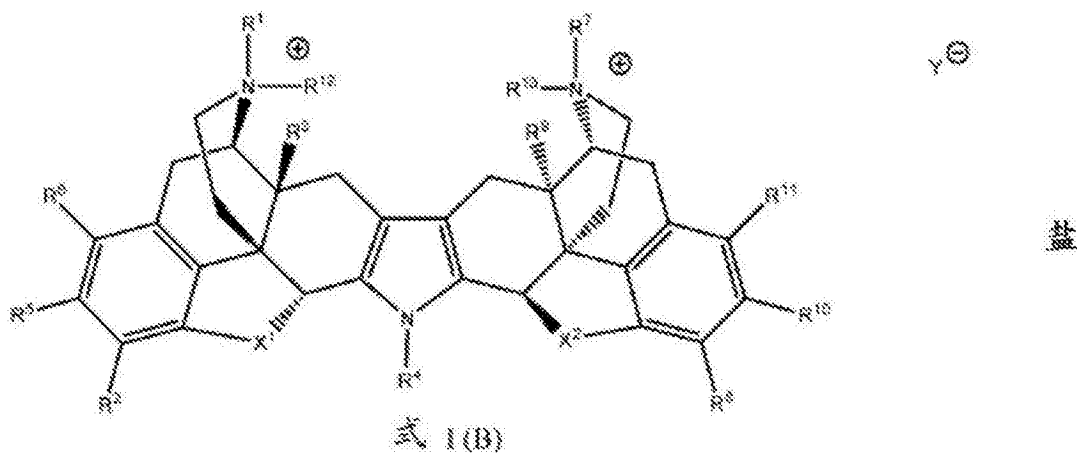
49. 如权利要求32至48中任一项所述的方法，其中所述反应的温度保持在约50℃至约

90°C。

50. 如权利要求32至49中任一项所述的方法,其中所述式I化合物的回收包括收集所述反应产物的沉淀并将所述产物转化为药学上可接受的盐。

51. 如权利要求50所述的方法,其中所述盐为二氯化物盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、二乙酸盐、硫酸盐、磷酸盐或混合盐。

52. 如权利要求32至50中任一项所述的方法,其中所述式I化合物为式I (B) 或式I (C) 的化合物:



其中 X^1 和 X^2 中的每一个为O、N或S,并且 R^1 至 R^{11} 或 R^1 至 R^{13} 中的每一个独立地选自氢、氢氧化物、氨基、卤素、C1-6-烷基、C1-6-烯基、C1-C6炔基、C1-C6烷基酮、苯基酮、C1-C6烷基亚胺、苯基亚胺、C1-C6烷基酰胺、苄基酰胺、苯甲酰胺、C1-C6烷基酯、苯甲酰基、苯酯、羧酸酯、碳酸C1-C6烷基酯、碳酸苯酯、氨基甲酸酯、氨基甲酸C1-C6单烷基酯、氨基甲酸C1-C6二烷基酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸二苯酯、胍、C1-C6烷基醚、苯基、苄基、二苄醚、苯基醚、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟乙酸酯、磺酸、磺酸C1-C6烷基酯、三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、苯磺酸酯、苯基亚砷、C1-C6烷基亚砷、硝基、氰基、异腈、C1-C6环氧化物、C1-C6单烷基胺、C1-C6二烷基胺、二苄胺、磷酸酯、磷酸C1-C6烷基酯、磷酸C1-C6二烷基酯、膦、C1-C6单烷基膦、C1-C6二烷基膦、苯基膦、二苄基膦、C1-C6单烷基苯基膦、硼酸、C1-C6二烷基硼酸酯、二苄基硼酸酯、硼酸酯、硼酸C1-C6二烷基酯及硼酸二苄酯;且Y为带负电的抗衡离子,为一个二价阴离子抑或两个一价阴离子。

53. 一种组合物,其通过如权利要求1至52中任一项所述的方法来制备。

54. 一种药物组合物, 其包含选自酒石酸盐、柠檬酸盐、二乙酸盐、硫酸盐或磷酸盐的norBNI的药学上可接受的盐与药学上可接受的载体。

55. 如权利要求54所述的药物组合物, 其中所述组合物不含相对于norBNI的量超过1%的反应杂质, 或不含相对于norBNI的量超过0.5%的反应杂质。

56. 一种norBNI组合物, 其相对于作为100%的norBNI和反应杂质, 为至少99%norBNI或其盐, 或相对于作为100%的norBNI和反应杂质, 为至少99.5%norBNI或其盐。

57. 如权利要求56所述的norBNI组合物, 其中所述组合物含有至少100g norBNI或其盐、或至少500g norBNI或其盐、或至少1kg norBNI或其盐。

58. 如权利要求56所述的norBNI组合物, 其中所述组合物为包含药学有效量的norBNI或其盐的药物组合物。

化学合成吡咯连接的二价化合物的方法及其组合物

技术领域

[0001] 本发明在各个方面中涉及吡咯连接的二价化合物的合成,包括但不限于norBNI的合成;以及包含所述化合物的药物组合物。

背景技术

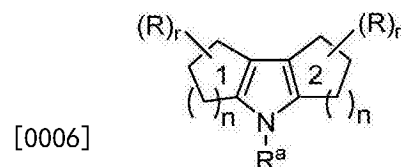
[0002] 已对选择性κ阿片样物质受体 (KOPR) 拮抗剂,包括被称为norBNI (去甲-宾那托芬 (nor-binaltorphimine)) 的化合物,的治疗性质进行了研究并将其用作阿片样物质研究中的工具。norBNI及其类似物被认为是充当KOPR的二价配体,其中吡咯基本上用作间隔子。

[0003] 当前用于从例如纳曲酮化学合成norBNI及相关化合物的方法是通过Piloty合成以两步进行的。第一步涉及通过使纳曲酮与肼反应合成吡嗪中间体,然后溶剂交换以用于将吡嗪转化为norBNI。Portoghese PS等人, Binaltorphimine-Related Bivalent Ligands and Their κOpioid Receptor Antagonist Selectivity, J. Med. Chem. 31:836-841 (1988)。反应产率较低(例如,40-60%),且该方法不能充分缩放。此外,已知的合成可产生具有非预期的药理活性的反应副产物,或另外包括难以除去的潜在毒性杂质。

[0004] 本发明的一个目标是提供用于化学合成norBNI及相关化合物的改进方法,以及适于药学使用的所述活性剂的组合物。

发明内容

[0005] 在各个方面中,本发明提供一种用于化学合成吡咯连接的二价化合物的方法,如式I的化合物:



式 I

[0007] 在式I中: R^a 为氢或取代基;每个n为独立地选自0、1、2、3及4的整数;每个r为在0至 $(2n+4)$ 范围内的整数;并且每个R为取代基,其中两个或更多个相邻R基团可任选地形成烃或杂环系统。式I的示例性化合物为去甲-宾那托芬 (norBNI), 即κ阿片样物质受体 (KOPR) 的选择性拮抗剂。本文所述的方法在产率、成本及可缩放性上提供实质性改进,且在一些实施方案中,避免了可具有不合需要的药学活性的毒性杂质和/或反应副产物的产生。

[0008] 在各种实施方案中,反应是作为一锅合成(例如,无溶剂交换和/或无中间体的分离)进行,由此改进产率、成本并简化过程。该过程是可缩放的。举例来说,该过程可在小规模(例如,用10g起始材料,如纳曲酮)下进行或在商业规模(例如,100kg或更多起始材料,如纳曲酮)下进行。

[0009] 在各种实施方案中,反应可用相对于纳曲酮(或如本文所述的式II化合物)约0.1至约10摩尔当量的肼反应物进行。在某些实施方案中,反应含有相对于纳曲酮(或式II化合

物) 小于约2摩尔当量的胍反应物、或相对于纳曲酮(或式II化合物) 约0.5摩尔当量的胍反应物。

[0010] 在其它实施方案中, 反应是用N-氨基酰亚胺反应物如(2,5-二氧代吡咯烷-1-基) 氨基甲酸叔丁酯进行, 该反应物可以约0.1至约10摩尔当量(相对于纳曲酮或式II化合物) 存在于反应中。

[0011] 所述反应在溶剂中进行, 在各种实施方案中其为极性溶剂, 如选自DMF(二甲基甲酰胺)、水及醇(例如甲醇或乙醇) 的溶剂。

[0012] 在一些实施方案中, 在催化剂存在下进行反应。例如, 催化剂可为有机酸、无机酸或其组合。在一些实施方案中, 催化剂包括甲磺酸(MeSO_3H) 和/或硫酸。

[0013] 在一些实施方案中, 所述方法包括使反应混合物脱气。举例来说, 所述方法可包括用惰性气体喷射反应混合物, 在一些实施方案中所述惰性气体可为氩气或氮气。这些实施方案在产物的杂质分布上提供实质性改进, 通过HPLC所测得一般大于约99% AUC。

[0014] 本发明的说明性实施方案包括使用DMF作为溶剂和 MeSO_3H 作为催化剂在一锅反应(例如, 无溶剂交换) 中由纳曲酮和胍产生norBNI。所述反应可涉及相对于纳曲酮约0.5至约1摩尔当量的胍, 和相对于纳曲酮约3至约5摩尔当量的 MeSO_3H 。

[0015] 所述方法允许产物的简单回收。例如, 在一些实施方案中, norBNI的回收不包括色谱和/或化学提取。在一些实施方案中, norBNI的回收包括收集反应产物的沉淀, 以及将产物转化为药学上可接受的盐。在各种实施方案中, 所述盐为二氯化物盐, 或替代地为酒石酸盐、柠檬酸盐、二乙酸盐、硫酸盐或磷酸盐、或混合盐。

[0016] 在其它方面中, 本发明提供一种通过本文所述的方法制备的组合物, 如norBNI组合物或基于式I化合物的其它组合物。在各种实施方案中, 所述组合物避免了先前方法中的杂质。

[0017] 在其它方面中, 本发明提供药物组合物, 其包含选自酒石酸盐、柠檬酸盐、二乙酸盐、硫酸盐或磷酸盐的norBNI的药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或赋形剂。

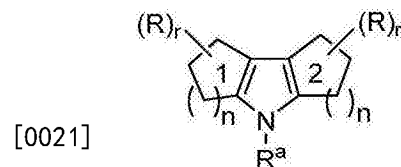
附图说明

[0018] 图1示出了可根据本文所述的方法合成的各种式I化合物。

[0019] 图2(A-C) 为产生根据本发明实施方案的norBNI游离碱以及氯化物和硫酸盐的示例性HPLC谱。HPLC谱显示产物接近100% 纯。

具体实施方式

[0020] 一方面, 本发明提供一种用于化学合成具有式I结构的化合物或其盐的方法:



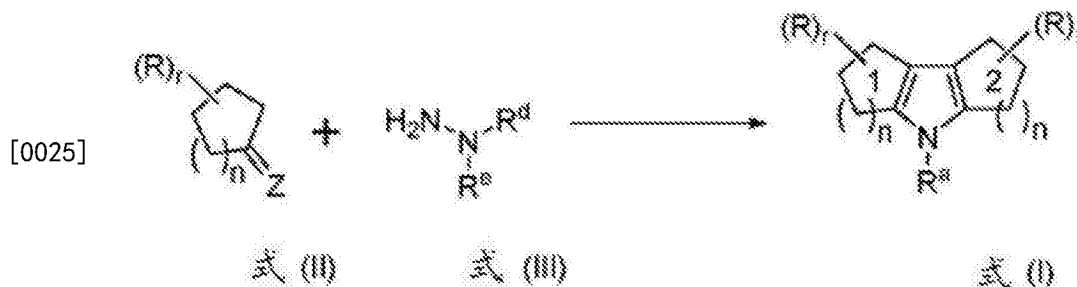
式 I

[0022] 在式I中: R^a 为氢或取代基; 每个n为独立地选自0、1、2、3及4的整数; 每个r为在0至

($2n+4$) 范围内的整数;并且每个R为取代基,其中两个或更多个相邻R基团可任选地形成烃或杂环系统。式I的示例性化合物为去甲-宾那托芬(norBNI)。norBNI及相关化合物为 κ 阿片样物质受体(KOPR)的选择性拮抗剂,并且为注意力缺陷/多动症(ADHD)的有前景的治疗候选物。参见US 2014/0113924,其所有公开内容据此以引用的方式并入。本发明提供用于化学合成norBNI及相关化合物(例如,在一些实施方案中其可被定义为由吡咯连接的二价受体配体)的方法。所述方法在产率、成本及可缩放性上提供实质性改进,且在一些实施方案中,避免了可具有不合需要的药学活性的毒性杂质和/或反应副产物的产生。

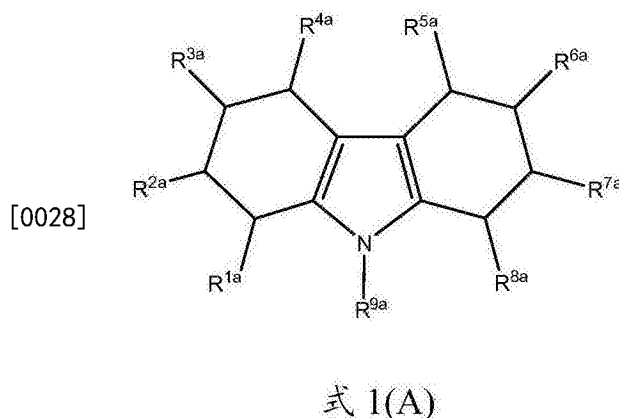
[0023] 因此,在其它方面中,本发明提供通过本文所述的方法制备的化合物和组合物。本发明进一步提供norBNI或相关化合物(包括药学上可接受的盐)的药物组合物。

[0024] 在某些实施方案中,用于合成式I化合物或其盐的方法包括使式II化合物与式III的肼反应物或其盐在足以产生式I化合物的反应条件下反应的步骤。在式III中, R^d 和 R^e 独立地为氢或取代基,且在式II中,Z为O、S或 NR^f ,其中 R^f 为氢或取代基。所有其它基团如上针对式I所定义。



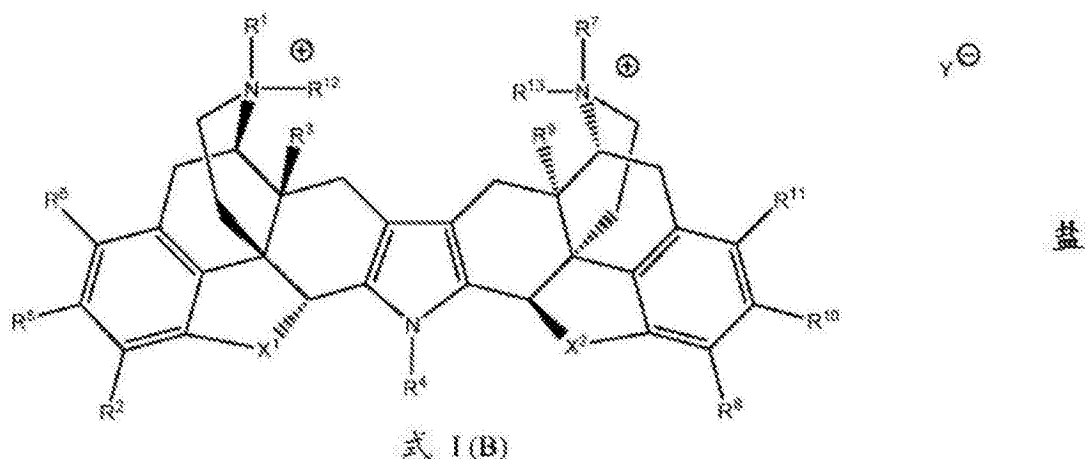
[0026] 或者,用于合成式I化合物或其盐的方法包括使N-氨基酰亚胺反应物与式II的化合物在足以产生式I化合物的反应条件下反应的步骤。N-氨基酰亚胺反应物包括(2,5-二氧化代吡咯烷-1-基)氨基甲酸酯,包括受保护的衍生物(例如,(2,5-二氧化代吡咯烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯)。替代的N-氨基酰亚胺反应物包括氨基马来酰亚胺或氨基戊二酰亚胺或其盐(例如盐酸盐)。在这些实施方案中,本发明提供约75%或更大、或约85%或更大,如90%或更大的产率。如下进一步公开,这些实施方案可采用甲磺酸作为催化剂。

[0027] 在一些实施方案中,所述方法产生式I(A)的化合物,其中 R^{1a} 至 R^{9a} 中的每一个独立地选自氢或取代基:

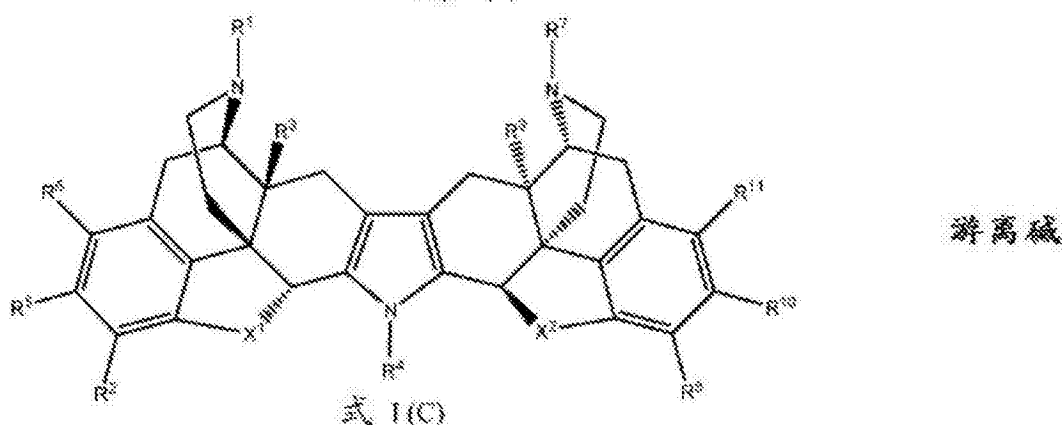


[0029] 在一些实施方案中,式I(A)的化合物为对称的,其中6元环含有相同的取代基。

[0030] 在某些实施方案中,所述过程的产物为式I(B)的盐或式I(C)的游离碱:

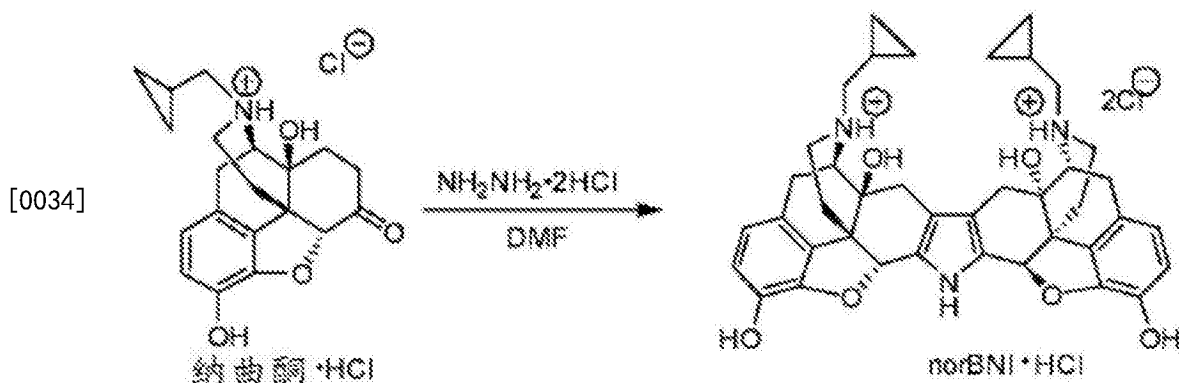


[0031]



[0032] 在式I (B) 和I (C) 中, R^1 – R^{13} 或 R^1 – R^{11} 中的每一个独立地为氢或如本文所定义的取代基; X^1 和 X^2 独立地为任何杂原子, 如O、N、S、P或B。在式I (B) 中, Y为带负电的抗衡离子。

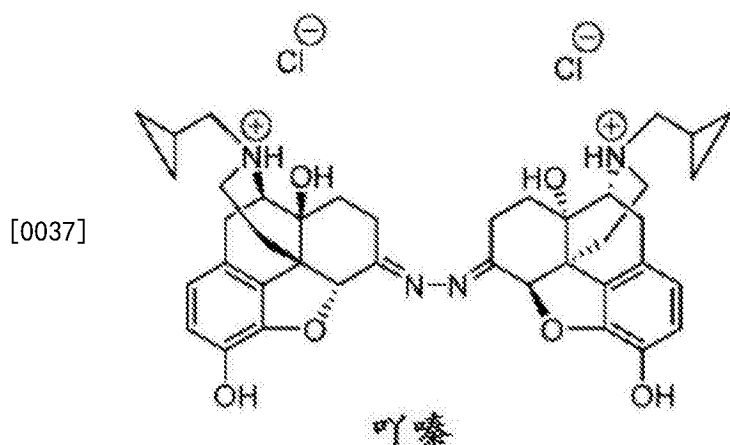
[0033] 在各种实施方案中, 所述方法通过使纳曲酮或其盐与胍在极性溶剂中反应产生去甲-宾那托芬(norBNI)或其盐。例如, 为了说明, 所述过程可根据以下方案, 使用DMF作为示例性溶剂进行:



[0034]

[0035] 在各种实施方案中, 反应是作为一锅合成(例如, 无溶剂交换和/或无中间体的分离)进行, 由此改进产率、成本并简化所述过程。例如, 在一些实施方案中, 产生本文所述的化合物或组合物(从式II化合物开始)的方法不包括副产物的色谱分离或化学提取。在各种实施方案中, 反应的产物为至少约70% norBNI、或至少约75% norBNI、或至少约80% norBNI、或至少约85% norBNI、或至少约90% norBNI、或至少约95% norBNI、或至少约96% norBNI、或至少约97% norBNI、或至少98% norBNI、或至少99% norBNI、或至少99.5% norBNI。这些产率与已知方法相比有了实质性改进。

[0036] 在这些实施方案中,反应产物可含有较少的反应副产物,如相应吡嗪。例如,已被视为中间体的对应于norBNI的吡嗪可具有以下结构(显示为二氯化物盐):



[0038] 在各种实施方案中,反应产物含有小于约30%、或小于约25%、或小于约20%、或小于约15%、或小于约10%、或小于约5%、或小于约4%、或小于约3%、或小于约2%、或小于约1%总产物、或小于约0.5%总产物的相应吡嗪。在一些实施方案中,吡嗪不能作为反应产物被检测到。

[0039] 在各种实施方案中,本发明方法不需要长反应时间。例如,反应一般进行小于约15小时、或小于约12小时、或小于约10小时、或小于约8小时、或小于约6小时、或小于约4小时、或小于约3小时、或小于约2小时。在各种实施方案中,反应进行1至约5小时、或1至约4小时。

[0040] 各种特征使得所述方法容易可缩放。例如,在各种实施方案中,反应可用至少约10g式II化合物(例如纳曲酮)、或至少约50g式II化合物(例如纳曲酮)、或至少约100g式II化合物(例如纳曲酮)、或至少约500g式II化合物(例如纳曲酮)、或至少约1kg式II化合物(例如纳曲酮)、或至少约20kg式II化合物(例如纳曲酮)、或至少约50kg式II化合物(例如纳曲酮)、或至少约100kg式II化合物(例如纳曲酮)、或至少约200kg式II化合物(例如纳曲酮)、或约500kg式II化合物(例如纳曲酮)进行。

[0041] 在各种实施方案中,所述方法不依赖高浓度的胍来驱动反应,且在这种实施方案中,本发明可采用较高摩尔当量的式II化合物。例如,纳曲酮(或相关式II化合物)在反应中的浓度为约0.3M或更大、约0.4M或更大、或约0.5M或更大。一般说来,纳曲酮或式II化合物在反应中的浓度将为约0.1M至约1M(例如,0.4M至1M或0.5M至1M)。在各种实施方案中,反应含有相对于纳曲酮(或式II化合物)约0.1至约10摩尔当量的胍反应物(式III),如相对于纳曲酮(或式II化合物)约0.2至约5摩尔当量的胍反应物。在某些实施方案中,反应含有相对于纳曲酮(或式II化合物)小于约2摩尔当量的胍反应物、或相对于纳曲酮(或式II化合物)约0.5摩尔当量的胍反应物。

[0042] 反应在溶剂中进行,在各种实施方案中,溶剂为有机的、无机的、极性或非极性的。当溶剂为极性时,溶剂可为质子的或非质子的。在一些实施方案中,反应在有机溶剂中进行,其可为非质子有机溶剂。在一些实施方案中,反应在兼备高介电常数和/或高偶极矩的溶剂中进行。在一些实施方案中,溶剂为极性溶剂,其选自DMF(二甲基甲酰胺)、水、醇(例如甲醇、乙醇、异丙醇、丁醇、叔丁醇等)、乙腈、DMSO或其混合物。在一些实施方案中,溶剂为DMF。可在本发明中使用的溶剂的实例及其相对极性详述于表1中:

[0043] 表1:根据极性增强排列的溶剂

溶剂	沸点 (°C)	熔点 (°C)	密度 (g/mL)	H ₂ O 中的溶解度 ¹ (g/100 g)	相对极性 ²
环己烷	80.7	6.6	0.779	0.005	0.006
戊烷	36.1	-129.7	0.626	0.0039	0.009
己烷	69	-95	0.655	0.0014	0.009
庚烷	98	-90.6	0.684	0.0003	0.012
四氯化碳	76.7	-22.4	1.594	0.08	0.052
二硫化碳	46.3	-111.6	1.263	0.2	0.065
对二甲苯	138.3	13.3	0.861	0.02	0.074
甲苯	110.6	-93	0.867	0.05	0.099
苯	80.1	5.5	0.879	0.18	0.111
醚	34.6	-116.3	0.713	7.5	0.117
甲基叔丁基醚 (MTBE)	55.2	-109	0.741	4.8	0.124
二噁烷	101.1	11.8	1.033	M	0.164
N,N-二甲苯胺	194.2	2.4	0.956	0.14	0.179
氯苯	132	-45.6	1.106	0.05	0.188
苯甲醚	153.7	-37.5	0.996	0.10	0.198
四氢呋喃 (THF)	66	-108.4	0.886	30	0.207
乙酸乙酯	77	-83.6	0.894	8.7	0.228
苯甲酸乙酯	213	-34.6	1.047	0.07	0.228
二甲氧基乙烷 (甘醇二甲醚)	85	-58	0.868	M	0.231
二甘醇二甲醚	162	-64	0.945	M	0.244
乙酸甲酯	56.9	-98.1	0.933	24.4	0.253
氯仿	61.2	-63.5	1.498	0.8	0.259
1,1-二氯乙烷	57.3	-97.0	1.176	0.5	0.269
邻苯二甲酸二 正丁酯	340	-35	1.049	0.0011	0.272
邻苯二甲酸二 甲酯	283.8	1	1.190	0.43	0.309
二氯甲烷	39.8	-96.7	1.326	1.32	0.309
1,2-二氯乙烷	83.5	-35.4	1.235	0.87	0.327
苯腈	205	-13	0.996	0.2	0.333
丙酮	56.2	-94.3	0.786	M	0.355
二甲基甲酰胺 (DMF)	153	-61	0.944	M	0.386
叔丁醇	82.2	25.5	0.786	M	0.389

[0044]

[0045]

溶剂	沸点 (°C)	熔点 (°C)	密度 (g/mL)	H ₂ O 中的溶解度 ¹ (g/100 g)	相对极性 ²
二甲亚砜 (DMSO)	189	18.4	1.092	M	0.444
乙腈	81.6	-46	0.786	M	0.460
3-戊醇	115.3	-8	0.821	5.1	0.463
2-戊醇	119.0	-50	0.810	4.5	0.488
2-丁醇	99.5	-114.7	0.808	18.1	0.506
环己醇	161.1	25.2	0.962	4.2	0.509
1-辛醇	194.4	-15	0.827	0.096	0.537
2-丙醇	82.4	-88.5	0.785	M	0.546
1-庚醇	176.4	-35	0.819	0.17	0.549
<i>i</i> -丁醇	107.9	-108.2	0.803	8.5	0.552
1-己醇	158	-46.7	0.814	0.59	0.559
1-戊醇	138.0	-78.2	0.814	2.2	0.568
乙酰乙酸乙酯	180.4	-80	1.028	2.9	0.577
1-丁醇	117.6	-89.5	0.81	7.7	0.586
苯甲醇	205.4	-15.3	1.042	3.5	0.608
1-丙醇	97	-126	0.803	M	0.617
乙酸	118	16.6	1.049	M	0.648
乙醇	78.5	-114.1	0.789	M	0.654
二乙二醇	245	-10	1.118	M	0.713
甲醇	64.6	-98	0.791	M	0.762
乙二醇	197	-13	1.115	M	0.790
甘油	290	17.8	1.261	M	0.812
重水	101.3	4	1.107	M	0.991
水	100.00	0.00	0.998	M	1.000

[0046] 图例:

[0047] 1.M=与水可混溶。

[0048] 2. 相对极性值是由吸收光谱的溶剂位移的测量值进行归一化并且取自Christian Reichardt, *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Wiley-VCH Publishers, 第3版, 2003。

[0049] 在一些实施方案中, 反应在催化剂存在下进行。例如, 催化剂可为有机酸、无机酸或其组合。在一些优选实施方案中, 催化剂包括单独或与其它酸组合的路易斯酸。

[0050] 在各种实施方案中, 催化剂包括有机磺酸, 如烷基磺酸、芳基磺酸及环烷基磺酸。示例性有机磺酸包括甲磺酸和乙磺酸。在一些实施方案中, 催化剂包括无机酸。示例性无机酸包括但不限于盐酸、硝酸、硫酸、磷酸及其组合。

[0051] 在一些优选实施方案中, 催化剂包括甲磺酸 (MeSO₃H) 和/或硫酸。

[0052] 在各种实施方案中, 反应中的酸催化剂相对于式II化合物为约0.5至约5摩尔当量。在一些实施方案中, 使用小于2或小于1摩尔当量的肼反应物 (例如, 相对于式II化合

物),反应包括约3至约5(例如,约4)摩尔当量的 MeSO_3H (相对于式II化合物)。

[0053] 在本发明方法中的反应条件根据作为起始材料的式II化合物的身份、式III的肼反应物的种类(或在替代实施方案中N-氨基酰亚胺反应物的种类)、或所用催化剂或溶剂的种类来适当选择。在一些实施方案中,肼反应物与式II化合物的摩尔比在约0.5至约1的范围内,但考虑到催化剂与肼反应物组合使用,可能需要将肼反应物的比率保持在约0.5,而使催化剂的比率在约0.5至约5范围内变化(相对于式II化合物)。

[0054] 在一些实施方案中,所述方法包括使反应混合物脱气,如通过用惰性气体喷射反应混合物,该惰性气体在一些实施方案中可为氩气、氮气或氦气。这些实施方案在产物的杂质分布方面提供实质性改进,一般通过HPLC所测得大于约99%AUC、或在一些实施方案中大于约99.5%、或在一些实施方案中大于约99.8%、或在一些实施方案中大于99.9%。在这些实施方案中,色谱分离和/或化学提取在产物的制备中一般并非必需的。

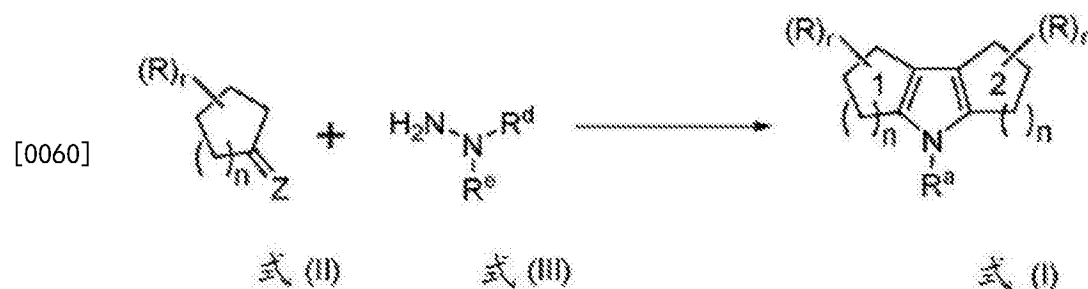
[0055] 虽然反应条件可以变化,但在一些实施方案中,反应保持在约50℃至约110℃的温度内,且任选地约95℃至约105℃。

[0056] 说明性实施方案包括使用DMF作为溶剂和 MeSO_3H 作为催化剂由式II化合物与式III的肼反应物产生式I化合物。在一些实施方案中,所述过程在一锅合成中由纳曲酮和肼产生norBNI。所述反应可涉及相对于纳曲酮约0.5至约1摩尔当量的肼,和相对于纳曲酮约3至约5摩尔当量的 MeSO_3H 。

[0057] 所述方法允许产物的简单回收。虽然产物(例如,norBNI)的回收可包括从一种或多种二级反应产物或反应物中纯化产物,但所述步骤在一些实施方案中并非必需的。例如,在一些实施方案中,norBNI的回收不包括色谱和/或提取。在一些实施方案中,norBNI的回收包括收集反应产物的沉淀(例如,通过过滤),以及将产物(具有如已所述的产率)转化为药学上可接受的盐。在各种实施方案中,盐为二氯化物盐,或替代地为酒石酸盐、柠檬酸盐、二乙酸盐、硫酸盐或磷酸盐、或混合盐。

[0058] 在norBNI盐的形成中,在一些实施方案中,监测反应以避免添加过量的酸。可监测反应在增加所添加的酸体积与反应混合物的电导或pH之间趋势的突然变化,表示反应的等当点。盐形成反应可用电导仪、pH计、离子敏感电极或其它合适手段进行监测。

[0059] 如所述的方法适用于由式II化合物产生式I的各种化合物:



[0061] 在某些实施方案中,式II的反应物为环烷酮,其中Z为O。示例性环烷酮包括但不限于取代和未取代的环丁酮、取代和未取代的环戊酮、取代和未取代的环己酮、取代和未取代的环庚酮、以及取代和未取代的环辛酮。

[0062] 式II化合物的两个或更多个相邻或远端R基团可任选形成烃或杂环环系统。在一些实施方案中,两个相邻R基团形成独立地选自以下的环系统:苯基、噻吩基、呋喃基、嘧啶基、噁唑基、噻唑基、吡啶基、萘基、喹啉基、吲哚基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吡咯基、咪唑

基、吡唑、三唑基、异噁唑基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、噁二唑基、苯并咪唑基及三嗪基，其各自可含有取代基。在一些实施方案中，两个或更多个相邻R基团形成含有一个或多个选自由以下组成的组的杂原子的杂环系统：如氧、硫、氮及其组合。

[0063] 在一些实施方案中，式III的肼反应物的R^d和R^e都为氢，或在一些实施方案中，R^d和R^e中的一者或两者为低级烷基（例如，甲基或乙基）或烷氧基、羟基、卤素或胺。在一些实施方案中，肼反应物包括硫酸肼、盐酸肼、二盐酸肼、单氯化肼、单溴化肼、乙酸肼、硫酸肼及其混合物。R^d或R^e具有与式I的R^a相同的身份。

[0064] 针对式I-III的化合物所鉴别的取代基可独立地选自任何合适的取代基。一般说来，合适的取代基包括但不限于酰基、酰氧基、烷基、杂烷基、烯基、杂烯基、炔基、杂炔基、烷氧基、烷氧羰基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、卤基、氰基、三氟甲基、三氟甲氧基、硝基及三甲基硅烷基。示例性取代基包括独立地选自以下的那些取代基：醚、酯、硫化物、二硫化物、磺酰基、亚磺酰基、氨磺酰基、磺酸酯、亚磺酰基、磷酸酯、膦、硼酸酯、卤素、羰基、羧酸酯、氨基甲酸酯、胺、酰亚胺及胍。例如，示例性取代基包括Cl、F、Br、—OR^b、—SR^b、—OC(O)—R^b、—N(R^b)₂、—C(O)R^b、—C(O)OR^b、—OC(O)N(R^b)₂、—C(O)N(R^b)₂、—N(R^b)C(O)OR^b、—N(R^b)C(O)R^b、—N(R^b)C(O)N(R^b)₂、N(R^b)C(NR^b)N(R^b)₂、—N(R^b)S(O)₂R^b、—S(O)OR^b、—S(O)₂OR^b、—S(O)N(R^b)₂、—S(O)₂N(R^b)₂或PO₃(R^b)₂，其中每个R^b独立地为氢、烷基、卤烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0065] 烷基取代基可为直链或支链，并且可为取代或未取代的（例如，卤烷基）。在一些实施方案中，烷基可具有1至12个碳原子，例如1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子等，高达并且包括约12个碳原子。示例性烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基、辛基、壬基及癸基。烷基取代基可由单键连接到分子的其余部分。

[0066] 烯基取代基可为直链或支链，并且可为取代或未取代的。在一些实施方案中，烯基可含有2个碳原子至约12个碳原子，例如，烯基可由2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子等组成，高达并且包括约12个碳原子。烯基取代基可由单键或双键连接到分子的其余部分。

[0067] 炔基取代基可为直链或支链，并且可为取代或未取代的。在一些实施方案中，炔基含有2至约12个碳原子（例如2、3或4个碳原子）。炔基可由单键连接到分子的其余部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基及己炔基。

[0068] 环烷基取代基可为单环或多环取代基，其可为饱和或部分不饱和的，并且可为取代或未取代的。在一些实施方案中，环烷基取代基选自具有3至12个环原子的那些取代基。环烷基取代基的说明性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、降冰片基等。

[0069] 烷氧基取代基是由基团—O—烷基定义。在一些实施方案中，烷氧基含有直链、支链、环状构型及其组合的1至12个碳原子，其经由氧连接到母体结构。示例性烷氧基取代基包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、环丙氧基及环己氧基。在一些实施方案中，烷氧基为低级烷氧基（含有一至六个碳原子）。烷氧基取代基为任选取代的。

[0070] 烷氧羰基取代基包括经由羰基碳连接的式(烷氧基)C(=O)—的取代基。在一些实施方案中，烷氧羰基含有1至12个碳原子，例如，C(1-12)-烷氧羰基。在一些实施方案中，烷

氧羰基为低级烷氧羰基(含有1至6个碳原子)。烷氧羰基可为取代的或未取代的。

[0071] 酰基取代基包括式 $R_x-C(=O)-$ 的取代基,其中 R_x 为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基及杂芳基烷基,各自如本文所述。

[0072] 酰氧基取代基包括式 $R_x-C(=O)O-$ 的那些取代基,其中 R_x 为烷基、杂烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基及杂芳基烷基,各自如本文所述。

[0073] 氨基或“胺”取代基包括式 $-N(R^b)_2$ 的那些取代基,其中 R^b 为氢、烷基、(卤)烷基、烯基、炔基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基杂芳基烷基或本文所述的其它取代基。当 $-N(R^b)_2$ 具有除氢以外的两个 R^b 取代基时,其可与氮原子组合形成4-、5-、6-或7-元环。例如, $-N(R^b)_2$ 旨在包括例如吡咯烷基和吗啉基。

[0074] 酰胺或“酰胺基”取代基包括式 $-C(=O)N(R^y)_2$ 或 $-NHC(=O)R^y$ 的那些取代基,其中 R^y 选自自由以下组成的组:氢、烷基、烯基、炔基、碳环基、碳环基烷基、环烷基、芳基、杂芳基或本文所述的其它取代基。酰胺的 $-N(R^y)_2$ 的 R^y 可任选地与其所连接至的氮一起形成4-、5-、6-或7-元环。

[0075] 在一些实施方案中,取代基为芳族的,意味着取代基为具有离域共轭 π 系统的不饱和、环状及平面烃基团,其具有 $4n+2\pi$ 个电子,其中 n 为具有0、1、2、3等的值的整数。在一些实施方案中,芳族基团为“芳基”,其指的是具有六至十个环原子的芳族基。也就是说,芳基取代基具有至少一个环,该环具有为碳环的共轭 π 电子系统。芳基包括单环或稠环多环基团。芳基可包括如本文所述的取代基,例如“芳烷基”或“芳基烷基”。芳基包括碳环和杂环系统。

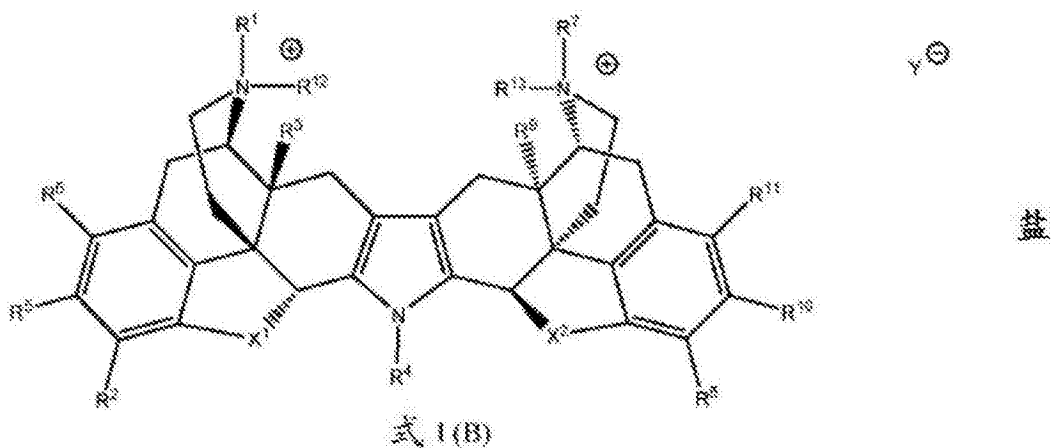
[0076] 如本文所用的“酯”是指式 $-COOR_z$ 的化学基,其中 R_z 包括但不限于烷基、烯基、炔基、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、芳烷基及杂芳烷基、或本文所述的其它取代基。

[0077] 在一些实施方案中,取代基为卤素(例如,氟、氯、溴或碘)。因此,取代基包括卤烷基、卤烯基、卤炔基及卤烷氧基。

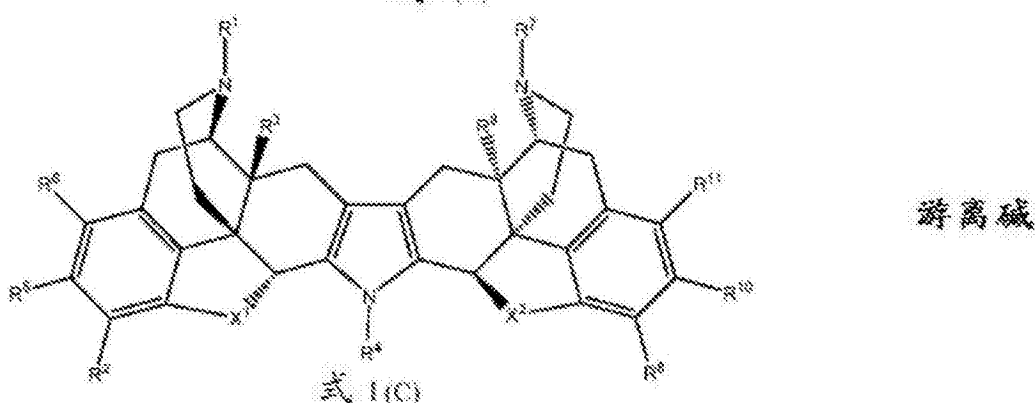
[0078] 在一些实施方案中,取代基为硫烷基,其指的是包括以下的取代基: $-S-$ (任选取代的烷基)、 $-S-$ (任选取代的芳基)、 $-S-$ (任选取代的杂芳基)及 $-S-$ (任选取代的杂环烷基)。在一些实施方案中,至少一个取代基为亚磺酰基,其指的是包括以下的取代基: $-S(=O)-H$ 、 $-S(=O)-$ (任选取代的烷基)、 $-S(=O)-$ (任选取代的氨基)、 $-S(=O)-$ (任选取代的芳基)、 $-S(=O)-$ (任选取代的杂芳基)及 $-S(=O)-$ (任选取代的杂环烷基)。在一些实施方案中,至少一个取代基为磺酰基,其指的是包括以下的取代基: $-S(=O)_2-H$ 、 $-S(=O)_2-$ (任选取代的烷基)、 $-S(=O)_2-$ (任选取代的氨基)、 $-S(=O)_2-$ (任选取代的芳基)、 $-S(=O)_2-$ (任选取代的杂芳基)及 $-S(=O)_2-$ (任选取代的杂环烷基)。在一些实施方案中,至少一个取代基为氨磺酰基,其指的是 $-S(=O)_2-NR_2$ 基。在一些实施方案中,至少一个取代基为亚硫酸基,其指的是 $-S(=O)_2OH$ 取代基。在一些实施方案中,至少一个取代基为磺酸酯,其指的是 $-S(=O)_2-OR$ 基。

[0079] 杂烷基、杂烯基及杂炔基取代基包括任选取代的烷基、烯基及炔基并且其具有一个或多个选自除碳以外的原子的主链原子,例如氧、氮、硫、磷或其组合。

[0080] 在一些实施方案中,式I的化合物为式I(B)的盐或式I(C)的游离碱:



[0081]

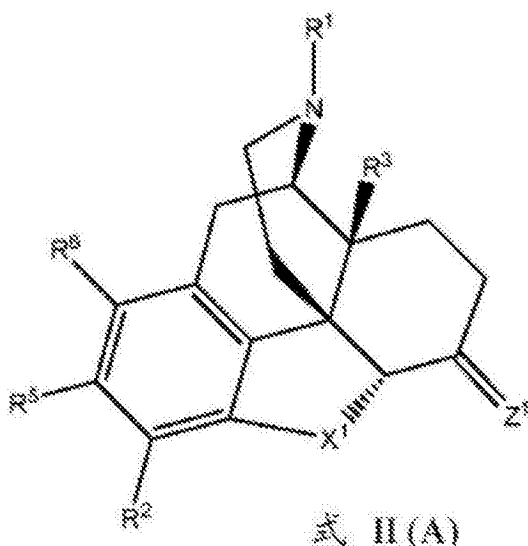


[0082] 其中 X^1 和 X^2 中的每一个为O、N或S,并且 R^1 至 R^{11} 或 R^1 至 R^{13} 中的每一个独立地选自氢、氢氧化物、氨基、卤素、C1-6-烷基、C1-6-烯基、C1-C6炔基、C1-C6烷基酮、苯基酮、C1-C6烷基亚胺、苯基亚胺、C1-C6烷基酰胺、苄基酰胺、苯甲酰胺、C1-C6烷基酯、苯甲酰基、苯酯、羧酸酯、碳酸C1-C6烷基酯、碳酸苯酯、氨基甲酸酯、氨基甲酸C1-C6单烷基酯、氨基甲酸C1-C6二烷基酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸二苯酯、胍、C1-C6烷基醚、苯基、苄基、二苄醚、苯基醚、三氟甲基、三氟甲氧基、三氟乙酸酯、磺酸、磺酸C1-C6烷基酯、三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、苯磺酸酯、苯基亚砷、C1-C6烷基亚砷、硝基、氰基、异腈、C1-C6环氧化物、C1-C6单烷基胺、C1-C6二烷基胺、二苯胺、磷酸酯、磷酸C1-C6烷基酯、磷酸C1-C6二烷基酯、膦、C1-C6单烷基膦、C1-C6二烷基膦、苯基膦、二苯基膦、C1-C6单烷基苯基膦、硼酸、C1-C6二烷基硼酸酯、二苯基硼酸酯、硼酸酯、硼酸C1-C6二烷基酯及硼酸二苯酯。 Y 为带负电的抗衡离子,为一个二价阴离子抑或两个一价阴离子。

[0083] 式II和III的合适试剂可根据所需取代基的身份容易选出。

[0084] 例如,式II可具有式II(A)的结构:

[0085]



[0086] 其中R¹至R³及R⁵和R⁶中的每一个具有如针对式I (B) 和I (C) 的化合物所述的相同含义;并且Z¹为O、S或NR^f,其中R^f为氢或取代基。式II (A) 化合物与胍试剂(在式I (B) 或 (C) 中具有取代基R⁴) 的反应产生式I (B) 或 (C) 的二价化合物。

[0087] 可根据本发明合成的式I的示例性化合物包括图1中所示的那些化合物。

[0088] 本发明包括制造norBNI的各种异构体和立体异构体(包括对映异构体、非对映异构体及外消旋混合物)及相关化合物的方法及其组合物。术语“(±)”用于在适当处标记外消旋混合物。当化合物为纯的对映异构体时,每个手性碳处的立体化学可用(R)或(S)表示。被拆分的绝对构型未知的化合物可根据其在钠D线的波长下旋转平面偏振光的方向(右旋或左旋)而表示为(+)或(-)。本文所述的某些化合物含有一个或多个不对称中心且因此可产生对映异构体、非对映异构体及其它立体异构形式,其可依据绝对立体化学被定义为(R)或(S)。本化学实体、药物组合物及方法旨在包括所有这类可能的异构体,包括外消旋混合物、光学纯形式及中间体混合物。光学活性的(R)-和(S)-异构体可使用手性试剂制备或使用常规技术来拆分。

[0089] 在其它方面中,本发明提供一种通过如本文所述的方法制备的组合物,如norBNI组合物或基于式I化合物的其它组合物。在各种实施方案中,所述组合物避免了先前方法中的杂质,例如像DMSO和/或相应的吡嗪化合物。虽然DMSO已用于将吡嗪中间体转化为norBNI,但本发明提供从纳曲酮到norBNI(例如)的直接(一锅)合成并且不需要溶剂交换为DMSO。

[0090] 因此,本发明提供无反应杂质的高度纯的norBNI组合物,如相对于作为100%的norBNI和反应杂质至少99%norBNI或其盐、或至少99.5%norBNI或其盐的组合物。所述组合物可为缩放批量的活性成分,且因此含有至少100g norBNI或其盐、或至少500g norBNI或其盐、或至少1kg norBNI或其盐。在还有一些实施方案中,norBNI组合物为一种包含药学上有效量的norBNI或其盐的药物组合物。

[0091] 在其它方面中,本发明提供药物组合物,其包含选自酒石酸盐、柠檬酸盐、二乙酸盐、硫酸盐或磷酸盐的norBNI的药学上可接受的盐与药学上可接受的载体。

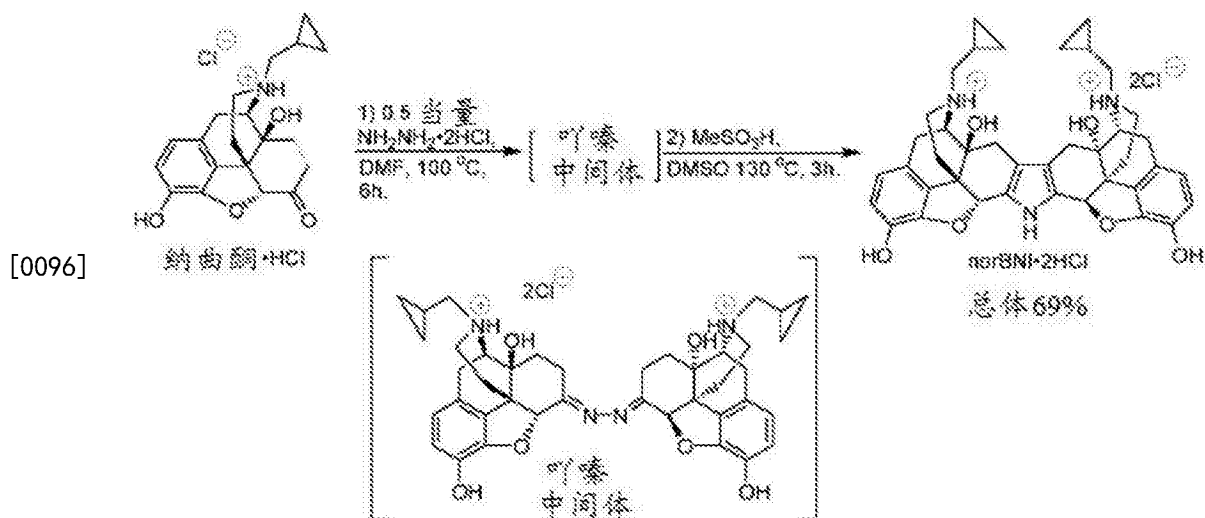
[0092] 药物组合物可根据所需施用途(例如口服)采用任何合适的形式,包括片剂、胶囊、气溶胶、生物可降解的基质以供舌下或颊内施用、局部组合物或经皮贴剂、栓剂或可注

射溶液剂。可根据工业中的标准操作规程使用各种药物载体和赋形剂。在一些实施方案中,所述组合物不含相对于norBNI的量超过1%的反应杂质,或不含相对于norBNI的量超过0.5%的反应杂质。

[0093] 实施例

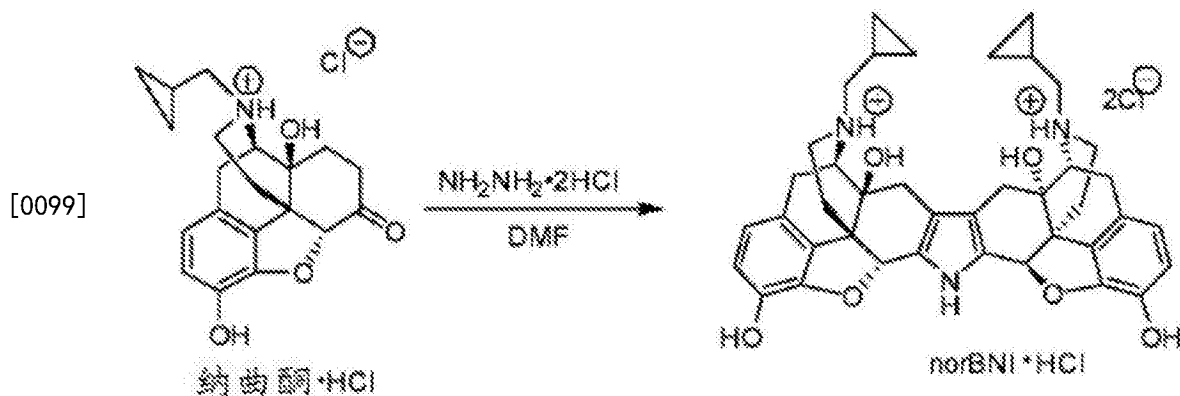
[0094] 实施例1:由盐酸纳曲酮制备去甲-宾那托芬(nor-BNI)

[0095] 已经描述了使用二盐酸肼由盐酸纳曲酮制备二盐酸去甲-宾那托芬(norBNI • 2HCl) (J. Med. Chem. 1988, 31, 836-841)。该方法为经由中间体吡嗪的两步程序。



[0097] 方案1

[0098] 在以下实施例中,norBNI是在无溶剂交换的情况下根据方案2直接由纳曲酮和肼产生的:



[0100] 方案2

[0101] 向配备有搅拌棒和用氩气冲洗的事先干燥的250-mL双颈圆底烧瓶中以如下顺序添加200mL DMF(无水,Sigma Aldrich)、50g(132.32mmol)纳曲酮·HCl(Siegfried)、6.95g(66.16mmol)肼·2HCl(Sigma Aldrich)及35.1mL(529.28mmol)甲磺酸(Sigma Aldrich)。一旦添加甲磺酸,便注意到放热且可见大部分试剂溶解(注意到试剂的完全溶解耗费1小时)。搅拌10分钟之后,连接回流冷凝器并加热反应混合物至105°C。每小时通过反应混合物的小等分试样的¹H NMR分析监测反应。当反应完成时,通常在3小时之后,停止对烧瓶加热并使其冷却15分钟。然后向反应混合物中添加200mL水,接着是160mL氢氧化铵水溶液(29%,Fisher Scientific)以碱化反应混合物。将所得沉淀通过过滤收集并再用200mL水

洗涤并且使其干燥以得到呈米色固体状的被DMF污染的粗norBNI。为了除去DMF,将粗产物溶于最少量的甲醇(400mL)中并且向此溶液在搅拌下缓慢添加水(600mL),以使产物再沉淀。然后在室温下搅拌混悬液3小时,之后通过过滤收集沉淀,用另外体积的水(200mL)洗涤并使其干燥,以便得到呈米色/灰白色无定形固体的norBNI(游离碱)(42g,96%产率,96.8%纯度)。化合物的身份通过HRMS分析及¹H和¹³C NMR来确认,其与先前公开的数据一致。通过UHPLC测定化合物纯度。

[0102] 此方案排除了第二步骤(例如,DMSO的使用)并且在产率方面提供显著改进,例如从69%至约96%。

[0103] 实施例2:反应参数

[0104] 增加胍反应物(例如盐酸胍)的摩尔当量,从每摩尔当量盐酸纳曲酮(式(II))化合物的一个实例)0.5至2或更多摩尔当量,将式(I)反应产物(例如,norBNI·2HCl)的产率从9%显著提高至至少90%(参见表2)。产物(例如,norBNI·2HCl)产率的提高在没有分离任何中间体或中间化合物(例如,方案1中的吡嗪)和/或没有反应溶剂更换的情况下观察到。类似地,添加至少一种催化剂(例如,甲磺酸)可将所形成的norBNI·2HCl的产率从9%显著提高至至少90%。反应产物产率的这种提高不需要所用胍反应物摩尔当量数量的伴随增加并且无需中间吡嗪产物的分离或反应溶剂的更换。使用4摩尔当量的MeSO₃H得到87%的norBNI产率,仅用0.5摩尔当量的胍。

[0105] 表2:在催化剂存在下吡嗪向norBNI·2HCl的转化

条目	纳曲酮 ¹ 的 规模/mmol	胍·HCl的 当量	MeSO ₃ H的 当量	温度 (°C)	吡嗪产率 (%)	norBNI 产率 (%) ^{2,3}
1	1.6(0.6g)	0.5	0	100	80	9
2	1.6	1	0	100	87	5
3	1.6	2	0	100	27	36
[0106] 4	1.6	4	0	100	0	74
5	1.6	4	1	110	0	90
6	1.6	0.5	1	109	30	60
7	1.6	1	1	110	0	88
8	1.6	0.5	4	110	0	87

[0107] (1) 所用的纳曲酮是购自AK Scientific。

[0108] (2) 对于条目1-11,产物产率由于在来自AK Scientific的纳曲酮中存在5-10%水而降低。

[0109] (3) 在碱性后处理之后作为游离碱分离。

[0110] 甲醇也被证明是可接受的溶剂,优选地包括1当量甲磺酸,并且在1.6mmol规模下提供约80%的产率。反应也成功地在水中进行,但以更慢的速率进行。优选地,溶剂为极性,以便反应组分充分溶解。

[0111] 反应还用磺酸作为催化剂成功地进行,这也需要更长的反应时间。

[0112] 检查温度范围。尽管反应不依赖于具体的温度范围,但一些分解可在超过110°C下发生,如由¹H NMR所显示(可能是由DMF的降解造成)。然而,对产率的影响不明显。

[0113] 反应组分添加的顺序和速率显示对反应结果无显著影响。

[0114] 本文所述的方法是商业上可缩放的。这通过排除中间体化合物的分离和/或还排除任何溶剂更换步骤而有利地简化了含吡咯化合物的合成。因此,该方法可有利地作为一锅、单溶剂方法来进行。此外,该方法造成在反应产物的产率及后处理程序(例如,排除昂贵的提取技术和色谱法的使用)方面的改进。在示例性后处理程序中,将产物沉淀(用氢氧化铵水溶液碱化)通过过滤收集,溶于有机溶剂如甲醇中,用水再沉淀并且再次通过过滤收集沉淀。可通过添加至HCl-乙酸乙酯溶液中将游离碱转化为所需盐,例如二氯化物盐。

[0115] 制得六种盐形式:二氯化物、二乙酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、磷酸盐及硫酸盐。通过将稍微过量的相应酸添加至norBNI游离碱在乙酸乙酯中的饱和溶液中制得盐。将沉淀的盐收集并用更多份的乙酸乙酯洗涤,之后使其干燥。对转化进行定量并且分离通常呈白色/膏状无定形固体的盐。源自强无机酸的盐如盐酸盐和硫酸盐可在EtOAc中搅拌过夜以除去过量的酸残余物,这似乎致使盐吸湿。也可通过此方法除去痕量的DMF。通过¹H NMR和HPLC分析显示化合物似乎为纯的。

[0116] 表3:商业上可缩放的方法

条目	纳曲酮 ¹ 的 规模/mmol	胍·HCl的 当量	MeSO ₃ H的 当量	温度 (°C)	吡嗪产率 (%)	norBNI 产率 (%) ^{2,3}
1	16(8g)	1	1.5	室温至105	0	86
2	32(12g)	0.5	4	室温至105	0	91
3	64(24g)	0.5	4	室温至105	0	87
4	132(50g)	0.5	4	室温至105	0	96

[0118] (1) 所用的纳曲酮购自AK Scientific,条目4例外(Siegfried)。

[0119] (2) 对于条目1-3,产物产率由于在来自AK Scientific的纳曲酮中存在5-10%水而降低。

[0120] (3) 在碱性后处理之后作为游离碱分离。

[0121] 表4:反应浓度的作用的研究

条目	规模/mmol (纳曲酮)	浓度/ M ¹	NorBNI 产率
1 ²	1.6	0.13	87
2 ²	1.6	0.26	89
3 ³	16	0.16	86
4 ⁴	32	0.29	91
5 ⁴	64	0.55	87
6 ⁴	132	0.56	96

[0123] (1) 考虑到DMF和MeSO₃H二者的体积来计算摩尔浓度。

[0124] (2) 胍HCl (0.5当量), MeSO₃H (4当量), 110°C, 吡嗪0%;

[0125] (3) 胍HCl (1当量), MeSO₃H (1.5当量), 室温至105°C, 吡嗪0%;以及

[0126] (4) MeSO₃H (1当量), 3.25h, 室温至105°C, 吡嗪0%。

[0127] 以上表4显示反应产率为浓度不变的。纳曲酮从0.16M变化至0.56M(如果有的话)对反应产率或速率几乎无影响。在50g规模下,在DMF (200mL) / 甲磺酸 (35mL) 溶液中进行反应。

[0128] 实施例3:高纯度的nor-BNI产物的产生

[0129] 高纯度的norBNI产物的产生是使用以上实施例1中给出的方法实现的,但有以下修改。

[0130] 对于100g规模反应在 $\geq 200\text{mL}/\text{min}$ 下用惰性气体(氮气或氩气)喷射反应溶剂30分钟以除去溶解氧。然后再用惰性气体喷射反应混合物至少80分钟。

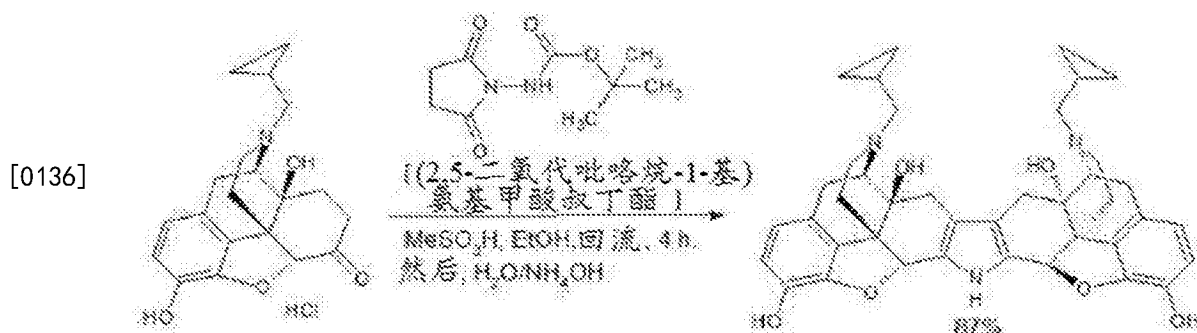
[0131] 使用无水乙醇代替甲醇用于反应后处理及盐形成过程中。

[0132] 盐形成步骤期间,添加作为1M乙醇溶液的酸。监测反应混合物以确保过量酸的添加减到最少。这借助于使用电导探针实现,其中在所添加的酸的增加体积对比反应混合物的电导之间的趋势的突然变化更确切地说表示反应的等当点。

[0133] 图2(A-C) 为由此方法获得的高纯度norBNI游离碱、氯化物盐及硫酸盐的示例性HPLC谱。HPLC谱显示产物接近100%纯。

[0134] 实施例4:由盐酸纳曲酮产生nor-BNI的替代方案

[0135] 以下方案提供使用(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯作为肼的替代物由纳曲酮合成NorBNI游离碱的实验程序(方案3)。



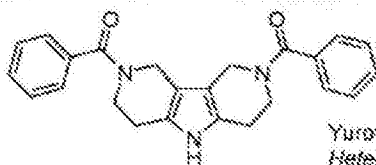
组合。

[0140] 除非本文中明确地阐述,术语“一个/种(a/an)”和“所述”不限于一种要素,而应解读为意指“至少一个/种”。



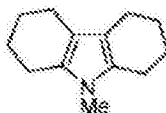
Tamaru, Y.; Harada, T.; Yoshida, Z.-I. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3370-3374.

6,7,8,13-四氢-5H-二苯并[a,i]吡咯



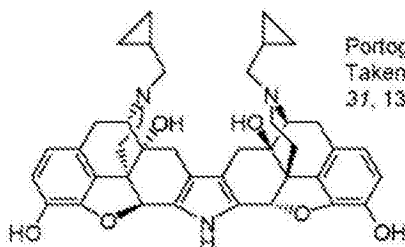
Yurovskaya, M. A.; Alekseyev, R. S. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2014**, *49*, 1400-1425.

(6-苯甲酰基-1,2,4,5,6,7,8,9-八氢-3,6,9-三氮杂-茚-3-基)-苯基-甲酮



Yurovskaya, M. A.; Alekseyev, R. S. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2014**, *49*, 1400-1425.

9-甲基-2,3,4,5,6,7,8,9-八氢-1H-吡咯



Portoghese, P. S.; Nagase, H.; Takemori, A. E. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1344-1347.

norBNI对映异构体

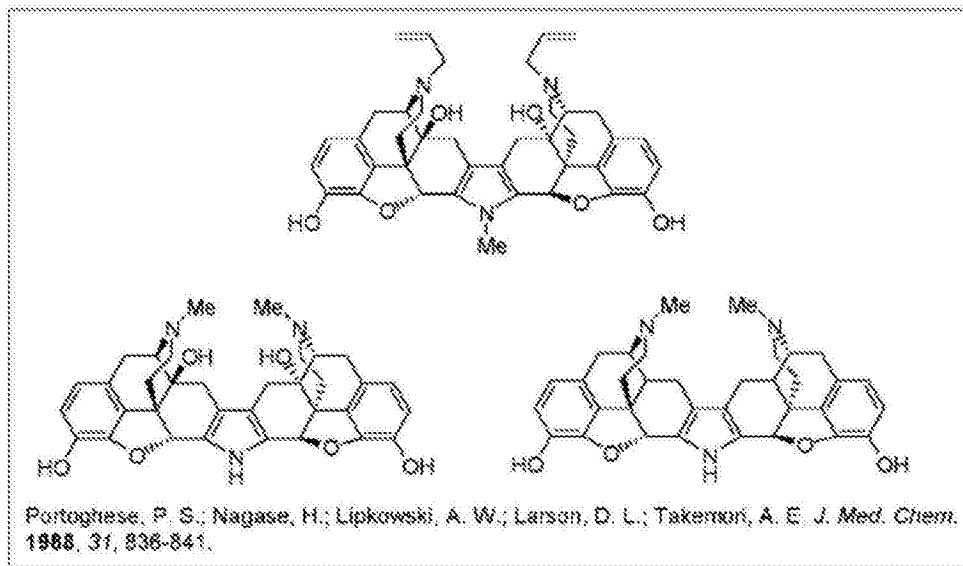


图1

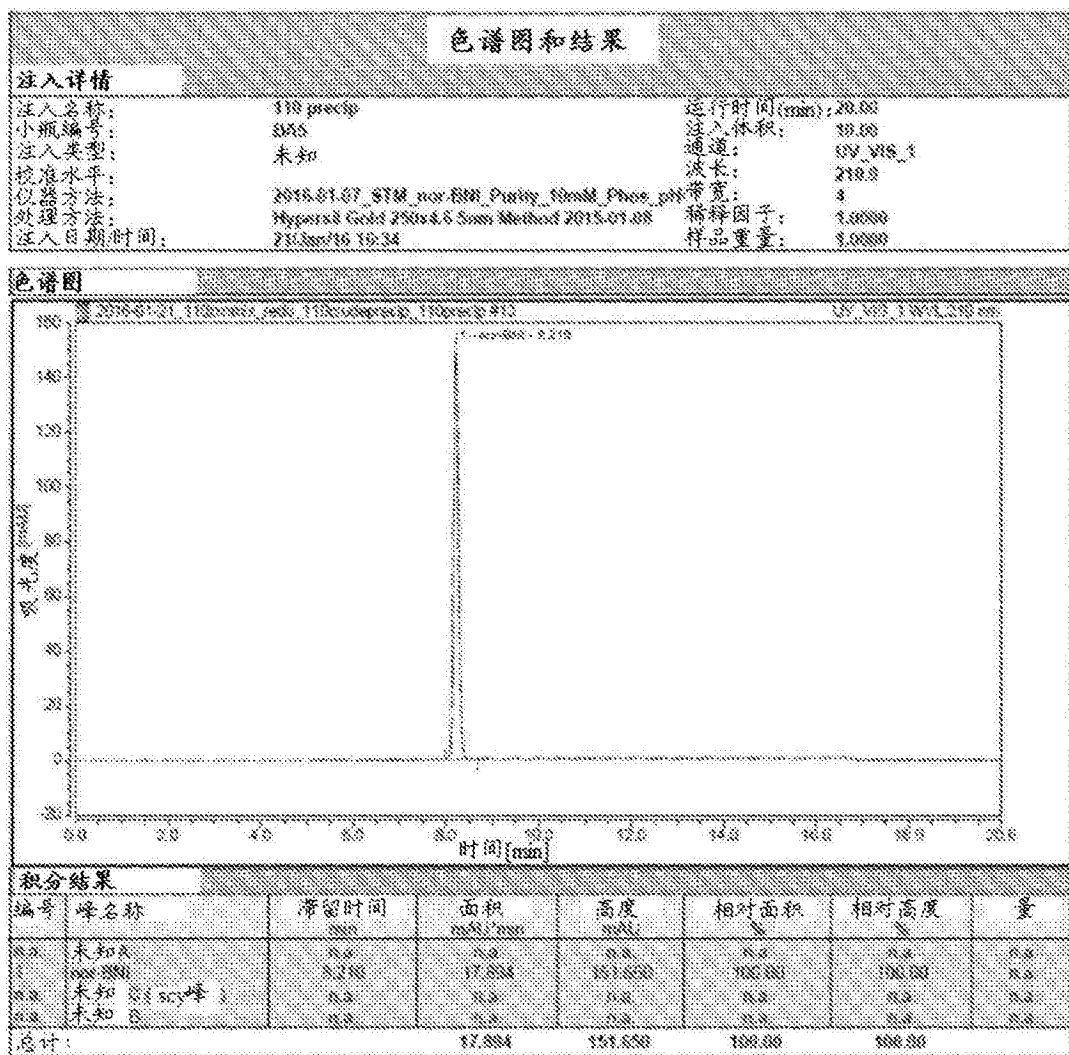


图2A

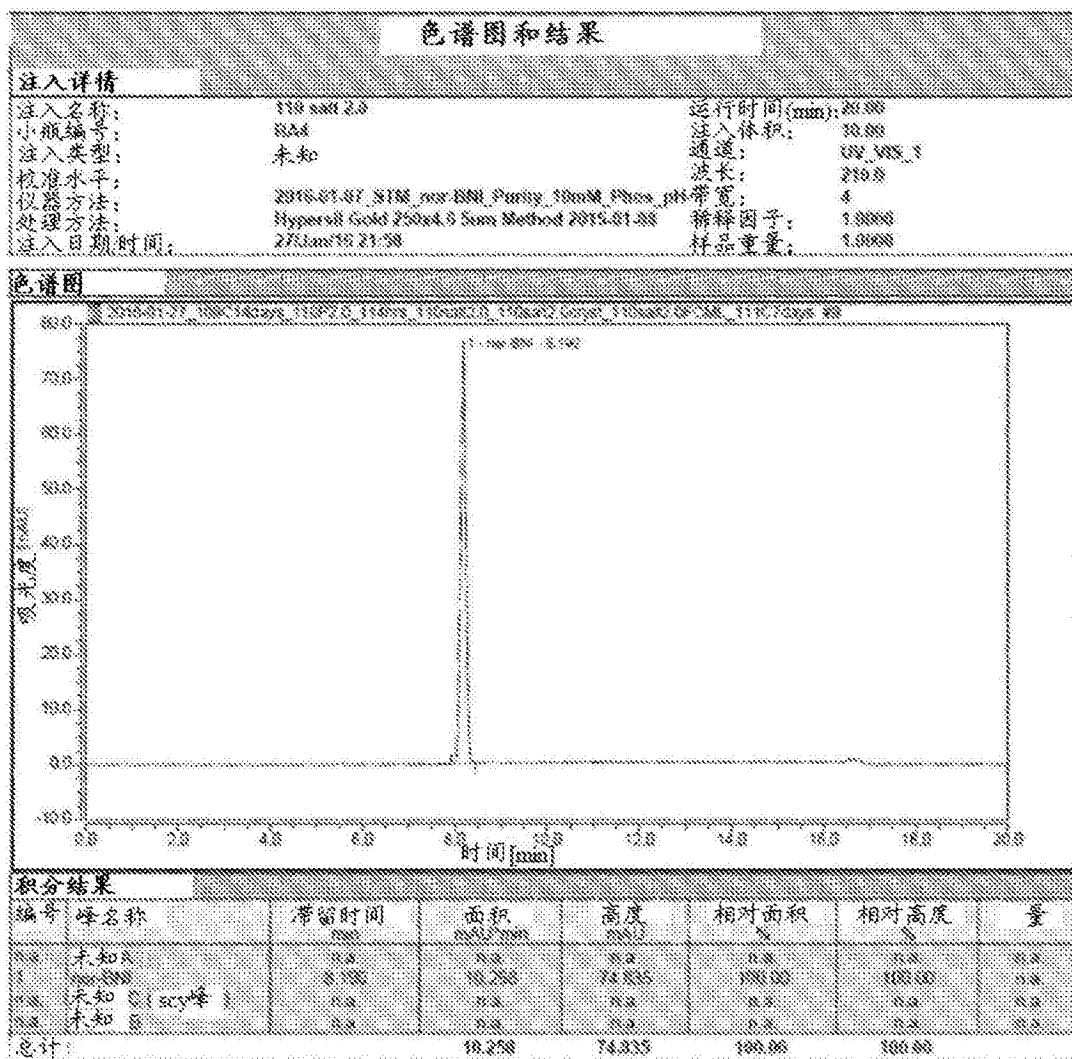


图2B

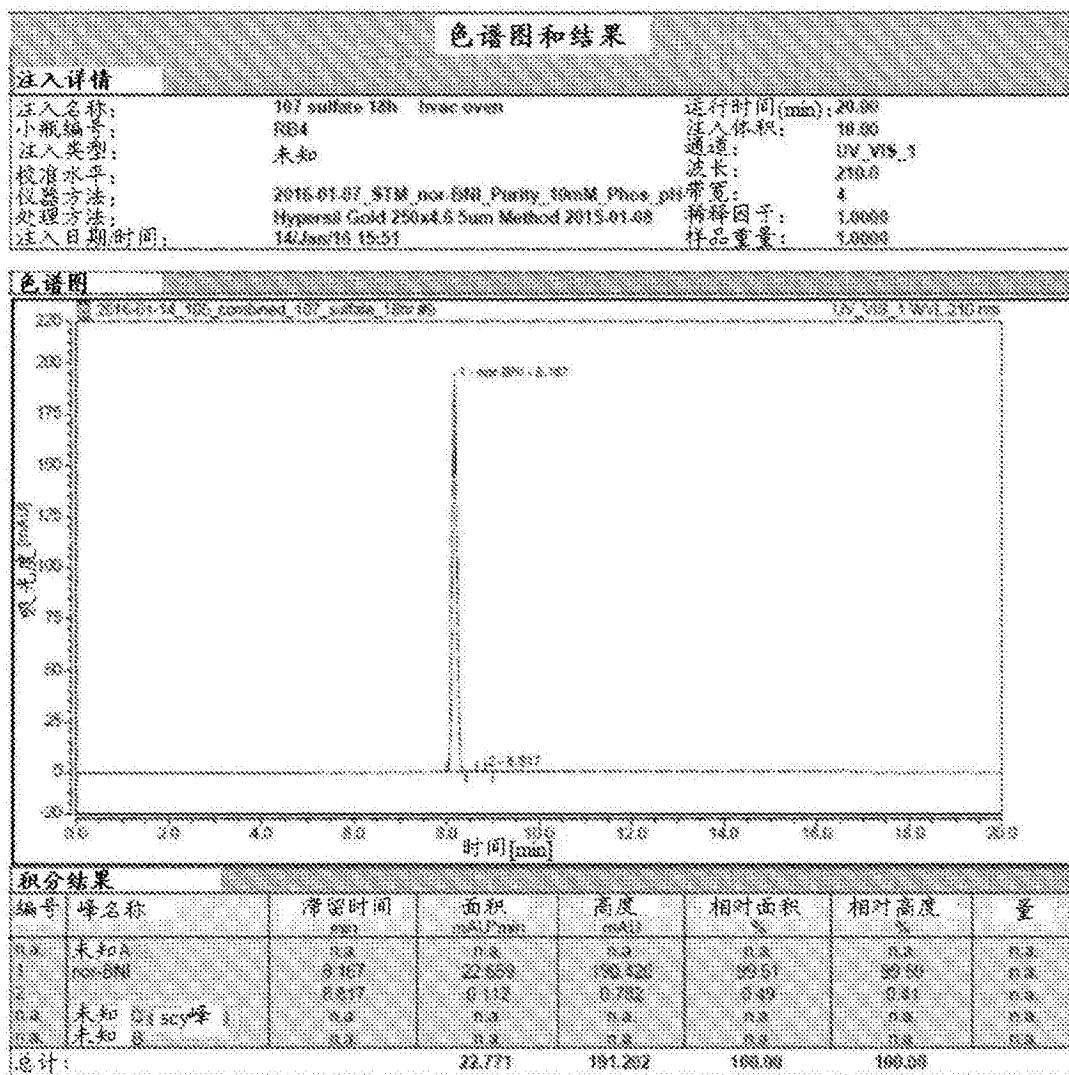


图2C