



## (12)发明专利

(10)授权公告号 CN 102459276 B

(45)授权公告日 2016.09.21

(21)申请号 201080033670.3

M·布鲁塞冈

(22)申请日 2010.05.21

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司

72003

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 102459276 A

代理人 吴小瑛 张福根

(43)申请公布日 2012.05.16

(51)Int.Cl.

C07D 489/08(2006.01)

(30)优先权数据

PA200900650 2009.05.25 DK

61/181022 2009.05.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2012.01.18

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/DK2010/050110 2010.05.21

(87)PCT国际申请的公布数据

W02010/136039 EN 2010.12.02

(73)专利权人 H.隆德贝克有限公司

地址 丹麦瓦尔拜

(56)对比文件

EP 0352025 A2,1989.07.14,

US 4751307 A,1988.06.14,

US 4535157 A,1985.08.13,

EP 0039066 A2,1981.04.25,

David F. Aycock.Solvent Applications  
of 2-Methyltetrahydrofuran in  
Organometallic and Biphasic Reactions.  
《Organic Process Research & Development》  
.2007,第11卷156-159.

审查员 吴永英

(72)发明人 C·德法维里 M·卡萨林

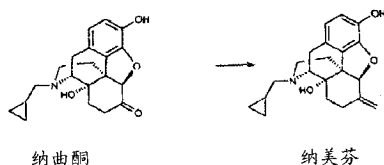
权利要求书2页 说明书9页

(54)发明名称

从纳曲酮制备盐酸纳美芬

(57)摘要

从纳曲酮制备盐酸纳美芬的方法,该方法特别良好地适合大规模工业应用,已发现有效、产生高收率和提供高纯纳美芬盐酸盐。



纳曲酮

纳美芬

1. 一种从纳曲酮在维蒂希反应中制备纳美芬的方法, 其中2-甲基四氢呋喃(MTHF)用于磷叶立德的形成和用于所述叶立德与纳曲酮之间的后续反应两者, 并且纳美芬作为纳美芬盐酸盐在一步程序中被分离得到, 不需要分离碱和在后续和单独的步骤中制备盐酸盐。

2. 权利要求1的方法, 其包含以下步骤

a) 通过使甲基三苯基磷盐与MTHF和合适的碱混合制备磷叶立德, 和

b) 将包含纳曲酮和MTHF的混合物加入在步骤a)获得的混合物内。

3. 权利要求2的方法, 其中步骤a)和b)同时在同一个容器中进行或者步骤a)和b)按顺序进行。

4. 权利要求2或3的方法, 其中甲基三苯基磷盐选自甲基三苯基溴化磷(MTPPB)、甲基三苯基氯化磷或甲基三苯基碘化磷。

5. 权利要求2或3的方法, 其中所述MTHF和所述甲基三苯基磷盐以MTHF与所述甲基三苯基磷盐相比1:1至4:1的体积重量比混合。

6. 权利要求2或3的方法, 其中所述MTHF和所述甲基三苯基磷盐以MTHF与所述甲基三苯基磷盐相比2:1的体积重量比混合。

7. 权利要求2或3的方法, 其中在步骤a)加入的所述碱是叔丁醇钾(KO-t-Bu)。

8. 权利要求7的方法, 其中与甲基三苯基磷盐相比加入等摩尔量的所述KO-t-Bu。

9. 权利要求2或3的方法, 其中在步骤b)之前将在步骤a)获得的所述混合物搅拌至少1小时。

10. 权利要求2或3的方法, 其中在步骤b)之前将在步骤a)获得的所述混合物搅拌2小时。

11. 权利要求2或3的方法, 其中用于步骤b)的所述纳曲酮作为无水固体或作为在MTHF中的无水溶液加入。

12. 权利要求11的方法, 其中MTHF与纳曲酮相比为2:1至6:1的体积重量比。

13. 权利要求11的方法, 其中MTHF与纳曲酮相比为3:1至5:1的体积重量比。

14. 权利要求11的方法, 其中MTHF与纳曲酮相比为4:1的体积重量比。

15. 权利要求2或3的方法, 其中将在步骤b)获得的混合物搅拌至少1小时。

16. 权利要求2或3的方法, 其中将在步骤b)获得的混合物搅拌2至16小时。

17. 权利要求2或3的方法, 其中将在步骤b)获得的混合物搅拌2至10小时。

18. 权利要求2或3的方法, 其中将在步骤b)获得的混合物搅拌2至5小时。

19. 一种用于离析权利要求2或3中获得的纳美芬的方法, 其包含以下步骤

c)(i)使包含氯化铵(NH<sub>4</sub>Cl)的水溶液与在步骤b)获得的混合物混合, 或者

(ii)使酸或含有酸的溶液与在步骤b)获得的混合物混合, 或者

(iii)使酮与在步骤b)获得的混合物混合, 或者

(iv)进行上述步骤(i)、(ii)和(iii)的组合, 然后

(v)任选用水稀释,

d)分离在步骤c)获得的有机相,

e)任选用水洗涤在c)获得的有机相和分离有机相,

f)真空浓缩在步骤d)或e)获得的有机相以除去挥发物,

g)将在步骤f)获得的残留物稀释在一种或多种适当的有机溶剂中,

- h)将氯化氢(HCl)加入在步骤g)获得的混合物内,
- i)离析所得固体,
- j)任选地,将在步骤i)获得的固体用一种或多种适当的溶剂再浆化和离析固体,和
- k)任选干燥最终的固体。

20. 权利要求19的方法,其中用于步骤g)、i)和/或步骤j)的所述有机溶剂选自卤代烃、醇、醚、酮、酯和芳族烃或其组合。

21. 权利要求19或20的方法,其中在步骤g)、i)和/或步骤j)的所述有机溶剂选自丙酮、乙酸乙酯、MTHF、2-丙醇、甲苯、二氯甲烷或其组合。

22. 权利要求19或20的方法,其中在步骤g)、i)和/或步骤j)的所述有机溶剂是二氯甲烷和/或丙酮。

23. 权利要求19或20的方法,其中在步骤h)的氯化氢(HCl)作为气体或作为浓缩水溶液加入。

24. 权利要求19或20的方法,其中在步骤h)的HCl浓度为在水中30至37%。

25. 权利要求19或20的方法,其中在步骤h)的HCl浓度为在水中37%。

26. 权利要求19或20的方法,其中氯化氢(HCl)在步骤h)在剧烈搅拌下在0至40℃的范围内的温度加入。

27. 权利要求19或20的方法,其中氯化氢(HCl)在步骤h)在剧烈搅拌下在20至30℃的范围内的温度加入。

28. 权利要求19或20的方法,其中将在步骤h)获得的所述混合物搅拌至少1小时。

29. 权利要求19或20的方法,其中将在步骤h)获得的所述混合物搅拌1小时至5小时。

30. 权利要求19或20的方法,其中将在步骤h)获得的所述混合物搅拌1小时至3小时。

31. 权利要求19或20的方法,其中将获得的盐酸纳美芬通过在水溶液中重结晶转化为盐酸纳美芬二水合物。

## 从纳曲酮制备盐酸纳美芬

[0001] 本发明涉及从纳曲酮[17-(环丙基甲基)-4,5- $\alpha$ -环氧-3,14-二羟基-吗啡烷-6-酮]通过维蒂希(Wittig)反应制备盐酸纳美芬[17-(环丙基甲基)-4,5- $\alpha$ -环氧-6-亚甲基吗啡烷-3,14-二醇盐酸盐]的改良方法。本申请公开的方法特别良好地适合大规模工业应用,已发现有效、产生高收率和提供高纯纳美芬盐酸盐。

[0002] 背景

[0003] 纳美芬是已知的阿片受体拮抗剂,可抑制给予的阿片激动剂和从阿片系统衍生的内源性激动剂两者的药理学效应。纳美芬作为拮抗剂的临床有用性源自其迅速(和选择性)逆转这些阿片激动剂的效应的能力,包括在中枢神经系统和呼吸系统经常看到的抑制。

[0004] 纳美芬主要被开发成盐酸盐用于治疗酒精依赖,其中当患者经历酒瘾时摄入10-40mg的剂量已显示良好效果(Karhuvaara等,Alcohol.Clin.Exp.Res.,(2007),31卷, No.7.1179-1187页)。另外,也已研究纳美芬用于治疗其它成瘾比如病理性赌博和购物成瘾。在这些开发计划中测试药物时,纳美芬例如以胃肠外溶液形式(Revex™)使用。

[0005] 纳美芬是结构与阿片制剂拮抗剂纳曲酮很相似的阿片制剂衍生物。与纳曲酮相比纳美芬的优点包括更长的半衰期、更大的口服生物利用度和没有观察到剂量依赖性肝毒性。

[0006] 纳美芬在结构上与纳曲酮不同在于纳曲酮的6-位酮基被亚甲基(CH<sub>2</sub>)代替,这相当大程度上增加与 $\mu$ -阿片受体的结合亲和力。纳美芬对其他阿片受体( $\kappa$ 和 $\delta$ 受体)也具有高亲和力,因为它由于其阻断所有三种受体类型的能力而被称为“通用拮抗剂”。

[0007] 纳美芬可从纳曲酮通过维蒂希反应制备。维蒂希反应是在烯烃合成制备领域众所周知的方法(Georg Wittig,Ulrich Schöllkopf(1954).“Über Triphenyl-phosphin-methylene als olefinbildende Reagenzien I”.Chemische Berichte 87:1318),已被广泛用于有机合成。

[0008] 在维蒂希反应中的程序可分为两步。在第一步,通过用碱处理合适的磷盐制备磷叶立德。在第二步,使叶立德与含有羰基的底物反应以得到理想的链烯。

[0009] 通过维蒂希反应制备纳美芬先前已由Hahn和Fishman公开(J.Med.Chem.1975,18, 259-262)。在他们的方法中,使纳曲酮与叶立德亚甲基三苯基正膦(其通过在DMSO中用氢化钠(NaH)处理甲基三苯基溴化磷制备)反应。将约60当量过量的叶立德用于通过该程序制备纳美芬。

[0010] 对于工业应用目的,由Hahn和Fishman公开的方法具有使用大量过量叶立德的缺点,以致于在可获得纯态纳美芬之前必须除去非常大量的磷副产物。而且,用于制备叶立德的NaH在工业规模难以处理因为它高度可燃。技术人员还熟知在DMSO中使用NaH可产生不需要的失控反应。由Hahn和Fishman描述的维蒂希反应程序得到游离碱形式的纳美芬。游离碱最终是通过层析分离,层析对于工业应用可能不理想。

[0011] US 4,535,157还描述通过使用维蒂希反应制备纳美芬。在其中公开的方法中叶立德亚甲基三苯基正膦的制备通过用四氢呋喃(THF)作为溶剂和叔丁醇钾(KO-t-Bu)作为碱进行。约3当量叶立德用于所述程序中。

[0012] 虽然公开于US 4,535,157的程序避免使用NaH和大量叶立德,但该方法仍然具有一些限制其工业规模适用性的不足。具体来讲,在维蒂希反应中用THF作为溶剂由于THF的水混溶性而不利。在含水后处理(work-up)过程中许多终产物(纳美芬)可能损失在水相中,除非用与水不可混溶的溶剂进行多次二次萃取。

[0013] 而且,在描述于US 4,535,157的方法中,进行多个纯化步骤,以除去维蒂希反应的氧化磷副产物。这些纯化步骤需要巨量溶剂,当在工业规模运行反应时既不经济也密集需要劳动力。像在由Hahn和Fishman描述的维蒂希反应程序(见上)的情况那样,公开于US 4,535,157的维蒂希反应程序也得到呈游离碱的纳美芬,从而需要附加步骤从离析的纳美芬碱制备最终的药用盐形式,即盐酸盐。

[0014] US 4,751,307还描述用维蒂希反应制备纳美芬。其公开一种方法,其中合成用茴香醚(甲氧基苯)作为溶剂和KO-t-Bu作为碱进行。约4当量叶立德亚甲基三苯基正磷用于该反应。产物通过在酸性pH的水中萃取而离析,然后在碱性pH沉淀,得到作为碱的纳美芬。

[0015] 即使作为游离碱的纳美芬的离析程序简化,但它仍然具有一些缺点。本发明的发明人重复了公开于US 4,751,307的方法,发现除去氧化磷副产物不是有效的。这些杂质在碱化过程中与纳美芬共沉淀,产生仍然被磷副产物污染并因此具有低化学纯度(如本文实施例2说明)的产物。

[0016] 因此在本领域需要改良通过维蒂希反应制备纳美芬的方法。具体来讲,需要一种方法,它容易适用于大型工业规模,避免在维蒂希反应中使用水混溶性溶剂(比如THF),且允许容易离析纯态纳美芬,所述纯态适合其转化为最终药用盐形式。

[0017] 本发明的发明人通过开发用于制备纳美芬的改良方法已实现这个目标,该方法适用于工业规模并得到作为盐酸盐的高纯纳美芬。

[0018] 发明概述

[0019] 本发明涉及从纳曲酮在维蒂希反应中制备纳美芬的方法,其中2-甲基四氢呋喃(MTHF)用于磷叶立德的形成和叶立德与纳曲酮之间的后续反应两者。

[0020] 又一方面,本发明还涉及包含通过本文所述方法获得的盐酸纳美芬的药用组合物。

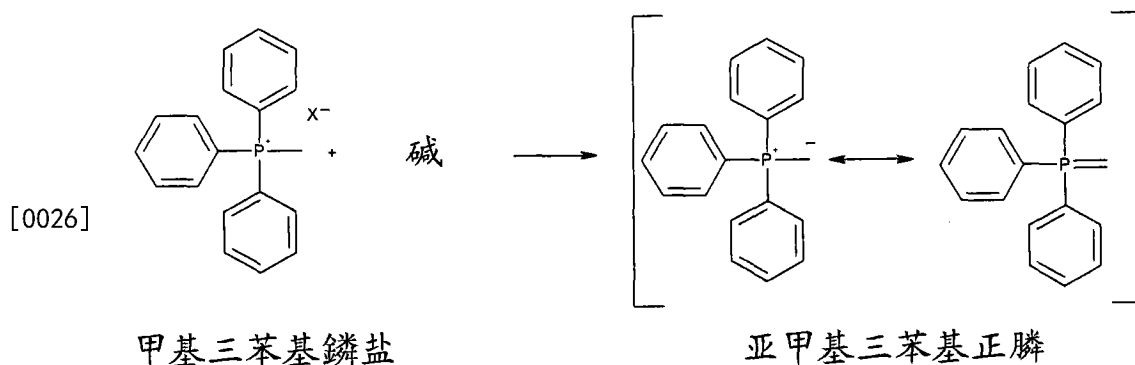
[0021] 发明详述

[0022] 本发明涉及从纳曲酮[17-(环丙基甲基)-4,5- $\alpha$ -环氧-3,14-二羟基-吗啡烷-6-酮]制备17-(环丙基甲基)-4,5- $\alpha$ -环氧-6-亚甲基吗啡烷-3,14-二醇盐酸盐(盐酸纳美芬)的改良方法。

[0023] 本发明的发明人发现用2-甲基四氢呋喃(MTHF)作为溶剂得到用于制备纳美芬的高效维蒂希过程。实际上,在维蒂希反应中使用MTHF不仅得到有效的反应,而且因为MTHF的内在特征使形成的产物更容易离析。整个过程和后续离析期望的药用盐形式和纯度的终产物可按一步程序进行,不需要离析碱和在后续和单独的步骤中制备盐酸盐。

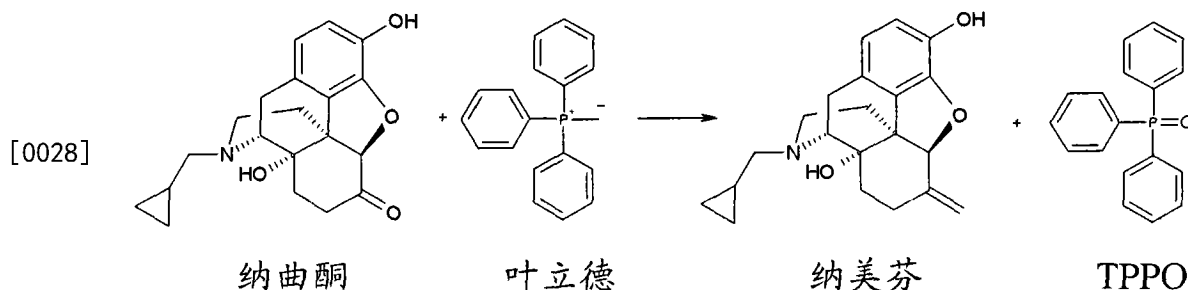
[0024] MTHF是具有良好的溶剂化和溶解度性质的极性、非质子、环状醚溶剂,但与例如THF相反,MTHF与水只是部分混溶。因此MTHF优于溶剂例如THF,因为它不需要添加其它溶剂,比如甲苯,以在反应之后提供相分离,以离析终产物。因此,通过在维蒂希反应的含水后处理过程中使用MTHF,在水相中产物的损失非常有限或可忽略不计,由此使水相的二次萃取不必要。

[0025] 在本发明的方法中可通过以下进行维蒂希反应:使甲基三苯基磷盐与2-甲基四氢呋喃(MTHF)和合适的碱混合以得到叶立德亚甲基三苯基正磷:



叶立德

[0027] 接着使预先形成的叶立德“原位”与纳曲酮反应以得到纳美芬和三苯基氧化膦(TPPO):



[0029] 因此,本发明一个实施方案涉及用维蒂希反应的基本原理制备纳美芬的方法,该方法包含以下步骤:

[0030] a)通过使合适的磷盐(比如甲基三苯基磷盐)与MTHF和合适的碱反应制备磷叶立德,比如亚甲基磷叶立德,比如亚甲基三苯基正磷,和

[0031] b)将包含纳曲酮和MTHF的混合物加入在步骤a)获得的混合物中以获得纳美芬。

[0032] 设想步骤a)和b)可同时在同一个容器中进行或者步骤a)和b)可按顺序进行。

[0033] 在优选实施方案中,用于步骤a)的磷盐是甲基三苯基磷卤化物,比如氯化物、溴化物或碘化物,更优选甲基三苯基溴化磷(MTPPB)。

[0034] 通常将相对于在步骤b)加入的纳曲酮过量的磷盐(优选MTPPB)悬浮于MTHF中。甲基三苯基磷盐与纳曲酮相比的典型摩尔比范围为约1:1-约4:1,更优选约3:1。

[0035] MTHF的量与用于步骤a)的甲基三苯基磷盐(优选MTPPB)相比为约(v/w)1:1-约4:1,优选约2:1。

[0036] 将甲基三苯基磷盐用碱(优选KO-t-Bu)处理以获得叶立德作为试剂用于步骤b)。在优选实施方案中,使用与甲基三苯基磷盐相比等摩尔量的碱。

[0037] 相对于纳曲酮,用于步骤a)的碱的摩尔比为约1:1-约4:1,优选约3:1。

[0038] 将在步骤a)获得的所得混合物适当搅拌至少1小时,更优选约2小时。

[0039] 在步骤b)中,将纳曲酮作为无水固体或作为在MTHF中的无水溶液加入包含在a)获得的叶立德的混合物中。

[0040] 在优选实施方案中,将纳曲酮在MTHF中的无水溶液加入预先形成的叶立德内。MTHF的量(v/w)相对于纳曲酮的范围可为约2:1-约6:1,比如约3:1-约5:1,或者约4:1。

[0041] 然后将在步骤b)获得的包含纳曲酮的混合物适当搅拌至少1小时,比如约2-约16小时、约2-约10小时或约2-约5小时,以将纳曲酮完全转化为纳美芬。典型地,在5小时内基本完成。

[0042] 整个反应[即步骤a)和步骤b)]可在约5-约50℃范围,比如20-25℃的温度进行。

[0043] 需要从在维蒂希反应过程和在后处理过程中形成的氧化膦副产物(比如TPPO)中分离纳美芬以获得纯纳美芬。因此本发明方法的优点还在于它尤其适合:

[0044] 1)有效地和选择性地除去氧化膦副产物(TPPO和相关化合物);和

[0045] 2)允许在单一步骤中从反应混合物直接离析产物并将其转化为期望的药用盐形式(即盐酸纳美芬)。

[0046] 因此,不需要进行导致终产物(盐酸纳美芬)损失的单独的成盐步骤(现有技术方法经常是这种情况)。

[0047] 而且,从操作方面来看,离析作为盐酸盐而不是游离碱的纳美芬是方便的,因为盐酸盐是期望的药用盐形式。也已发现通过本发明方法的成盐中化学纯度高度改良。实际上,杂质选择性地保持溶于母液中,由此允许离析高纯态产物。

[0048] 由于在本发明方法中将维蒂希反应和成盐步骤组合,所以从纳曲酮到盐酸纳美芬的收率优良。

[0049] 本发明因此还涉及离析在上文步骤b)获得的纳美芬的方法,该方法包含以下步骤:

[0050] c)(i)使包含氯化铵( $\text{NH}_4\text{Cl}$ )的水溶液与在步骤b)获得的混合物混合,或

[0051] (ii)使酸或含有酸的溶液与在步骤b)获得的混合物混合,或

[0052] (iii)使酮与在步骤b)获得的混合物混合,或

[0053] (iv)执行上述步骤(i)、(ii)和(iii)的组合,然后

[0054] (v)任选用水稀释,

[0055] d)分离在步骤c)获得的有机相,

[0056] e)任选用水洗涤在d)获得的混合物和分离有机相,

[0057] f)真空浓缩在步骤d)或e)获得的有机相以除去挥发物,

[0058] g)将在步骤f)获得的残留物用一种或多种适当的有机溶剂稀释,

[0059] h)将氯化氢( $\text{HCl}$ )加入在步骤g)获得的混合物内,

[0060] i)离析所得固体,

[0061] j)任选地,将在步骤i)获得的固体在一种或多种适当的溶剂中再浆化和离析固体,和

[0062] k)任选干燥最终的固体。

[0063] 在步骤c)的一个实施方案中,将在步骤b)获得的反应混合物用氯化铵( $\text{NH}_4\text{Cl}$ )溶液适当猝灭,同时维持温度低于30℃。通常,使用相对于用于步骤a)的碱等摩尔量的氯化铵。

[0064] 在步骤c)的一个进一步的实施方案中,将在步骤(b)获得的反应混合物用酸处理。所述酸优选冰乙酸或冰乙酸在MTHF中的溶液。在一个实施方案中所述酸是冰乙酸。在另一个实施方案中所述酸是在MTHF中的冰乙酸。

[0065] 在步骤c)的另一个实施方案中,将在步骤(b)获得的反应混合物用酮处理。所述酮

优选丙酮。

[0066] 在进一步的实施方案中,进行步骤c)(i)、c)(ii)和c)(iii)的组合而处理在步骤(b)获得的反应混合物。

[0067] 混合物可任选进一步用水稀释以完全溶解盐(步骤c)(v))。然后所得混合物含有两相,有机相和含水相,可将其分离(步骤d)。然后可将离析的有机相再次任选用水洗涤和分离(步骤e)。

[0068] 分离的有机相(步骤d或e)含有纳美芬,可真空浓缩以剩余残留物(步骤f)。

[0069] 可将在步骤f)获得的最终残留物溶于合适的有机溶剂中(步骤g)。合适的溶剂是可保持三苯基氧化膦和相关氧化膦在溶液中的溶剂,其允许制备纳美芬的盐酸盐,及其沉淀物。合适的溶剂包括卤代烃、醇、醚、酮、酯和芳香烃。优选溶剂是丙酮、乙酸乙酯、MTHF、2-丙醇、甲苯或二氯甲烷,或其组合。优选使用二氯甲烷。

[0070] 然后将有机溶液用氯化氢(HCl)处理以使纳美芬作为盐酸盐沉淀(步骤h)。酸可作为气体或作为盐酸的浓缩水溶液加入。当使用盐酸时,HCl在水中的浓度通常为约30-约37%,在水中的浓度更优选为约37%。

[0071] 盐酸盐形成在约0-约40℃、优选20-30℃范围的温度,在剧烈搅拌下进行。

[0072] 在添加酸的过程中结晶出产物。氧化膦可能截留在结晶产物中,因此方便的是维持混悬液搅拌至少1小时,比如约1小时-约5小时,或者约1小时-约3小时。

[0073] 然后可将所得固体例如通过滤出而离析,用适当的溶剂洗涤产物(步骤i),比如卤代烃、醇、醚、酮、酯或芳香烃。优选溶剂是丙酮、乙酸乙酯、MTHF、2-丙醇、甲苯或二氯甲烷或其组合。优选使用二氯甲烷。

[0074] 如果必要可将产物在选自上文列出的溶剂的适当溶剂中再浆化(步骤j)以进一步除去氧化膦副产物,然后可将盐酸纳美芬滤出,用适当溶剂洗涤,如上所述。这最后一步的优选溶剂是二氯甲烷。最后可将产物干燥,例如真空干燥。

[0075] 可将本发明方法获得的盐酸纳美芬转化为更适合药用制剂的形式,比如二水合物。可将通过上述Wittg法制备的盐酸纳美芬通过从水溶液中重结晶而转化为盐酸纳美芬二水合物,如本文实施例5描述。

[0076] 本发明又一方面因此涉及获得盐酸纳美芬二水合物的方法,该方法可包含以下步骤:

[0077] (1)使如上所述在步骤i、j或k获得的盐酸纳美芬与水混合,

[0078] (2)加热混合物以获得基本均匀的溶液,

[0079] (3)任选从在步骤(2)获得的溶液中除去挥发物,

[0080] (4)冷却在步骤(2)或(3)获得的溶液,然后用盐酸纳美芬引晶溶液,和

[0081] (5)离析所得固体。

[0082] 在本发明中,术语“基本均匀的溶液”旨在指不含可见不溶材料的液体混合物。

[0083] 用于步骤1)的水溶液比如水的量的范围可为每克盐酸纳美芬约0.9ml-约4ml水,比如每克盐酸纳美芬约1ml-约2ml水,或者每克盐酸纳美芬约1.5ml水。

[0084] 可加热混悬液直至获得基本均匀的溶液。可进行步骤2)的加热以获得约50℃-约100℃的温度,比如约50℃-约90℃,或者约70℃-约85℃。

[0085] 然后可在步骤3)中施加部分真空以除去痕量有机挥发物,如果存在的话。

[0086] 可将步骤2)或步骤3)获得的溶液任选过滤(如通过0.65 $\mu$ m滤芯)以除去外来物质,然后进行至步骤4)。

[0087] 在步骤4),可使溶液冷却至40 $^{\circ}$ C-60 $^{\circ}$ C温度,比如40 $^{\circ}$ C-约50 $^{\circ}$ C,用盐酸纳美芬引晶。优选盐酸纳美芬二水合物用作引晶材料。

[0088] 在本发明中,术语“引晶”旨在指加入少量结晶固体以引发产物沉淀。

[0089] 在步骤4)加入的晶种量可为约1/2000(w/w)盐酸纳美芬晶种/在步骤1)加入的盐酸纳美芬,比如约1/1000(w/w)晶种或1/200盐酸纳美芬晶种/在步骤1)加入的盐酸纳美芬。

[0090] 迅速冷却和剧烈搅拌防止已形成的晶体进一步生长,帮助实现具有良好限定、窄尺寸范围和相对小粒度的产物。可经几小时、优选在1小时内的时间进行从引晶温度至离析温度的冷却。由此可使在步骤4)获得的引晶混合物适当经受快速冷却程序,其包含以下步骤:

[0091] (4')经约45分钟或更久的时间将混合物进一步冷却至约0-5 $^{\circ}$ C温度,和

[0092] (4'')维持所得混合物在约0-5 $^{\circ}$ C温度约45分钟或更久,

[0093] 然后根据步骤5)离析形成的固体。

[0094] 可将步骤5)形成的固体在约0-20 $^{\circ}$ C范围、更优选在0-5 $^{\circ}$ C范围内的温度离析,以使产物在水中的溶解度最小和增加收率。可将固体过滤离析,用合适的溶剂洗涤。用于洗涤的合适溶剂包括水、水和有机溶剂的混合物以及纯的有机溶剂。优选使用水,在进一步的实施方案中优选预冷的水。当使用有机溶剂时,优选2或3类(Class)溶剂,更特别是丙酮。

[0095] 可将产物适当在低于40 $^{\circ}$ C的温度、更优选在25-35 $^{\circ}$ C范围的温度真空干燥。

[0096] 获得的产物将典型地为至少98%化学纯,比如至少99%化学纯,或至少99.5%化学纯。术语化学纯在上下文中具有其在本领域内的正常含义,化学纯度可以通过例如HPLC确定。

[0097] 本发明还涉及包含通过本方法获得的盐酸纳美芬的药用组合物。药用组合物可进一步包含至少一种药学上可接受的赋形剂、载体和/或稀释剂,且可以是固体剂型,比如片剂,用于口服给药。

[0098] 用于制备固体药用制剂的方法在本领域众所周知。见例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第21版,Lippincott Williams & Wilkins(2005)。固体制剂,比如片剂,可以通过使活性成分与普通载体比如辅料和/或稀释剂混合,接着在压片机中压紧混合物而制备。辅料和/或稀释剂的非限制性实例包括:玉米淀粉、乳糖、滑石粉、硬脂酸镁、明胶、乳糖、树胶等。还可使用任何其它适当的辅料或添加剂比如着色剂、香料和防腐剂,前提是它们与活性成分可相容。因此本发明的药用组合物典型地包含有效量的盐酸纳美芬和一种或多种药学上可接受的载体。

[0099] 根据本发明获得的盐酸纳美芬可以通过任何合适方式如口服或胃肠外给药,且它可存在于任何合适的形式用于此类给药,如片剂、胶囊、散剂、糖浆剂或溶液或分散液形式用于注射。在一个实施方案中,药用组合物将包含治疗有效量的纳美芬。术语“治疗有效量”指在给予患者后足以产生有效反应(即研究者、兽医、医生或其它医务人员寻求的组织、系统、动物或人的生物学或医学反应)的化合物或药用组合物的量/剂量。“治疗有效量”将尤其取决于疾病及其严重程度,和将治疗的患者的年龄、体重、身体状况和反应性而变化。而且,如果本发明化合物与一种或多种化合物组合则“治疗有效量”可变化:在此类情况下给定化

合物的量可能较低,比如次有效量。

[0100] 优选盐酸纳美芬在单位剂型中的药用组合物中的量为约10mg-约100mg,比如约10mg-约60mg,如约10mg-约40mg,或约20mg的量。

[0101] 具体来讲,设想本发明的药用组合物可用于治疗酒精依赖。在另一个实施方案中,包含通过本方法获得的盐酸纳美芬的组合物可用于制造用于治疗酒精依赖的药物。

[0102] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗酒精依赖的方法,包含将治疗有效量的通过本方法获得的盐酸纳美芬,或其药用组合物,给予有需要的患者。

[0103] 术语“酒精依赖”是技术人员通常已知的术语。在第4版修订的Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders(DSM-IVTR)(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders,第4版文本修改,American Psychiatric Publishing,2000)中,术语“酒精依赖”被限定为在相同的12个月期间存在与酒精相关的七个方面的生活损害(life impairment)中的三个或更多个。这些损害包括耐性、当停用酒精或摄入减少时表现戒断综合征、与消耗大量时间使用酒精有关的潜在生活功能干扰、和尽管表现身体或心理问题仍恢复使用。

## 实施例

### [0104] 实施例1

[0105] 使甲基三苯基溴化磷(MTPPB,25.8Kg)悬浮于2-甲基四氢呋喃(MTHF,56升)中。保持温度在20-25℃范围,在惰性气氛下经1小时分批装入KO-t-Bu(8.8kg)。混悬液变黄色,进一步搅拌2小时。然后在20-25℃经1小时时间加入纳曲酮(8.0Kg)在MTHF(32升)中的无水溶液。将混悬液维持搅拌几小时以完成反应。然后将混合物用氯化铵(4.2Kg)在水(30.4升)中的溶液处理,然后进一步用水(30.4升)稀释。使相分离,弃去下方含水相,用水(16升)洗涤有机相2次。将有机相真空浓缩成残留物,然后用二氯甲烷(40升)稀释以得到透明溶液。在20-25℃经1小时加入浓盐酸水溶液(HCl 37%,2升)。将混悬液在相同温度下搅拌至少3小时,然后过滤,先后用二氯甲烷(8升)和丙酮(16升)洗涤。然后将固体在20-25℃再悬浮于二氯甲烷(32升)中几小时,然后过滤,用二氯甲烷(16升)洗涤,得到9.20Kg盐酸纳美芬,对应于7.76kg盐酸纳美芬(HPLC为99.7%纯)。摩尔收率89%。

### [0106] HPLC色谱条件

[0107]

柱: ..... Zorbax Eclipse XDB C-18, 5  $\mu\text{m}$ , 150  $\times$  4.6 mm 或等价物

移动相 A: ..... 乙腈/缓冲液 pH = 2.3 10 / 90

移动相 B: ..... 乙腈/缓冲液 pH = 2.3 45 / 55

缓冲液: ..... 使 1.1 g 辛磺酸钠溶于 1 L 水中。用稀  $\text{H}_3\text{PO}_4$  调节 pH 至 2.3。

柱温: ..... 35°C

检测器: ..... UV 在 230 nm

流速: ..... 1.2 ml/min

注射体积: ..... 10  $\mu\text{l}$

分析时间: ..... 55 分钟

[0108]

| 时间<br>(min) | 移动相 A<br>乙腈/缓冲液<br>10 / 90 | 移动相 B<br>乙腈/缓冲液<br>45 / 55 |
|-------------|----------------------------|----------------------------|
| 0           | 100                        | 0                          |
| 45          | 0                          | 100                        |
| 47          | 100                        | 0                          |
| 55          | 100                        | 0                          |

[0109] 实施例2

[0110] 重复描述于US 4,751,307的程序,从10g纳曲酮开始,得到8.5g纳美芬。离析产物显示存在超过15%摩尔的氧化膦副产物,如通过 $^1\text{H}$ NMR判断。

[0111] 实施例3

[0112] 使甲基三苯基溴化磷(MTPPB, 112.9g)悬浮于2-甲基四氢呋喃(MTHF, 245ml)中。保持温度在20-25°C范围,在惰性气氛下用1小时分批装入KO-t-Bu(38.7g)。将混悬液搅拌2小时。然后在20-25°C经1小时时间加入纳曲酮(35g)在MTHF(144ml)中的无水溶液。将混悬液维持搅拌过夜。然后将混合物用冰乙酸(17.7g)在MTHF中的溶液处理。然后加入水,将pH调节至9-10。使相分离,弃去下方水相,用水洗涤有机相2次。将有机相真空浓缩为残留物,然后用二氯甲烷(175ml)稀释以得到透明溶液。在20-25°C经1小时加入浓盐酸水溶液(HCl 37%, 10.1g)。将混悬液搅拌,然后过滤,用二氯甲烷和丙酮洗涤。干燥产物,得到38.1g盐酸纳美芬。

[0113] 实施例4

[0114] 重复实施例3,但将烯炔化完成后的维蒂希反应混合物用丙酮处理,然后用氯化铵

水溶液处理。相分离后,洗涤、蒸馏和用二氯甲烷稀释,用HCl 37%使产物作为盐酸盐沉淀。将固体过滤和干燥得到37.6g盐酸纳美芬。

[0115] 实施例5 从盐酸纳美芬制备盐酸纳美芬二水合物

[0116] 将盐酸纳美芬(7.67Kg,纯度99.37%,测定93.9%)和水(8.6升)装入合适的反应器内。将混悬液加热至80℃直至底物完全溶解。然后施加真空除去有机溶剂。将所得溶液通过0.65μm滤芯过滤,然后用已被用于漂洗反应器和管线的水(2.1升)稀释。使溶液冷却至50℃,加入7g盐酸纳美芬二水合物引晶材料。剧烈搅拌经1小时使混合物冷却至0-5℃,然后维持搅拌另1小时。将固体滤出,用丙酮洗涤。将湿产物在25℃真空干燥以得到5.4Kg盐酸纳美芬二水合物(纯度99.89%,KF8.3%,收率69%)。