



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107074869 A

(43)申请公布日 2017.08.18

(21)申请号 201580035275.1

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(22)申请日 2015.04.28

代理人 林毅斌 周齐宏

(30)优先权数据

61/988508 2014.05.05 US

14/689610 2015.04.17 US

(51)Int.Cl.

C07D 489/08(2006.01)

C07D 489/12(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.12.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2015/027906 2015.04.28

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/171353 EN 2015.11.12

(71)申请人 诺拉姆科有限公司

地址 美国乔治亚州雅典奥林匹克路

(72)发明人 J.卡多 W-C.张

权利要求书11页 说明书26页

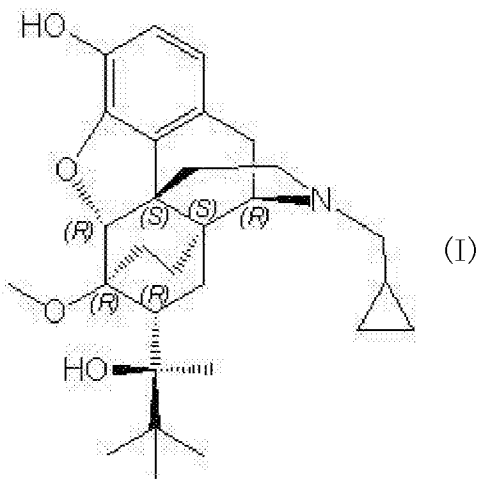
(54)发明名称

制备阿片类化合物的方法

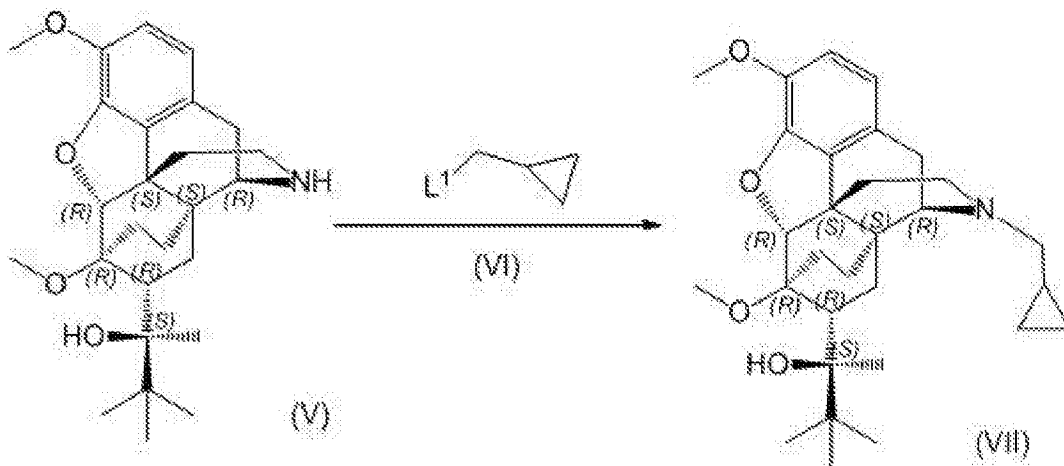
(57)摘要

本发明涉及制备阿片类化合物的方法,例如
丁丙诺啡、纳曲酮、纳洛酮、纳布酮
(nalbuphene)、纳布啡等。

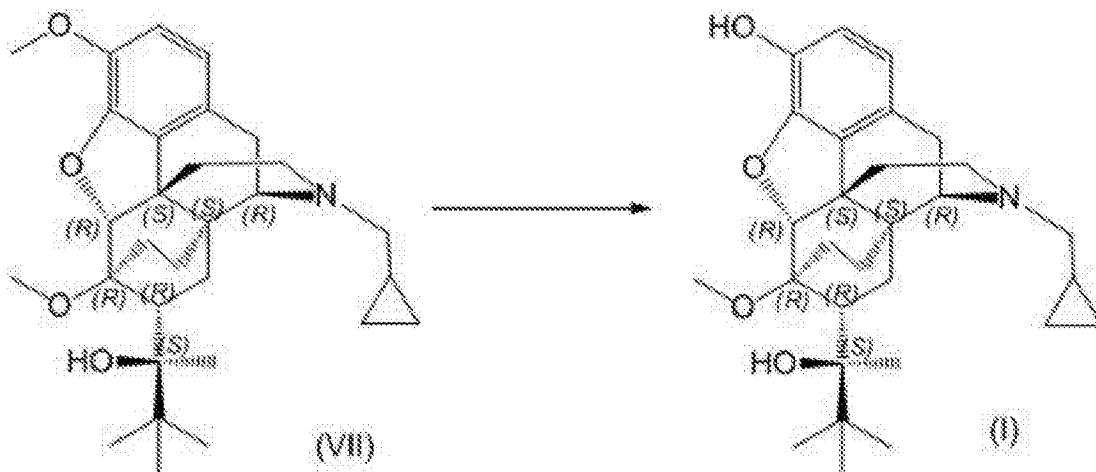
1. 一种制备式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的方法，



所述方法包括



在约40℃至约70℃温度，在第一有机溶剂中，在有机胺碱存在下使式 (V) 的化合物与式 (VI) 的化合物反应，其中L¹为离去基团，以得到式 (VII) 的相应化合物；并且

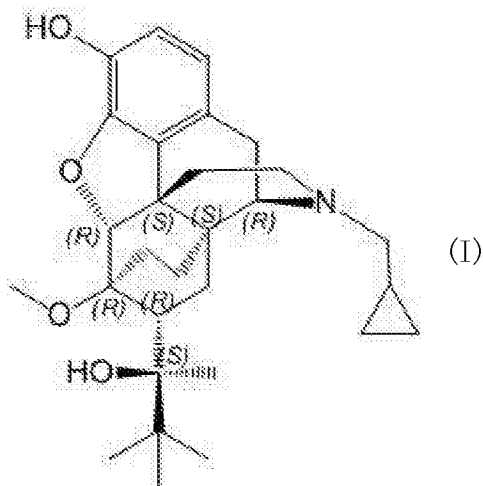


在约110℃至约150℃温度，在第二有机溶剂中，在惰性气氛在碱存在下使式 (VII) 的化合物与去甲基化剂反应，以得到式 (I) 的相应化合物。

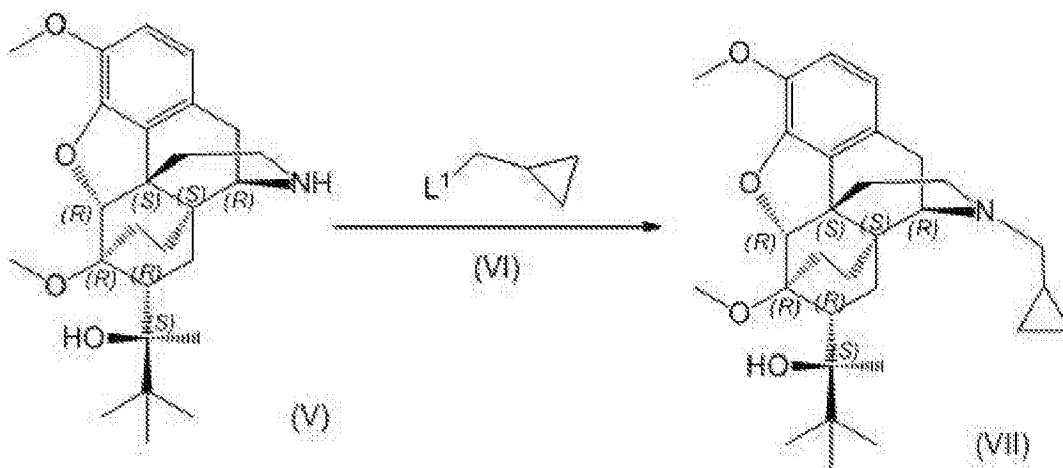
2. 权利要求1的方法，其中L¹为溴。

3. 权利要求1的方法，其中式 (VI) 的化合物以约1.1至约2.5摩尔当量的量存在。

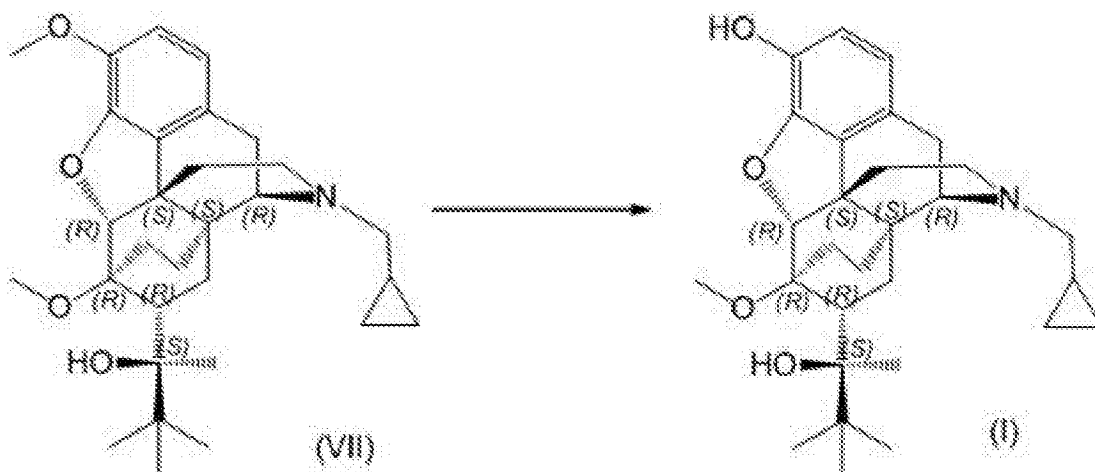
4. 权利要求1的方法,其中式(VI)的化合物以约1.25至约1.75摩尔当量的量存在。
5. 权利要求1的方法,其中所述有机胺碱选自TEA、DIPEA、二乙胺和吗啉。
6. 权利要求1的方法,其中所述有机胺碱选自TEA和DIPEA。
7. 权利要求1的方法,其中所述有机胺碱以约1至约5摩尔当量的量存在。
8. 权利要求1的方法,其中所述有机胺碱以约1至约3.5摩尔当量的量存在。
9. 权利要求1的方法,其中所述第一有机溶剂为DMF。
10. 权利要求1的方法,其中不分离式(VII)的化合物。
11. 权利要求1的方法,其中所述去甲基化剂为叔十二烷基硫醇,其中所述碱为醇盐碱。
12. 权利要求10的方法,其中所述醇盐碱为NaOtBu。
13. 权利要求1的方法,其中所述去甲基化剂以约2.5至约4摩尔当量的量存在。
14. 权利要求1的方法,其中所述去甲基化剂以约2.8至约3.4摩尔当量的量存在。
15. 权利要求1的方法,其中所述碱以约2.5至约4摩尔当量的量存在。
16. 权利要求1的方法,其中所述碱以约3至约4摩尔当量的量存在。
17. 权利要求1的方法,其中所述第二有机溶剂为DMF。
18. 权利要求1的方法,其中所述第一有机溶剂和所述第二有机溶剂相同。
19. 权利要求1的方法,其中使式(V)的化合物与式(VI)的化合物在助催化剂存在下反应。
20. 权利要求19的方法,其中所述助催化剂为NaI,且其中NaI以约5%mol至约10%mol的量存在。
21. 权利要求1的方法,所述方法进一步包括使式(I)的化合物与HCl反应,以得到式(I)化合物的相应盐酸盐。
22. 一种制备式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,



所述方法包括

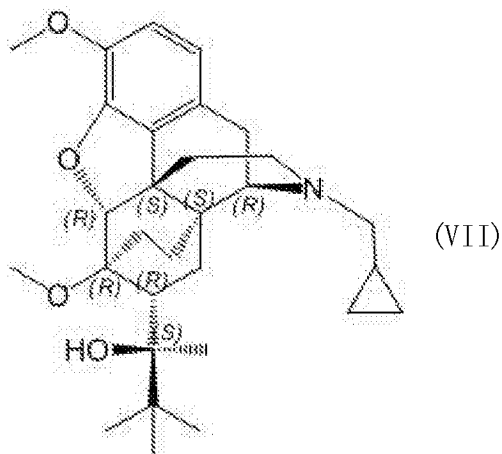


在有机胺碱存在下,其中有机胺碱为二异丙基乙基胺,其中二异丙基乙基胺以约2至约3.5摩尔当量的量存在;在DMF中;在约60℃温度;使式(V)的化合物与式(VI)的化合物反应,其中L¹为溴,其中式(VI)的化合物以约1.4摩尔当量的量存在;以得到式(VII)的相应化合物;并且

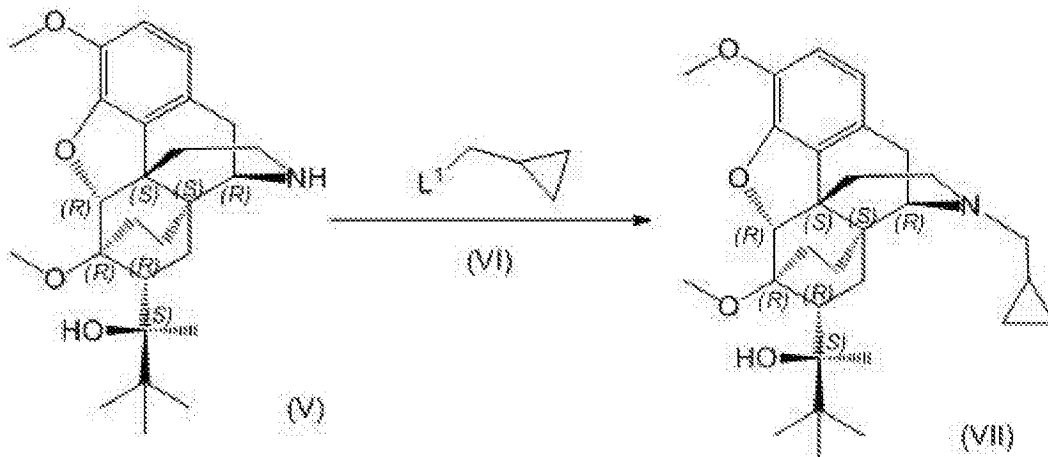


在NaOtBu存在下,其中NaOtBu以约3.5至约4摩尔当量的量存在;在DMF中;在约131℃温度;在惰性气氛下;使式(VII)的化合物与叔十二烷基硫醇反应,其中叔十二烷基硫醇以约3.1摩尔当量的量存在;以得到式(I)的相应化合物。

23. 一种制备式(VII)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,



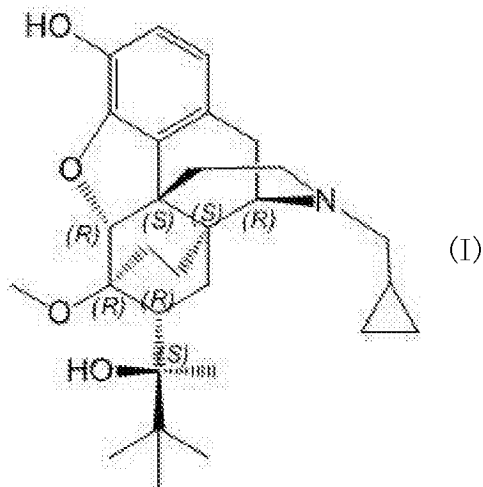
所述方法包括



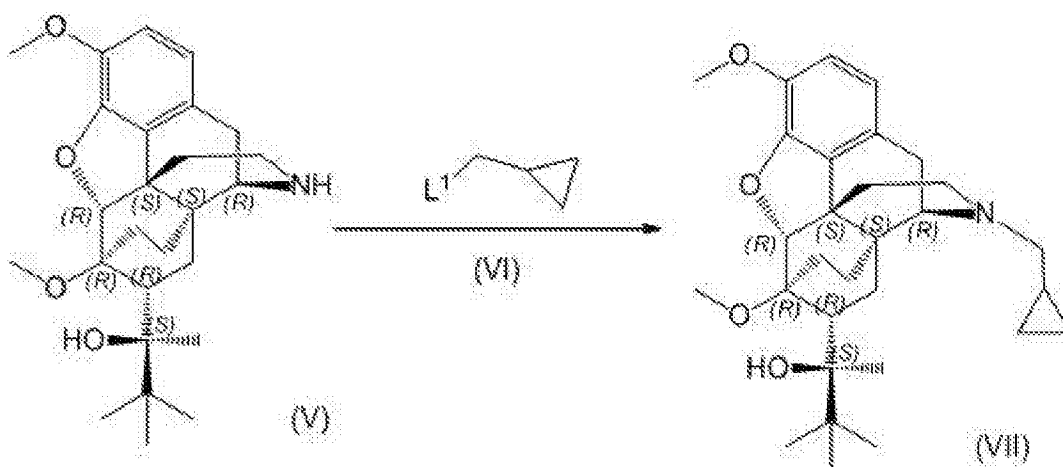
在约40℃至约70℃温度；在第一有机溶剂中；在有机胺碱存在下；使式(V)的化合物与式(VI)的化合物反应，其中L¹为离去基团；以得到式(VII)的相应化合物。

24. 权利要求23的方法，其中L¹为溴，其中式(VI)的化合物以约1.4摩尔当量的量存在，其中有机胺碱选自TEA、DIPEA、二乙胺和吗啉，其中有机胺碱以约1至约5摩尔当量的量存在，其中第一有机溶剂为DMF，且其中使式(V)的化合物与式(VI)的化合物在约60℃温度反应。

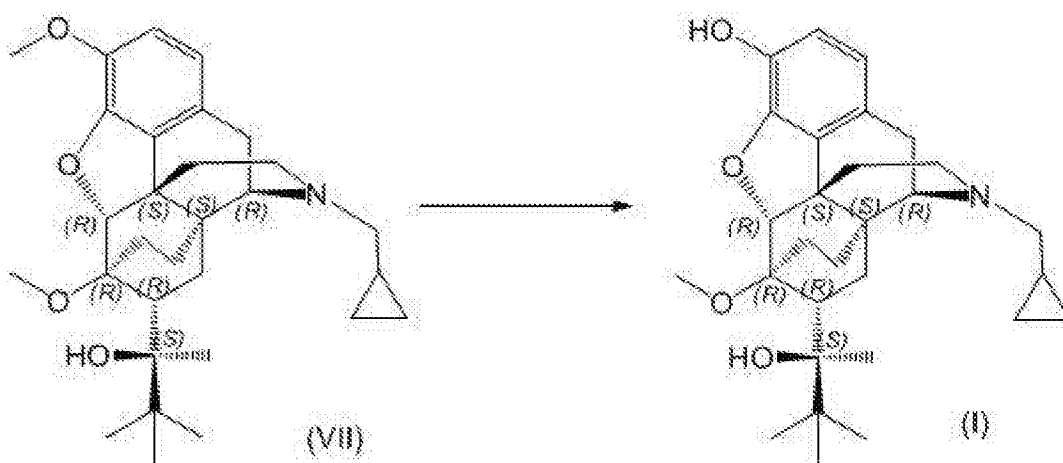
25. 一种制备式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的方法，



所述方法包括



在约40℃至约70℃温度,在第一有机溶剂中,在有机胺碱存在下使式(V)的化合物与式(VI)的化合物反应,其中L¹为离去基团,以得到式(VII)的相应化合物;并且

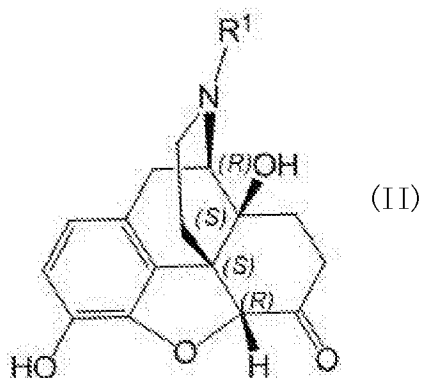


使式(VII)的化合物反应,以得到式(I)的相应化合物。

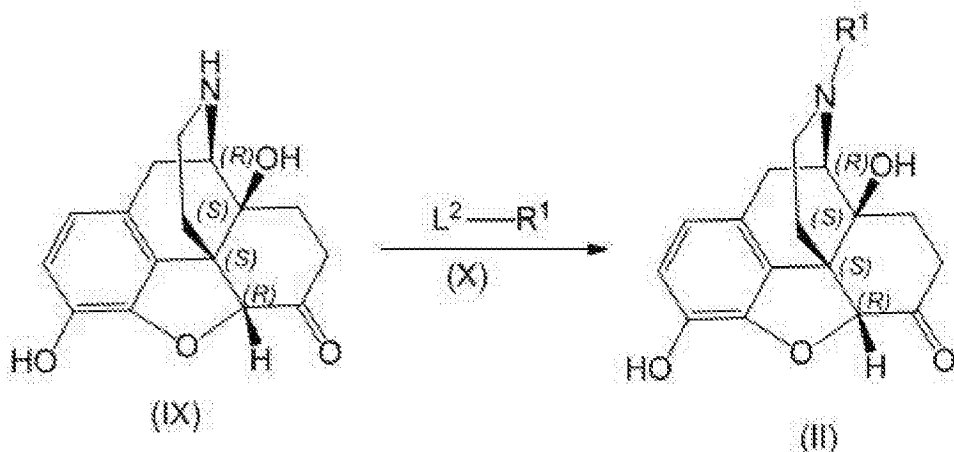
26. 一种根据权利要求1的方法制备的产物。

27. 一种根据权利要求22的方法制备的产物。

28. 一种制备式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,

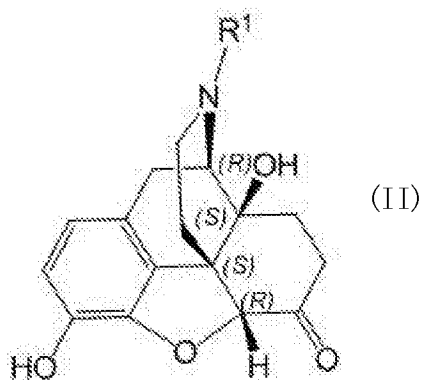


其中R¹选自-CH₂-(环丙基)、-CH₂-(环丁基)和-CH₂-CH=CH₂,
所述方法包括

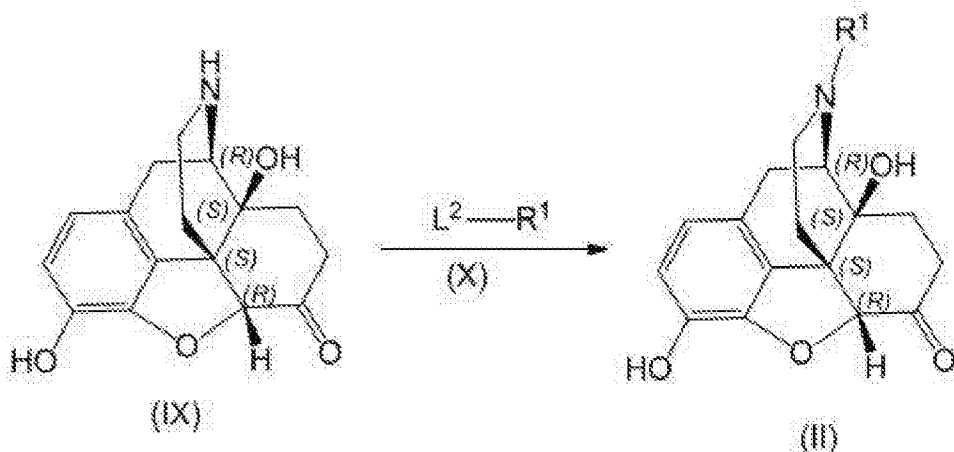


在约40℃至约70℃温度,在第一有机溶剂中,在有机胺碱存在下使式(IX)的化合物与式(X)的化合物反应,其中L²为离去基团,以得到式(II)的相应化合物。

29. 权利要求28的方法,其中L¹为溴。
30. 权利要求28的方法,其中式(X)的化合物以约1.1至约2.5摩尔当量的量存在。
31. 权利要求28的方法,其中式(X)的化合物以约1.25至约1.75摩尔当量的量存在。
32. 权利要求28的方法,其中所述有机胺碱选自TEA、DIPEA、二乙胺和吗啉。
33. 权利要求28的方法,其中所述有机胺碱选自TEA和DIPEA。
34. 权利要求28的方法,其中所述有机胺碱以约1至约5摩尔当量的量存在。
35. 权利要求28的方法,其中所述有机胺碱以约1至约1.5摩尔当量的量存在。
36. 权利要求28的方法,其中所述第一有机溶剂为DMF。
37. 权利要求28的方法,其中使式(IX)的化合物与式(X)的化合物在助催化剂存在下反应。
38. 权利要求28的方法,其中所述助催化剂为NaI,且其中NaI以约5%mol至约10%mol的量存在。
39. 权利要求28的方法,其中R¹为-CH₂-(环丙基)。
40. 权利要求28的方法,其中R¹为-CH₂-(环丁基)。
41. 权利要求28的方法,其中R¹为-CH²-CH=CH₂。
42. 一种制备式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,



其中R¹选自-CH₂-(环丙基)和-CH₂-CH=CH₂,
所述方法包括



在有机胺碱存在下,其中有机胺碱为二异丙基乙基胺,其中二异丙基乙基胺以约1至约1.2摩尔当量的量存在;在DMF中;在约60℃温度;使式(IX)的化合物与式(X)的化合物反应,其中L¹为溴,其中式(X)的化合物以约1.4摩尔当量的量存在;以得到式(II)的相应化合物。

43. 权利要求42的方法,其中R¹为-CH₂-(环丙基)。

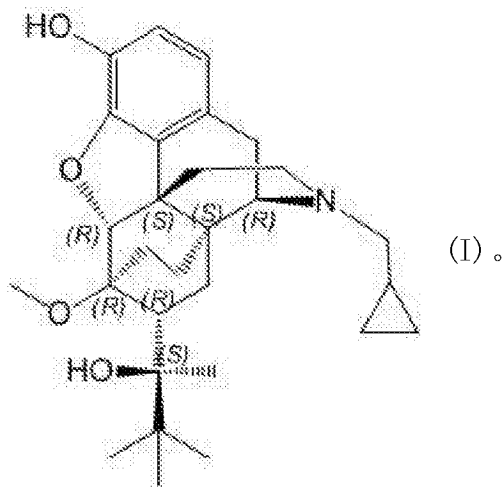
44. 权利要求42的方法,其中R¹为-CH₂-(环丁基)。

45. 权利要求42的方法,其中R¹为-CH²-CH=CH₂。

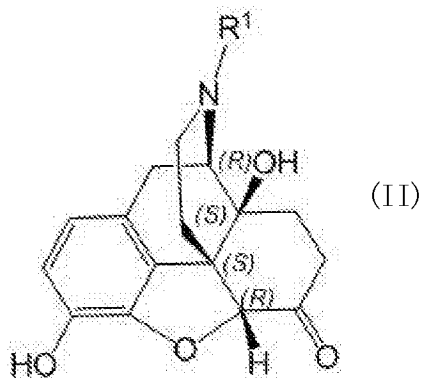
46. 一种根据权利要求28的方法制备的产物。

47. 一种根据权利要求42的方法制备的产物。

48. 一种如本文所述制备式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,

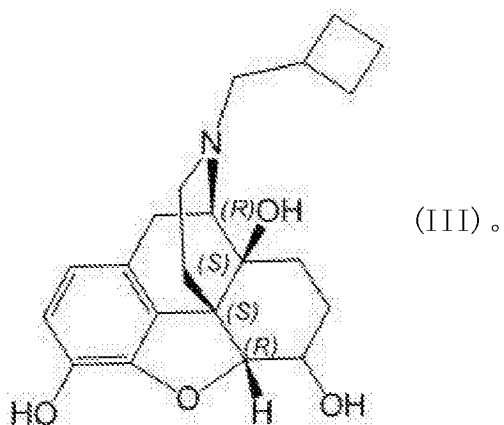


49. 一种如本文所述制备式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,

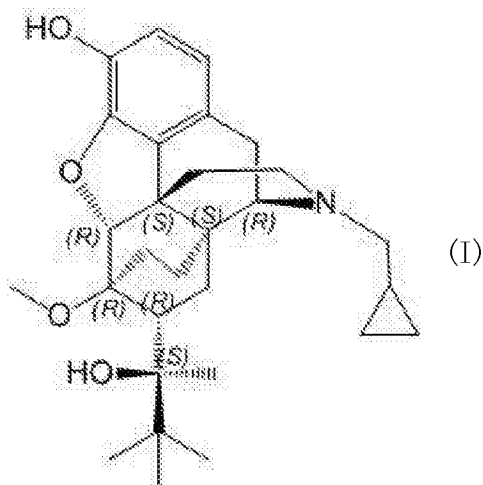


其中 R^1 选自 $-\text{CH}_2-$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2-$ (环丁基)和 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 。

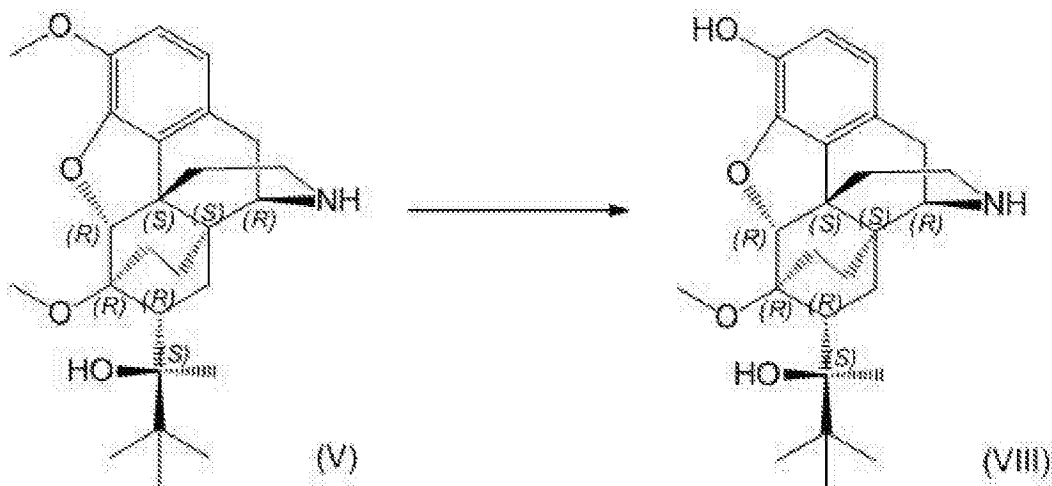
50. 一种如本文所述制备式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐的方法，



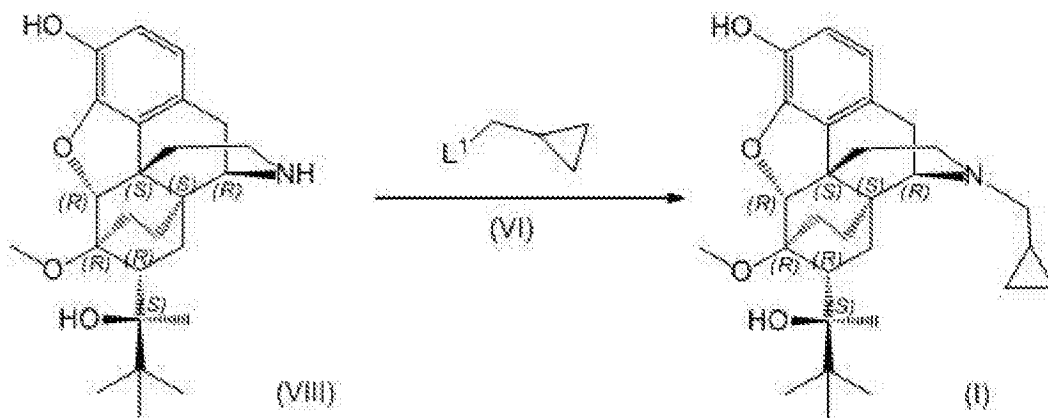
51. 一种制备式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐的方法，



所述方法包括



在惰性气氛下，在约 110°C 至约 150°C 温度，在第一有机溶剂中，在碱存在下使式 (V) 的化合物与去甲基化剂反应，以得到式 (VIII) 的相应化合物；



在约40℃至约70℃温度,在第二有机溶剂中,在有机胺碱存在下使式(VIII)的化合物与式(VI)的化合物反应,其中 L^1 为离去基团,以得到式(I)的相应化合物。

52. 权利要求51的方法,其中所述去甲基化剂为叔十二烷基硫醇,其中所述碱为醇盐碱。

53. 权利要求51的方法,其中所述醇盐碱为NaOtBu。

54. 权利要求51的方法,其中所述去甲基化剂以约2.5至约4摩尔当量的量存在。

55. 权利要求51的方法,其中所述去甲基化剂以约2.8至约3.4摩尔当量的量存在。

56. 权利要求51的方法,其中所述碱以约2.5至约4摩尔当量的量存在。

57. 权利要求51的方法,其中所述碱以约3至约4摩尔当量的量存在。

58. 权利要求51的方法,其中所述第一有机溶剂为DMF。

59. 权利要求51的方法,其中不分离式(VIII)的化合物。

60. 权利要求51的方法,其中 L^1 为溴。

61. 权利要求51的方法,其中式(VI)的化合物以约1.1至约2.5摩尔当量的量存在。

62. 权利要求51的方法,其中式(VI)的化合物以约1.25至约1.75摩尔当量的量存在。

63. 权利要求51的方法,其中所述有机胺碱选自TEA、DIPEA、二乙胺和吗啉。

64. 权利要求51的方法,其中所述有机胺碱选自TEA和DIPEA。

65. 权利要求51的方法,其中所述有机胺碱以约1至约5摩尔当量的量存在。

66. 权利要求51的方法,其中所述有机胺碱以约1至约3.5摩尔当量的量存在。

67. 权利要求51的方法,其中所述第二有机溶剂为DMF。

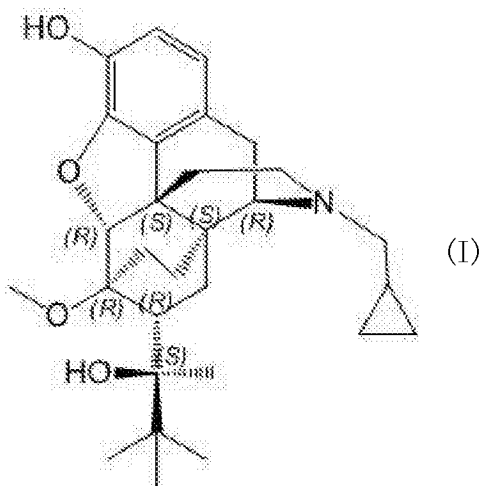
68. 权利要求51的方法,其中所述第一有机溶剂和所述第二有机溶剂相同。

69. 权利要求51的方法,其中使式(V)的化合物与式(VI)的化合物在助催化剂存在下反应。

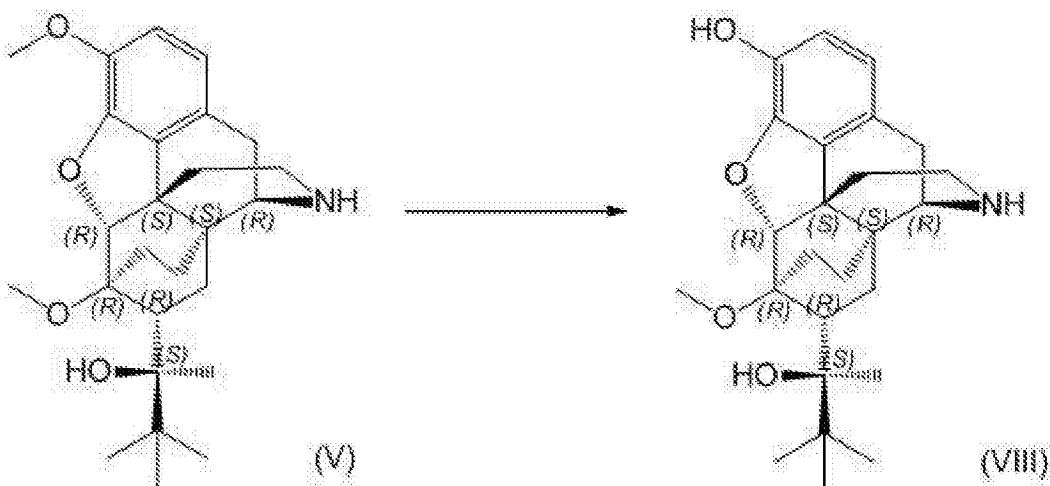
70. 权利要求51的方法,其中所述助催化剂为NaI,且其中NaI以约5%mol至约10%mol的量存在。

71. 权利要求51的方法,所述方法进一步包括使式(I)的化合物与HCl反应,以得到式(I)化合物的相应盐酸盐。

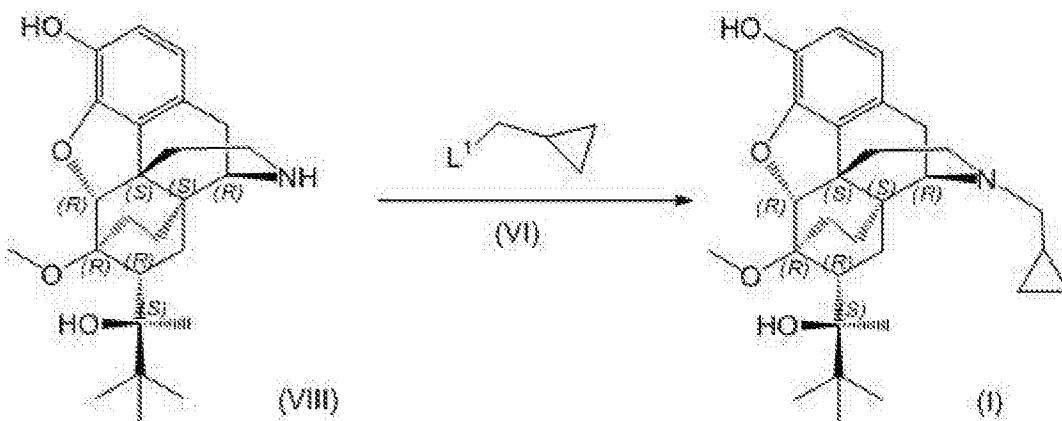
72. 一种制备式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,



所述方法包括

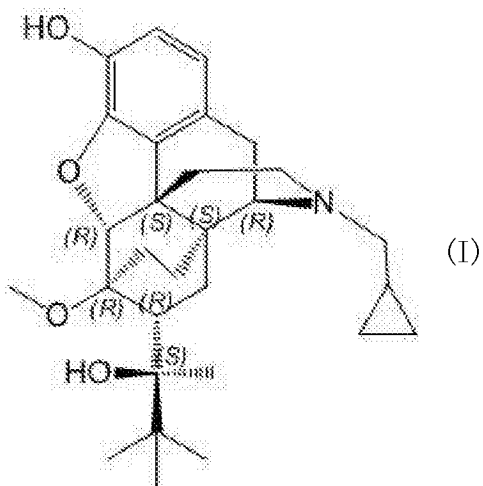


在NaOtBu存在下,其中NaOtBu以约3.5至约4摩尔当量的量存在;在DMF中;在约131℃温度;在惰性气氛下;使式(V)的化合物与叔十二烷基硫醇反应,其中叔十二烷基硫醇以约3.1摩尔当量的量存在;以得到式(VIII)的相应化合物;

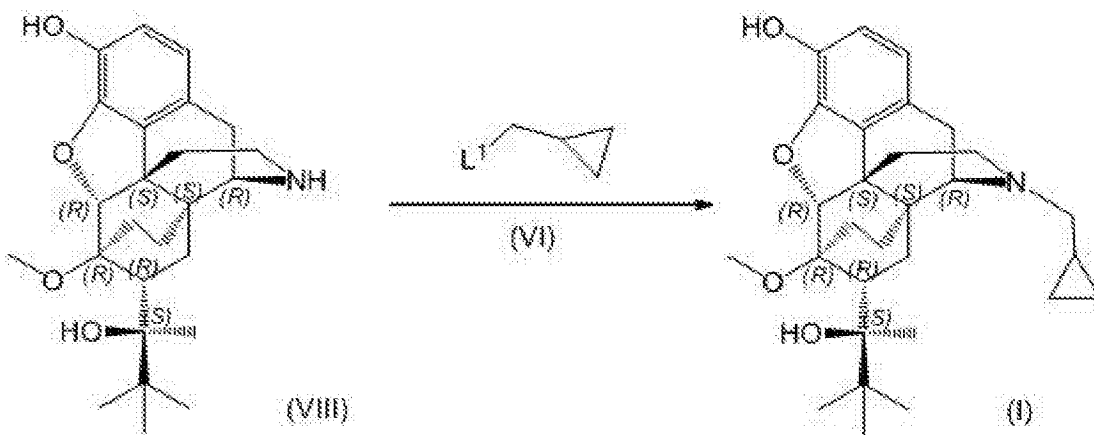


在有机胺碱存在下,其中有机胺碱为二异丙基乙基胺,其中二异丙基乙基胺以约2.4至约3摩尔当量的量存在;在DMF中;在约60℃温度;使式(VIII)的化合物与式(VI)的化合物反应,其中L¹为溴,其中式(VI)的化合物以约1.4摩尔当量的量存在;以得到式(I)的相应化合物。

73. 一种制备式(VII)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,



所述方法包括



在约40℃至约70℃温度,在第二有机溶剂中,在有机胺碱存在下使式(VIII)的化合物与式(VI)的化合物反应,其中L¹为离去基团,以得到式(I)的相应化合物。

74. 权利要求73的方法,其中L¹为溴,其中式(VI)的化合物以约1.4摩尔当量的量存在,其中有机胺碱选自TEA、DIPEA、二乙胺和吗啉,有机胺碱以约1至约5摩尔当量的量存在,其中第一有机溶剂为DMF,且其中使式(VIII)的化合物与式(VI)的化合物在约60℃温度反应。

制备阿片类化合物的方法

[0001] 相关申请交叉引用

本申请要求2014年5月5日提交的美国临时申请61/988,508的权益,所述申请全文通过引用结合到本文中。

发明领域

[0002] 本发明涉及制备阿片类化合物的方法,例如丁丙诺啡、纳曲酮、纳洛酮、纳布酮、纳布啡等。

[0003] 发明背景

丁丙诺啡是蒂巴因的半合成阿片类衍生物,蒂巴因用于以较高剂量(>2mg)治疗阿片成瘾,以较低剂量(~200µg)控制非阿片耐受患者的中度急性疼痛,并以20-70µg/小时剂量控制中度慢性疼痛。它以多种制剂使用,包括SUBUTEX、SUBOXONE、ZUBSOLV(盐酸丁丙诺啡和naloxine HCl,通常用于阿片成瘾)、TEMGESIC(舌下片剂,用于中度至重度疼痛)、BUPRENEX(注射溶液,在初级治疗配置中经常用于急性疼痛)、NORSPAN和BUTRANS(透皮制剂,用于慢性疼痛)。

[0004] 作为阿片类物质,丁丙诺啡适合使用国的药品监督管理部门(例如U.S. FDA)未批准的一些用途。这样的一种标签外用途(或许是最一般用途)是用SUBUTEX或SUBOXONE(只治疗阿片类物质滥用的制剂)减轻没有神经痛成分的重度疼痛,或者在以其它方式例如利用普瑞巴林治疗神经痛时。SUBUTEX或SUBOXONE可以为所选药物的Niche疼痛适应症包括小肠梗阻;连续鼻胃抽吸;食管瘘;头或颈恶性肿瘤;和患者不能吞咽或吞咽困难的其它病例。另外,SUBUTEX或SUBOXONE可以是缓释阿片类物质(例如吗啡(MS CONTIN)和羟考酮(TARGIN))的受关注的替代方案。

[0005] 另外,丁丙诺啡有些诱导睡眠,并且在疼痛导致失眠时特别有帮助。其它原型阿片类物质副作用可证明有利于控制慢性疼痛,例如,其特征性欣快感(以缓和由于疼痛引起的抑郁,或者在患者不能耐受或耐常规抗抑郁药剂的病例中)及其抗焦虑作用。这些作用主要表现为,在丁丙诺啡用于不耐受阿片类物质的患者时;部分激动剂(例如,丁丙诺啡)用于耐受或依赖者将简单导致催促戒断(如果伴随使用不同阿片类物质)或戒断缓解(如果用作单一治疗)。

[0006] 纳曲酮是主要用于控制酒精依赖性和阿片类物质依赖性的阿片类受体拮抗剂。纳曲酮的主要用途是治疗酒精依赖性。它以一般形式作为其盐酸盐(盐酸纳曲酮)销售,并以商品名REVIA和DEPADE销售。在包括美国的一些国家,每月一次缓释可注射制剂以商品名VIVITROL销售。

[0007] 纳洛酮是用于对抗阿片制剂(例如海洛因或吗啡)过量用药作用的阿片类拮抗剂。纳洛酮专用于对抗危及生命的中枢神经系统和呼吸系统衰退。纳洛酮也实验性用于治疗伴有缺汗的对疼痛的先天不敏感性(CIPA),这是使人不能感觉疼痛或区别温度的极罕见病症(125,000,000人中1例)。纳洛酮以不同商标销售,包括NARCAN、NALONE和NARCANTI。

[0008] 纳布啡是治疗中度至重度疼痛的一种半合成阿片类物质,以商品名NUBAIN销售。

它也可作为平衡麻醉的补充剂用于术前和术后止痛,并用于生产分娩期间产科止痛。纳布啡是菲系列的半合成阿片类激动剂-拮抗剂止痛剂,化学上与广泛使用的阿片类拮抗剂纳洛酮和纳曲酮以及强效阿片类止痛剂羟吗啡酮相关。

[0009] HAMADA, T.等在2012年9月25日发布的美国专利8,273,889 B2中公开一种制备2-氮杂金刚烷的方法,所述方法包括在酸存在下环化。

[0010] KALOTA, D.J.在2012年7月31日发布的美国专利8,232,398 B2中公开一种通过引入至少一个回收步骤提高阿片制剂生物碱衍生物产率的环化方法。

[0011] WANG, P.X.等在2011年12月20日发布的美国专利8,080,661 B2中公开通过烷基化剂和质子溶剂或质子溶剂和非质子溶剂的混合物共介导的定向N-烷基化合成叔胺的方法。

[0012] ALLEN, B.E.在2012年7月24日发布的美国专利8,227,608 B2中公开提高阿片制剂生物碱衍生物产率的方法。

[0013] JARVI, E.T.等在2013年10月23日发布的美国专利8,293,906 B2中公开在减少杂质生成的情况下烷基化去甲丁丙诺啡的方法。

[0014] BENTLEY, K.W.在1969年3月18日发布的美国专利3,433,791中公开内乙醇去甲奥派文和去甲蒂巴因。

[0015] HUDSON, E.C.等在2010年8月19日公布的美国专利公布2010/0210843 A1中公开一种在还原剂存在下通过甲醛还原烷基化去甲吗啡喃的方法。

[0016] HUANG, B-S在2008年5月29日公布的美国专利公布2008/0125592 A1中公开一种制备羟吗啡酮、纳曲酮和丁丙诺啡的方法。

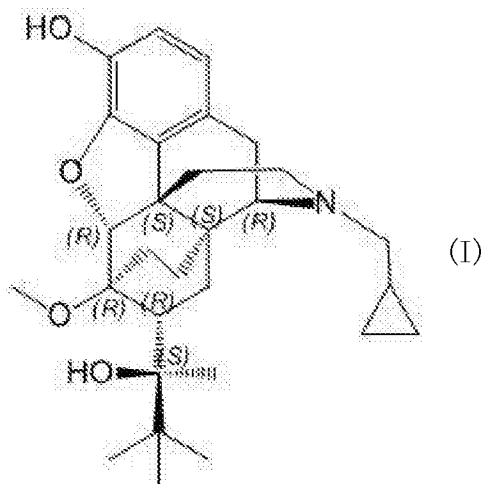
[0017] HUANG, B-S在2012年6月21日公布的美国专利公布2012/0156290 A1中公开一种制备羟吗啡酮、纳曲酮和丁丙诺啡的方法。

[0018] 因此,仍需要适合大规模/工业生产的制备阿片类物质的方法,优选具有比目前方法更少步骤和/或更少蒸馏和/或更少分离步骤,同时保持或提高总产物产率和/或纯度的方法。

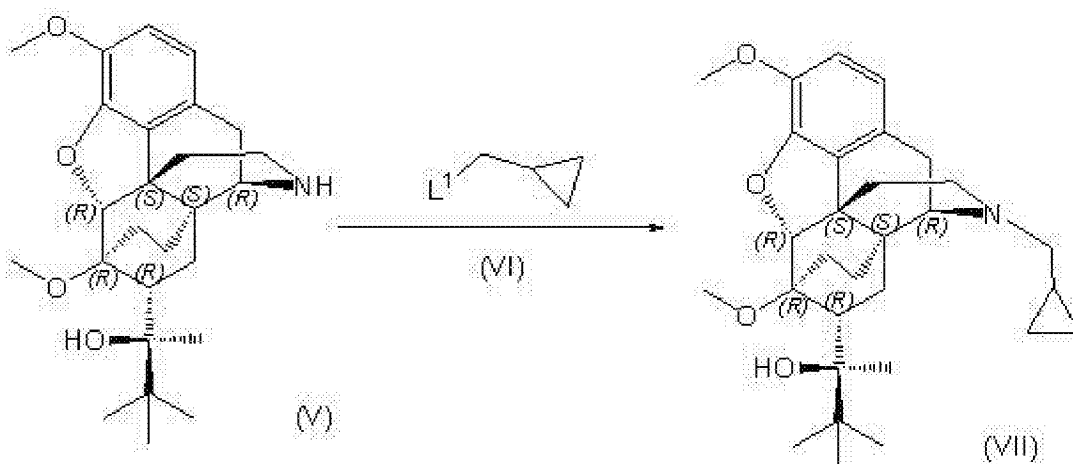
[0019] 发明概述

本发明涉及制备阿片类化合物、阿片类衍生物及其药学上可接受的盐的方法。更具体地讲,本发明涉及在有机胺碱存在下N-烷基化,随后任选去甲基,优选不分离中间体的方法。

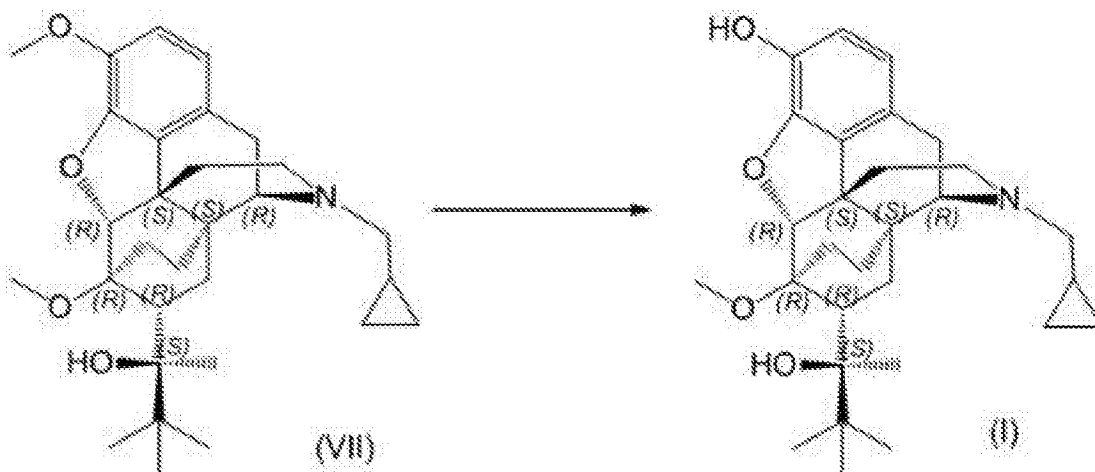
[0020] 在一个实施方案中,本发明涉及制备式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,



所述方法包括

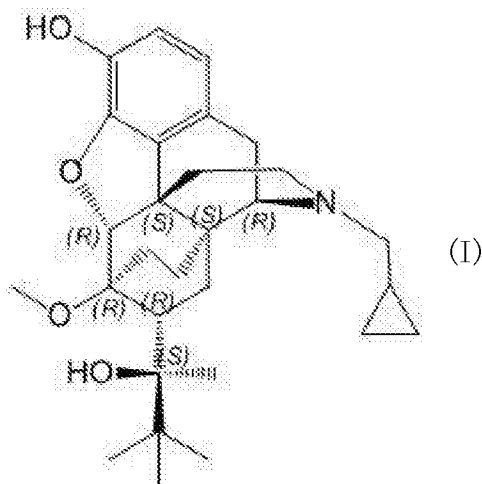


在约40℃至约70℃温度,在第一有机溶剂中,在有机胺碱存在下使式(V)的化合物与式(VI)的化合物反应,其中 L^1 为离去基团,以得到式(VII)的相应化合物,优选不分离式(VII)的化合物;并且

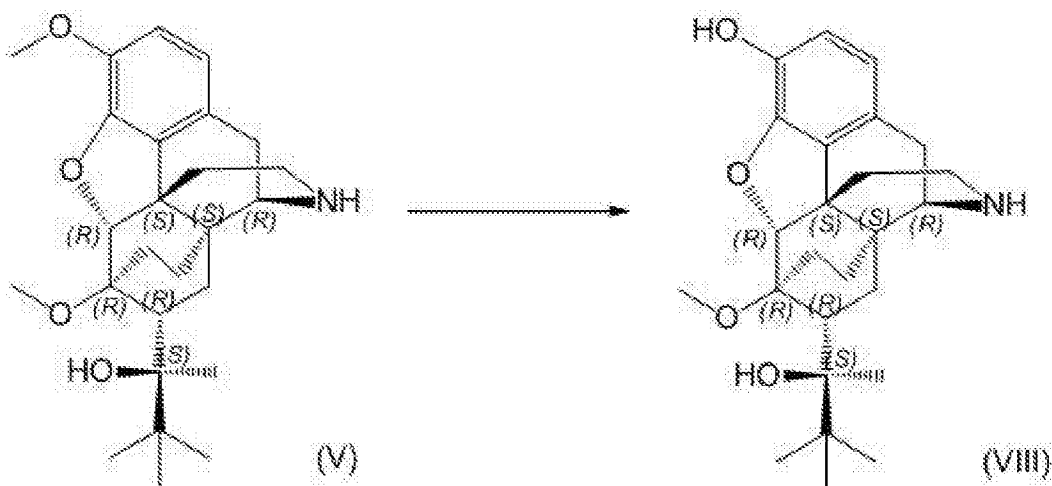


在约110℃至约150℃温度;在第二有机溶剂中,其中第二有机溶剂优选与第一有机溶剂相同;在惰性气氛在碱存在下使式(VII)的化合物与去甲基化剂(优选O-去甲基化剂)反应,以得到式(I)的相应化合物。

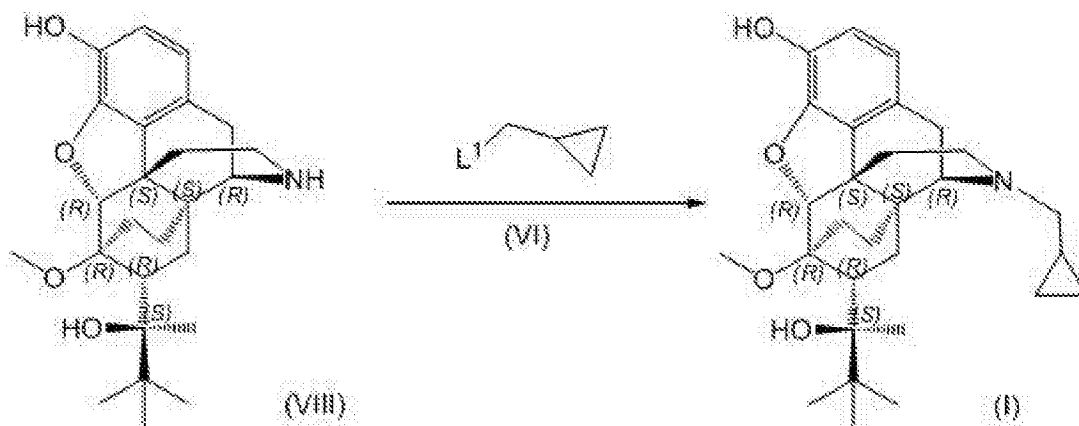
[0021] 本发明还涉及制备式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,



所述方法包括

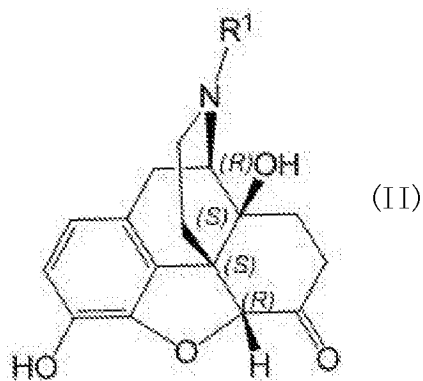


在约110℃至约150℃温度,在第一有机溶剂中,在惰性气氛在碱存在下使式(V)的化合物与去甲基化剂(优选O-去甲基化剂)反应,以得到式(VIII)的相应化合物;

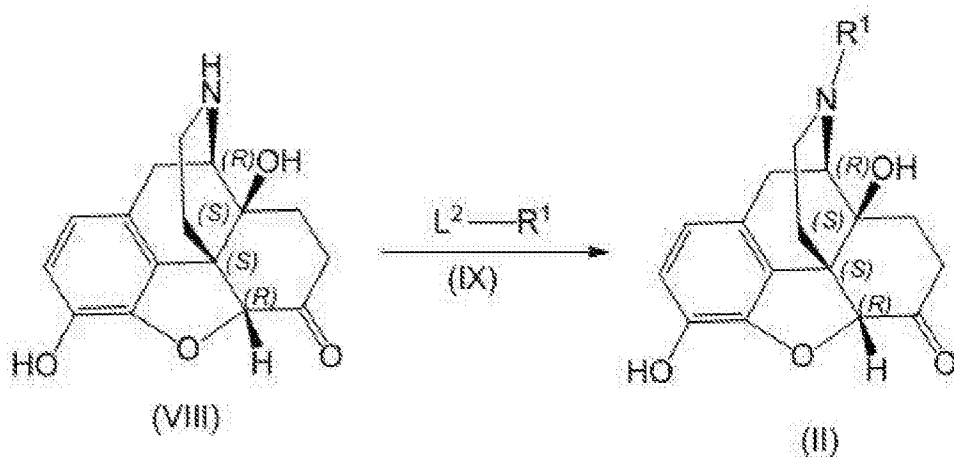


在约40℃至约70℃温度;在第二有机溶剂中,其中第二有机溶剂优选与第一有机溶剂相同;在有机胺碱存在下使式(VIII)的化合物与式(VI)的化合物反应,其中 L^1 为离去基团;以得到式(I)的相应化合物。

[0022] 在另一个实施方案中,本发明涉及制备式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,

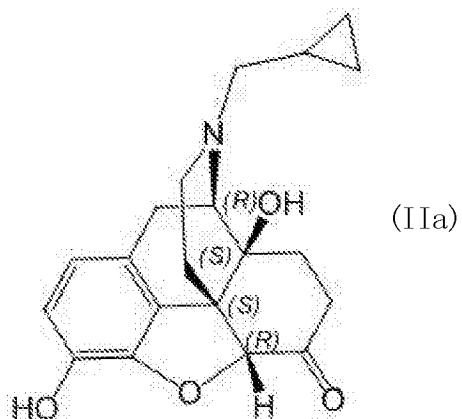


其中 R^1 选自 $-\text{CH}_2-$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2-$ (环丁基)和 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,
所述方法包括

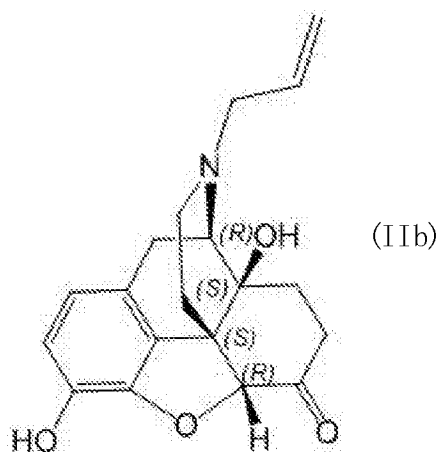


在约40℃至约70℃温度,在有机溶剂中,在有机胺碱存在下使式(VIII)的化合物与式(IX)的化合物反应,其中 L^2 为离去基团,以得到式(II)的相应化合物。

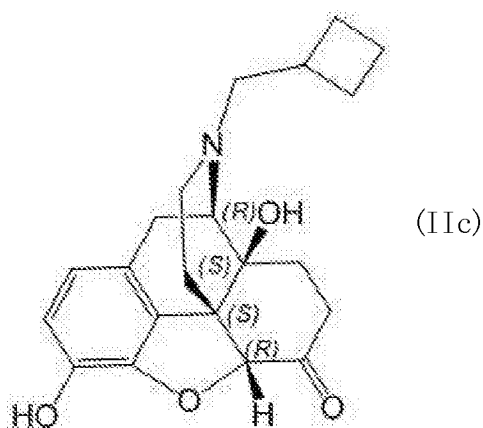
[0023] 在本发明的一个实施方案中,式(II)的化合物为式(IIa)的化合物或其药学上可接受的盐,



(也称为纳曲酮,其中 R^1 为 $-\text{CH}_2-$ (环丙基))。在本发明的另一个实施方案中,式(II)的化合物为式(IIb)的化合物或其药学上可接受的盐,



(也称为纳洛酮,其中 R^1 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$)。在本发明的另一个实施方案中,式(II)的化合物为式(IIc)的化合物或其药学上可接受的盐,



(也称为纳布酮,其中 R^1 为 $-\text{CH}_2-(\text{环丁基})$)。

[0024] 本发明还涉及根据任何本文所述方法制备的产物。

[0025] 本发明的示例为包含药学上可接受的载体和根据任何本文所述方法制备的产物的药物组合物。本发明的一个示例为通过混合根据任何本文所述方法制备的产物和药学上可接受的载体制备的药物组合物。本发明的示例为一种制备药物组合物的方法,所述方法包括混合根据任何本文所述方法制备的产物和药学上可接受的载体。

[0026] 本发明的示例为治疗疼痛(例如,中度或重度疼痛)的方法,所述方法包括给予有需要的受试者治疗有效量的任何上述产物或药物组合物。

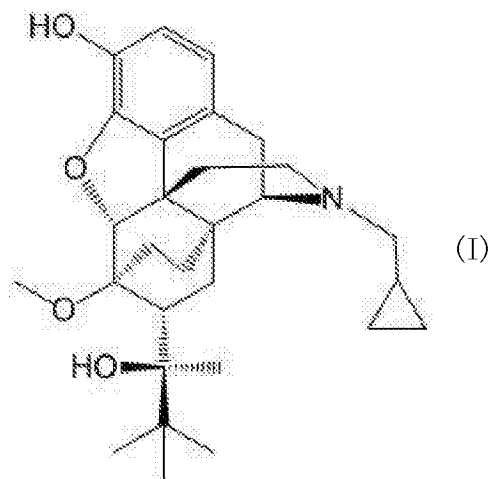
[0027] 在一个实施方案中,本发明涉及根据任何本文所述方法制备的用作药物的产物。在另一个实施方案中,本发明涉及根据任何本文所述方法制备的用于治疗疼痛(例如,中度或重度疼痛)的产物。在另一个实施方案中,本发明涉及包含根据任何本文所述方法制备的产物的用于治疗疼痛(例如,中度或重度疼痛)的组合物。

[0028] 本发明的另一个实例为根据任何本文所述方法制备的产物用于制备治疗有需要的受试者的疼痛(例如,中度或重度疼痛)所用药物的用途。在另一个实例中,本发明涉及用于治疗有需要的受试者的疼痛(例如,中度或重度疼痛)的方法的根据任何本文所述方法制备的产物。

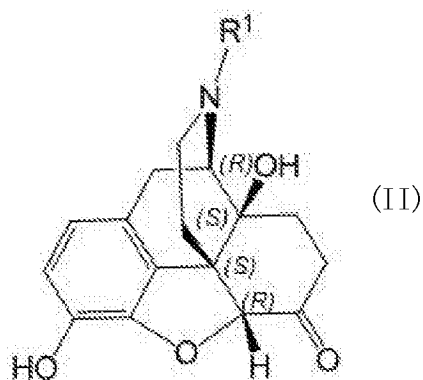
[0029] 发明详述

本发明涉及制备阿片类化合物的方法,更具体地讲,式(I)的化合物及其药学上可接受

的盐



和式 (II) 的化合物及其药学上可接受的盐



其中 R^1 选自 $-\text{CH}_2-$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2-$ (环丁基)和 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 。式 (I) 的化合物、式 (II) 的化合物及其药学上可接受的盐用于治疗疼痛(包括急性疼痛和慢性疼痛(例如,中度或重度疼痛))、阿片成瘾、酒精成瘾、阿片戒毒和/或消除阿片过量,或者在治疗疼痛所用化合物的合成中用作中间体。

[0030] 在本说明书(尤其是方案和实施例)中使用以下缩略语:

CPMB	=	环丙基甲基溴
CPS 蒂巴因	=	罂粟草蒂巴因浓缩物
CsNEt ₂	=	二乙基氨基铯
CsOEt	=	乙醇铯
CsOtBu 或 CsOt-Bu	=	叔丁醇铯
DCM	=	二氯甲烷
DIPEA 或 DIEA	=	二异丙基乙基胺
DMA	=	二甲基乙酰胺
DMF	=	N,N'-二甲基甲酰胺
DMI	=	1,3-二甲基-2-咪唑烷酮
DMSO	=	二甲亚砜
HPLC	=	高效液相色谱
IPC	=	过程中控制
KDA	=	二异丙基氨基钾
KHMDS	=	双(三甲基甲硅烷基)氨基钾
KOEt	=	乙醇钾
KOtBu 或 KOt-Bu	=	叔丁醇钾
LDA	=	二异丙基氨基锂
LiHMDS	=	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
LiNEt ₂	=	二乙基氨基锂
LiOEt	=	乙醇锂
LiOtBu 或 LiOt-Bu	=	叔丁醇锂
Mesyl	=	甲基磺酰基
MOM	=	甲氧基甲基醚
n-BuLi	=	正丁基锂
NaNEt ₂	=	二乙基氨基钠
NaOEt	=	乙醇钠
NaOtBu 或 NaOt-Bu	=	叔丁醇钠

NMP	=	N-甲基-2-吡咯烷酮
NOMO	=	去甲基吗啡酮
Pd-C 或 Pd/C	=	钯/碳(催化剂)
t-Bu 或 <i>tert</i> -Bu	=	叔丁基
<i>tert</i> -BuMgCl	=	氯化叔丁基镁
TEA	=	三乙胺
THF	=	四氢呋喃
THP	=	四氢吡喃基
TMS	=	三甲基甲硅烷基
Tosyl	=	对甲苯磺酰基

本文所用符号“*”应表示存在立构中心。

[0031] 在本发明的化合物具有至少一个手性中心时,它们可因此作为对映异构体存在。在化合物具有两个或更多个手性中心时,它们可另外作为非对映异构体存在。应了解,所有此类异构体及其混合物均包含在本发明的范围内。优选在化合物作为对映异构体存在时,对映异构体以大于或等于约80%对映异构过量存在,更优选以大于或等于约90%对映异构过量存在,更优选以大于或等于约95%对映异构过量存在,更优选以大于或等于约98%对映异构过量存在,最优选以大于或等于约99%对映异构过量存在。类似地,在化合物作为非对映异构体存在时,非对映异构体以大于或等于约80%非对映异构过量存在,更优选以大于或等于约90%非对映异构过量存在,更优选以大于或等于约95%非对映异构过量存在,更优选以大于或等于约98%非对映异构过量存在,最优选以大于或等于约99%非对映异构过量存在。

[0032] 本发明化合物的一些晶形可作为多晶型物存在,因此旨在包含于本发明中。此外,本发明的一些化合物可与水(即水化物)或普通有机溶剂形成溶剂化物,这些溶剂化物也旨在包含在本发明的范围内。

[0033] 在本发明的范围内,任何元素,特别在与式(I)化合物或式(II)化合物相关提及,应旨在包括天然存在或合成产生的具有天然丰度或同位素富集形式的所述元素的所有同位素和同位素混合物。例如,对氢的提述在其范围内包括¹H和²H(D)和³H(T)。类似地,对碳和氧的提述在其范围内分别包括¹²C、¹³C和¹⁴C及¹⁶O和¹⁸O。同位素可以为放射性或非放射性。式(I)或式(II)的放射性标记化合物可包含选自³H、¹¹C、¹⁸F、¹²²I、¹²³I、¹²⁵I、¹³¹I、⁷⁵Br、⁷⁶Br、⁷⁷Br和⁸²Br的放射性同位素。优选放射性同位素选自³H、¹¹C和¹⁸F。

[0034] 除非另外指明,本文所用术语“基本纯的形式”应指经分离化合物中杂质的摩尔百分数小于约5%摩尔,优选小于约2%摩尔,更优选小于约0.5%摩尔,最优选小于约0.1%摩尔。在一个实施方案中,本发明涉及按基本纯的形式制备式(I)化合物的方法。在另一个实施方案中,本发明涉及按基本纯的形式制备式(II)化合物的方法。

[0035] 除非另外指明,在用于描述式(I)化合物或式(II)化合物时,本文所用术语“基本不含相应盐形式”应指式(I)的分离碱或式(II)的分离碱中相应盐形式的摩尔百分数小于约5%摩尔,优选小于约2%摩尔,更优选小于约0.5%摩尔,最优选小于约0.1%摩尔。在一个实

施方案中,本发明涉及制备基本不含相应盐形式的式(I)化合物的方法。在另一个实施方案中,本发明涉及制备基本不含相应盐形式的式(II)化合物的方法。

[0036] 除非另外指明,本文所用术语“治疗”应包括为了对抗疾病、病症或紊乱而管理和护理受试者或患者(优选哺乳动物,更优选人),并包括给予本发明的化合物或产物,以阻止症状或并发症发生,减轻症状或并发症,或消除疾病、病症或紊乱。

[0037] 除非另外指明,本文所用术语“预防”应包括(a)减少一种或多种症状的发生次数;(b)减轻一种或多种症状的严重程度;(c)推迟或避免额外症状的发展;和/或(d)推迟或避免紊乱或病症的发生。

[0038] 本领域的技术人员应认识,在本发明涉及预防方法时,有需要的受试者(即,需要预防的受试者)应包括任何经历或表现要预防的紊乱、疾病或病症的至少一种症状的受试者或患者(优选哺乳动物,更优选人)。另外,有需要的受试者还可以为未表现要预防紊乱、疾病或病症的任何症状但内科医师、临床医师或其它医疗专业人员断定处于发展所述紊乱、疾病或病症风险的受试者(优选哺乳动物,更优选人)。例如,可认为受试者由于受试者病史处于发展紊乱、疾病或病症风险(并因此需要预防或预防性治疗),包括但不限于家族史、体质、共存(共病)紊乱或病症、基因检测等。

[0039] 本文所用术语“受试者”是指作为治疗、观察或试验的对象的动物,优选为哺乳动物,最优选为人。优选受试者已经历和/或表现要治疗和/或预防的疾病或紊乱的至少一种症状。

[0040] 本文所用术语“治疗有效量”是指研究人员、兽医、医生或其他临床医师寻求引起组织系统、动物或人的生物或药物反应(包括减轻所治疗疾病或紊乱的症状)的活性化合物或药剂的量。

[0041] 本文所用术语“组合物”旨在包括包含指定量指定成分的产物以及直接或间接产生于指定量指定成分的组合的任何产物。

[0042] 为了更简要地说明,本文所给的一些定量表达不用词语“约”修饰。应了解,无论词语“约”明确使用与否,本文所给的每个量是指实际所给值,也指本领域的技术人员合理推断的此所给值的近似值,包括由于试验和/测量条件对此所给值的近似值。

[0043] 为了更简要地说明,本文所给的一些定量表达作为约量X至约量Y的一定范围叙述。应了解,在叙述一个范围时,该范围不限于所述上限和下限,而是包括约量X至约量Y的整个范围或其中的任何量或范围。

[0044] 如本书面说明中更广泛提供,本文所用诸如“反应”和“经反应”的术语是指以下任何之一的化学实体:(a)这种化学实体的实际叙述形式,和(b)在命名时考虑化合物在介质中的这种化学实体的任何形式。

[0045] 本领域的技术人员应认识到,除非另外说明,为了提供所需产物,根据已知方法在适合条件下进行反应步骤。本领域的技术人员还应认识到,在本文提供的说明书和权利要求书中,在试剂或试剂种类/类型(例如,碱、溶剂等)在方法的多于一个步骤中叙述时,独立选择各自试剂用于各反应步骤,并且可相互相同或不同。例如,在方法的两个步骤叙述有机碱为试剂时,为第一步选择的有机碱可与第二步的有机碱相同或不同。另外,本领域的技术人员应认识到,在本发明的反应步骤可在多种溶剂或溶剂系统中进行时,所述反应步骤也可在适合溶剂或溶剂系统的混合物中进行。本领域的技术人员还应认识到,在进行两个连

续反应或过程步骤而不分离中间体产物(即,两个连续反应或过程步骤的第一个的产物)时,第一和第二反应或过程步骤可在相同溶剂或溶剂系统中进行;或者,可在溶剂交换后,在不同的溶剂或溶剂系统中进行,这可根据已知方法完成。

[0046] 适合的溶剂、碱、反应温度和其它反应参数和组分的实例在以下详述中提供。本领域的技术人员应认识到,所述实例的列举不打算且不应解释为以任何方式限制在以下权利要求书中阐明的本发明。

[0047] 除非另外指明,本文所用术语“偶极非质子溶剂”应指具有特征高极性和低反应性的有机溶剂,即,不能为形成强氢键贡献不稳定氢原子的具有相当大永久偶极矩的溶剂。适合实例包括但不限于二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、二甲亚砜(DMSO)、环丁砜、1,3-二甲基-2-咪唑烷酮(DMI)、二烷基酰胺溶剂等。

[0048] 除非另外指明,本文所用术语“离去基团”应指在取代或置换反应期间离开的带电荷或不带电荷的原子或基团。适合实例包括但不限于Br、Cl、I、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、硝基苯磺酸酯、九氟丁磺酸酯等。

[0049] 在制备本发明化合物的任何过程期间,可能有必要和/或期望保护任何相关分子上的敏感性或反应性基团。这可通过常规保护基得以实现,例如在以下文献中描述的保护基:Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973;和T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991。可用本领域已知的方法在随后方便的阶段去除保护基。

[0050] 除非另外指明,本文所用术语“氮保护基”应指可结合到氮原子以保护所述氮原子不参与反应并且可容易地在反应后去除的基团。适合的氮保护基包括但不限于,氨基甲酸酯,式-C(O)O-R的基团,其中R为例如甲基、乙基、叔丁基、苄基、苯基乙基、CH₂=CH-CH₂-等;酰胺,式-C(O)-R'的基团,其中R'为例如甲基、苯基、三氟甲基等;N-磺酰基衍生物,式-SO₂-R"的基团,其中R"为例如甲苯基、苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-基、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯等。其它适合的氮保护基可见于文献中,如T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991。

[0051] 除非另外指明,本文所用术语“氧保护基”应指可结合到氧原子以保护所述氧原子不参与反应并且可容易地在反应后去除的基团。适合的氧保护基包括但不限于乙酰基、苯甲酰基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三甲基甲硅烷基(TMS)、MOM、THP等。其它适合氧保护基可见于文献中,如T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991。

[0052] 在根据本发明制备化合物的方法产生立体异构体的混合物时,这些异构体可通过常规技术分离,如制备色谱。化合物可以外消旋形式制备,或者通过对映专一性合成法或通过拆分制备单独的对映异构体。例如,可通过标准技术将化合物拆分成其对映异构体组分,例如,通过与光学活性的酸(如(-)-2-对-甲苯酰-D-酒石酸和/或(+)-2-对-甲苯酰-L-酒石酸)生成盐,随后分级结晶和将游离碱再生,形成非对映异构体对。也可通过生成非对映异构酯或酰胺,随后进行色谱分离并去除手性助剂,从而将化合物拆分。或者可用手性HPLC柱将化合物拆分。

[0053] 另外,可用相对于标准样的手性HPLC测定对映异构过量百分数(%ee)。可如下计算对映异构过量:

$$\left[\frac{R_{\text{moles}} - S_{\text{moles}}}{R_{\text{moles}} + S_{\text{moles}}} \right] \times 100\%$$

其中Rmoles和Smoles为混合物中R和S摩尔分数,使得 $R_{\text{mol}} + S_{\text{mol}} = 1$ 。或者,可从所需对映异构体和制备混合物的比旋光如下计算对映异构过量:

$$ee = ([\alpha - \text{obs}] / [\alpha - \text{max}]) \times 100。$$

[0054] 对于药物应用,本发明化合物的盐是指非毒性“药学上可接受的盐”。然而,其它盐也可用于制备本发明的化合物或其药学上可接受的盐。化合物的适合的药学上可接受的盐包括可例如通过混合化合物的溶液与药学上可接受的酸的溶液生成的酸加成盐,药学上可接受的酸如盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸。另外,在本发明的化合物携带酸性部分时,其适合的药学上可接受的盐可包括碱金属盐,例如钠或钾盐;碱土金属盐,例如钙或镁盐;以及与适合有机配位体生成的盐,例如季铵盐。因此,代表性的药学上可接受的盐包括但不限于以下:乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙、樟磺酸盐、碳酸盐、氯化物、克拉维酸盐、柠檬酸盐、二盐酸盐、乙二胺四乙酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、羧乙酰氨基苯胂酸盐、己基间苯二酚盐、海巴明盐、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、羧乙基磺酸盐(isothionate)、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴、硝酸甲酯盐、硫酸甲酯盐、粘酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺铵盐、油酸盐、双羧萘酸盐(扑酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘和戊酸盐。

[0055] 可用于制备药学上可接受的盐的代表性酸包括但不限于以下酸,包括乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡萄糖酸、D-葡萄糖醛酸(D-glucuronic acid)、L-谷氨酸、 α -氧代-戊二酸、乙醇酸、马尿酸(hipuric acid)、氢溴酸、盐酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸(nicotinic acid)、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羧萘酸、磷酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸(sebaic acid)、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸和十一碳烯酸。

[0056] 可用于制备药学上可接受的盐的代表性碱包括但不限于以下碱,包括氨、L-精氨酸、苄乙苄胺、苄星、氢氧化钙、胆碱、二甲氨基乙醇、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)-乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡萄糖胺、海巴明、1H-咪唑、L-赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟基乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟基乙基)-吡咯烷、仲胺、氢氧化钠、三乙醇胺、三羟甲基氨基甲烷(tromethamine)和氢氧化锌。

[0057] 本发明涉及制备本文限定的式(I)和式(II)的阿片类化合物的方法,所述方法包括用适合选择的烷基化剂(例如,烷基卤)N-烷基化;条件如下:

在适合选择的有机胺碱存在下,其中有机胺碱强得足以中和作为阿片类前体化合物和烷基化剂的反应副产物生成的酸(例如,HBr,作为与环丙基甲基溴反应的副产物生成),例如甲胺、乙胺、丁胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺(TEA)、二异丙基乙基胺(DIPEA)、苯胺、吗啉、吡

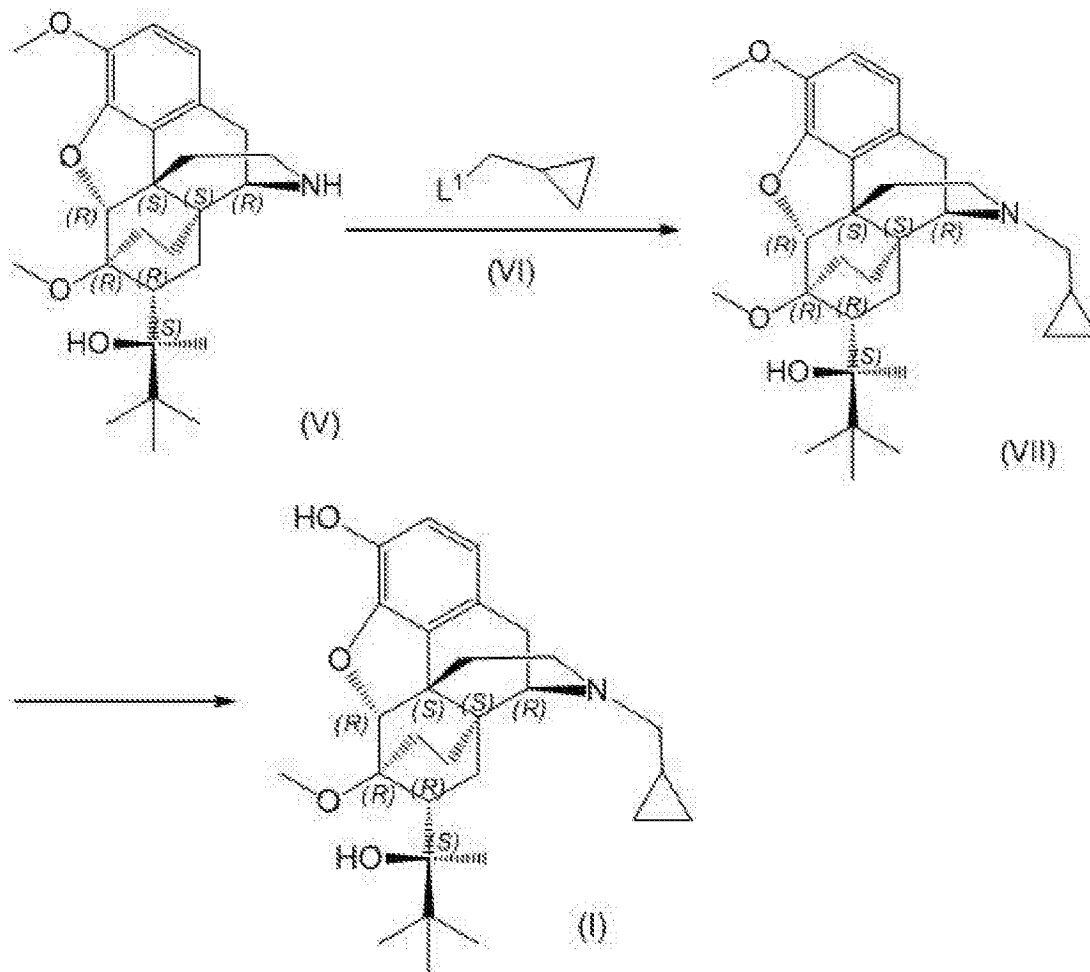
啉、嘧啶、吡咯、喹啉、吡啶、咪唑、苯并咪唑等,优选TEA、DIPEA、二乙胺或吗啉,更优选TEA或DIPEA,其中有机胺碱优选以大于约1摩尔当量的量存在,优选约1至约10摩尔当量的量,优选约1至约5摩尔当量的量,优选约1至约3.5摩尔当量的量,优选约1至约3摩尔当量的量,在一个实例中,约2.5摩尔当量的量,在另一个实例中,约1至约1.2摩尔当量的量;

任选在助催化剂存在下,例如NaI、NaBr、碘化四烷基铵(例如,碘化四(正丁基)铵等)、溴化四烷基铵(例如,溴化四(正丁基)铵等)、碘化三乙基苄基铵、溴化三乙基苄基铵等,其中助催化剂以约1%mol至约10%mol的量存在,优选约5%mol至约10%mol的量;

在适合选择的第一有机溶剂中(例如,偶极非质子溶剂),如DMF、DMA、NMP、DMSO、环丁砜、DMI等,优选DMF;在约40℃至约70℃的温度,优选55℃至约65℃的温度,更优选约60℃的温度。

[0058] 在本发明的方法中,选择有机胺碱为可中和任何作为N-烷基化副产物产生的酸的碱,以得到相应卤盐。例如,在N-烷基化通过与适合取代的烷基溴反应进行时,选择有机胺碱为能够中和任何作为所述反应副产物产生的HBr的碱,以得到相应盐。使用有机胺碱有利允许压缩N-烷基化和O-去甲基化步骤,无需过滤步骤去除在中和酸副产物中产生的盐。

[0059] 在一个实施方案中,本发明涉及制备式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,如以下方案1中所述。



[0060] 方案1

因此,使式(V)的适合取代的化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物(如本文

以下实施例1中所述))与式(VI)的适合取代的化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应,其中 L^1 为适合选择的离去基团,如Br、Cl、I、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、硝基苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、九氟丁磺酸酯等,优选Br;其中式(VI)的化合物优选以大于约1摩尔当量(相对于式(V)化合物的摩尔数)的量存在,优选约1.1至约2.5摩尔当量的量,优选约1.25至约1.75摩尔当量的量,优选约1.3至约1.5摩尔当量的量,更优选约1.4摩尔当量的量;条件如下:

在适合选择的有机胺碱存在下,其中有机胺碱强得足以中和作为阿片类前体化合物和烷基化剂的反应副产物生成的酸(例如,HBr,作为与环丙基甲基溴反应的副产物生成),例如甲胺、乙胺、丁胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺(TEA)、二异丙基乙基胺(DIPEA)、苯胺、吗啉、吡啶、嘧啶、吡咯、喹啉、吡啶、咪唑、苯并咪唑等,优选TEA、DIPEA、二乙胺或吗啉,更优选TEA或DIPEA,其中有机胺碱优选以大于约1摩尔当量的量存在(相对于式(V)化合物的摩尔数),优选约1至约10摩尔当量的量,优选约1至约5摩尔当量的量,优选约1.1至约3.5摩尔当量的量,优选约2至约3摩尔当量的量,例如,约2.5摩尔当量的量;

任选在助催化剂存在下,例如NaI、NaBr、碘化四烷基铵(例如,碘化四(正丁基)铵等)、溴化四烷基铵(例如,溴化四(正丁基)铵等)、碘化三乙基苄基铵、溴化三乙基苄基铵等,其中助催化剂以约1%mol至约10%mol的量存在,优选约5%mol至约10%mol的量;

在适合选择的第一有机溶剂中(例如,偶极非质子溶剂),如DMF、DMA、NMP、DMSO、环丁砜、DMI等,优选DMF;在约40℃至约70℃的温度,优选55℃至约65℃的温度,更优选约60℃的温度;以得到式(VII)的相应化合物。

[0061] 优选不分离式(VII)的化合物。

[0062] 本领域的技术人员应认识到,在式(V)化合物与式(VI)化合物反应中,来自式(VI)化合物的 L^1 基团与从式(V)化合物释放的氢反应,产生作为副产物的酸(例如,其中 L^1 为溴,作为反应副产物产生的酸为HBr)。本领域的技术人员还应认识通过适合选择的有机胺碱中和所述酸,以得到相应盐。在本发明的方法中,从式(V)化合物与式(VI)化合物反应得到的产物混合物不需要过滤,以去除从酸中和产生的盐,因为所述盐保留在溶液中,不沉淀。另外,在丁丙诺啡合成中盐不干扰下一步(即,去甲基化步骤)。

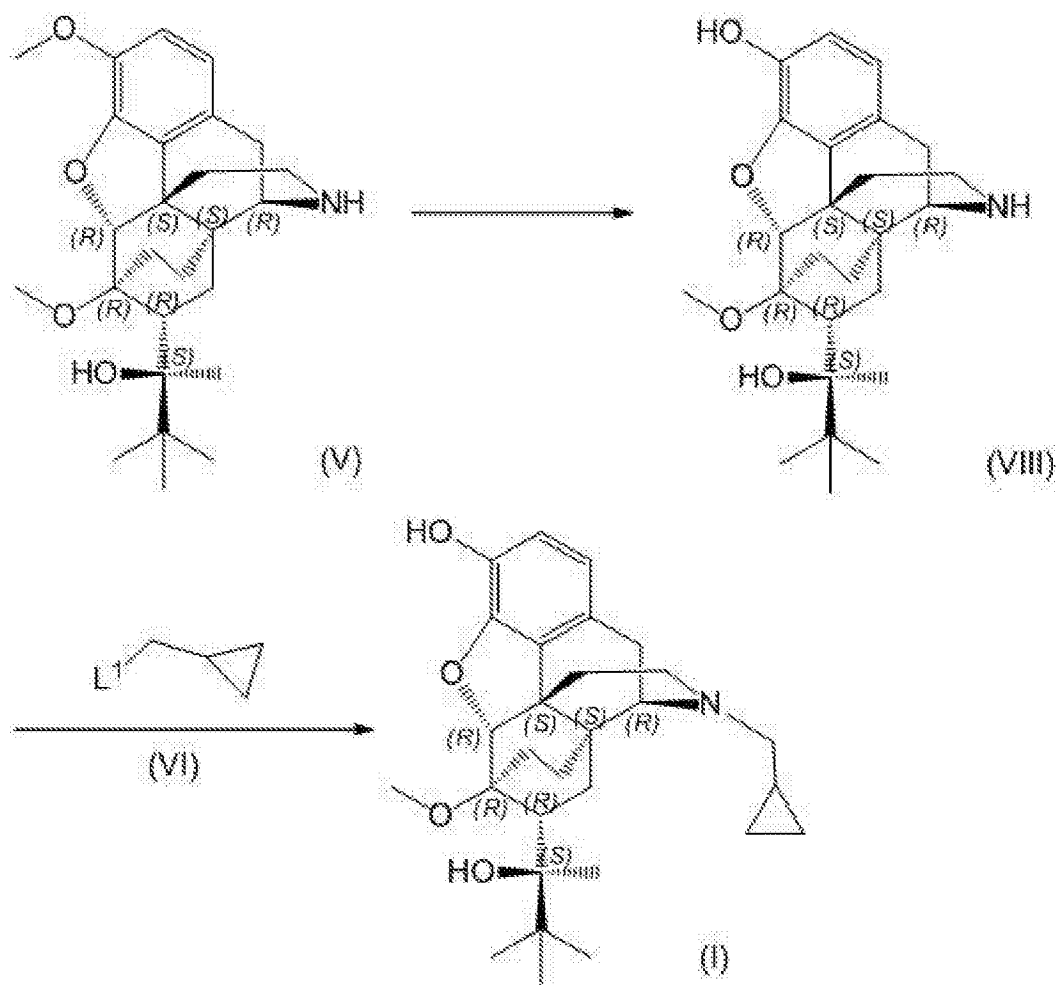
[0063] 使式(VII)的化合物与适合选择的去甲基化剂反应,优选0-去甲基化剂(例如,适合选择的硫醇),如n-C₆SH(正己硫醇)、n-C₇SH(正庚硫醇)、n-C₈SH(正辛硫醇)、n-C₉SH(正壬硫醇)、n-C₁₀SH(正癸硫醇)、n-C₁₁SH(正十一烷硫醇)、n-C₁₂SH(正十二烷硫醇)、t-C₄SH(叔丁硫醇或2-甲基丙硫醇)、t-C₆SH(2-甲基戊烷-2-硫醇)、t-C₇SH(2-甲基己烷-2-硫醇)、t-C₈SH(2-甲基庚烷-2-硫醇)、t-C₉SH(2-甲基辛烷-2-硫醇)、t-C₁₀SH(叔癸硫醇)、t-C₁₁SH(2-甲基癸烷-2-硫醇)、t-C₁₂SH(叔十二烷基硫醇或2-甲基十一烷硫醇)等(例如,其它市售硫醇去甲基化剂),优选叔十二烷基硫醇,其中去甲基化剂优选以约2至约5摩尔当量的量存在(相对于式(V)化合物的摩尔数),优选约2.5至约4摩尔当量的量,更优选约2.8至约3.4摩尔当量的量,更优选约3.1摩尔当量的量;条件如下:

在适合选择的碱存在下,例如适合选择的无机醇(如NaOH、KOH、LiOH、CsOH等)或适合选择的醇盐碱(如NaOEt、NaOtBu、KOEt、KOtBu、LiOEt、LiOtBu、CsOEt、CsOtBu等);或适合选择的胺碱(如LiNEt₂、NaNEt₂、CsNEt₂、LiNH₂、NaNH₂、CsNH₂等)或适合选择的氢化物碱(如NaH、KH、CsH等)或适合选择的碱(如LDA、KDA、LiHMDS、KHMDS、n-BuLi等),优选NaOtBu,其中碱优

选以约2至约5摩尔当量的量存在(相对于式(V)化合物的摩尔数),优选约2.5至约4摩尔当量的量,更优选约3至约4摩尔当量的量,更优选约3.5至约4摩尔当量的量,在一个实例中,约3.1摩尔当量的量,在另一个实例中,约3.4摩尔当量的量,在另一个实例中,约3.6摩尔当量的量,在另一个实例中,约3.7摩尔当量的量,在另一个实例中,约3.9摩尔当量的量;

在适合选择的第二有机溶剂中(例如,偶极非质子溶剂),如DMF、DMA、NMP、DMSO、环丁砜、DMI等,优选DMF;其中第二有机溶剂优选与第一有机溶剂相同;在约110℃至约150℃的温度,优选128℃至约135℃的温度,更优选约131℃的温度;在惰性气氛下,例如,在氮下,在氩下,在氦下等;以得到式(I)的相应化合物。

[0064] 在另一个实施方案中,本发明涉及制备式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,如以下方案2中所述。



[0065] 方案2

因此,使式(V)的适合取代的化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)与适合选择的去甲基化剂反应,优选0-去甲基化剂(例如,适合选择的硫醇),如n-C₆SH(正己硫醇)、n-C₇SH(正庚硫醇)、n-C₈SH(正辛硫醇)、n-C₉SH(正壬硫醇)、n-C₁₀SH(正癸硫醇)、n-C₁₁SH(正十一烷硫醇)、n-C₁₂SH(正十二烷硫醇)、t-C₄SH(叔丁硫醇或2-甲基丙硫醇)、t-C₆SH(2-甲基戊烷-2-硫醇)、t-C₇SH(2-甲基己烷-2-硫醇)、t-C₈SH(2-甲基庚烷-2-硫醇)、t-C₉SH(2-甲基辛烷-2-硫醇)、t-C₁₀SH(叔癸硫醇)、t-C₁₁SH(2-甲基癸烷-2-硫醇)、t-C₁₂SH(叔十二烷基硫醇或2-甲基十一烷硫醇)等(例如,其它市售硫醇去甲基化剂),优选叔十二烷基硫

醇,其中去甲基化剂优选以约2至约5摩尔当量的量存在(相对于式(V)化合物的摩尔数),优选约2.5至约4摩尔当量的量,更优选约2.8至约3.4摩尔当量的量,更优选约3.1摩尔当量的量;条件如下:

在适合选择的碱存在下,例如适合选择无机醇(如NaOH、KOH、LiOH、CsOH等)或适合选择的醇盐碱(如NaOEt、NaOtBu、KOEt、KOtBu、LiOEt、LiOtBu、CsOEt、CsOtBu等);或适合选择的胺碱(如LiNEt₂、NaNEt₂、CsNEt₂、LiNH₂、NaNH₂、CsNH₂等)或适合选择的氢化物碱(如NaH、KH、CsH等)或适合选择的碱(如LDA、KDA、LiHMDS、KHMDS、n-BuLi等),优选NaOtBu,其中碱优选以约2至约5摩尔当量的量存在(相对于式(V)化合物的摩尔数),优选约2.5至约4摩尔当量的量,更优选约3至约4摩尔当量的量,更优选约3.5至约4摩尔当量的量,在一个实例中,约3.1摩尔当量的量,在另一个实例中,约3.4摩尔当量的量,在另一个实例中,约3.6摩尔当量的量,在另一个实例中,约3.7摩尔当量的量,在另一个实例中,约3.9摩尔当量的量;

在适合选择的第一有机溶剂中(例如,偶极非质子溶剂),如DMF、DMA、NMP、DMSO、环丁砜、DMI等,优选DMF;在约110℃至约150℃的温度,优选128℃至约135℃的温度,更优选约131℃的温度;在惰性气氛下,例如,在氮下,在氩下,在氦下等;以得到式(VIII)的相应化合物。

[0066] 优选不分离式(VIII)的化合物。

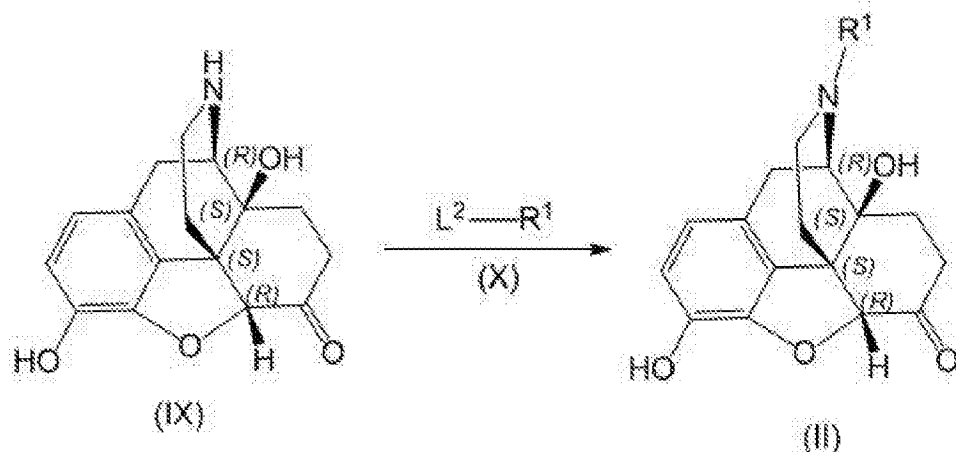
[0067] 使式(VIII)的化合物与式(VI)的适合取代化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应,其中L¹为适合选择的离去基团,如Br、Cl、I、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、硝基苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、九氟丁磺酸酯等,优选Br;其中式(VI)的化合物优选以大于约1摩尔当量(相对于式(V)化合物的摩尔数)的量存在,优选约1.1至约2.5摩尔当量的量,优选约1.25至约1.75摩尔当量的量,优选约1.3至约1.5摩尔当量的量,更优选约1.4摩尔当量的量;条件如下:

在适合选择的有机胺碱存在下,其中有机胺碱强得足以中和作为阿片类前体化合物和烷基化剂的反应副产物生成的酸(例如,HBr,作为与环丙基甲基溴反应的副产物生成),例如甲胺、乙胺、丁胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺(TEA)、二异丙基乙基胺(DIPEA)、苯胺、吗啉、吡啶、嘧啶、吡咯、喹啉、吲哚、咪唑、苯并咪唑等,优选TEA、DIPEA、二乙胺或吗啉,更优选TEA或DIPEA,其中有机胺碱优选以大于约1摩尔当量的量存在(相对于式(V)化合物的摩尔数),优选约1至约10摩尔当量的量,优选约1至约5摩尔当量的量,优选约1.1至约3.5摩尔当量的量,优选约2至约3摩尔当量的量,例如,约2.5摩尔当量的量;

任选在助催化剂存在下,例如NaI、NaBr、碘化四烷基铵(例如,碘化四(正丁基)铵等)、溴化四烷基铵(例如,溴化四(正丁基)铵等)、碘化三乙基苄基铵、溴化三乙基苄基铵等,其中助催化剂以约1%mol至约10%mol的量存在,优选约5%mol至约10%mol的量;

在适合选择的第二有机溶剂中(例如,偶极非质子溶剂),如DMF、DMA、NMP、DMSO、环丁砜、DMI等,优选DMF,其中第二有机溶剂优选与第一有机溶剂相同;在约40℃至约70℃的温度,优选55℃至约65℃的温度,更优选约60℃的温度;以得到式(I)的相应化合物。

[0068] 在另一个实施方案中,本发明涉及制备式(II)的化合物或其药学上可接受的盐的方法,如以下方案3中所述。



[0069] 方案3

因此,使式 (IX) 的适合取代化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)与式 (X) 的适合取代化合物(已知化合物或由已知方法制备的化合物)反应,其中 R^1 选自 $-\text{CH}_2-$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2-$ (环丁基)和 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$,并且其中 L^1 为适合选择的离去基团,如Br、Cl、I、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、硝基苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯、九氟丁磺酸酯等,优选Br;其中式 (X) 的化合物优选以大于约1摩尔当量的量(相对于式 (IX) 化合物的摩尔数)存在,优选约1.1至约2.5摩尔当量的量,优选约1.25至约1.75摩尔当量的量,优选约1.3至约1.5摩尔当量的量,更优选约1.4摩尔当量的量;条件如下:

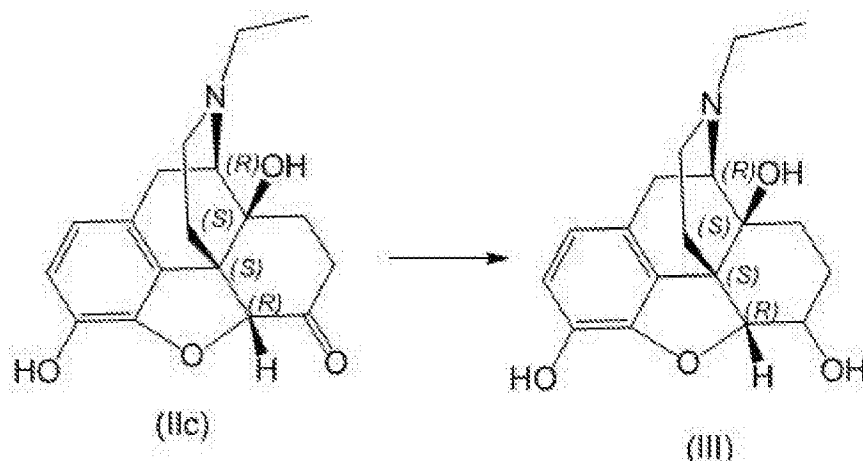
在适合选择的有机胺碱存在下,其中有机碱强得足以中和作为阿片类前体化合物和烷基化剂的反应副产物生成的酸(例如,HBr,作为与环丙基甲基溴反应的副产物生成),例如甲胺、乙胺、丁胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺(TEA)、二异丙基乙基胺(DIPEA)、苯胺、吗啉、吡啶、嘧啶、吡咯、喹啉、吲哚、咪唑、苯并咪唑等,优选TEA、DIPEA、二乙胺或吗啉,更优选TEA或DIPEA,其中有机胺碱优选以大于约1摩尔当量的量存在(相对于式 (IX) 化合物的摩尔数),优选约1至约10摩尔当量的量,优选约1至约5摩尔当量的量,优选约1至约2摩尔当量的量,优选约1至约1.5摩尔当量的量,例如,优选约1至约1.2摩尔当量的量;

任选在助催化剂存在下,例如NaI、NaBr、碘化四烷基铵(例如,碘化四(正丁基)铵等)、溴化四烷基铵(例如,溴化四(正丁基)铵等)、碘化三乙基苄基铵、溴化三乙基苄基铵等,其中助催化剂以约1%mol至约10%mol的量存在,优选约5%mol至约10%mol的量;

在适合选择的有机溶剂中(例如,偶极非质子溶剂),如DMF、DMA、NMP、DMSO、环丁酮、DMI等,优选DMF;在约40℃至约70℃的温度,优选55℃至约65℃的温度,更优选约60℃的温度;以得到式 (II) 的相应化合物。

[0070] 在一个实施方案中,本发明涉及制备式 (II) 化合物的方法,其中 R^1 为 $-\text{CH}_2-$ (环丙基)。在另一个实施方案中,本发明涉及制备式 (II) 化合物的方法,其中 R^1 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 。在另一个实施方案中,本发明涉及制备式 (II) 化合物的方法,其中 R^1 为 $-\text{CH}_2-$ (环丁基)。

[0071] 本领域的技术人员应认识到,式 (IIc) 的化合物(其中 R^1 为 $-\text{CH}_2-$ (环丁基)的式 (II) 的化合物)对应于纳布酮,半合成阿片类纳布啡(式 (III) 的化合物)合成中的中间体。更具体地讲,如以下方案4中所示,



方案4

可根据已知方法使式 (IIc) 的化合物与适合选择的还原剂反应, 如2012年8月7日 REZAIE, R. 等人, 美国专利8,236,957 B2中所述, 以得到纳布啡, 式 (III) 的相应化合物。

[0072] 本发明还包括包含根据本文所述任何方法制备的产物与药学上可接受的载体的药物组合物。包含一种或多种本文所述本发明的化合物作为活性成分的药物组合物可根据常规药物混合技术通过紧密混合所述化合物与药物载体来制备。载体可根据所需给药途径 (例如口服、胃肠外) 采取多种形式。因此, 对于液体口服制剂, 如混悬剂、酏剂和溶液, 适合的载体和添加剂包括水、二醇、油、醇、增香剂、防腐剂、稳定剂、着色剂等; 对于固体口服制剂, 如散剂、胶囊剂和片剂, 适合的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。固体口服制剂也可用一些物质 (如糖) 包衣, 或包肠溶衣, 以调节主要吸收部位。对于胃肠外给药, 载体通常由无菌水组成, 并且可加入其它成分以增加溶解度或防腐性。也可用水性载体与适合的添加剂一起制备可注射的混悬剂或溶液。

[0073] 为了制备本发明的药物组合物, 根据常规药物混合技术将作为活性成分的一种或多种本发明的化合物或产物与药物载体紧密混合, 载体可根据给药 (例如, 口服或胃肠外, 如肌内) 所需的剂型采取多种形式。在以口服剂型制备组合物时, 可利用任何常用药物介质。因此, 对于液体口服制剂, 如混悬剂、酏剂和溶液, 适合的载体和添加剂包括水、二醇、油、醇、增香剂、防腐剂、着色剂等; 对于固体口服制剂, 如散剂、胶囊剂、胶囊形片剂、软胶囊和片剂, 适合的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。由于给药容易, 片剂和胶囊剂代表最有利的口服单位剂型, 在此情况下, 明显利用固体药物载体。如果需要, 片剂可由标准技术包糖衣或包肠溶衣。对于胃肠外给药, 载体通常包括无菌水, 例如为了多种目的可包含其它成分, 例如为了帮助溶解或防腐。也可以制备可注射混悬剂, 在此情况下可利用适合的液体载体、悬浮剂等。对于每剂量单位, 例如片剂、胶囊剂、散剂、注射剂、茶匙等, 本发明的药物组合物包含递送上述有效剂量所需的一定量活性成分。对于每单位剂量, 例如片剂、胶囊剂、散剂、注射剂、栓剂、茶匙等, 本发明的药物组合物包含约0.01mg至约500mg或其间的任何量或范围, 并且可以约0.01mg/kg/日至约300mg/kg/日或其间任何量或范围的剂量给药, 优选约0.01mg/kg/日至约50mg/kg/日或其间的任何量或范围, 优选约0.05mg/kg/日至约15mg/kg/日或其间的任何量或范围, 优选约0.05mg/kg/日至约5mg/kg/日或其间的任何量或范围。然而, 剂量可根据患者的要求、所治疗病症严重性和所用的化合物而变化。可利用每日给药或定期后给药。

[0074] 优选这些组合物作为例如片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、无菌胃肠外溶液或混悬剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿剂、自动注射器装置或栓剂的单位剂型用于口服、胃肠外、鼻内、舌下或直肠给药或由吸入或吹入给药。或者，组合物可以适用于每周一次或每月一次给药的剂型提供，例如，可使活性化合物的不溶盐（如癸酸盐）适于提供用于肌肉注射的贮库制剂。为了制备固体组合物，如片剂，将主要活性成分与药物载体（例如常规压片成分，如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或胶）和其它药物稀释剂（例如水）混合，以形成包含本发明的化合物或其药学上可接受的盐的均匀混合物的固体预制剂组合物。当提及这些预制剂组合物作为均匀时，是指活性成分均匀分散遍及组合物，以便可以将组合物容易地细分成等效剂型，如片剂、丸剂和胶囊剂。然后将这种固体预制剂组合物细分成包含约0.01mg至约500mg或其间任何量或范围的本发明活性成分的上述类型的单位剂型，优选约1mg至约150mg或其间的任何量或范围，优选约2mg至约50mg或其间的任何量或范围。可将新组合物的片剂或丸剂包衣或另外复合，以提供给予延长作用优点的剂型。例如，所述片剂或丸剂可包括内剂量组分和外剂量组分，后者为在前者上的包封形式。两种组分可由肠溶性层分隔，肠溶性层用于阻止在胃内崩解，并允许内部组分原样进入十二指肠或延迟释药。可将多种材料用于此肠溶性层或包衣，这些材料包括一些聚合酸与诸如虫胶、鲸蜡醇和乙酸纤维素的材料。

[0075] 其中可加入本发明的新组合物的用于口服或注射给药的液体剂型包括水溶液、适合调味的糖浆、含水或油混悬剂、利用食用油如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油的调味乳剂以及酞剂和类似药物媒介物。用于含水混悬剂的适合分散剂或悬浮剂包括合成和天然胶，如黄芪胶、阿拉伯胶、藻酸盐、右旋糖苷、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或明胶。

[0076] 本发明所述治疗疾病的方法也可用包含任何本文限定产物和药学上可接受载体的药物组合物进行。药物组合物可包含约0.5mg和约500mg之间或其间任何量或范围的该化合物，优选约1mg至约150mg或其间的任何量或范围的该化合物，优选约2mg至约50mg或其间的任何量或范围的该化合物，并且可组成适用于选择给药方式的任何剂型。载体包括必需且为惰性的药物赋形剂，包括但不限于粘合剂、悬浮剂、润滑剂、调味剂、增甜剂、防腐剂、染料和包衣料。适用于口服给药的组合物包括固体剂型，如丸剂、片剂、胶囊形片剂、胶囊（分别包括即时释药、定时释药和缓释制剂）、颗粒剂和散剂，也包括液体剂型，如溶液、糖浆、酞剂、乳剂和混悬剂。可用于胃肠外给药的剂型包括无菌溶液、乳剂和混悬剂。

[0077] 本发明的化合物或产物可有利地以每日单一剂量给药，或者将每日总剂量以每日二次、三次或四次的分开剂量给药。另外，本发明的化合物或产物可通过适合鼻用媒介物局部用药以鼻内剂型或者通过本领域的技术人员熟悉的透皮皮肤贴剂给药。为了以透皮递送系统形式给药，剂量给药当然应在整个剂量方案内连续给药，而不是间断给药。

[0078] 例如，为了以片剂或胶囊剂型口服给药，可将活性药物组分与口服、非毒性药学上可接受的惰性载体混合，载体如乙醇、甘油、水等。此外，在需要或必要时，也可向混合物中加入适合的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂。适合粘合剂包括（没有限制）淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米增甜剂、天然和合成胶如阿拉伯胶、黄芪胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括（没有限制）淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0079] 液体剂型可在适当调味的悬浮剂或分散剂中配制,如合成和天然胶,例如黄芪胶、阿拉伯胶、甲基纤维素等。对于胃肠外给药,则需要无菌混悬液和溶液。在需要静脉给药时,利用一般包含适合防腐剂的等渗制剂。

[0080] 为了制备本发明的药物组合物,根据常规药物混合技术将作为活性成分的根据任何本发明方法制备的产物与药物载体紧密混合,载体可根据给药(例如,口服或胃肠外)所需的剂型采取多种形式。适合的药学上可接受的载体在本领域熟知。一些这些药学上可接受载体的说明可见于The Handbook of Pharmaceutical Excipients,由the American Pharmaceutical Association和the Pharmaceutical Society of Great Britain出版。

[0081] 配制药物组合物的方法已描述于很多公开文献,例如Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets, Second Edition, Revised and Expanded, Volumes 1-3, Lieberman等人主编; Pharmaceutical Dosage Forms:Parenteral Medications, Volumes 1-2, Avis等人主编;和Pharmaceutical Dosage Forms:Disperse Systems, Volumes 1-2, Lieberman等人主编; Marcel Dekker, Inc.出版。

[0082] 在需要治疗本文所述疾病时,本发明的化合物或产物可按任何前述组成并根据在本领域建立的剂量方案给药。

[0083] 每日剂量可以在0.01mg至约1,000mg/成人/日(或其间的任何量或范围)的宽范围内变化。为了针对所治疗患者对症调节剂量,对于口服给药,组合物优选以含约0.01、0.05、0.1、0.5、1、2.5、4、5、10、15、25、30、40、50、60、75、80、100、150、160、200、250和500mg活性成分的片剂剂型提供。一般以约0.01mg/kg至约500mg/kg体重/日或其间任何量或范围的剂量水平提供有效量药物。优选范围为约0.05至约50mg/kg体重/日或其间的任何量或范围。更优选约0.05至约15mg/kg体重/日或其间的任何量或范围。更优选约0.05至约7.5mg/kg体重/日或其间的任何量或范围。更优选约0.05至约3mg/kg体重/日或其间的任何量或范围。化合物或产物(作为活性成分或药品)可以1至4次/日的方案给药。

[0084] 给药的最佳剂量可很容易地由本领域的技术人员确定,并且随所用特定化合物、给药方式、制剂浓度、给药方式和病症发展变化。此外,与所治疗特定患者相关的因素,包括患者年龄、体重、饮食和给药时间,也会导致需要调节剂量。

[0085] 本领域的技术人员应认识到,在体内和体外试验两者中,使用适合、已知和一般接受的细胞和/或动物模型预示试验化合物治疗或预防特定疾病的能力。

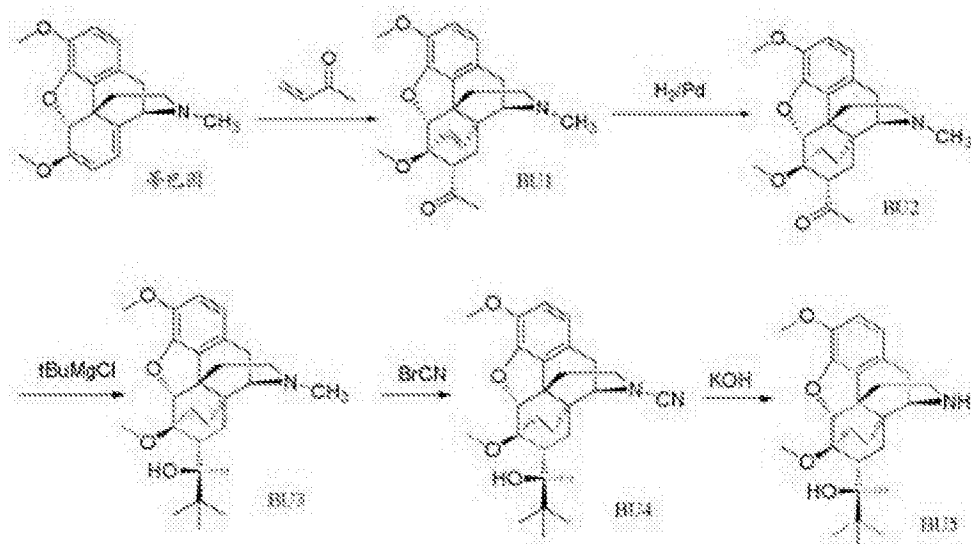
[0086] 本领域的技术人员还应认识到,对健康患者和/或患有特定疾病的那些患者的人的临床试验,包括人首次试验、剂量范围试验和功效试验,可根据在临床和医疗领域熟知的方法完成。

[0087] 阐述以下实施例帮助理解本发明,不打算且不应解释为以任何方式限制在以下权利要求书中阐明的本发明。

[0088] 在以下实施例中,列出的一些合成产物已被分离为残余物。本领域的技术人员应了解,术语“残余物”并不限制产物被分离所处的物理状态,并且可包括例如固体、油、泡沫、胶、浆等。

[0089] 合成实施例1

(S)-2-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-7,9-二甲氧基-1,2,3,4,5,6,7,7a-八氢-4a,7-桥亚乙基-4,12-桥亚甲基苯并呋喃[3,2-e]异喹啉-6-基)-3,3-二甲基丁-2-醇



蒂巴因CPS转化成丁丙诺啡中间体BU2

将CPS蒂巴因和甲苯加到反应容器。下一步加入甲基·乙烯基酮,并用甲苯追加至加料线。开始搅拌,并将稀浆料加热到回流(80–86℃)。在回流保持混合物,直至通过HPLC(不大于1%面积蒂巴因)测定断定反应完成(至少8小时)。加入水,与甲苯和水一起蒸馏过量甲基·乙烯基酮,直至达到指定批料重量。加入额外甲苯,第二次蒸馏该批料,以得到丁丙诺啡中间体BU1。

[0090] 炭处理甲苯(200g)中BU1(100g理论)的溶液,然后过滤。在75–85℃和40–45psi氢下,利用5% Pd/C催化剂(5g)使滤液经过氢化。一旦氢化完成,过滤该批料,以去除炭和Pd/C催化剂。然后使得到的产物/甲苯溶液与乙醇进行溶剂交换。使产物/乙醇溶液冷却到18–22℃,并过滤所得浆料。用乙醇洗涤滤饼,然后在45–55℃真空下干燥。

[0091] 制备氯化叔丁基镁和制备丁丙诺啡中间体BU3

向干燥容器加入镁(57.4g, 9.04当量),并加入THF(193.4g)和环己烷(413.4g)。将所得混合物加热到回流,并蒸馏3–5%总溶剂质量作为干燥步骤。然后将该批料调节到64–66℃。制备环己烷(166.6g)中叔丁基氯(208g, 8.61当量)的溶液。向镁悬浮体加入5%总叔丁基氯溶液。在搅拌下保持所得混合物,直至由内部批料温度超过夹套温度至少2℃确定引发格利雅生成反应(一旦引发,就观察到开始生成稀、细的灰白色浆料;如果不引发,可用市售的THF中的1.0M *t*-BuMgCl溶液(1–5g)处理该批料,并保持用于引发)。一旦引发,就缓慢加入其余叔丁基氯溶液,并使发生的放热反应缓慢加热该批料到回流。观察到混合物在约70℃开始回流,并在加料结束达到约74℃最高温度。一旦加入叔丁基氯溶液完成,在64–74℃保持该批料1hr,然后冷却到8–12℃。

[0092] 向*t*-BuMgCl浆料缓慢加入溶于甲苯(250g)的BU2(100g, 1.00当量,如前面步骤中制备),同时保持温度在8–12℃。一旦加料完成,在0–12℃保持混合物1hr,然后转移到包含水(1733g)中氯化铵(417g, 29.90当量)溶液的猝灭容器。转移是放热的,使猝灭容器内部温度保持在0–40℃(以保证异丁烷气体保留在溶液中)。一旦猝灭完成,在搅拌下在20–30℃保持混合物6小时,以消耗任何未反应的镁条。然后使该批料沉降,分离并弃去下面水层。通过将水(1326g)、85%磷酸(127.4g)和28–30%氢氧化铵(59.4g)合并制备水性磷酸盐缓冲剂。用磷酸和/或氢氧化铵调节缓冲剂的pH到3.8–4.0。用缓冲剂洗涤有机层两次(每次洗涤为

1/2总缓冲剂体积),然后用水(200g)洗涤一次,以得到丁丙诺啡中间体BU3。

[0093] 制备丁丙诺啡中间体BU4

在反应容器中合并BU3(100g,如前面步骤中制备)、碳酸钠(5.0g)和DCM(200g),并调节所得混合物的温度到20℃。加入DCM中溴化氰的50%重量溶液,并在22℃保持所得混合物22小时。

[0094] 通过加入水(68g)、乙醇(80g)和氢氧化铵28-30%(72.5g)使所得包含BU4的反应混合物(100g BU3规模)猝灭。使所得混合物沉降,并使下面含产物层与水(160g)和乙醇(80g)合并。再次使混合物沉降,并分离下面含产物的DCM层。然后,通过加入乙醇将DCM溶剂交换到乙醇,并蒸馏该批料到75℃,以得到乙醇中丁丙诺啡中间体BU4的溶液。

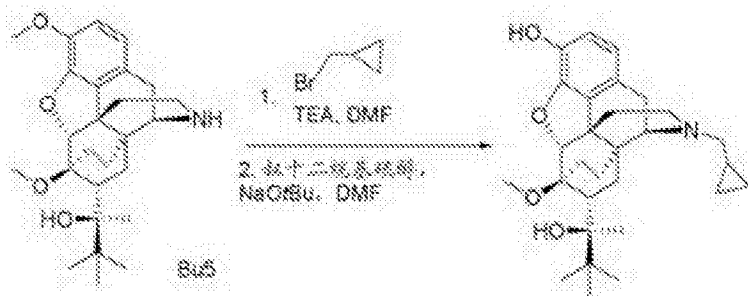
[0095] 制备丁丙诺啡中间体5

使BU4/乙醇溶液(如前面步骤中制备)与二乙二醇(100g BU3)混合,然后加入45%水性KOH(71g)。蒸馏所得混合物,直至批料温度达到130℃。然后在130℃保持混合物4小时,并取样确定反应完成。

[0096] 在达到完成后,使含BU5的混合物(100g BU3规模)冷却到50℃。加入甲苯(200g)和水(50g),并使混合物温热到50℃。使混合物沉降,并分离底层。使底层与甲苯(100g)和水(50g)合并。调节混合物到50℃,并使其沉降。分离底层,与第三部分甲苯(100g)合并,并温热到50℃。使混合物沉降,分离并弃去下面二乙二醇/水层。合并三部分甲苯萃取物,并水洗两次(2 x 100g/次)。然后通过真空蒸馏使甲苯层减少到原体积的近似2/3。然后精细过滤所得溶液,以去除微量不溶性物质。加入庚烷(120g),并加热混合物,以溶解固体。使溶液冷却到-10℃,通过过滤收集所得结晶固体,在50℃真空下干燥,得到丁丙诺啡中间体BU5(也已知为(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(环丙基甲基)-6-((S)-2-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-7-甲氧基-1,2,3,4,5,6,7,7a-八氢-4a,7-桥亚乙基-4,12-桥亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]异喹啉-9-醇)。

[0097] 合成实施例2

制备(4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(环丙基甲基)-6-((S)-2-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-7-甲氧基-1,2,3,4,5,6,7,7a-八氢-4a,7-桥亚乙基-4,12-桥亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]异喹啉-9-醇



步骤1: (N-烷基化)

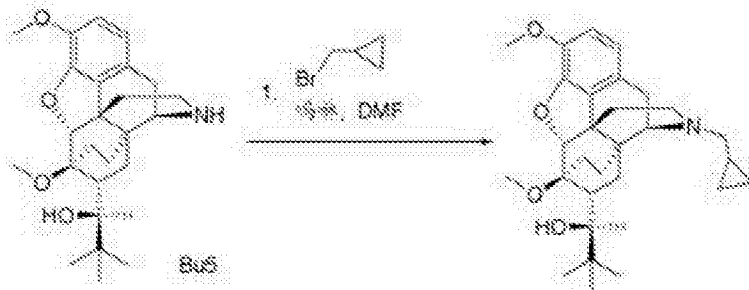
向500mL反应器加入DMF(60mL)中的Bu5(20.08g)。然后在室温向混合物加入TEA(23.6g)。然后加入环丙基甲基溴(8.4g),将所得混合物加热到60℃,并在60℃保持4小时。进一步在60℃加热反应混合物过夜。加入额外环丙基甲基溴(1.2g, 0.2当量),并在60℃保持所得混合物另外12小时(IPC显示0.1%剩余原料)。

[0098] 步骤2: (O-去甲基化)

向所得混合物加入叔十二烷基硫醇 (35mL) 和NaOtBu (13.8g), 并加热混合物到131℃经历2小时 (HPLC显示生成63%所需去甲基化产物)。

[0099] 合成实施例3

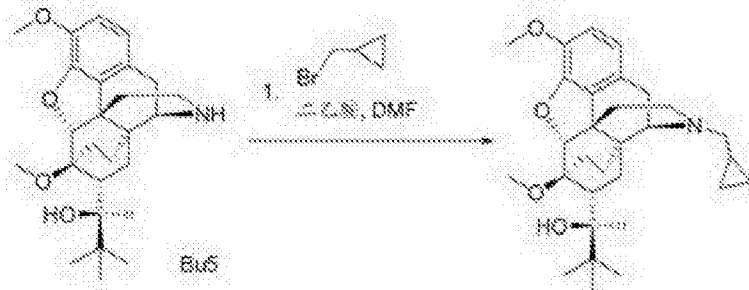
制备 (S)-2-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(环丙基甲基)-7,9-二甲氧基-1,2,3,4,5,6,7,7a-八氢-4a,7-桥亚乙基-4,12-桥亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]异喹啉-6-基)-3,3-二甲基丁-2-醇



混合Bu5 (10g)、CPMB (4.2g)、DMF (30mL) 和吗啉 (20.4g, 10当量), 并加热到60℃, 然后在此温度保持约2小时。然后将混合物加热到80℃, 并在此温度保持约3小时。在4小时后IPC显示没有剩余原料。

[0100] 合成实施例4

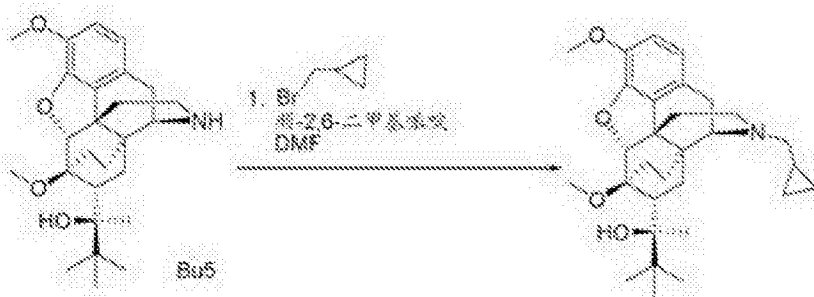
制备 (S)-2-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(环丙基甲基)-7,9-二甲氧基-1,2,3,4,5,6,7,7a-八氢-4a,7-桥亚乙基-4,12-桥亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]异喹啉-6-基)-3,3-二甲基丁-2-醇



混合Bu5 (10g)、CPMB (4.2g)、DMF (30mL) 和二乙胺 (8.6g, 5当量), 并加热到60℃, 然后在此温度保持约2小时。然后将混合物加热到80℃, 并在此温度保持约2小时。在4小时后IPC显示没有剩余原料。

[0101] 合成实施例5

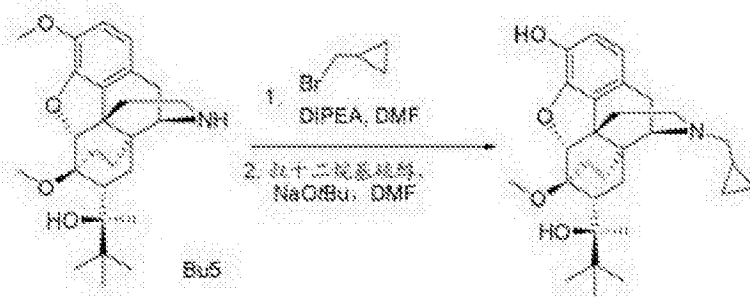
制备 (S)-2-((4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(环丙基甲基)-7,9-二甲氧基-1,2,3,4,5,6,7,7a-八氢-4a,7-桥亚乙基-4,12-桥亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]异喹啉-6-基)-3,3-二甲基丁-2-醇



混合Bu5 (10g)、CPMB (4.2g)、DMF (30mL) 和顺-2,6-二甲基哌啶 (13.3g, 5当量), 并加热到60℃, 然后在此温度保持约20小时, 此时IPC显示没有剩余原料。

[0102] 合成实施例6

制备 (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(环丙基甲基)-6-((S)-2-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-7-甲氧基-1,2,3,4,5,6,7,7a-八氢-4a,7-桥亚乙基-4,12-桥亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]异喹啉-9-醇



步骤1: (N-烷基化)

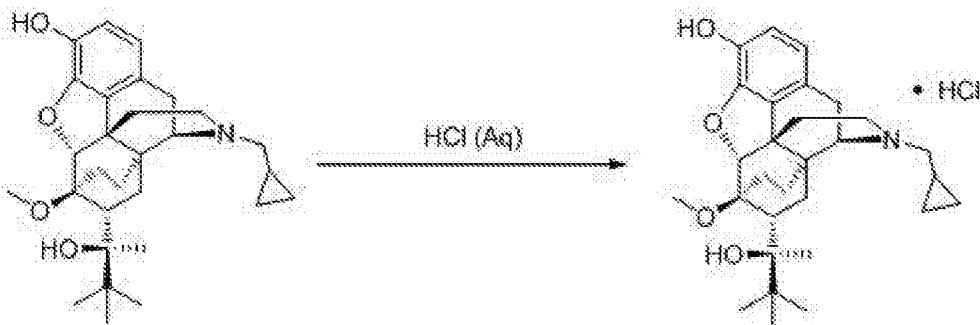
向250mL反应器加入DMF (30mL) 中的Bu5 (10g)。然后在室温向混合物加入DIPEA (6.1mL)。然后加入环丙基甲基溴 (4.42g), 将所得混合物加热到60℃, 并在60℃保持6小时 (IPC显示0.16 A%剩余原料)。使反应混合物冷却到环境温度过夜。

[0103] 步骤2: (O-去甲基化)

向在以上步骤1中制备的混合物加入DMF (20mL)、叔十二烷基硫醇 (17.2mL) 和NaOtBu (7.2g), 并加热混合物到131℃经历4小时 (HPLC显示3.6A%原料和>83 A%所需产物)。

[0104] 合成实施例7

制备 (4R,4aS,6R,7R,7aR,12bS)-3-(环丙基甲基)-6-((S)-2-羟基-3,3-二甲基丁-2-基)-7-甲氧基-1,2,3,4,5,6,7,7a-八氢-4a,7-桥亚乙基-4,12-桥亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]异喹啉-9-醇盐酸盐



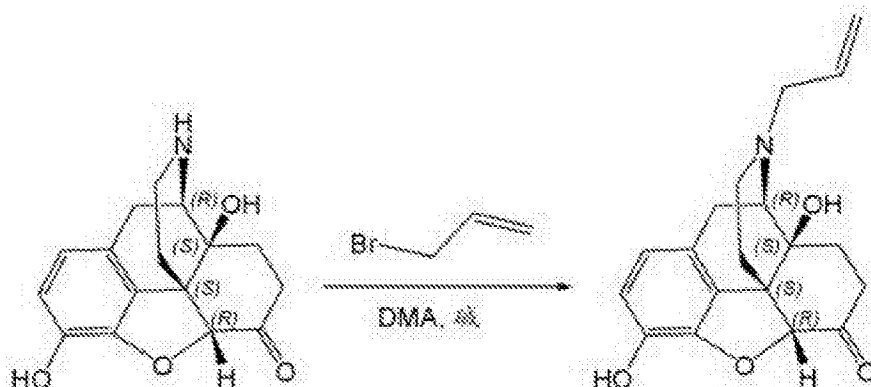
以下实施例描述用于合成丁丙诺啡盐酸盐的制法/程序。根据所述制法/程序制备至少

一批丁丙诺啡盐酸盐,产物作为白色至灰白色结晶粉末分离。

[0105] 用N₂吹洗玻璃衬里反应容器。然后向反应器加入2-丙醇中BU(约22.9g/100g溶剂)的悬浮体,并将所得混合物加热到70℃,以完全溶解。加入小部分HCl,并用Bu HCl向所得溶液加入晶种。在70℃搅拌1小时后,在70℃经3-5小时加入第二部分HCl。HCl的总量为1.05 M/M。然后,通过以下非线性冷却曲线使悬浮体冷却到0℃最终温度:步骤A:冷却到57℃,经2小时;步骤B:冷却到42℃,经2小时;步骤C:冷却到23℃,经2小时;和步骤D:冷却到0℃,经2小时。过滤所得悬浮体,并将固体干燥,得到标题化合物。

[0106] 合成实施例8

制备 (4R,4aS,7aR,12bS)-3-烯丙基-4a,9-二羟基-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-4,12-桥亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]异喹啉-7(7aH)-酮

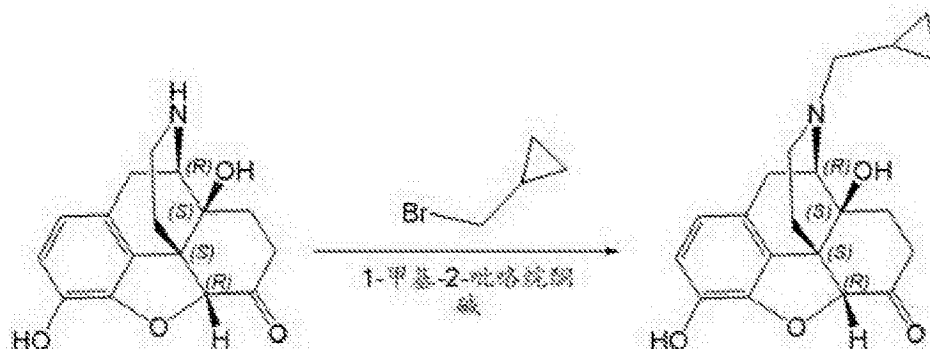


在二异丙基乙基胺存在下,通过与N,N-二甲基乙酰胺(DMA)中的烯丙基溴反应,使去甲羟吗啡酮(NOMO)转化成纳洛酮。

[0107] 使去甲羟吗啡酮(4.0g)悬浮于20-30℃ DMA(7.05g, 1.75质量当量)。然后向反应混合物加入烯丙基溴(1.68g, 1.0摩尔当量)。在20-30℃搅拌所得悬浮体60-70min,直至形成澄清棕色溶液。然后在20-30℃向混合物加入二异丙基乙基胺(1.80g, 1摩尔当量)。将反应混合物在20-30℃搅拌12h。在搅拌期间形成略混浊悬浮体。利用IPC通过HPLC(%面积)监测反应转化,在20-30℃下12h后:去甲羟吗啡酮:0.2%,纳洛酮:98.0%,3-烯丙基-纳曲酮:0.4%。

[0108] 合成实施例9

制备 (4R,4aS,7aR,12bS)-3-(环丙基甲基)-4a,9-二羟基-2,3,4,4a,5,6-六氢-1H-4,12-桥亚甲基苯并呋喃并[3,2-e]异喹啉-7(7aH)-酮



在二异丙基乙基胺存在下,通过与1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)中的溴甲基环丙烷反应,使去甲羟吗啡酮(NOMO)转化成纳曲酮。另外,也改变反应时间和温度。以下表1列出完成试

验的试验条件。

表 1: 试验条件

试验 ID 编号	时间和温度	碱	摩尔当量, (碱)	质量当量 (NMP)
109-01	2.5 h 85 °C	iPr ₂ EtN	1.1	1.4
109-02	5.5 h 80 °C	iPr ₂ EtN	1.1	1.4
109-03	+1.5 h 85 °C	iPr ₂ EtN	1.1	1.4

[0109] 在20-25°C向1-甲基-2-吡咯烷酮(NMP) (7.1g) 加入去甲羟吗啡酮(5.0g) 和二异丙基乙基胺(2.5g, 1.1摩尔当量)。在用氮惰化后,滴加溴甲基环丙烷(2.7g),并用1-甲基-2-吡咯烷酮(1.5g)清洗滴液漏斗。将反应混合物在1h期间加热到80°C,并在80°C搅拌5.5h。使温度升高到85°C,并保持反应混合物1.5h。利用IPC,通过HPLC(%面积)监测反应转化,如表2中所示。

表 2: 反应产物(HPLC %面积)

试验 ID 编号	NOMO %面积, HPLC	纳曲酮 %面积, HPLC	杂质 ^{III} %面积, HPLC
109-01	5.5	92.9	0.4
109-02	2.4	95.7	0.5
109-03	1.9	96.2	0.9

[0110] ^[1]3-(环丙基甲基)-纳曲酮

制剂实施例1

固体口服剂型-预示性实施例

作为口服组合物的具体实施方案,将100mg如实施例3中制备的化合物与足够细分散的乳糖配制,以提供580至590mg总量来填充0号硬胶囊。

[0111] 尽管前面说明书利用出于说明目的提供的实施例教导了本发明的原理,但应了解,实施本发明包括在以下权利要求及其相当范围内的所有一般变化、调整和/或改进。