(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101466381 B
(45)授权公告日 2012.11.14

(21)申请号 200780021538.9

(22)申请日 2007.04.19

(30)优先权数据
60/745,336 2006.04.21 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2008.12.09

(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2007/009761 2007.04.19

(87)PCT申请的公布数据
WO2007/124114 EN 2007.11.01

(73)专利权人 尼克塔治疗公司
地址 美国亚拉巴马

(72)发明人 成林 M·D·本特利

(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 11038
代理人 袁志明

(51)Int.Cl.
A61K 31/485(2006.01)

(56)对比文件
WO 95/32973 A1,1995.12.07,说明书第3页1-2行,10-24行,4-5页,10页实施例1.
WO 2005058367 A2,2005.06.30,说明书第页155段,实施例4-6.

审查员 葛嘉

权利要求书 2 页 说明书 25 页 附图 1 页

(54)发明名称

吗啡酮的立体选择性还原

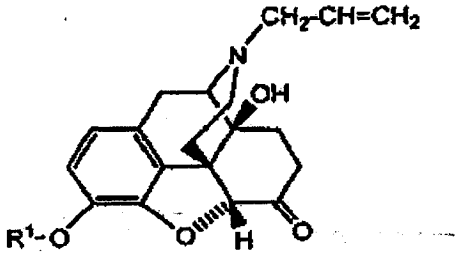
(57)摘要

本发明提供了一种合成的方法,其中所述方法包括立体选择性地还原吗啡酮的酮以形成被还原的吗啡酮以及任选地将水溶性聚合物共价连接到所述被还原的吗啡酮。

CN 101466381 B

1. 一种合成方法，其包括：

使用立体选择性还原剂立体选择性地还原吗啡酮的酮以形成被还原的吗啡酮，其中所述立体选择性还原剂选自由三乙基硼氢化钠、三乙基硼氢化钾、三仲丁基硼氢化钠和三仲丁基硼氢化钾组成的组，其中所述吗啡酮具有以下结构



其中：

R^1 是 H 或羟基保护基；

以及

将化学式为 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 的甲氧基-PEG 共价连接到所述被还原的吗啡酮以形成醚连接的共轭物，其中 n 为 1 至 14 的整数。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中 R^1 是 H。

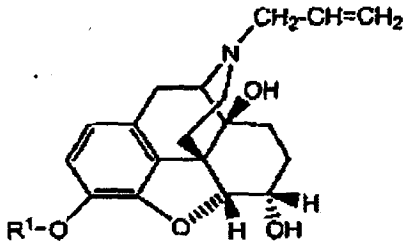
3. 根据权利要求 1 所述的方法，其中 R^1 是选自如下的羟基保护基：具有 2 至 5 个碳的烷酰基、具有 7 至 11 个碳的芳酰基、苄基、1- 乙氧基乙基、甲氧基甲基、4- 甲氧基苯基甲基、甲氧基乙氧基甲基、1- 乙氧基乙基、苄氧基甲基、(β - 三甲基甲硅烷基乙氧基) 甲基、四氢吡喃基、2,2,2- 三氯乙氧羰基、叔丁基 (二苯基) 甲硅烷基、三烷基甲硅烷基、三氯甲氧羰基或 2,2,2- 三氯乙氧基甲基。

4. 根据权利要求 3 所述的方法，其中 R^1 是甲氧基乙氧基甲基。

5. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述被还原的吗啡酮是以 α 差向异构体的形式存在。

6. 根据权利要求 1 所述的方法，其中立体选择性还原的吗啡酮的 α 差向异构体与 β 差向异构体的比率为至少 90 比 10。

7. 根据权利要求 1 所述的方法，其中 99％或更多的所述立体选择性还原步骤的被还原的吗啡酮产物具有以下结构：



其中 R^1 是 H 或羟基保护基。

8. 根据权利要求 7 所述的方法，其中 R^1 是 H。

9. 根据权利要求 7 所述的方法，其中 R^1 是选自如下的羟基保护基：具有 2 至 5 个碳的烷酰基、具有 7 至 11 个碳的芳酰基、苄基、1- 乙氧基乙基、甲氧基甲基、4- 甲氧基苯基甲基、甲氧基乙氧基甲基、1- 乙氧基乙基、苄氧基甲基、(β - 三甲基甲硅烷基乙氧基) 甲基、四氢吡喃基、2,2,2- 三氯乙氧羰基、叔丁基 (二苯基) 甲硅烷基、三烷基甲硅烷基、三氯甲氧羰基

或 2,2,2- 三氯乙氧基甲基。

10. 根据权利要求 9 所述的方法，其中 R^1 是甲氧基乙氧基甲基。

11. 根据权利要求 7 所述的方法，其中所述将甲氧基 -PEG 共价连接到被还原的吗啡酮的步骤通过使所述被还原的吗啡酮与化学式为卤素 $-(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 的卤素封端的甲氧基 -PEG 反应而实现，其中 n 为 1 至 14 的整数。

12. 根据权利要求 11 所述的方法，其中下标 n 是从 2 到 9 的整数，且卤素是溴。

13. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述立体选择性还原剂是三乙基硼氢化钠、三仲丁基硼氢化钠或三仲丁基硼氢化钾。

14. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述的还原是在约 -50℃至约 20℃的反应温度下进行的。

15. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述的还原是在溶剂中进行的，该溶剂选自甲苯、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、己烷、环己烷和乙醚或其组合。

16. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述将甲氧基 -PEG 共价连接到被还原的吗啡酮的步骤是通过使所述被还原的吗啡酮与具有基于磺酸酯的离去基团的甲氧基 -PEG 反应而实现的，其中所述基于磺酸酯的离去基团选自甲磺酸酯、甲苯磺酸酯和三氟乙磺酸酯基团。

17. 根据权利要求 16 所述的方法，其中所述基于磺酸酯的离去基团是甲磺酸酯基团。

吗啡酮的立体选择性还原

发明领域

[0001] 除了其它方面以外，本发明的一个或多个实施方案涉及化学合成方法。此外，本发明涉及（除了其它方面以外）水溶性聚合物和活化剂的共轭物、包括所述共轭物的组合物以及施用共轭物的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 概念上，聚乙二醇化 (PEGylation) 已经被描述为聚乙二醇衍生物到药理学的活化剂的连接以由此形成“共轭物”。实际上，聚合物试剂（其是具有反应性官能团或者“活化的”官能团的水溶性聚合物）通常与感兴趣的活化剂反应，以便通过共价键（直接地或通过连接部分）将水溶性聚合物连接或链接到活化剂上。相比于缺乏水溶性聚合物的连接的活化剂，共轭物可以具有体内延长的半衰期、减少的免疫原性、增加的亲水性或前述的一些组合。Harris 等人已经提供了聚乙二醇化对药物的影响的综述。Harris 等人 (2003)Nat. Rev.DrugDiscov.2(3) :214-221。

[0004] 商业上可得到的聚乙二醇化活化剂的几个例子包括PEGASYS®聚乙二醇化干扰素 α-2a(Hoffmann-La Roche，Nutley，NJ)、PEG-INTRON®聚乙二醇化干扰素 o-2b(Schering Corp.，Kennilworth，NJ)、NEULASTA™ PEG-非格司亭 (Amgen Inc.，Thousand Oaks，CA) 和MACUGEN®聚乙二醇化适体 (Pfizer Inc.，New York，NY)。尽管在这些例子的每一个中的活化剂的每一种都是“大分子”，但是小分子诸如二硬酯酰磷脂酰乙醇胺 (Zalipsky(1993)Bioconjug.Chem.4(4) :296-299) 和氟尿嘧啶 (Ouchi 等人 (1992) Drug Des.Discov.9(1) :93-105) 也已经被聚乙二醇化。因此，许多类型的分子可以潜在地受益于聚乙二醇化。

[0005] 尽管已知聚乙二醇化的一般好处，但是将聚乙二醇衍生物连接到活化剂常常是挑战性的且也许并不总是可能的。例如，当感兴趣的活化剂不含有适于与聚合物试剂反应的化学官能团时，可遇到困难。此外，在合适的化学官能团存在于感兴趣的活化剂上这方面来说，所得到的共轭物可能由于所连接的聚合物干扰例如对于活化剂的活性是必须的结合部位而在药理学上是不够活性的。

[0006] 美国专利申请公布第 2005/0136031 号，除了其它方面以外，描述了聚乙二醇和抗麻醉剂的共轭物。然而，为了在所期望的位置实现共轭，必须进行几个步骤。如在这个参考文献中所述的，3-MEM-纳洛酮 (3-羟基被保护的纳洛酮）的 6-酮基用硼氢化钠 ($NaBH_4$) 还原以形成 6-羟基 -3-MEM-纳洛醇 (naloxol) 的 α-差向异构体和 β-差向异构体的混合物。其后，聚合物试剂共价连接在可用的羟基上以由此形成 6-聚合物 -3-MEM-纳洛醇的 α-差向异构体和 β-差向异构体的混合物。只要除去保护基，就使用适当的柱子来离析和分离 α-差向异构体和 β-差向异构体。差向异构体的离析和分离是需要的，因为如在美国专利申请公布第 2005/0136031 号中所示的，6-聚合物 -3-MEM-纳洛醇的各个同分异构体具有不同的性质。

[0007] Malspeis 等人已经描述了使用三仲丁基硼氢化物来将纳曲酮立体选择性还原成 α-纳曲醇 (α-naltrexol)，Malspeis 等人 (1975)Res.Commum.Chem.Pathol.

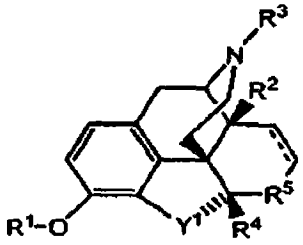
Pharmacol. 12(1) :43-65。然而，Malspeis 等人并没有描述除纳曲酮以外的化合物的立体选择性还原。

[0008] 尽管在美国专利申请公布第 2005/0136031 号中所描述的用于制备包含 6- 聚合物 -3-MEM- 纳洛醇的基本上纯的同分异构体的组合物的方法是有效的，但需要较少的步骤的方法 -- 例如省去需要离析和分离各个差向异构体 -- 将会是有利的。因此，本发明的一个或多个实施方案除了其它方面之外提供了省去需要离析和分离聚乙二醇和抗麻醉剂的共轭物的各个差向异构体的合成方法。

[0009] 发明概述

[0010] 因此，提供了一种合成方法，所述合成方法包括立体选择性地还原吗啡酮 (morphinone) 的酮以形成被还原的吗啡酮，以及任选地，将水溶性聚合物共价连接到被还原的吗啡酮。概括地说，吗啡酮是基于菲的部分，即 :(a) 含有以下结构 :

[0011]



[0012] 式 I

[0013] 其中 :

[0014] R^1 是 H、有机基或羟基保护基 ;

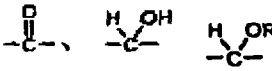
[0015] R^2 是 H 或 OH ;

[0016] R^3 是 H 或有机基 ;

[0017] R^4 是 H 或有机基 ;

[0018] 虚线 (“---”) 表示任选的双键 ;

[0019] Y^1 是 O 或 S ;以及

[0020] R^5 选自由和 (不考虑立体化学) 组成的组，其中 R^6 是有机基 ;以及

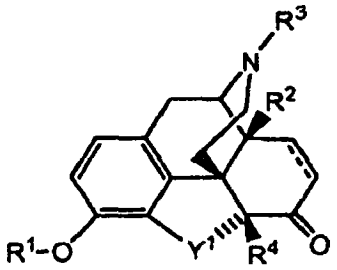
[0021] (b) 含有酮 [对于酮，依照对于 (a) 即式 I 中所提供的基于菲的部分所定义的结构，或替换 (a) 即式 I 中所提供的基于菲的部分中的原子]。对于某些吗啡酮，本发明的合成方法包括将水溶性聚合物共价连接到被还原的吗啡酮的步骤。

[0022] 在本发明的一个或多个实施方案中，提供了一种组合物，所述组合物包括被还原的吗啡酮的 α - 差向异构体和 β - 差向异构体的混合物，其中 α - 差向异构体和 β - 差向异构体的比是至少 60 比 40。

[0023] 在本发明的一个或多个实施方案中，提供了一种合成方法，所述方法包括 :

[0024] 选择性地还原吗啡酮的酮以形成被还原的吗啡酮，其中吗啡酮含有以下结构

[0025]



[0026] 式 II

[0027] 其中：

[0028] R^1 是 H、有机基或羟基保护基；

[0029] R^2 是 H 或 OH；

[0030] R^3 是 H 或有机基；

[0031] R^4 是 H 或有机基；

[0032] 虚线（“---”）表示任选的双键；以及

[0033] Y^1 是 O 或 S；以及

[0034] 将水溶性聚合物共价连接到被还原的吗啡酮上。

[0035] 在本发明的一个或多个实施方案中，提供了一种组合物，所述组合物包括通过在此提供的合成方法制备的共轭物。

[0036] 在本发明的一个或多个实施方案中，提供了一种组合物，所述组合物包括与药用赋形剂结合的如在此所述的共轭物。

[0037] 附图简述

[0038] 图 1 是 α-6-OH-3-MEM-O- 纳洛醇在 $CDCl_3$ 中的 ^1H NMR 谱。

[0039] 发明详述

[0040] 在详细描述本发明的一个或多个实施方案之前，应理解，本发明并非限于具体的聚合物、合成技术和类似物，因为这样的聚合物、合成技术和类似物可以改变。

[0041] 必须注意的是，如在本说明书和期望的权利要求中所使用的，除非上下文另外清楚地指明，单数形式的“一 (a)”、“一 (an)”和“这 (the)”包括复数指示物。因此，例如，提及的“一种聚合物”包括单一的聚合物以及两种或更多种相同的或不同的聚合物，提及的“一种任选的赋形剂”指单一的任选的赋形剂以及两种或更多种相同的或不同的任选的赋形剂，诸如此类。

[0042] 在描述和要求本发明的一个或多个实施方案中，将依照下面所描述的定义来使用下列术语。

[0043] 如在此使用的“PEG”、“聚乙二醇 (polyethylene glycol)”和“聚乙二醇 (poly(ethylene glycol))”是可互换的，并意谓包括任何的非肽类水溶性聚氧化乙烯。通常，依照本发明使用的 PEG 包括以下结构：“$-(OCH_2CH_2)_n-$”，其中 (n) 是 2 到 4000。如在此使用的，取决于末端氧是否已经被取代，PEG 还包括“$-CH_2CH_2-O(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-$”和“$-(OCH_2CH_2)_nO-$”。在整个的本说明书和权利要求中，应该记住，术语“PEG”包括具有各种末端基或“封端”基诸如此类的结构。术语“PEG”也意指含有大多数的即大于 50％的 $-OCH_2CH_2-$ 重复亚单位的聚合物。关于具体的形式，PEG 可以采用许多各种各样的分子量以及诸如“支链的”、“线型的”、“叉状的”、“多官能的”以及类似的结构或者几何结构，这将在下面更详细地

描述。

[0044] 术语“封端的”和“末端封住的 (terminally capped)”在此可互换地使用，以意指具有封端部分的聚合物的末端或端点。通常，尽管不是必需的，封端部分包含羟基或 C_{1-20} 烷氧基，较优选地 C_{1-10} 烷氧基，以及更优选地 C_{1-5} 烷氧基。因此，封端部分的例子包括烷氧基（例如甲氧基、乙氧基和苄氧基）以及芳基、杂芳基、环基、杂环基和类似基团。必须记住，封端部分可以包含聚合物中的末端单体的一个或多个原子[例如，在 $CH_3O(CH_2CH_2O)_n-$ 和 $CH_3(OCH_2CH_2)_n-$ 中的封端部分“甲氧基”]。另外，设想前述基团的每一种的饱和的、不饱和的、取代的和未取代的形式。此外，封端基团也可以是硅烷。封端基团也可以有利地包含可检测的标记物。当聚合物具有含有可检测的标记物的封端基团时，聚合物和 / 或结合到聚合物的部分（例如，活化剂）的量或位置可以用合适的检测器来检测。这样的标记物包括但不限于，荧光剂、化学发光剂、在酶标记中所使用的部分、比色的（例如，染料）、金属离子，放射性部分和类似物。合适的检测器包括光度计、薄膜、光谱仪和类似的检测器。封端基团也可以有利地包含磷脂。当聚合物具有含有磷脂的封端基团时，聚合物和所得到的共轭物被赋予了独特的性质。示例性的磷脂包括但不限于那些选自称为卵磷脂的磷脂种类的磷脂。具体的磷脂包括但不限于，那些选自由二月桂酰卵磷脂、二油烯基卵磷脂、二棕榈酰卵磷脂、二硬脂酰卵磷脂 (disteroylphosphatidylcholine)、山嵛酰卵磷脂、花生酰卵磷脂 (arachidoylphosphatidylcholine) 和卵磷脂组成的组的磷脂。

[0045] 关于在此所述的聚合物，“非天然地存在的”意指在自然界中其整体未被发现的聚合物。然而，本发明的非天然地存在的聚合物可以含有天然存在的一种或多种单体或单体的片段，只要总的聚合物结构在自然界中未被发现。

[0046] 如在“水溶性聚合物”中的术语“水溶性的”是在室温下可溶于水的任何聚合物。通常，过滤之后，水溶性聚合物将会透过至少约 75％，较优选至少约 95％的由同样的溶液所透过的光。在重量基准上，水溶性聚合物将优选是至少约 35％（按重量计）可溶于水的，较优选地至少约 50％（按重量计）可溶于水的，更优选地约 70％（按重量计）可溶于水的，以及更优选地约 85％（按重量计）可溶于水的。然而，最优选的是，水溶性聚合物是约 95％（按重量计）可溶于水的或完全可溶于水的。

[0047] 在例如 PEG 的本发明的水溶性聚合物的情况下的分子量，可以表示为数均分子量或重均分子量。除非另外指明，在此所有提及的分子量均指重均分子量。数均分子量和重均分子量两种分子量的测定都可以使用凝胶渗透色谱法或其他液相色谱法技术来测量。用于测定分子量值的其他方法也可以使用，如使用末端分析或依数性的测量（例如，凝固点降低、沸点升高或渗透压）来测定数均分子量，或使用光散射技术、超速离心或粘度测定法来测定重均分子量。本发明的聚合物通常具有低的多分散性数值，优选地少于约 1.2，较优选地少于约 1.15，更优选地少于约 1.10，还更优选地少于约 1.05 和最优选地少于约 1.03。

[0048] 当与具体的官能团结合使用时，术语“活性的”或“活化的”意指与在另一个分子上的亲电体或亲核体容易地反应的反应性官能团。这与那些为了反应而需要强的催化剂或高度不实用的反应条件的基团（即“非反应性的”或“惰性的”基团）形成对比。

[0049] 如在此使用，术语“官能团”或其任何同义词意指包含其被保护的形式以及无保护的形式。术语“被保护的”、“保护基”和“保护基团”意指在一定反应条件下防止或妨碍分子中的特定的化学反应性官能团的反应的部分（即，保护基）的存在。保护基将会根据

要被保护的化学反应性基团的类型以及将应用的反应条件和分子中的另外的反应性基团或保护基的存在（如果有的话）而改变。可以在 Greene，T.W. 等人，PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS（有机合成中的保护基团），第三版，John Wiley & Sons，Inc.，New York，NY(1999) 中找到本领域已知的保护基。

[0050] 在此使用的术语“间隔部分”、“联接 (linkage)”或“连接体”来意指任选地用来链接互相连接的部分的一个原子或原子的集合。间隔部分可以是水解稳定的或可以包括生理学上可水解的或酶可降解的联接。

[0051] “烷基”意指烃链，通常长度在约 1 个到 15 个原子范围内。这样的烃链优选但不必是饱和的，且尽管一般优选直链的，但其可以是支链的或直链的。示例性的烷基包括甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、1- 甲基丁基、1- 乙基丙基和 3- 甲基戊基以及类似的基团。如在此使用的，“烷基”包括“低级烷基 (lower alkyl)”、“环烷基”和“环亚烷基 (cycloalkylene)”。

[0052] “低级烷基”意指含有 1 个到 6 个碳原子的烷基，且可以是直链或支链的，如由甲基、乙基、正丁基、异丁基和叔丁基作为例子。

[0053] “环烷基”意指饱和的或不饱和的环状的烃链，包括桥接的、稠合的或螺环的化合物，优选地由 3 个到约 12 个碳原子组成，较优选地由 3 个到约 8 个碳原子组成。“环亚烷基”意指通过在环状的环系统中的任何两个碳处的链的键合而被插入烷基链内的环烷基。

[0054] “烷氧基”意指 -O-R 基团，其中 R 是烷基或取代的烷基，优选 C_{1-6} 烷基（例如，甲氧基、乙氧基、丙氧基、诸如此类）。

[0055] 如在例如“取代的烷基”中的术语“取代的”，意指用一个或多个互不干扰的取代基取代的部分（例如，烷基），所述取代基例如但不限于：烷基、例如环丙基、环丁基的 C_{3-8} 环烷基、以及类似的基团；卤素，例如氟、氯、溴和碘；氰基；烷氧基、低级苯基 (lower phenyl)；取代的苯基；以及类似的基团。“取代的芳基”是具有作为取代基的一个或多个互不干扰的基团的芳基。对于在苯环上的取代，取代基可以是在任何的方位（即，邻、间或对位）上。

[0056] “互不干扰的取代基”是那些当存在于分子中时通常不会与包含在该分子内的其他官能团起反应的基团。

[0057] “芳基”意指一个或多个芳环，每个具有 5 个或 6 个核碳原子 (corecarbon atom)。芳基包括多重芳环，其可以是稠合的（如在萘基中）或是非稠合的（如在联苯中）。芳环也可以是稠合的或非稠合的，带有一个或多个环烃、杂芳基或杂环。如在此使用的，“芳基”包括“杂芳基”。

[0058] “杂芳基”是含有一个到四个杂原子的芳基，所述杂原子优选硫、氧或氮或其组合。杂芳环也可以与一个或多个环烃、杂环、芳基或杂芳基环稠合。

[0059] “杂环”或“杂环的”意指 5-12 个原子、优选 5-7 个原子的一个或多个环，其具有或没有不饱和现象或芳香性，且具有不是碳的至少一个环原子。优先的杂原子包括硫、氧和氮。

[0060] “取代的杂芳基”是具有作为取代基的一个或多个互不干扰的基团的杂芳基。

[0061] “取代的杂环”是具有由互不干扰的取代基形成的一个或多个侧链的杂环。

[0062] 如在此使用的“有机基”应包括烷基、取代的烷基、芳基和取代的芳基。

[0063] “亲电体”和“亲电子基团”意指具有亲电中心的离子或原子或可以是离子的原子的集合，所述亲电中心即电子寻找的、能够与亲核体反应的中心。

[0064] “亲核体”和“亲核基团”意指具有亲核中心的离子或原子或可以是离子的原子的集合，所述亲核中心即正在寻找亲电中心或具有亲电体的中心。

[0065] “可水解的”或“可降解的”键是在生理状态下与水反应（即，被水解）的键。键在水中水解的倾向将不仅取决于连接两个原子的联接的一般类型而且取决于连接到这些原子的取代基。适当的水解不稳定的或弱的联接包括但不限于，羧酸酯、磷酸酯、酸酐、缩醛、缩酮、酰氧烷基醚、亚胺、原酸酯、肽和寡核苷酸。

[0066] “酶可降解的联接”意指经受由一种或多种酶来降解的联接。

[0067] “水解稳定的”联接或键意指通常是共价键的化学键，其在水中基本上是稳定的，即，在延长的时间段内在生理状态下不会遭受水解至任何可察觉的程度。水解稳定的联接的例子包括但不限于下列各项：碳－碳键（例如，在脂肪族的链中）、醚、酰胺、聚氨酯以及类似物。通常，水解稳定的联接是在生理状态下展现出小于每天约 1-2％的水解速率的联接。代表性的化学键的水解速率可以在大多数标准化学教科书中找到。

[0068] “药学上可接受的赋形剂或载体”意指可以任选地被包含在本发明的组合物中且不会对患者造成严重的不良毒物学效应的赋形剂。“药理学上有效量”、“生理学上有效量”和“治疗上有效量”在此可互换使用，意指在血流中或在靶组织中提供期望的共轭物的水平所需要的共轭物的量。精确的量将取决于众多的因素，例如共轭物、治疗的组合物的成分和物理特性、期望的患者群体、个别患者需考虑的事项以及类似的因素，且可以由本领域技术人员根据在此所提供的信息容易地确定。

[0069] “多官能的”意指具有包含在其中的三个或更多个官能团的聚合物，其中所述官能团可以是相同的或不同的。对于多官能聚合物，官能团的数目的示例性的范围包括：3-100 个官能团；3-50 个官能团；3-25 个官能团；3-15 个官能团；3 个到 10 个官能团。通常，对于多官能聚合物，官能团的数目是 3、4、5、6、7、8、9 或 10 个官能团中的一个。

[0070] 术语“患者”意指遭受或倾向于可通过施用活化剂（例如，共轭物）来预防或治疗的疾病的活体，且包括人类和动物两者。

[0071] “任选的”或“任选地”意指其后所描述的事件可能发生或可能不发生，所以该描述包括事件发生的情况和事件不发生的情况。

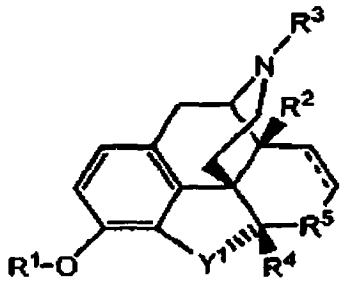
[0072] “基本上”（除非在其他地方的特定的上下文明确定义或在上下文以其他方式清楚地指明）意指几乎全部地或完全地例如满足下列各项中的一项或多项：大于 50％、51％或更大，75％或更大，80％或更大，90％或更大和 95％或更大的情况。

[0073] 短语“α－差向异构体和 β－差向异构体的比是至少”意指 α－差向异构体以所述的比或以大于所述的比的量存在。例如，如果“α－差向异构体和 β－差向异构体的比是至少 60 比 40”，那么对于每 4 份 β－差向异构体就有 6 份 α－差向异构体，或对于每 4 份 β－差向异构体就有大于 6 份 α－差向异构体（例如，对于每 30 份 β－差向异构体有 70 份 α－差向异构体）。

[0074] 除非上下文以其他方式清楚地指明，当术语“约”放在数值之前时，数值被理解为意指所述数值的 ±10％。

[0075] 转到本发明的一个或多个实施方案，提供了一种合成方法，所述合成方法包括立体选择性地还原吗啡酮的酮以形成被还原的吗啡酮。吗啡酮是基于菲的部分，即：(a) 含有以下结构：

[0076]



[0077] 式 I

[0078] 其中：

[0079] R^1 是 H、有机基或羟基保护基；

[0080] R^2 是 H 或 OH；

[0081] R^3 是 H 或有机基，（优选地 R^3 是 H 或有机基，条件是当 R^3 是有机基时，所述有机基不是CH_2—◁）；

[0082] R^4 是 H 或有机基；

[0083] 虚线（“---”）表示任选的双键；

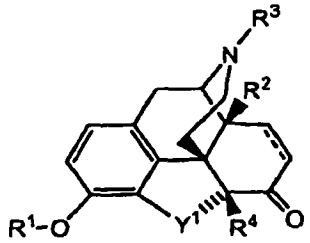
[0084] Y^1 是 O 或 S；以及

[0085] R^5 选自由、和（不考虑立体化学）组成的组，其中 R^6 是有机基；以及

[0086] (b) 含有酮［对于酮，依照对于 (a) 即式 I 中所提供的基于菲的部分所定义的结构，或替换 (a) 即式 I 中所提供的基于菲的部分中的原子］。

[0087] 特别优选的是，吗啡酮含有以下结构：

[0088]



[0089] 式 II

[0090] 其中：

[0091] R^1 是 H、有机基或羟基保护基；

[0092] R^2 是 H 或 OH；

[0093] R^3 是 H 或有机基，条件是当 R^3 是有机基时，所述有机基不是CH_2—◁；

[0094] R^4 是 H 或有机基；

[0095] 虚线（“---”）表示任选的双键；以及

[0096] Y^1 是 O 或 S。

[0097] 立体选择性地还原含酮的吗啡酮的酮的步骤通常包括添加立体选择性还原剂（通过例如添加含有立体选择性还原剂的组合物）到含有吗啡酮的组合物中。

[0098] 本领域技术人员已知的任何还原剂可以用作选择性还原剂，只要该还原剂是立体

选择性的。在本发明上下文中，当还原步骤之后的组合物包含相对于相应的“未被还原的”吗啡酮的起始摩尔量，以摩尔计至少 65％的量的特定的差向异构体的被还原的吗啡酮时，还原剂被认为是立体选择性的。表示使用选择性还原剂产生的被还原的吗啡酮的量（相对于相应的“未被还原的”吗啡酮的起始摩尔量，以摩尔计）的示例性的值包括：至少 70％；至少 75％；至少 80％；至少 85％；至少 90％；至少 92％；至少 94％；至少 95％；至少 96％；至少 97％；至少 98％；至少 99％；至少 99.5％和至少 99.9％。

[0099] 利用了本领域普通技术人员已知的技术的试验可以用来确定给定的还原剂是否是立体选择性还原剂（即，将提供含有相对于相应的“未被还原的”吗啡酮的起始摩尔量，以摩尔计至少 65％的量的特定的差向异构体的被还原的吗啡酮的组合物的还原剂）。例如，含有所建议的还原剂的组合物可以与含有吗啡酮的组合物结合。所得到的组合物的等分部分可以通过差向异构体和使用常规技术（诸如例如具有手性柱的高效液相色谱法、质谱法、电色谱法、毛细管电泳和核磁共振）所计算的每种差向异构体的量来分离。如果所使用的还原剂产生了可接受的量的单一差向异构体（例如，相对于相应的“未被还原的”吗啡酮的起始摩尔量，以摩尔计至少 65％），那么所建议的还原剂是适于进行还原步骤的立体选择性还原剂。

[0100] 立体选择性还原剂的例子包括：

[0101] $MB(R^7)_pH_{(4-p)}$，其中 M 选自由锂（“Li”）、钠（“Na”）和钾（“K”）组成的组，R^7（在每个事件中）独立地选自由具有 1-10 个碳原子的直链烷基、具有 1-10 个碳原子的支链烷基、取代的芳基、未被取代的芳基、具有 1-10 个碳原子的直链烷氧基、具有 1-10 个碳原子的支链烷氧基和 $R^8C(O)-O-$ 组成的组，其中 R^8 是有机基（通常具有 1-10 个碳原子），且 (p) 是选自由 1、2 和 3 组成的组的整数；

[0102] $M_qAl(R^7)_pH_{[(3+s)-p]}$，其中 M 选自由锂（“Li”）、钠（“Na”）和钾（“K”）组成的组，R^7（在每个事件中）独立地选自由具有 2-7 个碳原子的直链的和支链的烷基组成的组，(q) 是零或 1，且 (p) 是选自由 1、2 和 3 组成的组的整数；

[0103] $MAl(OR^8)_pH_{(4-p)}$，其中 M 选自由锂（“Li”）、钠（“Na”）和钾（“K”）组成的组，R^8（在每个事件中）独立地选自由具有 2-7 个碳原子的直链的和支链的烷基以及 $R^9-O-R^{10}-$（其中，在每个事件中，R^8 独立地是 1-3 个碳原子的直链的或支链的烷基，且 R^9 和 R^{10} 独立地是 1，2-C_{2-3} 亚烷基或 1,3 亚丙基）组成的组，且 (p) 是选自由 1、2 和 3 组成的组的整数；

[0104] 以及其组合。

[0105] 另外，选择性还原剂可以选自由三乙基硼氢化锂、三乙基硼氢化钠、三乙基硼氢化钾、三乙酰氧基硼氢化钠、三乙酰氧基硼氢化钾、三仲丁基硼氢化锂、三仲丁基硼氢化钠、三仲丁基硼氢化钾、9-硼二环 [3.3.1]- 壬烷 (9-BBN) 氢化锂、己基硼氢化锂、三戊基硼氢化锂 (lithium trisiamylborohydride)、三戊基硼氢化钾 (potassiumtrisiamylborohydride)、三乙基硼氘化锂 (lithiumtriethylborodeuteride)、$LiAlH(CEt_2CMe_3)_3$ 及其组合组成的组。

[0106] 立体选择性地还原吗啡酮的酮的步骤通常在本领域普通技术人员已知的或不用过多试验就可以确定的条件（例如，溶剂、温度、用量诸如此类）下进行。现在将会提供示例性的条件。

[0107] 将立体选择性还原剂添加到含有吗啡酮的组合物中通常在不容易与还原剂反应的有机溶剂的存在下进行。不容易与还原剂反应的示例性的有机溶剂包括选自由脂族烃、

芳香烃、醚、环醚和及其组合组成的组的有机溶剂。另外的示例性的溶剂包括那些选自由甲苯、甲基叔丁基、四氢呋喃、己烷、环己烷、乙醚 (ethyl ehter)、乙醚 (diethylether)、苯及其组合组成的组的溶剂。优选的有机溶剂包括那些选自由乙醚和四氢呋喃组成的组的溶剂。本领域普通技术人员可以通过例如使用所建议的溶剂进行本方法并随后检测被还原的吗啡酮的存在来确定任一具体的溶剂是否可以作为用于进行还原步骤的溶剂。如果所使用的溶剂产生了可接受的量（例如，相对于相应的“未被还原的”吗啡酮的起始摩尔量，以摩尔计至少 65％），那么所建议的溶剂是适于进行还原步骤的溶剂。

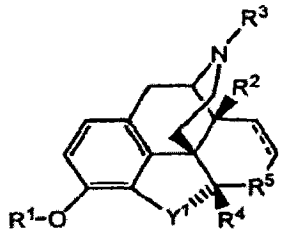
[0108] 将立体选择性还原剂添加到含有吗啡酮的组合物通常在从约 -100℃到约 90℃的温度下进行。进行添加立体选择性还原剂的示例性的温度范围包括下列各项：从约 -90℃到约 80℃；从约 -80℃到约 70℃；从约 -70℃到约 50℃；从约 -60℃到约 30℃；从约 -50℃到约 20℃；从约 -40℃到约 10℃；从约 -30℃到约 0℃；从约 -20℃到约 20℃；从约 -20℃到约 10℃；以及从约 -20℃到 0℃。本领域普通技术人员可以通过例如使用所建议的温度进行本方法并随后检测被还原的吗啡酮的存在来确定任一具体的温度是否可以作为用于进行还原步骤的温度。如果所使用的温度产生了可接受的量（例如，相对于相应的“未被还原的”吗啡酮的起始摩尔量，以摩尔计至少 65％），那么所建议的温度是适于进行还原步骤的温度。

[0109] 通常进行将立体选择性还原剂添加到含有吗啡酮的组合物，以致立体选择性还原剂过量添加。用于进行还原步骤的示例性的摩尔比包括下列各项（立体选择性还原剂比吗啡酮）：50:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、2:1、1.8:1、1.6:1、1.4:1、1.2:1、1:1、1:1.2、1:1.4、1:1.6、1:1.8、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20 和 1:50，且下列比率是优选的：2:1、1.8:1、1.6:1、1.4:1、1.2:1、1:1、1:1.2、1:1.4、1:1.6、1:1.8 和 1:2。本领域普通技术人员可以通过例如使用所建议的比率进行还原步骤并随后检测被还原的吗啡酮的存在来确定任一比率是否可以作为用于进行还原步骤的比率。如果所使用的比率产生了可接受的量（例如，相对于相应的“未被还原的”吗啡酮的起始摩尔量，以摩尔计至少 65％），那么所建议的比率是适于进行还原步骤的比率。

[0110] 一旦已经将立体选择性还原剂添加到含有吗啡酮的组合物（以由此允许用于立体选择性还原），那么就允许立体选择性还原进行一段时间，以便产生被还原的吗啡酮。足以产生被还原的吗啡酮的具体的一段时间将根据溶剂、温度、反应物的摩尔量诸如此类而改变。然而，通常，将要发生的立体选择性还原的时间的量将满足下列范围的一个或多个：不超过约 5 分钟、不超过约 10 分钟、不超过约 30 分钟、不超过约 1 小时；不超过约 1.5 小时、不超过约 2 小时、不超过约 2.5 小时；不超过约 3 小时；不超过约 4 小时；不超过约 5 小时；不超过约 8 小时；不超过约 10 小时；不超过约 12 小时；不超过约 16 小时；不超过约 20 小时；不超过约 24 小时；不超过约 36 小时；以及不超过约 48 小时。在这方面，优选的时间段是约 10 分钟到约 2 小时。

[0111] 如在此使用的吗啡酮意指基于菲的部分，即：(a) 含有以下结构：

[0112]



[0113] 式 I

[0114] 其中：

[0115] R^1 是 H、有机基或羟基保护基；

[0116] R^2 是 H 或 OH；

[0117] R^3 是 H 或有机基，条件是当 R^3 是有机基时，所述有机基不是CH_2—◁)；

[0118] R^4 是 H 或有机基；

[0119] 虚线（“---”）表示任选的双键；

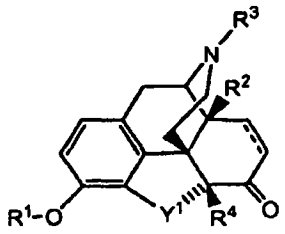
[0120] Y^1 是 O 或 S；以及

[0121] R^5 选自由、和（其中 R^6 是有机基）组成的组；以及

[0122] (b) 含有酮 [对于酮，依照对于 (a) 即式 I 中所提供的基于菲的部分所定义的结构，或替换 (a) 即式 I 中所提供的基于菲的部分中的原子]。吗啡酮可以包含多于单个的酮。当吗啡酮 (morphinine) 包含多于单个的酮时，必须使用化学选择性试剂和立体选择性试剂，以便进行本发明。用于化学选择性还原的方法对本领域普通技术人员来说是已知的 [参见，例如，Larock(1989)Comprehensive OrganicTransformations（广泛的有机转换）VCH：NY，993 页] 和 / 或可以无需过多试验来确定。优选地，吗啡酮是基于菲的部分（如关于式 I 所定义的），其中 R^5 是。

[0123] 优选的吗啡酮含有以下结构：

[0124]



[0125] 式 II

[0126] 其中：

[0127] R^1 是 H、有机基或羟基保护基；

[0128] R^2 是 H 或 OH（优选 OH）；

[0129] R^3 是 H 或有机基，条件是当 R^3 是有机基时，所述有机基不是CH_2—◁；

[0130] R^4 是 H 或有机基（优选 H）；

[0131] 虚线（“---”）表示任选的双键；以及

[0132] Y^1 是 O 或 S（优选 O）。

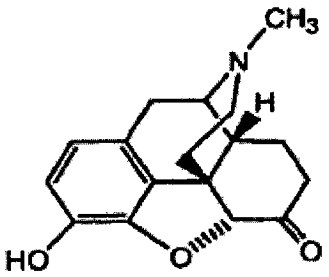
[0133] 关于含有羟基保护基的吗啡酮（例如，当式 I 和式 II 中的 R^1 是羟基保护基时），羟基保护基可以是能够保护游离羟基的任何基团，其在应用保护的反应之后，可以被除去

而不会干扰该分子的剩余部分。用于羟基的各种各样的保护基、其合成以及用于添加和除去保护基的方法可以在 Greene, T. 和 Wuts, Peter G.M.,“PROTECTIVE GROUPS INORGANIC SYNTHESIS(有机合成中的保护基)”,第 6 章,第三版,JohnWiley and Sons,Inc.,New York,1999 中找到。羟基保护基(例如,式 I 和式 II 中的 R^1)的具体的和非限制的例子包括具有 2 个到 5 个碳的烷酰基(如乙酰基)、具有 7 个到 11 个碳的芳酰基 (aryloyl)(如苯甲酰基)、苄基、1- 乙氧基乙基、甲氧基甲基、4- 甲氧基苯基甲基甲氧基甲基、甲氧基乙氧基亚甲基、1- 乙氧基乙基、苄氧基甲基、(β - 三甲基甲硅烷乙氧基)甲基、四氢吡喃基、2,2,2- 三氯乙氧羰基、叔丁基(联苯)甲硅烷基、三烷基甲硅烷基、三氯甲氧羰基和 2,2,2- 三氯乙氧基甲基。

[0134] 被还原的吗啡酮的被保护的羟基可以使用常规技术去保护(即,最初的羟基“被再生”)。这样的技术对本领域普通技术人员来说是已知的并在 Greene 等人,infra 中被描述。任选地,在此所描述的方法包括在连接上水溶性聚合物之后进行去保护步骤以除去羟基保护基(当存在时)。

[0135] 用于本发明的示例性的吗啡酮包括:

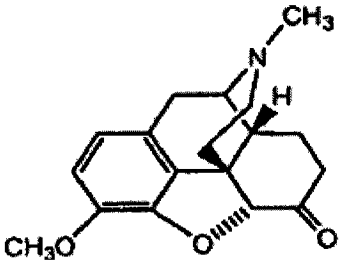
[0136]



[0137] 氢吗啡酮

[0138] (7,8- 二氢吗啡 -6- 酮);

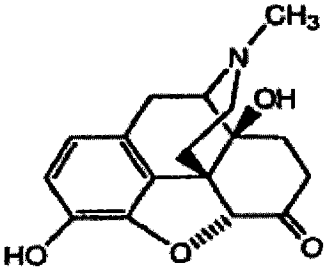
[0139]



[0140] 氢可酮

[0141] (3- 甲基 -7,8- 二氢吗啡 -6- 酮);

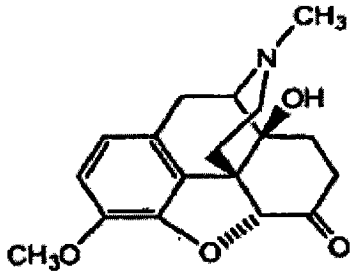
[0142]



[0143] 羟吗啡酮

[0144] (14- 羟基 -7,8- 二氢吗啡 -6- 酮）；

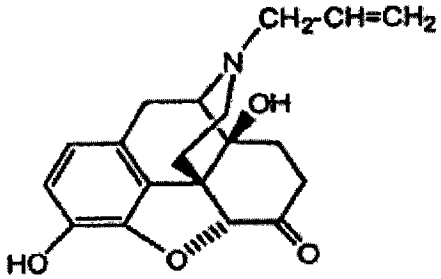
[0145]



[0146] 羟考酮

[0147] (14- 羟基 -3- 甲基 -7,8- 二氢吗啡 -6- 酮）；

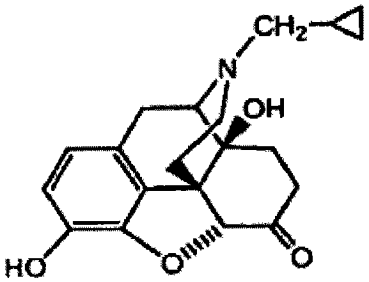
[0148]



[0149] 纳洛酮

[0150] (N- 烯丙基 -14- 羟基 -7,8- 二氢吗啡 -6- 酮）；以及

[0151]



[0152] 纳曲酮

[0153] (N- 环丙基甲基 -14- 羟基 -7,8- 二氢吗啡 -6- 酮）。

[0154] 这些和其他的吗啡酮先前已经被描述和表征。参见，例如：美国专利第 2,628,962、2,654,756 和 2,649,454 号（氢吗啡酮和其他）；美国专利第 2,715,626 号（氢可酮和其他）；美国专利第 2,806,033 号（羟吗啡酮和其他）；Freund 等人，(1916) J. Prak. Chemie94 :135-178（羟考酮）；美国专利第 3,254,088 号（纳洛酮和其他）；以及美国专利第 3,332,950 号（纳曲酮和其他）。

[0155] 任选地，所述方法进一步包括将水溶性聚合物共价连接到被还原的吗啡酮的步骤。可以使用用于将水溶性聚合物共价连接到被还原的吗啡酮的任何方法，且本发明在这方面不受限制。有利的是，被还原的吗啡酮的羟基可以作为水溶性聚合物的连接点 (attachmentpoint)。通常，作为水溶性聚合物的连接的点的羟基将会是在吗啡酮的酮的立体选择性还原之后生成的羟基。

[0156] 例如，如美国专利申请公布第 2005/0136031 号所描述的，具有羟基的被还原的吗啡酮可以放在碱性条件下以由此形成相应的醇盐基团。此后，卤素取代的水溶性聚合物可

以添加到被还原的吗啡酮以形成醚-连接的共轭物。在美国专利申请公布第2005/0136031号中描述了用于制备卤素取代的水溶性聚合物的方法。

[0157] 另外，具有羟基的被还原的吗啡酮可以在合适的有机溶剂中与具有离去基团的水溶性聚合物反应，所述离去基团例如基于磺酸盐的离去基团（例如，甲磺酸盐(mesylate)离去基团、三氟乙基磺酸盐(tresylate)离去基团和甲苯磺酸盐离去基团）。

[0158] 另外，羧酸封端的水溶性聚合物可以添加到被还原的吗啡中以经由酯化反应形成共轭物。这样的酯化反应在酸（例如，H_2SO_4）的存在下进行，且通常通过共沸蒸馏除去水、添加脱水剂或使用分子筛。在美国专利第5,672,662号中描述了用于制备羧酸封端的水溶性聚合物的方法。

[0159] 然而，在某些例子中，吗啡酮可以包含多于单个的羟基（例如，当在式II中R^1是H且R^2是OH时），这可能导致难以在期望的羟基处直接共轭。在这样的例子中，可能需要的是在进行共轭步骤之前用羟基保护基保护含羟基的吗啡酮的羟基。这样，羟基在一个或多个不期望的位置是“受保护”而免于共轭的。在一些例子中，在吗啡酮的酮的立体选择性还原之前进行保护步骤将会是有利的，以便羟基保护不会与由吗啡酮的酮基的立体选择性还原产生的羟基竞争。

[0160] 在其他的例子中，不需要保护吗啡酮的一个或多个羟基。不需要保护羟基的例子包括当羟基共轭不会产生有害产物时和/或当羟基不容易共轭（例如，空间效应）时的例子。确定任何给定的羟基是否应该被保护可以由本领域普通技术人员来进行。例如，含有所建议的具有被保护形式的羟基的吗啡酮的第一种组合物和含有具有无保护形式的羟基的相应的吗啡的第二种组合物可以暴露于共轭条件下。一旦从第一种组合物中的吗啡酮除去被保护的羟基，使用例如色谱法和/或核磁共振技术检测来自两种组合物中的每一种的共轭物的结构就是可能的。如果结构基本上是相同的（例如，两种组合物关于水溶性聚合物的数量和连接位置基本上是一样的），那么在与那个特定的吗啡酮进行共轭之前，无需保护特定的羟基。

[0161] 水溶性聚合物（在将水溶性聚合物共价连接到被还原的吗啡酮的任选步骤之前）

[0162] 关于水溶性聚合物，水溶性聚合物是非肽的(nonpeptidic)、无毒的、非天然地存在的和生物相容的。关于生物相容性，如果由临床医生例如内科医生评估，与关于活组织（例如，施用至患者）的物质的单独使用或与其他物质一起使用相关联的有益效应超过任何有害效应，那么该物质被认为是生物相容的。关于非免疫原性，如果期望在体内使用物质不会产生不希望的免疫反应（例如，形成抗体），或者，如果产生了免疫反应，但这样的反应没有如临床医生所评估的被认为是临床上显著的或重要的，那么该物质被认为是非免疫原性的。特别优选的是，非肽水溶性聚合物是生物相容的和非免疫原性的。

[0163] 水溶性聚合物的例子包括但不限于，聚亚烷基二醇例如聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(“PPG”)、乙二醇和丙二醇的共聚物以及类似物、聚氧乙基化多元醇、聚烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚羟烷基甲基丙烯酰胺、聚羟烷基甲基丙烯酸酯、多糖、聚α-羟酸、聚乙烯醇、聚磷腈、聚噁唑啉、聚N-丙烯酰基吗啉及前述物质的任一项的组合。

[0164] 聚合物并不限于特定的结构且可以是线型的（例如，烷氧基PEG或者双官能的PEG)、支链的或多臂的（例如，叉状的PEG或连接到多元醇核的PEG)、树枝状的或带有可降解的联接。此外，聚合物的内部结构可以组织成许多不同的图案，且可以选自由均聚物、交

替共聚物、无规共聚物、嵌段共聚物、交替三聚体、无规三聚体和嵌段三聚体组成的组。

[0165] 通常，用在将水溶性聚合物共价连接到被还原的吗啡酮的任选步骤中的水溶性聚合物是通常称为“聚合物试剂”的活化的水溶性聚合物（例如，活化的 PEG）。因此，聚合物试剂将具有用于与被还原的吗啡酮反应的反应性基团。代表性的聚合物试剂和将这些聚合物共轭到活性部分的方法在本领域是已知的且在文献中被进一步描述。参见，例如美国专利申请公布第 2003/0124086 和 2005/0136031 号。

[0166] 通常，共轭物中的水溶性聚合物的重均分子量是从约 100 道尔顿到约 5,000 道尔顿。然而，示例性的范围包括在以下范围内的重均分子量：在大于 100 道尔顿到小于 5,000 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 4,750 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 4,500 道尔顿的范围内、在大于 100 道尔顿到约 4,500 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 4,250 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 3,750 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 3,500 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 3,250 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 3,000 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 2,750 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 2,500 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 2,250 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 2,000 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 1,750 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 1,500 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 1,500 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 1,250 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 1,000 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 900 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 800 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 700 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 600 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 500 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 400 道尔顿的范围内、在从约 100 道尔顿到约 300 道尔顿的范围内、在从约 200 道尔顿到约 2,000 道尔顿的范围内、在从约 300 道尔顿到约 1000 道尔顿的范围内、在从约 300 道尔顿到约 1,500 道尔顿的范围内和在从约 50 道尔顿到约 1,500 道尔顿的范围内。对于任何给定的水溶性聚合物，优选具有在这些范围的一个或多个中的分子量的 PEG。

[0167] 水溶性聚合物的示例性的重均分子量包括约 100 道尔顿、约 200 道尔顿、约 300 道尔顿、约 400 道尔顿、约 500 道尔顿、约 600 道尔顿、约 700 道尔顿、约 750 道尔顿、约 800 道尔顿、约 900 道尔顿、约 1,000 道尔顿、约 1,250 道尔顿、约 1,500 道尔顿、约 1,750 道尔顿、约 2,000 道尔顿、约 2,250 道尔顿、约 2,500 道尔顿、约 2,750 道尔顿、约 3,000 道尔顿、约 3,250 道尔顿、约 3,500 道尔顿、约 3,750 道尔顿、约 4,000 道尔顿、约 4,250 道尔顿、约 4,500 道尔顿、约 4,750 道尔顿和约 5,000 道尔顿。具有上述任何一个的总分子量的支链型的水溶性聚合物（例如，包括两个 2,500 道尔顿聚合物的支链的 5,000 道尔顿的水溶性聚合物）也可以使用。

[0168] 当用作聚合物时，PEG 将通常包括许多 (OCH_2CH_2) 单体 [或 (CH_2CH_2O) 单体，取决于 PEG 是如何定义的]。如在整个的说明书中所使用的，重复单位的数目由“$(OCH_2CH_2)_n$”或“$(CH_2CH_2O)_n$”中的下标“n”来识别。因此，(n) 的值通常落在下列范围的一个或多个之内：从 2 到约 113、从约 2 到约 102、从约 2 到约 91、从约 2 到约 80、从约 2 到约 68、从约 2 到约 57、从约 2 到约 45、从约 2 到约 34、从约 2 到约 23、从约 2 到约 20 和从约 2 到约 15。(n) 的示例性的值包括：2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 和 20。对于分子量已知的任何给定的聚合物，通过用重复单体的分子量去除聚合物的总重均分子量来确定重

复单位的数目（即“n”）是可能的。

[0169] 供在本发明里使用的一种特别优选的聚合物是封端聚合物，即，具有用相对惰性的基团封住的至少一个末端的聚合物，所述相对惰性的基团例如低级 C_{1-6} 烷氧基，尽管羟基也可以使用。当聚合物是 PEG 时，例如，优选使用甲氧基 -PEG（通常称为 mPEG），其是 PEG 的线型形式，其中该聚合物的一个末端是甲氧基 ($-OCH_3$) 基团，而另一个末端是羟基或可以任选地化学修饰的其他官能团。

[0170] 在本发明的一个或多个实施方案中有用的一种形式中，游离的或非结合的 PEG 是在每一端用羟基终止的线型聚合物：

[0171] $HO-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-OH$，

[0172] 其中 (n) 在从零到约 4,000 的范围内。

[0173] 上述聚合物、α - 二羟基聚乙二醇、ω - 二羟基聚乙二醇可以以简单的形式表示为 HO-PEG-OH，其中应理解，-PEG- 符号可以表示以下结构单元：

[0174] $-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-$，

[0175] 其中 (n) 如上面所定义的。

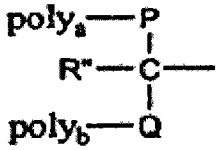
[0176] 在本发明的一个或多个实施方案中有用的另一种类型的 PEG 是甲氧基 -PEG-OH，或简单地表述为 mPEG，在其中一个末端是相对惰性的甲氧基，而另一个末端是羟基。mPEG 的结构在下面给出。

[0177] $CH_3O-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_n-CH_2CH_2-OH$

[0178] 其中 (n) 如上所述。

[0179] 多臂的或支链的 PEG 分子，例如在美国专利第 5,932,462 号所描述的那些，也可以用作 PEG 聚合物。例如，PEG 可以具有以下结构：

[0180]



[0181] 其中：

[0182] $poly_a$ 和 $poly_b$ 是 PEG 主链（相同的或不同的），如甲氧基聚乙二醇；

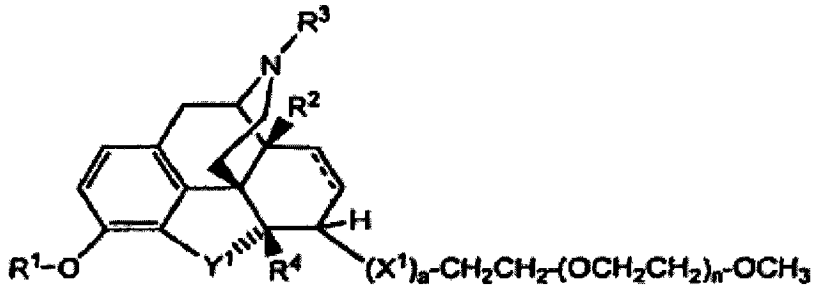
[0183] R " 是不反应的部分，诸如 H、甲基或 PEG 主链；以及

[0184] P 和 Q 是不反应的联接。在优选的实施方案中，支链的 PEG 聚合物是甲氧基聚乙二醇双取代的赖氨酸。

[0185] PEG 聚合物可以包括具有沿着 PEG 的长度而不是在 PEG 链的末端处共价连接的例如羧基的反应性基团的侧链 PEG(pendant PEG) 分子。侧链反应性基团可以直接地或通过例如亚烷基的间隔部分连接到 PEG。

[0186] 示例性的共轭物含有以下结构：

[0187]



[0188] 式 III

[0189] 其中：

[0190] R^1 是 H 或有机基（优选 H、羟基保护基或如 CH_3 的低级烷基）；

[0191] R^2 是 H 或 OH（优选 OH）；

[0192] R^3 是 H 或有机基，（优选地，条件是当 R^3 是有机基时，所述有机基不是CH_2—◁）；

[0193] R^4 是 H 或有机基（优选 H）；

[0194] 虚线（“---”）表示任选的双键；

[0195] Y^1 是 O 或 S；

[0196] (n) 是整数（例如从 1 到 14）；

[0197] (a) 是零或 1；以及

[0198] X^1，当其存在时，是间隔部分（例如，-O- 和 -O-C(O)-）。

[0199] 当间隔部分（“X^1”）存在时，其表示水溶性聚合物和被还原的吗啡酮之间的共价联接。示例性的间隔部分包括醚、酯、酰胺、聚氨酯（也称为氨基甲酸酯）、胺、硫醚（也称为硫化物）或脲（也称为尿素）。具体的间隔部分的非限制性的例子包括那些选自由 -O-、-S-、-S-S-、-C(O)-、-O-C(O)-、-C(O)-O-、-C(O)-NH-、-NH-C(O)-NH-、-O-C(O)-NH-、-C(S)-、$-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-O-CH_2-$、$-CH_2-O-$、$-O-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-O-$、$-O-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-O-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-O-$、$-O-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-O-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-$、-C(O)-NH-CH_2-、-C(O)-NH-CH_2-CH_2-、$-CH_2-$C(O)-NH-CH_2-、$-CH_2-CH_2-$C(O)-NH-、-C(O)-NH-CH_2-CH_2-、$-CH_2-$C(O)-NH-CH_2-CH_2-、$-CH_2-CH_2-$C(O)-NH-CH_2-、$-CH_2-CH_2-CH_2-$C(O)-NH-、-C(O)-NH-$CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-$C(O)-NH-$CH_2-CH_2-CH_2-$、$-CH_2-CH_2-$C(O)-NH-CH_2-CH_2-、$-CH_2-CH_2-CH_2-$C(O)-NH-CH_2-、$-CH_2-CH_2-CH_2-$C(O)-NH-CH_2-CH_2-、$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$C(O)-NH-、-C(O)-O-CH_2-、$-CH_2-$C(O)-O-CH_2-、$-CH_2-CH_2-$C(O)-O-CH_2-、-C(O)-O-CH_2-CH_2-、-NH-C(O)-CH_2-、$-CH_2-$NH-C(O)-CH_2-、$-CH_2-CH_2-$NH-C(O)-CH_2-、-NH-C(O)-CH_2-CH_2-、$-CH_2-$NH-C(O)-CH_2-CH_2-、$-CH_2-CH_2-$NH-C(O)-CH_2-CH_2-、-C(O)-NH-CH_2-、-C(O)-NH-CH_2-CH_2-、-O-C(O)-NH-CH_2-、-O-C(O)-NH-CH_2-CH_2-、-NH-CH_2-、-NH-CH_2-CH_2-、$-CH_2-$NH-CH_2-、$-CH_2-CH_2-$NH-CH_2-、-C(O)-CH_2-、-C(O)-CH_2-CH_2-、$-CH_2-$C(O)-CH_2-、$-CH_2-CH_2-$C(O)-CH_2-、$-CH_2-CH_2-$C(O)-CH_2-CH_2-、$-CH_2-CH_2-$C(O)-、$-CH_2-CH_2-CH_2-$C(O)-NH-CH_2-CH_2-NH-、$-CH_2-CH_2-CH_2-$C(O)-NH-CH_2-CH_2-NH-C(O)-、$-CH_2-CH_2-CH_2-$C(O)-NH-CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_2- 和 $-CH_2-CH_2-CH_2-$C(O)-NH-CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_2-CH_2- 组成的组的间隔部分。

[0200] 任选地，水溶性聚合物和被还原的吗啡酮的共轭物包含药学上可接受的赋形剂。如果需要，药学上可接受的赋形剂可以添加到共轭物以形成组合物。

[0201] 示例性的赋形剂包括但不限于，那些选自由是碳水化合物、无机盐，抗菌剂、抗氧化剂、表面活化剂、缓冲剂、酸、碱及其组合组成的组的赋形剂。

[0202] 碳水化合物诸如糖、衍生化的糖（如糖醇、醛糖酸、酯化的糖）和/或糖聚合物可以作为赋形剂。具体的碳水化合物的赋形剂包括例如：单糖，如果糖、麦芽糖、半乳糖、葡萄糖、D-甘露糖、山梨糖以及类似的单糖；二糖，如乳糖、蔗糖、海藻糖、纤维二糖以及类似的二糖；多糖，如棉子糖、松三糖、麦芽糖糊精、葡聚糖、淀粉以及类似的多糖；以及糖醇，如甘露醇、木糖醇、麦芽糖醇、乳糖醇、木糖醇、山梨糖醇（葡萄糖醇）、吡喃糖基山梨糖醇(pyranosyl sorbitol)、肌醇以及类似的糖醇。

[0203] 赋形剂也可以包括无机盐或缓冲剂，如柠檬酸、氯化钠、氯化钾、硫酸钠、硝酸钾、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠及其组合。

[0204] 组合物也可以包括用于预防或阻止微生物生长的抗菌剂。适于本发明的一个或多个实施方案的抗菌剂的非限制性例子包括苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、氯化十六烷基吡啶鎓、氯代丁醇、酚、苯乙醇、硝酸苯汞、福赛混剂（thimersol）及其组合。

[0205] 抗氧化剂也可以存在于组合物中。抗氧化剂用来防止氧化，由此防止制剂的共轭物或其他成分的降解。用在本发明的一个或多个实施方案中的合适的抗氧化剂包括例如抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴醚、丁羟甲苯、次磷酸、一硫代甘油、没食子酸丙酯、亚硫酸氢钠、甲醛合次硫酸氢钠、焦亚硫酸钠及其组合。

[0206] 表面活化剂可以作为赋形剂存在。示例性的表面活化剂包括：聚山梨醇酯，如“吐温20”和“吐温80”以及聚丙二醇与环氧乙烷的加聚物如F68和F88（两者都可从BASF，Mount Olive,New Jersey得到）；脱水山梨糖醇酯(sorbitan ester)；类脂，如磷脂（如卵磷脂和其他的卵磷脂）、磷脂酰乙醇胺（尽管优选不以脂质体的形式）、脂肪酸和脂肪酯；类固醇，如胆固醇；以及螯合剂，如EDTA、锌和其他的这样合适的阳离子。

[0207] 酸或碱可以作为赋形剂存在于组合物中。可以使用的酸的非限制性例子包括那些选自由盐酸、乙酸、磷酸、柠檬酸、苹果酸、乳酸、甲酸、三氯乙酸、硝酸、高氯酸、磷酸、硫酸、反丁烯二酸及其组合组成的组的酸。合适的碱的例子包括但不限于，选自由氢氧化钠、乙酸钠、氢氧化铵、氢氧化钾、乙酸铵、乙酸钾、磷酸钠、磷酸钾、柠檬酸钠、甲酸钠、硫酸钠、硫酸钾，反丁烯二酸钾(potassium fumerate)及其组合组成的组的碱。

[0208] 在组合物中的共轭物的量将根据许多种作用物而改变，但是当组合物是以单位剂量的形式被存储时，共轭物的量将最佳地是治疗上有效剂量。治疗上有效剂量可以用试验方法通过重复施用增加量的共轭物以确定哪个量产生临床上所期望的终点来确定。

[0209] 在组合物中的任何单个的赋形剂的量将根据赋形剂的活性和组合物的特别需要而改变。通常，任何单个的赋形剂的最佳量通过常规试验来确定，即，通过制备含有各种量（从低到高的范围内）的赋形剂的组合物、检查稳定性和其他参数，然后确定获得最佳性能且没有严重的不良效应的范围。

[0210] 然而，一般来说，赋形剂将会以按重量计约1％到约99％，优选地按重量计从约5％到约98％，较优选地按赋形剂的重量计从约15到约95％，且最优选地按重量计小于30％的浓度存在于组合物中。

[0211] 这些前述的药学赋形剂连同其他的赋形剂一起在“Remington:The Science & Practice of Pharmacy（药学的科学与实践）”，第19版，Williams & Williams，(1995)；“Physician's Desk Reference(医师案头参考)”，第52版，Medical Economics,Montvale,NJ(1998)；和Kibbe,A.H.,Handbook of Pharmaceutical Excipients(药学赋形剂手册)，

第三版，American Pharmaceutical Association，Washington，D.C.，2000 中被描述。

[0212] 含有共轭物和任何赋形剂的组合物可以进一步使用本领域已知的技术来制成剂型。

[0213] 例如，适于口服的组合物可以呈现为分离的个体，如胶囊剂、扁囊剂、片剂、锭剂以及类似的个体，每个都含有预定量的为粉剂或颗粒剂的共轭物；或在含水液体或非水液体中的悬浮剂，如糖浆剂、酏剂、乳剂、顿服剂以及类似的悬浮剂。

[0214] 片剂可以任选地与一种或多种助剂通过压紧或模压来制成。压制片可以通过在合适的机器中压紧来制备，且共轭物是以例如粉剂或颗粒剂的自由流动的形式，任选地与粘合剂、崩解剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合。含有合适的载体的模制片剂可以通过在合适的机器中模压来制成。

[0215] 糖浆剂可以通过将共轭物添加到例如蔗糖的糖的浓缩的水溶液中来制成，也可以将任何助剂添加到该糖的浓缩的水溶液中。这样的助剂可以包括调味品、合适的防腐剂、延迟糖结晶的药剂和增加任何其他成分的溶解度的药剂例如诸如甘油或山梨糖醇的多元醇。

[0216] 适于肠胃外给药的剂型便利地包括共轭物的无菌含水制剂，其可以配制成与接受者的血液是等渗的。

[0217] 鼻喷雾剂包含带有防腐剂和等渗剂的共轭物的净化水溶液。这样的剂型优选被调整到与鼻粘膜相适合的 pH 和等渗状态。

[0218] 用于直肠给药的剂型可以呈现为具有诸如可可油或氢化油脂或氢化脂肪羧酸的合适的载体的栓剂。

[0219] 眼药剂型通过与鼻喷雾剂类似的方法来制备，只是 pH 和等渗因素优选地被调整到适合眼睛的 pH 和等渗因素。

[0220] 局部剂型包含溶解或悬浮在一种或多种介质中的共轭物，所述介质例如矿物油、石油、多羟基醇或用于局部剂型的其他成分。加入如上所述的其他助剂可能是合意的。

[0221] 还提供了适于作为用于吸入的气溶胶给药的药物剂型。这些剂型包含所期望的共轭物或其盐的溶液或悬浮液。所期望的剂型可以放在小室内并使其雾化。雾化可以通过压缩空气或通过超声能以形成含有共轭物或其盐的众多的液滴或固体颗粒来实现。

[0222] 就含共轭物的组合物是液体或半固体的形式来说，可以使用适当的灌装机来将液体或半固体填充到软胶囊内。可选地，如果组合物在添加或没添加适当的固化剂或粘合剂的条件下在室温下固化，也可以将这样的含共轭物的组合物喷涂、粒化或涂敷在基质上以成为粉剂、颗粒剂或珠剂 (bead)，其可以进一步被装入胶囊或被压成片。这个方法允许用于产生“熔融的混合物”、“固溶体”或“低共熔混合物”。

[0223] 本发明还提供了用于将在此提供的共轭物施用至患有对用共轭物治疗起反应的病症的患者的方法。该方法包括通常经由口服将治疗上有效量的共轭物（优选作为药物组合物的一部分提供）施用至患者。

[0224] 可以使用给药的方法来治疗可通过施用共轭物来医治或预防的任何病症。那些本领域普通技术人员懂得具体的共轭物可以有效治疗哪些病症。例如，共轭物可以用来治疗患有鸦片剂诱发的便秘的患者。有利的是，可以在施用另一种活化剂之前、同时或之后将共轭物施用至患者。

[0225] 将被施用的实际剂量将根据患者的年龄、体重和一般状况以及将被治疗的病症的

严重性、保健专家的判断和将被施用的共轭物而变化。治疗上有效量对那些本领域技术人员来说是已知的和 / 或在相关的参考教科书和文献中被描述。通常，治疗上有效量将在从约 0.001mg 到 100mg 的范围内变化，优选以从 0.01mg/ 天到 75mg/ 天的剂量，且较优选地以从 0.10mg/ 天到 50mg/ 天的剂量。

[0226] 任何给定共轭物的单位剂量（再次，优选作为药物制剂的一部分提供）可以根据临床医师的判断、患者的需要诸如此类来以多种服药安排表 (dosing schedule) 施用。具体的服药安排表将为那些本领域普通技术人员所知或可以使用常规方法用试验方法来确定。示例性的服药安排表包括但不限于一天一次、一周三次、一周两次、一周一次、一月两次、一月一次和其任何组合给药。一旦已经达成临床的终点，就停止服用组合物。

[0227] 应理解，尽管已经结合本发明的优选的具体的实施方案描述了本发明，但上述描述以及接着的实施例旨在阐明且并非旨在限制本发明的范围。在本发明范围内的其它的方面、优点和变更对于本发明所属领域的那些技术人员来说将是明显的。

[0228] 在此参考的所有的文章、书籍、专利和其他出版物据此通过引用以其整体被并入。

[0229] 试验

[0230] 除非另外指明，本发明的实践将采用在本领域的技术范围内的有机合成、生物化学、蛋白质纯化以及类似技术的常规技术。在文献中完全解释了这样的技术。参见，例如 J.March，Advanced OrganicChemistry：Reactions Mechanisms and Structure（高等有机化学：反应机理和结构），第四版，(New York：Wiley-Interscience，1992)，上文。

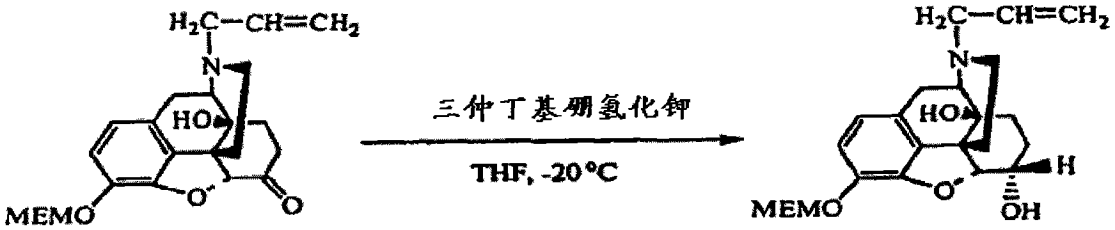
[0231] 在下列的实施例中，已努力确保关于所使用的数字（例如，量、温度等）的准确度，但是应考虑到一些试验误差和偏差。除非另外指明，温度是以摄氏度且压力是以在海平线上的大气压或以接近在海平线上的大气压来表示。对于进行在此所描述的一个或多个实施方案的本领域普通技术人员来说，下列实施例的每一个被认为是指导性的。

[0232] 在试验中，使用下列材料（连同其来源）：硼氢化钠 (AldrichChemical，Milwaukee WI)；在 THF 溶液中的硼烷 1.0M(AldrichChemical，Milwaukee WI)；二乙苯胺硼烷 (Aldrich Chemical，Milwaukee WI)；在 THF 溶液中的三乙基硼氢化钠 1.0M(AldrichChemical，Milwaukee WI)；在 THF 溶液中的三仲丁基硼氢化钠 1.0M(Aldrich Chemical，Milwaukee WI，以SELECTRIDE®商标销售)；在 THF 溶液中的三仲丁基硼氢化钾 1.0M(Aldrich Chemical，Milwaukee WI，以SELECTRIDE®商标销售)；三乙酰氧基硼氢化钠 (Aldrich Chemical，Milwaukee WI)；在甲苯中的 (S)-2- 甲基 - 噁唑硼烷 ((S)-2-methyl-oxazaborolidine)、(S)-MeCBS 1.0M(Aldrich Chemical，Milwaukee WI)；无水四氢呋喃 (THF)(AldrichChemical，Milwaukee WI)；无水甲醇 (Aldrich Chemical，MilwaukeeWI)；无水乙醇 (Aldrich Chemical，Milwaukee WI)；无水乙腈 (AldrichChemical，Milwaukee WI)；二氯甲烷 (Aldrich Chemical，MilwaukeeWI)；以及按照在美国专利申请公布第 2005/0136031 号所描述的来获得的 3-MEM-O- 纳洛酮。所有的 ^{1}H NMR 检测在 Bruker 300 NMR(BrukerBioSpin Billerica MA) 上进行。

[0233] 实施例 1

[0234] 使用三仲丁基硼氢化钾来制备基本上纯的 α -6-OH-3-MEM-O- 纳洛醇

[0235]



>99% α

[0236] 在惰性气氛下于 -20℃，向在干燥的四氢呋喃 (50mL) 中的 3-MEM-O- 纳洛酮主药 (base)(2.0g，4.8mmol，在美国专利申请公布第 2005/0136031 号中所描述的制剂）的溶液，在 15 分钟内缓慢添加 1M 三仲丁基硼氢化钾溶液 (7.2mL，7.2mmol)。该溶液在氮气氛下于 -20℃连续地搅拌额外的 1.5 小时，且随后缓慢地添加水 (10mL)。反应混合物于 -20℃另外搅拌 10 分钟并允许升温至室温。在减压下除去溶剂并将剩余的残余物溶于 CH_2Cl_2(100mL) 中。CH_2Cl_2 相用 0.1N HCl/NaCl 水溶液 (3×100mL) 萃取，且合并的含水提取物用 CH_2Cl_2(1×300mL) 洗涤。添加碳酸钠使水溶液至 pH＝8。溶液再次用 CH_2Cl_2(3×300mL) 萃取，且有机萃取物被合并、在无水 Na_2SO_4 上干燥、过滤，在减压下除去溶剂，以及所得到的残余物在真空中干燥过夜。所期望的产物是大于 99％的 α -6-OH-3-MEM-O- 纳洛醇。得到为无色的到微黄色的粘稠液体的所期望的产物 (1.7g，4.1mmol，85％分离的收率）。^1H NMR($CDCl_3$，ppm，图 1)：δ 6.84(1H，双峰，纳洛酮的芳香族的质子）、6.59(1H，双峰，纳洛酮的芳香族的质子）、5.80(1H，多重峰，纳洛酮的烯属质子）、5.56(1H，双峰，MEM 的质子）、5.17(2H，多重峰，纳洛酮的烯属质子）、5.13(1H，双峰，MEM 的质子）、4.61(1H，双峰，J＝4.9Hz，纳洛酮的 C_5 质子）、4.17(1H，多重峰，纳洛酮的 C_6 质子）、3.86(2H，多重峰，MEM 的质子）、3.54(2H，三重峰，MEM 的质子）、3.36(3H，单峰，MEM 的质子）、1.26-3.12(14H，多重峰，纳洛酮的质子）。

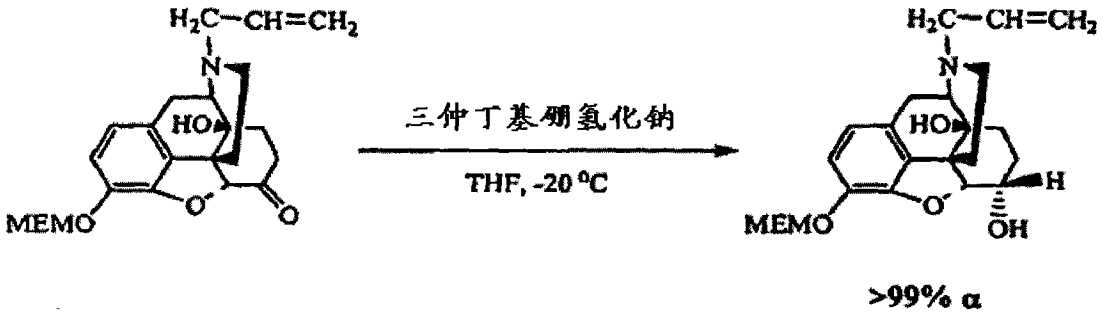
[0237] 反应转化率（即，从酮到羟基的转化率）；在组合物中的 α 差向异构体的百分数；以及在组合物中的 β 差向异构体的百分数中的每一个由质子 NMR 来测定。纳洛酮的 C_5 质子在 $CDCl_3$(TMS 作为参照）中于 4.67ppm 处显示的单峰对应于 3-MEM-O- 纳洛酮，在 4.61ppm(J＝4.9Hz) 处的双峰对应于 α -6-HO-3-MEM-O- 纳洛醇和在 4.47ppm(J＝5.8Hz) 处的双峰对应于 β -6-HO-3-MEM-O- 纳洛醇。

[0238] 进行几次在这个实施例 1 中所描述的合成，并在某些情况下，将温度从 -78℃升高到 30℃。在所有的情况下，收率（即，酮到羟基的转化率）是 85％或更高，且产物总是大于 99％的 α -6-OH-3-MEM-O- 纳洛醇。

[0239] 实施例 2

[0240] 使用三仲丁基硼氢化钠来制备基本上纯的 α -6-OH-3-MEM-O- 纳洛醇

[0241]



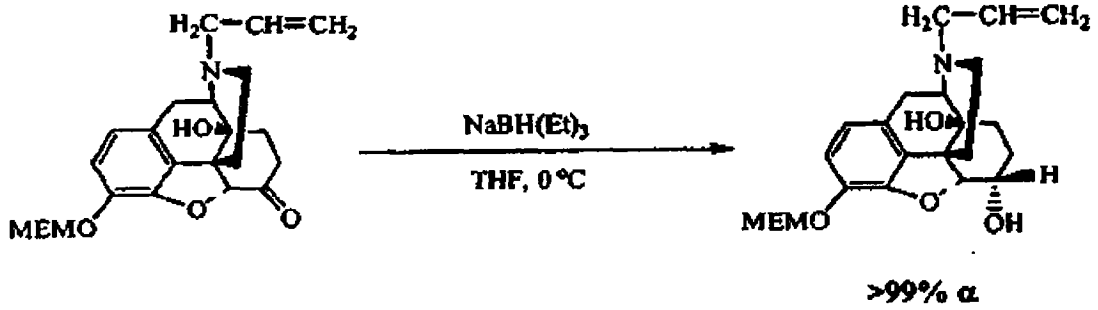
[0242] 在惰性气氛下于 -20℃，向在干燥的四氢呋喃 (8mL) 中的 3-MEM-O- 纳洛酮主药 (100mg，0.24mmol，在美国专利申请公布第 2005/0136031 号所描述的制剂) 的溶液，缓慢添加 1M 三仲丁基硼氢化钠溶液 (0.36mL，0.36mmol)。该溶液在氮气氛下于 -20℃连续地搅拌额外的 1.0 小时，且随后缓慢地添加水 (1mL)。反应混合物于 -20℃另外搅拌 10 分钟并允许升温至室温。在减压下除去溶剂并将剩余的残余物溶于 CH_2Cl_2(30mL) 中。CH_2Cl_2 相用 0.1N HCl/NaCl 水溶液 (3×30mL) 萃取，且合并的含水提取物用 CH_2Cl_2(1×30mL) 洗涤。添加碳酸钠使水溶液至 pH = 8。溶液再次用 CH_2Cl_2(3×30mL) 萃取，且有机萃取物被合并、在无水 Na_2SO_4 上干燥、过滤，在减压下除去溶剂，以及所得到的残余物在真空中干燥过夜。得到为无色粘稠液体的所期望的产物 (82mg，0.20mmol，82％分离的收率)。^1H NMR($CDCl_3$) 表明所期望的产物是大于 99％的 α -6-OH-3-MEM-O- 纳洛醇，没有检测到 β 差向异构体。

[0243] 进行几次在这个实施例 2 中所描述的合成，并在某些情况下，将温度从 -20℃升高到 30℃。在所有的情况下，收率 (即，酮到羟基的转化率) 是 82％或更高，且产物总是大于 99％的 α -6-OH-3-MEM-O- 纳洛醇。

[0244] 实施例 3

[0245] 使用三乙基硼氢化钠来制备基本上纯的 α -6-OH-3-MEM-O- 纳洛醇

[0246]



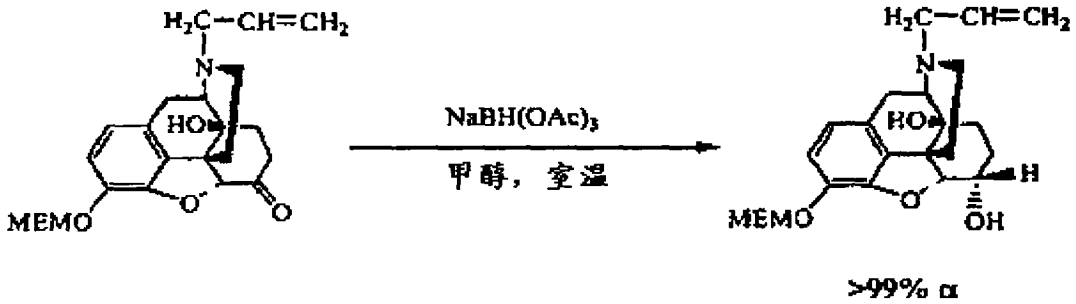
[0247] 在惰性气氛下于 0℃ (通过冰浴)，向在干燥的四氢呋喃 (6mL) 中的 3-MEM-O- 纳洛酮主药 (100mg，0.24mmol，在美国专利申请公布第 2005/0136031 号中所描述的制剂) 的溶液，缓慢添加 1M 三乙基硼氢化钠溶液 (0.36mL，0.36mmol)。该溶液在氮气氛下搅拌 5.0 小时并缓慢地升温至室温；然后缓慢地添加乙酸 (0.5mL) 以破坏过量的三乙基硼氢化钠。在减压下除去溶剂并将剩余的残余物溶于 CH_2Cl_2(30mL) 中。CH_2Cl_2 相用 0.1N HCl/NaCl 水溶液 (3×30mL) 萃取，且合并的含水提取物用 CH_2Cl_2(1×30mL) 洗涤。添加碳酸钠使水溶液至 pH = 8。溶液再次用 CH_2Cl_2(3×30mL) 萃取，且有机萃取物被合并、在无水 Na_2SO_4 上干燥、过滤，在减压下除去溶剂，以及所得到的残余物在真空中干燥过夜。得到为无色粘稠液体的所期望的产物 (89mg，0.21mmol，89％分离的收率)。^1H NMR($CDCl_3$) 表明所期望的产物是大于 99％的 α -6-OH-3-MEM-O- 纳洛醇，没有检测到 β 差向异构体。

[0248] 进行几次在这个实施例 3 中所描述的合成，并在某些情况下，将温度从 -20℃升高到 30℃。在所有的情况下，收率（即，酮到羟基的转化率）是 85％或更高，且产物总是大于 99％的 α -6-OH-3-MEM-O- 纳洛醇。

[0249] 实施例 4

[0250] 使用三乙酰氧基硼氢化钠来制备基本上纯的 α -6-OH-3-MEM-O- 纳洛醇

[0251]



[0252] 在惰性气氛下于室温，向在无水甲醇 (10mL) 中的 3-MEM-O- 纳洛酮主药 (100mg，0.24mmol，在美国专利申请公布第 2005/0136031 号中所描述的制剂）的溶液，添加三乙酰氧基硼氢化钠 (77mg，0.36mmol) 和乙酸 (15mg，0.24mmol)。该溶液在氮气氛下于室温搅拌 5.0 小时；缓慢添加 2N HCl 甲醇溶液 (0.5mL)，且反应溶液另外搅拌 5 分钟。通过添加碳酸钠水溶液将反应混合物调节至 pH ＝ 8。在减压下除去所有的溶剂并将剩余的残余物溶于 CH_2Cl_2(30mL) 中。CH_2Cl_2 相用 0.1N HCl/NaCl 水溶液 (3×30mL) 萃取，且合并的含水提取物用 CH_2Cl_2(1×30mL) 洗涤。添加碳酸钠使水溶液至 pH ＝ 8。溶液再次用 CH_2Cl_2(3×30mL) 萃取，且有机萃取物被合并、在无水 Na_2SO_4 上干燥、过滤，在减压下除去溶剂，以及所得到的残余物在真空中干燥过夜。得到为无色粘稠液体的所期望的产物。^1H NMR($CDCl_3$) 表明以约 80％的转化率得到大于 99％的 α -6-OH-3-MEM-O- 纳洛醇，没有检测到 β 差向异构体。

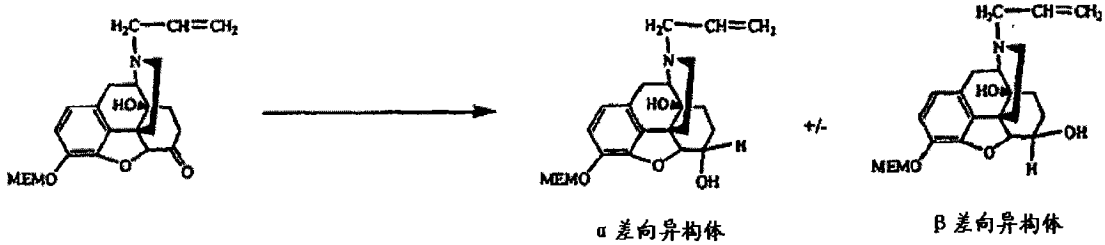
[0253] 进行几次在这个实施例 4 中所描述的合成，且在不同的溶剂如四氢呋喃、乙醇和乙腈中，以及在某些情况下，将温度从 -20℃升高到 30℃。在所有的情况下，转化率（即，酮到羟基的转化率）是 43％或更高，且产物总是大于 99％的 α -6-OH-3-MEM-O- 纳洛醇。

[0254] 实施例 5

[0255] 对比研究

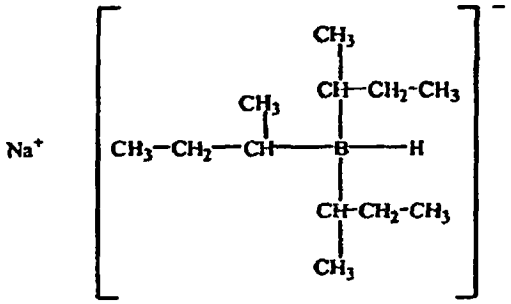
[0256] 使用几种还原剂在下面示意性地示出的反应中还原酮。

[0257]



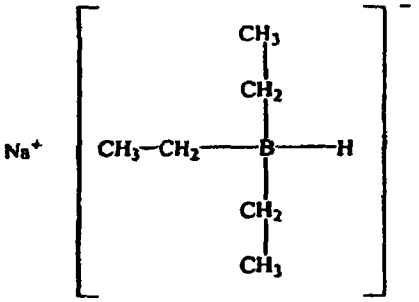
[0258] 下面提供被测试的还原剂的结构：

[0259]



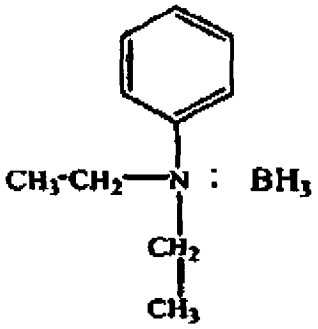
[0260] 三仲丁基硼氢化钠 三仲丁基硼氢化钾

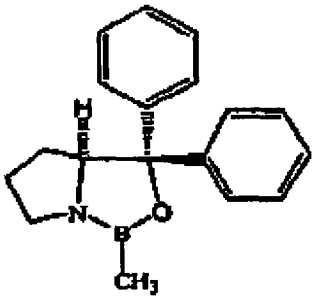
[0261]



[0262] 三乙基硼氢化钠 三乙酰氧基硼氢化钠

[0263]





[0264] N,N-二乙苯胺硼烷 (S)-MeCBS

[0265] 反应转化率(即,从酮到羟基的转化率);在组合物中的α差向异构体的百分数;以及在组合物中的β差向异构体的百分数中的每一个由质子NMR来测定。纳洛酮的C_5质子在$CDCl_3$(TMS作为参照)中于4.67ppm处显示的单峰对应于3-MEM-O-纳洛酮,在4.61ppm(J=4.9Hz)处的双峰对应于α-6-HO-3-MEM-O-纳洛醇和在4.47ppm(J=5.8Hz)处的双峰对应于β-6-HO-3-MEM-O-纳洛醇。

[0266] 如表1所示,没有庞大基团的二乙苯胺硼烷和硼氢化钠两者都产生了α-6-HO-3-MEM-O-纳洛醇和β-6-HO-3-MEM-O-纳洛醇,且相对于β差向异构体,α差向异构体是主要产物。硼氢化钠的反应转化率(~92%)远高于二乙苯胺硼烷的反应转化率(~29%)。然而,对两种还原剂来说转化量都是相对低的。即使对于硼氢化钠,转化至α差向异构体的量以摩尔计小于65%(约92%的转化率*约68%的α差向异构体)。

[0267] 表1

[0268] 使用硼烷和硼氢化物的3-MEM-O-纳洛酮的立体选择性还原

[0269]

还原剂	反应条件	转化率（%）	α 差向异构体（%）	β 差向异构体（%）
$NaBH_4$	1.5 当量的 $NaBH_4$，甲醇，-20℃至室温。过夜。	～ 92%	～ 68%	～ 24%
二乙苯胺硼烷	1.5 当量的二乙苯胺硼烷，THF，0℃至室温。18 小时	～ 29%	～ 22%	～ 7%

[0270] 所发现的是，所有三烷基硼氢化钠都以几乎定量的收率（在检测手段内）唯一地产生 α -6-HO-3-MEM-O- 纳洛醇，而没有任何可检测的 β 差向异构体。见表 2。在 -78℃、-20℃或 0℃进行反应没有差别，且反应通常在几小时内完成。不期望被理论束缚，与这些还原剂相关的三个庞大的基团造成空间效应，以致试剂只能从含酮结构的相对开阔的一侧靠近，由此只产生 α 差向异构体。此外，推测烷基的给电子性质使得相应的硼氢化物更有活性，由此产生高收率。三烷基硼氢化钠可以容易地被水或乙酸破坏。根据选择性和反应性，三烷基硼氢化钠似乎是优选的。

[0271] 表 2

[0272] 使用三烷基硼氢化钠的 3-MEM-O- 纳洛酮的立体选择性还原

[0273]

还原剂	反应温度	反应条件	转化率（%）	α 差向异构体（%）	β 差向异构体（%）
三仲丁基硼氢化钾	-78℃至室温。	1.5 当量的三仲丁基硼氢化钾，THF，1.0 小时。	～ 99%	100%	0%
三仲丁基硼氢化钾	-20℃至室温。	1.5 当量的三仲丁基硼氢化钾，THF，1.0 小时。	～ 99%	100%	0%
三仲丁基硼氢化钾	0℃至室温。	1.5 当量的三仲丁基硼氢化钾，THF，1.0 小时。	～ 99%	100%	0%
三仲丁基硼氢化钠	-20℃至室温。	1.5 当量的三仲丁基硼氢化钠，THF，1.0 小时。	～ 99%	100%	0%
$NaBH(Et)_3$	0℃至室温。	1.5 当量的 $NaBH(Et)_3$，THF，5.0 小时	～ 99%	100%	0%

[0274] 三乙酰氧基硼氢化钠是温和的立体选择性还原剂。其是固体且与三烷基硼氢化钠相比对湿气和空气的敏感低得多。在不同的溶剂和反应条件下由三乙酰氧基硼氢化钠的还原结果列于表 3 中。

[0275] 除了在 THF 中还原，其中发现了～ 1% 的 β 差向异构体以外，使用三乙酰氧基硼氢

化钠的所有其他的还原得到100％的α-6-HO-3-MEM-O-纳洛醇，而没有任何可检测的β差向异构体。再一次，尽管不期望被理论所束缚，但认为三乙酰氧基硼氢化钠的三个乙酰氧基是足够庞大的来迫使硼氢化物选择性地攻击酮基。然而，反应转化率是不理想的且按甲醇>THF>乙腈的顺序受溶剂的影响。如在表3的第三行所见的，辐照似乎并没有提高转化率。

[0276] 表3

[0277] 使用三乙酰氧基硼氢化钠的3-MEM-O-纳洛酮的立体选择性还原

[0278]

还原剂	溶剂	反应条件	转化率（％）	α差向异构体（％）	β差向异构体（％）
$NaBH(OAc)_3$	甲醇	1.5当量的$NaBH(OAc)_3$，1当量的HOAc，室温。5.0小时。	～80％	100％	0％
$NaBH(OAc)_3$	THF	1.5当量的$NaBH(OAc)_3$，-20℃至室温，4.0小时。	～60％	～99％	～1％
$NaBH(OAc)_3$	乙醇	1.5当量的$NaBH(OAc)_3$，1当量的HOAc，微波60℃，15分钟。	～43％	100％	0％
$NaBH(OAc)_3$	CH_3CN	1.5当量的$NaBH(OAc)_3$，5当量的HOAc，室温。6.0小时。	～47％	100％	0％

[0279] 3-MEM-O-纳洛酮的还原也通过在硼烷源的存在下使用对映选择性催化剂(S)-MeCBS和三乙基硼氢化钠来测试。见表4。两个反应都没有得到所期望的结果。质子NMR表明当使用硼烷/$NaBH(Et)_3$时，形成一些副产物。见表4第二行。

[0280] 表4

[0281] 3-MEM-O-纳洛酮的催化立体选择性还原

[0282]

还原剂	反应条件	转化率（％）	α差向异构体（％）	β差向异构体（％）
二乙苯胺硼烷和(S)-MeCBS	1.5当量的二乙苯胺硼烷，5％(S)-MeCBS THF，室温。18小时	～62％	～43％	～19％
硼烷THF和$NaBH(Et)_3$	1.0当量的硼烷THF，10％ $NaBH(Et)_3$，THF，室温。5小时	0	0	0

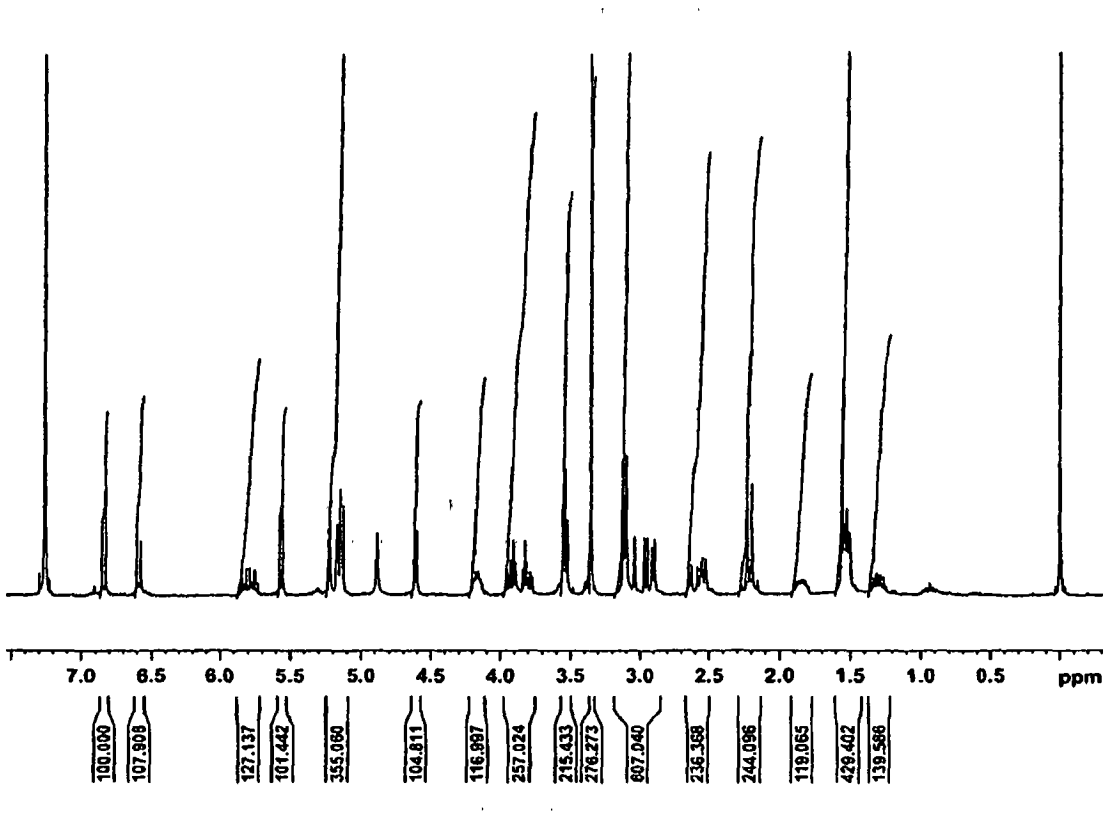


图 1 :a-6-OH-3-MEM-O- 纳洛醇在 $CDCl_3$ 中的 ^1H NMR 谱