



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108707086 B

(45) 授权公告日 2021.08.10

(21) 申请号 201810459383.7

C07C 233/23 (2006.01)

(22) 申请日 2018.05.15

C07C 231/24 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 108707086 A

(56) 对比文件

CN 104039787 A, 2014.09.10

WO 2008043019 A1, 2008.04.10

(43) 申请公布日 2018.10.26

CN 103987708 A, 2014.08.13

(73) 专利权人 浙江华贝药业有限责任公司  
地址 310018 浙江省杭州市杭州经济技术  
开发区下沙街道福城路291号4-401室

WO 2017063509 A1, 2017.04.20

Xin Li 等. Discovery of SHR9352: A  
Highly Potent G Protein-Biased  $\mu$ -Opioid  
Receptor Agonist. 《ACS Omega》. 2017, 第2卷  
(第12期), 第9261-9267页.

(72) 发明人 钱王科 张三丰 贡科斌 冯爱军  
俞真益 王红燕 郑文瑾

审查员 王化邦

(74) 专利代理机构 杭州中成专利事务所有限公  
司 33212  
代理人 朱莹莹

(51) Int. Cl.

C07C 231/02 (2006.01)

权利要求书1页 说明书4页

(54) 发明名称

一种(1S,4S)-N-(4-羟基四氢萘-1-基)叔丁  
氧基碳酰胺的纯化工艺

(57) 摘要

本发明公开了一种(1S,4S)-N-(4-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)叔丁氧基碳酰胺的纯化工艺:化合物2在氢氧化钠和水的作用下脱除三氟乙酰基,得到的化合物3与二碳酸二叔丁酯反应生成化合物1;反应结束后,分液,浓缩有机相;浓缩物重结晶得到化合物1。两步反应总收率达到90.0%以上,化合物1纯度达到99.0%以上。本发明的纯化方法,化合物3合成后无需过柱,不需经过甲醇洗涤与氨气甲醇溶液淋洗,以及有机溶剂超声,化合物1制备时也不需要采用柱层析纯化,简化了步骤,缩短制备周期,同时减少了废水的产生,有利于环保,节省了成本,提高生产效率,适合工业化生产。

CN 108707086 B

1. 一种(1S,4S)-N-(4-羟基四氢萘-1-基)叔丁氧基碳酰胺的纯化工艺,包括 2,2,2-三氟-N-[(1S,4S)-4-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-乙酰胺即化合物2在氢氧化钠作用下脱除三氟乙酰基,得到第一步反应液,其特征在于,调节第一步反应液的pH,减压蒸馏得到第一步浓缩物,第一步浓缩物加入溶剂中与二碳酸二叔丁酯反应生成第二步反应液;反应结束后,将第二步反应液静置分液,有机相蒸馏至无馏分,得到第二步浓缩物,第二步浓缩物重结晶得到(1S,4S)-N-(4-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)叔丁氧基碳酰胺纯品。

2. 根据权利要求1所述的一种(1S,4S)-N-(4-羟基四氢萘-1-基)叔丁氧基碳酰胺的纯化工艺,其特征在于,第一步反应液的pH调节至8~10。

3. 根据权利要求1所述的一种(1S,4S)-N-(4-羟基四氢萘-1-基)叔丁氧基碳酰胺的纯化工艺,其特征在于,第一步浓缩物加入溶剂为:二氯甲烷/水、四氢呋喃/水、乙醇/水、二氯甲烷/甲醇或二氯甲烷/乙醇的混合溶剂。

4. 根据权利要求1所述的一种(1S,4S)-N-(4-羟基四氢萘-1-基)叔丁氧基碳酰胺的纯化工艺,其特征在于,有机相蒸馏的温度为20~60 °C。

5. 根据权利要求1所述的一种(1S,4S)-N-(4-羟基四氢萘-1-基)叔丁氧基碳酰胺的纯化工艺,其特征在于,重结晶的具体步骤为:将第二步浓缩物溶解在有机溶剂中,升温至55~60 °C,待固体溶清后,以每小时10 °C的速率降至-10~20 °C保温1小时,过滤,滤饼真空干燥。

6. 根据权利要求5所述的一种(1S,4S)-N-(4-羟基四氢萘-1-基)叔丁氧基碳酰胺的纯化工艺,其特征在于,有机溶剂为甲苯、丙酮或四氢呋喃。

## 一种(1S,4S)-N-(4-羟基四氢萘-1-基)叔丁氧基碳酰胺的纯化工艺

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医药化工技术领域,具体地说是一种(1S,4S)-N-(4-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)叔丁氧基碳酰胺的纯化工艺。

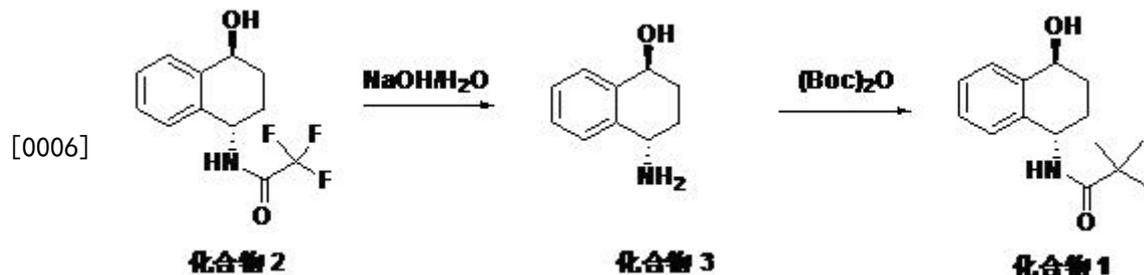
### 背景技术

[0002] MOR是内源性脑啡肽和吗啡等阿片类镇痛药物的作用靶点,专利W02017/063509报道的一种氧杂环类衍生物(通式1)是MOR的受体激动剂,本化合物(1S,4S)-N-(4-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)叔丁氧基碳酰胺(化合物1)是氧杂环类衍生物(通式1)的重要结构片段之一。其结构式如下所示:



[0004] 专利(WO 2013/83206、US 2013/150343)报道了化合物1的制备方法:以化合物2为原料,甲醇作溶剂,用氢氧化钠水溶液脱除三氟乙酰基,过柱,甲醇洗涤,氨气甲醇溶液淋洗,浓缩得到的固体用二氯甲烷超声打浆,固体烘干得化合物3,化合物3和二碳酸二叔丁酯((Boc)<sub>2</sub>O)反应,过柱纯化得到化合物1。

[0005] 反应路线如下:



[0007] 应用上述路线制备化合物1存在如下问题:化合物3合成后处理采用过特殊柱子,甲醇洗涤,氨气甲醇溶液淋洗,有机溶剂超声,化合物1制备时也采用柱层析纯化。整个制备过程后处理操作繁琐、合成效率低、制造成本高、产生大量废弃物,不利于工业化生产。

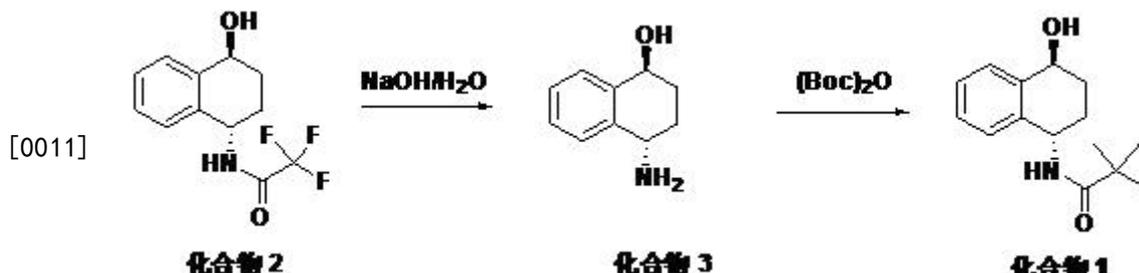
[0008] 因此,寻找一种操作简单、经济环保、有利于工业化生产的化合物1的制备方法是很有必要的。

### 发明内容

[0009] 本发明为了解决制备过程后处理操作繁琐,合成效率低,成本高,废弃物多,不利

于环保的缺陷而提供一种(1*S*,4*S*)-*N*-(4-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)叔丁氧基碳酰胺(化合物1)的纯化工艺,包括 2,2,2-三氟-*N*-[(1*S*,4*S*)-4-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-乙酰胺即化合物2在氢氧化钠作用下脱除三氟乙酰基,得到第一步反应液,调节第一步反应液的pH,减压蒸馏得到的第一步浓缩物(化合物3),第一步浓缩物加入溶剂中与二碳酸二叔丁酯反应生成第二步反应液;反应结束后,将第二步反应液静置分液,有机相蒸馏至无馏分,得到第二步浓缩物,第二步浓缩物重结晶得到(1*S*,4*S*)-*N*-(4-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)叔丁氧基碳酰胺(化合物1)纯品。

[0010] 本发明反应原理示意如下:



[0012] 本发明的纯化方法,化合物3合成后无需过柱,不需经过甲醇洗涤与氨气甲醇溶液淋洗,以及有机溶剂超声,化合物1制备时也不需要采用柱层析纯化,简化了步骤,同时减少了废水的产生,有利于环保,节省了成本,提高生产效率,适合工业化生产。

[0013] 作为优选,第一步反应液的pH调节至8~10。pH过高会影响下一步(Boc)<sub>2</sub>O的反应,故需要降低pH,而pH值过低会引起(Boc)<sub>2</sub>O的水解,故pH值需要调节至8~10。

[0014] 作为优选,第一步浓缩物的溶剂为:二氯甲烷/水、四氢呋喃/水、乙醇/水、二氯甲烷/甲醇或二氯甲烷/乙醇的混合溶剂。

[0015] 作为优选,有机相蒸馏的温度为20~60℃。

[0016] 作为优选,重结晶的具体步骤为:将第二步浓缩物溶解在有机溶剂中,升温至55~60℃,待固体溶清后,以每小时10℃的速率降至-10~20℃保温1小时,过滤,滤饼真空干燥。

[0017] 作为优选,有机溶剂为甲苯、丙酮或四氢呋喃。

[0018] 本发明的有益效果是:采用本发明的方法,以化合物2为原料经两步反应制备目标化合物1,不需柱层析,总收率达到90.0%以上,化合物1纯度达到99.0%以上。改进后的工艺,简化反应操作、缩短制备周期、降低制造成本、减少废弃物排放,具有适合工业化大生产、制备成本低及环境友好等优点。

## 具体实施方式

[0019] 以下结合具体实施例,对本发明作进一步的解释:

[0020] 本发明所用原料均可从市场购得。

[0021] 实施例1:化合物1的合成

[0022] 在反应瓶中加入500mL 甲醇,150mL 纯化水,开启搅拌,继续加入50 g 氢氧化钠固体,控温至20~30℃,加入100 g 化合物2,保温20~30℃反应10小时,取样中控,合格后,降温至0~10℃,滴加浓盐酸调pH为9.0,反应液在40~45℃下减压浓缩至基本无馏分蒸出,所得浓缩物加入500mL 二氯甲烷,100mL 纯化水,开启搅拌,加入98 g 三乙胺,将

126 g (Boc)<sub>2</sub>O溶解于100 mL 二氯甲烷中,滴加(Boc)<sub>2</sub>O的二氯甲烷溶液到体系中,滴加完毕,20 ~ 30 °C反应2小时,取水层中控,合格后,静置,40 ~ 45 °C减压蒸馏有机层至无馏分,有大量白色固体,加入500mL 甲苯升温至55 ~ 60 °C,固体溶清,以每小时10 °C的速率降至5 ~ 10 °C保温1小时,过滤,滤饼真空干燥,得白色粉末状固体86.8 g,两步总收率91.0%,纯度99.5%。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):1.41(9H,S),1.53-1.69(2H,m),1.90-2.16(2H,m),4.44-4.71(2H,m),5.15(1H,d,J = 6.3)7.08-7.22(4H,m),7.38-7.45(1H,m)。

[0023] 实施例2:化合物1的合成

[0024] 在反应瓶中加入500mL 甲醇,150mL 纯化水,开启搅拌,加入50 g 氢氧化钠固体,控温至20 ~ 30 °C,加入100 g化合物2,保温20 ~ 30 °C反应10小时,取样中控,合格后,降温至0 ~ 10 °C,滴加浓盐酸调pH为8.0,反应液在40 ~ 45 °C下减压浓缩至基本无馏分蒸出,所得浓缩物加入500mL 二氯甲烷,100mL 纯化水,开启搅拌,加入98 g 三乙胺,将126 g (Boc)<sub>2</sub>O溶解于100mL 二氯甲烷中,滴加(Boc)<sub>2</sub>O的二氯甲烷溶液到体系中,滴加完毕,20 ~ 30 °C反应2小时,取水层中控,合格后,静置,40 ~ 45 °C减压蒸馏有机层至无馏分,有大量白色固体,加入500mL 甲苯升温至55 ~ 60 °C,固体溶清,以每小时10 °C的速率降至5 ~ 10 °C保温1小时,过滤,滤饼真空干燥,得白色粉末状固体87.2 g,两步总收率91.4%,纯度99.6%。

[0025] 实施例3:化合物1的合成

[0026] 在反应瓶中加入500mL 甲醇,150mL 纯化水,开启搅拌,加入50 g 氢氧化钠固体,控温至20 ~ 30 °C,加入100 g化合物2,保温20 ~ 30 °C反应10小时,取样中控,合格后,降温至0 ~ 10 °C,滴加浓盐酸调pH为10.0,反应液在40 ~ 45 °C下减压浓缩至基本无馏分蒸出,所得浓缩物加入500mL 四氢呋喃,100mL 纯化水,开启搅拌,加入98 g 三乙胺,将126 g (Boc)<sub>2</sub>O溶解于100mL 四氢呋喃中,滴加(Boc)<sub>2</sub>O的四氢呋喃溶液到体系中,滴加完毕,20 ~ 30 °C反应2小时,取水层中控,合格后,静置,40 ~ 45 °C减压蒸馏有机层至无馏分,有大量白色固体,加入500mL 甲苯升温至55 ~ 60 °C,固体溶清,以每小时10 °C的速率降至5 ~ 10 °C保温1小时,过滤,滤饼真空干燥,得白色粉末状固体86.4 g,两步总收率90.6%,纯度99.1%。

[0027] 实施例4:化合物1的合成

[0028] 在反应瓶中加入50mL 甲醇,15mL 纯化水,开启搅拌,加入5 g 氢氧化钠固体,控温至20 ~ 30 °C,加入10 g化合物2,保温20 ~ 30 °C反应10小时,取样中控,合格后,降温至0 ~ 10 °C,滴加浓盐酸调pH为9.0,反应液在40 ~ 45 °C下减压浓缩至基本无馏分蒸出,所得浓缩物加入50mL 二氯甲烷,10mL 纯化水,开启搅拌,加入9.8 g 三乙胺,将12.6 g (Boc)<sub>2</sub>O溶解于10mL 四氢呋喃中,滴加(Boc)<sub>2</sub>O的四氢呋喃溶液到体系中,滴加完毕,20 ~ 30 °C反应2小时,取水层中控,合格后,静置,20 ~ 30 °C减压蒸馏有机层至无馏分,有白色固体,加入50mL 甲苯升温至55 ~ 60 °C,固体溶清,以每小时10 °C的速率降至5 ~ 10 °C保温1小时,过滤,滤饼真空干燥,得白色粉末状固体8.6 g,两步总收率90.1%,纯度99.1%。

[0029] 实施例5:化合物1的合成

[0030] 在反应瓶中加入500mL 甲醇,150mL 纯化水,开启搅拌,加入50 g 氢氧化钠固体,控温至20 ~ 30 °C,加入100 g化合物2,保温20 ~ 30 °C反应10小时,取样中控,合格后,降温至0 ~ 10 °C,滴加浓盐酸调pH为9.0,反应液在40 ~ 45 °C下减压浓缩至基本无馏分蒸

出,所得浓缩物加入500mL 二氯甲烷,100mL 纯化水,开启搅拌,加入98 g 三乙胺,将126 g (Boc)<sub>2</sub>O溶解于100mL 二氯甲烷中,滴加 (Boc)<sub>2</sub>O的二氯甲烷溶液到体系中,滴加完毕,20 ~ 30 °C反应2小时,取水层中控,合格后,静置,50 ~ 60 °C减压蒸馏有机层至无馏分,有大量白色固体,加入500mL 丙酮升温至55 ~ 60 °C,固体溶清,以每小时10 °C的速率降至0 ~ 5 °C保温1小时,过滤,滤饼真空干燥,得白色粉末状固体86.3 g,两步总收率90.4%,纯度99.2%。

[0031] 实施例6:化合物1的合成

[0032] 在反应瓶中加入500mL 甲醇,150mL 纯化水,开启搅拌,加入50 g 氢氧化钠固体,控温至20 ~ 30 °C,加入100 g化合物2,保温20 ~ 30 °C反应10小时,取样中控,合格后,降温至0 ~ 10 °C,滴加浓盐酸调pH为9.0,反应液在40 ~ 45 °C下减压浓缩至基本无馏分蒸出,所得浓缩物加入500mL二氯甲烷,100mL 纯化水,开启搅拌,加入98 g 三乙胺,将126 g (Boc)<sub>2</sub>O溶解于100mL 二氯甲烷中,滴加 (Boc)<sub>2</sub>O的二氯甲烷溶液到体系中,滴加完毕,20 ~ 30 °C反应2小时,取水层中控,合格后,静置,40 ~ 50 °C减压蒸馏有机层至无馏分,有大量白色固体,加入500mL 甲苯升温至55 ~ 60 °C,固体溶清,以每小时10 °C的速率降至-10 ~ -5 °C保温1小时,过滤,滤饼真空干燥,得白色粉末状固体87.8 g,两步总收率92.0%,纯度99.3%。

[0033] 实施例7:化合物1的合成

[0034] 在反应瓶中加入500mL 甲醇,150mL 纯化水,开启搅拌,加入50 g 氢氧化钠固体,控温至20 ~ 30 °C,加入100 g化合物2,保温20 ~ 30 °C反应10小时,取样中控,合格后,降温至0 ~ 10 °C,滴加浓盐酸调pH为9.0,反应液在40 ~ 45 °C下减压浓缩至基本无馏分蒸出,所得浓缩物加入500mL二氯甲烷,100mL 纯化水,开启搅拌,加入98 g 三乙胺,将126 g (Boc)<sub>2</sub>O溶解于100mL 二氯甲烷中,滴加 (Boc)<sub>2</sub>O的二氯甲烷溶液到体系中,滴加完毕,20 ~ 30 °C反应2小时,取水层中控,合格后,静置,40 ~ 50 °C减压蒸馏有机层至无馏分,有大量白色固体,加入500mL 甲苯升温至55 ~ 60 °C,固体溶清,以每小时10 °C的速率降至15 ~ 20 °C保温1小时,过滤,滤饼真空干燥,得白色粉末状固体86.2 g,两步总收率90.1%,纯度99.1%。

[0035] 实施例8:化合物1的合成

[0036] 在反应瓶中加入500mL 甲醇,150mL 纯化水,开启搅拌,加入50 g 氢氧化钠固体,控温至20 ~ 30 °C,加入100 g化合物2,保温20 ~ 30 °C反应10小时,取样中控,合格后,降温至0 ~ 10 °C,滴加浓盐酸调pH为9.0,反应液在40 ~ 45 °C下减压浓缩至基本无馏分蒸出,所得浓缩物加入500mL二氯甲烷,100mL 纯化水,开启搅拌,加入98 g 三乙胺,将126 g (Boc)<sub>2</sub>O溶解于100mL 二氯甲烷中,滴加 (Boc)<sub>2</sub>O的二氯甲烷溶液到体系中,滴加完毕,20 ~ 30 °C反应2小时,取水层中控,合格后,静置,40 ~ 50 °C减压蒸馏有机层至无馏分,有大量白色固体,加入500mL 丙酮升温至55 ~ 60 °C,固体溶清,以每小时10 °C的速率降至0 ~ 5 °C保温1小时,过滤,滤饼真空干燥,得白色粉末状固体87.1 g,两步总收率91.0%,纯度99.2%。