



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110305142 B

(45) 授权公告日 2021.11.16

(21) 申请号 201910631355.3

(22) 申请日 2019.07.12

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 110305142 A

(43) 申请公布日 2019.10.08

(73) 专利权人 宜昌人福药业有限责任公司
地址 443005 湖北省宜昌市开发区大连路
19号

(72) 发明人 周皓 郭建锋 易斌 李莉娥
田峦鸾 吕金良 李禹琼 汪淼
李仕群 杜文涛 朱圣姬

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理
有限公司 11262
代理人 牛利民 张奎燕

(51) Int.Cl.

C07D 489/02 (2006.01)

C07H 17/04 (2006.01)

C07H 1/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 9532973 A1, 1995.12.07

CN 103864866 A, 2014.06.18

WO 2010017573 A1, 2010.02.18

WO 2017017436 A1, 2017.02.02

EP 3065743 B1, 2019.05.29

CN 101466381 A, 2009.06.24

WO 2015069717 A1, 2015.05.14

CAS RN: 125136-33-6. Chemical Abstract
Service, Columbus, Ohio, US. 《STN
Registry》. 1990, 第1-2页.

审查员 余晓梦

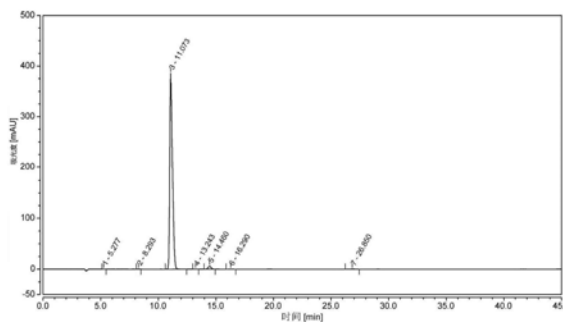
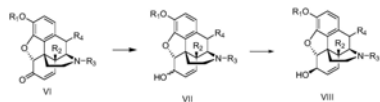
权利要求书8页 说明书12页 附图5页

(54) 发明名称

一种6β-羟基吗啡衍生物的立体选择性合
成方法

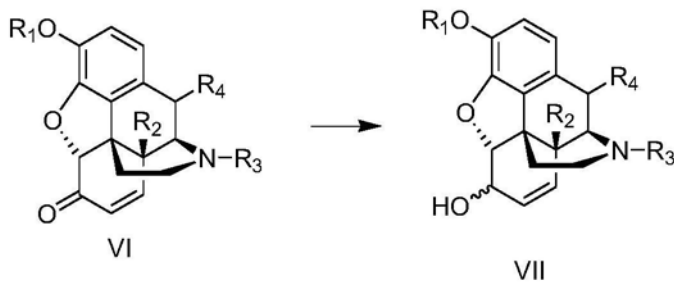
(57) 摘要

本发明公开了一种6β-羟基吗啡衍生物的
立体选择性合成方法,所述的合成方法包括如下
步骤:(i) 式VI化合物在亲水有机溶剂中,在催化
量C1-C4烷酸存在下,被硼氢化钠还原为式VII化
合物;(ii) 将步骤(i)得到的式VII化合物分离,
得到式VIII化合物;这里,式VI、式VII和VIII中
取代基定义详见说明书。

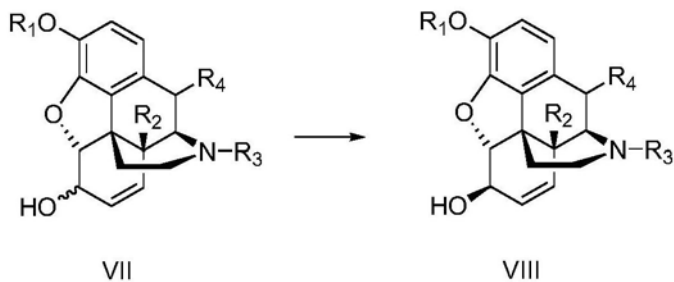


1. 一种6 β -羟基吗啡衍生物的立体选择性合成方法,所述6 β -羟基吗啡衍生物如式VIII所示,所述的合成方法包括如下步骤:

(i) 式VI化合物在亲水有机溶剂中,在催化量C1-C4烷酸存在下,被硼氢化钠还原为式VII化合物;



(ii) 将步骤(i)得到的式VII化合物分离,得到式VIII化合物;



这里,式VI、式VII和VIII中取代基 R_1 为氢、未取代的C1-C4烷基、环丙基甲基、未取代的C2-C4烯基、 $R_9-O-C(O)-$ 或 $R_7-C(O)-$; R_3 为氢、未取代的C1-C4烷基、环丙基甲基、未取代的C2-C4烯基、 $R_8-C(O)-$ 或 $R_6-O-C(O)-$; 其中, R_9 和 R_6 各自独立地选自未取代的C1-C4烷基; R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、未取代的C1-C4烷基和任选取代的苯基,所述任选取代的苯基是指该苯基上的一个或多个氢被下列基团所取代:甲氧基、硝基和卤素; R_2 和 R_4 各自独立地为氢或羟基;

步骤(i)中所述的亲水有机溶剂选自甲醇、无水乙醇、四氢呋喃中的一种或者两种以上的混合溶液;

步骤(i)中所述C1-C4烷酸选自甲酸、乙酸、丙酸和丁酸中一种或多种;

所述催化量是指C1-C4烷酸与所述的亲水有机溶剂的体积比为0.2-0.6:100;

步骤(i)得到的式VII化合物中式VIII化合物含量大于50%。

2. 如权利要求1所述的合成方法,其中,步骤(i)中所述C1-C4烷酸为甲酸、乙酸或丙酸。

3. 如权利要求1所述的合成方法,其中,所述催化量是指C1-C4烷酸与所述的亲水有机溶剂的体积比为0.3-0.5:100;

步骤(i)得到的式VII化合物中式VIII化合物含量大于90%。

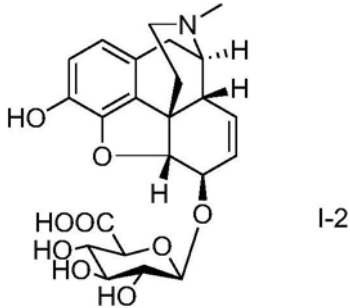
4. 如权利要求1所述的合成方法,其中,式VI、式VII和VIII中取代基 R_1 为 $R_9-O-C(O)-$ 或 $R_7-C(O)-$; R_3 为 $R_6-O-C(O)-$ 或 $R_8-C(O)-$; 其中, R_9 和 R_6 各自独立地选自未取代的C1-C4烷基; R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、甲基、异丙基和2,4-二硝基苯基; R_2 和 R_4 各自独立地为氢或羟基;或

式VI、式VII和VIII中取代基 R_1 为甲基、乙基、环丙基甲基、烯丙基、乙酰基、异丁酰基、2,4-二硝基苯甲酰基或 $R_9-O-C(O)-$; R_3 为甲基、环丙基甲基、烯丙基、乙酰基、2,4-二硝基苯甲酰基或 $R_6-O-C(O)-$; 其中, R_9 和 R_6 各自独立地选自未取代的C1-C4烷基; R_2 和 R_4 各自独立地为氢或羟基;或

式VI、式VII和VIII中取代基 R_1 为 $R_9-O-C(O)-$ ； R_3 为 $R_6-O-C(O)-$ ；其中， R_9 和 R_6 各自独立地选自未取代的C1-C4烷基； R_2 和 R_4 各自独立地为氢；或

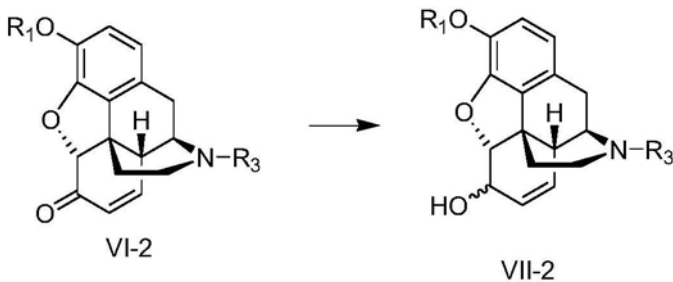
式VI、式VII和VIII中取代基 R_1 为乙酰基、异丁酰基、2,4-二硝基苯甲酰基； R_3 为甲基； R_2 和 R_4 各自独立地为氢。

5. 如式I-2所示的吗啡-6- β -O- β -D-葡萄糖苷酸的合成方法，

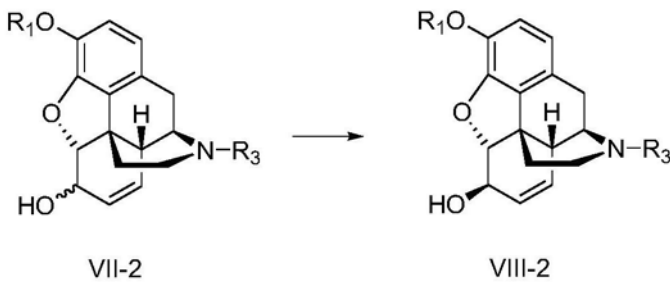


所述的合成方法包括如下步骤：

(i) 式VI-2化合物在亲水有机溶剂中，在催化量C1-C4烷酸存在下，被硼氢化钠还原为式VII-2化合物；所述催化量是指C1-C4烷酸与所述的亲水有机溶剂的体积比为0.2-0.6:100；步骤(i)得到的式VII-2化合物中式VIII-2化合物含量大于50%；

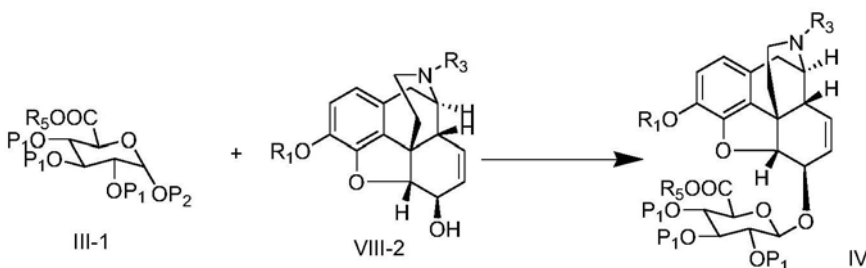


(ii) 将步骤(i)得到的式VII-2化合物分离，得到式VIII-2化合物；

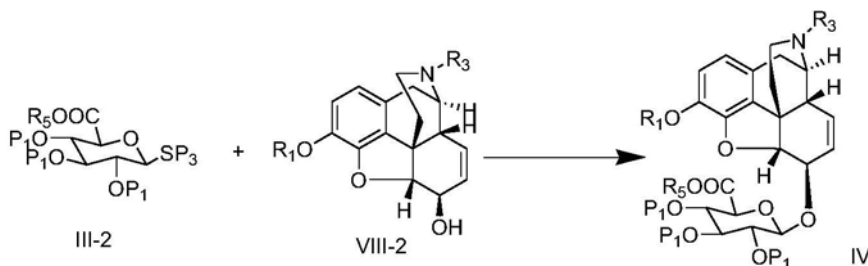


这里，式VI-2、式VII-2和VIII-2中取代基 R_1 为 $R_7-C(O)-$ ； R_3 为甲基；其中， R_7 选自氢、未取代的C1-C4烷基和任选取代的苯基，所述任选取代的苯基是指该苯基上的一个或多个氢被下列基团所取代：甲氧基、硝基和卤素；

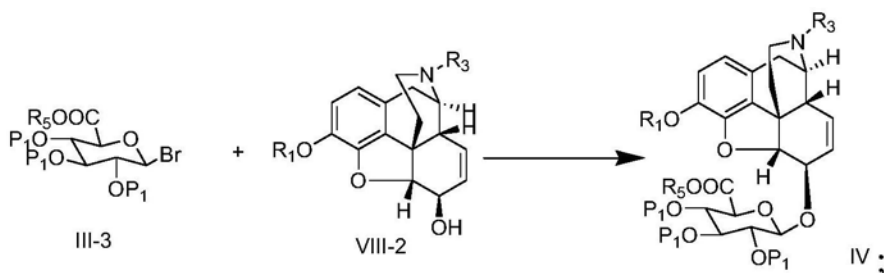
(iii) 式VIII-2化合物与式III-1反应，从而得到式IV化合物：



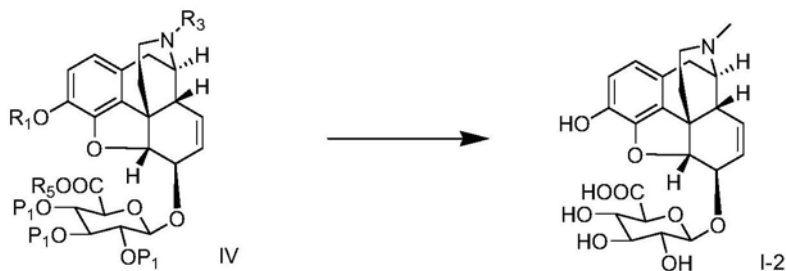
或者,式VIII-2化合物与式III-2反应,从而得到式IV化合物:



或者,式VIII-2化合物与式III-3反应,从而得到式IV化合物:



(iv) 式IV化合物经脱保护,得到式I-2化合物



其中,式III-1、式III-2、式III-3和式IV中取代基 R_5 为C1-C6烷基或苄基;

式III-1、式III-2、式III-3和式IV中取代基P1为C2-C6的烷酰基或苯甲酰基;

式III-1中取代基P2为C2-C6的烷酰基、 $R_{10}-C(O)-$ 或 $R_{10}-S(O)_2-$, R_{10} 为C1-C4烷氧基、一个或多个卤素取代的C1-C4烷基、苯基或取代苯基,这里,所述取代苯基是指苯环上的一个或多个氢被C1-C4烷基、C1-C4烷氧基或C1-C4烷酰氧基所取代;

式III-1中取代基P3为C1-C6的烷基、苯基取代的C1-C6的烷基或芳基;

式IV和VIII-2中取代基 R_1 为 $R_7-C(O)-$; R_3 为甲基;其中, R_7 选自氢、未取代的C1-C4烷基和任选取代的苯基,所述任选取代的苯基是指该苯基上的一个或多个氢被下列基团所取代:甲氧基、硝基和卤素。

6. 如权利要求5所述的合成方法,其中,式VI-2、式VII-2和VIII-2中取代基 R_1 为 $R_7-C(O)-$,其中, R_7 为甲基或异丙基。

7. 如权利要求5所述的合成方法,其中,式III-1、式III-2、式III-3和式IV中取代基 R_5 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或苄基。

8. 如权利要求7所述的合成方法,其中,式III-1、式III-2、式III-3和式IV中取代基 R_5 为甲基、乙基。

9. 如权利要求5所述的合成方法,其中,式III-1、式III-2、式III-3和式IV中取代基P1选自乙酰基、丙酰基、异丙酰基、丁酰基、异丁酰基、特戊酰基或苯甲酰基。

10. 如权利要求9所述的合成方法,其中,式III-1、式III-2、式III-3和式IV中取代基P1

为乙酰基或异丁酰基。

11. 如权利要求5所述的合成方法,其中,式III-1中取代基P2选自乙酰基,丙酰基,异丙酰基,丁酰基,异丁酰基,特戊酰基, $\text{CF}_3\text{C}(\text{O})-$, $\text{CF}_3\text{S}(\text{O})_2-$,对甲苯磺酰基, $\text{CH}_2\text{ClC}(\text{O})-$, $\text{CHCl}_2\text{C}(\text{O})-$, $\text{CCl}_3\text{C}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$,苯甲酰基,间乙酰氧基苯甲酰基。

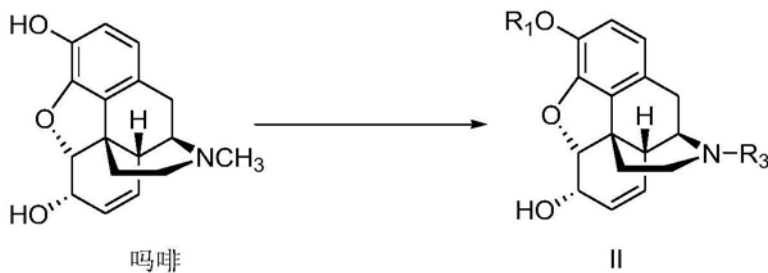
12. 如权利要求11所述的合成方法,其中,式III-1中取代基P2为乙酰基或异丁酰基、 $\text{CF}_3\text{CO}-$ 、 CF_3SO_2- 。

13. 如权利要求5所述的合成方法,其中,式III-1中取代基P3为苯基。

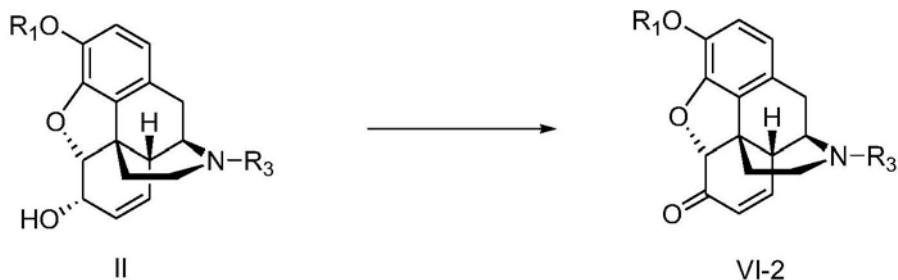
14. 如权利要求5所述的合成方法,其中,式IV和VIII-2中取代基 R_1 为 $\text{R}_7-\text{C}(\text{O})-$,其中, R_7 为甲基或3,5-二硝基苯基。

15. 如权利要求5所述的合成方法,其中,式VI-2化合物可以采用如下步骤制备:

(1-i) 以吗啡碱或其盐、酸酐 $\text{R}_7-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{O}-\text{C}-\text{R}_7$ 或酰氯 $\text{R}_7-\text{C}(\text{O})-\text{Cl}$ 为原料,经酯化反应,得式II化合物;



(2-i) 将步骤(1-i)得到的式II化合物氧化为式VI-2化合物;



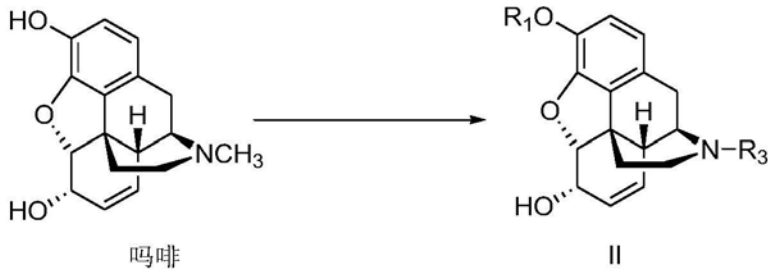
这里,式II和式VI-2中取代基 R_1 为 $\text{R}_7-\text{C}(\text{O})-$; R_3 为甲基;其中, R_7 选自氢、未取代的C1-C4烷基和任选取代的苯基,所述任选取代的苯基是指该苯基上的一个或多个氢被下列基团所取代:甲氧基、硝基和卤素;

所述酸酐 $\text{R}_7-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{O}-\text{C}-\text{R}_7$ 或酰氯 $\text{R}_7-\text{C}(\text{O})-\text{Cl}$ 中 R_7 定义如上。

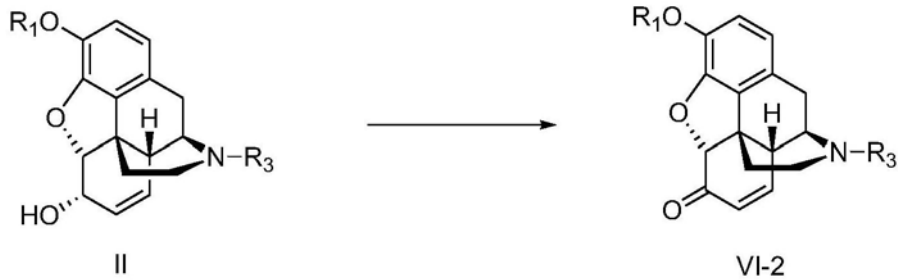
16. 如权利要求15所述的合成方法,其中,式II和式VI-2中取代基 R_1 为 $\text{R}_7-\text{C}(\text{O})-$,其中, R_7 为甲基或3,5-二硝基苯基。

17. 权利要求5-16中任一项所述的合成方法,该合成方法包括如下步骤:

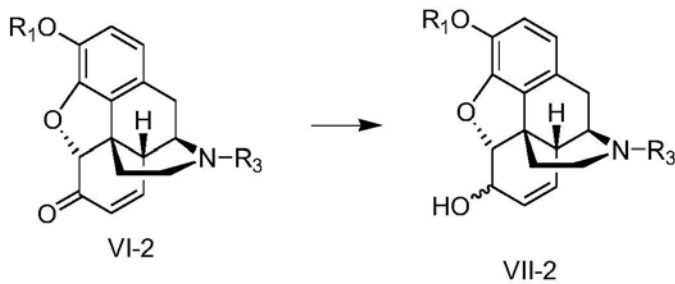
(1-i) 以吗啡碱或其盐、酸酐 $\text{R}_7-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{O}-\text{C}-\text{R}_7$ 或酰氯 $\text{R}_7-\text{C}(\text{O})-\text{Cl}$ 为原料,经酯化反应,得式II化合物;



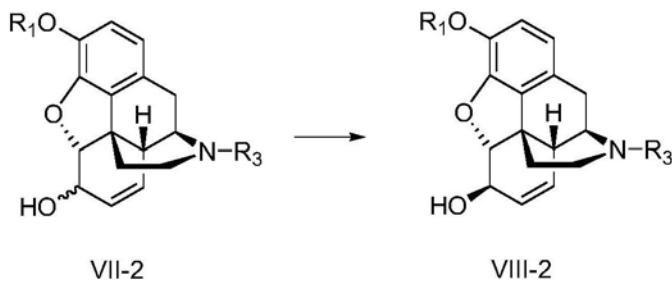
(2-i) 将步骤(1-i)得到的式II化合物氧化为式VI-2化合物；



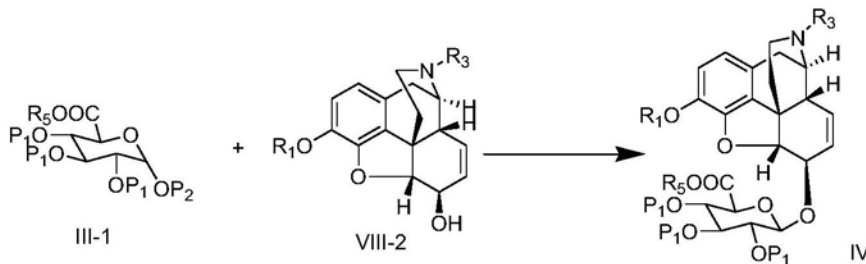
(i) 将步骤(2-i)得到的式VI-2化合物在亲水有机溶剂中,在催化量C1-C4烷酸存在下,被硼氢化钠还原为式VII-2化合物;所述催化量是指C1-C4烷酸与所述的亲水有机溶剂的体积比为0.2-0.6:100;步骤(i)得到的式VII-2化合物中式VIII-2化合物含量大于50%;



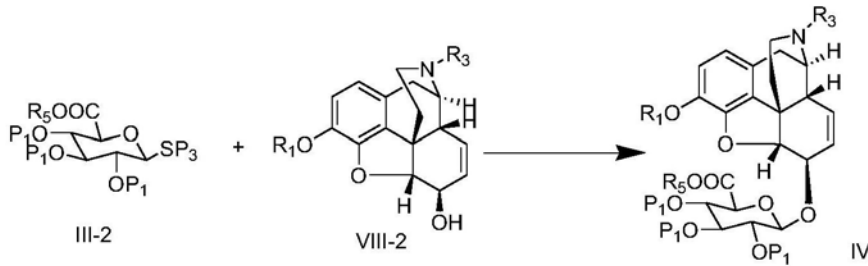
(ii) 将步骤(i)得到的式VII-2化合物分离,得到式VIII-2化合物;



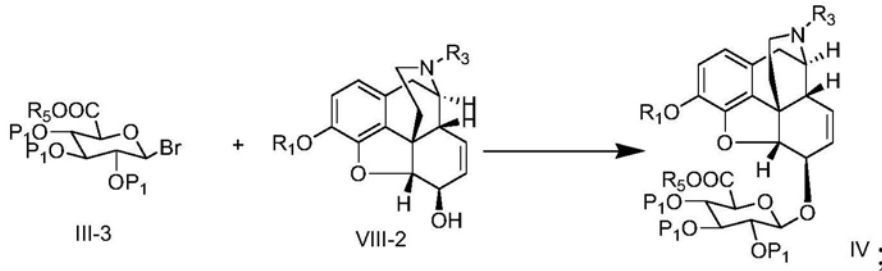
(iii) 式VIII-2化合物与式III-1反应,从而得到式IV化合物:



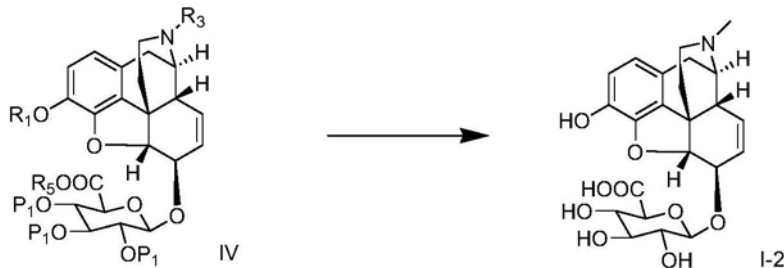
或者,式VIII-2化合物与式III-2反应,从而得到式IV化合物:



或者,式VIII-2化合物与式III-3反应,从而得到式IV化合物:



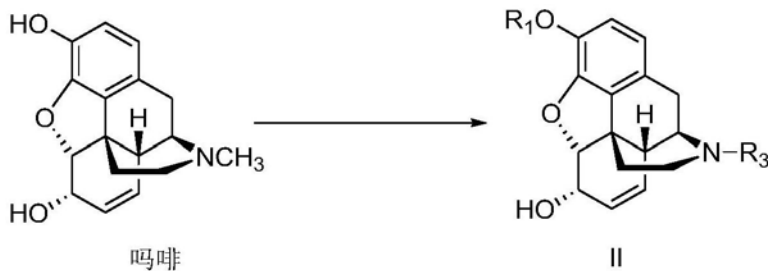
(iv) 式IV化合物经脱保护,得到式I-2化合物



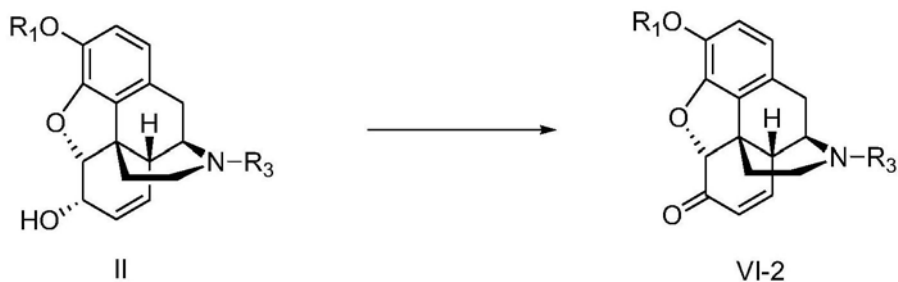
这里,取代基 R_1 、 R_3 、 R_5 、 P_1 、 P_2 、 P_3 的定义如上。

18. 如式I-3所示的6- β -羟基-吗啡的合成方法,该合成方法包括如下步骤:

(1-i) 以吗啡碱或其盐、酸酐 $R_7-C(O)-O-(O)C-R_7$ 或酰氯 $R_7-C(O)-Cl$ 为原料,经酯化反应,得式II化合物;

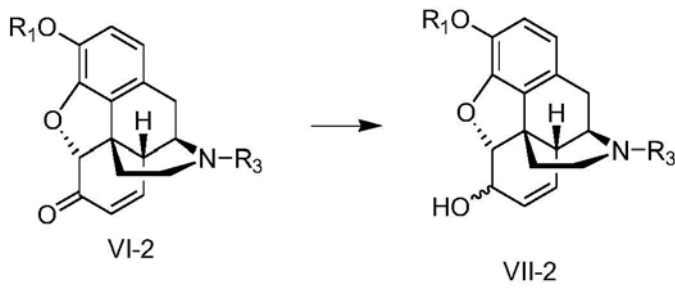


(2-i) 将步骤(1-i)得到的式II化合物氧化为式VI-2化合物;

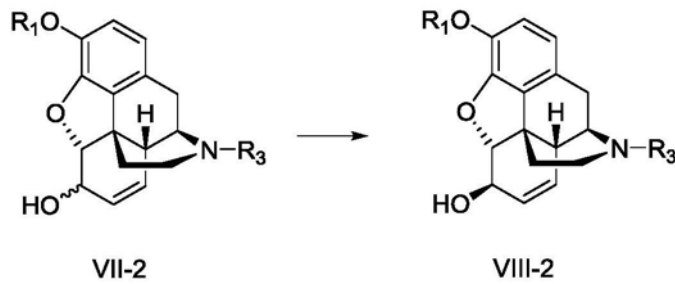


(i) 将步骤(2-i)得到的式VI-2化合物在亲水有机溶剂中,在催化量C1-C4烷酸存在下,

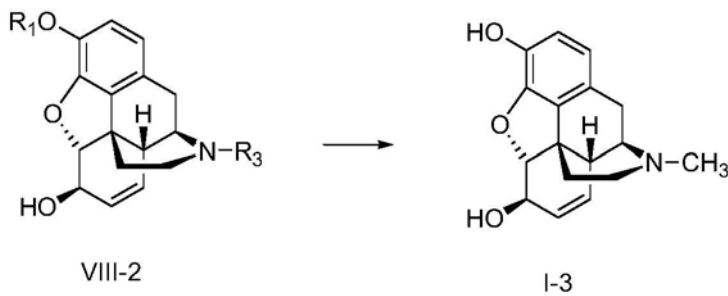
被硼氢化钠还原为式VII-2化合物；所述催化量是指C1-C4烷酸与所述的亲水有机溶剂的体积比为0.2-0.6:100；步骤(i)得到的式VII-2化合物中式VIII-2化合物含量大于50%；



(ii) 将步骤(i)得到的式VII-2化合物分离,得到式VIII-2化合物；



(iii) 式VIII-2化合物经脱保护,从而得到式I-3化合物；



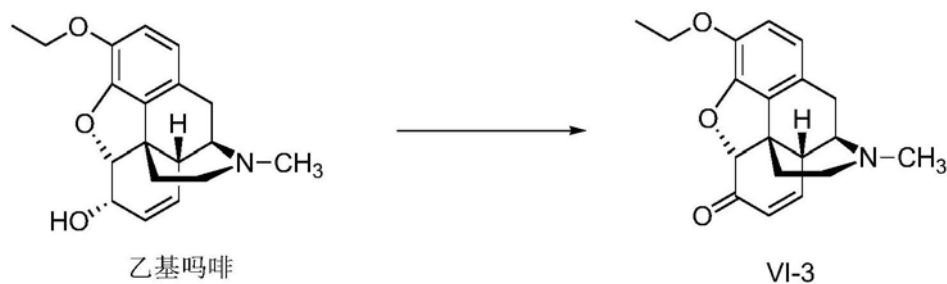
这里,式II、式VI-2、式VII-2和式VIII-2中取代基 R_1 为 $R_7-C(O)-$; R_3 为甲基；其中, R_7 选自氢、未取代的C1-C4烷基和任选取代的苯基,所述任选取代的苯基是指该苯基上的一个或多个氢被下列基团所取代:甲氧基、硝基和卤素；

所述酸酐 $R_7-C(O)-O-(O)C-R_7$ 或酰氯 $R_7-C(O)-Cl$ 中 R_7 定义如上在取代基 R_1 中的定义。

19. 如权利要求18所述的合成方法,其中,式II、式VI-2、式VII-2和式VIII-2中取代基 R_1 为 $R_7-C(O)-$,其中, R_7 为甲基或3,5-二硝基苯基。

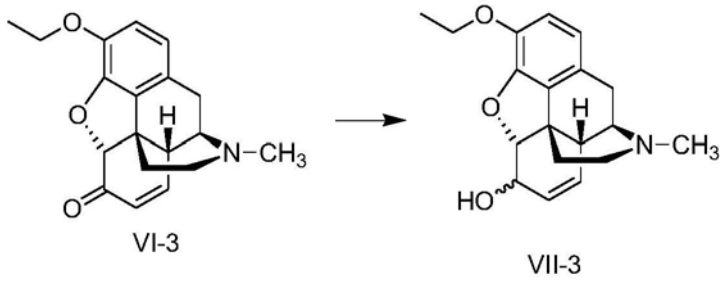
20. 如式I-4所示的6- β -羟基-乙基吗啡的合成方法,该合成方法包括如下步骤：

(2-i) 以乙基吗啡碱或其盐为原料,经氧化,得到式VI-3化合物；

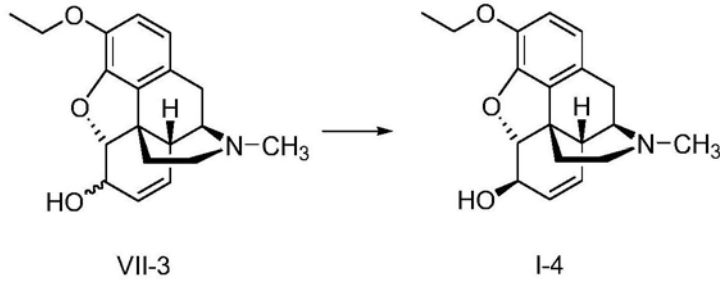


(i) 将步骤(2-i)得到的式VI-3化合物在亲水有机溶剂中,在催化量C1-C4烷酸存在下,被硼氢化钠还原为式VII-3化合物；所述催化量是指C1-C4烷酸与所述的亲水有机溶剂的体

积比为0.2-0.6:100;步骤(i)得到的式VII-3化合物中式I-4化合物含量大于50%;



(ii) 将步骤(i)得到的式VII-3化合物分离,得到式I-4化合物;



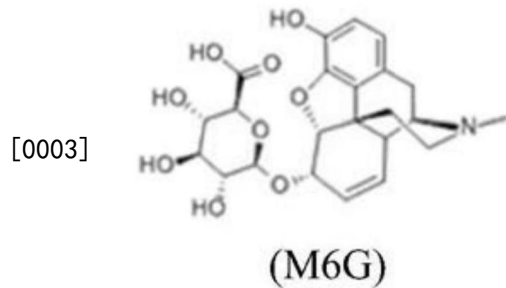
一种6 β -羟基吗啡衍生物的立体选择性合成方法

技术领域

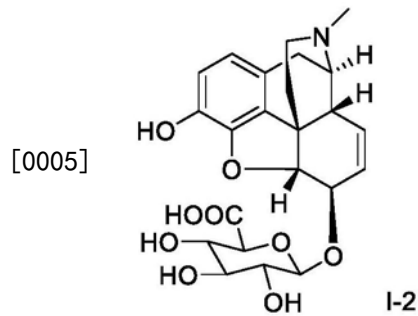
[0001] 本发明属于药物化学技术领域，特别是涉及一种6 β -羟基吗啡衍生物的立体选择性合成方法。

背景技术

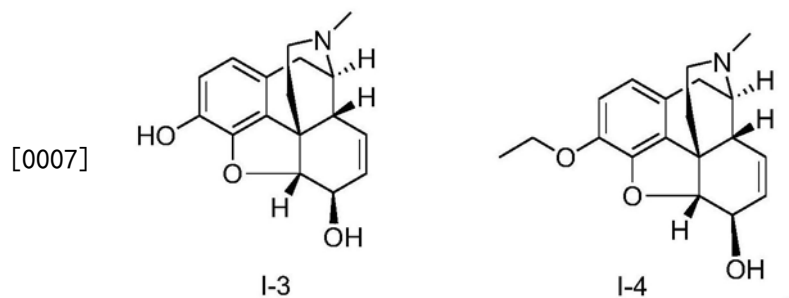
[0002] 吗啡-6-葡萄糖苷酸 (M6G) 是吗啡的主要代谢产物，其作用机制与其他的阿片类药物类似，为中枢神经系统 μ -受体阿片激动剂。与吗啡相比，M6G止痛作用起效较慢但是持续时间更长，而且副作用更轻，尤其是恶心、呕吐和呼吸抑制的发生率更低。另外由于葡萄糖醛酸吗啡不通过肝脏代谢，因此与其他阿片类药物比较，对于肝功能不全患者来说具有明显优势。结构式如下：



[0004] M6G本身较稳定，但在合成M6G的工艺中，进行糖苷化反应时由于构型容易翻转，易生成式 (I-2) 所示化合物杂质，且该杂质在后续的纯化工艺中难以除去，造成M6G产品的质量不高，给人民群众的用药安全造成很大隐患。该结构尚无文献报道。



[0006] 此外，吗啡和乙基吗啡的下列异构体I-3和I-4在相应的产品质量控制中也非常重要：



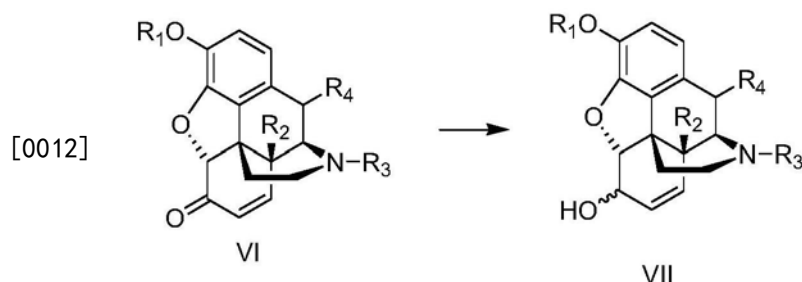
发明内容

[0008] 以下是对本文详细描述的主题的概述。本概述并非是为了限制权利要求的保护范围。

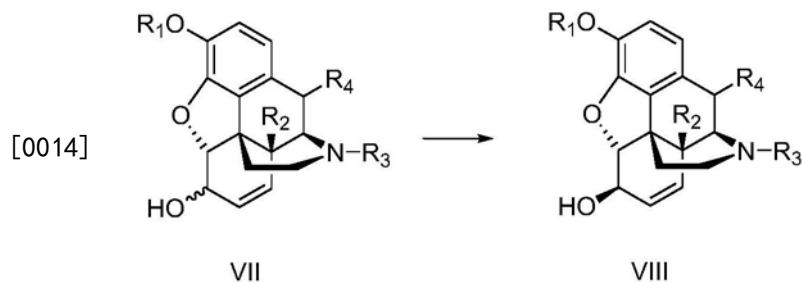
[0009] 本发明的目的在于克服现有技术的缺点,提供一种6 β -羟基吗啡衍生物的立体选择性合成方法,该方法不需要手性催化剂,而且具有操作简单、原料便宜易得、收率高、纯度高的优点。

[0010] 在本发明的实施方案中,本发明提供了一种6 β -羟基吗啡衍生物的立体选择性合成方法,所述6 β -羟基吗啡衍生物如式VIII所示,所述的合成方法包括如下步骤:

[0011] (i) 式VI化合物在亲水有机溶剂中,在催化量C1-C4烷酸存在下,被硼氢化钠还原为式VII化合物;



[0013] (ii) 将步骤(i)得到的式VII化合物分离,得到式VIII化合物;



[0015] 这里,式VI、式VII和VIII中取代基 R_1 为氢、未取代的C1-C4烷基、环丙基甲基、未取代的C2-C4烯基、 $R_9-O-C(O)-$ 、或 $R_7-C(O)-$; R_3 为氢、未取代的C1-C4烷基、环丙基甲基、未取代的C2-C4烯基、 $R_8-C(O)-$ 或 $R_6-O-C(O)-$; 其中, R_9 和 R_6 各自独立地选自未取代的C1-C4烷基; R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、未取代的C1-C4烷基、和任选取代的苯基,所述任选取代的苯基是指该苯基上的一个或多个氢被下列基团所取代:甲氧基、硝基和卤素; R_2 和 R_4 各自独立地为氢或羟基;

[0016] 步骤(i)中所述的亲水有机溶剂选自甲醇、无水乙醇、四氢呋喃中一种或者两种以上的混合溶液;

[0017] 步骤(i)中所述C1-C4烷酸选自甲酸、乙酸、丙酸、和丁酸中一种或多种,优选地,为甲酸、乙酸或丙酸。

[0018] 在上述实施方案中,所述催化量是指C1-C4烷酸与所述的亲水有机溶剂的体积比为0.2-0.6:100,优选地,为0.3-0.5:100。

[0019] 在上述实施方案中,步骤(i)得到的式VII化合物中式VIII化合物含量大于50%,优选地,大于90%。

[0020] 在上述实施方案中,步骤(ii)的分离可以采用色谱法。

[0021] 在本发明的实施方案中,所述未取代的C1-C4烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、

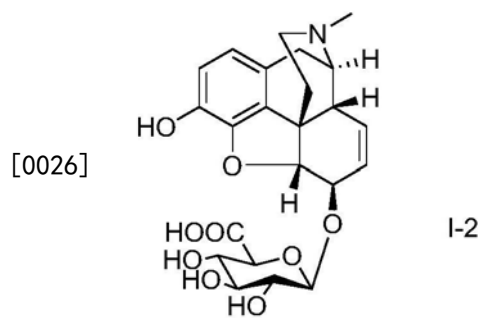
正丁基、异丁基或叔丁基；所述未取代的C2-C4烯基为乙烯基、丙烯基、或烯丙基。

[0022] 在一些实施方案中，式VI、式VII和VIII中取代基 R_1 为 $R_9-O-C(O)-$ 或 $R_7-C(O)-$ ； R_3 为 $R_6-O-C(O)-$ 或 $R_8-C(O)-$ ；其中， R_9 和 R_6 各自独立地选自未取代的C1-C4烷基； R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、甲基、异丙基、和2,4-二硝基苯基； R_2 和 R_4 各自独立地为氢或羟基。

[0023] 在一些实施方案中，式VI、式VII和VIII中取代基 R_1 为甲基、乙基、环丙基甲基、烯丙基、乙酰基、异丁酰基、2,4-二硝基苯甲酰基或 $R_9-O-C(O)-$ ； R_3 为甲基、环丙基甲基、烯丙基、乙酰基、2,4-二硝基苯甲酰基或 $R_6-O-C(O)-$ ；其中， R_9 和 R_6 各自独立地选自未取代的C1-C4烷基； R_2 和 R_4 各自独立地为氢或羟基。

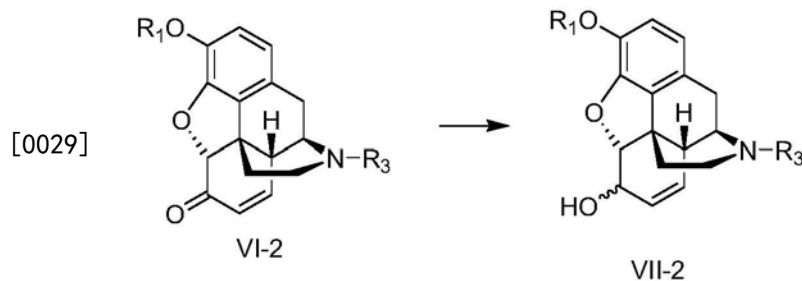
[0024] 在一种实施方案中，式VI、式VII和VIII中取代基 R_1 为 $R_9-O-C(O)-$ ； R_3 为 $R_6-O-C(O)-$ ；其中， R_9 和 R_6 各自独立地选自未取代的C1-C4烷基； R_2 和 R_4 各自独立地为氢。

[0025] 在一种优选实施方案中，本发明提供了如式I-2所示的吗啡-6- β -O- β -D-葡萄糖苷酸的合成方法，

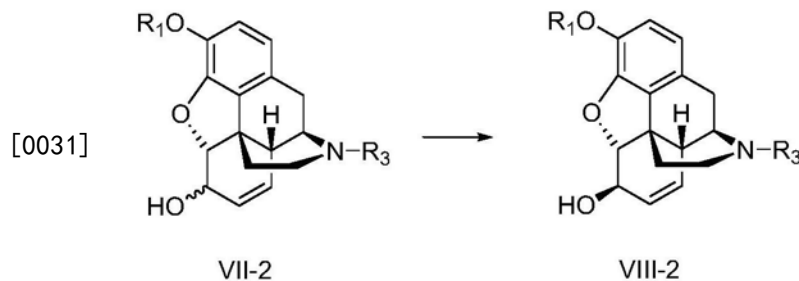


[0027] 所述的合成方法包括如下步骤：

[0028] (i) 式VI-2化合物在亲水有机溶剂中，在催化量C1-C4烷酸存在下，被硼氢化钠还原为式VII-2化合物；



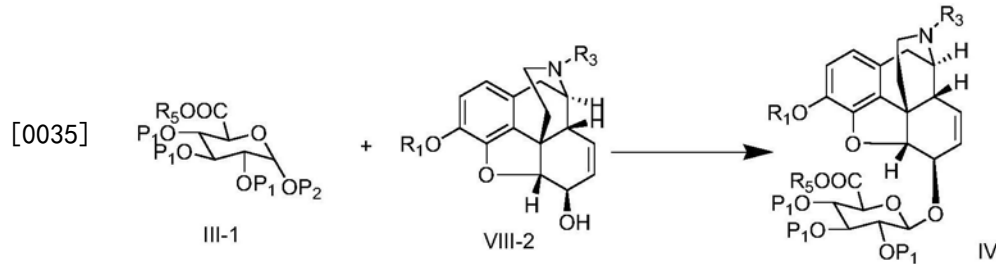
[0030] (ii) 将步骤(i)得到的式VII-2化合物分离，得到式VIII-2化合物；



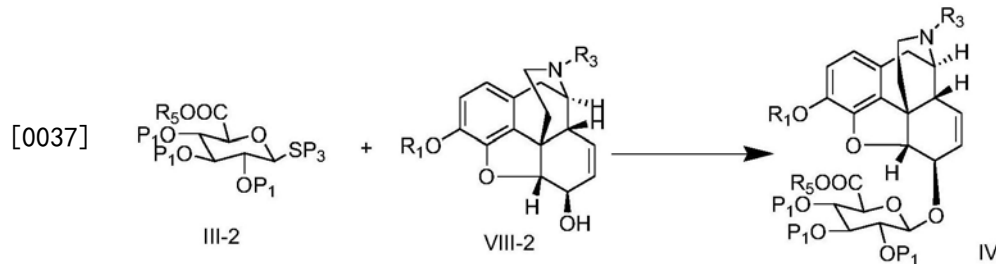
[0032] 这里，式VI-2、式VII-2和VIII-2中取代基 R_1 为 $R_7-C(O)-$ ； R_3 为甲基；其中， R_7 选自氢、未取代的C1-C4烷基、和任选取代的苯基，所述任选取代的苯基是指该苯基上的一个或多个氢被下列基团所取代：甲氧基、硝基和卤素；优选地， R_7 为甲基或异丙基。

[0033] 在上述实施方案中,本发明提供的如式I-2所示的吗啡-6-β-O-β-D-葡萄糖苷酸的合成方法,该合成方法可进一步地包括如下步骤:

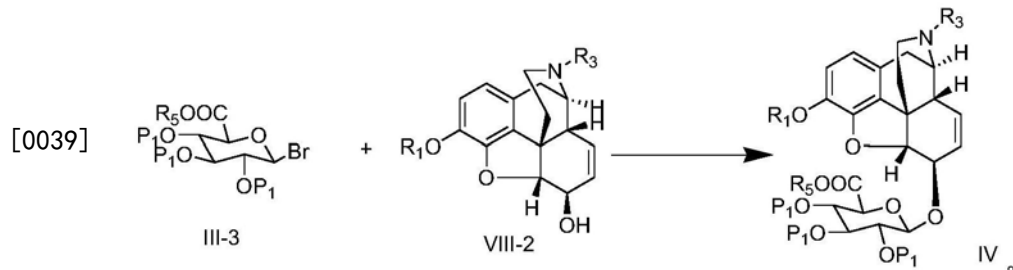
[0034] (iii) 式VIII-2化合物与式III-1反应,从而得到式IV化合物:



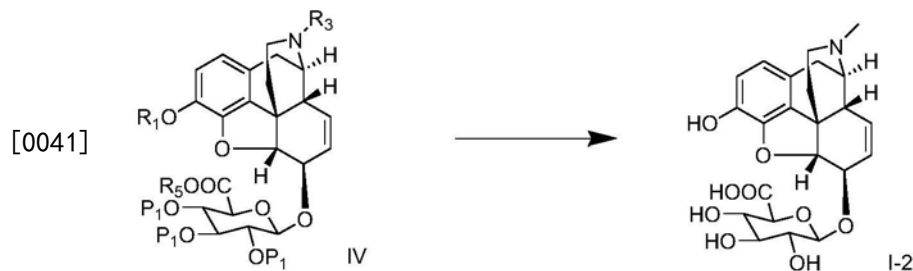
[0036] 或者,式VIII-2化合物与式III-2反应,从而得到式IV化合物:



[0038] 或者,式VIII-3化合物与式III-2反应,从而得到式IV化合物:



[0040] (iv) 式IV化合物经脱保护,得到式I-2化合物



[0042] 其中,式III-1、式III-2、式III-3和式IV中取代基R₅为C1-C6烷基、或苄基,优选地选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基或苄基;更优选地为甲基、乙基;

[0043] 式III-1、式III-2、式III-3和式IV中取代基P₁为C2-C6的烷酰基或苯甲酰基,优选地选自乙酰基、丙酰基、异丙酰基、丁酰基、异丁酰基、特戊酰基或苯甲酰基,更优选地为乙酰基、或异丁酰基;

[0044] 式III-1中取代基P₂为C2-C6的烷酰基、R₁₀-C(O)-、R₁₀-S(O)₂-、或R₁₀-C(O)-C(O)-, R₁₀为C1-C4烷氧基、一个或多个卤素取代的C1-C4烷基、苯基、或取代苯基,这里,所述取代苯基是指苯环上的一个或多个氢被C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或C1-C4烷酰氧基所取代;优选地,P₂选自乙酰基,丙酰基,异丙酰基,丁酰基,异丁酰基,特戊酰基,CF₃C(O)-,CF₃S(O)₂-、对

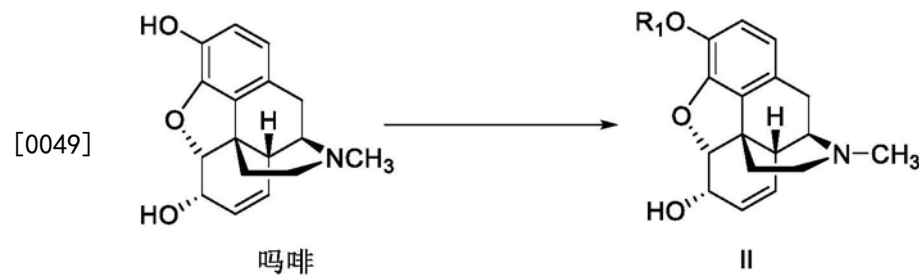
甲苯磺酰基, $\text{CH}_2\text{ClC}(O)-$, $\text{CHCl}_2\text{C}(O)-$, $\text{CCl}_3\text{C}(O)-$, $\text{CH}_3\text{OC}(O)\text{C}(O)-$, $\text{CH}_3\text{OC}(O)-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(O)-$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OC}(O)\text{C}(O)-$, 苯甲酰基, 间乙酰氧基苯甲酰基, 更优选地为乙酰基、或异丁酰基、 $\text{CF}_3\text{CO}-$ 、 CF_3SO_2- ;

[0045] 式III-1中取代基P3为C1-C6的烷基、苯基取代的C1-C6的烷基、或芳基(例如苯基);

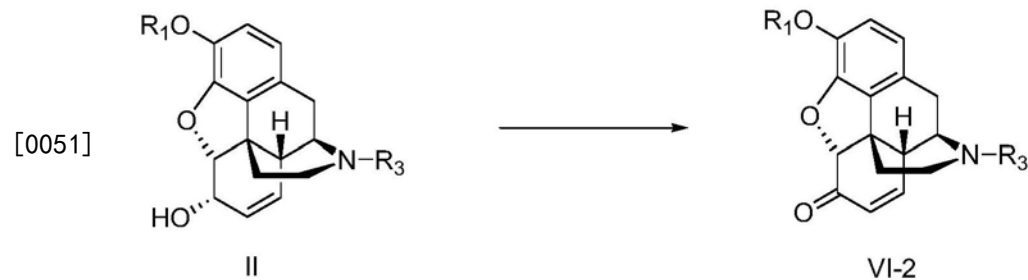
[0046] 式IV和VIII-2中取代基 R_1 为 $\text{R}_7-\text{C}(O)-$; R_3 为甲基; 其中, R_7 选自氢、未取代的C1-C4烷基、和任选取代的苯基, 所述任选取代的苯基是指该苯基上的一个或多个氢被下列基团所取代: 甲氧基、硝基和卤素; 优选地, R_7 为甲基、异丙基、或3,5-二硝基苯基。

[0047] 在上述实施方案中, 本发明提供的如式I-2所示的吗啡-6- β -O- β -D-葡萄糖苷酸的合成方法, 该合成方法可进一步地包括如下步骤:

[0048] (1-i) 以吗啡碱或其盐(如硫酸吗啡)、酸酐 $\text{R}_7-\text{C}(O)-\text{O}-\text{C}-\text{R}_7$ 或酰氯 $\text{R}_7-\text{C}(O)-\text{Cl}$ 为原料, 经酯化反应, 得式II化合物;



[0050] (2-i) 将步骤(1-i)得到的式II化合物氧化为式VI-2化合物;

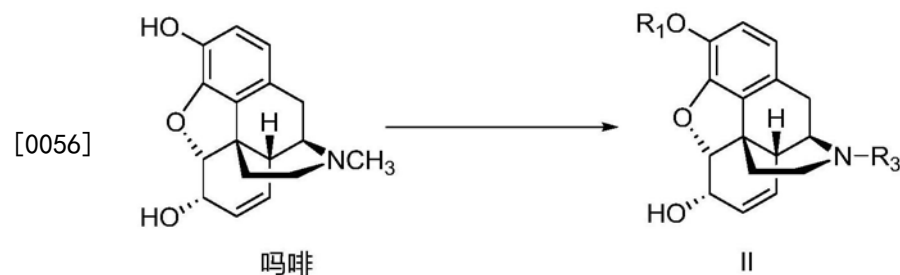


[0052] 这里, 式II和式VI-2中取代基 R_1 为 $\text{R}_7-\text{C}(O)-$; R_3 为甲基; 其中, R_7 选自氢、未取代的C1-C4烷基、和任选取代的苯基, 所述任选取代的苯基是指该苯基上的一个或多个氢被下列基团所取代: 甲氧基、硝基和卤素; 优选地, R_7 为甲基、异丙基、或3,5-二硝基苯基;

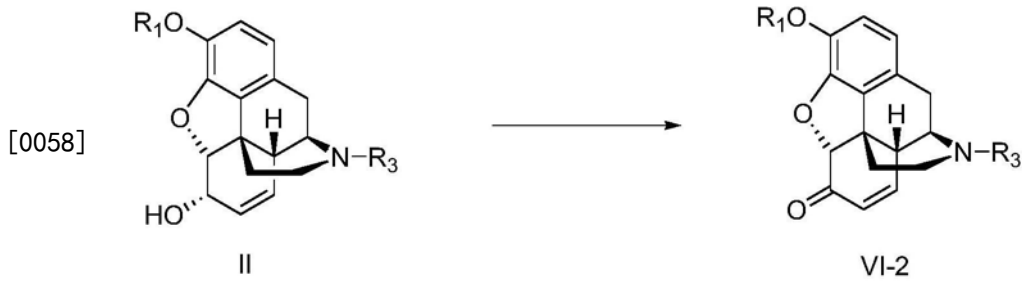
[0053] 所述酸酐 $\text{R}_7-\text{C}(O)-\text{O}-\text{C}-\text{R}_7$ 或酰氯 $\text{R}_7-\text{C}(O)-\text{Cl}$ 中 R_7 定义如上。

[0054] 在一种特别优选的实施方案中, 本发明提供了如式I-2所示的吗啡-6- β -O- β -D-葡萄糖苷酸的合成方法, 该合成方法包括如下步骤:

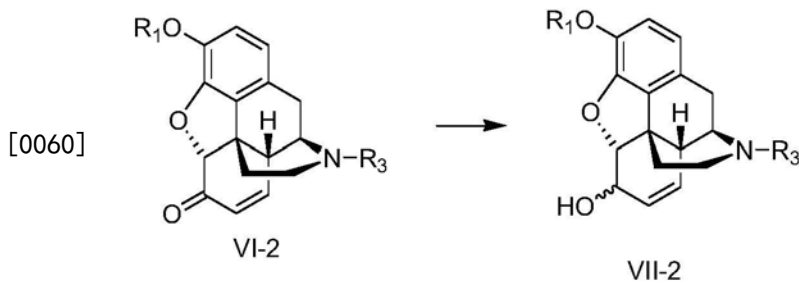
[0055] (1-i) 以吗啡碱或其盐(如硫酸吗啡)、酸酐 $\text{R}_7-\text{C}(O)-\text{O}-\text{C}-\text{R}_7$ 或酰氯 $\text{R}_7-\text{C}(O)-\text{Cl}$ 为原料, 经酯化反应, 得式II化合物;



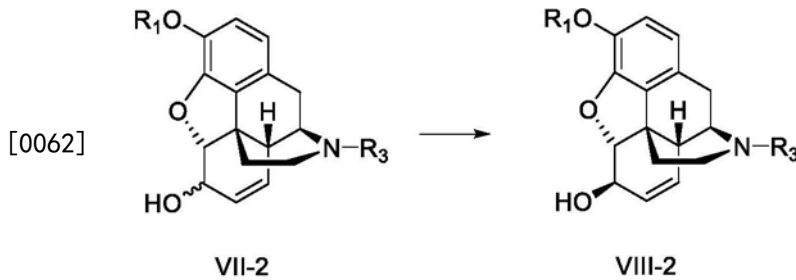
[0057] (2-i) 将步骤(1-i)得到的式II化合物氧化为式VI-2化合物;



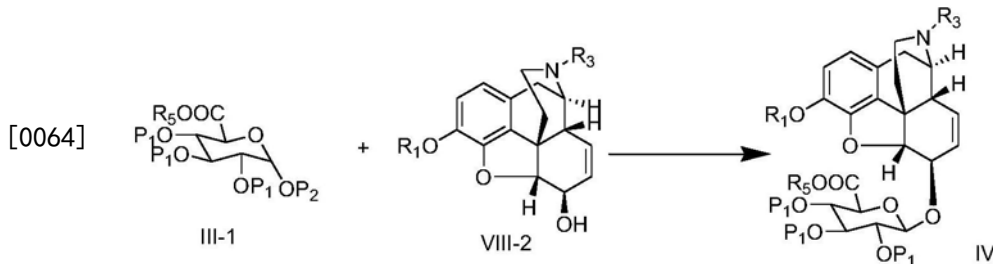
[0059] (i) 将步骤(i-2)得到的式VI-2化合物在亲水有机溶剂中,在催化量C1-C4烷酸存在下,被硼氢化钠还原为式VII-2化合物;



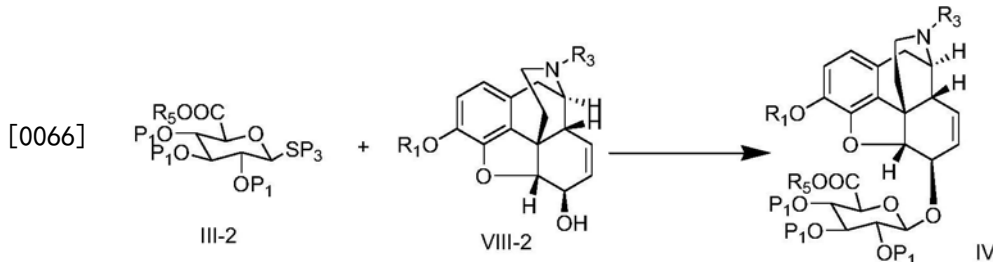
[0061] (ii) 将步骤(i)得到的式VII-2化合物分离,得到式VIII-2化合物;



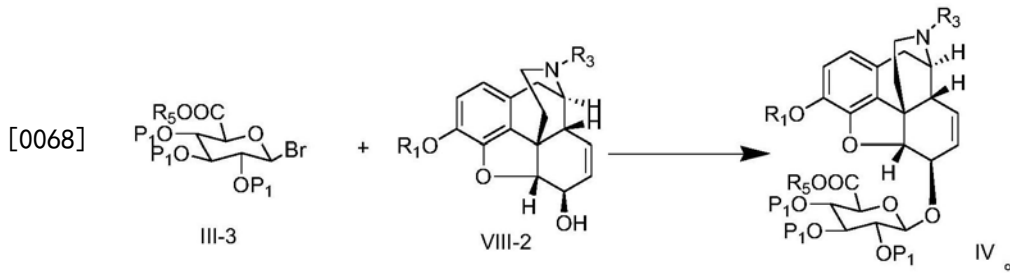
[0063] (iii) 式VIII-2化合物与式III-1反应,从而得到式IV化合物:



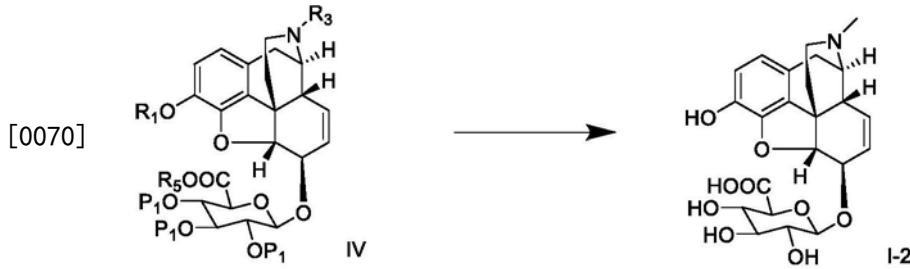
[0065] 或者,式VIII-2化合物与式III-2反应,从而得到式IV化合物:



[0067] 或者,式VIII-3化合物与式III-2反应,从而得到式IV化合物:



[0069] (iv) 式IV化合物经脱保护,得到式I-2化合物

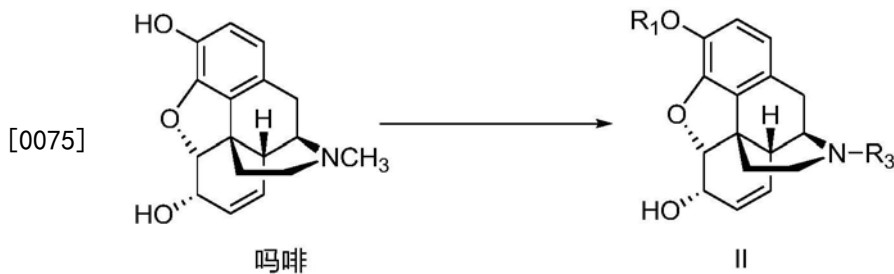


[0071] 这里,取代基 R_1 、 R_3 、 R_5 、 P_1 、 P_2 、 P_3 的定义如上。

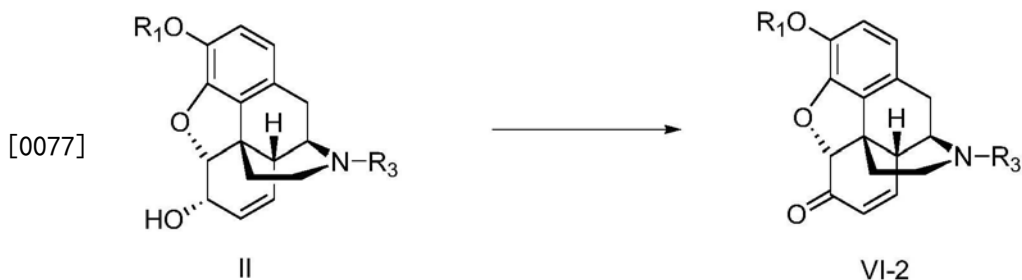
[0072] 在本发明的实施方案中,本发明提供了如式I-2所示的吗啡-6- β -O- β -D-葡萄糖苷酸,该化合物可以用作M6G质量研究对照品。

[0073] 在一种特别优选的实施方案中,本发明提供了如式I-3所示的6- β -羟基-吗啡的合成方法,该合成方法包括如下步骤:

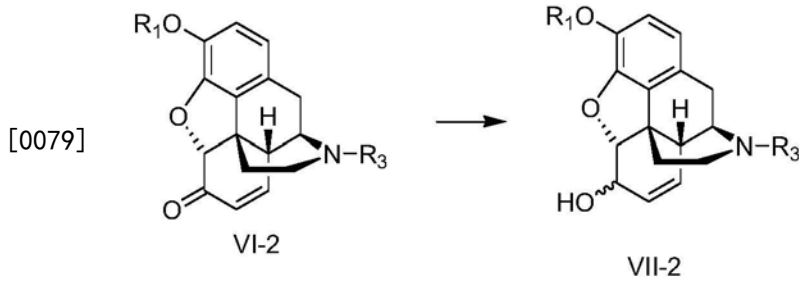
[0074] (1-i) 以吗啡碱或其盐(如硫酸吗啡)、酸酐 $R_7-C(O)-O-(O)C-R_7$ 或酰氯 $R_7-C(O)-Cl$ 为原料,经酯化反应,得式II化合物;



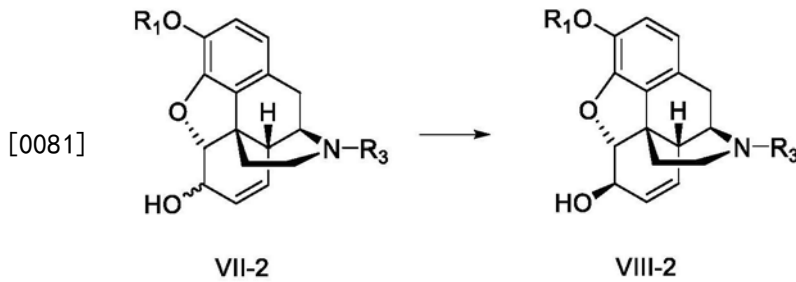
[0076] (2-i) 将步骤(1-i)得到的式II化合物氧化为式VI-2化合物;



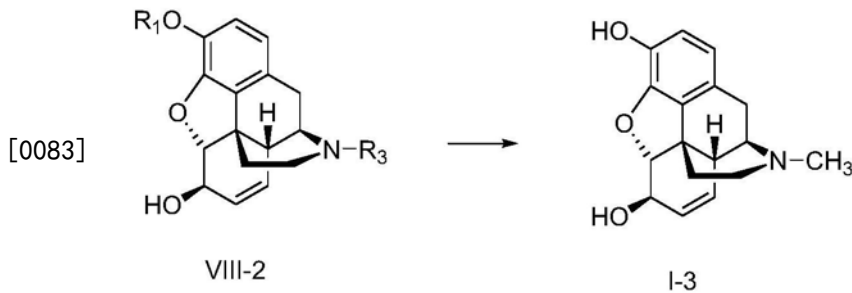
[0078] (i) 将步骤(i-2)得到的式VI-2化合物在亲水有机溶剂中,在催化量C1-C4烷酸存在下,被硼氢化钠还原为式VII-2化合物;



[0080] (ii) 将步骤 (i) 得到的式VII-2化合物分离,得到式VIII-2化合物;



[0082] (iii) 式VIII-2化合物经脱保护,从而得到式I-3化合物:

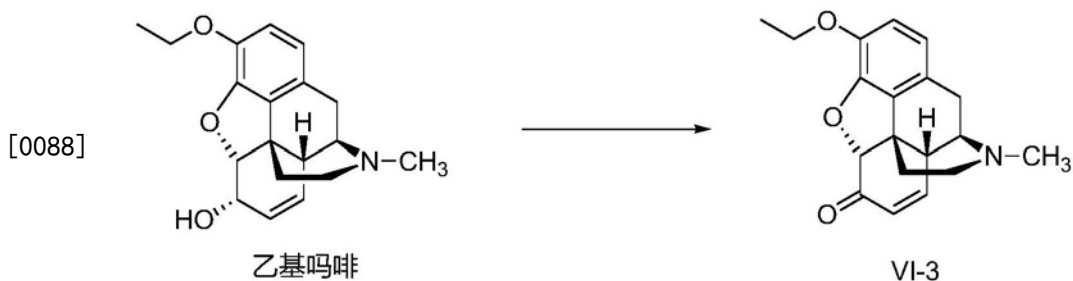


[0084] 这里,式II、式VI-2、式VII-2和式VIII-2中取代基 R_1 为 $R_7-C(O)-$; R_3 为甲基;其中, R_7 选自氢、未取代的C1-C4烷基、和任选取代的苯基,所述任选取代的苯基是指该苯基上的一个或多个氢被下列基团所取代:甲氧基、硝基和卤素;优选地, R_7 为甲基、异丙基、或3,5-二硝基苯基;

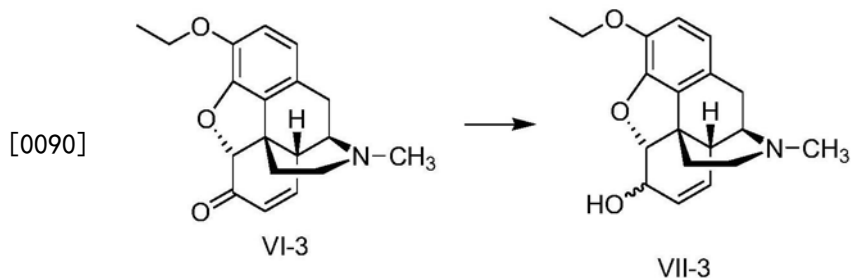
[0085] 所述酸酐 $R_7-C(O)-O-(O)C-R_7$ 或酰氯 $R_7-C(O)-Cl$ 中 R_7 定义如上取代基 R_1 的定义如上。

[0086] 在一种特别优选的实施方案中,本发明提供了如式I-4所示的6- β -羟基-乙基吗啡的合成方法,该合成方法包括如下步骤:

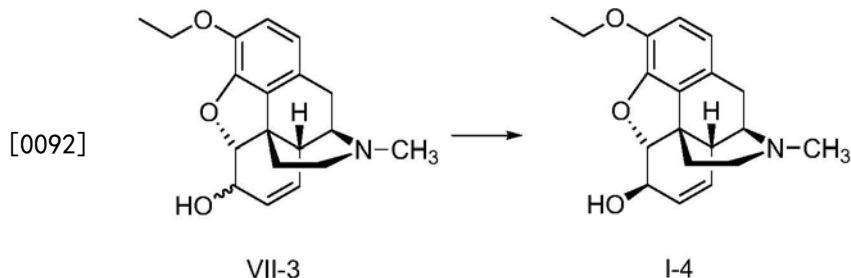
[0087] (2-i) 以乙基吗啡碱或其盐为原料,经氧化,得到式VI-3化合物;



[0089] (i) 将步骤 (i-2) 得到的式VI-3化合物在亲水有机溶剂中,在催化量C1-C4烷酸存在下,被硼氢化钠还原为式VII-3化合物;



[0091] (ii) 将步骤 (i) 得到的式VII-3化合物分离,得到式I-4化合物;



[0093] 在上述的步骤(2-i)、(i)和(ii)的反应和操作条件与本申请上述实施方案的条件可以相同。

[0094] 在本发明的实施方案中,立体选择性氧化步骤中催化量C1-C4烷酸的加入量是控制制备6 β -羟基吗啡衍生物的关键步骤,C1-C4烷酸加入量过少,很难反应完全,C1-C4烷酸加入过多,无法实现立体选择性,并致使最终产物式(I-2)所示化合物纯品不纯,且收率很低。本发明最终得到高纯度的式(I-2)所示化合物,HPLC纯度可达到98%以上。

[0095] 本发明具有以下优点:本发明以吗啡为原料,经酯化、氧化、还原、拆分、糖苷化、水解、等近十步反应和操作得到式(I-2)所示化合物,合成高纯度的式(I-2)所示化合物可作为M6G原料药和制剂检测分析中的杂质标准品,从而提升M6G原料药和制剂检测分析对杂质的准确定位性和定性,有利于加强对该杂质的控制,进而提升M6G原料药和制剂质量,本发明提供的方法原料便宜易得,操作简单,HPLC纯度 $\geq 98\%$ 。所合成的式(I-2)所示化合物经过了熔点、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、MS等方法的确认。

[0096] 本发明的其它特征和优点将在随后的说明书中阐述,并且,部分地从说明书中变得显而易见,或者通过实施本发明而了解。本发明的目的和其他优点可通过在说明书、权利要求书以及附图中所特别指出的结构来实现和获得。

附图说明

[0097] 附图用来提供对本发明技术方案的进一步理解,并且构成说明书的一部分,与本申请的实施例一起用于解释本发明的技术方案,并不构成对本发明技术方案的限制。

[0098] 图1表示的是实施例1的吗啡-6- β -O- β -D-葡萄糖苷酸(式(I-2)所示化合物)的 $^1\text{H-NMR}$ 图谱;

[0099] 图2表示的是实施例1的吗啡-6- α -O- β -D-葡萄糖苷酸(M6G)的 $^1\text{H-NMR}$ 图谱。

[0100] 图3表示的是实施例1的吗啡-6- β -O- β -D-葡萄糖苷酸(式(I-2)所示化合物)的 $^{13}\text{C-NMR}$ 图谱;

[0101] 图4表示的是实施例1的吗啡-6- β -O- β -D-葡萄糖苷酸(式(I-2)所示化合物)的MS图谱;

[0102] 图5表示的是实施例1的吗啡-6- β -O- β -D-葡萄糖苷酸(式(I-2)所示化合物)的HPLC图谱;

[0103] 图6表示的是实施例1的吗啡-6- α -O- β -D-葡萄糖苷酸(M6G)的HPLC图谱。

具体实施方式

[0104] 为使本申请的目的、技术方案和优点更加清楚明白,下文中将对本发明的实施例进行详细说明。需要说明的是,在不冲突的情况下,本申请中的实施例及实施例中的特征可以相互任意组合。

[0105] 仪器:低压制备色谱仪(Teledyne ISCO)、Bruker Fourier 500核磁共振波谱仪、傅立叶变换回旋共振质谱仪(Bruker APEX IV)、XPR-400P显微熔点仪、waters2695型高效液相色谱仪(HPLC)

[0106] 色谱柱为Agilent ZORBAX Eclipse XDB-phenyl

[0107] 流动相为A:10mg磷酸二氢钾,磷酸调pH3.0;流动相B:乙腈相

[0108] 柱温:35°C

[0109] 波长:210nm

[0110] 采用梯度洗脱,梯度为

时间(min)	流动相A(%)	流动相B(%)
0	90	10
35	15	85
60	15	85

[0112] 实施例1

[0113] 吗啡-6- β -O- β -D-葡萄糖苷酸

[0114] S1:向配有温度计的1L三口瓶中加入33.4g(0.05mol)硫酸吗啡、4g(0.1mol)氢氧化钠和350mL乙腈和100ml水,降温至10°C反应,滴加10.8g(0.05mol)3,5-二硝基苯甲酰氯。滴加完毕,缓慢恢复至室温,反应5小时。反应完毕后,将反应液倒入500ml乙酸乙酯中,分液,水层用200ml乙酸乙酯萃取2次,合并乙酸乙酯层,用5%碳酸氢钠水溶液洗涤至中性,饱和氯化钠洗涤一次,乙酸乙酯用无水硫酸镁干燥过夜,过滤,45°C减压浓缩,残留物用乙醇重结晶,得20.4g白色固体,即式II化合物(R_1 为3,5-二硝基苯甲酰基, R_3 为甲基),收率:85%, $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO):

[0115] $\delta=1.67\sim 1.93$ (m,2H),2.03(s,1H),2.26(s,3H),2.31~3.13(m,4H),4.61~4.63(m,1H),5.59~5.65(m,1H),6.15(s,1H),6.58~6.68(d,1H),6.79~6.84(d,1H),9.12~9.17(d,3H)。

[0116] S2:在1L三口瓶中加入丙酮500ml、S1制得的式II化合物(R_1 为3,5-二硝基苯甲酰基,和 R_3 为甲基),搅拌使其溶解,降温至0°C,滴加Jones试剂57.4ml,滴加过程控制反应温度10°C以下,反应完毕,滴加异丙醇18ml以中和未反应的Jones试剂,搅拌30min后,将反应液倒入500ml水中,用800ml二氯甲烷萃取,分液,水层再用500ml二氯甲烷萃取,合并有机相,用饱和碳酸氢钠水溶液300ml、饱和氯化钠水溶液300ml洗涤,无水硫酸镁干燥过夜,过滤,减压浓缩,残留物用无水乙醇打浆,过滤,固体45°C减压干燥,得白色固体18.6g,即式VI-2化合物(R_1 为3,5-二硝基苯甲酰基, R_3 为甲基),收率92%。

[0117] S3:向1L三口瓶中加入上一步制备的式VI-2化合物(R_1 为3,5-二硝基苯甲酰基, R_3 为甲基),无水甲醇560ml,冰乙酸1.7ml,室温条件下分批加入硼氢化钠8.6g,室温反应至完毕,将反应液倒入500ml水中,分别用二氯甲烷500ml萃取两次,合并有机相,用300ml饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸镁干燥过夜,过滤,减压浓缩至干,得15.9g式VII-2(R_1 为3,5-二硝基苯甲酰基, R_3 为甲基),收率85.3%,直接用于下一步的拆分。

[0118] S4:将S3制备的式VII-2(R_1 为3,5-二硝基苯甲酰基, R_3 为甲基)用50ml二氯甲烷溶解,加入48g硅胶(200~300目)拌样,搅拌混合材悬浮液,减压浓缩至干,用低压制备色谱仪分离纯化,0~15min:甲醇:二氯甲烷(0%~100%)逐步变为甲醇:二氯甲烷(5%~95%),15min后维持该比例不变。式VIII-2(R_1 为3,5-二硝基苯甲酰基, R_3 为甲基)分离完毕后,取第二个峰的溶液减压浓缩至干,得13.7g式VIII-2(R_1 为3,5-二硝基苯甲酰基, R_3 为甲基),收率86.2%。

[0119] S5:将S4制备的VIII-2(R_1 为3,5-二硝基苯甲酰基, R_3 为甲基)和三乙酰溴代-D-葡萄糖醛酸甲酯(苏州鸿洋医药科技有限公司生产)8.7g加入到150mL甲苯中,加入17g碳酸银,130~140℃反应2h,反应完毕,过滤,滤液倒入100mL水中,分别用100mL二氯甲烷萃取三次,合并二氯甲烷层,饱和氯化钠5L洗涤,无水硫酸镁干燥过夜,过滤,滤液浓缩,无水乙醇重结晶,得白色固体18.5g(式IV所示化合物,P1为乙酰基, R_1 为3,5-二硝基苯甲酰基, R_3 为甲基, R_5 为甲基),收率86.7%,HPLC纯度为98.75%。

[0120] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.54~1.62 (m, 2H), 2.02~2.15 (m, 1H), 2.19 (s, 9H), 2.26 (s, 3H), 2.88~3.04 (m, 3H), 3.28~3.31 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 4.17~4.19 (d, 1H), 4.89~4.97 (m, 2H), 5.53~5.58 (m, 2H), 5.93~6.18 (m, 4H), 6.57~6.60 (d, 1H), 6.66~6.68 (d, 1H), 9.19~9.21 (d, 3H)。

[0121] S6:将S5制备的式IV所示化合物(P1为乙酰基, R_1 为3,5-二硝基苯甲酰基, R_3 为甲基, R_5 为甲基)用157ml甲醇和27mL水溶解,-25℃加入一水合氢氧化锂4.9g,反应完毕,用乙酸调pH至4~5,减压浓缩至干,加入甲醇重结晶,洗去中和产生的锂盐,25~35℃减压干燥,得白色固体吗啡-6- β -O- β -D-葡萄糖苷酸8.9g,收率83.2%,熔点:253~255℃,HPLC纯度98.04%。

[0122] 吗啡-6- β -O- β -D-葡萄糖苷酸: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 4.18-4.20 (d, 1H, 6-H)

[0123] 吗啡-6- α -O- β -D-葡萄糖苷酸(参考CN201710257413.1实施例11制备): $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 5.10-5.11 (d, 1H, 6-H)

[0124] 吗啡-6- β -O- β -D-葡萄糖苷酸: $^{13}\text{C-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 173.80, 146.11, 138.82, 130.88, 129.57, 127.63, 123.27, 118.90, 116.68, 99.83, 90.17, 74.23, 73.13, 72.39, 72.34, 71.77, 58.54, 45.74, 42.38, 41.17, 33.30, 20.96。

[0125] MS: 460.2 [M-H]⁺

[0126] 实施例2 6- β -羟基吗啡的制备

[0127] S1:向配有温度计的1L三口瓶中加入33.4g (0.05mol) 硫酸吗啡、4g (0.1mol) 氢氧化钠和350mL乙腈和100ml水,降温至10℃反应,滴加5.3g (0.05mol) 异丁酰氯。滴加完毕,缓慢恢复至室温,反应5小时。反应完毕后,将反应液倒入500ml乙酸乙酯中,分液,水层用200ml乙酸乙酯萃取2次,合并乙酸乙酯层,用5%碳酸氢钠水溶液洗涤至中性,饱和氯化钠洗涤一次,乙酸乙酯用无水硫酸镁干燥过夜,过滤,45℃减压浓缩,残留物用乙醇重结晶,得

16.4g白色固体,即式II化合物(R_1 为异丁酰基, R_3 为甲基),收率:92.3%。

[0128] S2:在1L三口瓶中加入丙酮500ml、S1制得的式II化合物(R_1 为异丁酰基, R_3 为甲基),搅拌使其溶解,降温至0℃,滴加Jones试剂57.4ml,滴加过程控制反应温度10℃以下,反应完毕,滴加乙醇18ml以中和未反应的Jones试剂,搅拌30min后,将反应液倒入500ml水中,用800ml二氯甲烷萃取,分液,水层再用500ml二氯甲烷萃取,合并有机相,用饱和碳酸氢钠水溶液300ml、饱和氯化钠水溶液300ml洗涤,无水硫酸镁干燥过夜,过滤,减压浓缩,残留物用无水乙醇打浆,过滤,固体45℃减压干燥,得白色固体14.1g,即式VI-2化合物(R_1 为异丁酰基, R_3 为甲基),收率87%。

[0129] S3:向1L三口瓶中加入上一步制备的式VI-2化合物(R_1 为异丁酰基, R_3 为甲基),无水甲醇560ml,甲酸1.5ml,室温条件下分批加入硼氢化钠8.6g,室温反应至完毕,将反应液倒入500ml水中,分别用二氯甲烷500ml萃取两次,合并有机相,用300ml饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸镁干燥过夜,过滤,减压浓缩至干,得12.2g式VII-2(R_1 为异丁酰基, R_3 为甲基),收率86%,直接用于下一步的拆分。

[0130] S4:将S3制备的式VII-2(R_1 为异丁酰基, R_3 为甲基)用50ml二氯甲烷溶解,加入48g硅胶(200~300目)拌样,搅拌混合材悬浮液,减压浓缩至干,用低压制备色谱仪分离纯化,0~15min:甲醇:二氯甲烷(0%~100%)逐步变为甲醇:二氯甲烷(5%~95%),15min后维持该比例不变。式VIII-2(R_1 为3,5-二硝基苯甲酰基, R_3 为甲基)分离完毕后,取第二个峰的溶液减压浓缩至干,得10.4g式VIII-2(R_1 为异丁酰基, R_3 为甲基),收率85%。

[0131] S5:将S4制备的式VIII-2(R_1 为异丁酰基, R_3 为甲基)用150ml甲醇和15ml水搅拌制为悬浮液,降温至0℃,分批加入一水合氢氧化锂1.5g,保持在10℃左右搅拌反应至完毕,过滤,并水洗至干,60℃减压干燥,得6-β-羟基吗啡6.5g,收率:78.9%

[0132] 6-β-羟基吗啡: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6):4.58-4.65(m, 1H, 6-H) 6.32(s, 1H, 6-OH)

[0133] 吗啡: $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6):4.32-4.41(m, 1H, 6-H) 6.27(s, 1H, 6-OH)

[0134] 虽然本申请所揭露的实施方式如上,但所述的内容仅为便于理解本申请而采用的实施方式,并非用以限定本申请。任何本申请所属领域内的技术人员,在不脱离本申请所揭露的精神和范围的前提下,可以在实施的形式及细节上进行任何的修改与变化,但本申请的专利保护范围,仍须以所附的权利要求书所界定的范围为准。

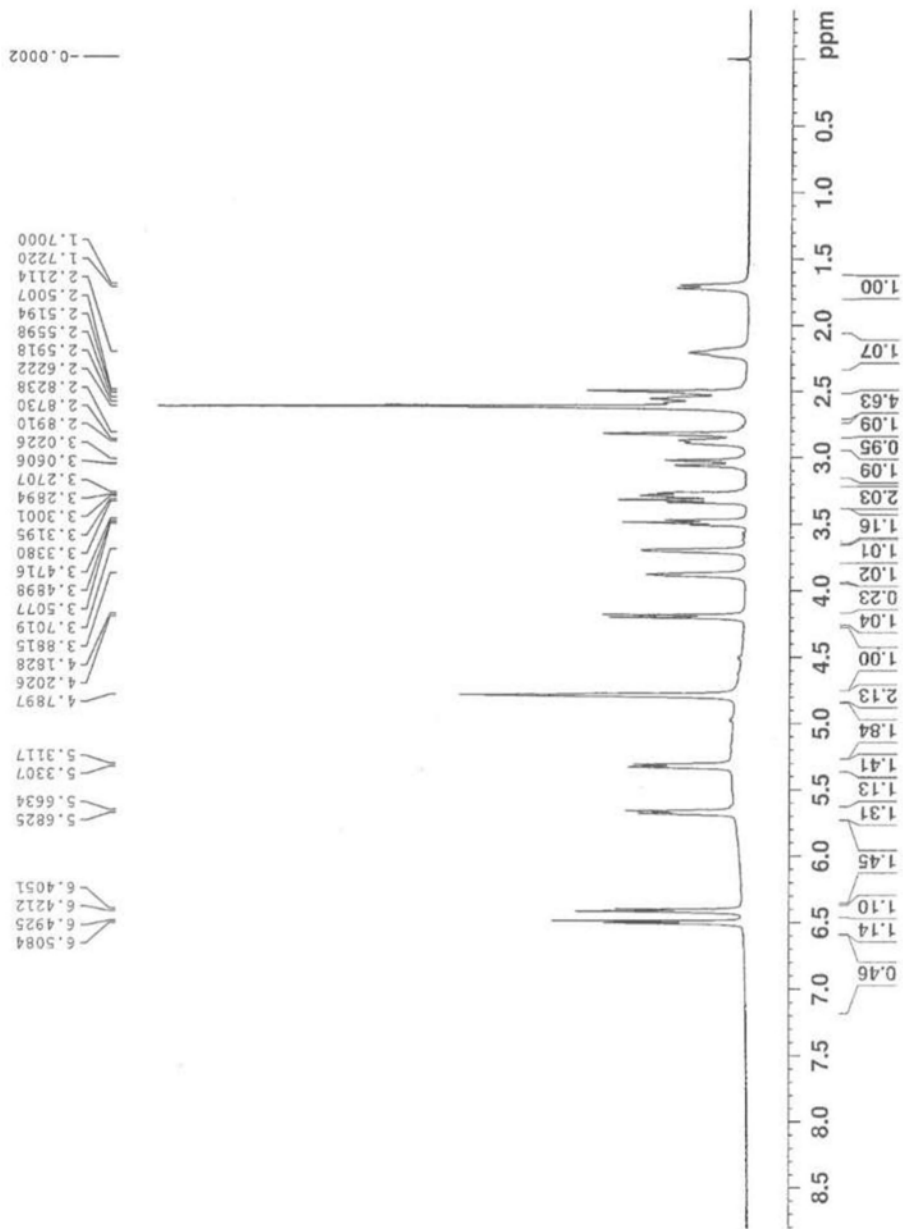


图1

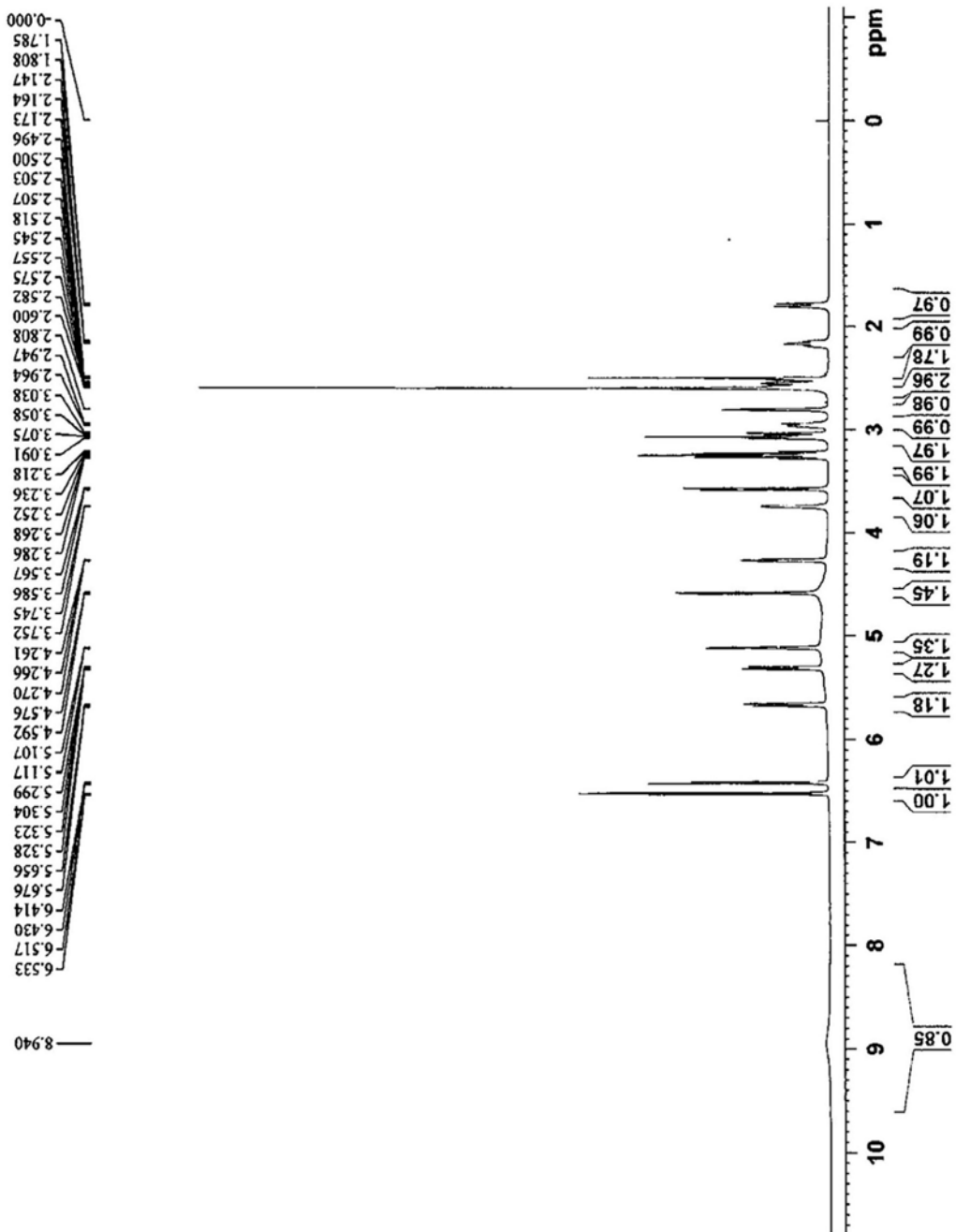


图2

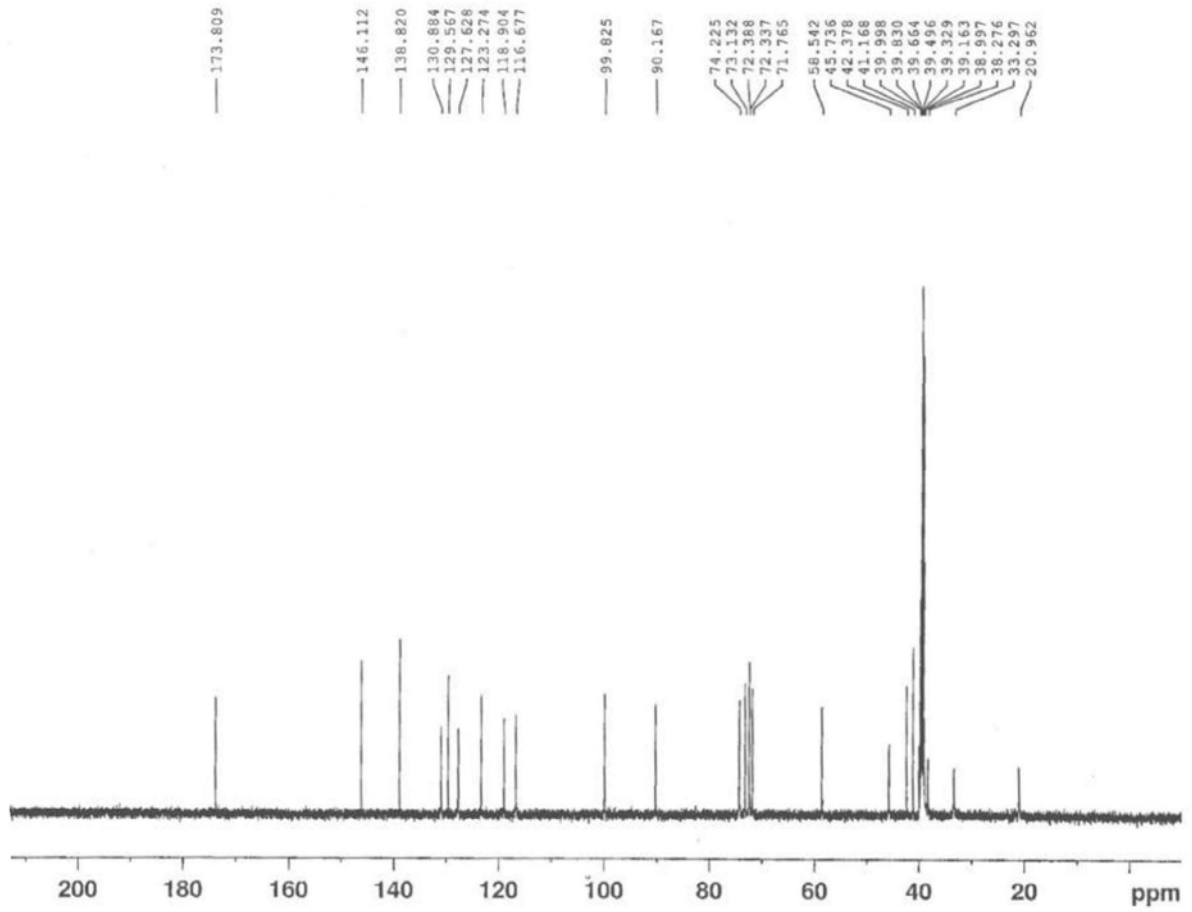


图3

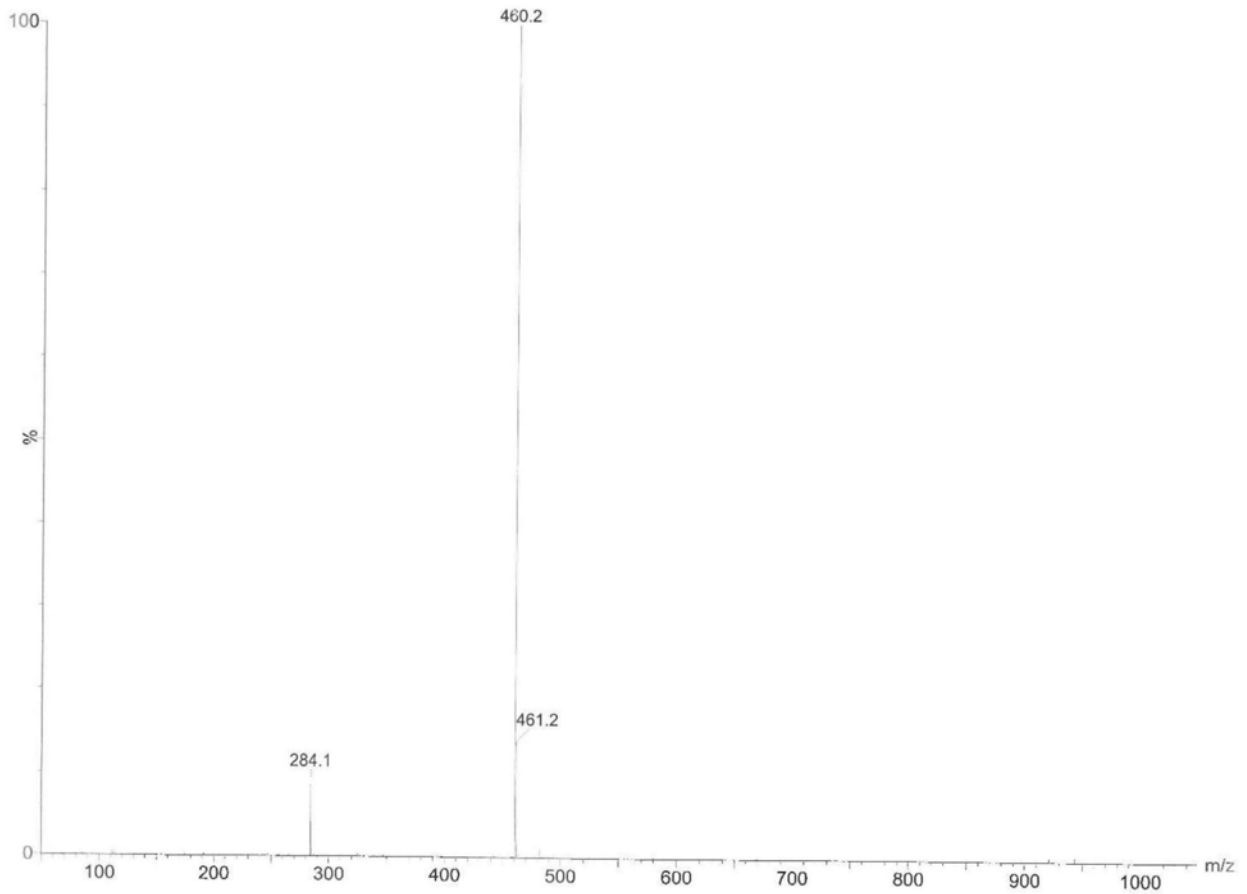


图4

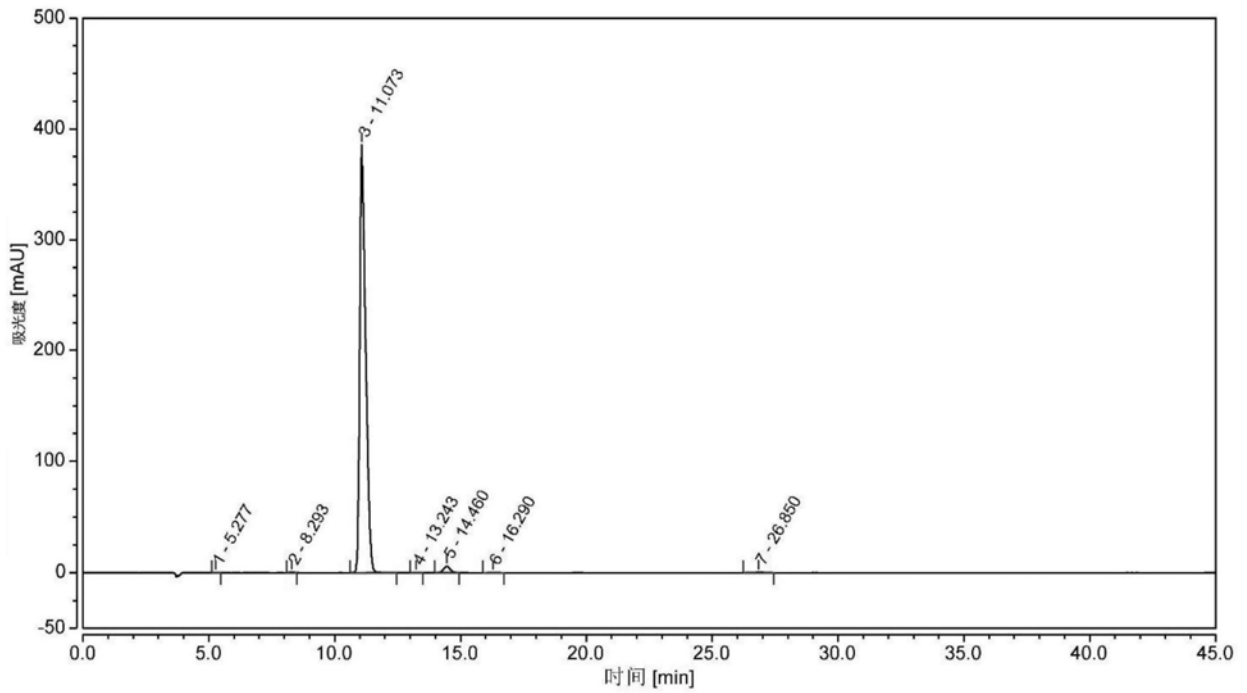


图5

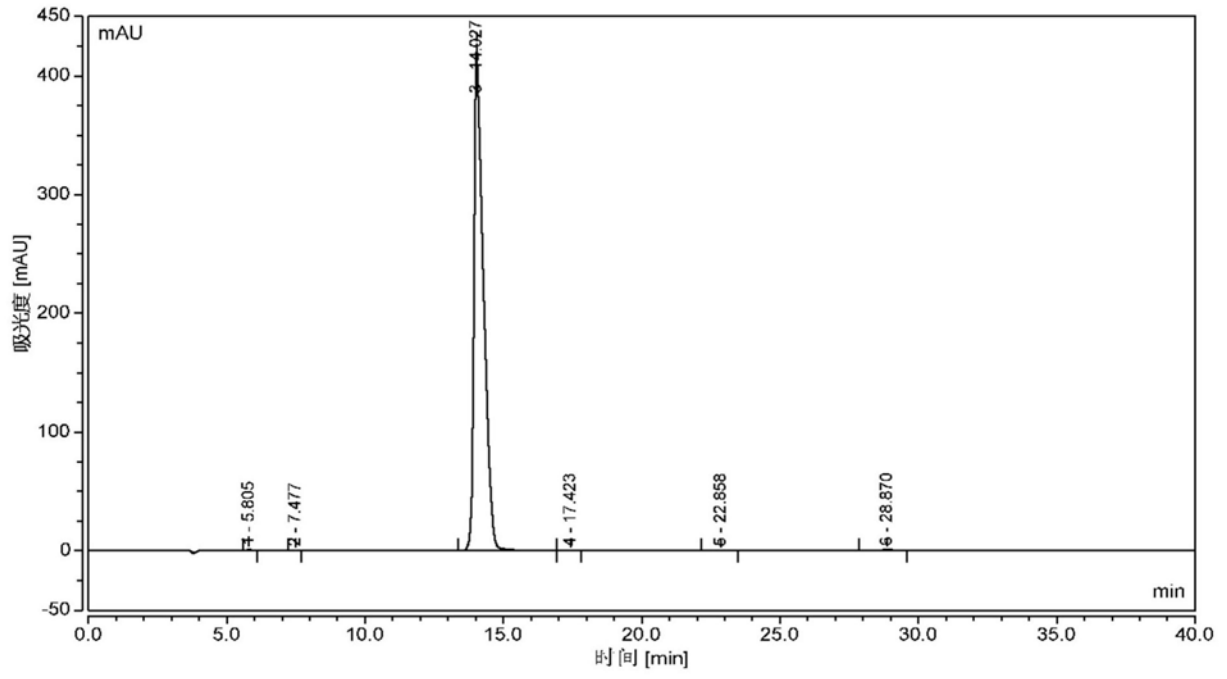


图6