



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112079779 B

(45) 授权公告日 2022.03.18

(21) 申请号 202010848205.0

(22) 申请日 2020.08.21

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112079779 A

(43) 申请公布日 2020.12.15

(73) 专利权人 华润双鹤药业股份有限公司沧州分公司

地址 061108 河北省沧州市黄骅市临港经济开发区华佗路3号

(72) 发明人 刘开湘 刘亚庆

(74) 专利代理机构 北京市中联创和知识产权代理有限公司 11364

代理人 康秀敏 王铮

(51) Int. Cl.

C07D 221/26 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 111349111 A, 2020.06.30

CN 111269124 A, 2020.06.12

CN 101714660 A, 2010.05.26

CN 111217749 A, 2020.06.02

Todd Emrick et al..Conjugated Thiophene-Containing Polymer Zwitterions: Direct Synthesis and Thin Film Electronic Properties.《Macromolecules》.2012,第46卷(第2期),

Xiaobao Yang et al..Enantiocontrolled Synthesis of (-)-9-epi-Pentazocine and (-)-Aphanorphine.《Org. Lett. 》.2008,第10卷(第12期),

审查员 皮静静

权利要求书1页 说明书6页

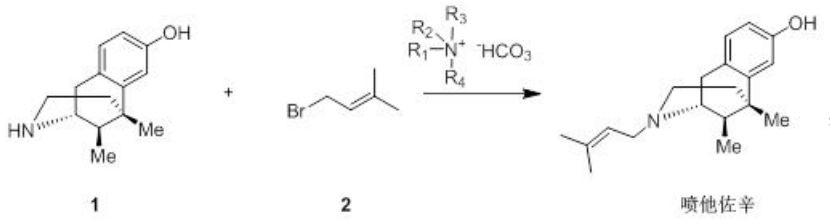
(54) 发明名称

一种喷他佐辛的合成方法

(57) 摘要

本发明提供了一种喷他佐辛的合成方法,在合成过程中,采用季铵离子的碳酸氢盐代替碳酸氢钠作为缚酸剂,中和反应中生成的酸,无需在反应过程中加热或是搅拌去加快所述缚酸剂的溶解,且能缩短反应时间。采用本发明的合成方法合成的喷他佐辛收率高,且收率稳定。制备成喷他佐辛的注射剂后性质稳定,不易分解。

1. 一种喷他佐辛的合成方法,其特征在于,所述合成方法的路线如下:



通过化合物1和化合物2反应生成喷他佐辛,在合成过程中采用季铵离子的碳酸氢盐作

为缚酸剂,所述季铵离子的碳酸氢盐的结构式为 $\text{R}_1\text{-N}^+(\text{R}_2)(\text{R}_3)(\text{R}_4)\text{-HCO}_3^-$, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 相同或不同, 分别独立地选自 C_1 - C_{10} 烷基。

2. 根据权利要求1所述的一种喷他佐辛的合成方法,其特征在于,所述季铵离子的碳酸氢盐为四甲基碳酸氢铵、四乙基碳酸氢铵中的至少一种。

3. 根据权利要求1所述的一种喷他佐辛的合成方法,其特征在于,合成方法具体为:

S1. 将化合物1溶于DMF溶剂中,加入季铵离子的碳酸氢盐,冰水冷却下,滴加化合物2;

S2. 待化合物2滴加完毕后,控制温度,搅拌后冷却至室温,得到喷他佐辛粗品;

S3. 对所述喷他佐辛粗品精制,制备喷他佐辛纯品。

4. 根据权利要求3所述的一种喷他佐辛的合成方法,其特征在于,步骤S1中,所述化合物1和季铵离子的碳酸氢盐的摩尔比为1:1.1-1.5。

5. 根据权利要求3所述的一种喷他佐辛的合成方法,其特征在于,步骤S2中,所述控制温度为0-180℃。

6. 根据权利要求5所述的一种喷他佐辛的合成方法,其特征在于,步骤S2中,所述控制温度为25-50℃。

7. 根据权利要求3所述的一种喷他佐辛的合成方法,其特征在于,步骤S2中,所述搅拌时间为1-2h。

8. 根据权利要求3所述的一种喷他佐辛的合成方法,其特征在于,步骤S3中,将所述喷他佐辛粗品萃取、洗涤、干燥、浓缩后,进行脱色和重结晶,得到喷他佐辛纯品。

9. 根据权利要求8所述的一种喷他佐辛的合成方法,其特征在于,采用乙酸异丙酯和正庚烷进行脱色。

一种喷他佐辛的合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学技术领域,特别涉及一种喷他佐辛的合成方法。

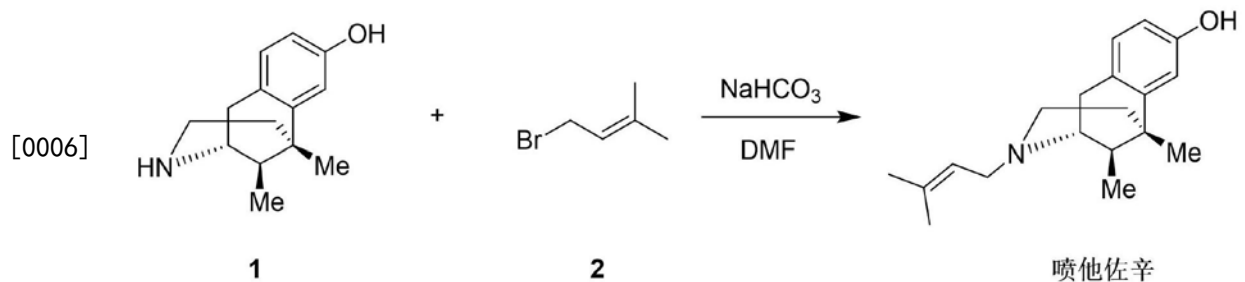
背景技术

[0002] 喷他佐辛是1967年由英国斯德林温斯洛伯集团研制成功上市。喷他佐辛注射剂又名镇痛新,是一种阿片受体激动/拮抗型镇痛剂。本品活性成份为喷他佐辛,辅料为氯化钠、乳酸。喷他佐辛复合依托咪酯用于老年人无痛胃镜检查术,麻醉效果满意,血流动力学平稳,不良反应少,手术安全,是非常可靠的麻醉方法之一。

[0003] 喷他佐辛是第一个临床应用的阿片受体激动/拮抗型镇痛剂,能提供包括吗啡、杜冷丁等阿片样药物相接近的镇痛作用。胃肠外给药产生快速强烈的镇痛作用,起作用时间比吗啡、杜冷丁短;中枢抑制作用轻,特别是在呼吸抑制和恶心呕吐方面都比其他阿片样药物轻;没有低血压反应;药物依赖性比其他阿片样药物小;不影响情绪;半衰期适中,其适宜的半衰期适用于各种手术,手术后遗作用迅速消除;可肌注、皮下、静脉、泵入等多种途径给药;手术结束前15-20min给予喷他佐辛30mg(用0.9%生理盐水稀释至5ml),肌注喷他佐辛可有效的减轻瑞芬太尼全身麻醉患者术后急性痛觉过敏,且并不延长全麻后气管导管拔除时间,用于防治术后急性痛觉过敏并没有明显的不良反应,且对呼吸及苏醒时间并无明显影响。

[0004] 喷他佐辛适用于各种手术麻醉的镇痛,可用于麻醉诱导、术中麻醉、术后镇痛等。可以用于各种手术科室的术后镇痛、各种腔镜手术的镇痛、无痛人流的镇痛、癌症病人的镇痛等。

[0005] 现有技术中,喷他佐辛的合成方法及路线如下所示:



[0007] 其中,化合物1是合成喷他佐辛的重要中间体,与1-溴-3-甲基-2-丁烯(化合物2)反应生成喷他佐辛。在反应中,通常需要加入碱性的碳酸氢钠,目的是中和反应中生成的氢溴酸。氢溴酸能否及时足量地与碳酸氢钠反应,是决定反应快慢和反应是否完全的关键点。但在生产中要达到这个目的比较困难,因为碳酸氢钠在DMF中的溶解度非常低,即使加热,溶解度也不大。为了达到这个目的,常常是采用增加搅拌速度,提高混合效果,增加溶剂量,提高反应温度等措施,但放大后效果仍然不佳,重现性不好,产率时高时低,不利于工业化大规模生产。

[0008] CN111217749A涉及一种氘代喷他佐辛及制备方法、医药组合物和用途,在合成过程的步骤4中,同样加入了碳酸氢钠。起始原料2溶于DMF中,加入碳酸氢钠,搅拌升温至105-

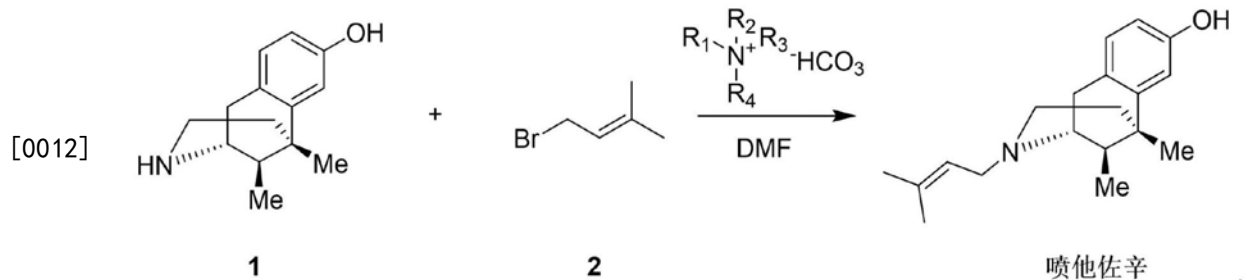
110℃,滴入中间体1的DMF溶剂。在反应过程中,为了使碳酸氢钠能溶解在DMF溶剂中,并发挥中和反应的酸的作用,不仅需要搅拌,并升温至105-110℃,操作繁琐。

发明内容

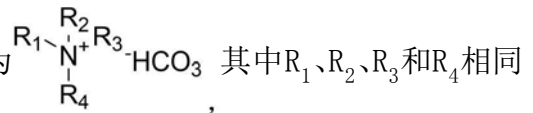
[0009] 有鉴于此,本发明旨在提出一种喷他佐辛的合成方法,以解决现有技术中在合成过程中采用碳酸氢钠溶解度不好,且产率低的问题。

[0010] 为达到上述目的,本发明的技术方案是这样实现的:

[0011] 本发明的一种喷他佐辛的合成方法,所述合成方法的路线如下:



[0013] 通过化合物1和化合物2反应生成喷他佐辛,在合成过程中采用季铵离子的碳酸氢盐作为缚酸剂,所述季铵离子的碳酸氢盐的结构式为



或不同,分别独立地选自 C_1 - C_{10} 烷基、 C_3 - C_7 环烷基。

[0014] 进一步的,所述季铵离子的碳酸氢盐为四甲基碳酸氢铵、四乙基碳酸氢铵中的至少一种。

[0015] 进一步的,本发明所述的喷他佐辛的合成方法具体为:

[0016] S1.将化合物1溶于DMF溶剂中,加入季铵离子的碳酸氢盐,冰水冷却下,滴加化合物2;

[0017] S2.待化合物2滴加完毕后,控制温度,搅拌后冷却至室温,得到喷他佐辛粗品;

[0018] S3.对所述喷他佐辛粗品精制,制备喷他佐辛纯品。

[0019] 进一步的,步骤S1中,所述化合物1和季铵离子的碳酸氢盐的摩尔比为1: 1.1-1.5。

[0020] 进一步的,步骤S2中,所述控制温度为0-180℃。

[0021] 进一步的,步骤S2中,所述控制温度为25-50℃。

[0022] 进一步的,步骤S2中,所述搅拌时间为1-2h。

[0023] 进一步的,步骤S3中,将所述喷他佐辛粗品萃取、洗涤、干燥、浓缩后,进行脱色和重结晶,得到喷他佐辛纯品。

[0024] 进一步的,步骤S3中,采用乙酸异丙酯和正庚烷脱色。

[0025] 相对于现有技术,本发明所述的喷他佐辛的合成方法具有以下优势:

[0026] (1)采用季铵离子的碳酸氢盐作为缚酸剂,能及时中和反应过程中生成的氢溴酸,使反应顺利进行,避免出现反应不完全的问题;

[0027] (2)季铵离子的碳酸氢盐在DMF溶剂中的溶解度好,在室温甚至是更低的温度下溶解度也较好,喷他佐辛的合成可以在低温条件下进行,且无需采用额外的手段提高溶解度,

[0041]	成分	用量
	喷他佐辛	30.0g
	乳酸	45.0g
	氯化钠	适量
	注射用水	加至1000ml

[0042] 制成1000支

[0043] 按上表称取处方量制备好的喷他佐辛置于容器中,加入注射用水800ml,加乳酸,加热至50-60℃搅拌30min使溶解,然后加入适量氯化钠调节渗透压比为1,用乳酸调节pH值至4.0-5.0,补加注射用水至刻度,然后用0.22μm的微孔滤膜过滤后,充氮气,灌封于1ml的安瓿瓶中,每瓶灌装1ml,封口后经 121℃流通蒸汽灭菌30min,冷却、灯检、包装成品入库即得。

[0044] 实施例2喷他佐辛的合成

[0045] 将5,9-二甲基-2'-羟基-6,7-苯并吗啡烷(217g,1.0mol)溶于二甲基甲酰胺(DMF)2.17L中,加入四甲基碳酸氢铵(135g,1mol),冰水冷却下,滴加 1-溴-3-甲基-2-丁烯(182g,1.1mol,90%含量),加毕,升温到25℃,在室温下搅拌1小时,加入甲基叔丁基醚4L,再加入饱和食盐水2L,分层,下层再用 2L的甲基叔丁基醚萃取一次,合并醚层,以饱和食盐水1L洗一次,以无水硫酸镁干燥,浓缩得到淡黄色固体,以乙酸异丙酯和正庚烷脱色和重结晶,得到白色粉状结晶喷他佐辛239g,收率84%。

[0046] 采用实施例1中喷他佐辛注射剂的制备方法将实施例2制备的喷他佐辛制备成注射剂。

[0047] 实施例3喷他佐辛的合成

[0048] 将5,9-二甲基-2'-羟基-6,7-苯并吗啡烷(217g,1.0mol)溶于二甲基甲酰胺(DMF)2.17L中,加入四甲基碳酸氢铵(202.5g,1.5mol),冰水冷却下,滴加1-溴-3-甲基-2-丁烯(182g,1.1mol,90%含量),加毕,升温到40℃,反应搅拌2小时,冷至室温,加入甲基叔丁基醚4L,再加入饱和食盐水2L,分层,下层再用2L的甲基叔丁基醚萃取一次,合并醚层,以饱和食盐水1L洗一次,以无水硫酸镁干燥,浓缩得到淡黄色固体,以乙酸异丙酯和正庚烷脱色和重结晶,得到白色粉状结晶喷他佐辛245g,收率86%。

[0049] 采用实施例1中喷他佐辛注射剂的制备方法将实施例3制备的喷他佐辛制备成注射剂。

[0050] 实施例4喷他佐辛的合成

[0051] 将5,9-二甲基-2'-羟基-6,7-苯并吗啡烷(217g,1.0mol)溶于二甲基甲酰胺(DMF)2.17L中,加入四甲基碳酸氢铵(162g,1.2mol),冰水冷却下,滴加 1-溴-3-甲基-2-丁烯(182g,1.1mol,90%含量),加毕,升温到80℃,反应搅拌2 小时,冷至室温,加入甲基叔丁基醚4L,再加入饱和食盐水2L,分层,下层再用2L的甲基叔丁基醚萃取一次,合并醚层,以饱和食盐水1L洗一次,以无水硫酸镁干燥,浓缩得到淡黄色固体,以乙酸异丙酯和正庚烷脱色和重结晶,得到白色粉状结晶喷他佐辛231g,收率81%。

[0052] 采用实施例1中喷他佐辛注射剂的制备方法将实施例4制备的喷他佐辛制备成注射剂。

[0053] 实施例5喷他佐辛的合成

[0054] 将5,9-二甲基-2'-羟基-6,7-苯骈吗啡烷(217g,1.0mol)溶于二甲基甲酰胺(DMF)2.17L中,加入四甲基碳酸氢铵(162g,1.2mol),冰水冷却下,滴加1-溴-3-甲基-2-丁烯(182g,1.1mol,90%含量),加毕,升温到180℃,反应搅拌1.5小时,冷至室温,加入甲基叔丁基醚4L,再加入饱和食盐水2L,分层,下层再用2L的甲基叔丁基醚萃取一次,合并醚层,以饱和食盐水1L洗一次,以无水硫酸镁干燥,浓缩得到淡黄色固体,以乙酸异丙酯和正庚烷脱色和重结晶,得到白色粉状结晶喷他佐辛211g,收率74%。

[0055] 采用实施例1中喷他佐辛注射剂的制备方法将实施例5制备的喷他佐辛制备成注射剂。

[0056] 实施例6喷他佐辛的合成

[0057] 将5,9-二甲基-2'-羟基-6,7-苯骈吗啡烷(217g,1.0mol)溶于二甲基甲酰胺(DMF)2.17L中,加入四乙基碳酸氢铵(234g,1.2mol),冰水冷却下,滴加1-溴-3-甲基-2-丁烯(182g,1.1mol,90%含量),加毕,升温到50℃,反应搅拌1小时,加入甲基叔丁基醚2L,再加入饱和食盐水4L,分层,下层再用2L的甲基叔丁基醚萃取一次,合并醚层,以饱和食盐水1L洗一次,以无水硫酸镁干燥,浓缩得到淡黄色固体,以乙酸异丙酯和正庚烷脱色和重结晶,得到白色粉状结晶喷他佐辛234g,收率82%。

[0058] 采用实施例1中喷他佐辛注射剂的制备方法将实施例6制备的喷他佐辛制备成注射剂。

[0059] 对比例1

[0060] 将5,9-二甲基-2'-羟基-6,7-苯骈吗啡烷(217g,1.0mol)溶于二甲基甲酰胺(DMF)3L中,加入碳酸氢钠(152g,1.8mol),加入1-溴-3-甲基-2-丁烯(200g,1.2mol,90%含量),加热,当温度升至110℃时,维持此温度反应4.5小时。反应结束,降温至室温。加入6L饱和食盐水,3L甲基叔丁基醚,剧烈搅拌,静置分层,下层的水相用3L甲基叔丁基醚提取一次,合并醚层,以饱和食盐水1L洗一次,以无水硫酸镁干燥,浓缩得到淡黄色固体,以乙酸异丙酯和正庚烷脱色和重结晶,得到白色粉状结晶喷他佐辛148g,收率52%。

[0061] 采用实施例1中喷他佐辛注射剂的制备方法将对比例1制备的喷他佐辛制备成注射剂。

[0062] 在喷他佐辛的合成过程中,采用本申请方法的实施例1-6,加入季铵离子的碳酸氢盐后,控制温度在0-180℃,反应搅拌1-2h即可,反应可以正常进行。即便是在低温条件下季铵离子的碳酸氢盐也可以溶解在DMF溶剂中。最终制备的喷他佐辛纯品收率高达74%-86%。

[0063] 而现有技术中即对比例1的喷他佐辛合成方法,为了使碳酸氢钠溶解在DMF溶剂中,需要加热至110℃,而且需要维持此温度反应4.5h,收率仅为52%。

[0064] 可见,采用本申请的喷他佐辛的合成方法,可以降低反应温度,也无需采用加热等手段去增大缚酸剂在DMF溶剂的溶解,有助于简化反应的操作。且反应完全,收率远高于对比例1。

[0065] 实施例7稳定性实验

[0066] 考察实施例1-6和对比例1制备的喷他佐辛的注射剂的稳定性,将各样品常温放置0h、24h、7d、14d和30d后,分别进行取样,并通过HPLC分析各样品中喷他佐辛的含量;将各样品置于80℃热水中恒温保存,并分别在30min、1h、5h和24h进行取样,并通过HPLC进行分

析。结果如表1所示。

[0067] 表1

[0068]	放置时间	实施例 1 含量	实施例 2 含量	实施例 3 含量	实施例 4 含量	实施例 5 含量	实施例 6 含量	对比例 1 含量	
[0069]	常温 放置	0h	99.5%	99.6%	99.8%	99.5%	99.6%	99.7%	97.1%
		24h	99.5%	99.6%	99.8%	99.5%	99.6%	99.7%	97.0%
		7d	99.5%	99.6%	99.8%	99.5%	99.6%	99.7%	95.5%
		14d	99.5%	99.6%	99.8%	99.5%	99.6%	99.7%	94.2%
		30d	99.4%	99.6%	99.7%	99.5%	99.4%	99.6%	93.3%
	80℃ 放置	30min	99.4%	99.5%	99.6%	99.3%	99.5%	99.6%	95.5%
		1h	99.4%	99.2%	99.3%	99.0%	99.2%	99.5%	94.2%
		5h	99.1%	99.1%	99.1%	98.9%	99.0%	99.2%	92.9%
		24h	98.6%	99.0%	98.9%	98.7%	98.6%	98.8%	91.0%

[0070] 对于注射剂来说,由于存放条件多变,在长期的存放过程中保持含量是十分重要的。通过表1中稳定性实验的数据可以看出,采用本发明实施例1-6合成的喷他佐辛制备的注射剂,常温条件下放置喷他佐辛的含量几乎无变化或者下降较少,即便是在常温下存放30天后,含量依然高达99.4-99.7%,随着放置时间的增长,不会出现分解。而对比例1的样品,在常温下放置24h时喷他佐辛的含量为97.0%,当长期放置30天后含量下降至93.3%。实施例1-6的样品在80℃的热水中存放24h后,含量为98.6%-99.0%,下降也较少。而对比例1的样品,放置于80℃的热水中,含量在不断的降低,放置24h后含量由97.1%下降至91.0%,出现分解,说明喷他佐辛稳定性差。而采用本发明的喷他佐辛的合成方法,无论是室温放置还是高温放置都非常稳定,即便加热也不会发生分解现象。

[0071] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。