[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D217/02

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200410091127.5

[43] 公开日 2005 年 7 月 6 日

[11] 公开号 CN 1634892A

[22] 申请日 2004.11.19
[21] 申请号 200410091127.5
[71] 申请人 徐州恩华药业集团有限责任公司
地址 221007 江苏省徐州市中山北路延长段
[72] 发明人 石绍华 刘立建 许 光 朱永超
张桂森 张恩宁

[74] 专利代理机构 北京清亦华知识产权代理事务所
代理人 廖元秋
权利要求书 2 页 说明书 3 页

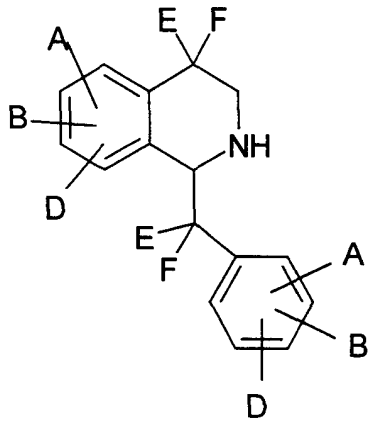
[54] 发明名称 一种拆分异喹啉类化合物的方法

[57] 摘要

本发明涉及一种拆分异喹啉类化合物的方法，属于药物制备技术领域，本发明采用的方法为：将所述异喹啉类化合物与所述拆分剂以1∶1至1∶1.5的摩尔比加入到10至30倍体积溶剂溶解形成溶解度不同的两种非对映异构体，将该溶液降低温度至－5℃～－20℃，搅拌或静置24小时至5天，则直接从该溶液中析出溶解度较小光学纯度高的R－型非对映异构体。本发明简化了操作步骤，得到的拆分产物光学纯度高，能满足手性药物合成需要。可广泛用于药物拆分领域。

ISSN1008-4274

1．一种拆分异喹啉类化合物的方法，其特征在于，采用 N－酰基－D－氨基酸为拆分剂，将异喹啉类化合物与所述拆分剂以 1：1 至 1：1.5 的摩尔比加入到 10 至 30 倍体积溶剂溶解形成溶解度不同的两种非对映异构体， 将该溶液降低温度至－5℃～－20℃，搅拌或静置 24 小时至 5 天，直接从该溶液中析出溶解度较小光学纯度高的 R-型非对映异构体；该异喹啉类化合物的化学式为：



I

式中取代基 A、B、D、E、F 具有如下含义：

A: H、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、C1-6 酰基、苯基、苄基、卤素、硝基

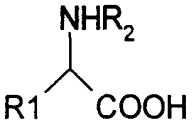
B: H、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、C1-6 酰基、卤素、硝基、苯基、苄基

D: H、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、C1-6 酰基、卤素、硝基、苯基、苄基

E: H、羟基、C1-3 烷基、C1-6 烷氧基、甲酰基、乙酰基、苯甲酰基

F: H、C1-3 烷基、C1-6 烷氧基、甲酰基、乙酰基

采用 N－酰基－D－氨基酸为拆分剂，其化学式为：



II

其中 R1 指甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、苯基、苯甲基，R2 指甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、芴甲氧羰基。

2．如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述的异喹啉类化合物包括四氢罂粟碱、6,7－二甲氧基－1－（3,4－二甲氧基苄基）－4－甲基－1,2,3,4－四氢异喹啉、6,7,8－三甲氧基－1－（3,4,5－三甲氧苄基）－1,2,3,4－四氢异喹啉、6,7,8－三甲氧基－1－（4－甲氧苄基）－1,2,3,4－四氢异喹啉、6,7－二甲氧基－1－（4－氟

苄基）－1,2,3,4－四氢异喹啉。

3．如权利要求 1 所述的方法，其特征在于，所述的拆分剂包括 N－苯甲酰基－D－亮氨酸、N－乙酰基－D －苯丙氨酸、N－乙酰基－D－亮氨酸、N-叔丁氧羰基-D-丙氨酸。

4． 如权利要求 1、2 或 3 所述的方法，其中所使用的溶剂选取甲醇、乙醇、异丙醇、乙睛、丙酮、甲苯、二甲苯、乙醚、二氧六环、四氢呋喃或乙酸乙酯之中的任一种。

一种拆分异喹啉类化合物的方法

技术领域

本发明属于药物制备技术领域，特别涉及从化合物中拆分出光学纯度高的单一异构体的拆分方法。

背景技术

近年来手性药物即单一对映体药物越来越受到重视，相应地如何得到光学纯度高的单一异构体亦备受关注。目前最广泛采用的方法仍是外消旋体的拆分，特别是通过形成非对映异构体的盐，然后利用其物理性质（如溶解性、熔沸点等）的差异进行拆分。这种拆分方法面临的难题仍然是拆分剂的选择。合适的拆分剂应能与消旋体形成稳定的结晶性的盐，并且两个非对映异构体的物理性质差别应足够大，这样才便于分离，确保产物的光学纯度。

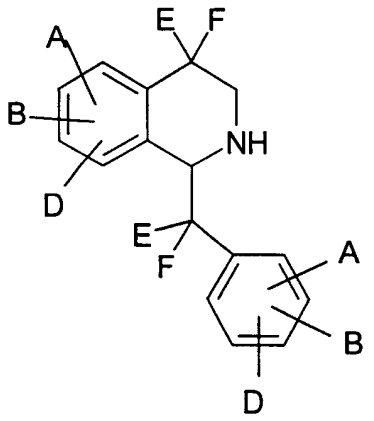
专利 US6015903 报道了可以利用 L－2，4－二氯苯氧基丙酸作为拆分剂拆分出药物合成需要的 R－四氢罂粟碱，但没有具体的实验数据；而且 2,4－二氯苯氧基丙酸是一种农药，限制了其在药物拆分方面的应用。

专利 US5453510 报道了以 N－乙酰基－L－亮氨酸作拆分剂，其拆分方法为：首先从溶液中分离出 S－四氢罂粟碱，然后从母液中回收所需要的 R－四氢罂粟碱。这个拆分过程不仅繁琐，而且难以获得符合药物合成要求的单一对映体。

发明内容

本发明的目的是为克服已有技术的不足之处，提出一种拆分异喹啉类化合物的方法，采用 N－酰基－D－氨基酸作拆分剂可以直接从体系中析出高光学纯度的 R-型非对映异构体。本发明拆分过程简单易行，可广泛用于药物拆分领域。

本发明采用的方法为：将异喹啉类化合物与 N－酰基－D－氨基酸拆分剂以 1：1 至 1：1.5 的摩尔比加入到 10 至 30 倍体积溶剂溶解形成溶解度不同的两种非对映异构体， 将该溶液降低温度至－5℃～－20℃，搅拌或静置 24 小时至 5 天，直接从该溶液中析出溶解度较小光学纯度高的 R-型非对映异构体； 上述异喹啉类化合物的化学式为：



I

式中取代基 A、B、D、E、F 具有如下含义：

A: H、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、C1-6 酰基、苯基、苄基、卤素、硝基

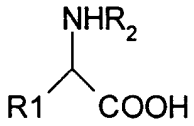
B: H、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、C1-6 酰基、卤素、硝基、苯基、苄基

D: H、C1-6 烷基、C1-6 烷氧基、C1-6 酰基、卤素、硝基、苯基、苄基

E: H、羟基、C1-3 烷基、C1-6 烷氧基、甲酰基、乙酰基、苯甲酰基

F: H、C1-3 烷基、C1-6 烷氧基、甲酰基、乙酰基

上述 N－酰基－D－氨基酸拆分剂，其化学式为：



II

其中 R1 指甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、苯基、苯甲基，R2 指甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基、叔丁氧羰基、苄氧羰基、芴甲氧羰基。

上述 R-型非对映异构体经转化成为 R－异喹啉类化合物盐酸盐，可用于药物合成。

本发明的特点及技术效果：本发明简化了操作步骤，得到的拆分产物光学纯度高，能满足手性药物合成需要。

具体实施方式

实施例 1

取 17.0g 四氢罂粟碱外消旋体，加入 200ml 甲醇，搅拌溶解。再加入 10.9g N－乙酰基－D－苯丙氨酸，边搅拌，边转入冰柜冷冻。过滤，滤饼用甲醇洗涤，干燥，得到 R－四氢罂粟碱－N－乙酰基－D－苯丙氨酸盐 12.9g。

将所得产品溶于 60ml 热水，加氨水碱化，用甲苯抽提游离出的四氢罂粟碱，分出甲苯，用水洗涤净残留的氨，往甲苯中滴加氯化氢的乙醇溶液，至 PH2。过滤出

沉淀物，用乙醇洗涤，烘干，得到光学纯度98.1%的R－四氢罂粟碱盐酸盐8.0g，收率83.5%。

实施例2

往100ml 乙醇中加入8.0g 6,7－二甲氧基－1－（3,4－二甲氧基苄基）－4－甲基－1,2,3,4－四氢异喹啉外消旋体和5.3g N－苯甲酰基－D－亮氨酸，加热搅拌溶解后将其置于－10℃温度下搅拌24小时，析出的固体过滤后用冷乙醇洗涤，在乙醇中重结晶，真空干燥，得到R－6,7－二甲氧基－1－（3,4－二甲氧基苄基）－4－甲基－1,2,3,4－四氢异喹啉－N 苯甲酰基－D－亮氨酸盐6.4g。将得到的盐转化为 R－6,7－二甲氧基－1－（3,4－二甲氧基苄基）－4－甲基－1,2,3,4－四氢异喹啉盐酸盐。得到光学纯度为98.5%的R－6,7－二甲氧基－1－（3,4－二甲氧基苄基）－4－甲基－1,2,3,4－四氢异喹啉盐酸盐3.7g。收率82.7%。

实施例3

在500ml 单颈瓶中依次加入300ml 异丙醇、6.0g 四氢罂粟碱和3.1g N－乙酰基－D－亮氨酸，将单颈瓶转移至－10℃温度下搅拌24小时，滤出沉淀，用乙醇重结晶，真空干燥。得到R－四氢罂粟碱－N－乙酰基－D－亮氨酸盐2.9g。将得到的盐转化为R－四氢罂粟碱盐酸盐。得到光学纯度为99.0 %的R－四氢罂粟碱盐酸盐2.4g。收率71.6%。

实施例4

将20.0g6,7,8－三甲氧基－1－（3,4,5－三甲氧苄基）－1,2,3,4－四氢异喹啉、7.9g N－乙酰基－D－亮氨酸依次加入350ml 乙腈中，搅拌溶解后，转入－15℃温度下继续搅拌24小时。将沉淀过滤出来，用乙醇重结晶。将得到的产物转化为R－6,7,8－三甲氧基－1－（3,4,5－三甲氧苄基）－1,2,3,4－四氢异喹啉盐酸盐。得到光学纯度为96.8 %的R－6,7,8－三甲氧基－1－（3,4,5－三甲氧苄基）－1,2,3,4－四氢异喹啉盐酸盐8.4g，收率74.6%。

实施例5

将20.0g6,7,8－三甲氧基－1－（4－甲氧苄基）－1,2,3,4－四氢异喹啉，10.0g N-叔丁氧羰基-D-丙氨酸溶于 300ml 甲醇， 转入低温搅拌数日。过滤得到的滤物转化为 R-6,7,8－三甲氧基－1－（4－甲氧苄基）－1,2,3,4－四氢异喹啉盐酸盐。得到光学纯度为96.4%的R-6,7,8－三甲氧基－1－（4－甲氧苄基）－1,2,3,4－四氢异喹啉盐酸盐6.9g，收率60.1%。

实施例6

往 500ml 的园底瓶中依次加入 18.0g 6,7－二甲氧基－1－（4－氟苄基）－1,2,3,4－四氢异喹啉，10.0g N－乙酰基－D－苯丙氨酸和300ml 乙醇，搅拌溶解。转入低温下搅拌数日，过滤，转化为盐酸盐。得到光学纯度大于95%的 R－6,7－二甲氧基－1－（4－氟苄基）－1,2,3,4－四氢异喹啉盐酸盐7.0g，收率58.4%。