



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201033218 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(21) 申請案號：098142093

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 09 日

(51) Int. Cl.:

C07D489/02 (2006.01)

A61K31/485 (2006.01)

(30) 優先權：2008/12/10

法國

0806948

(71) 申請人：賽諾菲 安萬特公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72) 發明人：德魯貝拉 艾倫 DLUBALA, ALAIN (FR)；崔肯特 克萊兒 TRECANT, CLAIRE

(FR)；雷波奇 伊莎貝爾 RIPOCHE, ISABELLE (FR)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 42 頁

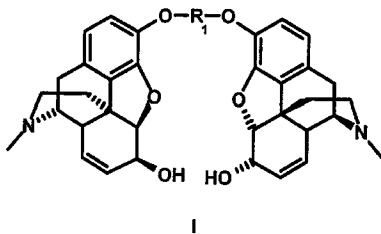
(54) 名稱

嗎啡-6-葡萄糖醛酸苷或其衍生物之合成

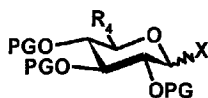
SYNTHESIS OF MORPHINE-6-GLUCURONIDE OR A DERIVATIVE THEREOF

(57) 摘要

本發明係關於製備嗎啡-6-葡萄糖醛酸苷或其衍生物之方法，該方法包含由以下組成之步驟：(i) 在芳族溶劑及三氟甲磺酸三甲基矽烷酯存在下，使對應於下式(I)之化合物

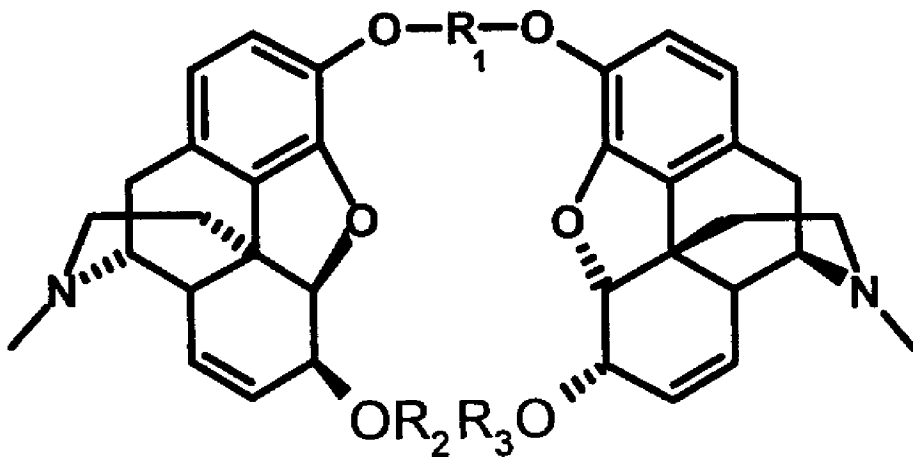


其中，R₁ 表示羰基、COR₅CO 或 SO₂R₆SO₂，與對應於下式(II)之葡萄糖醛酸衍生物反應，



(II)

其中，PG 表示乙醯基、異丁醯基或苯甲醯基或三甲基乙醯基，X 表示三鹵代乙醯亞胺酯基，及 R₄ 表示(C₁-C₄)烷基羧酸酯基，(ii)使在步驟(i)所獲得之產物與強鹼劑反應，且然後(iii)回收在步驟(ii)所獲得之產物。





(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201033218 A1

(43) 公開日：中華民國 99 (2010) 年 09 月 16 日

(21) 申請案號：098142093

(22) 申請日：中華民國 98 (2009) 年 12 月 09 日

(51) Int. Cl. :

C07D489/02 (2006.01)

A61K31/485 (2006.01)

(30) 優先權：2008/12/10

法國

0806948

(71) 申請人：賽諾菲 安萬特公司 (法國) SANOFI-AVENTIS (FR)

法國

(72) 發明人：德魯貝拉 艾倫 DLUBALA, ALAIN (FR)；崔肯特 克萊兒 TRECANT, CLAIRE

(FR)；雷波奇 伊莎貝爾 RIPOCHE, ISABELLE (FR)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：14 項 圖式數：0 共 42 頁

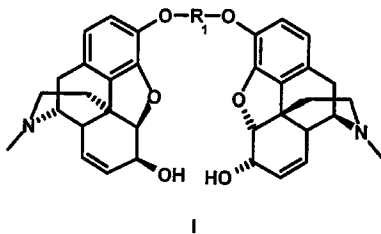
(54) 名稱

嗎啡-6-葡萄糖醛酸苷或其衍生物之合成

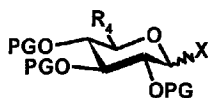
SYNTHESIS OF MORPHINE-6-GLUCURONIDE OR A DERIVATIVE THEREOF

(57) 摘要

本發明係關於製備嗎啡-6-葡萄糖醛酸苷或其衍生物之方法，該方法包含由以下組成之步驟：(i) 在芳族溶劑及三氟甲磺酸三甲基矽烷酯存在下，使對應於下式(I)之化合物



其中， R_1 表示羰基、 COR_5CO 或 $SO_2R_6SO_2$ ，與對應於下式(II)之葡萄糖醛酸衍生物反應，



(II)

其中，PG 表示乙醯基、異丁醯基或苯甲醯基或三甲基乙醯基，X 表示三鹵代乙醯亞胺酯基，及 R_4 表示 (C_1-C_4) 烷基羧酸酯基，(ii) 使在步驟(i)所獲得之產物與強鹼劑反應，且然後(iii)回收在步驟(ii)所獲得之產物。

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於製備嗎啡-6-葡萄糖醛酸苷(M6G)或其衍生物之方法。

【先前技術】

嗎啡係目前廣泛用於治療中度至強度疼痛之止痛劑。此鴉片類用於約80%之術後急性疼痛病例上。儘管其具有高效力，但嗎啡用途會伴隨許多不想要的副作用、鴉片類特徵，諸如呼吸不順暢、嘔心、嘔吐、腸蠕動抑制、成癮性及耐藥性(Minoru Nariata et al., Pharmacol. Et Ther. 2001, 89, 1-15)。

已知嗎啡會進行實質上新陳代謝，而特別導致嗎啡-6-葡萄糖醛酸苷(M6G)之形成。由於該代謝產物親水性特性，其極少會穿透至大腦中。其止痛活性比經由中樞投藥之嗎啡所呈現的止痛活性更強，而呼吸不順暢、嘔心及嘔吐也減低(Paul et al., J. Pharmacol. Exp. The 1989, 251, 477-483；Frances et al., J. Pharmacol. Exp. The 1992, 262, 25-31)。專利申請案WO 95/05831中描述以口服形式治療疼痛之M6G之用途。

M6G係於1968年由Yoshimurai等人合成(Yoshimura, H.; Oguri, K.; Tsukamoto, H. Chem. Pharm. Bull. 1968, 16, 2114-2119)。以工業規模而言，以Koenigs-Knorr原理為基礎之方法係低產率。除此之外，終產物中所存在的極微量重金屬難以去除。最後，銀鹽必須加以回收。經由以原酸

酯形式存在於二甲基吡啶高氯酸鹽中之醣供體之合成來合成M6G之方法係進一步解釋於專利申請案WO 99/64430中。然而，該方法僅得到約30%之低糖化作用產率。除此之外，此等與用攪拌方式在非均勻介質之糖基化作用有關之方法難以實施於工業規模上。

其他進行O型糖基化的方法業已發展出來，特別是經由以亞胺或硫芳基形式之活化作用。這些須在特定條件(即，嚴格無水條件(換言之，含水量小於100 ppm)及低溫條件)下進行的步驟在工業規模上會造成主要限制。除此之外，經由硫芳基中間產物之活化作用通常係使用硫酚，其會釋放出噁心難聞氣味，這是工業規模實施上的問題。

因此在工業規模上，仍有需要一種不僅可高產量且具有最小技術限制而可生產此等衍生物方法之需求。

【發明內容】

本發明目標係提出以至少60%產率製備M6G或其衍生物之方法，該方法的糖基化步驟係在均質化介質中進行，此可耐受潮濕(即，其可允許高達3000 ppm範圍之含水量)、及在約20°C溫度下進行。

經由如本發明方法可達到此目標，包含醣衍生物與作為糖化衍生物之供體之三鹵代乙醯亞胺酯及作為糖基化衍生物受體之二嗎啡衍生物之組合用途，使其可能獲得極佳立體選擇性。

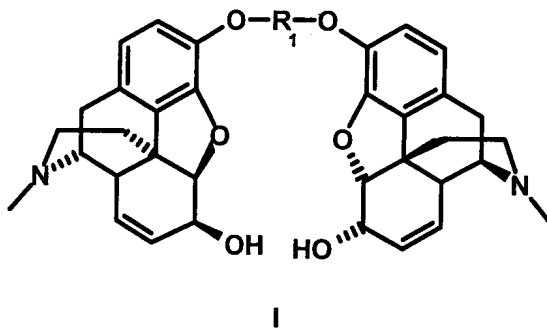
現已發現具有最小工業限制且符合產率之方法。

因此，根據本發明第一態樣係關於製備M6G或其衍生物

之方法，其包含由以下組成之步驟：

在芳族溶劑(未經取代或經選自由鹵原子、 (C_1-C_4) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基組成之群之一或多個取代基取代，其具有小於或等於 -20°C 之熔點)，及三氟甲磺酸三甲基矽酯存在下，

(i)使對應下式(I)之化合物



其中：

R_1 表示羰基、其中之 R_5 表示 (C_1-C_4) 烷烴二基、 (C_2-C_4) 烯烴二基、 (C_2-C_4) 炔烴二基、雜原子 (C_1-C_4) 烷烴二基、雜環 (C_3-C_6) 烷烴二基、 (C_5-C_{14}) 芳烴二基、雜原子 (C_4-C_{10}) 芳烴二基、二 $(C_{10}-C_{16})$ 芳烴-氧化-二基或二 $(C_{10}-C_{16})$ 芳烴二基之 COR_5CO 、其中之 R_6 表示 (C_1-C_4) 烷烴二基、 (C_2-C_4) 烯烴二基、 (C_2-C_4) 炔烴二基、雜原子 (C_1-C_4) 烷烴二基、雜環 (C_3-C_6) 烷烴二基、 (C_5-C_{14}) 芳烴二基、雜原子 (C_4-C_{10}) 芳烴二基、二 $(C_{10}-C_{16})$ 芳烴-氧化-二基或二 $(C_{10}-C_{16})$ 芳烴二基之 $\text{SO}_2\text{R}_6\text{SO}_2$ ，

與對應下式(II)之葡萄糖醛酸衍生物反應，



(II)

其中：

PG表示乙醯基、異丁醯基或苯甲醯基或三甲基乙醯基，

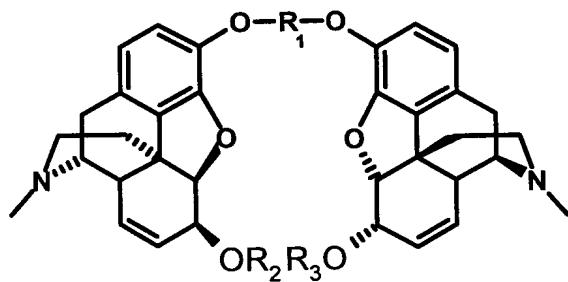
X表示三鹵代乙醯亞胺酯基，及

R₄表示(C₁-C₄)烷基羧酸酯基，

(ii)步驟(i)所獲得之產物與強鹼劑反應，且然後

(iii)回收步驟(ii)所獲得之產物。

本發明一目標亦為對應於下式(III)化合物，

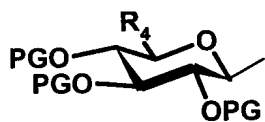


(III)

其中：

R₁係如以上定義，

R₂及R₃獨立地表示以上定義之基團PG或對應下式(IV)之基團：



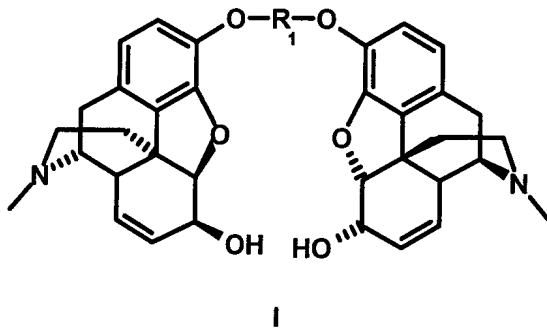
(IV)

其中：

R_4 及PG係如以上定義，

前提為 R_2 及 R_3 中至少一者表示式(IV)基團。

本發明一目標亦為對應於下式(I)化合物：



其中：

R_1 係如以上定義。

【實施方式】

本發明上下文中，係採用下列定義：

- 基團PG：一種保護基團，其首先可保護合成期間之反應性官能基(例如羥基或胺基)，並且，其次係在合成結束時再生完整反應性官能基。保護基團與保護及去保護方法之實例係由Greene等人於第二版「有機合成中之保護基團」所述(John Wiley & Sons, Inc., New York) 1991，特定言之係指乙醯基、異丁醯基或苯甲醯基或三甲基乙醯基；

- 鹵原子：氟原子、氯原子、溴原子或碘原子；

- (C_1 - C_4)烷基：含1至4個碳原子之經取代或未經取代，直鏈或支鏈之飽和脂肪族基團，論述實例包括甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第三丁基等基團；

- 羥基：-OH；

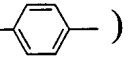


- (C₁-C₄)烷氧基：係指-O-(C₁-C₄)烷基，其中(C₁-C₄)烷基如前定義；

- 羰基：C=O；

- (C₁-C₄)烷烴二基：含1至4個碳原子之經取代或未經取代、直鏈、支鏈或環狀之二價飽和脂肪族基團，論述實例包括甲烷二基(-CH₂-)、乙烷二基(-CH₂-CH₂-)、丙烷-2,3-二基(-CH(CH₃)CH₂-)、丙烷-1,3-二基(-CH₂-CH₂-CH₂-)等基團；

- (C₂-C₄)烯烴二基：含2至4個碳原子之直鏈或支鏈單不飽和或多不飽和二價脂肪族基團，其包含例如，一或兩個不飽和乙烯，論述實例包括乙烯-二基(-CH=CH-)、1-丙烯-1,3-二基(-CH₂-CH=CH-)等基團；

- (C₂-C₄)炔烴二基：含2至4個碳原子之直鏈或支鏈、單不飽和或多不飽和二價脂肪族基團，其包含例如一或兩個未飽和炔烴，論述實例包括乙炔二基(-C≡C-)及1-丙炔-1,3-二基(-C≡C-CH₂-)基團；

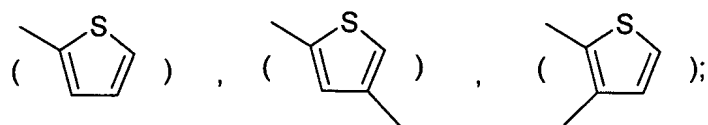
- (C₅-C₁₄)芳烴二基：含5至14個碳原子之經取代或未經取代二價環狀芳族基團；論述實例包括基團()、()、()；

- 雜原子(C₁-C₄)烷烴二基：較佳含1至4之間個碳原子之如上定義之經取代或未經取代之烷烴二基，其包含一或多個雜原子，例如氮、氧或硫、論述實例係醚氧化物二基；

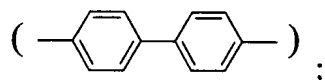
- 雜環(C₃-C₆)烷烴二基：較佳含3至6之間個之碳原子之如以上定義之經取代或未經取代之環狀(C₃-C₆)烷烴二基，

其包含一或多個雜原子，例如，氮、氧或硫，論述實例包括環氧乙烷二基、氮丙啶二基、環硫乙烷二基及吡喃二基基團；

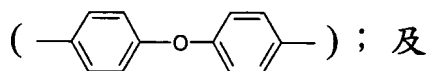
- 雜原子(C₄-C₁₀)芳烴二基：較佳含4至10之間個碳原子之二價環狀芳族基團，其包含一或多個雜原子，例如，氮、氧及硫，論述實例包括基團：



- 二(C₁₀-C₁₆)芳烴二基：包含兩個芳環之二價基團，每個環可能各獨立地經取代或未經取代，較佳含10至16個碳原子，論述基團係：



- 二(C₁₀-C₁₆)芳烴氧化二基：包含兩個芳環之二價基團，每個環各獨立地經取代或未經取代，含10至16個碳原子，論述實例係基團：



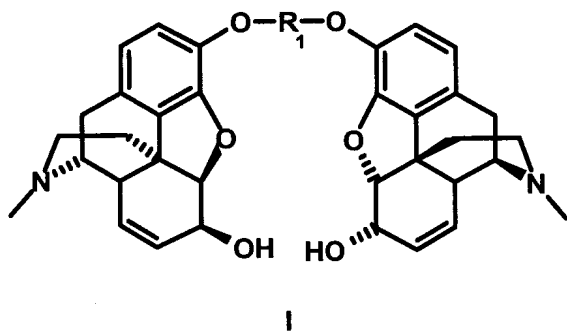
- (C₁-C₄)烷基羧酸酯基團：-CO-O-(C₁-C₄)烷基，基團(C₁-C₄)烷基如前定義，

術語「強鹼劑」係指熟習此項技術者所習知方法中，可在中性水溶液中充分解離或在中性水溶液中至少有較高解離度之任何鹼劑。特定言之，術語「強鹼劑」表示氫氧化

鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰及氫氧化銨；

- 術語：「室溫」指 20 至 25°C 範圍之溫度。

式 (I) 化合物



其中， R_1 表示羰基、其中之 R_5 表示 (C_1-C_4) 烷烴二基、 (C_2-C_4) 烯烴二基、 (C_2-C_4) 炔烴二基、雜原子 (C_1-C_4) 烷烴二基、雜環 (C_3-C_6) 烷烴二基、 (C_5-C_{14}) 芳烴二基、雜原子 (C_4-C_{10}) 芳烴二基、二 $(C_{10}-C_{16})$ 芳烴-氧化-二基或二 $(C_{10}-C_{16})$ 芳烴二基之 COR_5CO 、其中之 R_6 表示 (C_1-C_4) 烷烴二基、 (C_2-C_4) 烯烴二基、 (C_2-C_4) 炔烴二基、雜原子 (C_1-C_4) 烷烴二基、雜環 (C_3-C_6) 烷烴二基、 (C_5-C_{14}) 芳烴二基、雜原子 (C_4-C_{10}) 芳烴二基、二 $(C_{10}-C_{16})$ 芳烴-氧化-二基或二 $(C_{10}-C_{16})$ 芳烴二基之 $SO_2R_6SO_2$ 。

在論述式 (I) 化合物中，特別是指：

- 對苯二甲酸二嗎啡-3-基酯，
- 間苯二甲酸二嗎啡-3-基酯，
- 鄰苯二甲酸二嗎啡-3-基酯，
- 富馬酸二嗎啡-3-基酯，
- 苯-1,2-二磺酸二嗎啡-3-基酯
- 苯-1,3-二磺酸二嗎啡-3-基酯，

- 噻吩-2,5-二羧酸二嗎啡-3-基酯，
- 萘-2,7-二羧酸二嗎啡-3-基酯，
- 4,4'-氧基苯甲酸二嗎啡-3-基酯，
- 二苯基-4,4'-二羧酸二嗎啡-3-基酯，及
- 碳酸二嗎啡-3-基酯。

以上定義之式(I)化合物可根據各種方法製備，特別是藉由嗎啡之酚基與二羧酸進行酯化反應，並藉由共沸蒸餾作用去除水分。

亦可根據下述方法製備。

根據本發明一個特定實施例的方法，在步驟(i)之前，其包含由以下組成之步驟：其中將 R_1 如前定義之式 R_1Cl_2 化合物與嗎啡於包含至少水、強鹼劑及芳族溶劑之兩相介質中反應，芳族溶劑係未經取代或經選自由鹵原子、 (C_1-C_4) 烷基及 (C_1-C_4) 烷氧基組成之群之一或多個取代基取代，該溶劑具有小於或等於 $-20^\circ C$ 之熔點。

在製備式(I)化合物之程序中，較佳係引入相對於式 R_1Cl_2 化合物過量的嗎啡，例如，每1 mol化合物 R_1Cl_2 引入2.2 mol嗎啡之莫耳比。

使用之強鹼劑係氫氧化鈉。

特定言之，以上論述之製程中使用之溶劑係氯苯、甲苯、1,2-二氯苯、1,3,5-三氯苯及1,3,5-三甲苯。使用氯苯係有利的，因為其提供該等試劑最佳溶解。

有利地，首先製備嗎啡與水之混合物，且以使其可能獲得大於或等於10之pH之量添加強鹼劑至其中。攪拌該混合

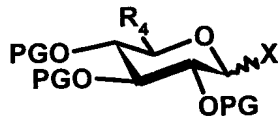
物直到獲得均質化溶液。將該溶劑及式 R_1Cl_2 化合物添加至該均勻溶液中，較佳係慢慢地並有力地攪拌以使形態轉化。

本發明一目標亦係對應於式(I)之化合物。

該等化合物係用作合成M6G或其衍生物之中間產物。

式(II)化合物

對應於下式(II)之葡萄糖醛酸衍生物



(II)

其中：

PG表示乙醯基、異丁醯基、苯甲醯基或三甲基乙醯基，

X表示三鹵代乙醯亞胺酯基及

R_4 表示 $(C_{x1}-C_{y1})$ 烷基羧酸酯。

特定言之，式(II)葡萄糖醛酸衍生物係具有一或多個以下特徵之彼等物質：

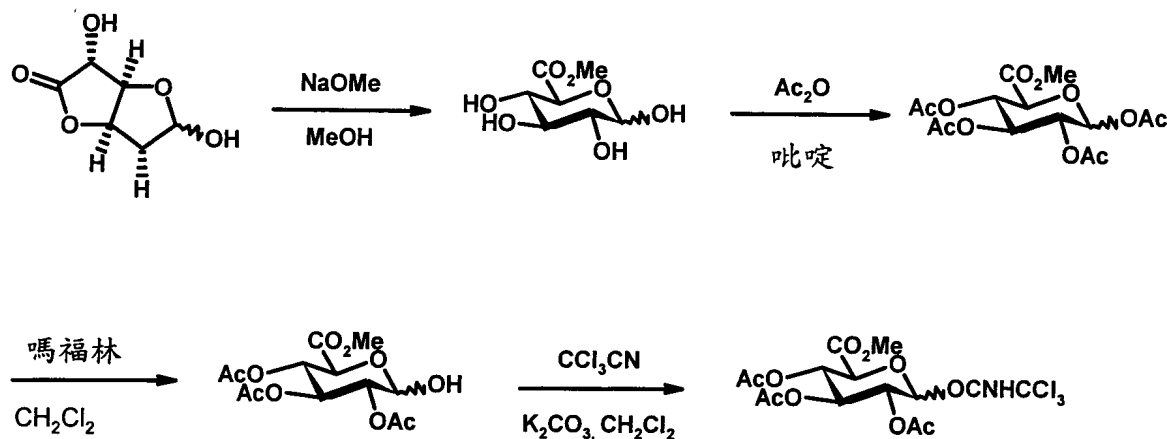
- PG表示乙醯基，
- X表示 $-OCNHCl_3$ 或 $-OCNPhCF_3$ ，及
- R_4 表示甲基羧酸酯基。

根據本發明製程之特定實施例，式(II)葡萄糖醛酸衍生物係2,3,4-三-O-乙醯基- α -D-葡萄糖醛酸酯三氯乙醯亞胺甲基酯。

式(II)化合物係以此項技術中所習知之各種方法製備。

例如，2,3,4-三-O-乙醯基- α -D-葡萄糖醛酸酯三氯乙醯亞胺甲基酯係如以下方案1描述之方法合成：

方案1



該等合成方法係特別述於針對2,3,4-三-O-乙醯基- α -D-葡萄糖醛酸酯三氯乙醯亞胺酯之Chem. Pharm. Bull. 53 (6) 684-687 (2005)、針對三-O-三甲基乙醯基衍生物之J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1995、及針對三-O-苯甲酸酯衍生物之Liebig's Ann. Chem. 1983, 570-574。

步驟(i)之參數

如前表明，本發明製程步驟(i)中，在有芳族溶劑及三氯甲磺酸三甲基矽酯存在下，將式(I)化合物與式(II)葡萄糖醛酸衍生物進行反應。

可以使用如前定義之芳族溶劑，特別係指氯苯、甲苯、1,2-二氯苯、1,3,5-三氟苯基及1,3,5-三甲苯。步驟(i)期間及在如前所示式(I)化合物之製備期間，使用氯苯是特別有利的。

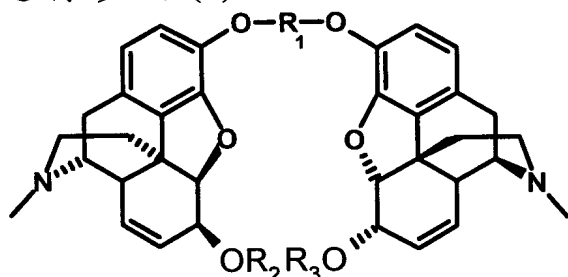
根據特定一個實施例中，該式(II)衍生物與該式(I)化合物之莫耳比係介於2與5之間，且特別是為4。

該反應係在弱路易斯酸(三氟甲磺酸三甲基矽酯(TMSOTf))存在下進行。

TMSOTf與式(I)化合物之莫耳比係介於2.2與20之間，且特別是3.1。

根據特定一個實施例中，該TMSOTf係以兩階段引入：在添加葡萄糖醛酸衍生物之前，將第一部分引入至溶於芳族溶劑之式(I)化合物溶液中，以便鹽化式(I)化合物之兩個氮原子，及然後將剩餘的部分在添加葡萄糖醛酸衍生物後引入，以進行O-糖基化作用。

進行步驟(i)會導致形成對應於下式(III)之化合物：

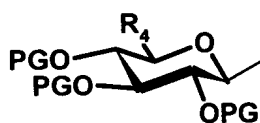


(III)

其中：

R_1 係如以上定義，

R_2 及 R_3 獨立地表示以上定義之基團PG或對應於下式(IV)之基團：



(IV)

其中：

R_4 及PG係如以上定義，

限制條件為 R_2 及 R_3 中至少一者表示式(IV)基團。

本發明目標亦對應於式(III)化合物，該等化合物係作為合成M6G或其衍生物之中間產物。

較佳地， R_2 及 R_3 兩者代表式(IV)基團。

在本發明目標之式(III)化合物中，第一群化合物具有一或多個以下特徵：

- R_1 表示對苯二甲醯基，

- R_2 及 R_3 中至少一者表示式(IV)之基團，其中 R_4 係2,3,4-三-O-乙醯基- β -D-葡萄糖醛酸甲基酯基團及PG係乙醯基，

在該等化合物中，特定論述之化合物係

- 6-O-(甲基2,3,4-三-O-乙醯基- β -D-葡萄糖醛酸酯基)嗎啡-3-基對苯二甲酸6-O-乙醯基嗎啡-3-基酯，及

- 二[6-O-(甲基2,3,4-三-O-乙醯基- β -D-葡萄糖醛酸酯)嗎啡-3-基]對苯二甲酸酯。

步驟(ii)之參數

如前所示，將步驟(i)所獲得之產物(即，式(III)化合物)與強鹼劑反應。

根據特定一個實施例中，在添加強鹼劑之前，根據此項技術中習知之方法，例如，藉由提取有機相，選擇性地在減壓下，最後以蒸發作用，將芳族溶劑去除。

一般而言，然後將式(III)化合物溶解於比例範圍為20/80至80/20水-醇類混合物(例如甲醇/水混合物)中，同時攪

拌，直到獲得均勻混合物。

該混合物通常冷卻至小於或等於 5°C 之溫度。

然後通常以可獲得大於或等於10，及特定言之大於或等於12.5之pH之量，將強鹼劑引入該混合物中，並保持不要超過 5°C 之溫度。

根據特定一個實施例中，該強鹼劑係氫氧化鈉。

然後將所獲得之混合物加熱至(例如) 20°C 一段足以完成該反應之時間，例如1小時。

當欲得到呈鹼形式之M6G或其衍生物時，酸化預先冷卻至例如小於或等於 5°C 之溫度之該混合物，以使其具有小於將合成產物 pK_a 之pH，例如至 $\text{pH}=5.6$ 。特定言之係藉由添加鹽酸進行酸化作用。

然後將所獲得之混合物加熱至(例如) 20°C 一段足以完成該反應之時間，例如30分鐘。

步驟(iii)之參數

藉由(例如)過濾及然後於真空下濃縮過濾物，回收步驟(ii)後所得之產物，其獲得之形式即為粗產物形式。

有利地，可以純化形式回收產物，其係藉由此項技術中習知任何純化方法，特定言之，藉由脫鹽，其中較合適接著藉由離子交換樹脂上之一或多個步驟之吸附作用及去吸附作用且然後視需要一或多個溶解/蒸發/結晶循環完成。

為減少針對特殊目的去除之殘留醋酸鈉及對苯二甲酸鈉之鹽含量，例如，於 50°C 時，於乙醇(特定言之於甲醇)中，在可溶解M6G或其衍生物之條件下，重新懸浮過濾物

超過3小時，且然後過濾獲得之混合物以去除固體顆粒，及藉由例如減壓下蒸發乾燥獲得之殘留物。

使用離子交換樹脂繼續進行純化。根據特定一個實施例中，將之前所獲得之殘留物重新懸浮於去礦物質水中，且然後例如藉由添加硫酸將該懸浮液酸化至pH介於2與4之間及特定言之係大於或等於3，並過濾，及在可吸附M6G或其衍生物之條件下，使濾出物與陽離子樹脂接觸，例如並於20°C攪拌30分鐘，且然後過濾。重複該等操作直到濾出物不含M6G或其衍生物。然後以鹼溶液(例如，以氨水)將該樹脂釋出所吸收的物質。獲得之鹼溶液經酸化至5與7之間之pH及特定言之為6，且然後藉由例如減壓下蒸發乾燥。

最後，此殘留物重新懸浮於比例範圍為20/80至80/20之水-醇類混合物(例如甲醇/水混合物)中，且於使其完全溶解之條件下加熱，例如回流30分鐘，且然後緩慢將該均質化混合物冷卻，例如至0°C，時間超過2小時，第一次結晶會在35°C時出現。

該結晶係於例如燒結漏斗中分離，例如以甲醇清洗，最後藉由例如加熱及於真空下蒸發進行乾燥。

本發明係藉由下列實例以非限制性方式加以說明。

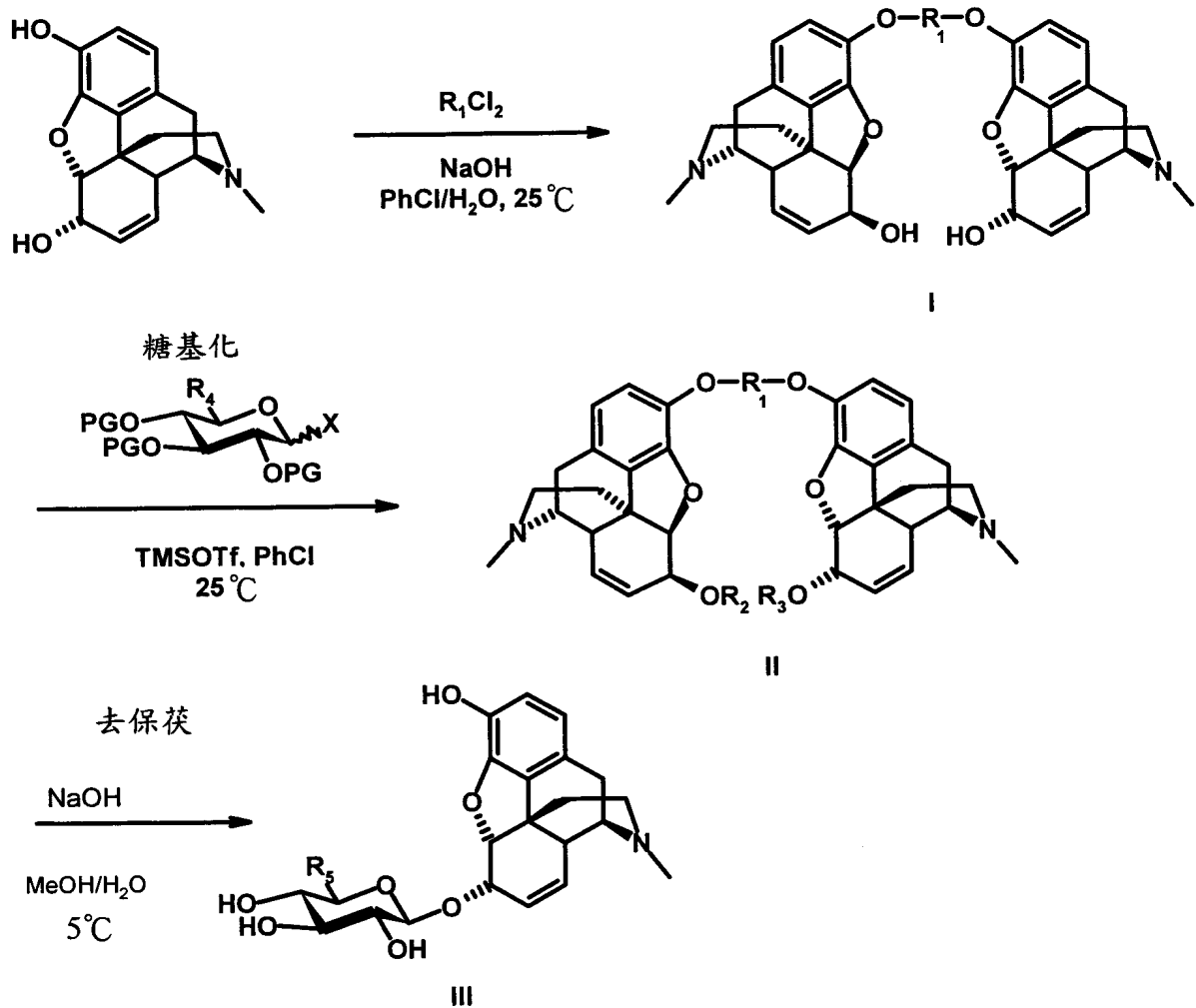
實例

合成作用

方案2描述合成式(I)及式(III)化合物及亦M6G及其衍生物之中間產物。

方案2中，當未描述起始化合物及試劑之製備方法時，該等起始化合物及試劑係可購得的，或以描述於文獻中或亦如本文所述或此項技術中習知方法製備。

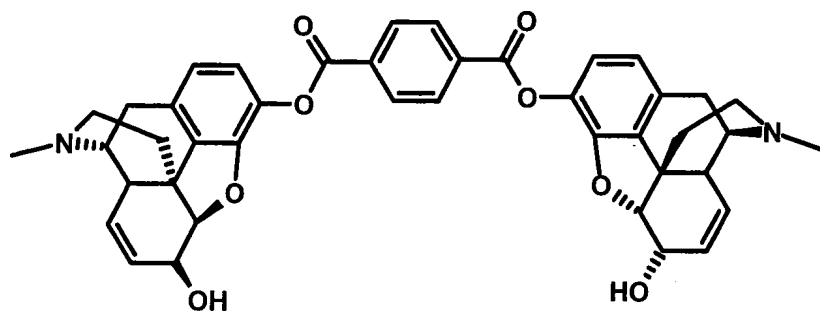
方案2



以下實例描述製備根據本發明之某些化合物。該等實例並未限制及僅用於說明本發明。

製備式(I)化合物

實例1- 對苯二甲酸二嗎啡-3-基酯



於室溫下，將對苯二甲醯氯(12.0公克，0.0594 mol)逐份添加至含嗎啡單水化物(40.0公克，0.132 mol)之0.66 N氫氧化鈉(300毫升，0.198 mol)及氯苯(300毫升)之溶液中，添加時間超過2.5小時。在添加完成後，攪拌該反應介質15分鐘。

濾出所形成之沉澱，並於氯苯/0.66 N氫氧化鈉混合物(300毫升/300毫升)中再漿化，且然後以水清洗(3×250毫升)以獲得呈白色晶體之對苯二甲酸二嗎啡-3-基酯(38.2公克，92%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.30 (s, 4H, CH-對苯二甲酯), 6.87(d, 2H, J 8.0 Hz, H-1), 6.67 (d, 2H, J 8.0 Hz, H-2), 5.83 (m, 2H, H-8), 5.32 (m, 2H, H-7), 4.95 (d, 2H, J 6.0 Hz, H-5), 4.20 (m, 2H, H-6), 3.40 (m, 2H, H-9), 3.10 (m, 2H, H-10a), 2.74 (m, 2H, H-14), 2.67-2.61 (m, 2H, H-16a), 2.47 (s, 6H, NCH_3), 2.42-2.31 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2.13-2.05 (m, 2H, H-15a), 1.96-1.92 (m, 2H, H-15b)。

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 163.3 (C=O), 148.8 (C-ipso), 134.3 (C-8), 130.5 (CH-對苯二甲酸酯), 129.7, 128.6 (C-ipso), 127.8 (C-7), 126.4 (C-ipso), 121.1 (C-1),

120.0 (C-2), 92.5 (C-5), 65.9 (C-6), 58.9 (C-9), 46.4 (C-16), 43.1 (NCH₃), 42.7 (C-13), 40.5 (C-14) 35.3 (C-15), 20.9 (C-10)。

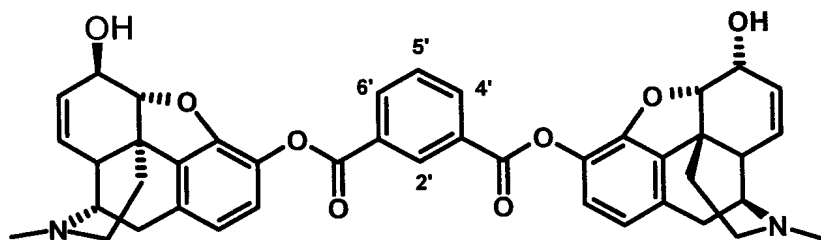
高解析度質量(ES)

-C₄₂H₄₂N₂O₈[M+H₂]²⁺之計算值： m/z=351.1471

-實測值： m/z=351.1467。

以下實例2至11之化合物係以相同方法製備。

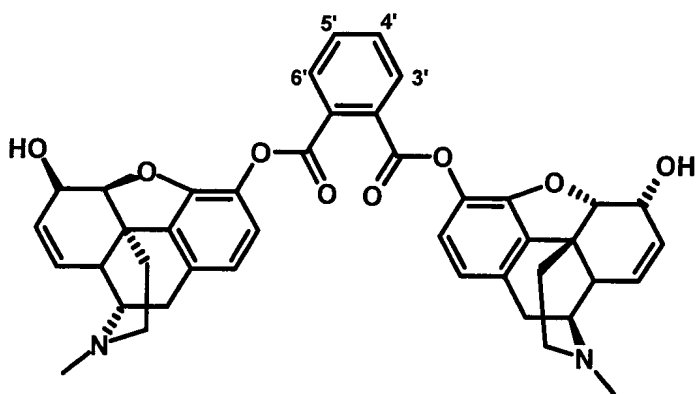
實例2- 間苯二甲酸二嗎啡-3-基酯



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.00 (t, 1H, J 1.5 Hz, H-2'), 8.44 (dd, J 1.5 Hz, J 8.0 Hz, H-4', H-6'), 7.66 (t, 1H, J 8.0 Hz, H-5'), 6.87 (d, 2H, J 8.0 Hz, H-1), 6.67 (d, 2H, J 8.0 Hz, H-2), 5.83 (m, 2H, H-8), 5.32 (m, 2H, H-7), 4.95 (d, 2H, J 6.0 Hz, H-5), 4.20 (m, 2H, H-6), 3.40 (m, 2H, H-9), 3.09 (m, 2H, H-10a), 2.72 (m, 2H, H-14), 2.66-2.60 (m, 2H, H-16a), 2.47 (s, 6H, NCH₃), 2.43-2.30 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2.15-2.04 (m, 2H, H-15a), 1.95-1.91 (m, 2H, H-15b)。

質量(化學電離)：[M+H]⁺=701.6。

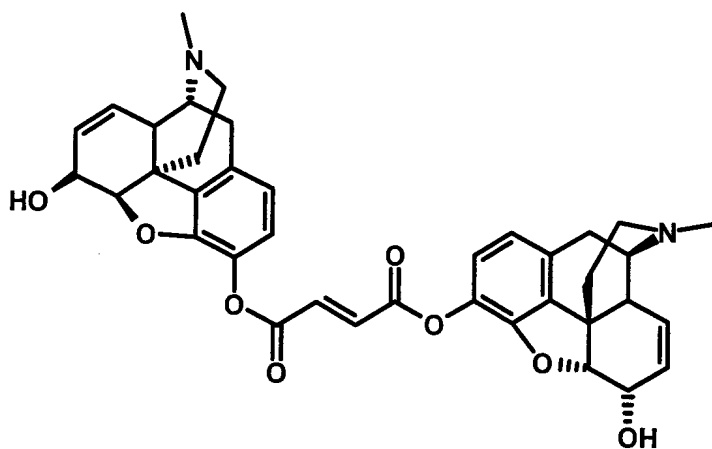
實例3- 鄰苯二甲酸二嗎啡-3-基酯



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, 2H, J 3.5 Hz, J 6.0 Hz, H-3', H-6'), 7.67 (dd, J 3.5 Hz, J 6.0 Hz, H-4', H-5'), 6.87 (d, 2H, J 8.0 Hz, H-1), 6.59 (d, 2H, J 8.0 Hz, H-2), 5.74 (m, 2H, H-8), 5.29 (m, 2H, H-7), 4.81 (d, 2H, J 6.5 Hz, H-5), 4.15 (m, 2H, H-6), 3.37 (m, 2H, H-9), 3.06 (m, 2H, H-10a), 2.70 (m, 2H, H-14), 2.61-2.56 (m, 2H, H-16a), 2.44 (s, 6H, NCH_3), 2.42-2.27 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2.08-2.05 (m, 2H, H-15a), 1.80 (m, 2H, H-15b)。

質量(化學電離) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 701.6$ 。

實例 4- 富馬酸二嗎啡-3-基酯

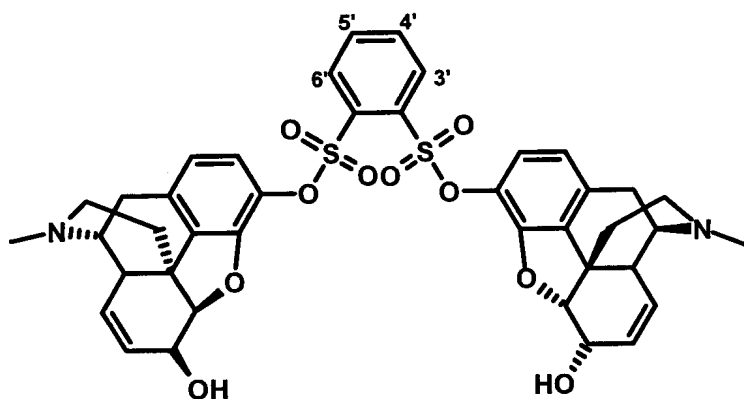


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (s, 2H, CHCOO), 6.81 (d, 2H, J 8.0 Hz, H-1), 6.64 (d, 2H, J 8.0 Hz, H-2), 5.78 (m,

2H, H-8), 5.30 (m, 2H, H-7), 4.95 (d, 2H, J 6.0 Hz, H-5), 4.19 (m, 2H, H-6), 3.42 (m, 2H, H-9), 3.08 (m, 2H, H-10a), 2.74 (m, 2H, H-14), 2.69-2.63 (m, 2H, H-16a), 2.47 (s, 6H, NCH_3), 2.42-2.30 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2.16-2.06 (m, 2H, H-15a), 1.92 (m, 2H, H-15b)。

質量(化學電離) : $[M+H]^+ = 651.6$

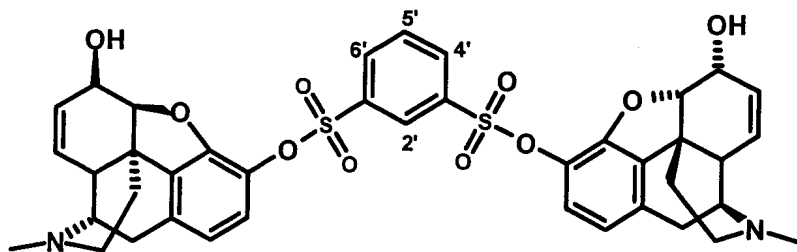
實例 5- 苯-1,2-二磺酸二嗎啡-3-基酯



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.24 (dd, 2H, J 3.5 Hz, J 6.0 Hz, H-3', H-6'), 7.77 (dd, J 3.5 Hz, J 6.0 Hz, H-4', H-5'), 6.79 (d, 2H, J 8.5 Hz, H-1), 6.51 (d, 2H, J 8.5 Hz, H-2), 5.69 (m, 2H, H-8), 5.22 (m, 2H, H-7), 4.81 (d, 2H, J 6.5 Hz, H-5), 4.15 (m, 2H, H-6), 3.35 (m, 2H, H-9), 3.02 (m, 2H, H-10a), 2.65 (m, 2H, H-14), 2.60-2.54 (m, 2H, H-16a), 2.41 (s, 6H, NCH_3), 2.40-2.22 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2.05-2.00 (m, 2H, H-15a), 1.77-1.72 (m, 2H, H-15b)。

質量(化學電離) : $[M+H]^+ = 773.6$

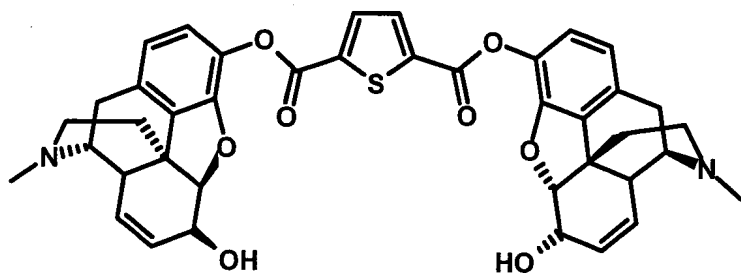
實例 6- 苯-1,3-二磺酸二嗎啡-3-基酯



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 7.78 (t, 1H, J 8.5 Hz, H-5'), 6.51 (m, 4H, H-1, H-2), 5.66 (m, 2H, H-8), 5.27 (m, 2H, H-7), 4.85 (d, 2H, J 6.5 Hz, H-5), 4.15 (m, 2H, H-6), 3.34 (m, 2H, H-9), 3.03 (m, 2H, H-10a), 2.65 (m, 2H, H-14), 2.61-2.55 (m, 2H, H-16a), 2.42 (s, 6H, NCH_3), 2.35-2.24 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2.09-1.99 (m, 2H, H-15a), 1.79-1.75 (m, 2H, H-15b)。

質量(化學電離) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 773.6$ 。

實例 7- 噻吩-2,5-二羧酸二嗎啡-3-基酯

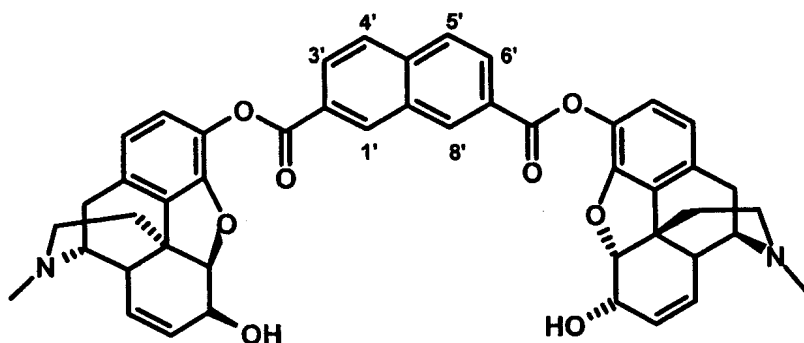


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 2H, CH -硫基苯), 6.86 (d, 1H, J 8.0 Hz, H-1), 6.66 (d, 2H, J 8.0 Hz, H-2), 5.79 (m, 2H, H-8), 5.30 (m, 2H, H-7), 4.95 (d, 2H, J 6.5 Hz, H-5), 4.18 (m, 2H, H-6), 3.40 (m, 2H, H-9), 3.09 (m, 2H, H-10a), 2.75 (m, 2H, H-14), 2.68-2.62 (m, 2H, H-16a), 2.41 (s, 6H, NCH_3), 2.40-2.30 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2.14-

2.05 (m, 2H, H-15a), 1.95-1.90 (m, 2H, H-15b)。

質量(化學電離)：[M+H]⁺=708.6

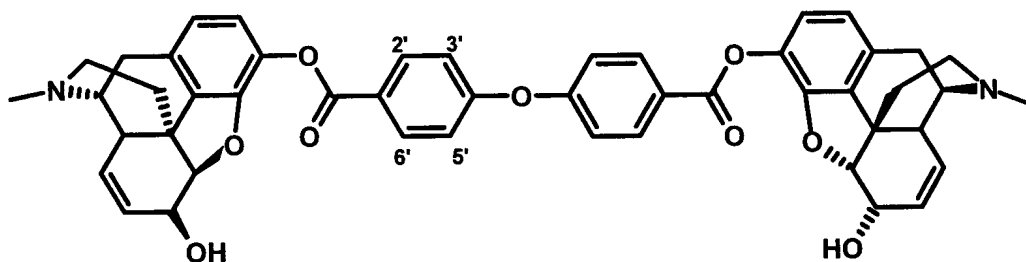
實例 8- 萘-2,7-二羧酸二嗎啡-3-基酯



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (s, 2H, H-1', H-8'), 8.27 (dd, *J* 1.5 Hz, *J* 8.5 Hz, 2H, H-3', H-6'), 8.08 (d, 2H, *J* 8.5 Hz, H-4', H-5'), 6.92 (d, 1H, *J* 8.0 Hz, H-1), 6.69 (d, 2H, *J* 8.0 Hz, H-2), 5.84 (m, 2H, H-8), 5.34 (m, 2H, H-7), 4.95 (d, 2H, *J* 6.5 Hz, H-5), 4.20 (m, 2H, H-6), 3.40 (m, 2H, H-9), 3.11 (m, 2H, H-10a), 2.74 (m, 2H, H-14), 2.68-2.61 (m, 2H, H-16a), 2.47 (s, 6H, NCH₃), 2.44-2.32 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2.14-2.05 (m, 2H, H-15a), 1.96-1.90 (m, 2H, H-15b)。

質量(化學電離)：[M+H]⁺=751.6

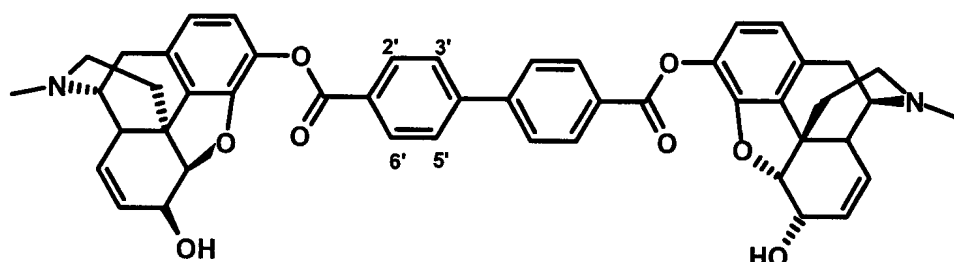
實例 9- 4,4'-氧基苯甲酸二嗎啡-3-基酯



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, 4H, J 8.5 Hz, H-2', H-6'), 7.14 (d, 4H, J 8.5 Hz, H-3', H-5'), 6.87 (d, 2H, J 8.5 Hz, H-1), 6.67 (d, 2H, J 8.5 Hz, H-2), 5.82 (m, 2H, H-8), 5.31 (m, 2H, H-7), 4.95 (d, 2H, J 6.5 Hz, H-5), 4.20 (m, 2H, H-6), 3.40 (m, 2H, H-9), 3.10 (m, 2H, H-10a), 2.73 (m, 2H, H-14), 2.66-2.61 (m, 2H, H-16a), 2.42 (s, 6H, NCH_3), 2.40-2.30 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2.18-2.10 (m, 2H, H-15a), 1.95-1.90 (m, 2H, H-15b)。

質量(化學電離) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 793.5$ 。

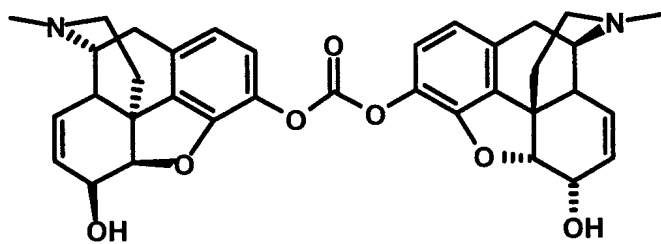
實例 10- 二苯基-4,4'-二羧酸二嗎啡-3-基酯



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, 4H, J 8.0 Hz, H-2', H-6'), 7.79 (d, 4H, J 8.0 Hz, H-3', H-5'), 6.90 (d, 2H, J 8.0 Hz, H-1), 6.68 (d, 2H, J 8.0 Hz, H-2), 5.84 (m, 2H, H-8), 5.32 (m, 2H, H-7), 4.95 (d, 2H, J 6.5 Hz, H-5), 4.22 (m, 2H, H-6), 3.41 (m, 2H, H-9), 3.11 (m, 2H, H-10a), 2.74 (m, 2H, H-14), 2.68-2.63 (m, 2H, H-16a), 2.43 (s, 6H, NCH_3), 2.42-2.32 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2.17-2.11 (m, 2H, H-15a), 1.95-1.90 (m, 2H, H-15b)。

質量(化學電離) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 777.5$ 。

實例 11- 碳酸二嗎啡-3-基酯



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.88 (d, 2H, J 8.0 Hz, H-1), 6.59 (d, 2H, J 8.0 Hz, H-2), 5.70 (m, 2H, H-8), 5.23 (m, 2H, H-7), 4.97 (d, 2H, J 6.5 Hz, H-5), 4.15 (m, 2H, H-6), 3.36 (m, 2H, H-9), 3.11 (m, 2H, H-10a), 2.69 (m, 2H, H-14), 2.68-2.60 (m, 2H, H-16a), 2.43 (s, 6H, NCH_3), 2.40-2.27 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2.10-2.04 (m, 2H, H-15a), 1.94-1.90 (m, 2H, H-15b)。

質量(化學電離)： $[\text{M}+\text{H}]^+=597.5$ 。

糖基化作用

於室溫下，將 TMSOTf(27 微升，0.15 mmol) 添加至含二嗎啡-3-基對苯二甲酸酯(50 毫克，0.071 mmol)之氯苯(4 毫升)溶液中。將該反應混合物攪拌 3 分鐘，接著添加甲基 2,3,4-三-O-乙醯基- α -D-葡萄糖醛酸酯三氯乙醯亞胺酯(171 毫克，0.36 mmol)，且然後添加 TMSOTf(13 微升，0.071 mmol)。

於室溫下，攪拌反應介質 30 分鐘。

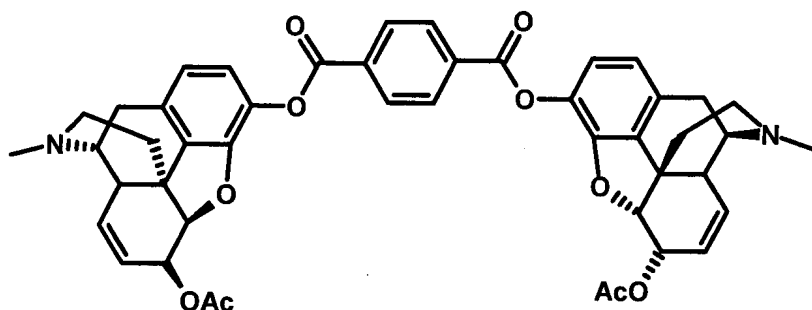
添加 NaHCO_3 (100 毫克)，接著添加 CH_2Cl_2 (5 毫升)及水(5 毫升)。分離該有機相並經 Na_2SO_4 乾燥。

在減壓下去除該溶劑。獲得比例為 7/30/63 之三種產物：

二[6-O-乙醯基嗎啡-3-基]對苯二甲酸酯、6-O-乙醯基嗎啡-3-基-6-O-(甲基2,3,4-三-O-乙醯基-β-D-葡萄糖醛酸酯)嗎啡-3-基對苯二甲酸酯及二[6-O-(甲基2,3,4-三-O-乙醯基-β-D-葡萄糖醛酸酯)嗎啡-3-基]對苯二甲酸酯之混合物。

藉由反相製備色譜法純化(95/5至20/80之(H₂O+0.1% TFA)/CH₃CN梯度)，使三種成分分離。

實例 12- 對苯二甲酸二[6-O-乙醯基嗎啡-3-基]酯



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 4H, CH-對苯二甲酸酯), 6.91 (d, 2H, *J* 8.0 Hz, H-1), 6.66 (d, 2H, *J* 8.0 Hz, H-2), 5.67 (m, 2H, H-8), 5.46 (m, 2H, H-7), 5.15 (m, 4H, H-5, H-6), 3.43 (m, 2H, H-9), 3.10 (m, 2H, H-10a), 2.81 (m, 2H, H-14), 2.67 (m, 2H, H-16a), 2.47 (s, 6H, NCH₃), 2.43-2.34 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2.14-1.91 (m, 10H, CH₃CO, H-15)。

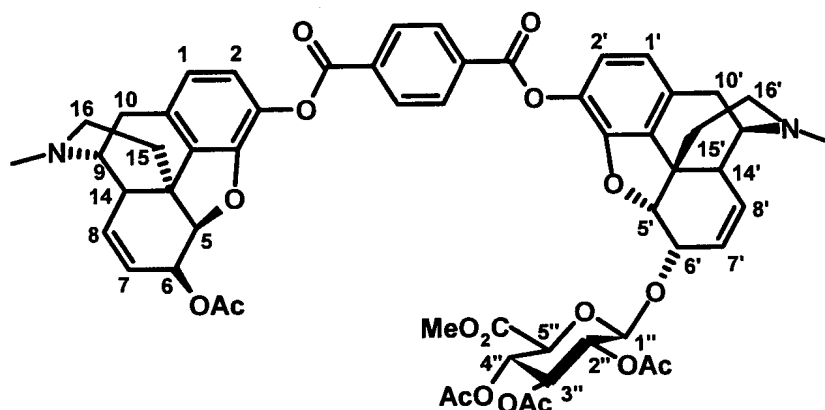
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 163.2 (C=O), 149.5, 133.6, 132.5, 131.8, 131.6 (C-*ipso*), 130.3 (CH-對苯二甲酸酯), 129.2 (C-7), 128.7 (C-8), 121.9 (C-1), 119.5 (C-2), 88.7 (C-5), 68.0 (C-6), 58.9 (C-9), 46.5 (C-16), 42.8 (NCH₃), 42.7 (C-13), 40.3 (C-14) 35.0 (C-15), 20.8 (C-10),

20.6 (CH_3CO)。

高解析度質量(ES)

- $C_{46}H_{46}N_2O_{10}[M+H_2]^{2+}$ 計算值： $m/z=393.1576$ -實測值： $m/z=393.1560$ 。

實例 13- 6-O-(甲基 2,3,4-三-O-乙醯基- β -D-葡萄糖醛酸酯)嗎啡-3-基對苯二甲酸 6-O-乙醯嗎啡-3-基酯



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (m, 4H, CH -對苯二甲酯), 6.89 (m, 2H, H-1, H-1'), 6.65 (m, 2H, H-2, H-2'), 5.77 (m, 1H, H-8'), 5.68 (m, 1H, H-8), 5.46 (m, 1H, H-7), 5.33 (m, 1H, H-7'), 5.19 (m, 2H, H-3'', H-4''), 5.15 (m, 1H, H-6), 4.96 (m, 3H, H-2'', H-5, H-5'), 4.86 (d, 1H, J 7.5 Hz, H-1''), 4.31 (m, 1H, H-6'), 4.05 (m, 1H, H-5''), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.48 (m, 2H, H-9, H-9'), 3.11 (m, 2H, H-10a, H-10a'), 2.85-2.65 (m, 4H, H-14, H-14', H-16a, H-16a'), 2.52-2.37 (m, 10H, NCH_3 , H-10b, H-10b', H-16b, H-16b'), 2.15-1.85 (m, 13H, H-15, H-15', CH_3CO), 1.73 (s, 3H, CH_3CO)。

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4, 170.1, 169.4, 169.0,

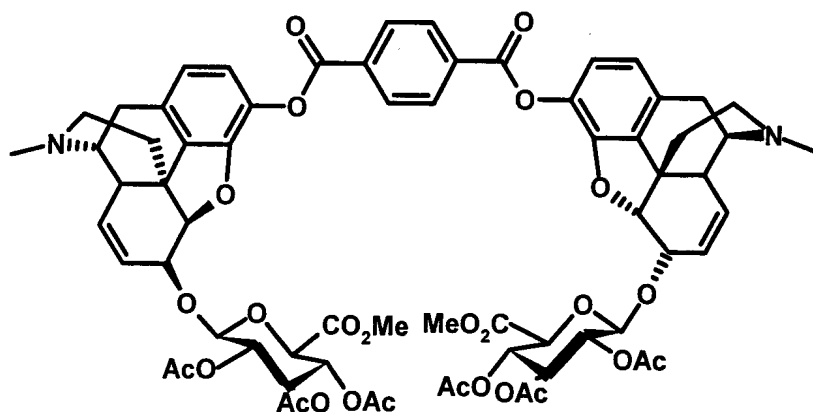
167.3, 163.6, 163.3 (C=O), 150.4, 149.5, 133.7, 133.6 (C-*ipso*), 132.0, 131.6, 130.8, 130.6, 130.3 129.0, 128.9 (CH-對苯二甲酯, C-8, C-8', C-7, C-7', C-*ipso*), 122.2, 122.0 (C-1, C-1'), 119.6, 119.3 (C-2, C-2'), 99.3 (C-1'), 89.8, 88.7 (C-5, C-5'), 73.7 (C-6'), 72.7 (C-5'), 71.8 (C-3"或C-4"), 71.0 (C-2"), 69.4 (C-3"或C-4"), 67.9 (C-6), 59.0, 58.8 (C-9, C-9'), 46.6, 46.3 (C-16, C-16'), 42.8 (NCH₃), 40.6, 40.2 (C-14, C-14') 35.2, 34.9 (C-15, C-15'), 21.2, 21.0, 20.7, 20.6, 20.5, 20.4 (C-10, C-10' CH₃CO)。

高解析質量(ES)

-C₅₇H₆₀N₂O₁₈[M+H]²⁺計算值： m/z=530.1921

-實測值： m/z=530.1918。

實例 14- 二[6-O-(甲基 2,3,4-三-O-乙酰基-β-D-葡萄糖醛酸酯)嗎啡-3-基]對苯二甲酸酯



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 4H, CH-對苯二甲酸酯), 6.90 (d, 2H, *J* 8.0 Hz, H-1), 6.63 (d, 2H, *J* 8.0 Hz, H-2), 5.77 (m, 2H, H-8), 5.34 (m, 2H, H-7), 5.23 (m, 4H, H-3', H-4'), 5.02-4.94 (m, 4H, H-2', H-5), 4.86 (d, 2H, *J* 7.5

Hz, H-1'), 4.32 (m, 2H, H-6), 4.06 (d, 2H, J 9.5 Hz, H-5'), 3.72 (s, 6H, OCH_3), 3.48 (m, 2H, H-9), 3.11 (m, 2H, H-10a), 2.75-2.60 (m, 4H, H-14, H-16a), 2.51-2.25 (m, 10H, NCH_3 , H-10b, H-16b), 2.16-1.90 (m, 16H, H-15, CH_3CO), 1.75 (s, 6H, CH_3CO)。

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.0, 169.4, 169.3, 167.4, 163.9 (C=O), 150.4, 133.7, 132.5, 131.7, 131.4 (C-*ipso*), 130.6 (CH-對苯二甲酸酯, C-8), 128.9 (C-7), 122.0 (C-1), 119.3 (C-2), 99.2 (C-1'), 88.7 (C-5), 73.6 (C-6), 72.9 (C-5'), 71.7 (C-3'或C-4'), 70.9 (C-2'), 69.4 (C-3'或C-4'), 58.8 (C-9), 52.9 (OCH_3), 46.2 (C-16), 43.1 (NCH_3), 41.1 (C-14), 35.7 (C-15), 21.0 (C-10), 20.6, 20.5, 20.4 (CH_3CO)。

高解析質量(ES)

- $C_{68}H_{74}N_2O_{26}[M+H]^{2+}$ 計算值： $m/z=667.2265$

-實測值： $m/z=667.2253$ 。

皂化獲自O-葡萄糖苷偶合之中間產物

在處理及提取獲自偶合作用之有機相(氯苯)後，於減壓下(15毫巴)蒸發掉該氯苯，以獲得棕色油脂($m=47.4$ 公克)。在 $30^\circ C$ 下，將甲醇(140毫升)與去礦物質水(35 毫升)之混合物邊攪拌邊添加至該油脂中，並直到獲得均質化混合物。然後將該混合物冷卻至 $-5^\circ C$ 。

將62.5毫升濃縮氫氧化鈉溶液(30% m/m)添加至該混合物中，注意反應器中溫度不要超過 $5^\circ C$ 。然後於 $20^\circ C$ 時，在氮氣下，加熱該混合物($pH=12.72$)1小時，且然後冷卻

至 -3°C 。

將 37 毫升鹽酸溶液 (37% HCl) 添加至因此獲得之混合物中 ($\text{pH}=5.6$)。然後於 20°C 下，加熱該混合物並維持此溫度達 30 分鐘 (pH 穩定於 5.6)。然後過濾該混合物並於真空下 (15 毫巴) 濃縮所獲得之濾出物，以獲得 67.0 公克乾燥萃取物。

純化獲自皂化及酸化作用之殘留物

於 50°C 時，將該殘留物懸浮於 500 毫升甲醇中 3 小時 (脫鹽)，以便在減壓下 (15 毫巴) 過濾及蒸發之後獲得含 30.8 公克經 HPLC 分析之嗎啡 (約 30%) 及 M6G (約 70%) 之混合物之殘留物。

將之前獲得之殘留物懸浮於 100 毫升去礦物質水中，並以 98% H_2SO_4 (2 毫升) 將所獲得之懸浮物酸化至 3.58，且然後過濾。

將 6 公克以商品名「IRP 69」購自 Rohm & Hass 公司之樹脂添加至濾出物 (根據由 HPLC 所獲得之估算，其相對於所包含之 M6G 之重量比為 3) 中。於 20°C ，攪拌因此獲得之均質化混合物 30 分鐘且然後過濾。

重複該操作直到所含 M6G 被耗盡。

用經稀釋氨水 (3% NH_4OH) 將所獲得樹脂釋出被吸附的物質，及用經稀釋 HCl 將所獲得之鹼性溶液 ($\text{pH}=10.9$) 中性化至約 5 至 6 之 pH 。

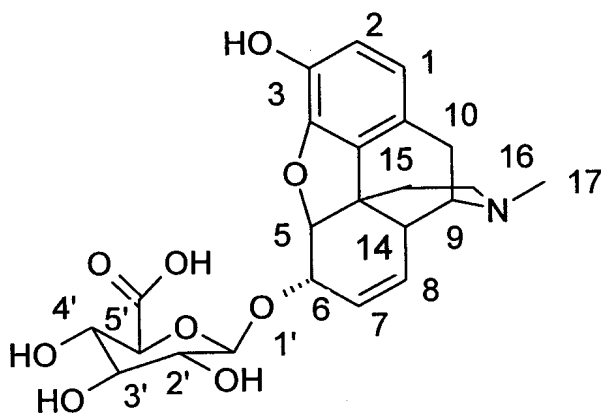
減壓下 (15 毫巴)，蒸發所獲得之酸性含水溶液，可獲得 5.6 公克乾燥殘留物。

其經HPLC確認(M6G含量約80%)。

再結晶M6G

將先前殘留物(5.55 g)懸浮於水(166.5 ml)及甲醇(277.5 ml)混合物中。該混合物經回流(90°C)30分鐘，且然後冷卻至0°C超過2小時。第一次結晶會在35°C時形成。

該結晶物係於燒結漏斗中分離及然後以5毫升甲醇清洗。經80°C，在15毫巴下乾燥之後，可分離出2.6公克純化的M6G(有機物純度>99%)。



HPLC(M6G含量)=98.6%

質量(化學電離)=[M+H]⁺=462.2。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)(D₂O/交換 NaOD) δ (ppm±0.01 ppm): 129.71, 127.42 (C1, C2); 155, 73, 149.25 (C3, C4); 98.19 (C5); 111.12 (C1'); 85.82, 85.17, 82.94, 82.77, 81.40 (C6, C2', C3', C4', C5'); 68.66 (C9); 55.76 (C16); 52.07 (C13); 50.79 (C17); 48.34 (C14); 42.80 (C15); 30.70 (C10); 185.30 (CO₂H)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 98142093

C07D 489/02 (2006.01)

※申請日： 98. 12. 9

※IPC 分類：~~C07D~~ A61K 31/485 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

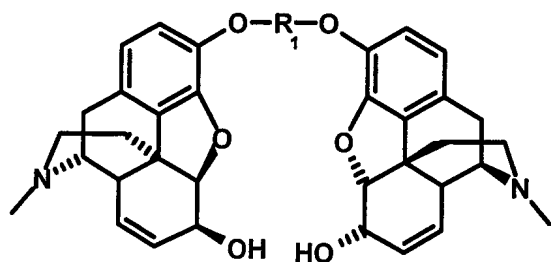
嗎啡-6-葡萄糖醛酸苷或其衍生物之合成

SYNTHESIS OF MORPHINE-6-GLUCURONIDE OR A DERIVATIVE
THEREOF

二、中文發明摘要：

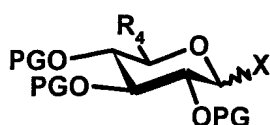
本發明係關於製備嗎啡-6-葡萄糖醛酸苷或其衍生物之方法，該方法包含由以下組成之步驟：

(i)在芳族溶劑及三氟甲磺酸三甲基矽烷酯存在下，使對應於下式(I)之化合物



I

其中， R_1 表示羰基、 COR_5CO 或 $SO_2R_6SO_2$ ，與對應於下式(II)之葡萄糖醛酸衍生物反應，



(II)

其中，PG表示乙醯基、異丁醯基或苯甲醯基或三甲基乙醯基，

X表示三鹵代乙醯亞胺酯基，及

R₄表示(C₁-C₄)烷基羧酸酯基，

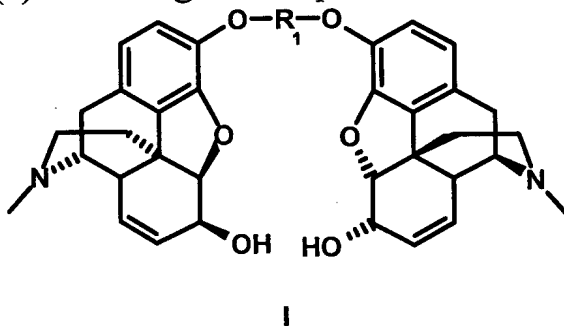
(ii)使在步驟(i)所獲得之產物與強鹼劑反應，且然後

(iii)回收在步驟(ii)所獲得之產物。

三、英文發明摘要：

The present invention relates to a process for preparing morphine-6-glucuronide or a derivative thereof, comprising steps consisting in:

(i) reacting a compound corresponding to formula (I) below:

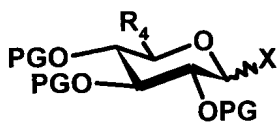


in which:

R₁ represents a carbonyl group, COR₅CO or SO₂R₆SO₂

with a glucuronic acid derivative corresponding to formula (II)

below:



(II)

in which:

PG represents an acetyl, isobutyryl, benzoyl or pivaloyl group,
X represents a trihaloacetimidate group, and
R₄ represents a group (C₁-C₄)alkylcarboxylate,
in the presence of an aromatic solvent and trimethylsilyl
trifluoromethanesulfonate

(ii) in reacting the product obtained in step (i) with a strong
basic agent, and then

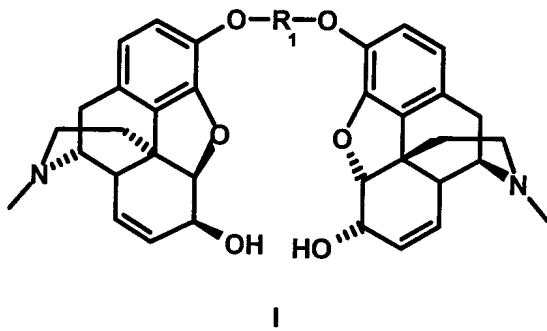
(iii) in recovering the product obtained in step (ii).

七、申請專利範圍：

1. 一種製備嗎啡-6-葡萄糖醛酸苷或其衍生物之方法，其包含以下所組成之步驟：

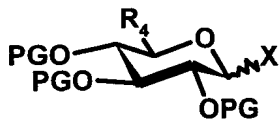
(i) 在未經取代或經選自由鹵原子、(C₁-C₄)烷基及(C₁-C₄)烷氧基之群之一或多個取代基取代之芳族溶劑(該等溶劑具有小於或等於-20°C之熔點)，及三氟甲磺酸三甲基矽烷酯存在下，

使對應於下式(I)之化合物



其中：

R₁表示羰基，其中之R₅表示(C₁-C₄)烷烴二基、(C₂-C₄)烯烴二基、(C₂-C₄)炔烴二基、雜原子(C₁-C₄)烷烴二基、雜環(C₃-C₆)烷烴二基、(C₅-C₁₄)芳烴二基、二(C₁₀-C₁₆)芳烴-氧化-二基、二(C₁₀-C₁₆)芳烴二基或雜原子(C₄-C₁₀)芳烴二基之COR₅CO，其中之R₆表示(C₁-C₄)烷烴二基、(C₂-C₄)烯烴二基、(C₂-C₄)炔烴二基、雜原子(C₁-C₄)烷烴二基、雜環(C₃-C₆)烷烴二基、(C₅-C₁₄)芳烴二基、雜原子(C₄-C₁₀)芳烴二基、二(C₁₀-C₁₆)芳烴-氧化-二基或二(C₁₀-C₁₆)芳烴二基之SO₂R₆SO₂，與對應於下式(II)之葡萄糖醛酸衍生物反應，



(II)

其中：

PG表示乙醯基、異丁醯基或苯甲醯基或三甲基乙醯基，

X表示三鹵代乙醯亞胺酯基，及

R₄表示(C₁-C₄)烷基羧酸酯基，

(ii)使步驟(i)所獲得之產物與強鹼劑反應，且然後

(iii)回收於步驟(i)所獲得之產物。

2. 如請求項1之製備方法，其中在步驟(i)之前，使其中R₁如請求項1所定義之式R₁Cl₂化合物與嗎啡於至少包含水、強鹼劑及芳族溶劑之兩相介質中反應，該芳族溶劑係未經取代或經一或多種選自由鹵原子、(C₁-C₄)烷基及(C₁-C₄)烷氧基所組成之群的取代基取代，該溶劑具有小於或等於-20°C之熔點。

3. 如請求項1或2中之方法，其特徵在於該式(I)之化合物係選自由以下所組成之群：

-對苯二甲酸二嗎啡-3-基酯，

-間苯二甲酸二嗎啡-3-基酯，

-鄰苯二甲酸二嗎啡-3-基酯，

-富馬酸二嗎啡-3-基酯，

-苯-1,2-二磺酸二嗎啡-3-基酯，

-苯-1,3-二磺酸二嗎啡-3-基酯，

- 噻吩-2,5-二羧酸二嗎啡-3-基酯，
- 萘-2,7-二羧酸二嗎啡-3-基酯，
- 4,4'-氧基苯甲酸二嗎啡-3-基酯，
- 二苯基-4,4'-二羧酸二嗎啡-3-基酯，及
- 碳酸二嗎啡-3-基酯。

4. 如先前請求項中任一項之方法，其特徵在於該式(II)之化合物具有一或多個以下特徵：

- PG表示乙醯基，
- X表示-OCNHCl₃或-OCNPhCF₃，及
- R₄表示甲基羧酸酯基團。

5. 如先前請求項中任一項之方法，其特徵在於該式(II)之化合物係2,3,4-三-O-乙醯基- α -D-葡萄糖醛酸酯三氯乙醯亞胺甲基酯。

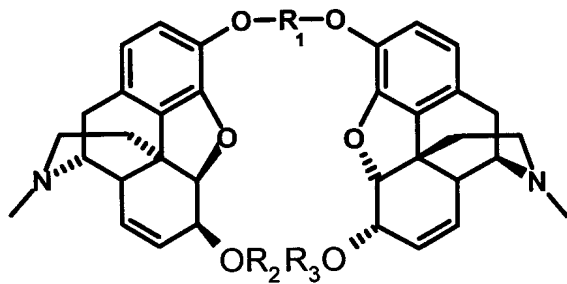
6. 如先前請求項中任一項之方法，其特徵在於該等芳族溶劑係選自氯苯、甲苯、1,2-二氯苯、1,3,5-三氯苯及1,3,5-三甲苯。

7. 如先前請求項中任一項之方法，其特徵為該強鹼劑係氫氧化鈉。

8. 如先前請求項中任一項之方法，其特徵在於該式(II)葡萄糖醛酸衍生物對該式(I)化合物之莫耳比係介於2及5之間。

9. 如先前請求項中任一項之方法，其特徵在於三氟甲磺酸三甲基矽烷酯對該式(I)化合物之莫耳比係介於2.2及20之間。

10. 一種式(III)化合物

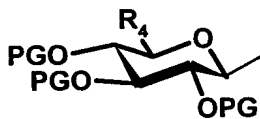


(III)

其中：

R_1 係如請求項1所定義，

R_2 及 R_3 獨立表示如請求項1所定義之PG或下式(IV)之基團：



(IV)

其中：

R_4 及PG係如請求項1所定義，

限制條件為 R_2 及 R_3 中至少一者表示式(IV)基團。

11. 如請求項10之化合物，其特徵在於該化合物具有一或多個以下特徵：

- R_1 表示對苯二甲酸酯基團，

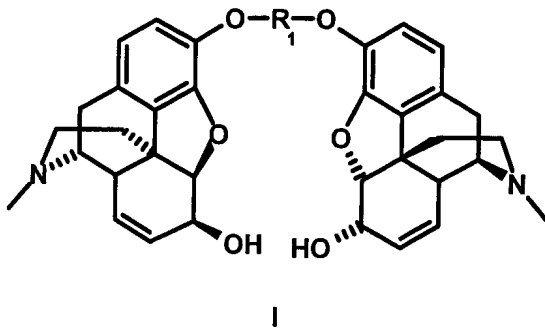
- R_2 及 R_3 中至少一者表示式(IV)基團，其中 R_4 係甲基
2,3,4-三-O-乙醯基- β -D-葡萄糖醛酸酯基及PG係乙醯基。

12. 如請求項10或11之化合物，其特徵在於該化合物係選自由下列所組成之群：

-6-O-(甲基 2,3,4-三-O-乙醯基-β-D-葡萄糖醛酸酯)嗎啡-3-基對苯二甲酸 6-O-乙醯基嗎啡-3-基酯，及

-二[6-O-(甲基 2,3,4-三-O-乙醯基-β-D-葡萄糖醛酸酯)嗎啡-3-基]對苯二甲酸酯。

13. 一種式(I)化合物



其中：

R_1 係如請求項 1 所定義。

14. 如請求項 13 之化合物，其係選自由下列所組成之群：

- 對苯二甲酸二嗎啡-3-基酯，
- 間苯二甲酸二嗎啡-3-基酯，
- 鄰苯二甲酸二嗎啡-3-基酯，
- 富馬酸二嗎啡-3-基酯，
- 苯-1,2-二磺酸二嗎啡-3-基酯，
- 苯-1,3-二磺酸二嗎啡-3-基酯，
- 噻吩-2,5-二羧酸二嗎啡-3-基酯，
- 萘-2,7-二羧酸二嗎啡-3-基酯，
- 4,4'-氧基苯甲酸二嗎啡-3-基酯，
- 二苯基-4,4'-二羧酸二嗎啡-3-基酯，及
- 二碳酸嗎啡-3-基酯。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

