

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

211364

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 489/02

(22) Přihlášeno 19 10 79

(21) (PV 7115-79)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 19 10 78
(953056) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 29 05 81

(45) Vydáno 15 07 84

(72)

Autor vynálezu

WILSON MICHAEL LEE, BALLWIN, MISSOURI (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

MALLINCKRODT, INC., ST. LOUIS, MISSOURI (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby oxymorfonu

1

2

Způsob výroby oxymorfonu, vyznačující se tím, že se používá vhodné činidlo bóru za přítomnosti zeslabujícího činidla, jímž je slaba Lewisova báze.

Tento vynález se týká způsobu výroby oxymorfonu.

Oxymorfon je narkotikum. Je široce rozšířen jako analgetikum. Nejčastější způsob výroby oxymorfonu je způsob, který popsal Seki: Takamine Kenkyisho Nempo 12, 52 (1960). Podle tohoto způsobu se oxykodon zpracovává s hydrochloridem pyridinu za vysokých teplot. Je však v komerčním měřítku nevýhodný, protože je zapotřebí vysokých teplot a reakce je těžko kontrolovatelná. Navíc tato reakce dává jen poměrně nízké výtěžky, vznikají však podstatná množství vedlejších produktů.

Úkolem tohoto vynálezu je nalezení takového způsobu výroby oxymorfonu, který poskytuje dobré výtěžky, přičemž v podstatě nevznikají žádné vedlejší produkty.

Dále je úkolem tohoto vynálezu selektivní demethylace methoxylové skupiny oxykodonu bez toho, aby byla ovlivněna jiná místa molekuly oxykodonu, ve kterých by mohly být štěpeny etherové vazby.

Podle tohoto vynálezu byl nalezen způsob výroby oxymorfonu, kdy se selektivně odstraní methylová skupina z methoxylové skupiny oxykodonu. Způsob výroby oxymorfonu podle vynálezu spočívá v tom, že se demethylace oxykodonu uskutečňuje použitím sloučenin boru jako demethylačního činidla. Sloučenina boru je vybrána ze skupiny zahrnující bromid boritý, chlorid boritý a reakční produkt těchto halogenidů s nižším alkoholem. Reakční směs obsahuje od 2 do 8 molů sloučeniny boru na mol oxykodonu. Podstata způsobu spočívá v tom, že reakční směs dále obsahuje zeslabující činidlo, které zeslabuje účinnost sloučeniny boru. Zeslabujícím činidlem je slabá Lewisova báze, která nereaguje s demethylačním činidlem. Demethylace se provádí po dobu 3 až 8 hodin při teplotě od 0 do 40 °C. Po ukončení demethylační reakce se reakční směs popřípadě hydrolyzuje.

Vhodnými demethylačními činidly jsou sloučeniny boru, které jsou schopné demethylovat methoxylovou skupinu, ale které nejsou schopné tvořit četné vedlejší produkty. Mezi takové sloučeniny boru patří bromid boritý, chlorid boritý nebo reakční produkty takových halogenidů s alkoholy, například s alkoholy s 1 až 10 atomy uhlíku, s výhodou s nižšími alkoholy, jako jsou alkoholy s 1 až 6 atomy uhlíku, například methanol, propanol, butanol, hexanol atd.

Během demethylační reakce je v reakčním prostředí přítomno zeslabující činidlo. Toto činidlo zeslabuje účinnost sloučeniny boru, takže při použití ve způsobu podle vynálezu se vyrábí oxymorfon v dobrých výtěžcích prakticky bez vedlejších produktů. Zeslabujícím činidlem může být slabá Lewisova báze, která s demethylačním činidlem chemicky nereaguje.

Mezi tato zeslabující činidla patří kapalná aromatická rozpouštědla, která chemicky nereagují se sloučeninami boru, napří-

klad benzen, toluen, xylén, ethylbenzen, nitrobenzen, chlorbenzen, difenylether a jejich směsi. Výhodným zeslabujícím činidlem je chlorbenzen. Zeslabujícího množství se používá od 25 do 900 hmotnostních %, vztaheno na hmotnost sloučeniny boru.

S výhodou se používají demethylační prostředky, které obsahují takové množství sloučeniny boru, které je dostatečné k demethylaci methoxylové skupiny oxykodonu, například asi od 5 do 20 %, s výhodou asi 10 %, vztaheno na celkovou hmotnost demethylačního prostředku; zeslabujícího činidla se používá zeslabujícího množství, například 80 až 95 %, s výhodou asi 90 hmotnostních procent, vztaheno na celkovou hmotnost demethylačního prostředku.

Oxymorfon se zpracovává se shora uvedeným demethylačním činidlem za demethylačních podmínek. Mezi demethylační podmínky patří demethylační množství demethylačního činidla, například v případě trihalogenidu boru asi od 2 do 8 molů, s výhodou 2,7 až 7 molů, výhodněji 2,5 až 3,5 molu sloučeniny boru na mol oxykodonu. Jestliže se používá více než 8 molů, nedosáhne se žádné podstatné výhody, ačkoliv je možné používat více než 8 molů. Jestliže se používá méně než 2 moly, pak nemusí být zpracování kompletní.

Mezi demethylační podmínky patří vhodné reakční doby, například 8 až 24 hodiny, a reakční teploty, například asi od 0 do 40 stupňů Celsia. Jak bylo uvedeno, oxykodon se s výhodou zpracovává se shora uvedeným demethylačním prostředkem. Demethylační prostředek je obvykle dostatečně kapalný, takže k provedení reakce není nutné žádné další rozpouštědlo. Může být však výhodné, jestliže se přidá rozpouštědlo, například inertní rozpouštědlo, které nereaguje se sloučeninou boru, například chlorbenzen. Toto rozpouštědlo může být s výhodou shodné s použitým zeslabujícím činidlem, ale nemusí.

Demethylační činidlo může být do reakční směsi přidáno odděleně, za předpokladu, že je zeslabující činidlo přítomno v množství dostatečném pro zeslabení aktivity demethylačního činidla. Oxykodon se například může smíchat se zeslabujícím činidlem, načež se přidá demethylační činidlo.

Když demethylace oxykodonu proběhne do žádoucího stupně, demethylační reakce se ukončí tím, že se do reakčního prostředí přidá voda v množství, které ukončí reakci. Voda se přidává s výhodou v množství stejném nebo větším, než je objem bezvodého reakčního prostředí.

Aby se získal maximální výtěžek oxymorfonu, reakční směs se s výhodou jistou dobu hydrolyzuje, a to za hydrolytických podmínek dostatečných k tomu, aby se zvýšilo množství izolovatelného oxymorfonu, který je v reakčním prostředí přítomen.

Hydrolyzuje se jak nadbytek reakčních

složek, tak i reakční produkty, které jsou v reakční směsi po demethylaci přítomny. Hydrolýza se provádí po dobu asi od 1/2 do 10 hodin, s výhodou od 2 do 4 hodin. Vhodnými teplotami hydrolýzy jsou teploty v rozmezí od 40 do 120 °C, s výhodou asi od 60 do 100 °C.

Bylo nalezeno, že hydrolýza reakční směsi za vyšších teplot, například při teplotě varu reakční směsi pod zpětným chladičem, je zvláště výhodná, zvláště tehdy, když se jako zeslabující činidlo/rozpouštědlo používá chlorbenzen. Bez ohledu na nějakou zvláštní teorii lze říci, že hydrolýza za vyšších teplot podporuje hydrolýzu reakčních produktů, které jsou přítomny ve formě komplexů boru, jako jsou například komplexy, které obsahují vazbu bor-dusík. Tím se převádí více takových komplexů na izolovatelný oxymorfon. Také vyšší teploty hydrolýzy mohou sloužit k převádění jiných přítomných vedlejších reakčních produktů na izolovatelný produkt.

Reakční směs se po hydrolýze upraví kyselinou, například chlorovodíkovou nebo sírovou, tak, aby pH reakční směsi bylo asi 4,5 až asi 6. Pak se reakční směs zfiltruje, pH se upraví vhodnou bází, například hydroxidem sodným, na hodnotu asi 10 až 12, a extrahuje se jedním z vhodných inertních organických extrakčních rozpouštědel, například toluenem.

Přidáním kyseliny se pak upraví pH vodné vrstvy asi na 2, potom se pH upraví bází asi na 8,5 a extrahuje se inertním organickým extrakčním rozpouštědlem, například methylenchloridem. Oddestilováním methylenchloridu se získá oxymorfon prakticky bez nečistot. Odpařením prvního organického extraktu se získá oxykodon, který je vhodný pro recyklování.

Následující příklady ilustrují vynález. Všechny díly jsou hmotnostní, pokud není uvedeno jinak.

Příklad 1

Suspenze 25 g báze oxykodonu ve 200 ml chlorbenzenu se umístí do nádoby s účinným míchadlem. Obsah se ochladí na teplotu nižší než 10 °C. Připraví se roztok 60 g bromidu boritého ve 200 ml chlorbenzenu. Tento roztok se během 5 minut přidá k suspenzi oxykodonu. Teplota se zvýší asi na 35 °C. Odstraní se chlazení a směs se míchá 18 hodin. Pak se směs vlije do 250 ml vody a 2 hodiny se vaří pod zpětným chladičem. Vodná a organická vrstva se oddělí. Vodná vrstva se zkoumá na obsah oxykodonu a oxymorfonu. Hydroxidem sodným nebo amonným se upraví pH vodné vrstvy na 5,5. Po filtraci se pH filtrátu upraví hydroxidem sodným na 12. Filtrát se vyčerpávajícím způsobem extrahuje methylenchloridem. Methylenchloridová vrstva se oddělí. Odpařením se získá oxykodon, který lze recyklovat. Vodná vrstva se okyslí kyselinou chlorovodíkovou tak, aby pH roztoku bylo asi 2,0, pak se pH upraví přidáním amoniaku na 8,5 a vrstva se vyčerpávajícím způsobem extrahuje methylenchloridem. Odpařením organické vrstvy se získá prakticky čistý oxymorfon.

V následující tabulce I jsou uvedeny údaje tohoto pokusu a údaje jiných pokusů, ve kterých se postupuje v podstatě stejným způsobem, až na to, že se používají jiná rozpouštědla.

Tabulka I

Pokus č.	rozpouštědlo	molů BBr ₃	výtěžek, %
1	chlorbenzen	3	76
2	toluen	3	82; 9 % oxykodonu regenerováno
3	chloroform	4	66
4	methylenchlorid	4	51
5	chloroform	6	51
6	dichlorethylen	4	29
7	1,1,2,2-tetrachlorethan	4	65

Příklad 2

Suspenze 1,5 g oxykodonu v benzenu se najednou zpracuje se 2,3 g bromidu boritého v benzenu. Směs se míchá 2 hodiny. Potom se směs hydrolyzuje stejným objemem vody

dvouhodinovým varem pod zpětným chladičem. Podle analýzy obsahuje vodná vrstva 85 % oxymorfonu a 15 % oxykodonu.

Jestliže se postupuje v podstatě podle postupu příkladu 2, získají se data uvedená v tabulce II.

Tabulka II

Pokus č.	rozpouštědlo	molů BBr ₃	výtěžek %	regenerováno oxykodonu, %
1	směs chloroformu a toluenu 1:1	4	70	—
2	toluen	4	76	15
3	toluen	6	50	—
4	toluen	3	85	5
5	toluen	2	62	10
6	toluen	1	23	68
7	xylén	3	81	6
8	chlorbenzen	3 (BCl ₃)	70	—

Příklad 3

Podle následujících obecných postupů se oxykodon působením bromidu boritého jako demethylačního činidla demethyluje za vzniku oxymorfonu. V tabulce III jsou uvedeny variace poměru bromidu boritého ku oxykodonu, typy organického rozpouštědla, které se používá jako reakční prostředí, a hydrolytické podmínky.

Oxykodon v rozpouštědle se přidá k rozto-

ku bromidu boritého v rozpouštědle, přičemž se teplota reakčního prostředí udržuje pod 10 °C. Po proběhnutí reakce, která trvá 1 až 20 hodin, se reakce zastaví přidáním vody. Reakční směs se pak hydrolyzuje buď při 40 °C, nebo při teplotě varu reakčního prostředí. Upraví se pH reakční směsi asi na 5,5 a analýzou reakční směsi kapalinovou chromatografií se zjišťuje konverze oxymorfonu.

Tabulka III

pokus. č.	BBr ₃ g	oxykodon g	poměr BBr ₃ ku oxykodonu moly	rozpouštědlo	teplota hydrolyzy °C	výtěžek oxymorfonu %
1	~75	~15	6	chloroform	40	66
2	71	15	6	chloroform	var	71
3	35	15	3	chloroform	40	65
4	35	15	3	chloroform	var	67
5	75	15	6	chlorbenzen	var	88
6	60	25	3	chlorbenzen	var	85
7	75	15	6	chlorbenzen	40	70
8	78	15	3	chlorbenzen	40	72

Shora uvedená data v tabulce III ilustrují že výtěžek oxymorfonu je lepší, jestliže se jako rozpouštědlo/zeslabující činidlo používá chlorbenzen a jestliže se hydrolyza provádí za teploty varu reakční směsi.

Příklad 4

Do 189 litrové reakční nádoby, která má zahřívací/chladicí plášť a která obsahuje 48 kilogramů chlorbenzenu, se přidá přibližně 2,68 kg oxykodonu. Obsah reakční nádoby se rychle míchá za probublávání dusíkem. Ke směsi se během 20 až 30 minut přidá 7,8 kilogramů bromidu boritého. Teplota reakční směsi se během této doby udržuje pod 25 °C.

Když je přidávání bromidu boritého ukončeno, míchá se obsah reakční nádoby 6 hodin za teploty místnosti, při teplotě 25 až 28 °C. Potom se reakční směs přečerpá za míchání do nádoby o objemu 246 litrů, která obsahuje 32,66 kg vody ochlazené na méně než 10 °C. Přečerpávání se provádí takovým

způsobem, aby se teplota v nádobě udržovala pod 30 °C.

Výsledná kašovitá směs se přečerpá zpět do reakční nádoby o objemu 189 litrů. Směs se zde vaří pod zpětným chladičem při 96 °C za pomalého míchání, kterým se předejde vytvoření emulze. Po dvousodinovém varu pod zpětným chladičem se obsah reakční nádoby ochladí na 60 až 80 °C. Vrstvy se nechají rozdělit. Po rozdělení vrstev se dolní vodná vrstva odstraní. Organická vrstva se promyje 5,67 kg deionizované vody a pomalu se míchá. Po usazení směsi se vrstvy přehodí, takže vodná vrstva je nahoře. Vodná vrstva se odstraní a spojí se s předcházejícím vodným extraktem.

Přidáním hydroxidu amonného se upraví pH organické vrstvy na 5,5 až 6,0. Přidá se 0,45 až 0,9 kg darco (aktivní uhlí, Darco G-60). Výsledná směs se zfiltruje, načež se promyje 3,8 až 7,6 litru deionizované vody. Hydroxidem amonným se upraví pH na 8,8 až

8,9. Výsledná vodná suspenze se extrahuje dichlormethanem v kontinuálním Karrově kolonovém extraktoru, dokud vodná část neobsahuje méně než 1,5 mg oxymorfonu v 1 mililitru. Dichlormethanový podíl se opět promyje dvěma dávkami deionizované vody po 3,8 litru a vrátí se zpět do 189 litrové reakční nádoby, jejíž zahřívací/chladicí plášť udržuje teplotu 70 až 80 °C. Dichlormethanový roztok se odpaří dosucha. Zbylý dichlormethan a zbytky vody se odstraní ve vakuu. Do reakční nádoby se přidá asi 30 litrů bezvodého alkoholu. Reakční směs se zahřeje na 65 až 70 °C. Jestliže je to nutné, směs se zfiltruje. Ethanolická směs se pak ochladí za míchání na méně než 10 °C. Výsledný

krystalický produkt se odfiltruje. Produkt se suší 2 až 4 hodiny při teplotě 65 až 75 °C. Vyrobí se 1,36 až 1,59 kg oxymorfonu.

Filtrát se odpaří téměř dosucha, přidá se 7,57 litrů deionizované vody, pH se upraví na méně než 5,0 a potom se pH hydroxidem amonným upraví na 8,5 až 8,8, přičemž se teplota směsi udržuje na méně než 30 °C.

Směs se ochladí na 10 až 15 °C. Výsledná vysrážená pevná látka se odfiltruje a promyje dvěma dávkami po 0,95 litru vody při 10 až 15 °C. Pevná látka se suší alespoň 6 hodin při 70 až 80 °C. Vyrobí se 0,36 až 0,5 kg dalšího produktu, který obsahuje oxymorfon.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby oxymorfonu demethylací oxykodonu použitím sloučeniny bóru jako demethylačního činidla, přičemž se jako sloučenina bóru použije bromid boritý, chlorid boritý a reakční produkt těchto halogenidů s nižším alkoholem, v reakčním prostředí, které obsahuje organické rozpouštědlo, vyznačující se tím, že se do reakčního prostředí přidá zeslabující činidlo pro zeslabení účinnosti sloučeniny bóru a zeslabujícím činidlem je slabá, s demethylačním činidlem nereagující Lewisova báze, přičemž se použije od 2 do 8 molů sloučeniny bóru na mol oxykodonu a demethylace se provádí po dobu 3 až 8 hodin při teplotě od 0 do 40 stupňů Celsia a popřípadě se reakční směs dále hydrolyzuje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako zeslabující činidlo použije benzen, toluen, xylén, ethylbenzen, nitrobenzen, chlorbenzen, difenylether a směsi těchto zeslabujících činidel.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se sloučenina bóru používá v množ-

ství od 2,5 do 3,5 mol sloučeniny bóru na mol oxykodonu.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že zeslabujícím činidlem je difenylether, chlorbenzen nebo toluen.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se demethylace provádí demethylační směsí obsahující sloučeninu bóru a zeslabující činidlo.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se pro demethylační směs použije 90 % hmotnostních zeslabujícího činidla a 10 % hmotnostních sloučeniny bóru, vztaženo na celkovou hmotnost demethylační směsi.

7. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se po ukončení demethylace reakční směs hydrolyzuje po dobu 1/2 až 10 hodin při teplotě od 40 do 120 °C.

8. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se reakční směs hydrolyzuje 2 až 4 hodiny při teplotě varu reakčního prostředí.