



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

0154 541

Int.Cl.³

3(51) C 07 D489/02

MT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

1) AP C 07 D/ 223 221
1) 0654275(22) 08.09.80
(32) 09.08.79(44) 31.03.82
(33) US

- 1) MALLINCKRODT, INC.;US;
- 2) MALFER, DENNIS J.;LONCRINI, DONALD F.;US;
- 3) MALLINCKRODT, INC.;US;
- 4) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTRASSE 23/24

4) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON AMIDVERBINDUNGEN

7)Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Amidverbindungen, wie N-Acyl-dihydro-14-hydroxynormorphone, beispielsweise N-(Zykloalkylkarbonyl)- dihydro-14-hydroxy-normorphone. Diese Verbindungen sind wertvolle Zwischenverbindungen fuer die Herstellung von Morphinderivaten, die sowohl narkotische Antagonisten als auch Analgetika sind. Ziel der Erfindung ist ein Herstellungsverfahren, mit dem Nalbuphin oder Verbindungen davon in besserer Ausbeute und kuerzeren Reaktionszeiten unter milderen Reaktionsbedingungen hergestellt werden koennen. Erfindungsgemaeß werden Amidverbindungen der Strukturformel I in der Weise hergestellt, daß ein erstes Amid der Strukturformel II, worin R jeweils ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen ist, in der Weise hergestellt, mit einer entmethylierenden Menge eines Borverbindungsentmethylierungsmittels in einem Reaktionsmedium bei Entmethylierungsbedingungen reagiert. -Formel I und II-

2 2 3 2 2 1 -1-

Berlin, den 6. 2. 1981

C 07 D/223 221

57 945 18

Verfahren zur Herstellung von Amidverbindungen

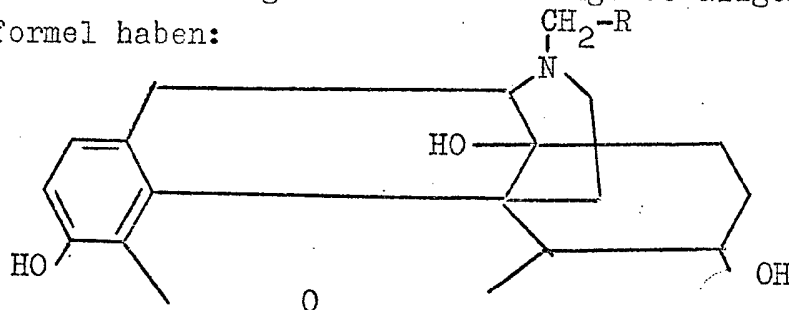
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Amidverbindungen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind wertvolle Zwischenverbindungen für die Herstellung von Morphin-derivaten, die sowohl narkotische Antagonisten als auch Analgetika sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind Morphinderivat-produktverbindungen bekannt, die keine der bekannten unerwünschten Nebenwirkungen von Morphin haben, zum Beispiel respiratorische Depression u. ä. Diese Produktverbindungen verkörpern den Typ, der in Pachter et al; US-PS 3,393,197; am 16. Juli 1968 erteilt, offenbart wurde, solche Verbindungen können die folgende allgemeine Strukturformel haben:



in der R eine aliphatische Gruppe ist. Eine besonders nütz-

6. 2. 1981

C 07 D/223 221

57 945 18

liche Verbindung, die aus der obigen Gruppe selektiert wurde, ist als Nalbuphin bekannt (wobei R in der Formel Zykllobutyl ist).

In Abbildung 1 werden eine z. Z. verwendete Nalbuphinsynthese, Verbindungen des Typs Nalbuphin aus Oxycodon und ein leicht verfügbarer Ausgangsstoff, dargestellt. Gemäß dem Verfahren wird Oxycodon entmethyliert, um Oxymorphon zu entwickeln, zum Beispiel wie es in der Wilson-US-Patentanmeldung Serien-Nr. 953,056 beschrieben wird, die am 19. Oktober 1978 eingereicht wurde, jetzt internationale Anmeldeungsnummer PCT/US 79/00862.

Die Oxycodon-Oxymorphon-Umsetzung, die erste Stufe in Abbildung 1 dauert bei Zimmertemperatur in Anwesenheit eines Borverbindungsentmethylierungsmittels etwa 3 bis 18 Stunden oder etwa 1 Stunde bei einer Temperatur von ca. 190 °C in Anwesenheit von Pyridinhydrochlorid. Oxymorphon wird dann zu Noroxymorphon umgesetzt, das wiederum azetyliert wird, um eine Zykllobutylamidzwischenverbindung zu bilden (Esteramid III). Die Azetylierung wird durch eine Reaktion zwischen Zykllobutankarbonsäure und Äthylchlorformat erzielt, um ein gemischtes Anhydrid zu bilden, das dann mit Noroxymorphon reagiert, um das Esteramid zu bilden, das mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert werden kann, um das Produkt Nalbuphin oder eine Verbindung des Typs Nalbuphin zu bilden.

Obwohl dieses Verfahren wertvoll ist, sind bestimmte Probleme damit verbunden. Die Oxycodon-Oxymorphon-Umsetzung kann ziemlich zeitaufwendig sein, was in einem technischen Verfahren unerwünscht ist. Die Bildung der Zykllobutylamidzwischenverbindung, bei der die Reaktion zwischen Zykllobutankarbonsäure und Äthylchlorformat zur Bildung eines gemischten Anhydrids ausgenutzt wird, das anschließend mit Noroxymorphon reagiert,

6. 2. 1981

C 07 F/223 221

57 945 18

um das Amid zu bilden, ist eine ziemlich langsame Reaktion. Es ist deshalb sehr wünschenswert, zum Beispiel Zyklobutyrylchlorid zu verwenden, um das Amid direkt zu bilden anstelle des gemischten Anhydrids, um schnellere Reaktionszeiten zu ermöglichen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines einfachen und wirtschaftlichen Verfahrens, mit dem Nalbuphin oder Verbindungen des Typs Nalbuphin mit höherer Ausbeute und kürzeren Reaktionszeiten unter milderer Reaktionsbedingungen hergestellt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

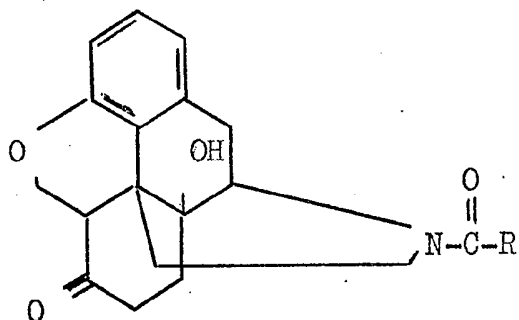
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, auf Grund der Komplexität und Nebenreaktionen beim Arbeiten mit einem Noroxymorphonzwischenprodukt durch eine Veränderung der Reihenfolge der Reaktionsstufen potentielle Vorteile in den Ergebnissen und den Verarbeitungsmengen zu erzielen.

Demzufolge betrifft die vorliegende Erfindung eine N-Azyl-dihydro-14-hydroxynormorphonzwischenverbindung (hierin intermediäres Amid II), die bei der Herstellung von Nalbuphinverbindungen und Produktverbindungen des Typs Nalbuphin verwendet werden kann. Das intermediäre Amid II hat folgende allgemeine Strukturformel:

6. 2. 1981

C 07 D/223 221

57 945 18

Intermediäres Amid II

in der R eine Hydrokarbylgruppe mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen ist.

In bevorzugten Ausführungen der vorliegenden Erfindung ist der mit R bezeichnete Substituent in der Struktur des intermediären Amids gesättigt und kann bis zu ca. 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise ca. 3 bis 6 Kohlenstoffatome, haben. Somit kann R Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen sein, vorzugsweise Zykloalkyl mit 3 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen, z. B. Zyklopropyl, Zyklobutyl und Zyklopentyl, insbesondere Zyklobutyl.

Ein neues synthetisches Verfahren, in Abbildung 2 dargestellt, zur Herstellung von Nalbuphinverbindungen und Verbindungen des Typs Nalbuphin aus Oxycodon wurde ebenfalls entwickelt. Dieses Verfahren beinhaltet die Herstellung der neuen intermediären Amid-II-Verbindungen. Gemäß dieser neuen Synthese wird Oxycodon zuerst in Anwesenheit von CNBr und Schwefelsäure in Noroxycodon umgewandelt, das wiederum azyliert wird, wobei ein erstes intermediäres Amid (Intermediäres Amid I in Abbildung 2) gebildet wird. Das erste intermediäre Amid, das nicht abgetrennt werden muß, wird dann entmethyliert, um ein zweites intermediäres Amid zu bilden (Intermediäres Amid II in Abbildung 2), das abgetrennt

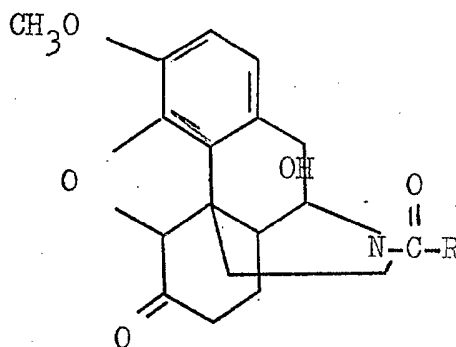
6. 2. 1981

C 07 D/223 221

57 945 18

und reduziert werden kann, um Nalbuphinverbindungen oder Verbindungen des Typs Nalbuphin zu bilden. Die Entmethylierung der Intermediären Amid-I-Stoffe zu Intermediären Amid-II-Stoffen stellt eine wesentliche Abweichung von früheren Schemata für die Herstellung von Nalbuphinverbindungen und Verbindungen des Typs Nalbuphin dar, die Intermediären Amid-II-Stoffe sind neue Verbindungen. Durch dieses neue Syntheseverfahren, das mit den neuen Intermediären Amiden der vorliegenden Erfindung arbeitet, können höhere Gewinne an Nalbuphinverbindungen und Verbindungen des Typs Nalbuphin unter günstigeren Reaktionsbedingungen und mit kürzeren Reaktionszeiten, verglichen mit bekannten Syntheseverfahren wie in Abbildung 1 dargestellt, erzielt werden.

Gemäß diesem neuen Entmethylierungsverfahren wird die Methylgruppe aus dem Methoxysubstituenten einer ersten intermediären Amidverbindung (Intermediäres Amid I) entfernt, das die folgende Strukturformel hat:



Intermediäres Amid I

in der R so definiert ist wie im Intermediären Amid II der obigen Strukturformel durch Reaktion des Intermediären Amids I mit einem Entmethylierungsmittel unter geeigneten Bedingungen, wodurch das Intermediäre Amid II erzeugt wird. Die Reaktion findet unter Entmethylierungsbedingungen statt, die mild

6. 2. 1981

C 07 D/223 221

57 945 18

sein können und beispielsweise bei Temperaturen von ca. 0° bis 40 °C ablaufen.

Die Abtrennung des Intermediären Amids II erfolgt einfach und direkt und kann durch einfaches Ausfällen ohne weiteres Extrahieren zur Entfernung des Ausgangsstoffes (Äther) realisiert werden. Diese einfache Trennung steht in deutlichem Gegensatz zur Abtrennung von anderen Verbindungen dieses allgemeinen Typs, die Phenol enthalten, von ihren entsprechen Äthern.

Der Gesamtgewinn des Produktes des Typs Morphin aus dem Oxycodonausgangsmaterial kann 40 % oder mehr betragen, was eine Verbesserung gegenüber dem Typ Oxycodon-Oxymorphon-Verfahren, das oben und in Abbildung 1 beschrieben wurde, darstellt.

Bei der Herstellung der Intermediären Amid-II-^VVerbindungen wird eine Entmethylierungsmenge eines geeigneten Mittels verwendet, zum Beispiel eine Borverbindung. Das Mittel kann die Methoxygruppe entmethylieren, ist aber nicht in der Lage, zahlreiche unerwünschte Nebenprodukte zu bilden. Zu den Borverbindungen zählen die Borhalide, wie beispielsweise Bortribromide, Bortrichloride oder das Reaktionsprodukt solcher Halide mit Alkoholen, d. h. mit solchen, die 1 bis 10 Kohlenstoffatome haben, vorzugsweise niedere Alkohole mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, z. B. Methanol, Propanol, Butanol, Hexanol etc. Das bevorzugte Entmethylierungsmittel ist Bortribromid, das etwas aktiver ist, beispielsweise im Vergleich zum Trichloridentmethylierungsmittel. Das Entmethylierungsmittel kann in einer Menge von ca. 2,5 bis 8 Mol, vorzugsweise ca. 3,5 bis 6,5 Mol, z. B. ca. 6 Mol, pro Mol des Intermediären Amids I vorhanden sein.

Bei Verwendung von etwas mehr als ca. 8 Mol wird kein signifikanter Vorteil erzielt. Werden weniger als 2,5 Mol verwendet, kann es zu einer unvollständigen Reaktion kommen. Zu den Entmethylierungsbedingungen gehören geeignete

6. 2. 1981

C 07 D/223 221

57 945 18

Reaktionszeiten, zum Beispiel etwa 0,5 bis 4 Stunden bei Chargenverfahren, und Reaktionstemperaturen, z. B. ca. 0 °C bis 40 °C, vorzugsweise ca. 15 - 25 °C. Diesbezüglich kann die Temperatur des Reaktionsmediums, zu dem das Entmethylierungsmittel gegeben werden kann, zwischen -25 °C und +20 °C betragen, vorzugsweise etwa +10 °C bis 20 °C. Nachdem sich das Intermediäre Amid I und das Entmethylierungsmittel verbunden haben, kann die Reaktionswärme zu einer Temperaturerhöhung des Reaktionsmediums führen, obwohl die Temperatur geregelt werden kann, um unangemessene Temperaturerhöhungen zu vermeiden. Höhere Temperaturen des Reaktionsmediums können zu geringeren Gewinnen des Intermediären Amids II führen. Es kann deshalb vorteilhaft sein, im Reaktionsmedium ein im wesentlichen inaktives Lösungsmittel bereitzustellen, das nicht mit dem Entmethylierungsmittel, z. B. Chlorbenzol, reagiert. Das Entmethylierungsmittel kann im Lösungsmittel eingemischt sein, und die Lösung kann mit dem Intermediären Amid-I-Reaktionsmittel verbunden sein. Das Entmethylierungsmittel und Lösungsmittel können getrennt zum Reaktionsmedium gegeben werden. Das Intermediäre Amid I kann beispielsweise einfach mit dem Entmethylierungsmittel gemischt werden. Das Intermediäre Amid II kann durch einfaches Ausfällen zurückgewonnen werden, ohne daß eine weitere Extraktion zur Entfernung der Ausgangsstoffe erforderlich ist. Das ist ein wesentlicher Vorteil der vorliegenden Erfindung im Vergleich zu anderen Verfahren zur Herstellung von Nalbuphinverbindungen und Verbindungen des Typs Nalbuphin. Die Gewinne der Nalbuphinverbindungen und Verbindungen des Typs Nalbuphin aus Oxycodon durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung können etwa 40 % oder mehr betragen, verglichen mit 34 % oder weniger für die z. Z. verfügbaren Verfahren.

2 2 3 2 2 1

-8-

6. 2. 1981

C 07 D/223 221

57 945 18

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung. Wenn nicht anders angegeben, erfolgen die Angaben in Gewichtsteilen.

BEISPIEL I

HERSTELLUNG DES INTERMEDIÄREN AMIDS I

In einen 500-ml-Kolben werden 200 ml nichtwäßriges Tetrahydrofuran (THF) und 6,5 g Äthylchlorformat gegeben. Die Mischung wird auf 5 °C abgekühlt. In diesen Kolben wird langsam eine Mischung aus 6 g Zyklobutankarbonsäure, 8,5 ml Triäthylamin und 50 ml THF gegeben. Während dieses Zusatzes sollte die Temperatur 10 °C nicht übersteigen. Durch Rühren kann die Mischung in 1 - 2 Stunden eine Temperatur von 20 - 25 °C erreichen. Das Triäthylaminsalz wird abfiltriert, und 14 gms Noroxycodon und 1,5 ml Triäthylamin wurden der Lösung zugesetzt. Die Mischung wurde bei Zimmertemperatur 1-2 Stunden gerührt. Das THF wird verdampft, und das sich ergebende Produkt wird mit Chlorbenzol verdünnt, so daß 200 ml übrig sind.

BEISPIEL II

SPALTUNG DES INTERMEDIÄREN AMIDS I MIT BORTRIBROMID

100 ml der Intermediären Amid-I-Lösung - wie in Beispiel I hergestellt - werden in einen 500-ml-Kolben gegeben und auf 10°-15 °C abgekühlt. Eine Mischung aus 100 ml Chlorbenzol und 6-11 ml BBr₃ wird langsam in den Kolben gegeben, so daß die Temperatur der Mischung nicht über 20 °C steigt. Das

6. 2. 1981

C 07 D/223 221

57 945 18

Molverhältnis von BBr_3 zum Intermediären Amid I im Kolben kann im Bereich von ca. 2,8 bis 5,1:1 liegen. Die Mischung wird bei 20-25 °C 30 Minuten gerührt und abgekühlt, indem die Mischung in 300 ml Eiswasser gegeben wird. Die Festsubstanz wird abfiltriert, mit Chlorbenzol gewaschen und an der Luft getrocknet. Die Festsubstanz wird dann in Methanol aufgeschlämmt, filtriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Die zurückgewonnene Festsubstanz hat ein Gewicht von 4,4 bis 4,9 g, was eine Ausbeute von 51 bis 57% auf der Basis von Noroxycodon darstellt.

BEISPIEL III

SPALTUNG DES INTERMEDIÄREN AMIDS I MIT BORTRICHLORID

100 ml der Intermediären Amid-I-Lösung - wie in Beispiel I hergestellt- werden in einen 500-ml-Kolben gegeben und auf 10°-15 °C abgekühlt. Während diese Lösung gekühlt wird, wird eine Lösung aus Bortrichlorid hergestellt, indem Bortrichloridgas in 100 ml Chlorbenzol eingeführt werden. Die so gebildete Lösung wird der gekühlten Lösung aus Beispiel I zugesetzt, wobei eine Temperatur von unter 20 °C gewährleistet werden soll. Das Molverhältnis von BCl_3 zum Intermediären Amid A im Kolben beträgt ca. 7,7:1. Die Reaktionsmischung wird vier Stunden bei 20°- 25 °C gerührt und in 300 ml Eiswasser abgekühlt. Die Festsubstanz wird abfiltriert, mit Chlorbenzol gewaschen und an der Luft getrocknet. Dann wird sie in Methanol aufgeschlämmt, filtriert, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Die gewonnene Festsubstanz hat ein Gewicht von 3,6-4,0 g, was eine Ausbeute von 42-47 % auf der Basis von Noroxycodon darstellt.

6. 2. 1981

C 07 D/223 221

57 945 18

BEISPIELE IV - XIXVERÄNDERUNGEN DER TEMPERATUR, KONZENTRATION UND REAKTIONSZEIT

Tabelle 1 veranschaulicht zusätzliche Versuche, deren Verfahren denen aus den Beispielen II und III glichen, obwohl es Veränderungen der Temperatur durch Zusatz von BBr_3 und BCl_3 , der Temperatur der Reaktion nach dem Zusatz, der Reaktionszeit und der Ausbeute gab, die in Tabelle 1 aufgeführt werden. Einige Ergebnisse, insbesondere in den Anfangsversuchen, stimmen nicht mit den später erzielten Ergebnissen überein. Die Gründe für diese Diskrepanzen sind nicht völlig verständlich, obwohl sie wenigstens teilweise auf den Mangel an Erfahrungen bei der Durchführung der Reaktion im Anfangsstadium zurückgeführt werden kann, gleichfalls auf die Tatsache, daß ein Stoff, der anfänglich abgetrennt wurde, tatsächlich kein Produktmaterial war. In den weiteren Versuchen wurden - wie in der Tabelle veranschaulicht - gute Resultate erzielt.

Tabelle 1

Nr. des Versuches	Molverhältnis BBr ₃ (BCl ₃) zum Amid ¹	Temperatur Zusatz von BBr ₃ (BCl ₃) zur Mischung	Reaktions- temp. nach dem Zusatz	Reaktions- zeit nach dem Zusatz von BBr ₃ (BCl ₃) ³	Amid II Produkt- gewinn aus Amid I	Amid II Produkt- gewinn aus Nor- oxycodon
IV	3,6	6 bis 20 °C	27 °C	4 Std.	1 %	--
V	3,6	15 bis 24 °C	27 °C	3 Std.	ca. 1 %	--
VI	3,6	8 bis 10 °C	5-6 °C	1 Std.	55 %	34 %
VII	4	5 bis 9 °C	4 °C	1 Std.	35 %	21.7 %
VIII	2.6	8 bis 12 °C	27-30 °C	4 Std.	39 %	24.2 %
IX	2.96	6 bis 9 °C	4-10 °C	11 min	31 %	19.2 %
X	3.1	8 bis 15 °C	7 °C	1 Std. 10 min	38.5 %	23.9 %
XI	3.8 (BCl ₃)	6 bis 11 °C	10-12 °C	4 Std. 55 min	1 %	--
XII	6	0 bis -20 °C	0-2 °C	54 min	52 %	32 %
XIII	6	-16 bis -12 °C	0 °C	64 min	55 %	34 %
XIV	6	-24 bis -20 °C	0 °C	34 min	65 %	41 %
XV	8	-18 bis -25 °C	0 °C	15 min	not isolated ¹	55 %
XVI	8	+15 bis +17 °C	20 °C	30 min	not isolated	49 %
XVII	4	+15 bis +18 °C	20 °C	30 min	not isolated	50 %
XVIII	2.6	+15 bis +18 °C	20 °C	30 min	not isolated	19 %
XIX	7.0	+10 bis +16 °C	20-25 °C	4 Std.	not isolated	42 %

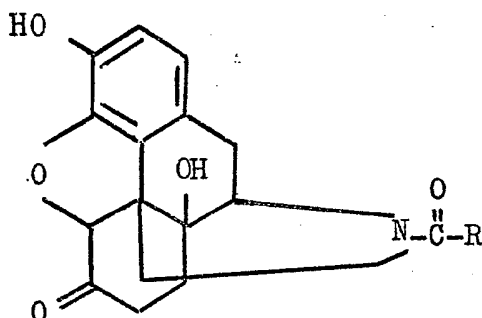
¹ not isolated - nicht getrennt

2 2 3 2 2 1

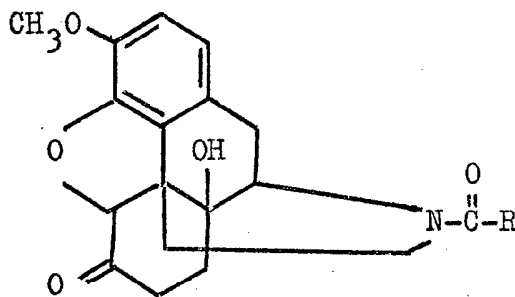
- 12 -

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Amidverbindungen mit folgender Strukturformel



worin R ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen ist, gekennzeichnet dadurch, daß ein erstes Amid mit der folgenden Strukturformel

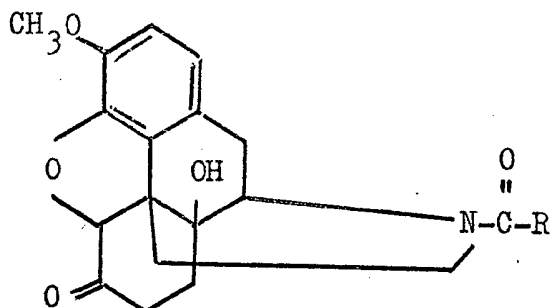


worin R ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen ist mit einer Demethylierungsmenge eines Demethylierungsmittels in einem Reaktionsmedium unter Demethylierungsbedingungen umgesetzt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß ein erstes Amid mit der folgenden Strukturformel

2 2 3 2 2 1

- 13 -



in der R ein Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen ist, mit einer demethylierenden Menge eines Borverbindungs-demethylierungsmittels in einem Reaktionsmedium bei Demethylierungsbedingungen reagiert.

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß das Borverbindungs-demethylierungsmittel aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Bortribromid, Bortrichlorid und den Reaktionsprodukten solcher Halide mit einem niederen Alkohol besteht und in einer Menge verwendet wird, die die Bereitstellung von ca. 2,5 bis 8 Mol der Borverbindung pro Mol der ersten Amidverbindung gewährleistet.
4. Verfahren nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Borverbindung Bortribromid oder Bortrichlorid ist.
5. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß zu den Demethylierungsbedingungen Temperaturen von ca. 0° bis 40° C gehören.
6. Verfahren nach Punkt 1, 2, 3 oder 4, gekennzeichnet dadurch, daß R gesättigt ist und ca. 3 bis 6 Kohlenstoffatome hat.

2 2 3 2 2 1

- 14 -

7. Verfahren nach Punkt 1, 2, 3 oder 4, gekennzeichnet dadurch, daß R aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Zyklopropyl, Zyklobutyl und Zyklopentyl besteht.
8. Verfahren nach Punkt 1, 2, 3 oder 4, gekennzeichnet dadurch, daß R Zyklobutyl ist.

Hierzu 2 Seiten Zeichnungen

FIG 1

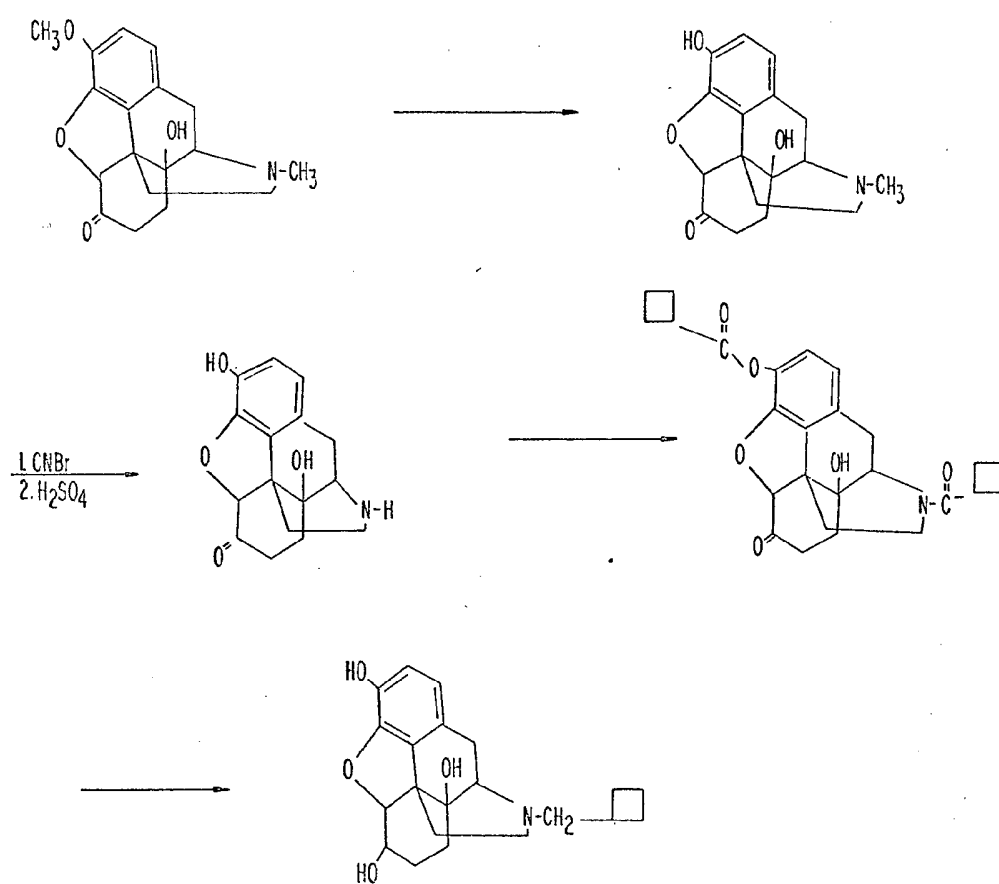


FIG 2

