



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 12 543 T2** 2007.11.15

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 560 833 B1**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 489/00** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 12 543.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US03/32698**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 770 770.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/037826**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.10.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **06.05.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.08.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **14.03.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.11.2007**

(30) Unionspriorität:
274702 21.10.2002 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(73) Patentinhaber:
Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Mo., US

(72) Erfinder:
HILL, Lloyd P., St. Louis, MO 63122, US

(74) Vertreter:
**FROHWITTER Patent- und Rechtsanwälte, 81679
München**

(54) Bezeichnung: **HERSTELLUNG VON CODEIN AUS MORPHIN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

[0001] Diese Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von Codein aus Morphin und insbesondere auf ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von Codein, das für eine vollständigere Steuerung der Bildung des methylierten Nebenproduktes Codeinmethylether und für eine gründlichere Trennung von Dimethylanilin und Codein sorgt.

[0002] Codein findet breite Anwendung als Analgesikum und ist der Methylether von Morphin. Während es in Opium in geringer Menge natürlich vorkommt, wurde es durch Methylierung der Phenolhydroxylgruppe in Morphin synthetisch hergestellt. Somit ist es bekannt, Codein durch Umsetzung von Morphin mit einem Methylierungsmittel, wie Dimethylsulfat oder Trimethylphenylammoniummethoxid oder Trimethylphenylammoniumhydroxid in Gegenwart einer Base, wie wässrigem Natriumhydroxid oder alkoholischem Natriumethoxid, umzusetzen, siehe W.R. Heumann, Bulletin an Narcotics, Bd. 10, Nr. 3, S. 15-17 (1958); US-Patent Nr. 4,764,615 und US-Patent Nr. 6,204,337. Modifizierte Bedingungen des von Heumann beschriebenen Verfahrens werden seit Jahren gewerblich genutzt.

[0003] Die gegenwärtig eingesetzten Verfahren leiden unter einem merklichen Ausbeuteverlust, einem großen Recycle-Volumen, hoher Belastung des Bedienungspersonals und ausgedehnten Zyklusdauern. Der Ausbeuteverlust erfolgt teilweise aufgrund des gegenwärtigen Erfordernisses, nicht-umgesetztes Morphin und Farbkörper durch Präzipitation, Salzkristallisationen und Kohlenstoffbehandlung zu entfernen. Der Großteil der Präzipitations- und Kristallisationsschritte erfordert manuelles Graben einer Zentrifuge oder eines Filters. Dies führt zu einer hohen Belastung des Bedienungspersonals und ein stärkeres Zurückgreifen auf Personenschutz-ausrüstung. Allergiesymptome gegen die Narkotika können die Folge einer erhöhten Belastung sein. Durch das manuelle Graben können auch Verletzungen durch wiederholte Bewegung auftreten.

[0004] Es besteht nach wie vor Bedarf an weiteren Verbesserungen bei der Herstellung von Codein aus Morphin, um die Bildung des unerwünschten Nebenproduktes Codeinmethylether umfassender zu steuern und effizienter für die Entfernung von nicht-umgesetztem Morphin sowie für die Abrennung von Dimethylanilin aus Codein zu sorgen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0005] Unter den verschiedenen Zielen der Erfindung sind zu nennen: die Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens zur Herstellung von Codein

aus Morphin; die Bereitstellung eines solchen Verfahrens, bei dem die Bildung des Nebenproduktes Codeinmethylether vollständig kontrolliert wird; die Bereitstellung eines solchen verbesserten Verfahrens, bei dem das Entfernen von nicht umgesetztem Morphin effizienter erreicht wird; und die Bereitstellung eines solchen verbesserten Verfahrens, das zur effizienteren Produktion von Codein aus Morphin führt und den merklichen Ausbeuteverlust, das große Recycle-Volumen und die ausgedehnten Zyklusdauern von Verfahren gemäß dem Stand der Technik überwindet. Andere Ziele und Merkmale sind teils ersichtlich und teils nachfolgend dargelegt.

[0006] Kurz gesagt, ist die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung von Codein aus Morphin gerichtet, das die Schritte umfasst: a) Umsetzen von Morphin mit einem Methylierungsmittel in Gegenwart eines Kohlenwasserstoff-Lösungsmittels bei einer Temperatur von etwa 100 bis 115°C unter Rückflussbedingungen, so dass etwa 50% oder mehr des Kohlenwasserstoff-Lösungsmittels wieder dem Reaktionsgemisch zugeführt werden, um im wesentlichen die Bildung von Codeinmethylether zu vermeiden, und b) Gewinnen von Codein aus dem Reaktionsgemisch. Die vorliegende Erfindung ist auch auf ein solches Verfahren gerichtet, in dem der obige Schritt a) gefolgt ist von b) Abkühlen des Reaktionsgemisches auf etwa 85°C und Zugabe von Wasser zum Beenden der Reaktion, c) Erhöhen des pH-Wertes des Reaktionsgemisches auf etwa 11, d) Trennen der Kohlenwasserstoff-Lösungsmittelphase, die Codein und Dimethylanilin enthält, von der wässrigen Phase, die nicht-umgesetztes Morphin enthält, und e) Zugabe einer verdünnten anorganischen oder organischen Säure und etwa dem 6- bis 7-fachen Volumen an Wasser pro Volumen des Kohlenwasserstoff-Lösungsmittels, um eine Trennung von Dimethylanilin und Codein zu bewirken.

Detaillierte Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0007] Gemäß der vorliegenden Erfindung wurde nun festgestellt, dass ein effizienteres Verfahren zur Herstellung und Reinigung von Codein aus Morphin durch bestimmte verbesserte Verfahrensbedingungen erreicht werden kann. Im ersten Schritt bekannter Verfahren, wie dem in der Heumann-Veröffentlichung beschriebenen, zur Herstellung von Codein aus Morphin wird ein Methylierungsmittel, wie Trimethylphenylammoniummethoxid, in Ethanol zu einer Morphin-Toluol-Aufschlammung oder zu einer anderen Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel-Aufschlammung gegeben. Bei Reaktionstemperaturen von 90°C und mehr werden Ethanol und Toluol abgezogen. Toluol und Ethanol bilden ein binäres Azeotrop mit 32 Gew.-% Ethanol, das bei 76,7°C siedet. Während der Codestillation von Ethanol und Toluol wurde gemäß dieser Erfindung festgestellt, dass bei ausrei-

chender Rückflussrate Ethanol (Siedepunkt = 78,5°C) und Toluol (Siedepunkt = 110,6°C) abgetrennt und dabei die Hauptmasse des Toluol in das Reaktionsgemisch zurückgeführt werden kann. Insbesondere wurde festgestellt, dass wenn die Rückflussbedingungen so sind, dass mindestens 50% oder mehr des Toluol dem Reaktionsgemisch zurückgeführt werden, die Überkonzentration von Codein in Toluol vermieden wird, wodurch die Bildung des methylierten Nebenproduktes von Codein, Codeinmethylether, verhindert wird. Im allgemeinen stellt die Bereitstellung zweier theoretischer Böden im hängenden Kondensator eine ausreichende Menge Toluol im Reaktionsgemisch sicher und steuert die Bildung von Codeinmethylether.

[0008] Die Methylierungsreaktion wird bei einer Temperatur von etwa 90° bis 110° durchgeführt. Als Reaktionsmedium kann jedes kompatible Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel, wie Toluol oder Xylol, verwendet werden, und das Methylierungsmittel kann eines der dem Fachmann bekannten sein, wie Trimethylphenylammoniumchlorid, Trimethylphenylammoniummethoxid, Diazomethan oder Dimethylsulfat. Nachdem die Methylierungsreaktion über einen ausreichenden Zeitraum von üblicherweise zwei bis sechs Stunden durchgeführt wurde, wird das Reaktionsgemisch auf eine Temperatur von etwa 50° bis 85°C abgekühlt und Wasser zugegeben, um die Reaktion zu beenden. Aufgrund der basischen Natur der Methylierungslösung ist das resultierende Toluol-Wasser-Gemisch mit einem pH-Wert von etwa 9-10 basisch. Eine geringe Menge Natriumhydroxid oder eines anderen alkalischen Materials wird zugegeben, um das Gemisch mit einem pH-Wert von etwa 11-12 stärker basisch zu machen. Bei diesem pH-Wert ist nicht-umgesetztes Morphin wasserlöslich, und die Trennung der Wasserphase und der Toluolphase bewirkt eine Trennung von nichtumgesetztem Morphin und Codein.

[0009] Die Toluolphase enthält sowohl Codein als auch Dimethylanilin, das übrig bleibt, nachdem die Methylierungslösung von Trimethylphenylammoniummethoxid reagiert hat und neutralisiert ist. Dimethylanilin ist geringfügig basischer als Codein und bleibt bei einem pH-Wert von 5,0 bis 6,0 in der Form einer freien Base, während Codein in diesem pH-Bereich in der Salzform vorliegt. Als Salz ist Codein wasserlöslich und als freie Base ist Dimethylanilin in diesem pH-Bereich in Toluol löslich. Um eine Trennung von Dimethylanilin und Codein zu bewirken, wird erfindungsgemäß eine verdünnte anorganische oder organische Säure zugegeben, um den pH-Wert bei etwa 4,0 bis 6,0 einzustellen, und das sechs- bis siebenfache Volumen an Wasser pro Volumen des Kohlenwasserstoff-Lösungsmittels zugegeben, um eine Trennung von Dimethylanilin und Codein in der Kohlenwasserstoff-Lösungsmittelphase zu bilden. Zu diesem Zweck kann jede verdünnte anorganische

oder organische Säure, wie Essigsäure, Schwefelsäure oder Salzsäure, verwendet werden.

[0010] Bei der Durchführung der vorliegenden Erfindung kann das Morphin-Ausgangsmaterial in hoch gereinigter Form oder in technischer Qualität in Form eines stabilen Monohydrates vorliegen, das 5,9 Gew.-% Wasser oder noch größere Mengen Wasser enthält.

[0011] Erfindungsgemäß erlauben die Steuerung der Codeinmethylether-Bildung und das Entfernen von nicht-umgesetztem Morphin, Dimethylanilin und Farbkörpern, die während der Methylierungsreaktion gebildet werden, vorteilhafterweise, das verbleibende Codein mittels Chromatographie oder anderen dem Fachmann bekannten Mitteln zu entfärben.

[0012] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die praktische Anwendung der Erfindung:

Beispiel 1

[0013] In einen Ein-Liter-Kolben wurden 525 ml Toluol gefüllt. Dabei kann entweder frisches Toluol oder Toluol, das einen geringen Anteil an Codein aus einer früheren Verwendung enthält, eingesetzt werden. Zu dem Toluol wurden 46,5 Gramm (0,163 Gramm-Mol) Morphin gegeben. Das Morphin kann auch verschiedene Mengen an Codein enthalten, und in diesem Beispiel enthielt das Morphin-Einsatzmaterial 11,1 Gramm (0,037 Gramm-Mol) Codein.

[0014] Die resultierende Toluol-Morphin-Aufschlammung wurde unter Rühren mit azeotropem Entfernen des enthaltenen Wassers und unter Rückflussbedingungen, durch die mehr als 50% des Toluolanteils aus dem Azeotrop in die Aufschlammung zurückgeführt wurden, auf eine Temperatur von 111°C erwärmt.

[0015] Eine Methylierungsaufschlammung wurde wie folgt hergestellt: 28,0 Gramm (0,163 Gramm-Mol) Trimethylphenylammoniumchlorid in Handelsqualität wurden mit 60,8 ml oder 0,163 Gramm-Mol einer 21%igen, handelsüblichen Lösung von Natriummethoxid in Ethanol vereinigt. Zum Vervollständigen des Gemisches wurden 95 ml Ethanol zugegeben.

[0016] Die Methylierungsaufschlammung wurde der dehydratisierten Morphinaufschlammung in Toluol bei einer Temperatur von 90 bis 105°C im Lauf einer Stunde zugegeben. Die Mindestdauer der Zugabe beträgt 0,5 Stunden. Der Kondensatoraufbau umfasste eine ausreichend große Fläche, um mehr als 50% des destillierten Toluol wieder in das Reaktionsmedium zurückzuführen und gleichzeitig das niedriger siedende Ethanol zu vertreiben. Ethanol ist Teil der Methylierungslösung, aber auch ein Nebenprodukt der Reaktion zwischen Morphin und Ethoxid-An-

ion. Die Zugabe der Methylierungslösung kann über einen Zeitraum von 0,5 bis 3 Stunden erfolgen. Zum Spülen der Zugabevorrichtung wurden 18 ml Ethanol verwendet. Nach Zugabe und Spülen wurde das Reaktionsgemisch auf 110°C erwärmt.

[0017] Dann wurde das Gemisch auf eine Temperatur von 85°C oder weniger abgekühlt, und es wurden 200 ml Wasser als Abschreckfluid zugegeben, um die Reaktion zu beenden. Das resultierende Zweiphasensystem hatte einen pH-Wert von 9,13. Zu der Toluolphase wurden 2 ml einer 25%igen Lösung von Natriumhydroxid in Wasser gegeben, und das resultierende Gemisch hatte einen pH-Wert von 11,7. Nach mehrminütigem Rühren dieses Gemisches, um einen guten Flüssigkeit-Flüssigkeit-Kontakt sicherzustellen, ließ man die Phasen sich absetzen und trennte sie dann. Die wässrige Phase enthielt nicht-umgesetztes Morphin, in diesem Beispiel etwa 5,5%, und die Toluolphase enthielt Codein und Dimethylanilin.

[0018] Die Toluolphase (375 ml) wurde mit 3 Litern Wasser oder einem wässrigen Prozessstrom, der Codein enthielt, vermischt. Dem Gemisch aus Toluol und Wasser wurden 70 ml einer 3N-Lösung von Schwefelsäure unter Rühren zugegeben, und das resultierende Gemisch hatte einen pH-Wert von 5,7. Dieser pH-Wert kann im Bereich von etwa 4,0 bis 6,0, vorzugsweise von etwa 5,0 bis 5,7, liegen. Man ließ die Phasen sich absetzen und trennte sie dann. Die codeinhaltige wässrige Phase wurde abgetrennt und mit 3273 ml gemessen. Die Codeinlösung beträgt etwa 15-20 mg/ml und ist zur Entfärbung und Isolierung geeignet.

Beispiel 2

[0019] In ein Labor-Reaktionsgefäß werden 300 ml Toluol gefüllt. Das verwendete Toluol kann frisch sein oder einen geringen Anteil Codein aus einer früheren Verwendung enthalten. Dem Toluol wurden 33,7 Gramm (0,118 Gramm-Mol) Morphin zugegeben. Das verwendete Morphin kann hoch gereinigt oder in technischer Qualität vorliegen. Das Morphin enthielt zudem 6,6 Gramm (0,022 Gramm-Mol) Codein. Die azeotrope Entfernung von Wasser durch Erwärmen vor der Methylierungsreaktion entfernte das Hydratisierungswasser aus dem Morphin unter Rückflussbedingungen, bei denen mehr als 50% des Toluol in die Reaktionsaufschlammung zurückgeführt wurden.

[0020] Eine Methylierungsaufschlammung wurde folgendermaßen hergestellt: 20,2 Gramm (0,118 Gramm-Mol) Trimethylphenylammoniumchlorid in handelsüblicher Qualität wurden mit Natriumethoxid in Ethanol vereinigt. Eine 21%ige Lösung der handelsüblichen Qualität wurde in einer Menge von 44,0 ml oder 0,118 Mol Natriumethoxid verwendet. Zum Vervollständigen des Gemisches wurden 68 ml Ethanol verwendet.

[0021] Der obigen Morphinaufschlammung wurde die Methylierungsaufschlammung über einen Zeitraum von zwei Stunden und zehn Minuten stetig zugegeben. Dieser Zeitraum kann von einem effektiven Minimum von etwa 0,5 Stunden bis zu einem Zeitraum ohne Obergrenze variieren. Die Zugabe der Methylierungsaufschlammung erfolgt in diesem Beispiel bei einer Rückflussrate von 100%. Nach dieser Zugabe wurde eine Spülung mit 15 ml Ethanol durchgeführt, um einen vollständigen Transfer der Methylierungsaufschlammung sicherzustellen. Die Rückfluss-/Reaktionstemperatur fiel nach dem Spülvorgang auf etwa 84,8°C, und das Reaktionsgemisch wurde dann unter Destillationsbedingungen auf 110°C erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch auf etwa 86°C abgekühlt und durch Zugabe von 150 ml entionisiertem Wasser abgeschreckt. Etwa 1 ml einer 25%igen Natriumhydroxidlösung wurden zugegeben, um das Gemisch alkalisch zu machen, und der pH-Wert des eingestellten Gemisches betrug 11,4; die wässrige Schicht des Reaktionsgemisches wurde nach zweistündigem Absetzenlassen abgetrennt. Der nicht-umgesetzte Morphinanteil wurde zurückgewonnen, indem der wässrigen, alkalischen Phase Ammoniumsulfat bis zu einem pH-Wert von 9,08 zugegeben wurde.

[0022] Nach Entfernen der wässrigen Phase wurde die Toluol/Dimethylanilin/Codein-Phase mit 2 Litern entionisiertem Wasser vermischt und mit verdünnter Schwefelsäure auf einen pH-Wert von 5,7 eingestellt. Die Schichten wurden getrennt, wobei die wässrige Phase das Codein aus der Methylierungsreaktion enthielt. Die Codeinlösung beträgt etwa 15-20 mg/ml und ist zur Entfärbung und Isolation geeignet.

[0023] Angesichts der obigen Ausführungen ist ersichtlich, dass die verschiedenen Ziele der Erfindung erreicht und andere vorteilhafte Ergebnisse erzielt werden.

[0024] Da an den obigen Verfahren verschiedene Änderungen vorgenommen werden könnten, ohne vom Umfang der Erfindung abzuweichen, soll der gesamte Inhalt der obigen Beschreibung als veranschaulichend, nicht aber als einschränkend ausgelegt werden.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Codein aus Morphin, wobei das Verfahren folgende Schritte umfasst:

- Umsetzen von Morphin in einem Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel mit einem Methylierungsmittel in Ethanol bei einer Temperatur von etwa 90° bis 110°C unter Rückflussbedingungen, so dass 50% oder mehr des Kohlenwasserstofflösungsmittels wieder dem Reaktionsgemisch zugeführt werden, und
- Gewinnen von Codein aus dem Reaktionsge-

misch,
wobei Wasser azeotrop aus dem Reaktionsgemisch entfernt wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem das Wasser vor der Methylierungsreaktion entfernt wird.

3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 2, bei dem das Ethanol und das Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel ein binäres Azeotrop bilden.

4. Verfahren nach Anspruch 3, bei dem das Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel Toluol ist und das binäre Azeotrop 32% Ethanol enthält.

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder Anspruch 4, bei dem Ethanol aus dem Reaktionsgemisch entfernt wird.

6. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem das Methylierungsmittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Trimethylphenylammoniumchlorid, Trimethylphenylammoniummethoxid, Diazomethan und Dimethylsulfat besteht.

7. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem das Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Toluol und Xylol besteht.

8. Verfahren nach Anspruch 1, bei dem die Rückflussbedingungen das Bereitstellen zweier theoretischer Böden im Kopfkondensator beinhalten, um einen angemessenen Rückfluss des Kohlenwasserstoff-Lösungsmittels in das Reaktionsgemisch sicherzustellen.

9. Verfahren nach Anspruch 6, bei dem das Methylierungsmittel Trimethylphenylammoniummethoxid ist.

10. Verfahren nach Anspruch 7, bei dem das Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel Toluol ist.

11. Verfahren nach einem vorhergehenden Anspruch, das ferner die Schritte umfasst:

- a) Abkühlen des Reaktionsgemisches auf etwa 50° bis 85° C und Zugabe von Wasser, um die Reaktion zu beenden;
- b) Erhöhen des pH-Wertes des Reaktionsgemisches auf etwa 11 bis 12 und
- c) Abtrennen der Kohlenwasserstoff-Lösungsmittelphase, die Codein und Dimethylanilin enthält, aus der wässrigen Phase, die nicht-umgesetztes Morphin enthält, und
- d) Zugabe einer verdünnten anorganischen oder organischen Säure, um den pH-Wert im Bereich von etwa 4,0 bis 6,0 einzustellen, und Zugabe des etwa 6- bis 7-fachen Volumens an Wasser pro Volumen an Kohlenwasserstoff-Lösungsmittel, um eine Trennung von Dimethylanilin und Codein in der Kohlenwasser-

stoff-Lösungsmittelphase durchzuführen.

12. Verfahren nach Anspruch 11, bei dem die verdünnte anorganische oder organische Säure aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus Essigsäure, Schwefelsäure und Salzsäure besteht.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen