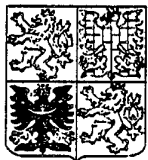


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **587-93**

(22) Přihlášeno: 05. 04. 93

(40) Zveřejněno: 12. 07. 95

(47) Uděleno: 10. 05. 95

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12. 07. 95

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 489/00

C 07 D 489/08

(73) Majitel patentu:

Galena, a.s., Opava-Komárov, CZ;

(72) Původce vynálezu:

Bulej Petr RNDr., Opava, CZ;

Sobotík Roman ing., Opava, CZ;

Kolašin Tomáš ing., Ostrava, CZ;

Pavelek Zdeněk RNDr. CSc., Opava, CZ;

Jegorov Alexandr RNDr. CSc., České

Budějovice, CZ;

Sedmera Petr ing. CSc., Praha, CZ;

(54) Název vynálezu:

Způsob přípravy

(6R,7R,14S)-17-cyklopropylmethyl

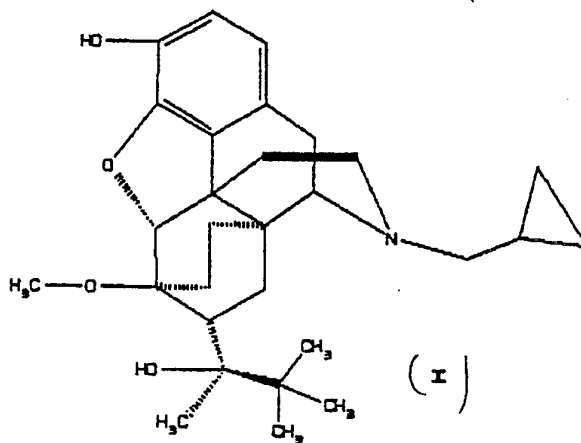
7,8-dihydro-7-[(1S)-1-hydroxy-

1,2,2-trimethylpropyl/

-6-O-methyl-6,14-ethano-17-normorfinu

(57) Anotace:

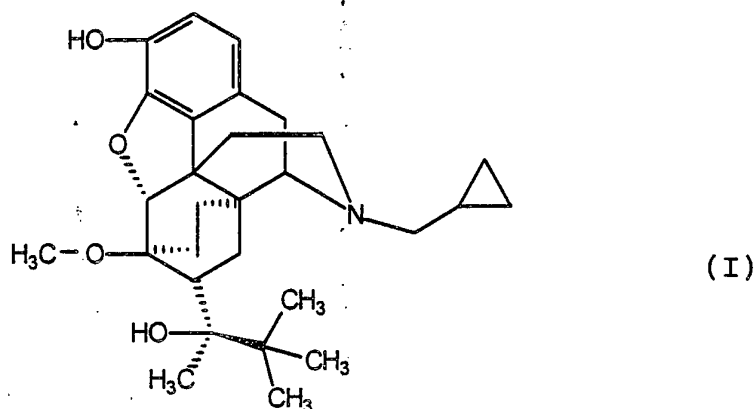
Způsob přípravy (6R,7R,14S)-17-cyklopropylmethyl-7,8-dihydro-7-[(1S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6-O-methyl-6,14-ethano-17-normorfinu vzorce I, využívaného jako silné analgetikum (Buprenorfin). Syntéza zahrnuje současné selektivní štěpení éterické funkční skupiny a hydrolýzu kyanoskupiny alkalickým hydroxidem, acylaci vzniklého sekundárního aminu cyklopropylkarbonylchloridem s následnou redukcí vzniklého amidu komplexním hydridem, případně přímou alkylací sekundárního aminu cyklopropylmethylhalogenidem, a závěrečnou katalytickou redukcí endocyklické dvojné vazby.



Způsob přípravy (6R,7R,14S)-17-cyklopropylmethyl-7,8-dihydro-7-[(1S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6-O-metyl-6,14-etano-17-normorfinu

Oblast techniky

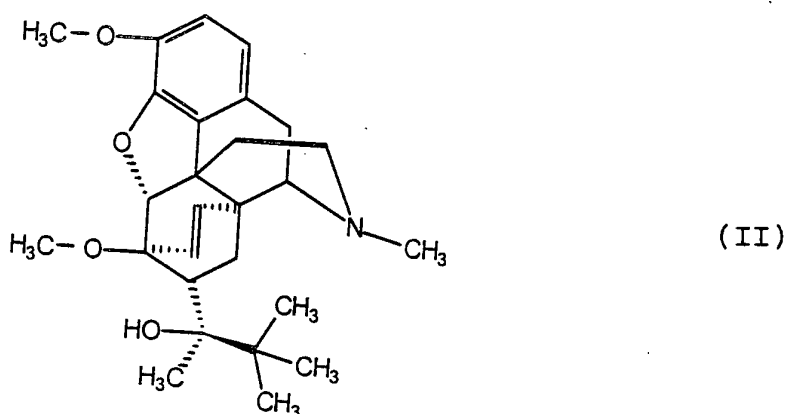
Vynález se týká způsobu přípravy (6R,7R,14S)-17-cyklopropylmethyl-7,8-dihydro-7-[(1S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6-O-metyl-6,14-etano-17-normorfinu, sloučeniny vzorce I,



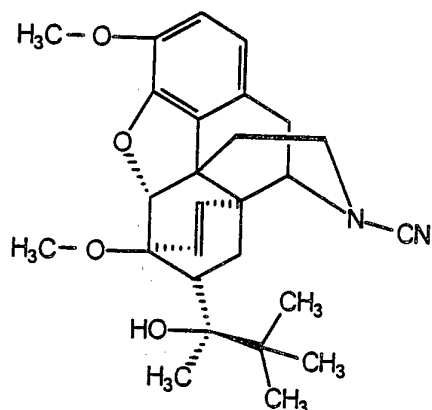
která se využívá jako silné analgetikum (Buprenorfin).

Dosavadní stav techniky

Známa syntéza (CS pat. 277 222, Petříčková, Hájíček, Markovič) vychází z polosyntetického derivátu 7-[1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-eteno-6,7,8,14-tetrahydrothebain vzorce II, získaného z přírodního alkaloidu thebainu,

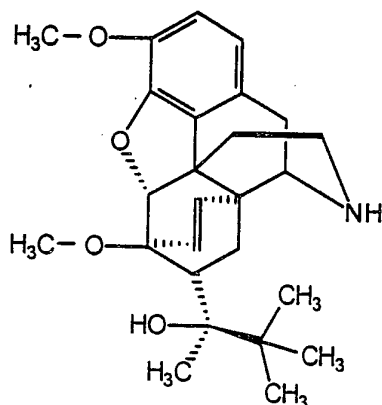


který se nechá reagovat s bromkyanem v chlorovaném uhlovodíku, získaný kyanoderivát 17-kyano-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-eteno-6,7,8,14-tetrahydro-17-northebain vzorce III



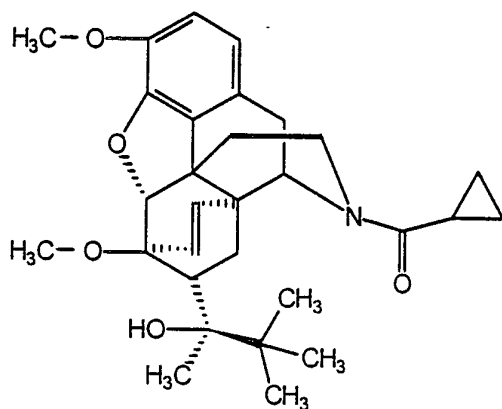
(III)

se hydrolyzuje působením alkalického hydroxidu v dietylglykolu, připravená báze sloučeniny 7-[1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-etheno-6,7,8,14-tetrahydro-17-northebaïne vzorce IV



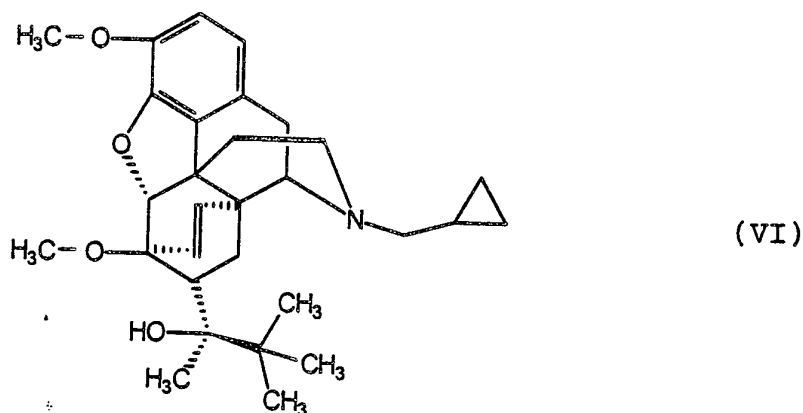
(IV)

se konvertuje reakcí s cyklopropylkarbonylchloridem za přítomnosti triethylaminu na amid sloučeniny 17-cyklopropankarbonyl-1-7-[hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-etheno-6,7,8,14-tetrahydro-17-northebaïne vzorce V

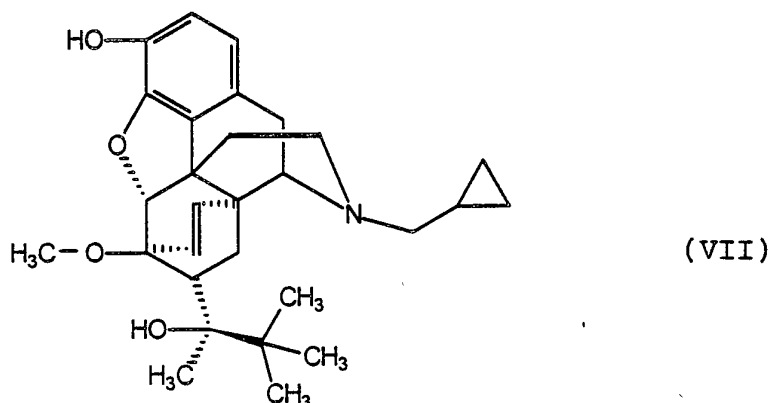


(V)

který se redukuje komplexním hydridem v organickém rozpouštědle, získaná sloučenina 17-cyklopropylmetyl- 7-[1-hydroxy-1,2,2-trimetylpropyl]-6,14-eteno-6,7,8,14-tetrahydro-17-northebain vzorce VI



se potom štěpí alkalickým hydroxidem v dietylglykolu za vzniku sloučeniny 17-cyklopropylmetyl-7,8-dihydro-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimetylpropyl]-6-0-metyl-6,14-eteno-17-normorfin vzorce VII



která se nakonec redukuje vodíkem na katalyzátoru, např. na paladiu na uhlí v inertním rozpouštědle, za vzniku sloučeniny I.

Podstata vynálezu

Postup podle vynálezu řeší jednodušším způsobem syntézu (6R,7R,14S)-17-cyklopropylmetyl-7,8-dihydro-7-[(1S)-1-hydroxy-1,2,2-trimetylpropyl]-6-0-metyl-6-14-etano-17-normofinu I, který se používá jako silné analgetikum (Buprenorfin).

Navržený postup řeší úkol takto:

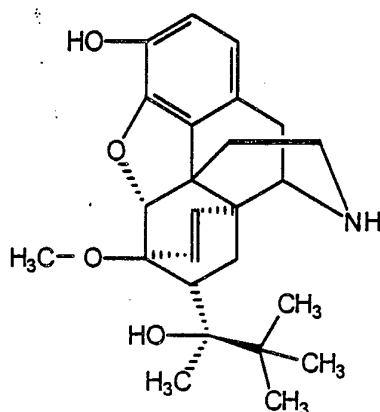
Jednostupňovou hydrolýzou kyanoskupiny se současným selektivním štěpením éterické funkční skupiny na uhlíku C3 sloučeniny vzorce III za vzniku sloučeniny vzorce VIII.

Převedením sloučeniny vzorce VIII na sloučeninu vzorce VII.

Závěrečnou redukcí sloučeniny vzorce VII vodíkem na katalyzátoru za vzniku sloučeniny I.

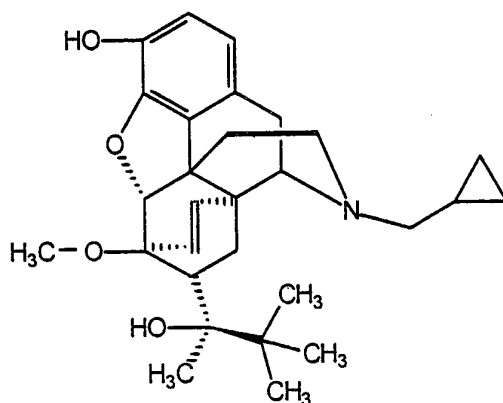
Sloučenina VIII se převádí na sloučeninu (VII) buď acylací sloučeniny vzorce VIII cyklopropylkarbonylchloridem na amid vzorce IX a následnou redukcí tohoto amidu na sloučeninu vzorce VII nebo přímou alkylací sloučeniny vzorce VIII pomocí cyklopropylmethylbromidu na sloučeninu vzorce VII.

Podstata způsobu výroby podle vynálezu spočívá v tom, že sloučenina 17-kyano-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-eteno-6,7,8,14-tetrahydro-17-northebain vzorce III se působením alkalického hydroxidu, např. hydroxidu sodného nebo draselného ve vícefunkčním alkoholu, jako je dietylglykol, v rozmezí teplot 150 °C až 210 °C hydrolyzuje a současně selektivně O-demetyluje za vzniku norderivátu sloučeniny 7,8-dihydro-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6-O-metyl-6,14-eteno-17-normorfin vzorce VIII,



(VIII)

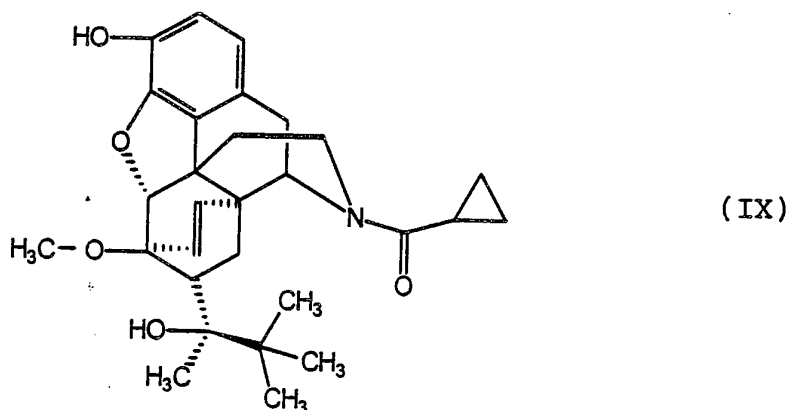
která se konvertuje na sloučeninu 17-cyklopropylmetyl-7,8-dihydro-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6-O-metyl-6,14-eteno-17-normorfin vzorce VII



(VII)

jejíž redukcí vodíkem na katalyzátoru, jako je s výhodou palladium na uhlí, v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, etanol, metanol nebo etylacetát v rozmezí teplot 20 °C až 80 °C a rozmezí tlaků 5 až 15 MPa vznikne výsledná sloučenina I.

Sloučenina 17-cyklopropylmetyl-7,8-dihydro-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimetylpropyl]-6-0-metyl-6,14-eteno-17-normorfin vzorce VII se připravuje buď tak, že se sloučenina vzorce VIII převede reakcí s cyklopropylkarbonylchloridem, v prostředí vody a chlorovaného alifatického uhlovodíku, s výhodou metylenchloridu nebo chloroformu, v rozmezí teplot 0 °C až 30 °C na amid sloučeniny 17-cyklopropylmetyl-7,8-dihydro-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimetylpropyl]-6-0-metyl-6,14-eteno-17-normorfin vzorce IX



a ten se redukuje komplexním hydridem v organickém rozpouštědle, jako je benzen, toluen, éter, tetrahydrofuran na sloučeninu VII, nebo se sloučenina vzorce VIII přímo alkyluje cyklopropylmetyl-bromidem nebo cyklopropylmetylchloridem v dipolárním aprotickém rozpouštědle, jako je dimetylformamid v rozmezí teplot 20 °C až 120 °C na sloučeninu VII.

Látky vzorců VIII a IX jsou látky nové a jejich fyzikálně chemické charakteristiky jsou dále uvedené.

Výhodou výše uvedeného postupu oproti známé syntéze CS pat. 277222 je výrazné zvýšení celkového výtěžku výroby zkrácením celé syntézy o jeden, respektive dva stupně. Podrobnosti způsobu výroby podle vynálezu ilustrují následující příklady provedení.

Příklady provedení

Příklad 1

Přípravy norderivátu sloučeniny 7,8-dihydro-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimetylpropyl]-6-0-metyl-6,14-eteno-17-normorfin vzorce VIII

81,2 g (1,45 M) hydroxidu draselného bylo při 150 °C rozpuštěno v 800 ml dietylglykolu. K tomuto roztoku bylo přidáno 70,0 g (0,16 M) kyanoderivátu III a reakční směs byla zahřívána na teplotu 200 °C po dobu 16 hodin. Poté byla reakční směs ochlazená na 20 °C a nalita do 3 l směsi ledu a vody (1:1). K roztoku bylo přidáno 77,0 g chloridu amonného a směs byla 1 hodinu míchána při 5 °C. Vzniklá sraženina byla odsáta, promyta vodou a vysušena. Sraženina byla krystalována z metanolu a bylo získáno 35,6 g (53,9 %) bílých krystalů sloučeniny VIII o teplotě tání = 295,3 °C až 296,7 °C.

MS: (m/z, rel. int.)

411.2420 (M^{+-} , $C_{25}H_{33}NO_4$, vypočet. 411.2410, 73 %)

354 ($[M-C_4H_9]^+$, 17 %), 311 ($[M-C_6H_{13}O]^+$, 15 %),

101 ($[C_6H_{13}O]^{+-}$, 12 %)

IR: (cm^{-1})

3447 (OH)

1631, 1602 (C=C)

UV: ([nm], A)

216 , 1.053

290 , 0.063

Příklad 2

Příprava amidu sloučeniny 17-cyklopropankarbonyl-7,8-dihydro-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6-0-metyl-6,14-eteno-17-normorfin vzorce IX

25,0 g (0,06 M) nordrivátu VIII bylo rozpuštěno v 200 ml dimethylformamidu, k tomuto roztoku bylo přidáno 200 ml chloroformu, 200 ml vody a 27 ml čpavku. Za intenzivního míchání byl k této směsi přikapán roztok 8,4 ml (0,09 M) cyklopropylkarbonylchloridu v 60 ml chloroformu. Po 2 hodinách byla organická fáze oddělena, vodná fáze byla extrahována 2 x 10 ml chloroformu. Organické fáze byly spojeny a zahustěny na cca 50 ml. Roztok byl pomalu nakapán do 350 ml směsi ledu a vody (1:1). Vzniklá sraženina byla 1 hodinu míchána a pak odsáta, promyta vodou a vysušena. Bylo získáno 28,1 g (96,4 %) světle šedé sraženiny sloučeniny (IX) s teplotou tání = 147,0 až 148,1 °C.

MS: (m/z, rel. int.)

479.2675 (M^{+-} , $C_{29}H_{37}NO_5$, výpočet 479.2672, 100 %)

422 ($[M-C_4H_9]^+$, 47 %), 378 ($[M-C_6H_{13}O]^+$, 10 %)

101 ($[C_6H_{13}O]^+$, 12 %), 69 ($[C_3H_5CO]^+$, 20 %)

UV: ([nm] A)

216 nm (1,192)

290 nm (0,081)

Příklad 3

Příprava sloučeniny 17-cyklopropylmetyl-7,8-dihydro-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6-0-metyl-6,14-eteno-17-normorfin vzorce (VII)

Do reakční baňky bylo pod argonem vsypáno 8,4 g $LiAlH_4$ (0,22 M). Přikapávací nálevkou bylo k hydridu pomalu přikapáno 80 ml tetrahydrofuranu (sušený). Poté byl k suspenzi přikapán roztok 22,0 g (0,045 M) amidu IX v 80 ml tetrahydrofuranu tak, aby směs pomalu refluxovala. Reakční směs byla míchána 1 hodinu

a poté byl přikapán roztok 35,2 g kyseliny vinné ve 100 ml vody a 100 ml tetrahydrofuranu. Nakonec byla reakční směs extrahována 2 x 200 ml éteru. Organické podíly byly spojeny, zahuštěny a odparek byl krystalován z metanolu. Bylo získáno 17,3 g (81 %) bílého krystalu sloučeniny VII o teplotě tání = 237,5 až 239,0 °C.

Příklad 4

Příprava sloučeniny 17-cyklopropylmetyl-7,8-dihydro-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimetyl-propyl]-6-0-metyl-6,14-eteno-17-normorfin vzorce VII

1,0 g (2,4 mM) norderivátu VIII bylo rozpuštěno v 35 ml dimetylformamidu, k. tomuto roztoku byly přidány 2,0 g bezvodého uhličitanu sodného a pomalu přikapáno 0,25 ml (2,6 mM) cyklopropylmetylbromidu. Reakční směs byla zahřáta na 80 °C a při této teplotě míchána 4 hodiny. Poté byla reakční směs zchlazena na 20 °C a nakapána do 150 ml vody vychlazené na 0 °C. Vzniklá sraženina byla 1 h míchána a poté odsáta. Bylo získáno 0,85 g (87,2 %) bílé sraženiny sloučeniny VII s teplotou tání = 237,7 až 239,0 °C.

Příklad 5

Příprava (6R,7R,14S)-17-cyklopropylmetyl-7,8-dihydro-7-[(1S)-1-hydroxy-1,2,2-trimetylpropyl]-6-0-metyl-6,14-etano-17-normorfinu I

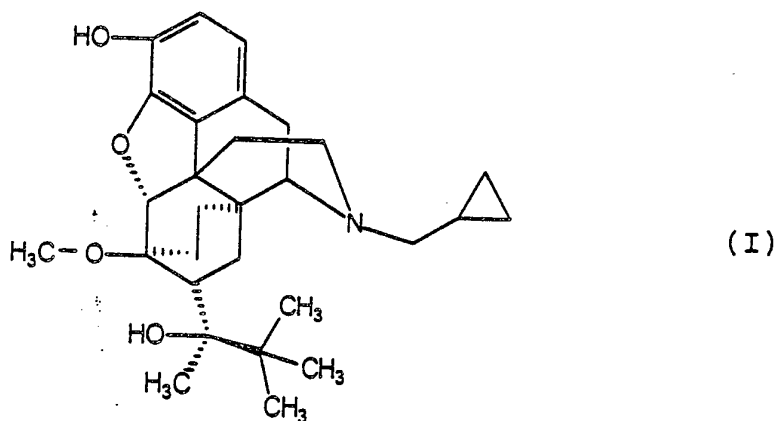
10,8 g (23,2 mM) sloučeniny VII bylo rozpuštěno v 250 ml etanolu, k roztoku bylo přidáno 8,65 g 3 % Pd/C (obsahujícího 50 % H₂O) a reakční směs byla redukována vodítkem při tlaku 8 MPa a teplotě 80 °C po dobu 6 h. Poté byl katalyzátor odfiltrován a reakční směs zahustěna na cca 50 ml. Z roztoku vykristalovaly bílé krystaly sloučeniny (I) - 9,3 g (86,0 %) s teplotou tání = 209 až 210 °C.

Průmyslová využitelnost

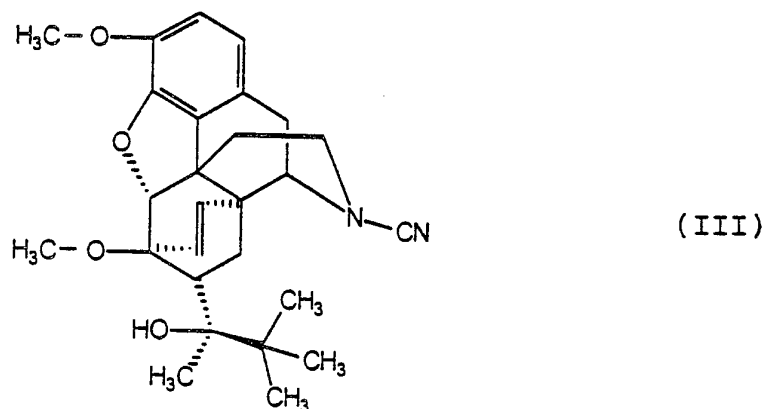
Vynález je využitelný ve farmaceutickém průmyslu při výrobě substance buprenorfin. Tato substance má široké uplatnění jako účinné analgetikum, u kterého se předpokládá nenávykovost.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

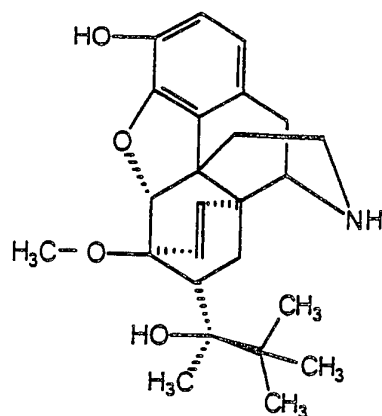
1. Způsob přípravy (6R,7R,14S)-17-cyklopropylmetyl-7,8-dihydro-7-
-[(1S)-1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6-O-metyl-6,14-etano-
-17-normorfinu I



ze sloučeniny 17-kyano-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-
-eteno-6,7,8,14-tetrahydro-17-northebain vzorce III,

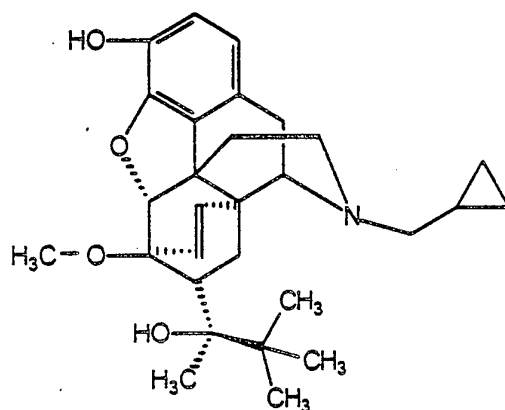


v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e s e s l o u č e n i n a 17-
-kyano-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6,14-eteno-6,7,8,14-
-tetrahydro-17-northebain vzorce III nechá reagovat s alkalice-
kým hydroxidem, např. hydroxidem sodným nebo draselným ve
vícefunkčním alkoholu, jako je diethylenglykol, v rozmezí tep-
lot 150 °C až 210 °C, připravená sloučenina 7,8-dihydro-7-[1-
-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6-O-metyl-6,14-eteno-17-normor-
fin vzorce VIII



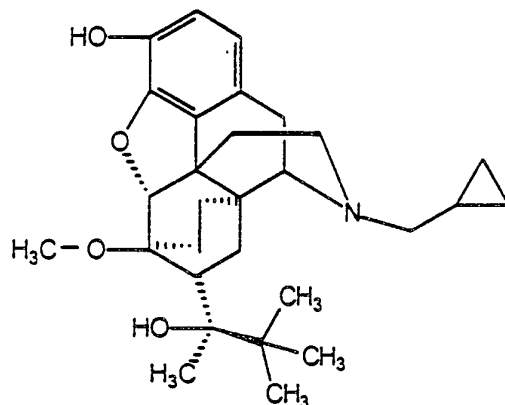
(VIII)

se konvertuje na sloučeninu 17-cyklopropylmetyl-7,8-dihydro-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6-O-metyl-6,14-eteno-17-nor-morfin vzorce VII:



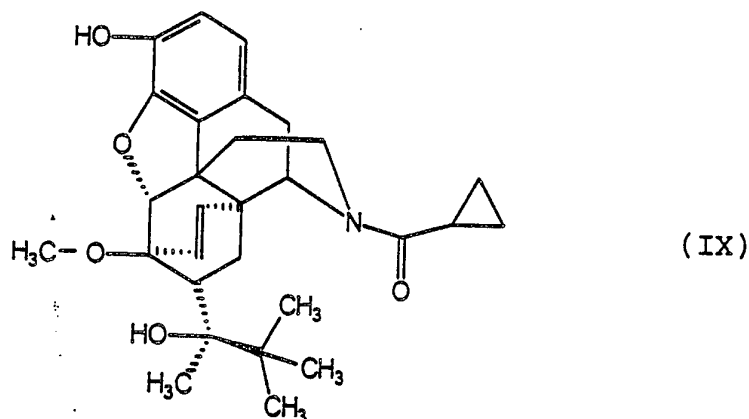
(VII)

jejíž redukcí vodíkem na katalyzátoru, jako je s výhodou palladium na uhlí, v inertním organickém rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, etanol, metanol nebo etylacetát, v rozmezí teplot 20 °C až 80 °C a při tlaku 5 až 15 MPa se získá sloučenina vzorce I

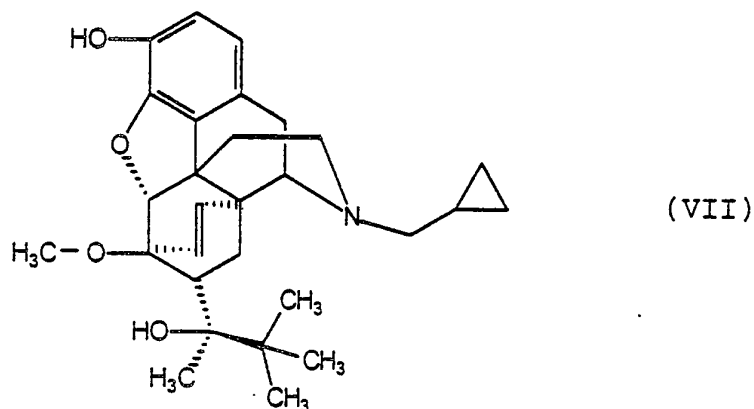


(I)

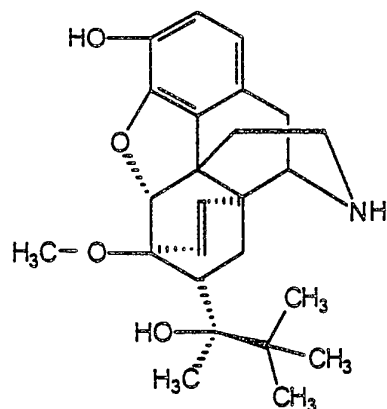
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se konvertování sloučeniny 7,8-dihydro-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimetylpropyl]-6-O-metyl-6,14-eteno-17-normorfin vzorce VIII provádí reakcí s cyklopropylkarbonyl chloridem v prostředí vody a chlorovaného alifatického uhlovodíku, metylenchloridu nebo chloroformu, v rozmezí teplot 0 °C až 30 °C na amid sloučeniny 17-cyklopropylmethyl-7,8-dihydro-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimetylpropyl]-6-O-metyl-6,14-eteno-17-normorfin vzorce IX,



který se redukuje komplexním hydridem v organickém rozpouštědle, jako je benzen, toluen, éter, tetrahydrofuran, za vzniku sloučeniny 17-cyklopropylmethyl-7,8-dihydro-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimetylpropyl]-6-O-metyl-6,14-eteno-17-normorfinu vzorce VII

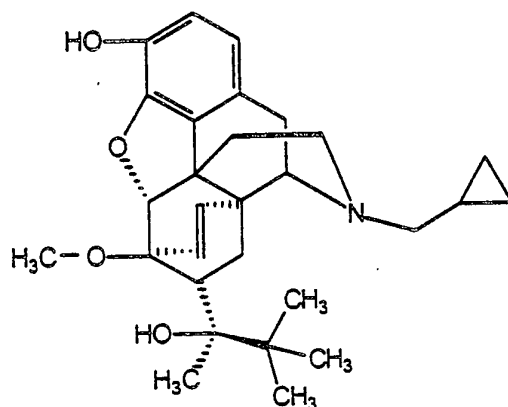


3. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se konvertování sloučeniny 7,8-dihydro-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimetylpropyl]-6-O-metyl-6,14-eteno-17-normorfinu vzorce VIII provádí



(VIII)

alkylací pomocí cyklopropylmetylbromidu nebo cyklopropylmetylchloridu v dipolárním aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, v rozmezí teplot 20 °C až 120 °C za vzniku sloučeniny 17-cyklopropylmetyl-7,8-dihydro-7-[1-hydroxy-1,2,2-trimethylpropyl]-6-O-metyl-6,14-eteno-17-normorfinu vzorce VII



(VII)

Konec dokumentu
