



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **328655**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 489/08 (2006.01)

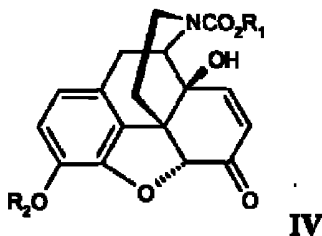
C07D 489/02 (2006.01)

C07B 61/00 (2006.01)

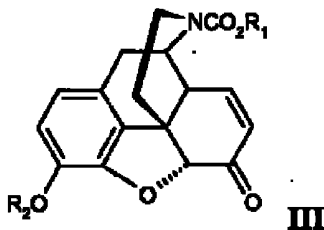
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20040724	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2002.08.15 PCT/EP02/09280
(22)	Inng.dag	2004.02.19	(85)	Videreføringsdag	2004.02.19
(24)	Løpedag	2002.08.15	(30)	Prioritet	2001.08.23, EP, 01203187
(41)	Alm.tilgj	2004.02.19			
(45)	Meddelt	2010.04.19			
(73)	Innehaver	NV Organon, Kloosterstraat 6, NL-5349AB OSS, Nederland			
(72)	Oppfinner	Joannes Theodorus Maria Linders, Imstenrade 73, NL-5655 EINDHOVEN, Nederland Vrijhof, Postbus 20, NL-5340BH OSS, Nederland			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Morfinonderivat og fremgangsmåte for fremstilling av slike samt mellomprodukter			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse angår fremgangsmåte for fremstilling av et 14-hydroksynoirmorfinon-derivat med foirmel IV



som omfatter å omsette forbindelsen med foirmel III,



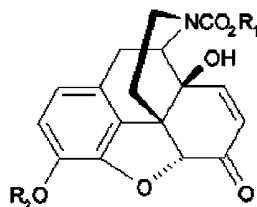
med en kobolt(II)oksydant i nærvær av en svak base og luft eller oksygen som kooksydant; hvor R₁ er (1C-7C)alkyl som eventuelt er substituert med ett eller flere kloratomer, butenyl, vinyl, benzyl, fenyl eller nafyl; og R₂ er benzyl eller benzyl som er substituert med én eller flere (1C-6C)alkoksygrupper eller benzyl som er substituert med ett eller flere halogenatomer. Fremgangsmåten er svært velegnet for fremstilling av noroksymorfon.

Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for fremstilling av 14-hydroksynormorfinon-derivater, en ny syntesevei for fremstilling av noroksymorfon, samt nye mellomprodukter i nevnte syntesevei.

5 Noroksymorfon er et hoved-mellomprodukt ved fremstilling av viktige medisinske opioider, så som naltrexon og nalokson. Det vanlige utgangsmaterialet for fremstilling av disse opioidene er thebain, som de enkelt kan syntetiseres fra. Den naturlige forekomsten av thabain i valmuehoder og opium er imidlertid lav. Siden tilgangen på thebain er begrenset og etterspørselen øker, er det funnet mange alternative metoder for fremstilling
10 av 14-hydroksymorfin-derivater. Se for eksempel EP 0,158,476, US 5,922,876 og referansene som er angitt der.

I et forsøk på å eliminere behovet for (fremstilling av) thebain, beskrev nylig Coop et al. (Tetrahedron 55 (1999), 11429-11436; WO 00/66588) en oksydasjonsmetode for fremstilling av 14-hydroksycodeinon, i et utbytte på 51% fra codeinon, ved anvendelse av
15 $\text{Co}(\text{OAc})_3$ som metallisk oksydasjonsmiddel, i eddiksyre ved romtemperatur. Andre oksydasjonsbetingelser med metalliske oksydasjonsmidler, så som $\text{Co}(\text{OAc})_3$ under andre betingelser, FeCl_3 , $\text{Co}(\text{OAc})_2$ i kombinasjon med mange ko-oksydanter, RuO_4 , $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ og andre, viste seg ifølge Coop, å ikke være særlig egnet.

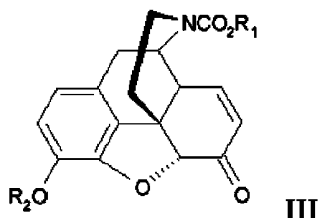
20 Overraskende, og til tross for funnene til Coop, er det nå funnet at kobolt(II)salter kan anvendes som effektive oksydanter ved fremstilling av 14-hydroksynormorfinon-derivater med formel IV fra forbindelser med formel III, når reaksjonen blir utført i nærvær av en svak base og oksygen eller luft blir anvendt som ko-oksydant. Oppfinnelsen angår derfor en fremgangsmåte for fremstilling av et 14-hydroksynormorfinon-derivat med formel IV



IV

25

som omfatter å omsette forbindelsen med formel III,



med en kobolt(II)oksydant i nærvær av en svak base og luft eller oksygen som ko-
oksydant;

hvor R_1 er (1-7C)alkyl som eventuelt er substituert med ett eller flere kloratomer (så som

5 1,1,1-trikloretyl), butenyl, vinyl, benzyl, fenyl eller naftyl;

og R_2 er benzyl eller benzyl som er substituert med én eller flere (1-6C)alkoksygrupper
eller benzyl som er substituert med ett eller flere halogenatomer.

Oksydasjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse er en effektiv fremgangsmåte med
10 godt utbytte, som er betydelig forbedret, sammenlignet med fremgangsmåten som er
beskrevet av Coop et al.

Kobolt(II)oksydanten ifølge foreliggende oppfinnelse kan velges fra en rekke
kobolt(II)salter, så som CoF_2 , CoCl_2 , CoBr_2 , Co(II)sulfat, Co(II)nitrat, Co(II)acetat,
15 Co(II)propionat og lignende og blandinger derav. Den foretrukne oksydant ved
fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse, er $\text{Co}(\text{OAc})_2$ og den foretrukne ko-
oksydant er luft. Reaksjonsblandingen i denne oksydasjonsprosessen er et heterogent
system; oksydanten oppløses i kun en minimal mengde av det organiske løsningsmidlet
som blir anvendt. Mengden av kobolt(II)salter som anvendes er ikke særlig kritisk så lenge
20 systemet er heterogent, og en fagkyndig vil kunne velge tilstrekkelige mengder av disse.
Ko-oksydanten blir tilført reaksjonsblandingen ved at den bobles gjennom løsningen under
omrøring.

Fagfolk på området er kjent med hvilke baser som menes med betegnelsen svake baser,
foretrukne baser imidlertid er natriumacetat, kaliumacetat, natriumfosfat og kaliumfosfat.

25 Natriumacetat er mest foretrukket.

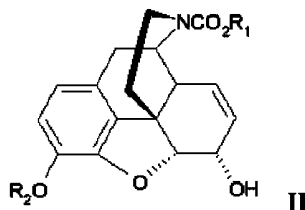
R_1 er fortrinnsvis (1-7C)alkyl og mest foretrukket er etyl. For R_2 er benzyl mest
foretrukket.

Oksydasjonsprosessen ifølge foreliggende oppfinnelse blir utført i et organisk løsningsmiddel som er velegnet for oppløsning av denne type forbindelser, fortrinnsvis (1-4C)alkoholer eller blandinger derav. Etanol er foretrukket.

Reaksjonstemperaturen er vanligvis høyere enn romtemperatur og kan velges avhengig av kokepunktet til løsningsmidlet som anvendes. For å holde oksygenet tilstrekkelig oppløst kan imidlertid ikke temperaturen være høyere enn ca. 100 °C. I betegnelse (1-7C)alkyl, (1-6C)alkoksy og (1-4C)alkoholer er alkylgruppen en forgrenet eller rettkjedet alkylgruppe som har henholdsvis 1 til 7, 1 til 6 eller 1 til 4 karbonatomer, så som metyl, etyl, isopropyl, t-butyl, heptyl og lignende.

10

Det er praktisk å fremstille forbindelsen med formel III ved metoder som er velkjente på området. Fremgangsmåten for fremstilling av en forbindelse med formel III, omfatter fortrinnsvis å under reaksjonsbetingelser bringe et morfin-derivat med formel II



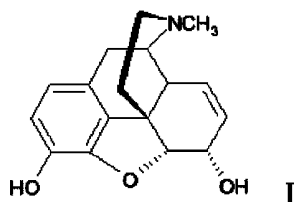
i kontakt med et oksydasjonsmiddel som effektivt oksyderer allyliske hydroksygrupper til ketogrunder, hvorved en morfinon-forbindelse med formel III blir fremstilt.

Oksydasjonsmidlet er fortrinnsvis natriumdikromat. R₁ er fortrinnsvis etyl. For R₂ er benzyl mest foretrukket.

Det er praktisk å anvende den nye fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse ved fremstilling av noroksymorfon. Et annet aspekt ved foreliggende oppfinnelse er derfor en fremgangsmåte for fremstilling av noroksymorfon, som omfatter et reaksjonstrinn hvor en morfinon-forbindelse med formel III blir oksydert til 14-hydroksynormorfinon-derivatet med formel IV. Fremgangsmåten som videre omfatter oksydering av et morfin-derivat med formel II til forbindelsen med formel III som beskrevet ovenfor, er spesielt foretrukket.

Spesielt foretrukket er en fremgangsmåte for fremstilling av noroksymorfon som omfatter følgende trinn:

(a) omdanne morfin som har formelen I



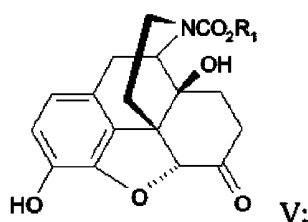
ved omsetning med en halogenformat-ester med formel $X-C(=O)OR_1$, hvor R_1 er som tidligere definert og X er et halogenatom (F, Cl, Br eller I, fortrinnsvis Cl),

fulgt av omsetning med R_2-X , hvor X (fortrinnsvis Cl) og R_2 er som tidligere definert, for å danne et morfin-derivat med formel II;

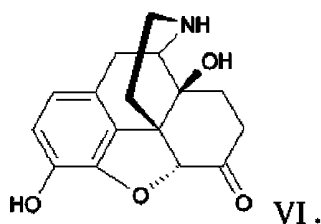
(b) oksydere morfinet med formel II, for å danne et morfinon-derivat med formel III i henhold til den tidligere beskrevne fremgangsmåten;

(c) oksydere morfinon-derivatet med formel III, for å danne et 14-hydroksynormorfinon-derivat med formel IV i henhold til den tidligere beskrevne fremgangsmåte;

(d) avbeskytte 3-stillingen og (samtidig) redusere dobbeltbindingen i 7,8-stilling i 14-hydroksynormorfinon-derivatet med formel IV, for å danne et 3,14-hydroksynormorfinon-derivat med formel V, ved anvendelse av metoder for en slik type reaksjon, som er velkjente på området, f.eks. ved anvendelse av hydrogen og palladium-karbon som katalysator,



(e) og hydrolysere 3,14-hydroksynormorfinon-derivatet med formel V til noroksymorfon med formel VI, ved anvendelse av metoder for en slik type hydrolyse, som er velkjente på området, f.eks. ved anvendelse av svovelsyre,



Ved fremgangsmåten for fremstilling av noroksymorfon danner mellomprodukt med formel III og et annet aspekt ved foreliggende oppfinnelse. Mellomprodukt med formel

III, hvor R_1 er etyl, er spesielt foretrukket. Mellomprodukt med formel III, hvor R_2 er benzyl, er også foretrukket. Mellomprodukt med formel III, hvor R_1 er etyl og R_2 er benzyl, er mest foretrukket.

5 Oppfinnelsen blir ytterligere illustrert i følgende eksempel.

EKSEMPEL 1

De understrekte numre viser til nummereringen av strukturene i skjema I. (Bn = benzyl).

10 (5 α , 6 α)-3-(benzyloksy)-7,8-didehydro-4,5-epoksy-6-hydroksymorfinan-17-
karboksylsyre-etylester (2)

Morfin (1, 8 g) ble oppløst i 80 ml toluen, og løsningen ble tørket ved azeotrop-destillering av vann. Natriumkarbonat (15 g) og natriumhydrogenkarbonat (6 g) ble tilsatt og løsningen ble igjen tørket ved azeotrop-destillering. Etylklorformiat (30 g) ble ved 78°C langsomt
15 tilsatt porsjonsvis i løpet av en tidsperiode på omtrent 4 timer. Fullført reaksjon ble sjekket med TLC. Overskudd av reagens og salter ble oppløst ved tilsetning av vann. Lagene ble separert og toluenlaget ble vasket med vann. Toluensløsningen ble inndampet til tørrhet og residuet ble oppløst i 70 ml etanol. 3-karboksylsyre-etylestergruppen ble forsåpet med 6 g kaliumhydroksyd (oppløst i 18 ml etanol) og 5 g kaliumkarbonat ved 55°C. pH ble
20 kontrollert (i en 1:1 fortykning i vann) og var >11. Til denne basiske løsningen ble 5 g benzyklorid tilsatt og reaksjonen ble kjørt i 4 timer ved 75°C. Produktet ble utfelt ved tilsetning av vann (70 ml), filtrert, vasket med vann og tørket. Utbyttet av produkt (2) var 10 g. ¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 1,29 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,17 (m, 3H), 4,87 (d, 1H), 4,89 (d, 1H),
25 5,09 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,29 (t, 1H), 5,72 (t, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,37 (m, 5H).

(5 α)-3-(benzyloksy)-7,8-didehydro-4,5-epoksy-6-oksomorfinan-17-karboksylsyre-
etylester (3)

30 En løsning av Jones reagens ble fremstilt ved å oppløse 7,5 g natriumdikromat.2H₂O i 22 ml vann og 6 ml svovelsyre. Forbindelse (2) (7,5 g) ble oppløst i 60 ml trikloretylen, og 28 ml vann ble tilsatt. pH ble regulert til 5 med svovelsyre. Blandingen ble oppvarmet under tilbakesløp og Jones reagens ble langsomt tilsatt i løpet av en tidsperiode på 1 time.

Oksydasjonen ble fortsatt i ytterligere 1,5 timer under tilbakeløp. Overskudd av oksydant ble destruert med 6 ml 2-propanol. Lagene ble separert og det organiske laget ble vasket med 10% natriumhydrogenkarbonat-løsning og vann og ble tørket med natriumsulfat.

Løsningen ble inndampet til tørrhet og residuet ble oppløst i etanol. Utbytte: ~ 9 g produkt

5 (3). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 5,03 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,12 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,34 (m, 5H).

(5α)-3-(benzyloksy)-7,8-didehydro-4,5-epoksy-14-hydroksy-6-oksomorfinan-17-

10 karboksylsyre-etylester (4)

Løsningen av produkt (3) i etanol (9 g i 135 ml) ble oppvarmet til 60°C, 2,6 g

kobolt(II)acetat og 0,5 g natriumacetat ble tilsatt, og luft ble boblet gjennom løsningen under kraftig omrøring. Reaksjonen ble fulgt med TLC. Etter fullført reaksjon ble

løsningen behandlet med trekull (0,3 g) og filtrert. Løsningen ble destillert til volum og

15 denne konsentrerte løsningen (6,3 g (4) i 53 ml etanol) ble overført til neste trinn. ¹H-NMR av 4 (360 MHz, CH₃OH-d₄) δ 1,28 (m, 3H), 1,55 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,05 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,3 (m, 5H).

20 (5α)-4,5-epoksy-3,14-dihydroksy-6-oksomorfinan-17-karboksylsyre-etylester (5)

Løsningen fra forrige trinn ble tilsatt 6 ml eddiksyre. Produktet (4) ble redusert med

hydrogen og palladium-karbon (5%) som katalysator (0,9 g), ved 20°C og normalt trykk.

Etter filtrering og inndamping av etanol ble 5,4 g råprodukt (5) oppnådd. Produktet ble omkrystallisert fra 2 deler (vekt/volum) etylacetat, hvilket ga 4,7 g produkt (5).

25

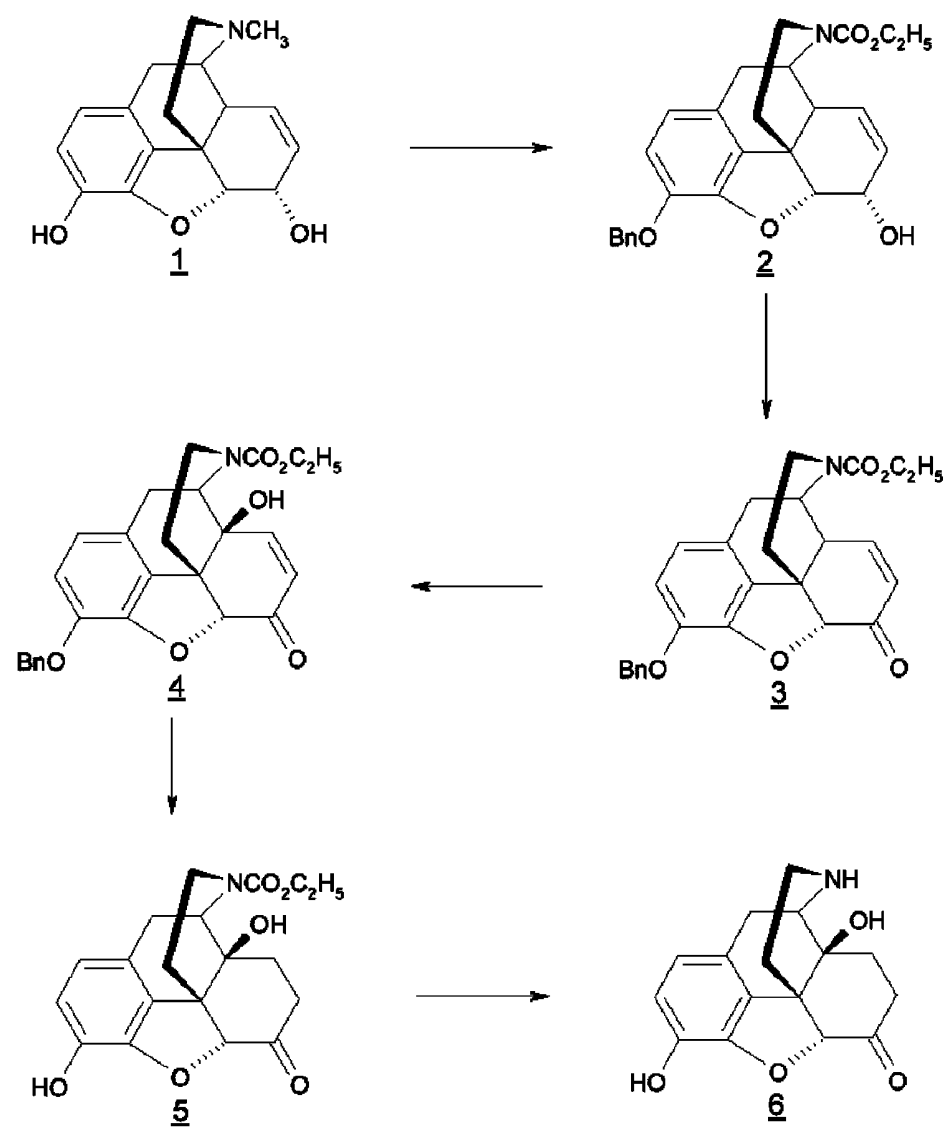
(5α)-4,5-epoksy-3,14-dihydroksymorfinan-6-on (noroksymorfon) (6)

Produkt (5) (4,7 g) ble oppløst i 28 ml vann og 5,6 ml svovelsyre og ble tilbakeløpskokt i ca. 24 timer. Produktet ble utfelt ved pH = 9 ved fortykning med vann, og 4,6 g råprodukt

(6) ble oppnådd etter filtrering og tørking. Produktet ble rensert ved oppløsning i etanol,

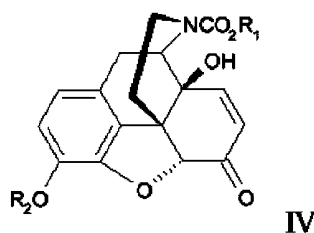
30 utfelling fra dette løsningsmidlet ved pH = 2, oppløsning i vann, trekull-behandling og utfelling ved pH = 9. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 3,9 (m, 4H), 4,68 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,56 (d, 1H).

SKJEMA 1

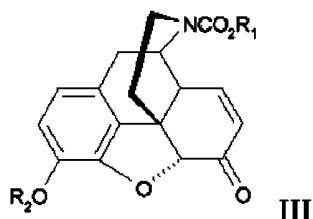


PATENTKRAV

1. Fremgangsmåte for fremstilling av et 14-hydroksynormorfinon-derivat med formel IV



- 5 som omfatter å omsette forbindelsen med formel III,



med en kobolt(II)oksidant i nærvær av en svak base og luft eller oksygen som ko-
oksidant;

- 10 hvor R_1 er (1C-7C)alkyl eventuelt substituert med én eller flere kloratomer, butenyl,
vinyl, benzyl, fenyl eller naftyl;
og R_2 er benzyl eller benzyl substituert med én eller flere (1C-6C)alkoksygruppe eller
benzyl substituert med én eller flere halogenatomer.

- 15 2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor oksidanten er $\text{Co}(\text{OAc})_2$.
3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor ko-oksidanten er oksygen.
4. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor ko-oksidant er luft.
- 20 5. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvor den svake basen er
natriumacetat, kaliumacetat, natriumfosfat eller kaliumfosfat.
6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvor den svake basen er natriumacetat.
- 25 7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, hvor R_1 er (1-7C)alkyl.

8. Fremgangsmåte ifølge krav 7, hvor R_1 er etyl.

9. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, hvor R_2 er benzyl.

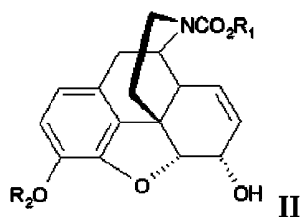
5 10. Morfinon-derivat med formel III som angitt i krav 1.

11. Morfinon-derivat ifølge krav 10, hvor R_1 er etyl.

12. Morfinon-derivat ifølge krav 10 eller 11, hvor R_2 er benzyl.

10

13. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel III, som omfatter å under reaksjonsbetingelser bringe et morfin-derivat med formel II



15 i kontakt med et oksidasjonsmiddel som effektivt oksiderer allyliske hydroksygrupper, for å danne ketogrupper, hvor en forbindelse med formel III som angitt i krav 1 blir fremstilt, R_1 og R_2 er som definert i krav 1.

14. Fremgangsmåte ifølge krav 13, hvor oksidasjonsmidlet er natriumdikromat.

20 15. Fremgangsmåte ifølge krav 13 eller 14, hvor R_1 er etyl.

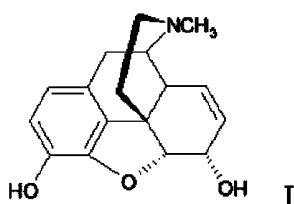
16. Fremgangsmåte ifølge krav 13, 14 eller 15, hvor R_2 er benzyl.

25 17. Fremgangsmåte for fremstilling av noroksymorfon, som omfatter et reaksjonstrinn hvor et morfinon-derivat med formel III blir oksidert til et 14-hydroksynormorfinon-derivat med formel IV som angitt i krav 1.

18. Fremgangsmåte ifølge krav 17, som videre omfatter oksidering av en forbindelse med formel II som definert i krav 13 for å danne et morfinon-derivat med formel III som definert i krav 1.

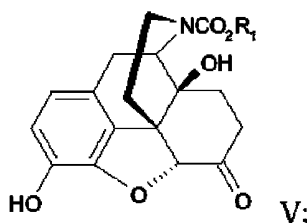
5 19. Fremgangsmåte ifølge krav 17, hvor morfin blir omdannet til noroksymorfon som omfatter å

(a) omdanne morfin som har formelen I



ved omsetning med en halogenformat-ester med formel $X-C(=O)OR_1$, hvor R_1 er som tidligere definert og X er et halogenatom, fulgt av omsetning med R_2-X , hvor X og R_2 er som tidligere definert, for å danne et morfin-derivat med formel II som definert i krav 13;

- (b) oksidering av morfinet med formel II for å danne et morfinon-derivat med formel III i henhold til fremgangsmåten som er angitt i krav 13;
- 15 (c) oksidering av morfinon-derivat med formel III for å danne et 14-hydroksynormorfinon-derivat med formel IV i henhold til fremgangsmåten angitt i krav 1;
- (d) avbeskyttelse av 3-stillingen og reduksjon av dobbeltbinding i 7,8-stilling i 14-hydroksynormorfinon-derivatet med formel IV for å danne et 3,14-hydroksynormorfinon-derivat med formel V,
- 20



(e) og hydrolyse av 3,14-hydroksynormorfinon-derivatet med formel V til

noroksymorfon med formel VI,

