

1. Галузь винаходу

Представлений винахід стосується способів одержання 3-О-захищених морфінонів і 3-О-захищених морфінондієнолкарбоксилатів. Представлений винахід також стосується способів одержання альдегідів і кетонів з відповідних первинних і вторинних спиртів, відповідно.

2. Передумови створення винаходу

Морфін і структурні аналоги морфіну ("морфінові алкалоїди") такі як кодеїн, гідркодон, гідроморфон, налоксон, налтрексон, оксикодон і оксиморфон використовуються як анальгетичні рецептурні лікарські засоби. Інші аналоги морфіну, наприклад, тебаїн, корисні як вихідні матеріали для одержання анальгетичних морфінових алкалоїдів. Однак, тебаїн є другорядним компонентом морфінових алкалоїдів, що виділяють з насіння маку, а синтетичні способи одержання тебаїну є відносно дорогими (дивіться патент US 6,262,266 B1, Chiu et al).

Кодеїнондієнолацетат, який є 3-О-метильним похідним морфінондієнолацетату, є морфіновим алкалоїдом корисним при одержанні анальгетичних і антагоністичних морфінових алкалоїдів, таких як налоксон, налтрексон і оксикодон (дивіться, наприклад, патент US 6,013,796, Huang et al). Кодеїнондієнолацетат можна одержати шляхом окислення кодеїну у кодеїнону з наступним ацилюванням (дивіться, наприклад, патент US 6,013,796, Huang et al).

Відомі інші 3-О-захищені-морфінондієнолкарбоксилати і їх загалом одержують шляхом окислення відповідного 3-О-захищеного-морфіну з наступним ацилюванням. Ряд цих 3-О-захищених-морфінондієнолкарбоксилатів використовується для одержання інших корисних морфінових алкалоїдів.

Наступні параграфи стосуються способів одержання 3-О-захищених морфінонів шляхом окислення відповідних 3-О-захищених морфінів.

Кодеїн є 3-О-метилморфіном і кодеїнон є 3-О-метилморфіноном.

Патент US 2,654,75, Homeyer et al., описує реакцію кодеїну з три(трет-бутоксидом)алюмінію і метоксициклогексаноном в толуолі з утворенням кодеїнону, де вихід кодеїнону складав менше ніж 50%.

Ninan et al, Tetrahedron 48:6709-6716 (1992) описує реакцію 3-О-диметил-т-бутилсилілморфіну з діоксидом марганцю в хлороформі при 25°C з утворенням 3-О-диметил-т-бутилсилілморфінону.

Ninan et al. також описує реакцію 3-О-диметил-т-бутилсилілморфіну з перутенатом тетрапропіламонію і N-метилморфолін-н-оксидом в дихлорметані при нечітко встановлений температурі з утворенням 3-О-диметил-т-бутилсилілморфінону з виходом 86%.

Патент US 6,013,796, Huang et al., описує реакцію 3-О-ацетилморфіну з комплексом утвореним диметилсульфоксидом ("ДМСО") і оксалілхлоридом в присутності основи ("спосіб окислення Сверна") при -78°C з одержанням відповідного 3-ацетилморфінону з виходом 73%. Патент US 6,013,796 також описує реакцію 3-О-бензилморфіну за подібних умов з одержанням 3-О-бензилморфінону з виходом 65%. Однак, описаний спосіб потребує, принаймні, 2,5 молярних еквівалентів ДМСО на моль морфіну і одержання смердючого диметилсульфіду, як побічного продукту.

Недивлячись на ці описані способи, існує потреба в кращих способах одержання 3-О-захищених морфінонів.

Дослідження були спрямовані на спосіб окислення Сверна описаний вище, оскільки в ньому не використовується агресивні неорганічні окисники, такі як MnO_2 , і він особливо корисний для окислення первинних і вторинних спиртів у альдегіди і кетони, відповідно. Наприклад, De Luca et al., J. Org. Chem. 66:7907-7909 (2001) описує реакцію первинних або вторинних спиртів з комплексом утвореним ДМСО і трихлорціануровою кислотою ("ТХЦК") в тетрагідрофурані ("ТГФ") при -30°C в присутності триетиламіну з одержанням відповідних альдегідів і кетонів, відповідно. Однак, в ході реакції утворюється смердючий диметилсульфід, як побічний продукт. Відповідно, було зроблено багато спроб по модифікуванню способу окислення Сверна або розробки більш прийнятних альтернатив.

Наступні параграфи стосуються відомих модифікацій і альтернатив способів окислення Сверна.

Nishide et al, Tetrahedron. Lett. 43:5177-5179 (2002) описує низькоароматний спосіб окислення Сверна з використанням додецилметилсульфоксиду, як сульфоксидного реагенту.

Harris et al, J. Org. Chem. 63:2407-2409 (1998) описує низькоароматний спосіб окислення Сверна з використанням полімерзв'язаної 6-(метилсульфініл)гексанової кислоти як сульфоксидного реагенту, і сульфоксидний реагент можна регенерувати використовуючи реакцію сульфідного побічного продукту з $NaIO_4$.

Альтернатива реакції Сверна описується Corey et al., J. Am. Chem. Soc. 94:7586-7587 (1972), де первинний або вторинний спирт взаємодіє з комплексом утвореним диметилсульфідом і N-хлорсукцинамід ("NCS") або Cl_2 при -25°C в присутності основи ("окислення Корі-Кіма") з утворенням відповідного альдегіду і кетону, відповідно. Однак, Корі описує, що реакція 2-циклогексенолу з утворенням хлорциклогексену більш переважна ніж 2-циклогексенону. Крім того, описаний спосіб передбачає використання диметилсульфіду як реагенту.

Ohsugi et al., Tetrahedron 59:8393-8398 (1992) описує низько ароматне окислення Корі-Кіма, де первинний або вторинний спирт реагує з $CH_3S(C_{12}H_{25})$ і NCS в присутності триетиламіну при -40°C, але описаний спосіб використовує, принаймні, 3-кратний надлишок сульфідів і NCS на моль спирту.

Недивлячись на ці описані способи, залишається потреба в удосконалених способах окислення первинних або вторинних спиртів у відповідні альдегіди або кетони.

Цитування будь-яких посилань в Розділі 2 цієї заявки не слід трактувати як посилання на попередній рівень техніки винаходу.

3. Короткий опис суті винаходу

Представлений винахід стосується способів одержання альдегідів або кетонів з відповідного первинного або вторинного спирту, відповідно.

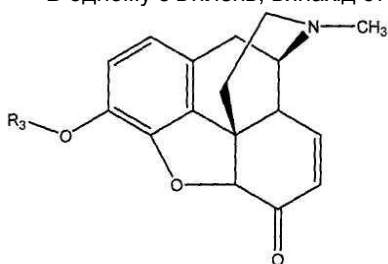
В одному з втілень, винахід стосується способів одержання кетону, в яких вторинний спирт взаємодіє з сполукою формули R_1SR_2 , трихлорізоціануровою кислотою і основою за умов достатніх для одержання кетону, де R_1 і R_2 є кожен, незалежно, $-(C_1-C_{20})$ алкіл, $-(C_3-C_8)$ циклоалкіл або -феніл.

В іншому втіленні, представлений винахід стосується способів одержання альдегіду, в яких первинний

спирт взаємодіє з сполукою формули R_1SR_2 , трихлорізоціануровою кислотою і основою за умов достатніх для одержання альдегіду, де R_1 і R_2 є кожен, незалежно, $-(C_1-C_{20})$ алкіл, $-(C_3-C_8)$ циклоалкіл або -феніл.

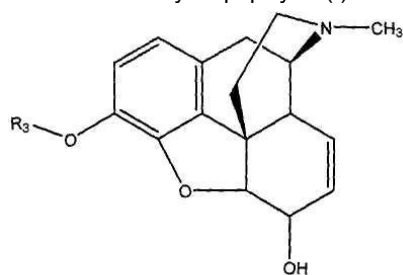
Представлений винахід також стосується способів одержання 3-О-захищених морфіонів.

В одному з втілень, винахід стосується способів одержання сполуки формули (II):



(II),

в яких сполука формули (I):



(I),

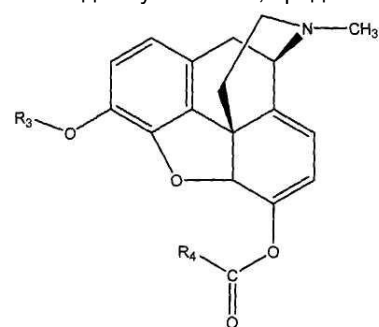
взаємодіє з сполукою формули R_1SR_2 і хлор-вмісним реагентом за умов достатніх для одержання сполуки формули (II), де:

R_1 і R_2 є кожен, незалежно, $-(C_1-C_{20})$ алкіл, $-(C_3-C_8)$ циклоалкіл або -феніл; і

R_3 є захисна група.

Представлений винахід також стосується способів одержання 3-О-захищених похідних дієнолкарбоксилату морфіону.

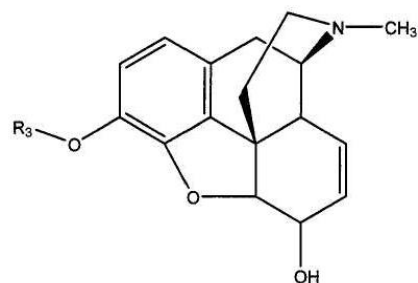
В одному з втілень, представлений винахід стосується способів одержання сполуки формули (III):



(III),

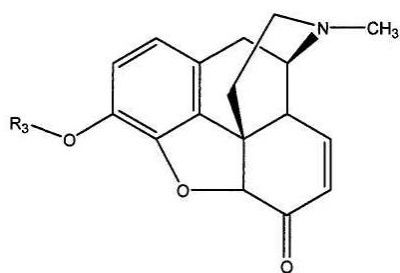
в яких:

(а) сполука формули (I):



(I),

взаємодіє з сполукою формули R_1SR_2 і хлор-вмісним реагентом за умов достатніх для одержання суміші, що містить сполука формули (II):



(II),

і
(б) сполука формули (II) взаємодіє з першою основою і ацилюючим агентом формули $R_4C(O)OC(O)R_4$ або $R_4C(O)X$ за умов достатніх для одержання сполуки формули (III), де:

R_1 і R_2 є кожен, незалежно, $-(C_1-C_{20})$ алкіл, $-(C_3-C_8)$ циклоалкіл або -феніл;

R_3 є захисна група; і

R_4 є $-(C_1-C_{10})$ алкіл; і

X є $-Cl$, $-Br$ або $-I$.

Представлений винахід також стосується нових композицій корисних для окислення первинного або вторинного спирту у альдегід або кетон, відповідно.

В одному з втілень, представлений винахід стосується композицій, що містять сполуку формули R_1SR_2 , трихлорізоціанурову кислоту і основу, де R_1 і R_2 є кожен, незалежно, $-(C_1-C_{20})$ алкіл або $-(C_3-C_8)$ циклоалкіл або -феніл.

Представлений винахід також стосується нових похідних 3-О-захисених дієнолкарбоксилатів морфінону.

В одному з втілень, представлений винахід стосується сполук формули (III), де:

R_3 є $-Si((C_1-C_{10})алкіл)_3$, $-Si(арил)((C_1-C_{10})алкіл)_2$ або $-Si(арил)_2((C_1-C_{10})алкіл)$; і

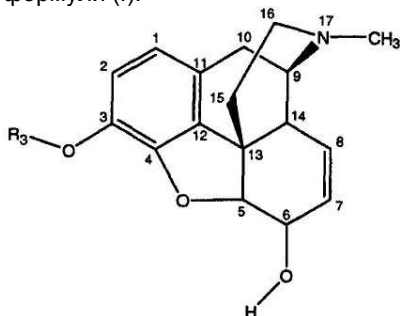
R_4 є $-(C_1-C_{10})$ алкіл.

Представлений винахід можна зрозуміти більш повно з посиланням на наступний детальний опис і ілюстративні приклади, які є ілюстративними не обмежувачими втіленнями винаходу.

4. Детальний опис винаходу

4.1. Визначення

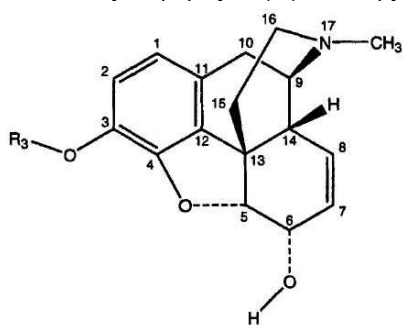
Як тут використовується, генерична фраза "3-О-захисений морфін" стосується сполуки, що має структуру формули (I):



(I),

в якій R_3 є захисна група.

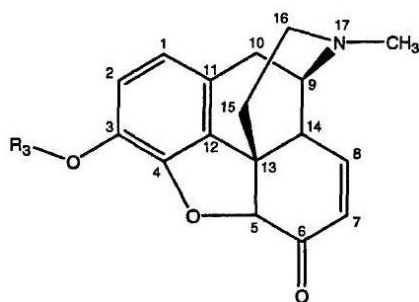
Сполука формули (Ia) має структуру



(Ia),

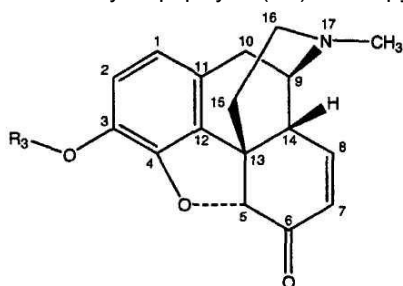
в якій R_3 є захисна група.

Як тут використовується, генерична фраза "3-О-захисений морфінон" стосується сполуки, що має структуру формули (II):



в якій R_3 є захисна група.

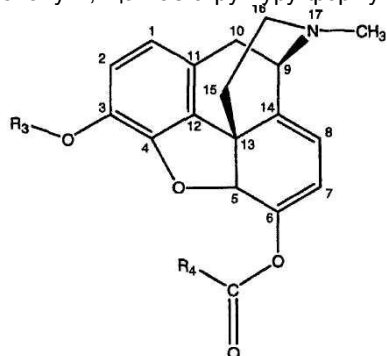
Сполука формули (IIa) має структуру:



(IIa),

в якій R_3 є захисна група.

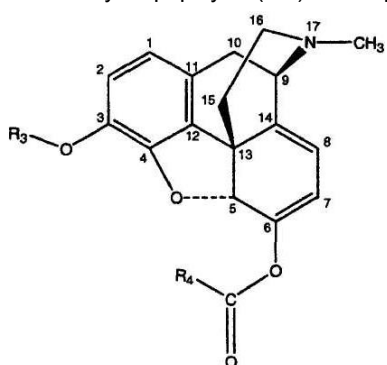
Як тут використовується, генерична фраза "3-О-захиснений морфіондієнолкарбоксилат" стосується сполуки, що має структуру формули (III):



(III),

в якій R_3 є захисна група, і R_4 є $-(C_1-C_{10})$ алкіл.

Сполука формули (IIIa) має структуру:



(III),

в якій R_3 є захисна група, і R_4 є $-(C_1-C_{10})$ алкіл.

Як тут використовується, термін "гало" стосується -F, -Cl, -Br або -I.

Як тут використовується, термін " $-(C_1-C_{10})$ алкіл" означає насичений нерозгалужений або розгалужений вуглеводень, що має від 1 до 10 атомів вуглецю. Характерними насиченими нерозгалуженими (C_1-C_{10}) алкілами є -метил, -етил, -н-пропіл, -н-пентил, -н-гексил, -н-гептил, -н-октил, -н-ноніл і -н-децил. Характерними насиченими розгалуженими $-(C_1-C_{10})$ алкілами є -ізопропіл, -втор-бутил, -ізобутил, -трет-бутил і їм подібні.

Як тут використовується, термін " $-(C_1-C_{20})$ алкіл" означає насичений нерозгалужений або розгалужений вуглеводень, що має від 1 до 20 атомів вуглецю. Характерними насиченими нерозгалуженими (C_1-C_{20}) алкілами є -метил, -етил, -н-пропіл, -н-бутил, -н-пентил, -н-гексил, -н-гептил, -н-октил, -н-ноніл, -н-децил, -н-ундецил, -н-додєцил, -н-тридецил, -н-тетрадецил, -н-пентадецил, -н-гексадецил, -н-гептадецил, -н-

октадецил, -н-нонадецил, і -н-ейкозил. Необмежуваними прикладами насичених розгалужених $-(C_1-C_{20})$ алкілів є -ізопропіл, -втор-бутил, -ізо-бутил, -трет-бутил і їм подібні.

Як тут використовується, фраза "захисна група" означає групу іншу ніж -Н, яка є корисною для захисту 3-О-положення морфіну, морфінону і морфінондіенолкарбоксилату від небажаних реакцій. Захисна група може, при бажанні, бути замінена -Н або іншою групою після одержання сполуки формули (III).

Як тут використовується, фраза "безводний", коли використовується з посиланням на органічний розчинник, якщо тут не вказано інше, означає органічний розчинник, що має вміст води менше ніж приблизно 0,01 ваг.% від загальної кількості води і органічного розчинника.

Як тут використовується, фраза "хлор-вмісний реагент", коли використовується з посиланням на спосіб одержання морфінону або стадії одержання морфінону, стосується сполуки або комплексу, що має реактивний хлор, що є корисним для промочування утворення сполуки формули (II) з сполуки формули (I)

Як тут використовується, термін "виділення", коли використовується з посиланням на суміш, що містить сполуку формули (II) або (III), означає відокремлення сполуки формули (II) або (III) від органічного розчинника, коли присутній, і воли, коли присутня.

4.2. Способи окислення Первинних або Вторинних Спиртів

Як визначено вище, представлений винахід стосується способів окислення первинного або вторинного спирту з утворенням альдегіду або кетон, відповідно ("спосіб одержання карбонілу"). Порівнюючи з відомими способами, представлені способи окислення первинних або вторинних спиртів можуть бути здійснені за м'якших умов і/або з більш ефективним використанням реагентів, ніж у випадку звичайних способів.

В одному з втілень, спосіб одержання карбонілу включає використання низькоароматного способу окислення.

В одному з втілень, представлений винахід стосується способу одержання кетону, в якому вторинний спирт взаємодіє з сполукою формули R_1SR_2 , трихлорізоціануровою кислотою і основою за умов достатніх для одержання кетону, де R_1 і R_2 є кожен, незалежно, $-(C_1-C_{20})$ алкіл, $-(C_3-C_8)$ циклоалкіл або -феніл.

Необмежуваними прикладами корисних вторинних спиртів є нерозгалужений і розгалужений алкільні, алкенільні і алкінільні первинні спирти включаючи 2-пропанол, 2-бутанол, 2-пентанол, 3-метилбутан-2-ол, 2-гексанол, 3-метил-2-пентанол, 4-метил-2-пентанол, 3-гексанол, 2-метил-3-пентанол, 2-гептанол, 3-метил-2-гексанол, 4-метил-2-гексанол, 5-метил-2-гексанол, 3-етил-2-пентанол, 3,3-диметил-2-пентанол, 3,4-диметил-2-пентанол, 4,4-диметил-2-пентанол, 3-гептанол, 2-метил-3-гептанол, 4-метил-3-гептанол, 5-метил-3-гептанол, 2,2-диметил-3-пентанол, 2,4-диметил-3-пентанол, 2-етил-3-пентанол, 4-етил-3-пентанол, 4-гептанол, і їм подібні; циклічні вторинні спирти, такі як циклогексанол; сполуки формули (I) або (Ia), де R_3 є захисна група; алкіларилвторинні спирти, такі як 1-феніл-1-етанол, 1-феніл-1-пропанол, 1-феніл-1-пропанол і їм подібні; діалкілвторинні спирти, такі як дифенілметанол; олігомерні і полімерні спирти, такі як олігомери і полімери полівінілового спирту; і їм подібні.

В одному з втілень, спосіб одержання карбонілу включає використання сполуки формули (I), де R_3 є захисна група.

В одному з втілень, спосіб одержання карбонілу включає використання вторинного спирту формули (Ia).

Необмежуваними прикладами захисних груп корисних в способі одержання карбонілу сполуки формули (I) є $-(C_1-C_{10})$ алкіл; -бензил; ацили, такі як $-C(O)(C_1-C_{10})$ алкіл і $-C(O)C_6H_5$; карбонати, такі як $-C(O)O((C_1-C_{10})$ алкіл); силіли, такі як $-Si((C_1-C_{10})$ алкіл) $_3$, $-Si(арил)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$ і $-Si(арил)_2((C_1-C_{10})$ алкіл); фосфіноксиди, такі як $-P(O)(CH_3)_2$; фосфінсульфіди, такі як $-P(S)(CH_3)_2$; і арилсульфонати, такі як $-S(O)OC_6H_4$ -n- CH_3 .

В одному з втілень, спосіб одержання карбонілу включає використання сполуки формули (I), в якій R_3 є $-(C_1-C_{10})$ алкіл, -бензил, $-C(O)(C_1-C_{10})$ алкіл, $-C(O)O((C_1-C_{10})$ алкіл), $-Si((C_1-C_{10})$ алкіл) $_3$, $-Si(арил)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$, $-Si(арил)_2((C_1-C_{10})$ алкіл), $-P(O)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$, $-P(S)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$ або $-S(O)OC_6H_4$ -n- CH_3 .

В одному з втілень, спосіб одержання карбонілу включає використання сполуки формули (I), в якій R_3 є $-CH_3$.

В іншому втіленні, спосіб одержання карбонілу включає використання сполуки формули (I), в якій R_3 є $-Si((C_1-C_{10})$ алкіл) $_3$, $-Si(арил)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$ або $-Si(арил)_2((C_1-C_{10})$ алкіл).

В іншому втіленні, спосіб одержання карбонілу включає використання сполуки формули (I), в якій R_3 є $-Si((C_1-C_{10})$ алкіл) $_3$.

В іншому втіленні, спосіб одержання карбонілу включає використання сполуки формули (I), в якій R_3 є $-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$.

В іншому втіленні, представлений винахід стосується способу одержання альдегіду, в якому первинний спирт взаємодіє з сполукою формули R_1SR_2 , трихлорізоціануровою кислотою і основою за умов достатніх для одержання альдегіду, де R_1 і R_2 є кожен, незалежно, $-(C_1-C_{20})$ алкіл, $-(C_3-C_8)$ циклоалкіл або -феніл.

Необмежуваними прикладами первинних спиртів корисних в способі одержання карбонілу є, але не обмежується, нерозгалужені і розгалужені алкільні, алкенільні і алкінільні первинні спирти, такі як метанол, етанол, н-пропанол, н-бутанол, 2-метилпропанол, н-пентанол, 2-метилбутанол, 3-метилбутанол, н-гексанол, 2-метилпентанол, 3-метилпентанол, 4-метилпентанол, 2,2-диметилбутанол, 2,3-диметилбутанол, 3,3-диметилбутанол, 2-етилбутанол, н-гептанол, н-октанол, н-нонанол, н-деканол і їм подібні.

В одному з втілень, спосіб одержання карбонілу включає використання сполуки формули R_1SR_2 , в якій R_1 є -метил і R_2 є $-(C_1-C_{20})$ алкіл, $-(C_3-C_8)$ циклоалкіл або -феніл.

В іншому втіленні, спосіб одержання карбонілу включає використання сполуки формули R_1SR_2 , в якій R_1 є $-CH_3$ і R_2 є $-(C_1-C_{20})$ алкіл.

В іншому втіленні, спосіб одержання карбонілу включає використання сполуки формули R_1SR_2 , в якій R_1 є $-CH_3$ і R_2 є $-(C_{12})$ алкіл.

Основою є органічна основа або неорганічна основа. Необмежуваними прикладами органічних основ корисних в способі одержання карбонілу є, але не обмежується, органічні аміни, такі як, наприклад, триалкіламіни, такі як триметиламін, триетиламін, три-н-пропіламін, три-н-бутиламін, діетилметиламін, диметилетиламін, діізопропілетиламін і їм подібні; аридіалкіламіни, такі як диметилфеніламін і

діетилфеніламін; піридин і піридин заміщений одним або декількома $-(C_1-C_4)$ алкілами, такими як 2-метилпіридин, 3-метилпіридин, 4-метилпіридин, 2,3-диметилпіридин, 2,4-диметилпіридин, 2,5-диметилпіридин, 3,4-диметилпіридин, 3,5-диметилпіридин, 2,3,4-триметилпіридин, 2,3,5-триметилпіридин, 2,4,5-триметилпіридин, 3,4,5-триметилпіридин і їм подібні; піридин заміщений діалкіламіногрупами, такими як пара-N,N-диметиламінопіридин; солі лужних металів слабких кислот, такі як, наприклад, карбоксилати літію, натрію; калію, рубідію і цезію; і будь-яка їх комбінація.

Необмежуваними прикладами неорганічних основ корисних в способі одержання карбонілу є гідроксиди лужних металів, таких як літій, натрій, калій, рубідій і цезій.

В одному з втілень, основою є органічна основа. В іншому втіленні, органічною основою є органічний амін. В іншому втіленні, органічним аміном є триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, диметилпіридин або диметиламінопіридин. В іншому втіленні, органічним аміном є триетиламін.

В іншому втіленні, основою є неорганічна основа.

Сполуки формули (I) і (Ia) є комерційно доступними або можна одержати за способами описаними в Розділі 4.3.

Трихлорізоціанурову кислоту одержували від Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI.

Сполуки формули R_1SR_2 є комерційно доступними від Lancaster Synthesis, Windham, NH, або можна одержати внаслідок реакції сполуки формули R_1SH з K_2CO_3 і R_2I в диметилформаміді, як описано Ohsugi et al., Tetrahedron 59:8393-8398 (2003).

В одному з втілень, кількість спирту використовуваного в способі одержання карбонілу знаходиться в інтервалі від приблизно 1,0 до приблизно 9,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент трихлорізоціанурової кислоти; в іншому втіленні, кількість спирту використовуваного в способі одержання карбонілу знаходиться в інтервалі від приблизно 2,0 до приблизно 5,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент трихлорізоціанурової кислоти; і в іншому втіленні, кількість спирту використовуваного в способі одержання карбонілу знаходиться в інтервалі від приблизно 2,0 до приблизно 4,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент трихлорізоціанурової кислоти.

В одному з втілень, кількість сполуки формули R_1SR_2 використовуваної в способі одержання карбонілу знаходиться в інтервалі від приблизно 1,0 до приблизно 9,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент трихлорізоціанурової кислоти; в іншому втіленні, кількість сполуки формули R_1SR_2 використовуваної в способі одержання карбонілу знаходиться в інтервалі від приблизно 2,0 до приблизно 5,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент трихлорізоціанурової кислоти; і в іншому втіленні, кількість сполуки формули R_1SR_2 використовуваної в способі одержання карбонілу знаходиться в інтервалі від приблизно 2,5 до приблизно 3,5 молярних еквівалентів на молярний еквівалент трихлорізоціанурової кислоти.

В одному з втілень, кількість основи використовуваної в способі одержання карбонілу знаходиться в інтервалі від приблизно 1,0 до приблизно 15,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент трихлорізоціанурової кислоти; в іншому втіленні, кількість основи використовуваної в способі одержання карбонілу знаходиться в інтервалі від приблизно 2,0 до приблизно 10,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент трихлорізоціанурової кислоти; і в іншому втіленні, кількість основи використовуваної в способі одержання карбонілу знаходиться в інтервалі від приблизно 2,5 до приблизно 7,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент трихлорізоціанурової кислоти.

В одному з втілень, спосіб одержання карбонілу проводять в присутності органічного розчинника. Необмежуваними прикладами органічних розчинників, що корисні в способі одержання карбонілу є, але не обмежуються, ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол, ксилен, мезитилен, хлорбензол; (C_1-C_4) галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю і дихлоретан; етери, такі як діетиловий етер, дипропіловий етер, дибутиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, тетрагідрофуран, метилтетрагідрофуран; і етилацетат.

В одному з втілень, органічним розчинником використовуваним в способі одержання карбонілу є бензол, толуол, ксилен, мезитилен, хлорбензол, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорид вуглецю, дихлоретан, діетиловий етер, дипропіловий етер, дибутиловий етер, метил-трет-бутиловий етер, тетрагідрофуран, етилацетат, або будь-яка їх комбінація.

В іншому втіленні, органічним розчинником використовуваним в способі одержання карбонілу є або включає дихлорметан.

В іншому втіленні, органічним розчинником є або включає толуол.

В одному з втілень, органічний розчинник використовуваний в способі одержання карбонілу присутній в кількості в інтервалі від приблизно 0,1 вагових частин до приблизно 50 вагових частин виходячи з ваги сполуки формули R_1SR_2 . В іншому втіленні, органічний розчинник використовуваний в способі одержання карбонілу присутній в кількості в інтервалі від приблизно 0,1 вагових частин до приблизно 25 вагових частин виходячи з ваги сполуки формули R_1SR_2 . В іншому втіленні, органічний розчинник використовуваний в способі одержання карбонілу присутній в кількості в інтервалі від приблизно 0,1 вагових частин до приблизно 10 вагових частин виходячи з ваги сполуки формули R_1SR_2 .

В одному з втілень, органічний розчинник використовуваний в способі одержання карбонілу є безводним. Безводні органічні розчинники є комерційно доступними або можна одержати контактуванням органічного розчинника з придатним дегідратуючим агентом, таким як, наприклад, молекулярні сита; реактивні метали, такі як Li, Na або K, і їх суміші; гідриди металів, такі як CaH або $LiAlH_4$; і оксиди металів або металоїдів, такі як BaO, CaO і P_2O_5 (дивіться Amarego et al., Purification of Laboratory Chemicals (4th ed. 1996); і Gordan et al., The Chemist's Companion 445-447 (1972)). Кількість води в органічному розчиннику можна визначити, наприклад, титруванням Карла-Фішера (дивіться ASTM E1 064-00 і ASTM E203-01).

Спосіб одержання карбонілу проводять за умов достатніх для одержання альдегіду або кетону. В одному з втілень, спосіб одержання карбонілу проводять доки, принаймні, приблизно 80 молярних відсотків спирту не перетворюється у альдегід або кетон; в іншому втіленні, спосіб одержання карбонілу проводять доки, принаймні, приблизно 95 молярних відсотків спирту не перетворюється у альдегід або кетон; і в іншому втіленні,

спосіб одержання карбонілу проводять доки, принаймні, приблизно 99 молярних відсотків спирту не перетворяться у альдегід або кетон.

Протікання способу одержання карбонілу можна контролювати використовуючи стандартні аналітичні методики, включаючи, але не обмежується, тонкошарова хроматографія ("ТШХ"), високоефективна рідинна хроматографія ("ВЕРХ"), газова хроматографія ("ГХ"), газорідинна хроматографія ("ГРХ"), інфрачервона спектроскопія ("ІЧ") і ядерний магнітний резонанс ("ЯМР"), такий як ^1H або ^{13}C ЯМР.

Типово, час достатній для проведення способу одержання карбонілу знаходиться в інтервалі від приблизно 0,25 годин до приблизно 20 годин; в іншому втіленні, час достатній для проведення способу одержання карбонілу знаходиться в інтервалі від приблизно 0,5 годин до приблизно 10 годин; і в іншому втіленні, час достатній для проведення способу одержання карбонілу знаходиться в інтервалі від приблизно 1 години до приблизно 5 годин.

Типово, температура достатня для проведення способу одержання карбонілу знаходиться в інтервалі від приблизно -78°C до приблизно 130°C ; в іншому втіленні, температура достатня для проведення способу одержання карбонілу знаходиться в інтервалі від приблизно -50°C до приблизно 50°C ; і в іншому втіленні, температура достатня для проведення способу одержання карбонілу знаходиться в інтервалі від приблизно -40°C до приблизно 50°C .

Спосіб одержання карбонілу можна проводити при пониженому тиску, атмосферному тиску або підвищеному тиску. В одному з втілень, спосіб одержання карбонілу проводять при атмосферному тиску.

В іншому втіленні, стадію одержання карбонілу проводять в інертній атмосфері, такий як, наприклад, N_2 , He , Ne , Ar , Kr , Xe , або будь-яка їх комбінація. В одному з втілень, стадію одержання карбонілу проводять в атмосфері N_2 .

Порядок додавання сполуки формули R_1SR_2 , трихлорізоціанурової кислоти, первинного або вторинного спирту, основи і органічного розчинника, якщо це має місце, може змінюватись. Далі приведені приклади.

В одному з необмежуваних втілень, спосіб одержання карбонілу проводять шляхом додавання первинного або вторинного спирту, необов'язково, в присутності органічного розчинника, до суміші, що містить сполуку формули R_1SR_2 , трихлорізоціанурову кислоту і основу, необов'язково, в присутності органічного розчинника.

В іншому необмежуваному втіленні, спосіб одержання карбонілу проводять шляхом додавання суміші, що містить сполуку формули R_1SR_2 , трихлорізоціанурову кислоту і основу, необов'язково, в присутності органічного розчинника, до первинного або вторинного спирту, необов'язково, в присутності органічного розчинника.

В іншому необмежуваному втіленні, спосіб одержання карбонілу проводять шляхом додавання основи, необов'язково, в присутності органічного розчинника, до суміші, що містить сполуку формули R_1SR_2 і трихлорізоціанурову кислоту, необов'язково, в присутності органічного розчинника, з наступним додаванням первинного або вторинного спирту, необов'язково, в присутності органічного розчинника.

В іншому необмежуваному втіленні, спосіб одержання карбонілу проводять шляхом додавання суміші, що містить сполуку формули R_1SR_2 і трихлорізоціанурову кислоту, необов'язково, в присутності органічного розчинника, до основи, необов'язково, в присутності органічного розчинника, з наступним додаванням первинного або вторинного спирту, необов'язково, в присутності органічного розчинника.

В іншому необмежуваному втіленні, спосіб одержання карбонілу проводять шляхом додавання первинного або вторинного спирту, необов'язково, в присутності органічного розчинника, до суміші, що містить сполуку формули R_1SR_2 і трихлорізоціанурову кислоту, необов'язково, в присутності органічного розчинника, з наступним додаванням основи, необов'язково, в присутності органічного розчинника.

В іншому необмежуваному втіленні, спосіб одержання карбонілу проводять шляхом додавання сполуки формули (I), необов'язково, в присутності органічного розчинника, до суміші, що містить сполуку формули R_1SR_2 і трихлорізоціанурову кислоту, необов'язково, в присутності органічного розчинника, з наступним додаванням основи, необов'язково, в присутності органічного розчинника.

В іншому необмежуваному втіленні, спосіб одержання карбонілу проводять шляхом додавання основи, необов'язково, в присутності органічного розчинника, до суміші, що містить сполуку формули R_1SR_2 і трихлорізоціанурову кислоту, необов'язково, в присутності органічного розчинника, з наступним додаванням сполуки формули (I), необов'язково, в присутності органічного розчинника.

Альдегід або кетон одержаний в способі одержання карбонілу можна виділити і очистити за методами відомими в цій галузі. Наприклад, реакційну суміш, що містить альдегід або кетон, можна очистити фракційною кристалізацією; хроматографією на силікагелі, оксиді алюмінію або FLORISIL™; і/або перекристалізацією. Де з реакційної суміші, що містить альдегід або кетон, а також містить органічний розчинник, весь або частину органічного розчинника можна, необов'язково, видалити, типово шляхом упарювання, перед очисткою.

Необмежуваними прикладами органічних розчинників корисних як хроматографічні елюенти є нерозгалужені і розгалужені аліфатичні (C_4 - C_{10})вуглеводні, такі як бутани, пентани, гексани, гептани, октани, нонани і декани; аліфатичні циклічні (C_4 - C_7)вуглеводні, такі як циклобутан, циклопентан, циклогексан і циклогептан; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилен; кожен з яких є заміщеним однією або декількома галогенами.

Іншими необмежуваними прикладами органічних розчинників корисних як хроматографічні елюенти є (C_1 - C_4)галогеновані вуглеводні, такі як хлорметан, метиленхлорид, хлороформ і тетрахлорид вуглецю; (C_1 - C_{10})аліфатичні спирти, такі як метанол, етанол, н-пропанол, ізопропанол, н-бутанол, втор-бутанол, ізобутанол, трет-бутанол, н-пентанол, н-гексанол, н-гептанол, н-октанол, н-нонанол, н-деканол і їм подібні; діалкілові етери, такі як діетиловий етер, діізопропіловий етер, дибутилові етери і метилбутилові етери; діарилові етери, такі як дифеніловий етер; циклічні етери, такі як тетрагідрофуран і діоксан; гліми, такі як диметильовий етер етиленгліколю; етилацетат; диметилсульфоксид; N-метилпіролідон; гексаметилфосфорамід; диметилформамід; і будь-яка їх суміш.

В одному з втілень, органічний розчинник використовуваний як хроматографічний елюент містить

аліфатичний вуглеводень і етер.

Представлений винахід також стосується композицій, що містять первинний або вторинний спирт, сполуку формули R_1SR_2 , як тут визначено, трихлорізоціанурову кислоту і основу. Ці композиції корисні при одержанні кетону або альдегіду, як описано вище.

Необмежуваними прикладами первинних або вторинних спиртів, сполук формули R_1SR_2 , трихлорізоціанурової кислоти і основ є ті, що описані вище для способу одержання карбонілу.

В іншому втіленні, винахід стосується композиції, що містить сполуку формули R_1SR_2 , трихлорізоціанурову кислоту, основу і сполуку формули (I), в якій R_3 є захисна група.

В іншому втіленні, винахід стосується композиції, що містить сполуку формули R_1SR_2 , трихлорізоціанурову кислоту, основу і сполуку формули (I), в якій R_3 є $-(C_1-C_{10})$ алкіл, -бензил, $-C(O)(C_1-C_{10})$ алкіл, $-C(O)O((C_1-C_{10})$ алкіл), $-Si((C_1-C_{10})$ алкіл) $_3$, $-Si(арил)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$, $-Si(арил)_2((C_1-C_{10})$ алкіл), $-P(O)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$, $-P(S)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$, або $-S(O)OC_6H_4-n-CH_3$.

В іншому втіленні, винахід стосується композиції, що містить сполуку формули R_1SR_2 , трихлорізоціанурову кислоту, основу і сполуку формули (I), в якій R_3 є $-Si((C_1-C_{10})$ алкіл) $_3$, $-Si(арил)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$ або $-Si(арил)_2(C_1-C_{10})$ алкіл.

В іншому втіленні, винахід стосується композиції, що містить сполуку формули R_1SR_2 , трихлорізоціанурову кислоту, основу і сполуку формули (I), в якій R_3 є $-Si((C_1-C_{10})$ алкіл) $_3$.

В іншому втіленні, винахід стосується композиції, що містить сполуку формули R_1SR_2 , трихлорізоціанурову кислоту, основу і сполуку формули (I), в якій R_3 є $-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$.

В іншому втіленні, винахід стосується композиції, що містить сполуку формули R_1SR_2 , трихлорізоціанурову кислоту, основу і сполуку формули (I), в якій R_3 є $-CH_3$.

В іншому втіленні, композиції, що містять первинний або вторинний спирт, сполуку формули R_1SR_2 і трихлорізоціанурову кислоту, також можуть включати органічний розчинник. Необмежуваними прикладами органічних розчинників є та, що описані для способу одержання карбонілу.

4.3. Способи одержання Морфінонів

Відносні молярні кількості первинного або вторинного спирту, сполуки формули R_1SR_2 , трихлорізоціанурової кислоти і основи, і відносна кількість органічного розчинника, коли присутній, є такими як описано вище для способу одержання карбонілу.

В іншому втіленні, представлений винахід стосується способів одержання сполуки формули (II) ("спосіб одержання морфінону"), що включає взаємодію сполуки формули (I) з сполукою формули R_1SR_2 і хлор-вмісним реагентом за умов достатніх для одержання сполуки формули (II), в якій:

R_1 і R_2 є кожен, незалежно, $-(C_1-C_{20})$ алкіл, $-(C_3-C_8)$ циклоалкіл або -феніл; і

R_3 є захисна група.

В одному з втілень, сполукою формули (I) є сполука формули (Ia), і сполукою формули (II) є сполука формули (IIa).

В одному з втілень, спосіб одержання морфінону включає використання сполуки формули (I), в якій R_3 є $-(C_1-C_{10})$ алкіл, -бензил, $-C(O)(C_1-C_{10})$ алкіл, $-C(O)O((C_1-C_{10})$ алкіл), $-Si((C_1-C_{10})$ алкіл) $_3$, $-Si(арил)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$, $-Si(арил)_2((C_1-C_{10})$ алкіл), $-P(O)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$, $-P(S)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$ або $-S(O)OC_6H_4-n-CH_3$.

В іншому втіленні, спосіб одержання морфінону включає використання сполуки формули (I), в якій R_3 є $-Si((C_1-C_{10})$ алкіл) $_3$, $-Si(арил)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$ або $-Si(арил)_2((C_1-C_{10})$ алкіл).

В іншому втіленні, спосіб одержання морфінону включає використання сполуки формули (I), в якій R_3 є $-Si((C_1-C_{10})$ алкіл) $_3$.

В іншому втіленні, спосіб одержання морфінону включає використання сполуки формули (I), в якій R_3 є $-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$.

В іншому втіленні, спосіб одержання морфінону включає використання сполуки формули (I), в якій R_3 є $-CH_3$.

Необмежуваними прикладами сполук формули R_1SR_2 корисних в спосіб одержання морфінону є сполуки описані в Розділі 4.2 способу одержання карбонілу. В одному з втілень, R_1 є $-CH_3$ і R_2 є $-(C_{12})$ алкіл.

Необмежуваними прикладами хлор-вмісних реагентів корисних в способі одержання морфінону є N-хлораміни, такі як трихлорізоціанурова кислота, N-хлорсукцинімід, солі дихлорізоціанурової кислоти, такі як дихлорізоціанурат натрію, 1,3-дихлор-5,5-диметилгідантоїн; Cl_2 ; і гіпохлорити, такі як гіпохлорит кальцію.

В одному з втілень, хлор-вмісним реагентом використовуваним в способі одержання морфінону є трихлорізоціанурова кислота, N-хлорсукцинімід, дихлорізоціанурат натрію, 1,3-дихлор-5,5-диметилгідантоїн, Cl_2 , гіпохлорит кальцію, або будь-яка їх суміш.

В іншому втіленні, хлор-вмісним реагентом використовуваним в способі одержання морфінону є трихлорізоціанурова кислота.

В іншому втіленні, хлор-вмісним реагентом використовуваним в способі одержання морфінону є N-хлорсукцинімід.

В іншому втіленні, хлор-вмісним реагентом використовуваним в способі одержання морфінону є Cl_2 .

Сполуки формули (I) можна одержати за допомогою відомих методів корисних для захисту фенольної гідроксигрупи {дивіться, наприклад, Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis 143-170 (1991), яка включена сюди як посилання}.

Сполуки формули (I), де R_3 є $-(C_1-C_{10})$ алкіл є комерційно доступними або можна одержати шляхом взаємодії морфіну з гало (C_1-C_{10}) алкілом в диметоксиетані і в присутності фториду тетраетиламонію при 20°C як описано T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis 146 (1991) і в опублікованій заявці на патент US № 2003/0073848 A1.

Сполуки формули (I), де R_3 є $-Si((C_1-C_{10})$ алкіл) $_3$, $-Si(арил)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$ або $-Si(арил)_2((C_1-C_{10})$ алкіл), можна одержати взаємодією морфіну з Na або бутиллітієм, і взаємодією одержаного комплексу з $ClSi((C_1-C_{10})$ алкіл) $_3$, $ClSi(арил)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$ або $ClSi(арил)_2((C_1-C_{10})$ алкіл) як описано Ninan et al, Tetrahedron 48:6709-6716 (1992) і в патенті US 6,046,313, Scheinmann et al., з одержанням 3-О-диметил-т-бутилсилілморфін.

Альтернативно, 3-О-силільне похідне морфіну можна одержати взаємодією морфіну з $\text{ClSi}((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкіл})_3$, $\text{ClSi}(\text{арил})((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкіл})_2$ або $\text{ClSi}(\text{арил})_2((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкіл})$ в полярному органічному розчиннику і в присутності основи як описано в Розділі 5.1 з утворенням сполуки формули (I), де R_3 є $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$.

Сполуки формули (I), де R_3 є $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкіл}$ можна одержати взаємодією гідрохлориду морфіну з сполукою формули $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ у водному бікарбонаті натрію як описано в патенті US 5,908,846, Bundgaard et al.

Сполуки формули (I), де R_3 є -бензил, можна одержати взаємодією морфіну з бензилбромідом і NaOH у водному метанолі при 25°C , як описано в патенті US 6,013,796, Huang et al.

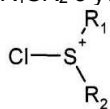
Сполуки формули (I), де R_3 є $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкіл}$, можна одержати взаємодією морфіну з сполукою формули $\text{ClC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкіл}$ в хлороформі і в присутності бікарбонату натрію при кип'ятінні із зворотнім холодильником як описано в патенті US 5,112,975, Wallace.

Трихлорізоціанурову кислоту, N-хлорсукцинімід, дихлорізоціанурат натрію, 1,3-дихлор-5,5-диметилгідантоїн і гіпохлорит кальцію одержували від Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI.

Коли Cl_2 є хлор-вмісним реагентом, Cl_2 можна одержати у формі газу або розчину. Cl_2 у формі газу одержували від Matheson, Montgomeryville, PA, і можна додавати до реакційної суміші, наприклад, шляхом барботування Cl_2 в суміш. Швидкість і кількість Cl_2 , що додається, можна контролювати за способами відомими в цій галузі, наприклад, використовуючи регулятор газового потоку і/або вимірювачі.

Cl_2 у формі розчину можна одержати розчиненням газоподібного Cl_2 в придатному органічному розчиннику. Концентрація Cl_2 в розчині можна визначити за допомогою аналітичних методів відомих в цій галузі.

Без обмеження теорією, заявник припускає, що хлор-вмісний реагент взаємодіє з сполукою формули R_1SR_2 з утворенням сульфонієвого катіону:



Сульфонієва сполука потім взаємодіє з гідроксильною групою первинного або вторинного спирту з утворенням карбонільної групи.

В одному з втілень, кількість сполуки формули (I) використовуваної в способі одержання морфіну знаходиться в інтервалі від приблизно 1,0 до приблизно 9,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент хлор-вмісного реагенту; в іншому втіленні, кількість сполуки формули (I) використовуваної в способі одержання морфіну знаходиться в інтервалі від приблизно 2,0 до приблизно 5,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент хлор-вмісного реагенту; і в іншому втіленні, кількість сполуки формули (I) використовуваної в способі одержання морфіну знаходиться в інтервалі від приблизно 2,0 до приблизно 4,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент хлор-вмісного реагенту.

В одному з втілень, кількість сполуки формули R_1SR_2 використовуваної в способі одержання морфіну знаходиться в інтервалі від приблизно 1,0 до приблизно 9,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент хлор-вмісного реагенту; в іншому втіленні, кількість сполуки формули R_1SR_2 використовуваної в способі одержання морфіну знаходиться в інтервалі від приблизно 2,0 до приблизно 5,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент хлор-вмісного реагенту; і в іншому втіленні, кількість сполуки формули R_1SR_2 використовуваної в способі одержання морфіну знаходиться в інтервалі від приблизно 2,5 до приблизно 3,5 молярних еквівалентів на молярний еквівалент хлор-вмісного реагенту.

В одному з втілень, кількість хлор-вмісного реагенту використовуваного в способі одержання морфіну знаходиться в інтервалі від приблизно 1,0 до приблизно 9,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент сполуки формули (I); в іншому втіленні, кількість хлор-вмісного реагенту використовуваного в способі одержання морфіну знаходиться в інтервалі від приблизно 2,0 до приблизно 5,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент сполуки формули (I); і в іншому втіленні, кількість хлор-вмісного реагенту використовуваного в способі одержання морфіну знаходиться в інтервалі від приблизно 2,0 до приблизно 4,0 на молярний еквівалент сполуки формули (I).

В деяких втіленнях, спосіб одержання морфіну також може включати використання основи. Необмежуваними прикладами корисних основ є органічні основи і неорганічні основи описані в Розділі 4.2 способу одержання карбонілу.

В одному з втілень основою є органічна основа. В одному з втілень, органічною основою є триетиламін або пара-N,N-диметиламінопіридин.

В іншому втіленні, основою є неорганічна основа.

В одному з втілень, кількість основи використовуваної в способі одержання морфіну знаходиться в інтервалі від приблизно 1,0 до приблизно 15,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент хлор-вмісного реагенту; в іншому втіленні, кількість основи використовуваної в способі одержання морфіну знаходиться в інтервалі від приблизно 2,0 до приблизно 10,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент хлор-вмісного реагенту; і в іншому втіленні, кількість основи використовуваної в способі одержання морфіну знаходиться в інтервалі від приблизно 2,5 до приблизно 7,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент хлор-вмісного реагенту.

В деяких втіленнях, спосіб одержання морфіну також може включати використання органічного розчинника. Необмежуваними прикладами корисних органічних розчинників є розчинники зазначені вище в способі одержання карбонілу. В одному з втілень, органічним розчинником є дихлорметан.

В одному з втілень, органічний розчинник, коли використовується в способі одержання морфіну, присутній в кількості в інтервалі від приблизно 0,1 вагових частин до приблизно 50 вагових частин виходячи з ваги сполуки формули (I); в іншому втіленні, органічний розчинник, коли використовується в способі одержання морфіну, присутній в кількості в інтервалі від приблизно 0,1 вагових частин до приблизно 25 вагових частин виходячи з ваги сполуки формули (I); і в іншому втіленні, органічний розчинник, коли

використовується в способі одержання морфінону, присутній в кількості в інтервалі від приблизно 0,1 вагових частин до приблизно 10 вагових частин виходячи з ваги сполуки формули (I).

В одному з втілень, органічний розчинник є безводним. Способи одержання безводних розчинників описуються в Розділі 4.2 способу одержання карбонілу.

Спосіб одержання морфінону проводять за умов прийнятних для одержання сполуки формули (II). В одному з необмежуваних втілень, спосіб одержання морфінону проводять доки, принаймні, приблизно 80 молярних відсотків сполуки формули (I) не перетворюються у сполуку формули (II); в іншому необмежуваному втіленні, спосіб одержання морфінону проводять доки, принаймні, приблизно 95 молярних відсотків сполуки формули (I) не перетворюються у сполуку формули (II); і в іншому необмежуваному втіленні, спосіб одержання морфінону проводять доки, принаймні, приблизно 99 молярних відсотків сполуки формули (I) не перетворюються у сполуку формули (II).

Протікання одержання морфінону можна контролювати використовуючи звичайні аналітичні методики аналогічні тим, що описані в Розділі 4.2 для контролювання одержання карбонілу.

Типово, час достатній для проведення способу одержання морфінону знаходиться в інтервалі від приблизно 0,25 годин до приблизно 50 годин; в іншому втіленні, час достатній для проведення способу одержання морфінону знаходиться в інтервалі від приблизно 0,5 годин до приблизно 25 годин; і в іншому втіленні, час достатній для проведення способу одержання морфінону знаходиться в інтервалі від приблизно 1 годин до приблизно 10 годин.

Типово, температура достатня для проведення способу одержання морфінону знаходиться в інтервалі від приблизно -78°C до приблизно 130°C; в іншому втіленні, температура достатня для проведення способу одержання морфінону знаходиться в інтервалі від приблизно -50°C до приблизно 50°C; і в іншому втіленні, температура достатня для проведення способу одержання морфінону знаходиться в інтервалі від приблизно -40°C до приблизно 50°C.

Спосіб одержання морфінону можна проводити при пониженому тиску, атмосферному тиску або підвищеному тиску. В одному з втілень, спосіб одержання морфінону проводять при атмосферному тиску.

В іншому втіленні, спосіб одержання морфінону проводять в інертній атмосфері, такий як, наприклад, N₂, He, Ne, Ar, Kr, Xe, або будь-яка їх комбінація. В одному з втілень, спосіб одержання морфінону проводять в атмосфері N₂.

Представлений винахід також стосується композицій, що містять сполуку формули (I), сполуку формули R₁SR₂ і хлор-вмісну сполуку; де R₁ і R₂ є кожен, незалежно, -(C₁-C₂₀)алкіл, -(C₃-C₈)циклоалкіл або -феніл; і R₃ є захисна група. Ці композиції є корисними при одержанні сполуки формули (II).

В іншому втіленні, винахід стосується композицій, що містять сполуку формули (I), сполуку формули R₁SR₂ і хлор-вмісну сполуку; де R₁ і R₂ є кожен, незалежно, -(C₁-C₂₀)алкіл, -(C₃-C₈)циклоалкіл або -феніл; R₃ є захисна група; і хлор-вмісним реагентом є трихлорізоціанурова кислота, N-хлорсукцинимід, дихлорізоціанурат натрію, 1,3-дихлор-5,5-диметилгідантоїн, Cl₂, гіпохлорит кальцію або будь-яка їх суміш.

В іншому втіленні, винахід стосується композицій, що містять сполуку формули (I), сполуку формули R₁SR₂ і хлор-вмісну сполуку; де R₁ і R₂ є кожен, незалежно, -(C₁-C₂₀)алкіл, -(C₃-C₈)циклоалкіл або -феніл; R₃ є захисна група; і хлор-вмісним реагентом є трихлорізоціанурова кислота, N-хлорсукцинимід, Cl₂ або будь-яка їх суміш.

В іншому втіленні, винахід стосується композицій, що містять сполуку формули (I), сполуку формули R₁SR₂ і трихлорізоціанурову кислоту; де R₁ і R₂ є кожен, незалежно, -(C₁-C₂₀)алкіл, -(C₃-C₈)циклоалкіл або -феніл; і R₃ є захисна група.

В одному з втілень, винахід стосується композиції, що містить сполуку формули R₁SR₂, як тут визначено, хлор-вмісну сполуку і сполуку формули (I), де R₃ є -(C₁-C₁₀)алкіл, -бензил, -C(O)(C₁-C₁₀)алкіл, -C(O)O(C₁-C₁₀)алкіл, -Si((C₁-C₁₀)алкіл)₃, -Si(арил)((C₁-C₁₀)алкіл)₂, -Si(арил)₂((C₁-C₁₀)алкіл), -P(O)((C₁-C₁₀)алкіл)₂, -P(S)((C₁-C₁₀)алкіл)₂ або -S(O)OC₆H₄-n-CH₃.

В іншому втіленні, винахід стосується композиції, що містить сполуку формули R₁SR₂, хлор-вмісний реагент і сполуку формули (I), в якій R₃ є -Si((C₁-C₁₀)алкіл)₃, -Si(арил)((C₁-C₁₀)алкіл)₂ або -Si(арил)₂(C₁-C₁₀)алкіл.

В іншому втіленні, винахід стосується композиції, що містить сполуку формули R₁SR₂, хлор-вмісний реагент і сполуку формули (I), де R₃ є -Si((C₁-C₁₀)алкіл)₃.

В іншому втіленні, винахід стосується композиції, що містить сполуку формули R₁SR₂, хлор-вмісний реагент і сполуку формули (I), де R₃ є -Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃).

В іншому втіленні, винахід стосується композиції, що містить сполуку формули R₁SR₂, хлор-вмісний реагент і сполуку формули (I), де R₃ є -CH₃.

В іншому втіленні, винахід стосується композиції, що містить сполуку формули R₁SR₂, хлор-вмісний реагент і сполуку формули (Ia).

В іншому втіленні, композиції містять сполуку формули (I) або (Ia), сполуку формули R₁SR₂ і хлор-вмісний реагент і також містять основу. Необмежуваними прикладами основ є ті, що описані в Розділі 4.2 способу одержання карбонілу.

В іншому втіленні, композиції містять сполуку формули (I) або (Ia), сполуку формули R₁SR₂ і хлор-вмісний реагент, а також містять органічний розчинник. Необмежуваними прикладами органічних розчинників є та, що описані в Розділі 4.2 для способу одержання карбонілу.

Відносні молярні кількості сполуки формули (I) або (Ia), сполуки формули R₁SR₂ хлор-вмісного реагенту, основи, якщо це має місце, і органічного розчинника, якщо це має місце, є такими як описано вище для способу одержання морфінону.

4.4. Способи одержання 3-О-Захищених Морфінондіенолкарбоксилатів

Як зазначено вище, представлений винахід також стосується способів одержання сполуки формули (III).

В одному з втілень, представлений винахід стосується способу одержання сполуки формули (III), що включає:

(а) взаємодію сполуки формули (I) в присутності сполуки формули R_1SR_2 і хлор-вмісного реагенту за умов достатніх для одержання сполуки формули (II); і

(б) взаємодію сполуки формули (II) з першою основою і ацилюючим агентом формули $R_4C(O)OC(O)R_4$ або $R_4C(O)X$ за умов достатніх для одержання сполуки формули (III), в якій

R_1 і R_2 є кожен, незалежно, $-(C_1-C_{20})$ алкіл, $-(C_3-C_8)$ циклоалкіл або -феніл,

R_3 є захисна група;

R_4 є $-(C_1-C_{10})$ алкіл; і

X є $-Cl$, $-Br$ або $-I$.

Стадію взаємодії сполуки формули (I) із сполукою формули R_1SR_2 і хлор-вмісним реагентом за умов достатніх для одержання сполуки формули (II) ("стадія одержання морфінону") можна проводити за методами описаними в Розділі 4,3 для способу одержання морфінону.

В одному з втілень, стадію одержання морфінону проводять в присутності основи ("друга основа"), як описано в Розділі 4,3, коли спосіб одержання морфінону проводять в присутності основи. Необмежуваними прикладами корисних других основ є ті, що описані в Розділі 4.2 для способу одержання карбонілу. Друга основа, коли використовується на стадії одержання морфінону, може бути такою ж самою або іншою ніж перша основа. В одному з втілень, перша основа і друга основа, коли використовуються, є однаковими.

В одному з втілень, другою основою, коли використовується на стадії одержання морфінону, є триетиламін або пара-N,N-диметиламінопіридин.

В іншому втіленні, другою основою, коли використовується на стадії одержання морфінону, є триетиламін.

В одному з втілень, кількість другої основи, коли використовується на стадії одержання морфінону, знаходиться в інтервалі від приблизно 1,0 до приблизно 15,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент хлор-вмісного реагенту, в іншому втіленні, кількість другої основи, коли використовується на стадії одержання морфінону, знаходиться в інтервалі від приблизно 2,0 до приблизно 10,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент хлор-вмісного реагенту; і в іншому втіленні, кількість другої основи, коли використовується на стадії одержання морфінону, знаходиться в інтервалі від приблизно 2,5 до приблизно 7,0 молярних еквівалентів на молярний еквівалент хлор-вмісного реагенту.

Стадію взаємодії сполуки формули (II) з першою основою і ацилюючим агентом формули $R_4C(O)OC(O)R_4$ або $R_4C(O)X$ за умов достатніх для одержання сполуки формули (III) ("стадія одержання морфіондієнолкарбоксилату") можна проводити за методами описаними нижче.

В одному з втілень, стадія одержання морфіондієнолкарбоксилату включає використання сполуки формули (II), в якій R_3 є $-(C_1-C_{10})$ алкіл, -бензил, $-C(O)(C_1-C_{10})$ алкіл, $-C(O)O((C_1-C_{10})$ алкіл), $-Si((C_1-C_{10})$ алкіл) $_3$, $-Si(арил)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$, $-Si(арил)_2((C_1-C_{10})$ алкіл), $-P(O)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$, $-P(S)((C_1-C_{10})_2$ алкіл) або $-S(O)OC_6H_4-p-CH_3$.

В одному з втілень, стадія одержання морфіондієнолкарбоксилату включає використання сполуки формули (II), в якій R_3 є $-CH_3$.

В іншому втіленні, стадія одержання морфіондієнолкарбоксилату включає використання сполуки формули (II), в якій R_3 є $-Si((C_1-C_{10})$ алкіл) $_3$, $-Si(арил)((C_1-C_{10})$ алкіл) $_2$, або $-Si(арил)_2((C_1-C_{10})$ алкіл).

В іншому втіленні, стадія одержання морфіондієнолкарбоксилату включає використання сполуки формули (II), в якій R_3 є $-Si((C_1-C_{10})$ алкіл) $_3$.

В іншому втіленні, стадія одержання морфіондієнолкарбоксилату включає використання сполуки формули (II), в якій R_3 є $-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$.

В іншому втіленні, стадія одержання морфіондієнолкарбоксилату включає використання ацилюючого агенту формули $R_4C(O)OC(O)R_4$.

В іншому втіленні стадія одержання морфіондієнолкарбоксилату включає використання ацилюючого агенту формули $CH_3C(O)OC(O)CH_3$.

В іншому втіленні, спосіб одержання морфіондієнолкарбоксилату включає використання ацилюючого агенту формули $R_4C(O)X$.

В іншому втіленні, стадія одержання морфіондієнолкарбоксилату включає використання ацилюючого агенту формули $R_4C(O)X$, в якій X є $-F$, $-Cl$, $-Br$ або $-I$.

В іншому втіленні, стадія одержання морфіондієнолкарбоксилату включає використання ацилюючого агенту формули $CH_3C(O)Cl$.

Необмежуваними прикладами перших основ корисних на стадії одержання морфіондієнолкарбоксилату є ті, що писані в Розділі 4.2 для способу одержання карбонілу.

В одному з втілень, першою основою є триалкіламін, пара-N,N-диметилпіридин або карбоксилат лужного металу.

В іншому втіленні, першою основою є триетиламін

В іншому втіленні, першою основою є пара-N,N-диметилпіридин.

Ацилюючі агенти формули $R_4C(O)OC(O)R_4$ або $R_4C(O)X$ є комерційно доступними або можна одержати за допомогою відомих методів.

В одному з втілень, кількість ацилюючого агенту використовуваного на стадії одержання морфіондієнолкарбоксилату знаходиться в інтервалі від приблизно 1 до приблизно 15 молярних еквівалентів на молярний еквівалент сполуки формули (II); в іншому втіленні, кількість ацилюючого агенту використовуваного на стадії одержання морфіондієнолкарбоксилату знаходиться в інтервалі від приблизно 1 до приблизно 10 молярних еквівалентів на молярний еквівалент сполуки формули (II); і в іншому втіленні, кількість ацилюючого агенту використовуваного на стадії одержання морфіондієнолкарбоксилату знаходиться в інтервалі від приблизно 2 до приблизно 7 молярних еквівалентів на молярний еквівалент сполуки формули (II).

В одному з втілень, кількість першої основи використовуваної на стадії одержання морфіондієнолкарбоксилату знаходиться в інтервалі від приблизно 1 до приблизно 15 молярних еквівалентів на молярний еквівалент ацилюючого агенту; в іншому втіленні, кількість першої основи використовуваної на

стадії одержання морфінондієнолкарбоксилату знаходиться в інтервалі від приблизно 2 до приблизно 7 молярних еквівалентів на молярний еквівалент ацилюючого агенту; і в іншому втіленні, кількість першої основи використовуваної на стадії одержання морфінондієнолкарбоксилату знаходиться в інтервалі від приблизно 3 до приблизно 6 молярних еквівалентів на молярний еквівалент ацилюючого агенту.

В одному з втілень, стадію одержання морфінондієнолкарбоксилату проводять в присутності органічного розчинника. Необмежуваними прикладами корисних органічних розчинників для стадії одержання морфінондієнолкарбоксилату є ті, що описані в Розділі 4.2 для способу одержання карбонілу.

В одному з втілень, органічним розчинником, коли використовується на стадії одержання морфінондієнолкарбоксилату, є дихлорметан, тетрагідрофуран, метилтетрагідрофуран, толуол або будь-яка їх суміш.

В одному з втілень, кількість органічного розчинника, коли використовується на стадії одержання морфінондієнолкарбоксилату, знаходиться в інтервалі від приблизно 1 вагової частини до приблизно 100 вагових частин виходячи з ваги сполуки формули (II); в іншому втіленні, кількість органічного розчинника, коли використовується на стадії одержання морфінондієнолкарбоксилату, знаходиться в інтервалі від приблизно 5 вагових частин до приблизно 50 вагових частин виходячи з ваги сполуки формули (II); і в іншому втіленні, кількість органічного розчинника, коли використовується на стадії одержання морфінондієнолкарбоксилату, знаходиться в інтервалі від приблизно 10 вагових частин до приблизно 25 вагових частин виходячи з ваги сполуки формули (II).

В одному з втілень, органічний розчинник, коли використовується на стадії одержання морфінондієнолкарбоксилату, є безводним. Способи одержання безводних органічних розчинників описуються в Розділі 4.2 для способу одержання карбонілу.

Стадію одержання морфінондієнолкарбоксилату проводять за умов достатніх для одержання морфінондієнолкарбоксилату. В одному з необмежуваних втілень, стадію одержання морфінондієнолкарбоксилату проводять доки, принаймні, приблизно 80 молярних відсотків сполуки формули (II) не перетворяться у сполуку формули (III); в іншому необмежуваному втіленні, стадію одержання морфінондієнолкарбоксилату проводять доки, принаймні, приблизно 95 молярних відсотків сполуки формули (II) не перетворяться у сполуку формули (III); і в іншому необмежуваному втіленні, стадію одержання морфінондієнолкарбоксилату проводять доки, принаймні, приблизно 99 молярних відсотків сполуки формули (II) не перетворяться у сполуку формули (III).

Протікання стадії одержання морфінондієнолкарбоксилату можна контролювати використовуючи звичайні аналітичні методи аналогічні тим, що описані в Розділі 4.2

Стадію одержання морфінондієнолкарбоксилату проводять протягом часу і при температурі достатній для одержання сполуки формули (III). В одному з втілень, час достатній для одержання сполуки формули (III) знаходиться в інтервалі від приблизно 1г до приблизно 50г; в іншому втіленні, час достатній для одержання сполуки формули (III) знаходиться в інтервалі від приблизно 5 г до приблизно 30г; і в іншому втіленні, час достатній для одержання сполуки формули (III) знаходиться в інтервалі від приблизно 5г до приблизно 25г.

В одному з втілень, температура достатня для одержання сполуки формули (III) знаходиться в інтервалі від приблизно -78°C до приблизно температури кипіння органічного розчинника, якщо використовується; в іншому втіленні, температура достатня для одержання сполуки формули (III) знаходиться в інтервалі від приблизно -78°C до приблизно 130°C; в іншому втіленні, температура достатня для одержання сполуки формули (III) знаходиться в інтервалі від приблизно 0°C до приблизно 100°C; і в іншому втіленні, температура достатня для одержання сполуки формули (III) знаходиться в інтервалі від приблизно 20°C до приблизно 75°C.

Стадію одержання морфінондієнолкарбоксилату можна проводити при пониженому тиску, атмосферному тиску або підвищеному тиску. В одному з втілень, стадію одержання морфінондієнолкарбоксилату проводять при атмосферному тиску.

В одному з втілень, стадію одержання морфінондієнолкарбоксилату проводять в інертній атмосфері, такій як, наприклад, N₂, He, Ne, Ar, Kr, Xe, або будь-яка їх комбінація. В іншому втіленні, стадію одержання морфінондієнолкарбоксилату проводять в атмосфері N₂.

На стадії одержання морфінондієнолкарбоксилату, порядок додавання сполуки формули (II), ацилюючого агенту, першої основи і органічного розчинника, коли присутній, може змінюватись.

В одному з необмежуваних втілень, стадію одержання морфінондієнолкарбоксилату проводять шляхом додавання сполуки формули (II), необов'язково, в присутності органічного розчинника, до суміші, що містить ацилюючий агент і першу основу, необов'язково, в присутності органічного розчинника.

В іншому необмежуваному втіленні, стадію одержання морфінондієнолкарбоксилату проводять шляхом додавання суміші, що містить ацилюючий агент і першу основу, необов'язково, в присутності органічного розчинника, до сполуки формули (II), необов'язково, в присутності органічного розчинника.

В іншому необмежуваному втіленні, стадію одержання морфінондієнолкарбоксилату проводять шляхом додавання першої основи, необов'язково, в присутності органічного розчинника, до суміші, що містить сполуку формули (II), необов'язково, в присутності органічного розчинника, з наступним додаванням ацилюючого агенту, необов'язково, в присутності органічного розчинника.

В іншому необмежуваному втіленні, стадію одержання морфінондієнолкарбоксилату проводять шляхом додавання ацилюючого агенту, необов'язково, в присутності органічного розчинника, до суміші, що містить сполуку формули (II), необов'язково, в присутності органічного розчинника, з наступним додаванням першої основи, необов'язково, в присутності органічного розчинника.

В одному з втілень, сполуку формули (II) одержують використовуючи стадію одержання морфіну і не виділяючи використовують на стадії одержання морфінондієнолкарбоксилату.

В іншому втіленні, сполуку формули (II) не виділяють після стадії одержання морфінондієнолкарбоксилату, і ацилюючий агент і першу основу додають до сполуки формули (II), тобто, "однореакторний" метод.

В іншому втіленні, сполуку формули (II) не виділяють після стадії одержання морфінону, і ацилюючий агент і першу основу додають одночасно до сполуки формули (II).

В іншому втіленні, сполуку формули (II) не виділяють після стадії одержання морфінону, і ацилюючий агент додають першим до сполуки формули (II) з наступним додаванням першої основи.

В іншому втіленні, сполуку формули (II) не виділяють після стадії одержання морфінону, і першу основу є додають першою до сполуки формули (II) з наступним додаванням ацилюючого агенту.

В іншому втіленні, стадія одержання морфінону також включає другу основу; сполуку формули (II) не виділяють після стадії одержання морфінону; і ацилюючий агент додають до сполуки формули (II) з наступним додаванням першої основи.

В іншому втіленні, стадія одержання морфінону також включає другу основу; сполуку формули (II) не виділяють після стадії одержання морфінону; і ацилюючий агент і першу основу додають одночасно до сполуки формули (II); де друга основа і перша основа є однаковими.

В одному з втілень, сполуку формули (II) не виділяють після стадії одержання морфінону, і стадія одержання морфінону включає використання першу основу і другу основу. Коли стадія одержання морфінону включає використання першої основи і другої основи, перша основа і друга основа можуть бути однаковими або різними. В одному з втілень, перша основа і друга основа є однаковими. В іншому втіленні, першою основою і другою основою є триетиламін.

В іншому втіленні, сполуку формули (II) виділяють перед її використанням на стадії одержання морфінондієнолкарбоксилату. Способи виділення сполуки формули (II) є такими як обговорювалось в Розділі 4.2 для одержання кетонів або альдегідів в способі одержання карбонілу.

При бажанні, сполуку формули (III) можна виділити і очистити за методами аналогічними обговореним в Розділі 4.2 для виділення і очистки одержаних кетонів або альдегідів в способі одержання карбонілу і/або за методами описаними нижче.

В одному з втілень, спосіб виділення сполуки формули (III) включає контактування сполуки формули (III) з органічним розчинником і водою.

Наприклад, сполуку формули (III) можна виділити шляхом контактування суміші ("стадія контактування"), що включає сполуку формули (III) і органічний розчинник з водою, що необов'язково підкислена. Коли вода, що використовується на стадії контактування не є підкисленою, органічну фазу збирають, водна фаза може надалі контактувати з органічним розчинником, і одержану біфазну суміш можна необов'язково надалі обробити основою, такою як 25% водний NaOH для підвищення рН водної фази в інтервалі від приблизно 7,0 до приблизно 9,0.

Коли вода, що використовується на стадії контактування, є підкисленою, водну фазу збирають; водна фаза контактує з органічною фазою; одержану біфазну суміш потім обробляють основою, такою як 25% водний NaOH для підвищення рН водної фази до значення в інтервалі від приблизно 7,0 до приблизно 9,0; і органічну фазу збирають.

Об'єднані органічні фази концентрують до залишку при пониженому тиску, і одержаний залишок можна потім відокремити і очистити за методами аналогічними тим, що описані в Розділі 4.2, такі як, наприклад, перегонка, кристалізація і/або хроматографія.

Необмежуваними прикладами корисних органічних розчинників для контактування сполуки формули (III) з водою є органічні розчинники, що не змішуються з водою, такі як нерозгалужені і розгалужені аліфатичні (C₄-C₁₀)вуглеводні, такі як бутани, пентани, гексани, гептани, октани, нонани, декани; циклічні аліфатичні (C₄-C₇)вуглеводні, такі як циклобутан, циклопентан, циклогексан і циклогептан; ароматичні вуглеводні, такі як бензол, толуол і ксилен, кожен з яких може бути заміщений одним або декількома -гало або -гідроксигрупами; (C₁-C₃)вуглеводні заміщені двома або більше галогенами, такі як дихлорметан, хлороформ і тетрахлорид вуглецю; діалкілові етери, такі як діетиловий етер, діізопропіловий етер, дибутилові етери і метилбутилові етери; етилацетат; і будь-яка їх суміш. В одному з втілень, органічним розчинником є дихлорметан.

Сполуки формули (III) корисні для одержання морфінових алкалоїдів, таких як налоксон, налтрексон і оксикодон за допомогою методів добре відомих в цій галузі (дивіться, наприклад, патент US 6,013,796, Huang et al).

При бажанні, R₃ захисну групу сполуки формули (III) можна видалити і замінити групою, такою як -H ("стадія зняття захисту"). Типово, стадію зняття захисту не проводять до завершення інших хімічних реакцій, що можуть несприятливо впливати на присутню гідроксигрупу на бензольному кільці морфінового алкалоїду. Способи видалення специфічних захисних груп в морфінових алкалоїдах описуються, наприклад, в патенті US 4,472,253, Schwartz (де R₃ є -алкіл); патенті US 5,112,975, Wallace (де R₃ є - карбонат); і патенті US 6,008,355, Huang et al. (де R₃ є -ацил); або за допомогою способів відомих в цій галузі для захисту фенолів (дивіться, наприклад, Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis 143-170 (1991), кожен з яких включений сюди як посилання).

Як зазначено вище, представлений винахід також стосується нових сполук формули (III), де R₃ є -Si((C₁-C₁₀)алкіл)₃, -Si(арил)((C₁-C₁₀)алкіл)₂ або -Si(арил)₂(C₁-C₁₀)алкіл; і R₄ є -(C₁-C₁₀)алкіл.

В одному з втілень, представлений винахід стосується нових сполук формули (III), де R₃ є -Si((C₁-C₁₀)алкіл)₃.

В іншому втіленні, представлений винахід також стосується нових сполук формули (III), де R₃ є -Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃).

В іншому втіленні, представлений винахід також стосується нових сполук формули (III), де R₄ є -CH₃.

Нові сполуки формули (III) можна одержати взаємодією сполуки формули (II), де R₃ є -Si((C₁-C₁₀)алкіл)₃, -Si(арил)((C₁-C₁₀)алкіл)₂ або -Si(арил)₂(C₁-C₁₀)алкіл, з першою основою і ацилюючим агентом за умов достатніх для одержання сполуки формули (III), як описано вище.

Наступні приклади приведені для кращого розуміння винаходу і не обмежують описаний винахід і пункти формули винаходу. Такі варіації винаходу, включаючи заміну всіх еквівалентів відомих зараз або розроблених потім, які будуть попадати в межі знань спеціаліста в цій галузі, і зміни рецептур або незначні зміни в

експериментальних методиках, попадають в межі рамок представленого винаходу.

5. Приклади

5.1. Приклад 1: Синтез 3-О-Біс(диметил-т-бутил)силілморфіну

Розчин диметил-т-бутилсилілхлориду (0,115г, 0,76 ммоль) в тетрагідрофурані (76мл) (Aldrich) додавали протягом приблизно 5хв до розчину морфіну (20,38г, 71ммоль), імідазолу (14,59г; 214 ммоль) і диметилформаміду ("ДМФА") (100мл) при 25°C в атмосфері N₂. Одержаний зелений розчин перемішували при 25°C протягом 24г і концентрували при пониженому тиску і при 40°C. Одержану в'язку суміш додавали до деіонізованої води (500г) при 25°C і одержаний білий осад збирали фільтруванням. Тверду речовину розчиняли в дихлорметані (100мл) і одержану органічну фазу збирали. Органічну фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували і фільтрат концентрували при пониженому тиску при 40°C. Одержаний залишок перекристалізували з гептану, що кипить (75мл), одержуючи 3-О-біс(диметил-т-бутил)силілморфін як білі кристали. Вихід: 13,60г (34 ммоль, 48%).

5.2. Приклад 2: Однореакторний синтез кодеїнондієнолацетату

Одержання кодеїнону: Трихлорізоціанурову кислоту (2,30г, 3,8 ммоль) завантажували у 100мл круглодонну колбу споряджену дистиляційною насадкою і вміст колби охолоджували до -30°C в атмосфері N₂. У колбу додавали безводний дихлорметан (15мл) і одержану суспензію перемішували протягом 30хв при -30°C. По краплям протягом 5 хвилин до суспензії додавали розчин кодеїну (2,97г, 9,9ммоль) в безводному дихлорметані (15мл.) і вміст колби перемішували протягом приблизно 30хв при -30°C. Одержану молокоподібну суспензію витримували при -30°C і по краплям протягом приблизно 10 хвилин додавали триетиламін (6,91мл, 50 ммоль). Одержану світло-коричневу суспензію нагрівали до 10°C і залишали на 2г і за цей час завершувалось перетворення кодеїну у кодеїнон.

Одержання кодеїнондієнолацетату: Коричневу суспензію описану вище залишали нагріватись до кімнатної температури і додавали оцтовий ангідрид (4,68мл, 50 ммоль). Вміст колби нагрівали до приблизно 50°C і приблизно 90% дихлорметану видаляли перегонкою. Одержану суспензію залишали охолоджуватись до приблизно 25°C і перемішували протягом 17г при 25°C і за цей час завершувалось перетворення кодеїнону у кодеїнондієнолацетат.

Дихлорметан (20мл) додавали до реакційної суміші і суміш охолоджували до 0°C. До охолодженої суміші додавали розчин 3мл 88% (в/в) мурашиної кислоти в 20мл води охолодженої приблизно до 0°C і біфазну суміш перемішували протягом 5хв при 0°C Одержану органічну фазу збирали і промивали розчином 1мл 88% (в/в) мурашиної кислоти в 20мл води. Водні шари об'єднували і охолоджували до приблизно 0°C. Додавали дихлорметан (20мл), потім 25% (в/в) водний гідроксид натрію до рН водної фази 8,75. Водний шар збирали і екстрагували з дихлорметаном (20мл) Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску при 30°C Одержаний масляний залишок сушили при 40 Торр при 30°C одержуючи кодеїнондієнолацетат як світло-коричневу тверду речовину. Вихід 2,82г (83 ммоль; 84%).

Представлений винахід не обмежується рамками специфічних втілень описаних в прикладах, які призначені для ілюстрації деяких аспектів винаходу і будь-які втілення, що функціонально еквівалентні, знаходяться в межах цього винаходу. Насправді, різні модифікації винаходу на додаток до тут показаних і описаних будуть очевидні спеціалістам в цій галузі і попадають в рамки приведених далі пунктів формули винаходу.

Ряд посилань приведених тут, повні описи яких включені сюди як посилання.