

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200542
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 22 03 78
(21) [PV 1846-78]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 23 03 77
(12325/77) Velká Británie

(40) Zveřejněno 31 12 79

(45) Vydáno 15 08 83

(51) Int. Cl.³
C 07 D 489/02

(72)

Autor vynálezu

(73)

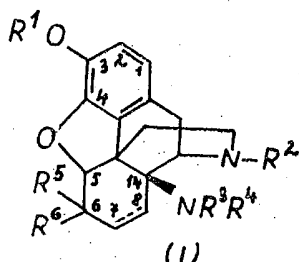
Majitel patentu

KOBYLECKI RYSZARD JUREK, PATRINGTON, GUEST IAN GEOFFREY,
BURSTWICK, LEWIS JOHN WILLIAM, NORTH FERRIBY
a KIRBY GORDON WILLIAM, GLASGOW [Velká Británie]
RECKITT & COLMAN PRODUCTS LIMITED, LONDÝN [Velká Británie]

(54) Způsob výroby morfinových derivátů

1

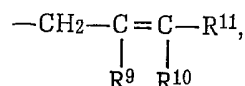
Vynález se týká způsobu výroby morfinových derivátů obecného vzorce I



ve kterém

R¹ značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

R² značí atom vodíku, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, propargylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



ve kterém R⁹, R¹⁰ a R¹¹ představují každý jednotlivě atom vodíku, methylovou skupinu nebo atom chloru, R³ značí atom vodíku,

2

alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, výhodně alkylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, Ar-alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylovém zbytku nebo Ar-alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku v alkenylovém zbytku, s podmínkou, že substituent R³ nesmí obsahovat systém $-CH=CH-$ vázaný na atom dusíku v poloze 14, R⁴ značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce $-COR^7$, ve kterém R⁷ značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 11 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, skupinu Ar, Ar-alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, Ar-alkenylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku v alkenylovém zbytku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu O-Ar, Ar značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinou nebo alkoxy skupinou

s 1 až 3 atomy uhlíku, R^5 značí atom vodíku a R^6 značí hydroxylovou skupinu, nebo R^5 a R^6 představují dohromady atom kyslíku nebo v případě, když R^1 značí methylovou skupinu, mohou oba substituenty R^5 a R^6 představovat methoxyskupiny, a přerušovaná čára značí popřípadě chemickou vazbu, a jejich farmaceuticky vhodných solí.

Vynález se dále týká způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R^1 značí methylovou skupinu,

R^2 značí skupinu obecného vzorce $-\text{COY}$, ve kterém Y představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, benzyloxykupinu nebo β,β,β -trichlorethoxykupinu,

R^3 a R^4 značí atomy vodíku,

oba substituenty R^5 a R^6 značí methoxyskupiny nebo představují dohromady atom kyslíku,

a přerušovaná čára značí chemickou vazbu.

Jako vhodného substituentu R^1 lze podle vynálezu účelně použít atomu vodíku nebo methylové, ethylové nebo propylové skupiny.

Jako vhodného substituentu R^2 lze účelně použít atomu vodíku, cyklopropylmethylové, cyklopropylethylové, allylové, 3-methallylové, 3,3-methallylové, propargylové, terciární butoxykarbonylové, formylové, ethoxykarbonylové, benzyloxykarbonylové, fenoxycarbonylové, 3,3-dichlorallylové nebo 3-chlorallylové skupiny.

Jako vhodného substituentu R^3 lze účelně použít atomu vodíku, methylové, ethylové, propylové, butylové, pentylové, hexylové, heptylové, oktylové, nonylové, decylové, dodecylové, allylové, 3-methallylové, 3,3-dimethallylové, cyklopropylmethylové, cyklobutylmethylové, cyklopropylethylové, benzylové, α -fenethylové, β -fenethylové, 3-fenpropylové nebo 4-fenbutylové skupiny.

Jako vhodného substituentu R^4 lze podle vynálezu použít atomu vodíku, methylové, ethylové, propylové, formylové, acetylové, propionylové, butyrylové, pentanoylové, hexanoylové, heptanoylové, oktanoylové, cinnamoylové, fenylacetylové 3-fenpropionylové, 4-fenylbutyrylové, cyklopropylkarbonylové nebo cyklobutylkarbonylové skupiny.

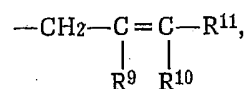
Atom halogenu představuje atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Sloučeniny obecného vzorce I lze převést na farmaceuticky vhodné netoxické adiční soli s kyselinami působením vhodné kyseli-

ny, například anorganické kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, sírové nebo fosforečné, nebo organické kyseliny, jako octové, propionové, malonové, jantarové, fumarové, vinné, citrónové, benzoové nebo skořicové.

Vynález se rovněž týká farmaceutických přípravků obsahujících jako účinnou látku sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodnou sůl, spolu s farmaceuticky vhodným ředidlem nebo nosičem.

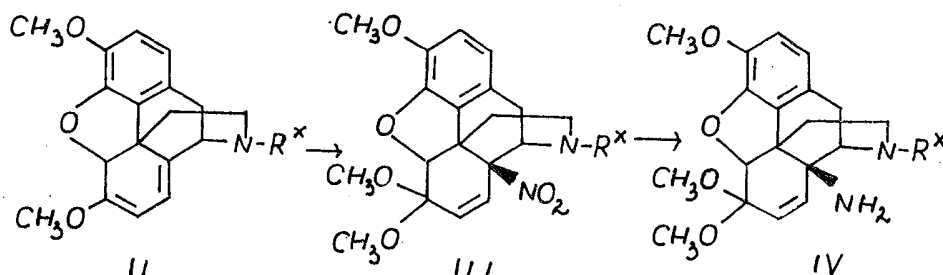
Sloučeniny obecného vzorce I vykazují při testování na zvířatech farmakologickou účinnost. Zvláště sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^2 značí cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, propargylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



ve kterém R^9 , R^{10} a R^{11} mají shora uvedený význam, mají účinnost na centrální nervový systém.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^2 značí atom vodíku nebo skupinu obecného vzorce $-\text{COY}$, ve kterém Y má shora uvedený význam, mají použití hlavně jako meziprodukty při výrobě dalších sloučenin obecného vzorce I, ve kterých zmíněné substituenty jsou nahrazeny jinými substituenty R^2 , jako allylovou skupinou.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí methylovou skupinu, R^2 značí cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, nebo skupinu vzorce $-\text{COY}$ (ve kterém Y má shora uvedený význam), R^3 a R^4 značí atomy vodíku, oba substituenty R^5 a R^6 značí methoxyskupiny a přerušovanou čarou vyznačená chemická vazba je přítomna, lze vyrábět tím způsobem, že se N-substituovaný northebain obecného vzorce II, ve kterém R^x značí cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, nebo skupinu vzorce $-\text{COY}$, ve kterém Y má shora uvedený význam, uvede do reakce s tetranitromethanem v prostředí methanolu a získaná sloučenina obecného vzorce III se zredukuje zinkovým prachem v přítomnosti chloridu amonného v prostředí methanolu. Postup je znázorněn v následujícím reakčním schématu:



Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém R^x značí cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, nebo skupinu obecného vzorce $-\text{COY}$, ve kterém Y představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu nebo β,β,β -trichlor-ethoxyskupinu, jsou novými sločeninami a způsob přípravy je rovněž zahrnut do rozsahu tohoto vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^2 má stejný význam jako R^x , a R^3 a/nebo R^4 mají jiný význam než atom vodíku, se dají vyrábět z analogických sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 jest R^x a R^3 a/nebo R^4 značí atom vodíku, standardními metodami alkylace organickými halogenidy obecného vzorce R^8X , ve kterém R^8 má stejný význam jako R^3 , ale jiný význam než atom vodíku, a X značí atom chloru, bromu nebo jodu, nebo acylací například acylanhydridy obecného vzorce $(R^7\text{CO})_2\text{O}$ nebo acylchloridy obecného vzorce $R^7\text{COCl}$, ve kterých R^7 má shora uvedený význam.

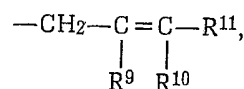
Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí methylovou skupinu, oba substituenty R^5 a R^6 značí methoxyskupiny a R^4 značí skupinu obecného vzorce $-\text{COR}^7$, ve kterém R^7 má shora uvedený význam, se dají redukovat, například hydridem lithno-hliníovým, a získají se sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^2 značí atom vodíku, se dají vyrábět z analogických sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 značí skupinu obecného vzorce $-\text{COY}$, ve kterém Y má shora uvedený význam, standardními metodami používanými k odstraňování N-chránicích skupin.

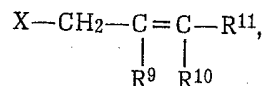
Vhodným způsobem pro odstraňování benzyloxykarbonylové skupiny jest například katalytická hydrogenace nebo působení roztoku bromovodíku v kyselině octové, bromidu boritého nebo kyseliny trifluoroctové. Acylové a alkoxykarbonylové skupiny lze odstraňovat působením vodné kyseliny chlorovodíkové nebo trifluoroctové. Fenoxycarbonylovou skupinu lze odštěpit působením hydrazinhydrátu. Je třeba mít na zřeteli, že ačkoliv zmíněná činidla působí změnu v jiných částech molekuly, výběr nejvhodněj-

šího činidla pro odstraňování uvedených chránicích skupin závisí na povaze uvažovaného konečného produktu. A naopak volba chránicí skupiny je závislá na tom, jakého činidla se použije k jejímu odstraňování.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^2 značí cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, propargylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



ve kterém R^9 , R^{10} a R^{11} mají shora uvedený význam, lze vyrábět z analogických sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^2 značí atom vodíku, působením příslušného cykloalkylalkylhalogenidu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, propargylhalogenidu nebo alkenylhalogenidu obecného vzorce



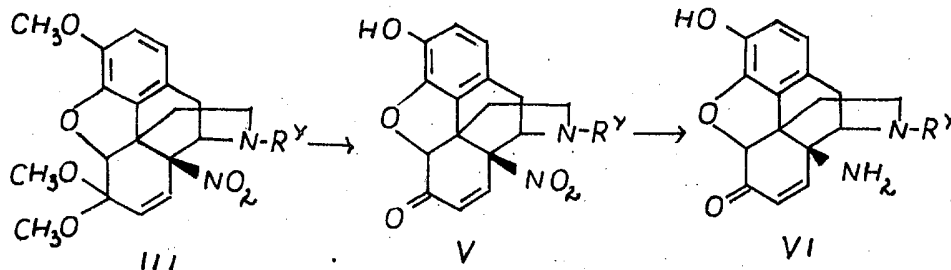
ve kterém R^9 , R^{10} a R^{11} mají shora uvedený význam a X značí atom chloru, bromu nebo jodu.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí atom vodíku, lze vyrábět z analogických sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí methylovou skupinu, působením bromidu boritého nebo chloridu boritého. Reakce se účelně provádí v prostředí chlorovaného alifatického uhlovodíku, jako chloroformu, tetrachlormethanu, tetrachlorethylenu nebo hexachlorethanu, výhodně v methylenchloridu, při teplotě v rozmezí od -50 do 0°C , výhodně od -30 do -10°C .

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí atom vodíku a R^5 a R^6 představují dohromady atom kyslíku, lze rovněž vyrábět z analogických sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí methylovou skupinu a oba substituenty R^5 a R^6 značí methoxyskupiny, podobným způsobem, působením bromidu boritého nebo chloridu boritého.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R^1 značí atom vodíku, R^2 značí cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, R^3 a R^4 značí atomy vodíku, R^5 a R^6 představují společně atom kyslíku a přerušovanou čarou vyznačená případná chemická vazba je přítomna (t. j. sloučeniny obecného vzorce VI), lze vyrábět tím způsobem, že se sloučenina obecného vzorce III uvede do reakce s bro-



Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí methylovou skupinu a R^5 a R^6 představují dohromady atom kyslíku, lze vyrábět z analogických sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí methylovou skupinu a oba substituenty R^5 a R^6 značí methoxyskupiny, působením vodné minerální kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^5 značí atom vodíku a R^6 značí hydroxylovou skupinu, lze vyrábět z analogických sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^5 a R^6 představují dohromady atom kyslíku, působením borohydridu sodného v prostředí nižšího alkoholu, jako methanolu nebo ethanolu, nebo působením formamidinsulfonové kyseliny.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém přerušovanou čarou vyznačená případná vazba není přítomna, se dají připravovat z analogických sloučenin obecného vzorce I, ve kterém zmíněná chemická vazba je přítomná, hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru, jako například platinového katalyzátoru nebo výhodně paládiového katalyzátoru, jako 10% paládia na aktivním uhlí, v prostředí vhodného rozpouštědla, jako ethylacetátu, methylenchloridu nebo nižšího alkoholu, například methanolu, ethanolu nebo isopropylalkoholu.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, lze vyrábět z analogických sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí atom vodíku, standardními metodami používanými pro přípravu etherů, například působením alkyhalogenidu s 1 až 3 atomy uhlíku na příslušný fenoxid.

Způsob podle vynálezu jest blíže objasněn v následujících příkladech provedení, které však rozsah vynálezu nijak neomezuují; hodnoty teplot jsou uváděny ve °C.

midem boritým nebo s chloridem boritým při teplotě v rozmezí od -30 do -10 °C, a získaná sloučenina obecného vzorce V se zredukuje například dithioničitanem sodným. Uvedený postup je znázorněn v níže uvedeném reakčním schématu; v obecných vzorcích III, V a VI značí R^y cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku.

Příklady provedení

Příklad 1

Dimethylketal 14- β -nitro-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu

Roztok N-cyklopropylmethylnorthebainu (1,48 g) v absolutním methanolu (150 ml) se probublává 15 minut suchým dusíkem, pak se přidá nasycený roztok suchého amoniaku v bezvodém methanolu (3 ml) a přikape se tetranitromethan (1,2 ml). Reakční směs se míchá přes noc (15 hodin) ve tmě, pak se methanol oddestiluje za sníženého tlaku a polotuhý odparek se rozetře s trochou chloroformu. Ztuhlá látka se odfiltruje, promyje dobře chloroformem a nechá se stranou. Ze spojených filtrátů se oddestiluje rozpouštědlo a olejovitý oranžově zbarvený odparek se chromatografuje na krátkém sloupci kysličníku hlinitého aktivity III za použití chloroformu jako elučního činidla. Eluáty obsahující žádanou látku se spojí, rozpouštědlo se odpaří a světležlutě zbarvený pevný odparek se překrystalizuje z ethanolu; získá se dimethylketal 14- β -nitro-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu ve formě lesklých destičkovitých krystalků (1,21 g, 67 %) o t. t. 215 až 216 °C.

Příklad 2

Dimethylketal 14- β nitro-N-cyklobutylmethylnorkodeinonu

Uvedená sloučenina se připraví obecným způsobem popsáním v příkladu 1. Po překrystalizování z ethanolu tvoří světležlutě zbarvené lesklé destičky o t. t. 213 až 214 stupňů Celsia.

Příklad 3

Dimethylketal 14- β -nitro-N-fenoxykarbonylnorkodeinonu

Uvedená sloučenina se připraví obecným způsobem popsaným v příkladu 1. Po překryštalizování ze směsi diethyletheru s petroletherem (t. v. 40 až 60 °C) se získá ve formě bezbarvých destiček, t. t. 186 až 187,5 stupňů Celsia.

Příklad 4

Dimethylketal 14- β -nitro-N-benzyloxykarbonylnorkodeinonu

Uvedená sloučenina se připraví obecným způsobem popsaným v příkladu 1. Po překryštalizování z diisopropyletheru tvoří bezbarvé destičky o t. t. 163 až 164 °C.

Příklad 5

Dimethylketal 14- β -amino-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu

K horkému roztoku dimethylketalu 14- β -nitro-N-cyklopropylmethylnorkodeinu (2,5 gramu) v absolutním methanolu (250 ml) se přidá zinkový prach (4,0 g) a chlorid amonný (4,0 g) a směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem, za míchání, po dobu 1½ hodiny. Po ochlazení se z reakční směsi oddestiluje methanol za sníženého tlaku a odparek se rozetře s trochou chloroformu. Pevný podíl se odfiltruje a promyje dobře chloroformem; chloroformové extrakty se za účelem odstranění zinečnatých solí protřepou s 82 N vodným roztokem hydroxidu sodného, chloroformová vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Bezbarvý olejovitý odparek se chromatografuje na krátkém sloupci kyslíčnicku hlinitého aktivity III za použití chloroformu jako elučního činidla, přičemž se odstraní polární nečistoty. Eluáty se spojí, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a olejovitý odparek se rozetře se směsí petroletheru s diethyletherem. Zkrystalizovaný produkt se odfiltruje a překryštalizuje z petroletheru (t. v. 60 až 80 °C); získá se dimethylketal 14- β -amino-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu ve formě bezbarvých hrudkovitých krystalků (1,47 g, 66 %) o t. t. 153,5 až 155 stupňů Celsia.

Příklad 6

14- β -Amino-N-cyklopropylmethylnorkodeinon

Roztok dimethylketalu 14- β -amino-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu (1,0 g) ve 2 N kyselině chlorovodíkové (20 ml) se nechá stát 2 hodiny při teplotě místnosti. Roztok se zneutralizuje hydrogenuhličitánem sod-

ným na pH 7,0, produkt se vyjme do chloroformu, spojené chloroformové extrakty se promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se bezbarvý pevný odparek, který po překryštalizování z petroletheru (t. v. 60 až 80 °C) při -30 °C poskytne 14- β -amino-N-cyklopropylmethylnorkodeinon ve formě bezbarvého krystalického prášku (0,55 g, 70 %) o t. t. 122 až 125 °C.

Příklad 7

Dimethylketal 14- β -amino-N-benzyloxykarbonylnorkodeinonu

Uvedená sloučenina se připraví obecným postupem popsaným v příkladu 5 a získá se ve formě pevného pěnovitého odparku ve výtěžku 97 %. Po překryštalizování pěnovitého produktu z vodného ethanolu se získá dimethylketal 14- β -amino-N-benzyloxykarbonylnorkodeinonu ve formě bezbarvého mikrokrysalického prášku o t. t. 72 až 75 °C.

Příklad 8

14- β -Methylamino-N-cyklopropylmethylnorkodeinon

a) K roztoku dimethylketalu 14- β -amino-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu (2,0 g) v 10% vodném acetonu (100 ml) se přidá hydrogenuhličitán sodný (5 g) a methyljodid (1,07 g) a směs se zahřívá 45 minut k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku, olejovitý odparek se rozpustí ve 2 N kyselině chlorovodíkové (20 ml) a roztok se nechá stát 2 hodiny při teplotě místnosti. Roztok se zneutralizuje hydrogenuhličitánem sodným na pH 7,0, produkt se vyjme do chloroformu, spojené organické extrakty se promyjí, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Olejovitý odparek se čistí chromatografií na silikagelu, za použití směsi chloroformu s 10 % methanolu jako elučního činidla. Frakce obsahující žádaný produkt se spojí, rozpouštědla se oddestilují a odparek se překryštalizuje z petroletheru (t. v. 60 až 80 °C); 14- β -methylamino-N-cyklopropylmethylnorkodeinon (0,23 g) se získá ve formě žlutých jehličkovitých krystalků o t. t. 128 až 129 °C.

b) K roztoku dimethylketalu 14- β -amino-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu (4,0 g) v chloroformu (60 ml) se za chlazení na 0° přidá triethylamin (4 ml) a chlormravenčan ethylnatý (1,2 g), a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozmíchá s diethyletherem, nerozpouštěné soli se odfiltrují, promyjí dobře chloroformem a ze spojených filtrátů se oddestilují rozpouštědla. Pevný odparek se přidá, za chlazení ledem, k suspenzi hydridu lithno-hlinitého (2 g) v tetrahydrofuranu (60 ml) a reakční

směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Přebytek hydridu lithno-hlinitého se rozloží přikapáním nasyceného vodného roztoku síranu sodného, vyloučené hlinité soli se odfiltrují a promyjí dobře chloroformem. Ze spojených filtrátů se oddestilují rozpouštědla a odparek se rozpustí ve směsi chloroformu s 2 N kyselinou chlorovodíkovou. Směs se nechá stát 2 hod. při teplotě místnosti, pak se zneutralizuje hydrogenuhlíčanem sodným na pH 7,0, produkt se vyjme do chloroformu, spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Olejovitý odparek se chromatografuje na krátkém sloupci kysličníku hlinitého aktivity III, aby se odstranily polární nečistoty. Eluáty se odpaří a olejovitý odparek se rozetře s trochou etheru, přičemž ztuhne. Po překrystalizování surového produktu z petroletheru (t. v. 60 až 80°) se získá 14- β -methylamino-N-cyklopropylmethylnorkodeinon ve formě žlutých jehliček o t. t. 128 až 129°, identických s produktem získaným výše ad a).

Příklad 9

14- β -Ethylamino-N-cyklopropylmethylnorkodeinon

K roztoku dimethylketalu 14- β -amino-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu (5,0 g) v chloroformu (60 ml) se za chlazení na 0° přidá triethylamin (5 ml) a acetylchlorid (1,1 g), a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Chloroform se oddestiluje za sníženého tlaku, získaný odparek se rozmíchá s diethyletherem, nerozpuštěné soli se odfiltrují a promyjí dobře diethyletherem. Ze spojených filtrátů se oddestiluje rozpouštědlo a pevný odparek se po částech přidá, za chlazení ledem a za míchání, k suspensi hydridu lithno-hlinitého (3 g) v tetrahydrofuranu (60 ml) (během 5 minut). Reakční směs se míchá 20 hodin při teplotě místnosti, přebytek hydridu lithno-hlinitého se rozloží přikapáním nasyceného vodného roztoku síranu sodného, vyloučené hlinité soli se odfiltrují a promyjí dobře chloroformem. Spojené organické extrakty se odpaří, odparek se rozpustí ve směsi chloroformu s 2 N kyselinou chlorovodíkovou a směs se nechá stát 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se zneutralizuje hydrogenuhlíčanem sodným na pH 7,0, produkt se vyjme do chloroformu, spojené chloroformové extrakty se promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Olejovitý odparek se chromatografuje za účelem odstranění polárních nečistot na krátkém sloupci kysličníku hlinitého aktivity III a ze spojených eluátů se oddestiluje rozpouštědlo. Olejovitý odparek zkrystalizuje po rozetření s trochou diethyletheru; po překrystalizování z petroletheru (t. v. 60 až 80°) se získá 14- β -ethylamino-N-cyklopropylmethylnorkodeinon (2,18 g) ve formě bezbarvých roset o t. t. 166 až 169,5°.

Příklad 10

14- β -Cyklopropylmethylamino-N-cyklopropylmethylnorkodeinon

K roztoku dimethylketalu 14- β -amino-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu (2,5 g) v pyridinu (6 ml) se za chlazení na 0° přidá cyklopropylkarbonylchlorid (0,65 g) a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do vody, produkt se vyjme do chloroformu, organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhlíchanu sodného, promyjí dobře vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Olejovitý produkt se rozpustí v tetrahydrofuranu (10 ml), roztok se přikape během 5 minut, za míchání, k suspensi hydridu lithno-hlinitého (1,3 g) v tetrahydrofuranu (60 ml) a směs se zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Přebytek hydridu lithno-hlinitého se za chlazení rozloží přikapáním nasyceného vodného roztoku síranu sodného, vyloučené hlinité soli se odfiltrují a promyjí dobře chloroformem. Spojené filtráty se zředí vodou (100 ml), produkt se vyjme do chloroformu, chloroformové extrakty se spojí, promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Olejovitý odparek se rozpustí ve směsi 2 N kyseliny chlorovodíkové s chloroformem a směs se nechá stát 2 hod. při teplotě místnosti. Reakční směs se zneutralizuje hydrogenuhlíčanem sodným na pH 7,0, produkt se vyjme do chloroformu, spojené chloroformové extrakty se promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Olejovitý odparek se chromatografuje na krátkém sloupci kysličníku hlinitého aktivity III, za použití chloroformu jako elučního činidla. Eluáty se odpaří a získaný olejovitý produkt se rozetře s diethyletherem, přičemž zkrystalizuje. Po překrystalizování ze směsi etheru s petroletherem (t. v. 60 až 80°) se získá 14- β -cyklopropylmethylamino-N-cyklopropylmethylnorkodeinon (1,19 g, 47 %) ve formě bezbarvých destičkovitých krystalků o t. t. 105 až 106°.

Příklad 11

14- β -Formylamino-N-cyklopropylmethylnorkodeinon

Roztok dimethylketalu 14- β -amino-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu (2,0 g) v 90% kyselině mravenčí (15 ml) se zahřívá 5 hodin na 50 až 55°. Po ochlazení se roztok zneutralizuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíchanu sodného, produkt se vyjme do methylenchloridu, spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Pevný odparek poskytne po překrystalizování ze směsi diethyletheru s dichlormethanem a s petroletherem (t. v. 60 až 80°) 14- β -formylamino-N-cyklopropylmethylnorkodeinon (1,15 g, 60 %) ve

formě dlouhých bezbarvých jehliček o t. t. 227 až 230°.

Příklad 12

14- β -Acetylamino-N-cyklopropylmethyl-norkodeinon

K roztoku dimethylketalu 14- β -amino-N-cyklopropylmethyl-norkodeinonu (1,0 g) v pyridinu (6 ml) se za chlazení na 0° přidá acetanhydrid (3 ml) a směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Pyridin se oddestiluje za sníženého tlaku, olejovitý odparek se rozpustí ve 2 N kyselině chlorovodíkové a roztok se nechá stát 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se zneutřizuje hydrogenuhličitanem sodným na pH 7,0, produkt se vyjme do methylenchloridu, spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Olejovitý odparek se za účelem odstranění polárních nečistot chromatografuje na krátkém sloupci kysličníku hlinitého aktivity III a z eluátu se oddestiluje rozpouštědlo. Získaný olejovitý odparek zkrystalizuje po rozetření s trochou etheru; po překrystalizování surového produktu ze směsi diethyletheru s petroletherem (t. v. 40 až 60°) se získá 14- β -acetylamino-N-cyklopropylmethyl-norkodeinon (0,63 g, 64 %) ve formě dlouhých bezbarvých jehliček o t. t. 189 až 189,5°.

Příklad 13

14- β -Propionylamino-N-cyklopropylmethyl-norkodeinon

K roztoku dimethylketalu 14- β -amino-N-cyklopropylmethyl-norkodeinonu (2,5 g) v chloroformu (60 ml) se za chlazení na 0° přidá triethylamin (2,5 ml) a propionylchlorid (1,0 g) a směs se míchá 1 hodinu. K roztoku se přidá 2 N kyselina chlorovodíková (50 ml) a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se zneutřizuje hydrogenuhličitanem sodným, produkt se vyjme do chloroformu, spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Získá se olejovitý odparek, který zkrystalizuje po rozetření s diethyletherem. Surový produkt poskytne po překrystalizování ze směsi acetonu s diisopropyletherem 14- β -propionylamino-N-cyklopropylmethyl-norkodeinon (2,48 g) ve formě bezbarvých lesklých destiček o t. t. 221 až 224°.

Příklad 14

Dimethylketal 14- β -cinnamoylamino-N-cyklopropylmethyl-norkodeinonu

K roztoku dimethylketalu 14- β -amino-N-cyklopropylmethyl-norkodeinonu (2,0 g) v pyridinu (10 ml) se za chlazení na 0° přidá cinnamoylchlorid (0,90 g) a směs se míchá

přes noc při teplotě místnosti. Pyridin se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozpustí v chloroformu, roztok se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Olejovitý odparek se rozpustí v chloroformu a roztok se nechá protéci přes krátký sloupec kysličníku hlinitého aktivity I. Z eluátu se odpaří rozpouštědlo a olejovitý odparek se rozetře se směsí etheru s dioxanem, přičemž zkrystalizuje. Surový produkt se odfiltruje a překrystalizuje z dioxanu; získá se dimethylketal 14- β -cinnamoylamino-N-cyklopropylmethyl-norkodeinonu (1,32 g, 55 %) ve formě bezbarvých jehličkovitých krystalků o t. t. 126 až 128°.

Příklad 15

14- β -Cinnamoylamino-N-cyklopropylmethyl-norkodeinon

a) Roztok dimethylketalu 14- β -amino-N-cyklopropylmethyl-norkodeinonu (4,0 g) ve 2 N kyselině chlorovodíkové (10 ml) se nechá stát 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se zneutřizuje velkým přebytkem hydrogenuhličitanu sodného, přidá se voda (50 ml) a chloroform (100 ml) a za chlazení na 0° se přikape čerstvě připravený cinnamoylchlorid (z 2,04 g kyseliny skořicové). Směs se 30 minut intenzívně míchá při teplotě místnosti, pak se chloroformová vrstva oddělí, vodný podíl se vytřepe chloroformem, spojené chloroformové podíly se promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Olejovitý odparek se chromatografuje na krátkém sloupci kysličníku hlinitého aktivity I, za použití chloroformu jako elučního činidla. Z eluátu se oddestiluje rozpouštědlo a olejovitý odparek se rozetře se směsí diethyletheru s ethanolem, přičemž zkrystalizuje. Surový produkt se odfiltruje a překrystalizuje z dietheru. Získá se 14- β -cinnamoylamino-N-cyklopropylmethyl-norkodeinon (2,79 g) ve formě bezbarvých jehličkovitých krystalků o t. t. 127°. Při opakované přípravě látky, za použití stejného postupu, byly získány krystaly jiné podoby o t. t. 180 až 181°; látka byla identická TLC chromatografií, IČ a NMR spektry a elementární analýsou s první formou.

b) V nadpise uvedená sloučenina se dá rovněž připravit prodlouženou kyselou hydrolysou dimethylketalu 14- β -cinnamoylamino-N-cyklopropylmethyl-norkodeinonu.

Příklad 16

Dimethylketal 14- β -dimethylamino-N-benzoyloxykarbonylnorkodeinonu

K roztoku dimethylketalu 14- β -amino-N-benzoyloxykarbonylnorkodeinonu (2,27 g) v acetonu (80 ml) se přidá bezvodý uhličitán

draselný (5,0 g), voda (10 ml) a methyljodid (50 ml) a směs se zahřívá 20 hodin k varu pod zpětným chladičem. (Asi po 15 minutách se barva reakční směsi změní z tmavě žluté na slámově žlutou a chromatografií na tenké vrstvě byla prokázána konverse výchozí látky na monomethylderivát). Aceton se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozpustí ve vodě, produkt se vyjme do chloroformu, spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje; získá se žádaný produkt ve formě krystalické pevné látky (2,2 g).

Příklad 17

14- β -Acetylamino-7,8-dihydro-N-cyklopropylmethylnormorfinon

Uvedená látka se získá katalytickou hydrogenací methanolického roztoku 14- β -acetylamino-N-cyklopropylmethylnormorfinonu v přítomnosti 10% paládia na aktivním uhlí. 14- β -Acetylamino-7,8-dihydro-N-cyklopropylmethylnormorfinon tvoří po překrystalování ze směsi dichlormethanu s petroletherem (t. v. 40 až 60°) dlouhé bezbarvé jehličky o t. t. 219 až 220°.

Příklad 18

14- β -Acetylamino-N-cyklopropylmethylnormorfin

K roztoku 14- β -acetylamino-N-cyklopropylmethylnormorfinonu (1,1 g) v methanolu (200 ml) se přidá borohydrid sodný (0,30 g) a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Roztok se okyslí ledovou kyselinou octovou, zneutralizuje hydrogenuhličitanem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Pevný odparek se rozmíchá s dichlormethanem, nerozpuštěné soli se odfiltrují, filtrát se odpaří a odparek se rozmíchá s petroletherem. Bezbarvý surový produkt poskytne po překrystalizování ze směsi dichlormethanu s petroletherem (t. v. 40 až 60°) 14- β -acetylamino-N-cyklopropylmethylnormorfin (0,57 g) a neostré t. t. 193 až 200°.

Příklad 19

14- β -Dimethylamino-N-cyklopropylmethyl-norkodeinon

K roztoku dimethylketalu 14- β -dimethylamino-N-benzyloxykarbonylnorkodeinonu (2,35 g) v diethyletheru se za chlazení na 0° přidá roztok bromovodíku v kyselině octové (20 ml) a směs se míchá 1 1/2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do ledové vody, benzylbromid se odstraní vytřepáním do petroletheru (t. v. 40 až 60 stupňů) (3X), směs se zneutralizuje hydrogenuhličitanem sodným na pH 7,0 a produkt se vyjme do chloroformu. Spojené chloro-

formové extrakty se vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Bezbarvý pěnivý odparek (1,50 g) se rozpustí v acetonu (50 ml), k roztoku se přidá voda (5 ml), uhličitán draselný (5 g), jodid draselný (5 g) a cyklopropylmethylbromid (0,75 g) a směs se zahřívá 1 1/2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Aceton se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozpustí ve vodě, produkt se vyjme do chloroformu, spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Olejovitý odparek se rozpustí v ethylacetátu, roztok se nechá protéci přes krátký sloupec kysličníku hlinitého aktivity III a z eluátů se oddestiluje rozpouštědlo. Získaný olejovitý produkt, který stáním zkrystalizuje, poskytne po překrystalizování z cyklohexanu 14- β -dimethylamino-N-cyklopropylmethylnormokodeinon (1,01 g) ve formě světle žlutě zbarvených destiček o t. t. 185 až 186,5°.

Příklad 20

14- β -Cinnamoylamino-norkodeinon

K roztoku dimethylketalu 14- β -amino-N-benzyloxykarbonylnorkodeinonu (10,0 g) v chloroformu (100 ml) se za chlazení na 0° přidá triethylamin (0,5 ml) a čerstvě připravený cinnamoylchlorid (ze 3,0 g kyseliny skořicové), a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku, odparek se rozmíchá s etherem, nerozpuštěné soli se odfiltrují a promyjí dobře etherem. Ze spojených filtrátů se po oddestilování rozpouštědla za sníženého tlaku získá bezbarvý olejovitý odparek. Odparek se rozpustí v roztoku bromovodíku v ledové kyselině octové (20 ml) a roztok se nechá stát 2 hodiny při teplotě místnosti. Roztok se zředí ledovou vodou, vytřepe diethyletherem (3X), zneutralizuje hydrogenuhličitanem sodným a produkt se vyjme do chloroformu. Spojené organické extrakty se promyjí, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje; olejovitý produkt zkrystalizuje po rozetření s diethyletherem. Získaný 14- β -cinnamoylamino-norkodeinon (6,7 g) má t. t. 175 až 176°.

Příklad 21

14- β -Cinnamoylamino-N-allylnorkodeinon

K roztoku 14- β -cinnamoylamino-norkodeinonu (2,0 g) v acetonu (200 ml) se přidá voda (20 ml), hydrogenuhličitan sodný (5 g) a čerstvě předestilovaný allyljodid (0,86 g) a směs se zahřívá 6 hodin k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku, odparek se rozpustí ve vodě (100 ml) a produkt se vyjme do ethylacetátu. Spojené organické extrakty se promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Bezbarvý olejovitý odparek se rozpustí v ethylacetátu,

roztok se nechá protéci přes krátkou kolonku s kysličníkem hlinitým aktivity III a z eluátu se oddestiluje rozpouštědlo. Získá se olejovitý odparek, který zkrystalizuje po rozetření s trochou petroletheru. Surový produkt poskytne po překrystalizování ze směsi diethyletheru s petroletherem (t. v. 60 až 80°) 14- β -cinnamoylamino-N-allylnorkodeinon (0,75 g) ve formě bezbarvého mikrokrystallického prášku o t. t. 128 až 131° (na čirou sklovitou taveninu).

Příklad 22

14- β -Amino-N-cyklopropylmethylnormorfinon

a) K roztoku dimethylketalu 14- β -amino-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu (2,0 g) v dichlormethanu (60 ml) se za chlazení na -60° přidá bromid boritý (3,0 ml) a směs se míchá 1 hodinu při -20° až -30°. Reakční směs se zředí methanolem (10 ml), zalkalizuje 2 N roztokem hydroxidu sodného na pH 13, roztok se nechá stát 5 minut a pak se zneutralizuje uváděním plynného kysličníku uhličitého. Reakční směs se vytřepe směsí chloroformu s methanolem (4 : 1), spojené extrakty se vysuší a rozpouštědla se oddestilují. Hnědý olejovitý odparek se chromatografuje na krátkém sloupci kysličníku hlinitého aktivity III za použití směsi chloroform s 10 % methanolu k eluci látek. Ze světla žlutě zbarvených eluátů se oddestilují rozpouštědla a žlutě zbarvený pevný odparek se překrystalizuje ze směsi diethyletheru s petroletherem (t. v. 40 až 60°). Získá se 14- β -amino-N-cyklopropylmethylnormorfin (0,56 g, 33 %) ve formě světla žlutě zbarvených jehličkovitých krystalků o t. t. 138 až 141°.

b) i) K roztoku 14- β -nitro-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu (nebo příslušného dimethylketalu) v methylenchloridu se za chlazení na -60° přidá bromid boritý a směs se míchá 1 hodinu při -20° až -30°. Reakční směs se zředí methanolem, nalije do zředěného roztoku hydroxidu sodného, zneutralizuje uváděním plynného kysličníku uhličitého a produkt se vyjme do methylenchloridu. Spojené extrakty se odpaří a získaný pevný odparek se překrystalizuje ze směsi diethyletheru s petroletherem (t. v. 40 až 60°); získá se 14- β -nitro-N-cyklopropylmethylnormorfin ve formě světla žlutě zbarvených jehličkovitých krystalků.

ii) K roztoku 14- β -nitro-N-cyklopropylmethylnormorfinonu v methanolu se přidá vodná suspence přebytečného dithioničitanu sodného a směs se zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se oddestiluje, odparek se vyextrahuje a organické extrakty se odpaří; získá se 14- β -amino-N-cyklopropylmethylnormorfinon, identický s látkou získanou výše postupem a).

Příklad 23

14- β -Methylamino-N-cyklopropylmethylnormorfinon

K roztoku 14- β -methylamino-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu (1,0 g) v dichlormethanu (60 ml) se za chlazení na -60° přidá bromid boritý (1,5 ml) a směs se míchá 1 hodinu při -20° až -30°. Reakční směs se zředí methanolem (5 ml), nalije do zředěného roztoku hydroxidu sodného, roztok se nechá stát 5 minut, zneutralizuje se uváděním plynného kysličníku uhličitého a produkt se vyjme do směsi chloroformu s methanolem (4 : 1). Spojené organické extrakty se vysuší, rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku a olejovitý odparek se chromatografuje na krátkém sloupci kysličníku hlinitého aktivity III za použití nejprve chloroformu k eluci nepolárních nečistot a pak směsi chloroformu s 10 % methanolu k eluci látky. Po odpaření rozpouštědel z eluátů se získá pevná látka, která po překrystalizování ze směsi diethyletheru s petroletherem (t. v. 40 až 60°) poskytne 14- β -methylamino-N-cyklopropylmethylnormorfinon (0,44 g, 46 %) ve formě světla žlutě zbarvené krystalinické látky o t. t. 155° za rozkladu.

Příklad 24

Dimethylketal 14- β -amino-7,8-dihydro-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu

Roztok dimethylketalu 14- β -amino-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu (2,0 g) v methanolu (100 ml) se hydrogenuje za atmosférického tlaku v přítomnosti 10% paládia na aktivním uhlí (400 mg) až do skončení spotřeby vodíku. Katalyzátor se odfiltruje, filtrát se odpaří k suchu a získaný olejovitý odparek se překrystalizuje z petroletheru (t. v. 40 až 60°) při -60°. Po opakované krystalizaci látky z petroletheru (t. v. 40 až 60°) při -60° se získá dimethylketal 14- β -amino-7,8-dihydro-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu (1,59 g, 76 %) ve formě bezbarvé mikrokrystallické látky o t. t. 108 až 112 stupňů.

Příklad 25

14- β -Formylamino-7,8-dihydro-N-cyklopropylmethylnorkodeinon

a) Roztok dimethylketalu 14- β -amino-7,8-dihydro-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu (1,50 g) v 90% kyselině mravenčí (15 ml) se zahřívá 15 hodin na 80°. Po ochlazení se reakční směs zneutralizuje nasyceným roztokem hydrogenuhlitanu sodného, vytřepe chloroformem, spojené chloroformové extrakty se promyjí vodou, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Olejovitý odparek zkrystalizuje po rozetření s trochou diethyletheru. Surový produkt poskytne po pře-

krystalizování ze směsi acetonu s diisopropyletherem 14- β -formylamino-7,8-dihydro-N-cyklopropylmethylnorkodeinon (1,10 g, 79 procent) ve formě bezbarvých jehliček o t. t. 210 až 213°.

b) Katalytickou hydrogenací ethylacetátového roztoku 14- β -formylamino-N-cyklopropylmethylnorkodeinonu v přítomnosti 10% paládia na aktivním uhlí, za atmosférického tlaku, se rovněž získá 14- β -formylamino-7,8-dihydro-N-cyklopropylmethylnorkodeinon, identický s látkou získanou výše způsobem a).

Příklad 26

Dimethylketal 14- β -amino-N-cyklobutylmethylnorkodeinonu

Uvedená látka se připraví obecným způsobem popsaným v příkladu 5 a po překrystalizování z petroletheru (t. v. 60 až 80°) se získá ve formě bezbarvých masivních krystalků o t. t. 133,5 až 135°.

Příklad 27

14- β -Amino-N-cyklobutylmethylnorkodeinon

Uvedená látka se připraví obecným způsobem popsaným v příkladu 6, a po překrystalizování z petroletheru (t. v. 60 až 80°) se získá ve formě bezbarvých jehličkovitých krystalků o t. t. 173 až 176°.

Příklad 28

14- β -Formylamino-N-cyklobutylmethylnorkodeinon

Uvedená látka se připraví obecným způsobem popsaným v příkladu 11, a po překrystalizování ze směsi diethyletheru s petroletherem (t. v. 40 až 60°) se získá ve formě bezbarvých jehličkovitých krystalků o t. t. 203,5°.

Příklad 29

14- β -Amino-N-cyklobutylmethylnormorfinon

Uvedená látka se připraví obecným způsobem popsaným v příkladu 23, a po překrystalizování ze směsi diethyletheru s petroletherem (t. v. 40 až 60°) se získá ve formě bezbarvých jehličkovitých krystalků o t. t. 135 až 138° (na sklovitou taveninu).

Příklad 30

14- β -Hexanoylaminonorkodeinon

i) Roztok dimethylketalu 14- β -amino-(N-benzyloxykarbonyl)norkodeinonu v dichlormethanu se acyluje hexanoylchloridem za použití obecného způsobu popsaného v pří-

kladu 13, a získaný dimethylketal se hydrolyzuje v tetrahydrofuranovém roztoku za použití způsobu popsaného v příkladu 13. Získá se 14- β -hexanoylaminonorkodeinon ve formě bezbarvých krystalků (z diethyletheru) o t. t. 84 až 85°.

ii) K roztoku 14- β -hexanoylaminonorkodeinonu v anisolu se přidá čerstvě připravený roztok bromovodíku v ledové kyselině octové a směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do směsi ledu s vodou, roztok se vytřepe etherem (3X) a extrakty se zlikvidují. Vodný podíl se zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu sodného, produkt se vyjme do dichlormethanu, extrakty se promyjí, vysuší a rozpouštědlo se oddestiluje. Světležlutě zbarvený olejovitý odparek zkrystalizuje po rozetření se směsí diethyletheru s methanolem na bezbarvou látku, která se odfiltruje, promyje dobře diethyletherem a vysuší ve vakuu. Získá se žádaná látka o t. t. 168,5 až 170°.

Příklad 31

14- β -Hexanoylaminonormorfinon

Roztok 14- β -hexanoylaminonorkodeinonu se dealkyluje za použití obecného způsobu popsaného v příkladu 23, a po překrystalizování z ethanolu se získá v nadpise uvedený produkt ve formě bezbarvých masivních krystalků o t. t. 267,5 až 269°.

Příklad 32

14- β -Hexanoylaminon-(N-propargyl)norkodeinon

Roztok 14- β -hexanoylaminonorkodeinonu v acetonu se alkyluje obecným způsobem popsaným v příkladu 8a, a po překrystalizování z vodného ethanolu se získá žádaný produkt ve formě bezbarvých krystalků o t. t. 162,5 až 164,5°.

Příklad 33

14- β -Hexanoylaminon-(N-dimethylallyl)norkodeinon

Roztok 14- β -hexanoylaminonorkodeinonu v acetonu se alkyluje obecným způsobem popsaným v příkladu 8a, a po překrystalizování z vodného ethanolu se získá žádaný produkt ve formě bezbarvých krystalků o t. t. 252 až 253°.

Příklad 34

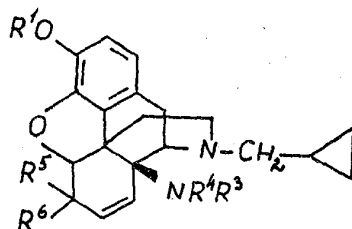
14- β -Hexanoylaminon-(N-3-chlorallyl)norkodeinon

Roztok 14- β -hexanoylaminonorkodeinonu v acetonu se alkyluje obecným způsobem po-

psaným v příkladu 8a, za použití cis-trans směsi isomerů (20 % cis : 80 % trans) 1,3-dichlorprop-1-enu. Částečnou frakční krystalizací surového produktu ze směsi diethyletheru s petroletherem (t. v. 40 až 60°) se

získají dvě velmi podobné látky, mající t. t. 81 až 83° a t. t. 130 až 140°.

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny další sloučeniny obecného vzorce



připravené jak uvedeno v tabulce jedním ze způsobů popsaných ve shora uvedených příkladech; v posledním sloupci tabulky jest

uvedeno rozpouštědlo použité k překrystalizování látky.

Tabulka

Přikl.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Metoda	T. t. °C	Rozpouštědlo
35	Me	n-C ₃ H ₇	H	=	O	9	115–118,5	P
36	Me	n-C ₄ H ₉	H	=	O	9	110–113,5	P
37	Me	n-C ₅ H ₁₁	H	=	O	9	89,5–90	P
38	Me	n-C ₆ H ₁₃	H	=	O	9	43–45	Pt≠
39	Me	n-C ₇ H ₁₅	H	=	O	9	195–196 x	A/M/E
40	Me	H	COC ₃ H ₇	=	O	13	203–205,5	DIPE/A/H
41	Me	H	COC ₄ H ₉	=	O	13	176,7–178,5	DIPE/A
42	Me	H	COC ₅ H ₁₁	=	O	13	119,5–120	E/P
43	Me	H	COC ₆ H ₁₃	=	O	13	63–66	E/P
44	H	n-C ₄ H ₉	H	=	O	23	110–113,5	E/P
45	H	n-C ₅ H ₁₁	H	=	O	23	216–218	CH
46	H	n-C ₆ H ₁₃	H	=	O	23	219–224	E/P
47	H	n-C ₇ H ₁₅	H	=	O	23	168–170	C/P
48	H	CH ₂ -cyklo-C ₃ H ₅	H	=	O	23	174–176	CH
49	H	H	CHO	=	O	23	219–221	A/P
50	H	H	COCH ₃	=	O	23	156–157	E/P
51	H	H	COC ₂ H ₅	=	O	23	208–213	E/P
52	H	H	COC ₃ H ₇	=	O	23	116–118	E/P
53	H	H	COC ₄ H ₉	=	O	23	114–115	E/P
54	H	H	COC ₅ H ₁₁	=	O	23	94–96	E/P
55	H	H	COC ₆ H ₁₃	=	O	23	126–128	E/P
56	H	H	COCH=CHC ₆ H ₅	=	O	23	223–224	E/A/P
57	H	H	COCH ₃	=	OH	18	212–214	DCM/P
58	Me	n-C ₈ H ₁₇	H	=	O	9	166–169 x	M/E
59	Me	CH ₂ -cyklo-C ₃ H ₅	H	=	O	9	124–127	P
60	Me	CH ₂ -cyklo-C ₈ H ₁₅	H	=	O	9	126–128,5	P
61	Me	CH ₂ -cyklo-C ₇ H ₁₃	H	=	O	9	106–109	E/P
62	Me	CH ₂ CH=CH ₂	H	=	O	8a	130–132	CH
63	Me	(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	H	=	O	9	247–249	E/P
64	Me	(CH ₂) ₃ CH=CHCH ₃	H	=	O	9	143–145 x	M/E
65	Me	CH ₂ C ₆ H ₅	H	=	O	8a	123–125	P
66	Me	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	H	=	O	8a	115–120	E/P
67	Me	(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅	H	=	O	9	91–93	P
68	Me	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ (4-OMe)	H	=	O	9	84,5–86	P
69	Me	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ (4-Cl)	H	=	O	9	96–97,5	P
70	Me	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ (4-Me)	H	=	O	9	120–121	P
71	Me	CH ₂ CH=CHC ₆ H ₅	H	=	O	8a	114–116,5	E/P
72	Me	(CH ₂) ₃ CH=CHC ₆ H ₄	H	=	O	9	135–136 x	M/E

Příkl.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Metoda	T. t. °C	Rozpouštědlo
73	Me	H	COC ₇ H ₁₅	=	O	13	56–59	E/P
74	Me	H	Co-cyklo-C ₃ H ₅	=	O	13	232–235	Et
75	Me	H	COCH ₂ -cyklo-C ₃ H ₅	=	O	13	198,5–200,5	Et
76	Me	H	CO-cyklo-C ₇ H ₁₃	=	O	13	106–109	E/P
77	Me	H	CO-cyklo-C ₈ H ₁₅	=	O	13	81–85	E/P
78	Me	H	COCH=CH ₂	=	O	13	196–198	E/P
79	Me	H	COCH=CHCH ₃	=	O	13	180–183	E/P
80	Me	H	COCH=C(CH ₃) ₂	=	O	13	148–150	E/P
81	Me	H	CO(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	=	O	13	157–158	E/P
82	Me	H	CO(CH ₂) ₂ CH=CHCH ₃	=	O	13	93–95	Et/W
83	Me	H	COCH=CHCH ₂ CH ₃	=	O	13	124–128	E/P
84	Me	H	COC ₆ H ₅	=	O	13	265–267	Et
85	Me	H	COCH ₂ C ₆ H ₅	=	O	13	186–187	E/P
86	Me	H	CO(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	=	O	13	110,5–115	Et/W
87	Me	H	CO(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ (4-OMe)	=	O	13	180,5–182,5	Et/W
88	Me	H	CO(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ (4-Cl)	=	O	13	92–94,5	DIPE
89	Me	H	CO(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ (4-Me)	=	O	13	87–88,5	DIPE/P
90	Me	H	COCH=CH-C ₆ H ₄ (4-OMe)	=	O	13	235–242	DIPE
91	Me	H	COCH=CH-C ₆ H ₄ (4-Cl)	=	O	13	201–206	DIPE
92	Me	H	COCH=CHC ₆ H ₄ (4-Me)	=	O	13	175,5–177	DIPE
93	Me	H	COCH=CH-C ₆ H ₃ (3,4-Cl)	=	O	13	221–223,5	E/P
94	Me	H	CO(CH ₂) ₂ CH=CHC ₆ H ₅	=	O	13	92–94	E/P
95	H	n-C ₈ H ₁₇	H	=	O	23	147–148	CH
96	H	CH ₂ CH ₂ -cyklo-C ₃ H ₅	H	=	O	23	107,5–109	CH
97	H	CH ₂ -cyklo-C ₇ H ₁₃	H	=	O	23	169–173	E/P
98	H	CH ₂ -cyklo-C ₈ H ₁₅	H	=	O	23	122–125	CH
99	H	CH ₂ CH=CH ₂	H	=	O	23	185–186	CH
100	H	(CH ₂) ₃ CH=CHCH ₃	H	=	O	23	174–177 ^x	M/E
101	H	CH ₂ C ₆ H ₅	H	=	O	23	196–197	CH
102	H	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	H	=	O	23	212–214	E/P
103	H	(CH ₂) ₄ C ₆ H ₅	H	=	O	23	154–156	CH
104	H	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ (4-OH)	H	=	O	23	83–85	E/P
105	H	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ (4-Cl)	H	=	O	23	190–194	CH
106	H	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₄ (4-Me)	H	=	O	23	97–101	CH
107	H	CH ₂ CH=CHC ₆ H ₅	H	=	O	23	120–122	E/P
108	H	H	CHO	=	O	23	244–245	E/P
109	H	H	COC ₇ H ₁₅	=	O	23	136–138	E/P
110	H	H	CO-cyklo-C ₃ H ₅	=	O	23	245–246	Et/W
111	H	H	COCH ₂ -cyklo-C ₃ H ₅	=	O	23	215–217	E/P
112	H	H	CO-cyklo-C ₇ H ₁₃	=	O	23	122–124	E/P

Příkl.	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Metoda	T. t. °C	Rozpouštědlo
113	H	H	COCH=CH ₂	=	O	23	122—126	E/P
114	H	H	COCH=CHCH ₃	=	O	23	115—120	E/P
115	H	H	COCH=C(CH ₃) ₂	=	O	23	152—155,5	E/P
116	H	H	CO(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	=	O	23	131—133	E/P
117	H	H	CO(CH ₂) ₂ CH=CHCH ₃	=	O	23	170—174	E/P
118	H	H	COCH=CHCH ₂ CH ₃	=	O	23	122—124	E/P
119	H	H	COC ₆ H ₅	=	O	23	180—183	E/P
120	H	H	COCH ₂ C ₆ H ₅	=	O	23	220—222,5	E/P
121	H	H	CO(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	=	O	23	163—167	CH
122	H	H	CO(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ (4-Me)	=	O	23	208—209	Et/W
123	H	H	COCH=CH-C ₆ H ₄ (4-OH)	=	O	23	163—165	E/P
124	H	H	COCH=CH-C ₆ H ₄ (4-Cl)	=	O	23	279—281,5	Et
125	H	H	COCH=CH-C ₆ H ₄ (4-Me)	=	O	23	263,5—266	Et
126	H	H	COCH=CH-C ₆ H ₃ (3,4-Cl)	=	O	23	198—201 x	M/E
127	H	CH ₃	CH ₃	=	O	23	116—117 r.	CH

Poznámky k tabulce

. 7,8-dihydro

x hydrochlorid

+ krystalizace při nízké teplotě

r. rozklad

Zkratky rozpouštědel používaných ke krystalizaci látek:

A	aceton
C	chloroform
D	dioxan
E	diethylether
H	hexan
M	methanol
P	petrolether (t. v. 60 až 80°)
DCM	dichlormethan
DIPE	diisopropylether
CH	cyklohexan
Et	ethanol
W	voda

Sloučeniny podle vynálezu vykazují farmakologickou účinnost zprostředkovanou opiátovými receptory. Jsou účinné při testování v přítomnosti a/nebo v nepřítomnosti standardního agonisty (etorfinu) na transmurálně stimulovaném izolovaném myším chámovodu (vas deferens); uvedenou metodu testování popsali G. Henderson, J. Hughes a H. Kosterlitz v časopisu *Brit. J. Pharmacol.* 46, 764 (1972).

Při shora uvedené metodě Hendersona a spolupracovníků se samci bílých myší (kmen OLA MFI) usmrtí úderem do hlavy, vyjmou se jejich vasa deferentia a umístí se v izolované orgánové lázni o objemu 2,5 ml. Nízkofrekvenční (0,1 Hz) stimulací přímočarými pulsy o trvání 0,1 msek. se vyvolávají rytmické kontrakce chámovodu. Tato reakce jest potlačována velkým počtem farmakologicky různě účinných látek (lokálními anestetiky, látkami uvolňujícími křeče hladkého svalstva, blokátory adrenergních neuronů, stimulatory presynaptických α -receptorů, β -stimulatory a narkotickými agonisty), avšak je možné rozlišit potlačení kontrakcí způsobená narkotickými agonisty a potlačení kontrakcí vyvolaná jinými mechanismy tím způsobem, že se test opakuje v přítomnosti narkotického antagonisty naloxonu; bylo zjištěno, že uvedený test je extrémně specifickou metodou k detegování narkotické agonistické a antagonistické účinnosti (viz Hughes J., Kosterlitz H., Leslie F. M., *Brit. J. Pharmacol.* 51, 139–140).

Narkotický antagonistický účinek sloučenin obecného vzorce I byl stanovován na základě schopnosti uvedených sloučenin antagonizovat opiátovými receptory zprostředkovaný efekt, vyvolaný v uvedené tkáni etorfinem.

Narkotická agonistická účinnost sloučenin obecného vzorce I byla testována na kryších za použití mechanického stlačení jejich ocasu jako nociceptivního stimulu, metodou popsanou H. F. Greenem a P. A. Youngem v časopisu *Br. J. Pharmac. Chemother.* 6, 572 (1951), a morfinová antagonistická účinnost sloučenin obecného vzorce I byla testována na kryších za použití metody tepelného podráždění ocasu, modifikovaným způsobem popsaným pro myši Ben Bassatem a spolupracovníky v časopisu *Arch. Int. Pharmacodyn.* 122, 434 (1959); jako nociceptivního stimulu se v tomto testu používá lázně s horkou vodou (55 °C).

Sloučeniny vykazující účinnost při shora uvedeném antinociceptivním testování jsou agonisty nebo částečnými agonisty opiátových receptorů a lze jich klinicky používat, kromě jiného, jako analgetik a jako proti-průjemově účinných látek. Ve shora uvedeném agonistickém testu in vivo vykazovala sloučenina z příkladu 54, při podkožním podání, střední účinnou dávku $ED_{50}=0,0036$ mg/kg, a sloučenina z příkladu 38, rovněž

při podkožním podání, $ED_{50}=1,92$ mg/kg (ve stejném testu má morfin, při podkožním podání, $ED_{50}=0,66$ mg/kg).

Sloučeniny obecného vzorce I, vykazující při shora uvedeném testování morfinovou antagonistickou účinnost jsou antagonisty nebo částečnými agonisty opiátových receptorů a lze jich klinicky používat, kromě jiného, jako analgetik, jako antagonistů v případech opiátových intoxikací, jako antagonistů pro zrušení opiátových účinků a jako udržovacích látek při léčení návyku na opiáty. Ve shora uvedeném antagonistickém testu in vivo vykazovala sloučenina z příkladu 49, při podkožním podání, $AD_{50}=0,132$ mg/kg, a sloučenina z příkladu 48, rovněž při podkožním podání, $AD_{50}=0,0027$ mg/kg (v tomto testu má naloxon, při podkožním podání, $AD_{50}=0,0056$ mg/kg).

Léčivé přípravky obsahující jako účinnou sloučeninu obecného vzorce I mohou být připravovány ve formě vhodné pro orální, rektální nebo parenterální podávání. Jako orálních přípravků lze použít tobolek, tablet nebo granulí, nebo tekutých přípravků, jako elixírů, sirupů nebo suspenzí.

Tablety obsahující jako účinnou látku sloučeninu obecného vzorce I (nebo její farmaceuticky vhodnou sůl) ve směsi s vhodnými excipienty, kterých se obvykle používá při výrobě tablet. Jako vhodných excipientů lze použít inertních ředidel, jako fosforečnanu vápenatého, mikrokrystallické celulózy, laktózy, sacharózy nebo glukózy, dále granulačních a desintegračních činidel, jako škrobu, dále pojidel, jako škrobu, želatiny, polyvinylpyrrolidonu nebo arabské gumy, a kluzných látek, jako stearanu hořečnatého, kyselinu stearové nebo talku.

Léčivé přípravky ve formě tobolek mohou obsahovat účinnou látku obecného vzorce I ve směsi s inertním pevným ředidlem, jako s fosforečnanem vápenatým, laktózou nebo kaolinem, v tvrdé želatinové tobolce.

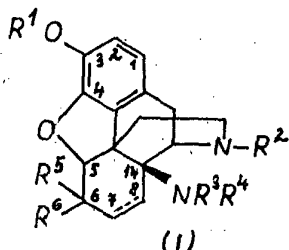
Přípravky určené pro rektální podávání ve formě čípků mohou obsahovat vedle účinné látky vhodné excipienty, jako kakaové máslo nebo čípkový vosk.

Přípravky určené pro parenterální podávání mohou být vyráběny ve formě sterilních preparátů, výhodně roztoků, například ve vodě, fyziologickém roztoku soli, pufovaném fyziologickém roztoku soli nebo v polyhydroxyalkoholech, jako v propylenglykolu nebo v polyethylenglykolech.

Z důvodů snadné manipulace a přesnosti dávkování se terapeutické přípravky výhodně používají v dávkovatelné formě. Pro orální podávání obsahuje základní jednotka dávkovatelné formy obvykle 0,1 až 10 mg sloučeniny obecného vzorce I nebo ekvivalentní množství její farmaceuticky vhodné soli. Pro parenterální aplikace obsahuje jedna dávka 0,01 až 10 mg uvedené sloučeniny (nebo její soli) v 1 ml přípravku.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby morfinových derivátů obecného vzorce I



ve kterém

R¹ značí atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

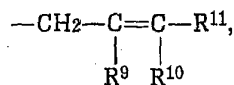
R³ značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, Ar-alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylovém zbytku nebo Ar-alkenylovou skupinu se 3 až 5 atomy uhlíku v alkenylovém zbytku, s podmínkou, že substituent R³ nesmí obsahovat systém —CH=CH— vázaný na atom dusíku v poloze 14,

R⁴ značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce —COR⁷, ve kterém R⁷ značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 11 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 7 atomy uhlíku, skupinu Ar, Ar-alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, Ar-alkenylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku v alkenylovém zbytku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a 1 až 3 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, O-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu O-Ar,

Ar značí fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxylovou skupinou nebo alkoxy skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku,

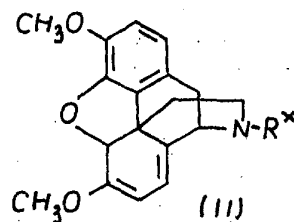
R⁵ značí atom vodíku a R⁶ značí hydroxylovou skupinu, nebo R⁵ a R⁶ představují dohromady atom kyslíku, nebo v případě, když R¹ značí methylovou skupinu, mohou oba substituenty R⁵ a R⁶ představovat methoxyskupiny, přerušovaná čára značí případně chemickou vazbu,

R² značí atom vodíku, cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, propargylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



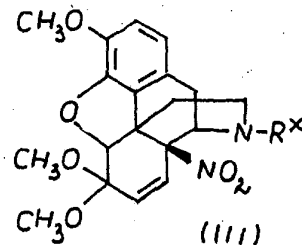
ve kterém

R⁹, R¹⁰ a R¹¹ představují každý jednotlivě atom vodíku, methylovou skupinu nebo atom chloru, anebo v případě, když R¹ značí methylovou skupinu, R³ a R⁴ značí každý jednotlivě atom vodíku, oba substituenty R⁵ a R⁶ značí methoxyskupiny nebo představují dohromady atom kyslíku, a přerušovaná čára značí chemickou vazbu, může substituent R² představovat skupinu obecného vzorce —COY, ve kterém Y značí atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, benzyloxy skupinu nebo β,β,β-trichlorethoxy skupinu, a jejich farmaceuticky vhodných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^x značí cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, nebo skupinu obecného vzorce —COY, ve kterém Y má shora uvedený význam, uvede do reakce s tetranitromethanem v prostředí methanolu, a získaná sloučenina obecného vzorce III



kde

R^x má výše uvedený význam, se zredukuje zinkovým prachem v přítomnosti chloridu amonného v prostředí methanolu, a získá se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém

R¹ značí methylovou skupinu,

R^2 značí cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, nebo skupinu obecného vzorce



ve kterém

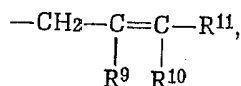
Y má shora uvedený význam,

R^3 a R^4 značí každý jednotlivě atom vodíku,

oba substituenty R^5 a R^6 značí methoxyskupiny a přerušovaná čára značí přítomnou chemickou vazbu, a poté se popřípadě

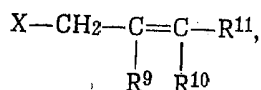
a) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 a R^4 značí atomy vodíku, převede na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^3 a/nebo R^4 mají jiný význam než atom vodíku, buď působením organického halogenidu obecného vzorce R^8X , ve kterém R^8 má stejný význam jako R^3 , ale jiný význam než atom vodíku a X značí atom chloru, bromu nebo jodu, nebo působením acylchloridu obecného vzorce $R^7\text{COCl}$ nebo acylanhydridu obecného vzorce $(R^7\text{CO})_2\text{O}$, ve kterých R^7 má shora uvedený význam, nebo se

b) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^2 značí skupinu obecného vzorce $-\text{COY}$, ve kterém Y má shora uvedený význam, převede na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^2 značí atom vodíku, tím způsobem, že se odstraní z atomu dusíku chránicí skupina obecného vzorce $-\text{COY}$, a poté se získaná sloučenina popřípadě převede na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^2 značí propargylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce



ve kterém

R^9 , R^{10} a R^{11} mají shora uvedený význam, tím způsobem, že se uvede do reakce s propargylhalogenidem nebo s alkenylhalogenidem obecného vzorce



ve kterém

R^9 , R^{10} a R^{11} mají shora uvedený význam a X značí atom chloru, bromu nebo jodu, nebo se

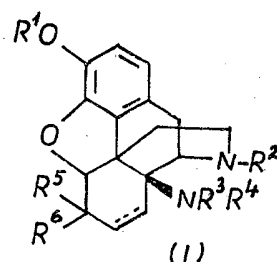
c) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí methylovou skupinu, převede na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí atom vodíku, tím způsobem, že se uvede do reakce s bromidem boritým nebo s chloridem boritým při teplotě v rozmezí od -50°C do 0°C , nebo se

d) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém oba substituenty R^5 a R^6 značí methoxyskupiny, převede působením

ním vodné minerální kyseliny na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^5 a R^6 představují dohromady atom kyslíku, a získaná sloučenina se poté převede působením borohydridu sodného nebo formamidinsulfonové kyseliny na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^5 značí atom vodíku a R^6 značí hydroxylovou skupinu, nebo se

e) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém přerušovanou čarou vyznačená chemická vazba je přítomna, převede katalytickou hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru na sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém přerušovanou čarou vyznačená chemická vazba není přítomna.

2. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

R^1 značí atom vodíku,

R^2 značí cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku,

R^3 a R^4 značí každý jednotlivě atom vodíku, R^5 a R^6 představují dohromady atom kyslíku a přerušovanou čarou vyznačená případná chemická vazba je přítomna, vyznačující se tím, že se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce III, ve kterém R^x značí cykloalkylalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylovém zbytku a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku uvede do reakce s bromidem boritým nebo s chloridem boritým při teplotě v rozmezí od -50 do 0°C , a získaný produkt se zredukuje dithioničitanem sodným.

3. Způsob podle bodu 1 pro výrobu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 značí methylovou skupinu, R^2 značí skupinu obecného vzorce $-\text{COY}$, ve kterém Y představuje cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, R^3 a R^4 značí každý jednotlivě atom vodíku, oba substituenty R^5 a R^6 značí methoxyskupiny a přerušovanou čarou vyznačená chemická vazba je přítomna, vyznačující se tím, že se sloučenina shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém R^x značí CO-cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 uhlíky v cykloalkylovém zbytku, uvede do reakce s tetranitromethanem v prostředí methanolu a vzniklý meziprodukt shora uvedeného obecného vzorce III se zredukuje zinkovým prachem v přítomnosti chloridu amonného v prostředí methanolu.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se benzyloxyskupina chrání dusík odstraní ve stupni b) působením roztoku bromovodíku v kyselině octové.

5. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se reakce ve stupni c) provede v prostředí chlorovaného alifatického uhlovodíku.

6. Způsob podle bodu 5 vyznačující se tím, že se jako chlorovaného alifatického uhlovodíku použije methylenchloridu.

7. Způsob podle bodu 5 nebo 6 vyznačující se tím, že se reakce provede při teplotě v rozmezí od -30 do -10°C .

8. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se při reakci ve stupni e) použije jako katalyzátoru 10% paládía na uhlí.

9. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím, že se reakce s bromidem boritým nebo chloridem boritým provede při teplotě v rozmezí od -30 do -10°C .