



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 183 636** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 489/02, 489/08, A 61 K 31/485**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 2000100062/04, 10.07.1998
(24) Дата начала действия патента: 10.07.1998
(30) Приоритет: 11.07.1997 US 08/893,464
(43) Дата публикации заявки: 10.09.2001
(46) Дата публикации: 20.06.2002
(56) Ссылки: FR 2562072, 1985. FR 2566777, 1986. US 5112975, 1992. US 4795813, 1989. ОРЕХОВ А.П. Химия алкалоидов. - М., 1955, с. 442.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 10.01.2000
(86) Заявка РСТ: US 98/13592 (10.07.1998)
(87) Публикация РСТ: WO 99/02529 (21.01.1999)
(98) Адрес для переписки: 125008, Москва, б-р Матроса Железняка, 8, кв.44, О.П.Жуковой

(71) Заявитель:
ПЕНИК КОРПОРЕЙШЕН (US)
(72) Изобретатель: ХУАНГ Бао Шан (US), ХРИСТОДОУЛУ Арис (US), ЛУ Янсонг (US), ДЖИ Бен-Ий (US)
(73) Патентообладатель:
ПЕНИК КОРПОРЕЙШЕН (US)
(74) Патентный поверенный:
Жукова Ольга Петровна

(54) СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ 14-ГИДРОКСИНОРМОРФИНОНОВ, ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(57) Описываются способы получения 14-гидроксинорморфинонов, включая оксикодон, нороксиморфон, налтрексон путем окисления диенол ацилатов норморфина с использованием водной среды в присутствии

слабой кислоты, что упрощает процесс. Нороксиморфон - ключевой промежуточный продукт для получения ряда анальгетиков и антагонистов наркотических веществ. Описываются также новые промежуточные соединения. 3 с. и 21 з.п. ф-лы.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 183 636** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 489/02, 489/08, A 61 K**
31/485

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000100062/04, 10.07.1998
(24) Effective date for property rights: 10.07.1998
(30) Priority: 11.07.1997 US 08/893,464
(43) Application published: 10.09.2001
(46) Date of publication: 20.06.2002
(85) Commencement of national phase: 10.01.2000
(86) PCT application:
US 98/13592 (10.07.1998)
(87) PCT publication:
WO 99/02529 (21.01.1999)
(98) Mail address:
125008, Moskva, b-r Matrosa Zheleznjaka, 8,
kv.44, O.P.Zhukovoj

(71) Applicant:
PENIK KORPOREJShEN (US)
(72) Inventor: KhUANG Bao Shan (US),
KhRISTODOULU Aris (US), LU Jansong
(US), DZhl Ben-lj (US)
(73) Proprietor:
PENIK KORPOREJShEN (US)
(74) Representative:
Zhukova Ol'ga Petrovna

(54) **METHODS OF SYNTHESIS OF 14- HYDROXYNORMORPHINONES, INTERMEDIATE COMPOUNDS**

(57) Abstract:
FIELD: organic chemistry, chemical
technology. SUBSTANCE: invention describes
methods of synthesis of
14-hydroxymorphinones including oxycodone,
noroxymorphone, naltrexone by oxidation of
normorphinone dienol acylates using an

aqueous medium in the presence of a weak
acid. Noroxymorphone is a key intermediate
product used for synthesis of some
analgetics and antagonists of narcotic
substances. Also, invention describes novel
intermediate compounds. EFFECT: improved
methods of synthesis. 24 cl, 8 sch, 47 ex

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам преобразования норморфина и его производных, которые могут быть синтезированы из морфина, в соответственные 14-гидроксиноморфинон и его производные, включая оксикодон, оксиморфон, нороксиморфон и налтрексон. Нороксиморфон является ключевым промежуточным соединением для изготовления важных наркотических обезболивающих и антагонистических средств. Помимо этого, настоящее изобретение касается создания новых промежуточных соединений.

2. Уровень техники

14-Гидрокси-замещенные морфиновые производные являются важными наркотическими обезболивающими и/или антагонистическими средствами. Эти лекарственные средства включают оксикодон, оксиморфон, налбуфин, налксон и налмефен. Они легко синтезируются из тебаина, который представляет собой второстепенный компонент опиумной смолы (камедь). Поскольку запасы тебаина ограничены, а спрос на него растет, стоимость тебаина высока. Вследствие этого было предпринято множество взаимоисключающих попыток, ставивших своей целью получить 14-гидроксиноморфиновые производные. Указанные попытки получения таких наркотических средств, имеющих в своей основе 14-гидрокси группу, из легко доступных и имеющихся в изобилии исходных материалов морфина и кодеина (второстепенный компонент опиумной смолы, который также может быть синтезирован посредством метилирования морфина) суммарно сводятся к следующему:

(1) преобразование кодеина в тебаин посредством дигидрокодеинона (выход 5,4%, Г. Раппопорт и др. "Журнал Американского Химического Общества", т. 89, 1967 г., стр. 1942 и Г. Раппопорт и др. "Журнал Органической Химии", т. 15, 1950 г., стр. 1103), кодеинона (выход 20%, И. Секи, "Химико-Фармакологический Бюллетень", т. 18, 1970 г., стр. 671, и Г. Раппопорт и др. "Журнал Американского Химического Общества", т. 77, 1955 г., стр. 490), или 6-метилового эфира кодеина (с использованием двуокиси марганца, выход 67%, Р.Б. Барбер и др. "Журнал Медицинской Химии", т. 18, 1975 г., стр. 1074);

(2) окисление кодеинон пирролидинил ди-энамина в 14-гидрокси кодеинон (выход 30-40%, И. Секи "Бюллетень Химической Фармакологии", т. 18, 1970 г., стр. 671);

(3) прямое аллиловое окисление кодеина в соответственные 14-гидрокс производные посредством хромовой кислоты (Х.Л. Халмс и др. "Журнал Американского Химического Общества", т. 69, 1947 г., стр. 1966), двуокиси марганца (И. Браун и др. "Журнал Химического Общества", 1960 г., стр. 4139), и двуокиси селена плюс т-бутил гидроген пероксид (М.А. Шварц и др. "Журнал Медицинской Химии", т. 24, 1981 г., стр. 1525); и

(4) шести-этапная трансформация кодеина в нороксиодон (выход 52%) и в

нороксиморфон (выход 43%) с использованием образованного фотохимическим способом синглетного кислорода (М.А. Шварц и др., "Журнал Медицинской Химии", т. 24, 1981 г., стр. 1525); и

(5) получение нороксиморфона из морфина через посредство промежуточного соединения с карбаматовой защитой на азотном атоме (положение 17), или карбаматовой защитой в положении 3 и карбаматовой защитой в положении 17 норморфинон диэнол ацетата с МСРВА при существенном отсутствии воды (выход 37%, Воллейс, патент США 5112975). Этим процессам свойственны недостатки, сводящиеся либо к низким выходам, длительным этапам, не податливости к постепенному увеличению выходов, либо к необходимости использования тяжелых металлов, пагубно воздействующих на окружающую среду.

Поэтому целью настоящего изобретения является создание методов конверсии норморфина и его производных в соответственные 14-гидроксиноморфинон и его производные. Другой целью настоящего изобретения является создание способов, позволяющих получать относительно высокие выходы указанных требуемых продуктов. Еще одной целью настоящего изобретения является создание методов, которые были бы безопасны для окружающей среды и позволили бы исключить использование тяжелых металлов.

Другой целью настоящего изобретения является создание способов, в которых в качестве исходного материала вместо редкого могли бы быть использованы морфин или кодеин. Кодеин представляет собой компонент опиумной смолы (камедь) и может быть также получен путем метилирования морфина, осуществляемого с использованием известных приемов.

Еще одной целью настоящего изобретения является использование водной системы на этапе окисления для образования 14-гидроксиноморфина, что не только благоприятно для окружающей среды, но также и желательно при проведении последующей реакции гидрогенизирования, исключая необходимость выделения промежуточного соединения 14-гидроксиноморфина.

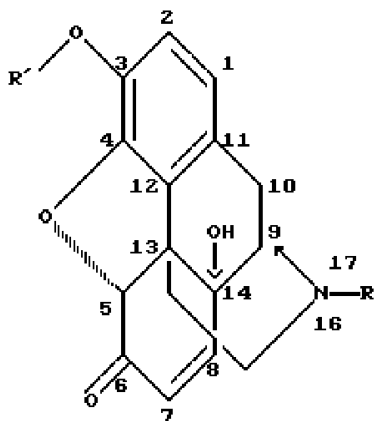
Другой целью настоящего изобретения является получение определенных промежуточных соединений, которые являются новыми составами.

Еще одной целью настоящего изобретения является получение промежуточных соединений для определенных продуктов, таких как оксикодон, оксиморфон, налтрексон и нороксиморфон.

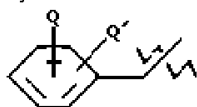
Эти и другие цели станут очевидными для специалистов в данной отрасли техники в свете приведенного ниже раскрытия настоящего изобретения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В более широком смысле настоящее изобретение относится к способам получения 14-гидроксиноморфиновых формулы



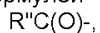
и их определенных производных как указано ниже. В вышеприведенной формуле R выбирается из группы, состоящей из нижнего алкила с 1-7 атомами углерода, циклоалкилалкила с 3-6 кольцевыми атомами углерода, бензила и замещенного бензила формулы



где Q и Q' выбираются отдельно из группы, состоящей из водорода, нижнего алкила, трифторметила, нитро, диалкиламина, циана;

R - предпочтительно есть метил (когда желательными продуктами являются оксикодон и оксиморфон), циклопропилметил (когда в качестве желательных продуктов требуются налтрексон и налмефен), циклобутилметил (когда в качестве желательного продукта требуется налбуфин) и бензил (когда в качестве желательных продуктов требуются налоксон, налтрексон, налбуфин или налмефен);

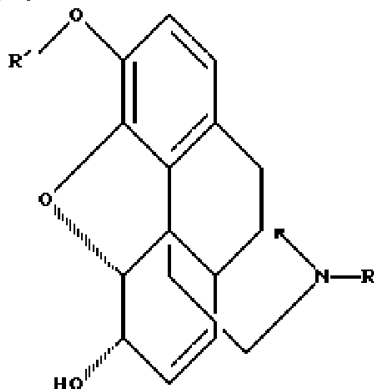
R' - метил, этил, 2-(4-морфолинил)этил, бензил, замещенный бензил (как определено выше), бензилоксикарбонил или группа с формулой



где R'' - низший алкил с 1-4 атомами углерода;

R'' - предпочтительно, метил (когда в качестве желательного продукта требуется оксикодон), бензил (когда в качестве желательных продуктов требуются оксиморфон и 14-гидроксил-норморфины), или ацил (когда в качестве желательного продукта требуется оксиморфон) и R'' - метил;

из соответственных норморфинов формулы



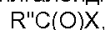
где R и R' имеют значения, определенные

выше;

путем взаимодействия норморфинов (как это определено выше), следуя любому из нижеследующих способов (1) или (2):

(1) непосредственно с окисляющим веществом - перекисью водорода - при температуре от примерно 15°C до примерно 70°C, предпочтительно в диапазоне от 40°C до 50°C в присутствии кислоты, такой как муравьиная кислота, винная кислота, уксусная кислота или других неорганических кислот, предпочтительно муравьиной кислоты; в подходящем не реактивном растворителе, таком как вода, уксусная кислота, THF, DMSO или в смеси растворителей, такой как ЕТОАс/НО, пригодной для растворения или суспендирования реактантов, предпочтительно водой, в течение временного периода от 1 до 24 часов, зависящего от масштаба реакции; или

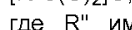
(2) двухэтапным путем первоначально с ацилгалоидным соединением формулы



где R'' имеет значение, определенное выше, и предпочтительно - метил;

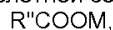
X-Cl или Br, предпочтительно Cl;

или с уксусным ангидридом формулы



где R'' имеет значение, определенное выше;

а на втором этапе - с соответственной кислотной солью формулы

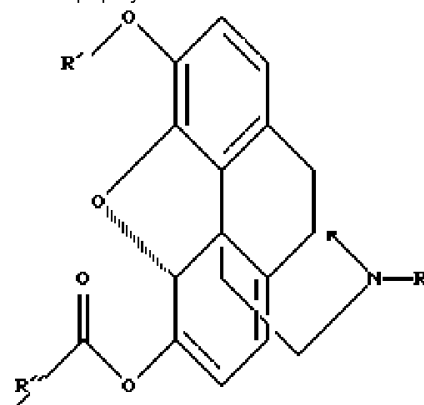


где R'' - имеет значение, определенное выше,

M - атом натрия или калия, предпочтительно атом натрия;

с или без сорастворителя, такого как толуол, DMF или DMAC, предпочтительно толуол;

с нагреванием при температуре от примерно 60°C до примерно 150°C, предпочтительно 110°C в течение временного периода от 1 до 24 часов, в зависимости от объема партии, для получения диэнol ацилата формулы



где R, R' и R'' имеют значения, определенные выше;

с последующим взаимодействием указанного диэнol ацилата либо с окисляющим веществом в условиях, описанных в привязке к способу (1), либо с пероксидом кислоты, таким как 3-хлорпероксибензойная кислота (MCPBA) в слабой кислоте, такой как уксусная кислота или муравьиная кислота, с водой или без нее и с сорастворителем или без него для содействия в растворении указанного

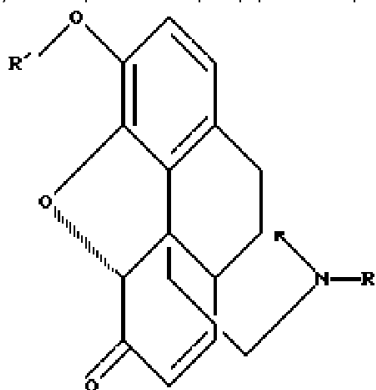
пероксида кислоты и указанного реактанта.

РАСКРЫТИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВОПЛОЩЕНИЙ

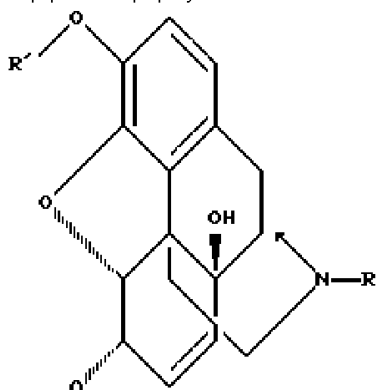
Воплощения настоящего изобретения рассматриваются со ссылкой на различные примеры реакций, через посредство которых может быть получен 3(O)-замещенный- и/или 17(N)-замещенный-14-гидроксиноморфинон. Указанные R, R' и R" имеют значения, определенные выше.

Получение ключевых характерных свойств становится возможным посредством соединения нескольких существенно важных новых концепций и методов, заключающихся в

(а) преобразовании 17(N), 3(O)-замещенного норморфина формулы

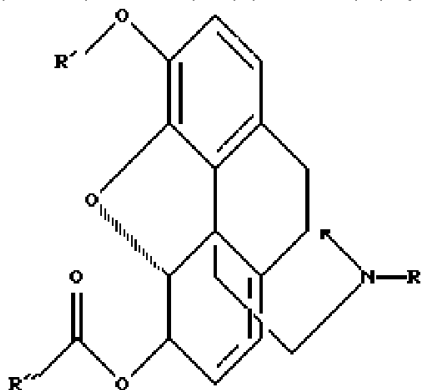


в соответственный 14-гидрокси-17(N), 3(O)-замещенный норморфинон формулы

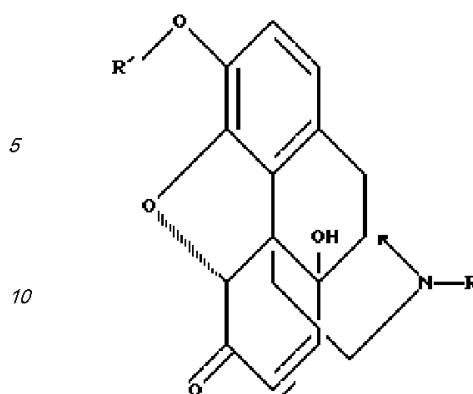


с перекисью водорода в водной системе в присутствии кислоты;

(б) преобразовании 17(N), 3(O)-замещенного-норморфина формулы

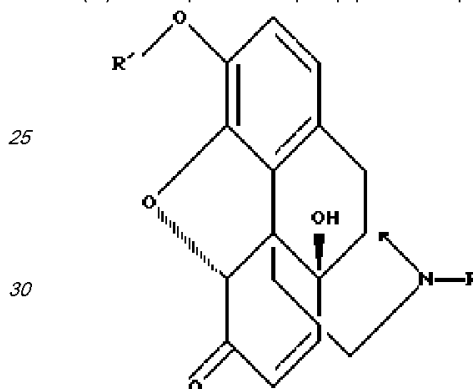


в соответственный 14-гидрокси-17(N), 3(O)-замещенный норморфинон формулы



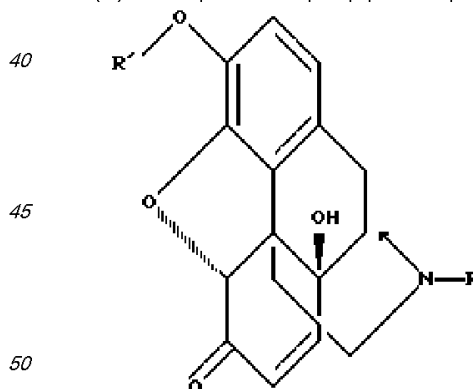
с окисляющим средством, выбранным из водной перекиси водорода или перекискарбоксильной кислоты в водной системе в присутствии слабой органической кислоты;

(в) окислительной реакции для образования 14-гидрокси-17(N), 3(O)-замещенного-норморфина формулы



в уксусной водной системе, что весьма желательно для последующего этапа каталитического гидрогенизирования;

(г) 14-гидрокси 3(O)-замещенный и/или 17(N)-замещенный норморфинон формулы



может и далее взаимодействовать особым образом для образования оксикодона, оксиморфона, налтрексона и нороксиморфона. Последний является общим промежуточным соединением для налоксона, налтрексона, налмефена и налбуфина;

(д) выбор предпочтительной группы замещения зависит от класса желанного продукта с тем, чтобы такой выбор способствовал облегчению проведения процесса и рациональному потреблению растворителя и реагента.

К преимуществам указанного метода-предмета настоящего изобретения, предназначенного для получения оксикодона, относится, наряду с остальным, нижеследующее:

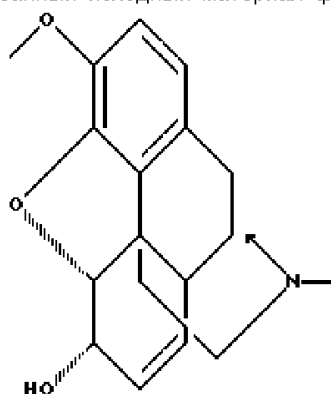
(а) использование широко распространенного в настоящее время исходного материала - кодеина, который является второстепенным компонентом опиумной камеди и который также может быть получен путем метилирования морфина с помощью известных приемов. Этот метод не требует деметилирования N-метил группы на позицию 17 кодеина, защиты азота-17 норкодеина и норкодеинона с помощью карбамата и последующего создания незащищенности

14-гидрокси-N-этоксикарбонилноркодеинона, и, наконец, ре-метилирования этого же азота как это описано в патентах США 4472253; 4639520 и 4795813;

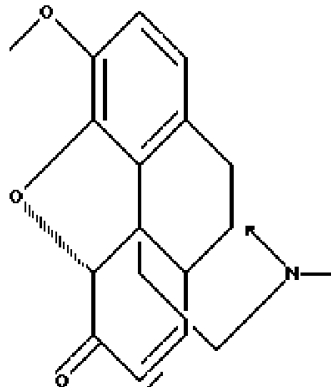
(б) использование водной системы при окислении норморфинонов или норморфинон диэнол ацелатов не только благоприятно для окружающей среды, но и также желательно для последующей реакции гидрогенизации поскольку отпадает необходимость выделять промежуточный 14-гидроксикодейнон. Основной азот на позиции 17 протонируется в кислотной водной системе. Это в значительной степени способствует высокой растворимости реактанта продукта.

Этот новый путь синтеза обеспечивает получение высоких выходов, достаточную надежность и прямой цикл обработки и контроля на каждом этапе синтеза, а также существенное снижение издержек синтеза оксикодона, оксиморфона, нороксиморфона, налтрексона и налбуфина.

Так, для синтеза оксикодона из кодеина, согласно настоящему изобретению, указанный исходный материал формулы



преобразуется в кодеинон формулы



посредством метода, известного из источников предшествующих знаний, такого как Сверн окисление (ДМСО/кислотный галоид или кислотный ангидрид). В соответствии с указанным первым методом

настоящего изобретения кодеинон взаимодействует с перекисью водорода в воде в присутствии кислоты при температуре от примерно 15°C до примерно 70°C в течение временного периода, зависящего от масштаба реакции, для обеспечения получения хороших выходов 14-гидроксикодейнона. Полученный таким путем 14-гидроксикодейнон гидрогенируется в той же самой реакционной среде с катализатором для обеспечения хорошего выхода оксикодона. Предпочтительно, чтобы температура находилась в пределах между примерно 40 °C и примерно 50°C, и кислотой была муравьиная кислота.

Последовательность этапов по указанному первому методу синтеза оксикодона из морфина или кодеина может быть проиллюстрирована схемой 1, приведенной в конце описания.

В вышеуказанном случае и в последующих реакционных преобразованиях, которые приведены ниже, написанное через черточку двузначное число, которое появляется под каждой формулой, соответствует тому же самому указателю, появляющемуся после наименования каждого из таких примеров. Соответственно растворители, реактанты, температуры, временные периоды и выход указываются в примерах в привязке к каждому этапу общей реакции. Настоящим изобретением было обнаружено, что выходы промежуточных продуктов существенно увеличивались посредством первоначального ацилирования норморфинонов в соответственные диэнол ацилаты и последующего окисления указанных ацилатов в соответственные 14-гидроксиноморфиноны в противоположность прямому окислению норморфинонов в соответственные 14-гидроксиноморфиноны.

Хотя такой метод и включает дополнительный этап, тем не менее указанный более высокий выход с лихвой это оправдывает. Например, окисление кодеинон диэнол ацетата в 14-гидроксикодейнон дает выход порядка 70-80% после хроматографии, в то время как прямое окисление кодеинона в 14-гидроксикодейнон дает около 40% выхода.

Соответственно, согласно второму методу настоящего изобретения кодеинон вначале преобразовывается в кодеинон диэнол ацетат посредством методов, описанных в источниках предшествующих знаний (DE 902257, 1957 г. и M-S Brown, JCS, 1960г., стр. 4139), а затем кодеинон диэнол ацетат взаимодействует с перекисью водорода в условиях, указанных в привязке к первоначальному процессу получения 14-гидроксикодейнона, который гидрогенизируется в оксикодон с самыми высокими выходами.

Альтернативно, кодеинон диэнол ацетат взаимодействует с пероксидкислотным окисляющим средством в водной или не водной системе со слабой кислотой при комнатной температуре для образования 14-гидроксикодейнона с самым высоким выходом.

С другой стороны, указанный продукт-14-гидроксикодейнон- в своей реакционной смеси пригоден для следующей реакции, катализаторного

гидрогенизации, без выделения 14-гидроксикодеонона путем добавления катализатора и гидрогенизации смеси с последующим выделением оксикодонона.

Предпочтительно пероксидкислотным окисляющим средством является 3-хлорпербензойная кислота, пербензойная кислота, пероксиуксусная кислота; хотя более предпочтительна 3-хлорпербензойная кислота.

Для растворения указанного окисляющего средства используется не вступающий во взаимодействие соразтворитель, такой как этил ацетат, тетрагидрофуран, диоксан.

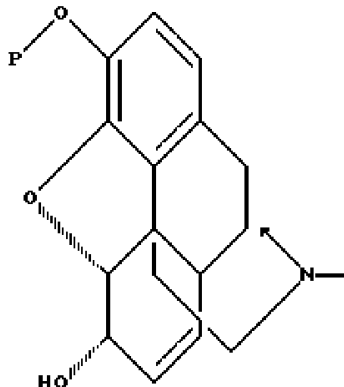
Предпочтительной слабой кислотой является уксусная кислота или муравьиная кислота, которая также служит как растворитель.

Проведение реакции с водой, или без воды, или щавелевой кислоты не отражается на выходе.

Последовательность этапов по второму методу, при котором кодеинон преобразуется в кодеинон диэнол ацетат в ходе синтеза оксикоона из морфина, может быть проиллюстрирована схемой 2, приведенной в конце описания.

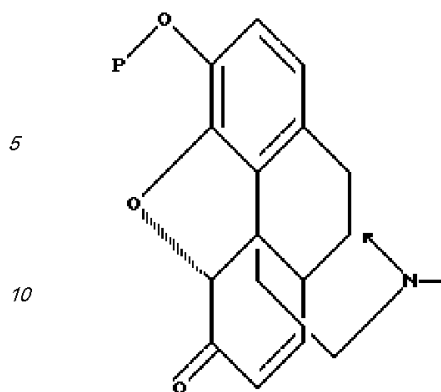
Для синтеза оксиморфона из морфина согласно настоящему изобретению

(а) первый этап сводится к защите фенольного гидрокси на позиции-3 морфина для образования 3(О)-защищенного-морфина формулы



где $P = P_1$ или P_2 , P - подходящая защищающая группа, которая стабильна в условиях реакции и легко удаляется умеренным гидролизом с кислотой или основанием (для P_1) или в условиях каталитического гидрогенирования (для P_2). P_1 включает ацил, бензоил и алкоксикарбонил. P_2 включает бензил, замещенный бензил и бензилоксикарбонил.

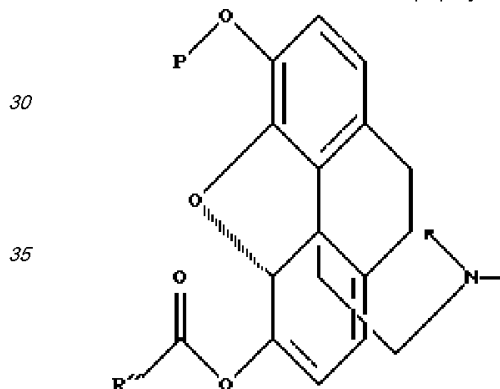
(б) второй этап сводится к окислению 3(О)-защищенного-морфина в 3(О)-защищенный-морфинон формулы



15 посредством любого известного метода, такого как окисление Сверн (DMSO/кислотный галоид или кислотный ангидрид).

(в) третий этап сводится к преобразованию 3(О)-защищенного-морфинона в 14-гидрокси-3-(О)-защищенный-морфинон с использованием приемов согласно настоящему изобретению как это указано при преобразовании кодеинона в 14-гидрокси Кодеинон при синтезировании оксикодона.

25 Промежуточное вещество
-3(О)-защищенный кодеинон диэнол ацилат
является новым соединением формулы



40 где Р и Р" имеют значение, определенное выше; предпочтительно Р₁ - ацетил и Р₂ - бензил.

(г) в зависимости от конкретной защитной группы, P_1 или P_2 , четвертый этап сводится
45 либо

50 (i) к получению вначале 7,8-двойной связи у 3-(O)-P₂-защищенного морфина и последующего удаления защитной группы посредством кислоты или основного гидролиза для получения оксиморфона, либо

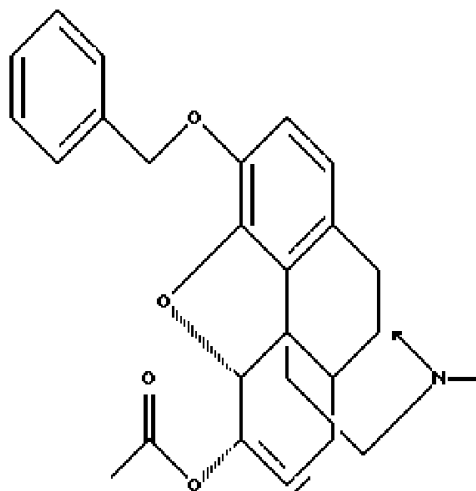
(ii) к гидрогенизированию 7,8-двойной связи и одновременно к устранению защиты 3-(O)-P-защищенного морфина для получения оксиморфона.

55 Такое синтезирование оксиморфона из морфина, где P_1 - ацетил может быть проиллюстрировано схемой 3, приведенной в конце описания.

Написанное через черточку двузначное
число, которое обозначено под каждой
формулой, идентифицирует соответственные
60 приведенные ниже примеры. Синтезирование
оксиморфона из морфина, где R₂-бензил
может быть проиллюстрировано схемой 4,
приведенной в конце описания.

Для синтеза норкосиморфона из морфина, в соответствии с другим воплощением настоящего изобретения,

морфин преобразуется в 3-бензилморфин, который ацелируется в 6-ацетил-3-бензилморфин формулы



6-ацетил есть 3-бензилморфин-N-диметилирован 1-хлорэтил хлористой солью муравьиной кислоты или циан бромидом с последующим кислотным гидролизом в 3-бензилнорморфин. 3-бензилнорморфин взаимодействует с галогидным бензилом в присутствии основания, такого как натрий или калиевый бикарбонат для получения 3,17-дibenзилнорморфина, нового соединения, посредством окисления Сверн.

Применяя указанные условия согласно настоящему изобретению 3,17-дibenзилнорморфин окисляется в 3,17-дibenзил-14-гидроксиноморфин или путем прямого взаимодействия с перекисью водорода в муравьиной кислоте, либо путем первоначального преобразования в 3,17-дibenзилнорморфин диэнол ацилат, новое соединение, и последующего взаимодействия последнего с перекисью водорода в муравьиной кислоте или пероксикислоте как это указано при синтезировании оксикодона. Не прибегая к выделению 3,17-дibenзил-14-гидроксиноморфина из его реакционной смеси это соединение гидрогенизируется для удаления указанных двух бензиловых групп и одновременного восстановления 7,8-двойной связи и получения хороших выходов норксиморфона.

Указанное синтезирование норксиморфона из морфина может быть проиллюстрировано схемой 5, приведенной в конце описания.

Для синтезирования 3-метилналтрексона из кодеина последний, согласно настоящему изобретению, преобразуется в 6-ацетилкодеин, который N-деметируется в 6-ацетилноркодеин хлоридат с последующим алкилированием азота для образования 17-циклопропилметилноркодеина. Последний окисляется в 17-циклопропилметилноркодеинон. Как указано, при синтезировании оксикодона, согласно настоящему изобретению, 17-циклопропилметилноркодеинон преобразуется в 14-гидрокси-17-циклопропилметилноркодеин и посредством либо окисления перекисью

водорода в муравьиной кислоте, либо первоначального преобразования в 17-циклопропилметилноркодеин диэнол ацетат, новое соединение, с последующим окислением гидроперекисью или МСРВА.

14-гидрокси-17-циклопропилметилноркодеин гидрогенизируется в 3-метилналтрексон. 3-метилналтрексон может быть деметилирован в налтрексон посредством BBr - ранее известным методом.

Указанная реакция может быть проиллюстрирована схемой 6, приведенной в конце описания.

Для синтезирования налтрексона из морфина, согласно настоящему изобретению, морфин преобразуется в 3-бензилнорморфин, как это описано выше, в процессе синтезирования норксиморфона.

3-бензилнорморфин взаимодействует с галогидным циклопропилметилом для получения

3-бензил-17-циклопропилметилнорморфина, нового соединения, которое окисляется в 3-бензил-17-циклопропилметилнорморфинон, новое соединение, посредством окисления Сверн. Соблюдая условия, предусмотренные настоящим изобретением,

3-бензил-17-циклопропилметилнорморфин окисляется в

3-бензил-17-циклопропилметил-14-гидроксиноморфинон либо путем прямого взаимодействия с перекисью водорода в муравьиной кислоте, либо посредством первоначального преобразования в 3-бензил-17-циклопропилметилнорморфин диэнол ацилат, новое соединение, с последующим взаимодействием последнего с перекисью водорода в муравьиной кислоте или пероксикислоте, как это указано в случае синтезирования оксикодона. Не прибегая к выделению

3-бензил-17-циклопропилметил-14-гидроксиноморфина из его реакционной смеси осуществляется гидрогенизирование этого соединения с целью удаления бензиловой группы и одновременного восстановления 7,8-двойной связи для получения хорошего выхода налтрексона.

Синтезирование налтрексона иллюстрируется схемой 7, приведенной в конце описания.

Общая схема (8) синтезирования норксиморфона и морфина, где P, Q, Q и R имеют значения, указанные выше, схема 8 приведена в конце описания.

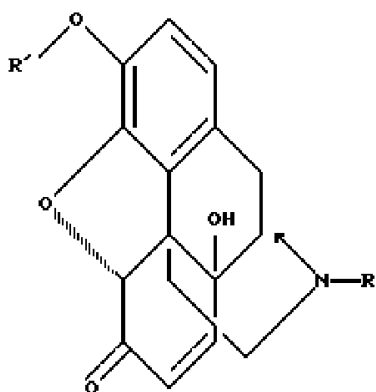
Как указывалось выше определенные промежуточные соединения, обнаруженные в процессе синтезирования желаемых конечных продуктов, являются сами по себе новыми соединениями.

Эти соединения приведены в пунктах притязаний.

Примеры, иллюстрирующие настоящее изобретение, приведены в конце текста.

Формула изобретения:

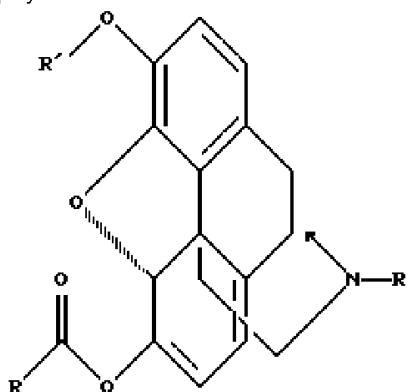
1. Способ получения 14-гидроксиноморфинов общей формулы



где R выбирают из группы, состоящей из низшего алкила с 1-7 атомами углерода, циклоалкил-метил с 3-6 кольцевыми атомами углерода, бензила;

R' выбирают из группы, состоящей из бензила, R''C(O), где R'' - низший алкил с 1-4 атомами углерода,

включающий взаимодействие норморфинон диенол ацилатов общей формулы



где R и R' имеют вышеуказанные значения,

с окисляющим средством при температуре от примерно 15 до примерно 70°C, в присутствии слабой кислоты и водного или органического растворителя для растворения указанных реагентов в течение времени, достаточного для образования 14-гидроксинорморфинов.

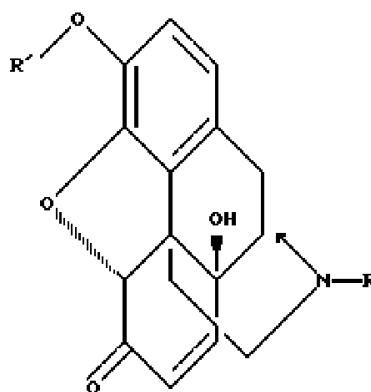
2. Способ по п. 1, в котором окисляющим средством является перекись водорода, температура находится в пределах от около 40 до примерно 50°C, слабой кислотой является концентрированная муравьиная кислота, растворителем является вода в соотношении, достаточном для растворения указанных реагентов.

3. Способ по п. 1, в котором окисляющим средством является метахлорпербензойная кислота, температура находится в пределах от около 15 до примерно 30°C, слабой кислотой является муравьиная кислота, которая одновременно является растворителем.

4. Способ по п. 1, в котором окисляющим средством является метахлорпербензойная кислота, температура находится в пределах от около 15 до примерно 30°C, слабой кислотой является уксусная кислота, которая одновременно является растворителем.

5. Способ получения 14-гидроксинорморфинов общей формулы

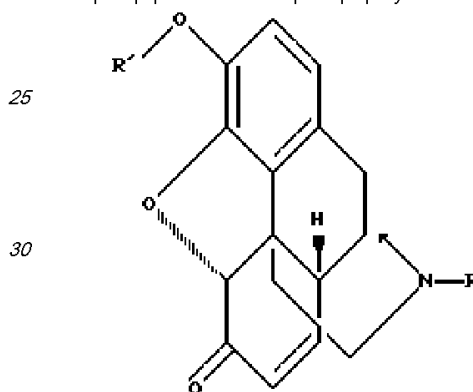
5
10



15 где R выбирают из группы, состоящей из низшего алкила с 1-7 атомами углерода, циклоалкилметила с 3-6 кольцевыми атомами углерода, бензила;

R' выбирают из группы, состоящей из бензила R''C(O), где R'' - низший алкил с 1-4 атомами углерода,

включающий взаимодействие норморфинов общей формулы



25 где R' и R'' имеют вышеуказанные значения,

с перекисью водорода при температуре от примерно 15 до около 70°C в присутствии кислоты и водосодержащего растворителя до растворения указанного реагента в течение времени, достаточного для образования 14-гидроксинорморфина.

6. Способ по п. 5, в котором в качестве кислоты используют муравьиную кислоту.

7. Способ по п. 5, в котором в качестве растворителя используют воду.

8. Способ по п. 5, в котором в качестве растворителя используют воду и этилацетат.

9. Способ по п. 5, в котором в качестве окисляющего реагента используют перекись водорода при температуре примерно от 40 до 50°C, в качестве кислоты - концентрированную муравьиную кислоту и в качестве растворителя - воду в соотношении, достаточном для растворения указанных реагентов.

10. Способ по п. 5, где R и R' являются метилом.

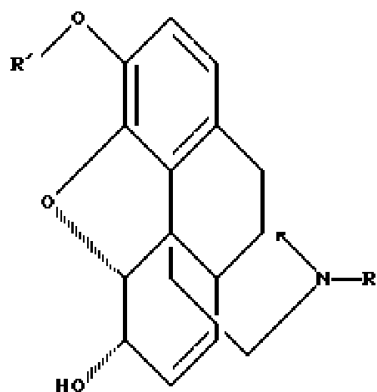
11. Способ по п. 5, где R является метилом, а R' является бензилом.

12. Способ по п. 5, где R и R' каждый является бензилом.

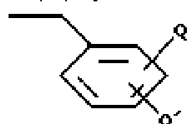
13. Норморфин, норморфинон и норморфинон диенол ацилат соединения выбирают из группы, состоящей из формулы I

(A)

(I)



где R' выбирают из группы, состоящей из замещенной и незамещенной бензиловых групп формулы

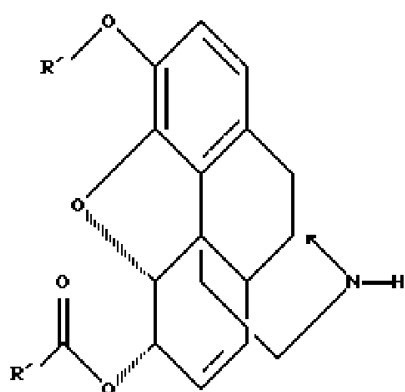


где Q и Q' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, трифторметила, нитро, диалкиламина и циана;

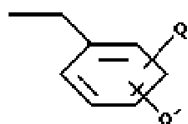
R выбирают из группы, состоящей из R', и циклоалкил - низшего алкила с 3-6 кольцевыми атомами углерода формулы

(Б)

(II)



где R' выбирают из группы, состоящей из алкила с 1-7 атомами углерода и замещенного и незамещенного бензила формулы



где Q и Q' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, трифторметила, нитро, диалкиламина, циана;

R' - алкил с от 1 до 4 атомами углерода

(B)

(III)

5

10

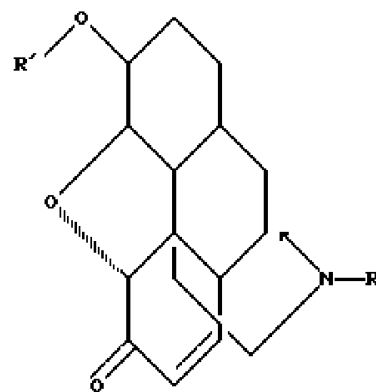
15

20

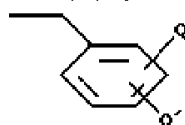
25

30

35



где R выбирают из группы, состоящей из алкила с 1-7 атомами углерода, циклоалкил - низшего алкил с 3-6 кольцевыми атомами углерода и замещенного и незамещенного бензила формулы



где Q и Q' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, трифторметила, нитро, диалкиламина, циана;

R' выбирают из группы, состоящей из замещенного и незамещенного бензила, как определено выше, и R''C(O)-, где R'' - алкил с 1-4 атомами углерода, и при условиях, что (1) оба R и R' не могут одновременно быть метилом, (2) когда R - метил, то R' - не может быть бензилом, и (3) когда R' - метил, то R не может быть циклопропилметилом;

(Г)

(IV)

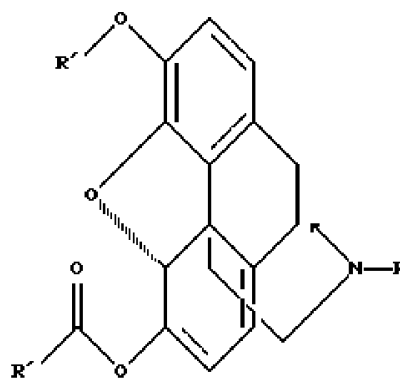
40

45

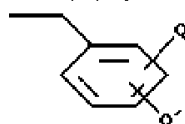
50

55

60



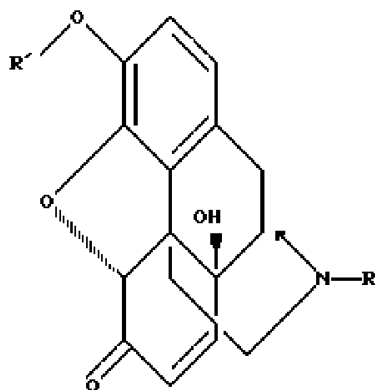
где R выбирают из группы, состоящей из алкила с 1-7 атомами углерода, циклоалкил - низшего алкила с 3-6 кольцевыми атомами углерода и замещенного и незамещенного бензила формулы



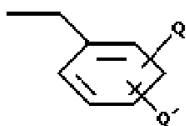
где Q и Q' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, трифторметила, нитро, диалкиламина, циана;

R' выбирают из группы, состоящей из R и R''C(O)-, где R'' - алкил с 1-4 атомами углерода, при условии, что R, R' и R'' не

являются все одновременно низшим алкилом,
(Д) (У)



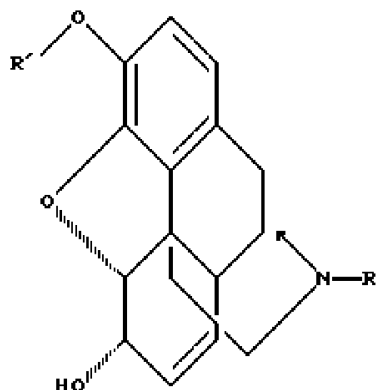
где R выбирают из группы, состоящей из замещенного незамещенного бензила формулы



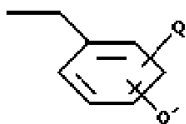
где Q и Q' раздельно выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, трифторметила, нитро, диалкиламина, циана и циклоалкил - низшего алкила с 3-6 кольцевыми атомами углерода;

R' - замещенный и незамещенный бензил, как определено выше, в качестве промежуточного продукта.

14. Соединение по п. 13 формулы I



где R' выбирают из группы, состоящей из замещенного и незамещенного бензила формулы

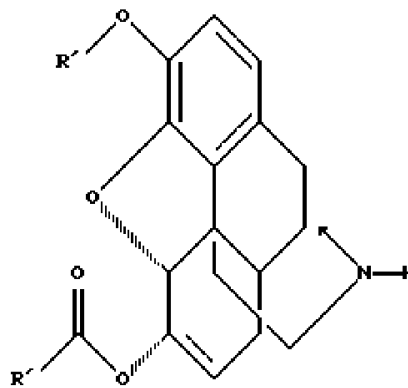


где Q и Q' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, трифторметила, нитро, диалкиламина, циана;

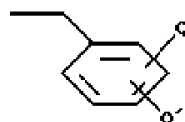
R выбирают из группы, состоящей из R' и циклоалкил - низшего алкила с 3-6 кольцевыми атомами углерода:

15. Соединение по п. 13 формулы II

(II)



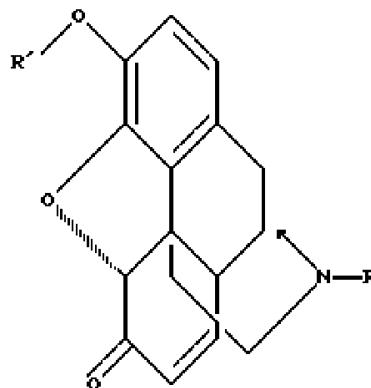
где R' выбирают из группы, состоящей из алкила с 1-7 атомами углерода и замещенного и незамещенного бензила формулы



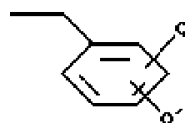
где Q и Q' раздельно выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, трифторметила, нитро, диалкиламина, циана; R'' - алкил с 1-4 атомами углерода.

16. Соединение по п. 13 формулы III

(III)



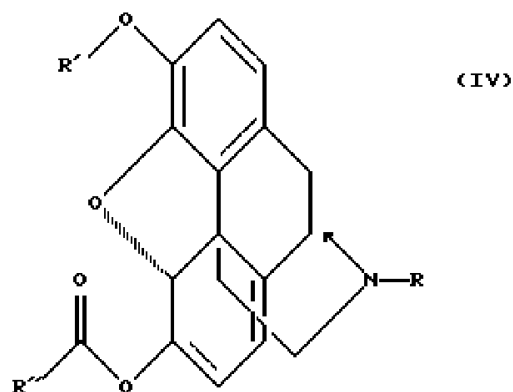
где R выбирают из группы, состоящей из алкила с 1-7 атомами углерода, циклоалкил - низшего алкила с 3-6 кольцевыми атомами углерода и замещенного и незамещенного бензила формулы



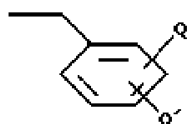
где Q и Q' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, трифторметила, нитро, диалкиламина и циана,

R' выбирают из группы, состоящей из R''C(O)-, где R'' - алкил с 1-4 атомами углерода и, при условиях, что (1) оба R и R' не могут быть одновременно метилом; (2) когда R - метил, то R'' не может быть бензилом, (3) когда R' - метил, то R не может быть циклопропилметилом.

17. Соединение по п. 13 формулы IV



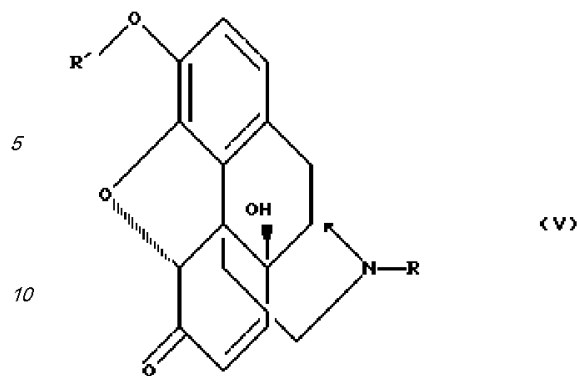
где R выбирают из группы, состоящей из алкила с 1-7 атомами углерода, циклоалкил - низшего алкила с 3-6 кольцевыми атомами углерода и замещенного и незамещенного бензила формулы



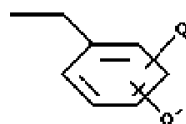
где Q и Q' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, трифторметила, нитро, диалкиламина и циана;

R' выбирают из группы, состоящей из R и R''C(O)-, где R'' - алкил с 1-4 атомами углерода, при условии, что R, R' и R'' не могут быть все одновременно низшим алкилом.

18. Соединение по п. 13 формулы V



где R выбирают из группы, состоящей из замещенного и незамещенного бензила формулы



где Q и Q' независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, низшего алкила, трифторметила, нитро, диалкиламина, циана и циклоалкилнизшего алкила с 3-6 кольцевыми атомами углерода; и R' - замещенный и незамещенный бензил, как определено выше.

19. Соединение по п. 17 формулы, которое является 3-ацетилморфином.

20. Соединение по п. 18 формулы, которое является 3-ацетилморфин диенол ацетатом.

21. Соединение по п. 18 формулы, которое является 3-бензилморфин диенол ацетатом.

22. Соединение по п. 15 формулы, которое является 3,17-добензилнорморфином.

23. Соединение по п. 17 формулы, которое является 3,17-добензилнорморфином.

24. Соединение по п. 18 формулы, которое является 3,17-добензилнорморфин диенол ацетатом.

45

50

55

60

А. Синтезирование оксикодона из кодеина посредством кодеинон диенол ацетата и кодеинона.

Пример 1

Приготовление кодеинона (1-2).

К раствору диметилсульфоксида (16,53г, 0.21 моль) в CH_2Cl_2 (80 мл) при температуре -78°C был добавлен по-капельно раствор хлористого оксалила (13.01г., 0.10 моль) в CH_2Cl_2 (50 мл) в течение 40 минут. После перемешивания в течение 10 минут к указанному раствору был добавлен в течение 50 минут раствор кодеина (20.33г, 0.068 моль) в CH_2Cl_2 (100мл) при поддержании реакционной смеси при температуре -78°C . После перемешивания в течение 2 часов при температуре -78°C был добавлен Et_3N (50мл) с последующим добавлением CH_2Cl_2 (100 мл). Указанная реакционная смесь была подогрета до комнатной температуры, промыта водой (6x150мл), высушена безводным Na_2SO_4 и выпарена досуха под вакуумом с получением кодеинона (25.57г.). IR (KBr)(ν, cm^{-1}): 1668(s, sharp, $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$); NMR(δ_{H})(CDCl_3): 6.67(1,d,J,8.2,2-H), 6.62(1,d,J,10.2,8-H), 6.59(1,d,J,8.2,1-H), 6.07(1,dd,J,10.2 и 2.9,7-H), 4.68(1,s,5-H), 3.85(3,s, OCH_3), 3.45-3.35(1,m,9-H), 3.25-3.17(1,m,14-H), 3.10(1,d,J,18.5,10- H_β), 2.61(1,dm,J,11.9,16- H_ϵ), 2.45(3,s, NCH_3), 2.30(1,dd,J,18.5 и 5.5,10- H_α), 2.30(1,td,J,11.9 и 3.7,16- H_α), 2.06(1,td,J, 12.0 и 4.8,15- H_α), 1.85(1,dm,J,12.5,15- H_ϵ).

ПРИМЕР 2.

Приготовление кодеинон диенол ацетата (1-3).

Смесь кодеинона (5.98г., 0.02 моль), натриевого ацетата (1.77г, 0.02 моль) и уксусного ангидрида (35.76г, 0.35 моль) в толуоле (6мл) была разогрета до температуры $90^\circ\sim 105^\circ\text{C}$ в течение 5 часов, охлаждена, разбавлена CH_2Cl_2 (300 мл) и подщелачена NaHCO_3 (66 г. в 300 мл. ледяной воды). Указанная органическая часть была выделена, промыта водой (4 x150 мл.), высушена безводным Na_2SO_4 и выпарена досуха под вакуумом с получением масла (9,4 г.), которое было хроматографировано на силикагеле с 5% CH_3OH в CH_2Cl_2 с получением кодеинон диенол ацетата в виде коричневых иголок (5.62 г, 83% выхода), IR(KBr)(ν, cm^{-1}): 1745(s,sharp, $\text{C}=\text{C}-\text{OAc}$); NMR(δ_{H})(CDCl_3): 6.67(1,d,J,8.1,2-H), 6.59(1,d, J, 8.2, 1-H), 5.79(1,dd,J,6.3 и 1.0,7-H), 5.57(1,d,J,6.3, 8-H), 5.48(1,s,5-H), 3.85(3,s, OSH_3), 3.66(1,d, J,7.0, 9-H), 3.35(1,d,J,18.2,10- H_β), 2.90(1,td, J,12.8 и 3.7, 16- H_α), 2.74(1, dd, J, 18.4 и 7.4, 10- H_α), 2.65(1,dm, J,13.2, 16- H_ϵ), 2.48(3,s, NCH_3), 2.31(1,td,J, 12.7 и 5.2, 15- H_α), 2.20(3,s, OAc), и 1.75(1, dm, J, 12.7, 15- H_ϵ).

ПРИМЕР 3

Приготовление 14- гидроксикодеонона (1-4) из кодеонон диенол ацетата (1-3) посредством H_2O_2

Раствор кодеонон диенол ацетата (1.12г., 3.3 ммоль), муравьиной кислоты (90 % водный раствор, 0.80 г, 15.6 ммоль), перекиси водорода (31% водный раствор, 0.90г, 8.2 ммоль) и воды (1.60г) перемешивался при температуре $40^0 - 42^0$ С в течение 4, 5 часов, охлаждался до комнатной температуры, подщелачивался концентрированной NH_4OH и экстрагировался с CH_2Cl_2 (50 мл.). Полученный экстракт был промыт водой (20 мл.), высушен безводным Na_2SO_4 и выпарен до суха под вакуумом с получением 14-гидроксикодеонона (0.80г., выход 78%). Значение R_1 в TLC, спектр IR и спектр NMR полученного продукта сравнимы с соответственными показателями подлинного образца.

ПРИМЕР 4

Приготовление 14-гидроксикодеонона (1-4) из кодеонон диенол ацетата (1-3) посредством МСРВА

Раствор кодеонон диенол ацетата (1.16г, 3.4 ммоль) , щавелевой кислоты (0.70г,7.4 ммоль) и 3-хлорпероксибензойной кислоты (57-86%, 0.83г) в ледяной уксусной кислоте(10.02г) был перемешан при комнатной температуре в течение 6 часов, подщелачивался концентрированной NH_4OH и экстрагировался CH_2Cl_2 (50 мл). Полученный экстракт был промыт водой (10мл), высушен безводным Na_2SO_4 и выпарен до суха под вакуумом с получением неочищенного продукта(1.29г.) который был хроматографирован на силикагеле с получением чистого 14-гидроксикодеонона (0.76г, выход 72%). IR (KBr)(v,cm⁻¹): 3300(m,b,-OH), 1670 (s, sharp, C=C-C=O), NMR (δ_H)(CDCl₃):6.69 (1,d,J,8.2, 2-H), 6.60(1,d,J,8.2,1-H), 6.60(1,d,J,10.1,8-H), 6.17(1,dd,J,10.1 и 0.3,7-H), 4.69(1,s,5-H), 3.85(3,s,OCH₃), 3.23(1,d,J,18.6, 10-H_B), 3.03 (1,d,J,6.0,9-H), 2.63-2.16(1,m,15-H_A), 2.63-2.16(2,m,16-H_A и 16-H_E),2.6-2.4(1,b,-OH), 2.50 (1,dd,J,18.5 и 4.9, 10-H_α), 2.45 (3,s NCH₃), 1.68 (1.dm, J,12.7,15-H_E). Значение R_1 в TLC, спектр IR и спектр NMR сравнимы с соответственными показателями подлинного образца.

ПРИМЕР 5

Приготовление 14-гидроксикодеонона (1-4) из кодеонона (1-2) посредством H_2O_2

Раствор кодеонона (0.503 г, 1.7 ммоль), муравьиной кислоты (0.7 мл) и H_2O_2 (1.0 мл.) в воде (1.4 мл.) был перемешан при температуре 50 -55⁰С в течение 7 часов. Полученная смесь была охлаждена, подщелачена NH_4OH и экстрагирована $CHCl_3$ (3x15 мл). Полученный экстракт был промыт водой, высушен безводным Na_2SO_4 и выпарен досуха под вакуумом с получением твердого осадка (0.17 г.), который сравним с 14-гидроксикодеононом по своим спектру IR, спектру NMR и значению R_1 в TLC сравнимы с соответственными показателями подлинного образца.

ПРИМЕР 6

Приготовление оксикодонона (1-5) из кодеонона диенола ацетата (1-3)

Раствор кодеонона диенола ацетата (0.50 г, 1,48 ммоль), муравьиной кислоты (0.7 мл), перекиси водорода (0.43 г, 30%, 3.79 ммоль) и воды (1.4 мл) был нагрет до температуры 43-44⁰С в течение 6 часов и охлажден до комнатной температуры в течение ночи. К указанному раствору был добавлен 5% Pd/C (80 мг) и затем он был гидрогенизован при комнатной температуре в 28 фунтах на квадратный дюйм водорода – газа в течение 18 часов. Указанная реакционная смесь была отфильтрована. Полученный фильтрат был подщелачен NH_4OH и экстрагирован метилен хлоридом. Экстракт был промыт водой, высушен безводным сульфатом натрия и выпарен под вакуумом до сухости с получением оксикодонона (0,40г, выход 85%). Значение R_1 в TLC и IR спектр полученного продукта были сравнимы с соответственными показателями подлинного образца.

В. Синтезирование оксиморфона из морфина через 3- ацетилморфинон

ПРИМЕР 7

Приготовление 3-ацетилморфина (2-1)

Смесь морфина (23.63 г, 83 ммоль), $NaHCO_3$ (28.2 г, 336 ммоль), As_2O (8.69г, 85 ммоль) в толуоле (500 мл) и CH_3CN (900 мл) была нагрета с обратным холодильником в течение 21 часа. Полученная реакционная смесь была выпарена до сухости под вакуумом. К указанному осадку была добавлена вода (80 мл) с последующим экстрагированием хлороформом (500 мл). Полученные экстракты были высушены, соединены

и выпарены досуха под вакуумом с получением осадка, который был хроматографирован на силикагеле (колонка : d= 6 см., l=8см с заполнением 141г. силикагеля; растворительная система : 5-10% MeOH в CH₂Cl₂) с выходом 3-ацетилморфина (27г, выход 100%). IR (KBr)(ν , cm⁻¹): 3500(m, sharp, -OH), 1750(s, sharp, AcO); NMR(δ_H)(CDCl₃): 6.73 (1, d, J, 8.1, 2-H), 6.57(1,d, J, 8.1, 1-H), 5.74 (1, dm, J, 10.1, 7-H), 5.25(1, dm, J, 9.9, 8-H), 4.91(1,d, J, 6.9, 5-H), 4.25-4.10 (1,m, 6-H), 3.50 –3.35 (1, m, 9-H), 3.05(1, d, J, 19.1, 10-H_B), 2.8-2.7 (1,m, 14-H), 2.85-2.60 (1,m, 16-H_e), 2.50-2.25 (1,m, 16-H_a), 2.45(3,s, NCH₃), 2.5-2.2(1,m, 10-H_α), 2.28 (3,s, AcO), 2.06(1,td, J, 12.1 и 5.0, 15-H_a), 2.0 –1.85 (1,m, 15- H_e).

ПРИМЕР 8

Приготовление 3-ацетилморфина (2-2).

К раствору DMSO (14.42г, 158 ммоль) в CH₂Cl₂ при температуре –78⁰С был добавлен хлористый оксалил (11.68 г. 92 ммоль) в CH₂Cl₂(50 мл) в течение 18 минут.

Указанный раствор был перемешан в течение 15 минут. Затем в течение одного часа прикапывался раствор 3-ацетилморфина (20.02г, 61 ммоль) в CH₂Cl₂ (100мл).

Полученная в результате смесь была перемешана при температуре – 78⁰С в течение 2 часов. Затем был добавлен Et₃N (50 мл.). Указанная реакционная смесь была нагрета до комнатной температуры, промыта водой (4х100 мл), высушена безводным Na₂SO₄ и выпарена до суха под вакуумом с получением темного осадка (25.8г.), который был хроматографирован на силикагеле (колонка : d=5 см, l=10см; растворитель:

5% MeOH в CHCl₃) с получением 3-ацетилморфина (14.5г, выход 73%). IR (KBr)(ν cm⁻¹): 1760(s, sharp, AcO), 1670 (s, sharp, C=C-C=O); NMR (δ_H)(CDCl₃): 6.81 (1, d, J, 8.1, 2-H), 6.65 (1,d, J, 8.2, 1-H), 6.62 (d,J, 10.2, 8-H), 6.08 (1,dd, J, 10.3 и 2.8, 7-H), 4.73 (1,s, 5-H), 3.53-3.40(1,m, 9-H), 3.25-3.20 (1,m, 14-H), 3.14 (1,d, J, 18.9, 10-H_B), 2.63 (1,dm, J, 12.1, 16-H_e), 2.46(3,s, NCH₃), 2.5-2.2 (1, m, 10- H_α), 2.5- 2.2 (1,m, 16 –H_a), 2.27 (3,s AcO), 2.09 (1, td, J, 12.9 и 4.8, 15-H_a), 1.95-1.80(1, m, 15-H_e).

ПРИМЕР 9

Приготовление 3-ацетилморфинон диенол ацетата (2-3)

Раствор 3-ацетилморфина (3.25 г, 10 ммоль) и уксусного ангидрида (29.1г) был перемешан при температуре 99⁰С в течение 15 часов. Полученная в результате смесь была подщелачена водным бикарбонатом натрия и экстрагирована CH₂Cl₂.

Полученный экстракт был промыт водой, высушен безводным сульфатом натрия и выпарен под вакуумом досуха.

Полученный осадок (3.95 г.) был хроматографирован на силикагеле с получением 3-ацетилморфинон диенол ацетата (1.5г, выход 41%). IR (KBr)(ν , cm^{-1}): 2900 (m, sharp), 1750(s, sharp, AcO); NMR (δ_{H})(CDCl_3): 6.78(1,d, J, 8.1, 2-H), 6.62(1,d, J, 8.1, 1-H), 5.78 (1, dd, J,6.3 и 0.9, 7-H), 5.55(1,d, J, 6.3, 8-H), 5.50(1, s, 5-H),3.63 (1,d, J,6.9, 9-H), 3.34(1,d, J, 18.3, 10- H_{B}), 2.85 (1,td , J, 12.8 и 3.6, 16- H_{A}), 2.72 (1,dd,J,18.5 и 6.5, 10 - H_{A}), 2.63 (1,dm, J, 12.3, 16- H_{C}), 2.46 (3,s, NCH_3), 2.28(3, s,3-AcO), 2.19(3, s, 6-AcO), 2.25 –2.10 (1, m, 15- H_{A}), 1.76 (1, dm, J, 12.7, 15- H_{C}); MS(EI), $m/e(\%)$: 367 (M^+ ,52), 325(89,[$\text{M}-\text{CH}_2\text{CO}$] $^+$), 283(68,[$\text{M}-2\text{CH}_2\text{CO}$] $^+$), 43(100,[CH_3CO] $^+$).

ПРИМЕР 10

Приготовление 3- ацетилморфинон диенол ацетата (2 – 3)

Смесь 3- ацетилморфинона (6.05г, 18.66 ммоль), NaHCO_3 (2.12г, 26 ммоль) и Ac_2O (40.3г, 395 ммоль) в толуоле (110 мл) была нагрета до температуры 75°C в течение 29 часов. Указанная охлажденная реакционная смесь была хроматографирована на силикагеле (колонка: $d=5\text{cm}$, заполнена 100г. сухого силикагеля; растворители: 700мл CH_2Cl_2 и затем 5% MeOH в CH_2Cl_2) с получением 3- ацетилморфинон диенол ацетата (6.71 г, выход 99%). Значение R_f в TLC, IR спектр и спектр NMR полученного продукта сравнимы с соответственными показателями подлинного образца.

ПРИМЕР 11

Приготовление 3- ацетил – 14 гидроксиморфинона (2-4) из 3- ацетилморфинон диенол ацетата (3-3) посредством МСРВА

Раствор 3- ацетилморфинон диенол ацетата (1.42г, 3.88 ммоль), щавелевой кислоты (0.71г, 7.89 ммоль), мета-хлорпербензойной кислоты (0.63 г, чистоты 57-86%) в AcOH был перемешан при комнатной температуре в течение всей ночи, затем был подщелачен концентрированным NH_4OH , экстрагирован CH_2Cl_2 (3 x 70 мл.). Полученные экстракты были высушены, объединены и выпарены досуха

вакуумом с получением твердого осадка, который был

хроматографирован на силикагеле (колонка : $d = 2\text{cm}$,заполнена

28 г. силикагеля, элюирующий растворитель : 5% MeOH в CH₂Cl₂) с получением 3-ацетил-14-гидроксиморфина (1.12 г, выход 85%). Значение R₁ в TLC и спектр IR полученного продукта были сравнимы с соответственными показателями подлинного образца.

ПРИМЕР 12

Приготовление 3-ацетил-14-гидроксиморфина (2-4) из 3-ацетилморфин диенол ацетата (2-3) посредством H₂O₂

Раствор 3-ацетилморфин диенол ацетата (1.5 г, 4.1 ммоль), муравьиной кислоты (10мл), воды (0.5 мл) и перекиси водорода (0.55 мл, 30%, 4.8 ммоль) был перемешан при температуре 40- 47 °С в течение 5.5 часов. Указанный реакционный раствор был подщелачен карбонатом натрия (12 г, 115 ммоль) и экстрагирован CH₂Cl₂ (3 x 40 мл). Объединенный экстракт был высушен безводным сульфатом натрия и выпарен в вакууме досуха.

Полученный осадок (1.06г) был хроматографирован на силикагеле с получением 3-ацетил-14-гидроксиморфина (0.75 г, выход 57%). IR (KBr) (ν, cm⁻¹): 3300(m, b, -OH), 2900(m, sharp,), 1757(s, sharp, 3 – AcO), 1670(s, sharp, C=C-C=); NMR (δ_H) (CDCl₃): 6.82 (1, d, J, 8.2, 2-H), 6.67(1, dd, J, 8.2 и 0.9, 1-H), 6.61(1, dd, J, 10.0 и 0.7, 8-H), 6.18(1, dd, J, 10.0 и 0.3, 7-H), 5.22 – 3.82(1, b, -OH), 4.73(1, s, 5-H), 3.26(1, d, J, 18.9, 10-H_β), 3.05(1, d, J, 6.0, 9-H), 2.66-2.20(2, m, 16-H_α и 16 -H_ε), 2.66-2.20 (1, m, 15-H_α), 2.56(1, dd, J, 19.7 и 6.0, 10-H_α), 2.45(3, s, NCH₃), 2.26 (3, s, - AcO), 1.72(1, dm, J, 13.1, 15-H_ε); MS (EI), m/e (%): 341(M⁺, 54), 299(67, [M-CH₂ CO]⁺), 70(100, [CH₂=CH-CH=CH-OH]⁺).

ПРИМЕР 13

Приготовление 3-ацетилоксиморфона (2-5)

Смесь 3-ацетил-14-гидроксиморфина (0.34 г, 1 ммоль) и Pd-C (5%, 0.8г.) в этаноле (50мл) была гидрогенизована в гидрогенизаторе Парра газом водорода (28) при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученная в результате реакционная смесь была отфильтрована через целит.

Фильтрат был выпарен в вакууме с получением 3-ацетилоксиморфона

(0.28г, выход 82%). IR (KBr)(ν, cm⁻¹): 3400(s, b, -OH), 2900(m, sharp), 1760(s, sharp, AcO),

1720(s, sharp, C=O); NMR(δ_H) (CDCl₃): 6.86 (1,d,J,8.2,2-H), 6.68 (1,d,J,8.2, 1-H), 5.29 (1,s,b, -OH), 4.67 (1, s, 5-H), 3.19 (1,d, J,18.9, 10- H_β), 3.01(1,dd,J,14.6 и 5.3, 7- H_α), 2.92(1,d,J, 5.5, 9-H), 2.59 (1,dd,J,18.9и 6.0, 10-H_α), 2.42(3,s,NCH₃),2.60- 2.15(1, m, 7-H_ε), 2.60-2.15(1,m,15-H_α), 2.60 – 2.15 (2,m, 16-H_α и 16- H_ε), 2.30(3,s,AcO), 1.88(1,ddd,J,13.3, 5.2 и 3.0, 8-H_ε),1.62(1,td,J,13.8 и 3.6, 8-H_α),1.57(1,dm,J,13.4,15-H_ε); MS(EI), m/e (%): 343(M⁺, 1.6), 301 (100,[M-CH₂CO]⁺), 70(57,[CH₂=CH-CH=CH-OH]⁺).

ПРИМЕР 14

Приготовление оксиморфона из 3-ацетилоксиморфона (2-6)

Раствор 3- ацетилоксиморфона (0.18, 0.52 ммоль) и карбоната натрия (0.13г,1.2 ммоль) в метаноле (5мл.) и воды (0.7 мл) был перемешан при комнатной температуре в течение 6 часов . Полученная реакционная смесь была выпарена под вакуумом для удаления метанола с последующим добавлением воды (20 мл) и экстрагированием хлороформом (4x20 мл.). Объединенный экстракт был высушен безводным сульфатом натрия и выпарен под вакуумом досуха с получением оксиморфона (0.127г. выход 85%).IR(KBr)(ν , cm⁻¹): 3340(m,b, -OH), 2900(m,sharp),1715(s, sharp, C=O);NMR (δ_H)(CDCl₃): 6.71(1,d,J,8.2, 2-H), 6.59 (1, d, J, 8.2, 1-H), 5.55-4.10(2,b, -OH), 4.67 (1,s, 5-H), 3.14(1,d,J,18.8, 10 -H_β), 3.04 (1, td, J,14.4 и5.3,7-H_α), 2.86(1,d, J, 5.8, 9-H), 2.60 – 2.15(1, m, 7-H_ε), 2.60-2.15 (2,m,16-H_α и 16-H_ε), 2/52(1,dd, J, 18.2 и 5.8, 10-H_α), 2.50- 2.15 (1, m, 15-H_α),2.40 (3,s, NCH₃), 1.87 (1,ddd, J, 13.4, 5.1 и 2.8, 8 -H_ε), 1.62(1,td, J, 13.9и 3.5, 8-H_α),1.58 (1,dm, J, 13.4, 15- H_ε).

С. Синтезирование оксиморфона из морфина через 3- бензилморфинон

ПРИМЕР 15

Приготовление 3- бензилморфина (3-1)

Раствор морфина (14,27г. 50 ммоль), NaOH (2.04г, 51.0 ммоль)и бензилбромид (8.47 г, 49.5 ммоль) в MeOH(150 мл.) и воды (50 мл) был перемешан при комнатной температуре в течение 3.5 часов, выпарен до суха под вакуумом для удаления MeOH. Полученный осадок был экстрагирован CH₂Cl₂ (120 мл) . Экстракт был высушен безводным Na₂SO₄ и выпарен в вакууме досуха с получением грубого осадка, который был хроматографирован на силикагеле

(колонка: d=6.5см, l=10.5 см; элюирующий растворитель: 15% MeOH в CH₂Cl₂) с получением 3-бензилморфина (13.1г, выход 70%). Значение R₁ в TLC и спектр IR полученного продукта были сравнимы с соответственными показателями подлинного образца.

ПРИМЕР 16

Приготовление 3-бензилморфина (3-2) посредством окисления Сверна.

К раствору диметил сульфоксида (3.75 г, 48 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл) при температуре – 78⁰С был добавлен в течение 20 минут раствор хлористого оксалила (3.8г, 30 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл). Полученный раствор перемешивался в течение еще 20 минут. К этому раствору при температуре – 78⁰С в течение 45 минут был добавлен раствор 3-бензилморфина (6.0 г, 16 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл). Затем реакционная смесь при температуре – 78⁰С в течение 3 часов была перемешана с последующим добавлением к ней триэтиламина (17 мл), подогревом до комнатной температуры, промыванием водой (8x100 мл), сушкой безводным сульфатом натрия и выпариванием под вакуумом досуха с получением 3-бензилморфина (выход около 65%). Значение R₁ в TLC и спектр IR полученного продукта были сравнимы с соответственными показателями подлинного образца.

ПРИМЕР 17

Приготовление 3-бензилморфинон диенол ацетата (3-3)

Смесь 3-бензилморфина (6.0г, 16.1 ммоль), уксусного ангидрида (47.5г, 466 ммоль), натриевого ацетата (2.65г), карбоната натрия (5.2г) и DMAP (около 0.3 г.) была нагрета до температуры 95⁰С в течение 17 часов, подщелачена раствором водного бикарбоната натрия до pH 9.0 и экстрагирована CH₂Cl₂. Полученный экстракт был промыт водой, высушен безводным сульфатом натрия, выпарен под вакуумом для удаления растворителя с получением грубого продукта (9 г), который был хроматографирован для получения 3-бензилморфинон диенол ацетата (2.6г, выход 39%). IR (KBr)(v, cm⁻¹): 2900 (m, sharp), 1750 (s, sharp, C=C-C=C-OAc); NMR (δ_H)(CDCl₃): 7.53-7.15 (5, m, -C₆H₅), 6.69 (1, d, J, 8.2, 2-H), 6.53 (1, d, J, 8.2, 1-H), 5.79 (1, dd, J, 6.2 и 0.9, 7-H), 5.58 (1, d, J, 6.4, 8-H), 5.49 (1, s, 5-H), 5.14 (2, s, OCH₂ Ph), 3.70 (1, d, J, 7.0, 9-H), 3.33 (1, d, J, 18.1, 10-H_β), 2.93 (1, td, J, 12.9 и 3.7, 16-H_α), 2.76 (1, dd, J, 18.5 и 6.7, 10-H_α), 2.68 (1, dm, J,

13.5, 16-Н_e), 2.49(3,s, NCH₃), 2.32(1, td, J, 12.8 и 5.1, 15-Н_a), 2.18 (3,s, AcO), 1.74 (1, dm, J, 12.8, 15-Н_e); MS(EI), m/e(%): 415(M⁺, 15), 324(40, [M-CH₂Ph]⁺), 282 (48[M-CH₂Ph-CH₂ CO]⁺), 91(100,[CH₂Ph]⁺).

ПРИМЕР 18

Приготовление 3-бензил- 14 гидроксиморфина (3-4) из бензилморфинон диенол ацетата (3-3) посредством МСРВА в НОАс

Раствор 3-бензилморфинон диенол ацетата (2.6 г, 6.26 ммоль), щавелевой кислоты (1.15 г, 12.8 ммоль) и 3- хлорпербензойной кислоты (1. 85г, 57-86 %) в ледяной уксусной кислоте (20 мл) был перемешан при комнатной температуре в течение 15. 5 часов, подщелачен раствором водного бикарбоната натрия до pH 9, экстрагирован CH₂Cl₂. Полученный экстракт был промыт водой, высушен безводным сульфатом натрия, и выпарен под вакуумом досуха с получением грубого продукта (2.3 г), который был хроматографирован на силикагеле с получением 3-бензил-14-гидроксиморфина (1.43г, выход 59%). IR (KBr) (ν, cm⁻¹): 3280 (m, b, OH), 2900 (m, sharp), 1670(s, sharp, C=C-C=O); NMR (δ_H)(CDCl₃): 7.44-7.20 (5,m -C₆H₅), 6.71(1,d, J, 8.1, 2-H), 6.59 (1, d, J, 10.1, 8-H), 6.55(1,d, J, 8.2, 1-H), 6.16(1, dd, J, 10.1 и 0.5, 7-H), 5.16 (2, s, OCH₂Ph), 4.71(1,s, 5-H), 3.20(1, d, J, 18.6, 10-Н_β), 3.02 (1, d, J, 6.0, 9-H), 2.70-2.40 (1, b, -OH), 2.60-2.35 (2, m, 16-Н_a и 16-Н_e), 2.53(1, dd, J, 19.4 и 6.0, 10- Н_α), 2.5-2.2 (1,m, 15-Н_α), 2.43 (3, s, NCH₃); 1.67(1, dm, J, 12.7, 15-Н_e).

ПРИМЕР 19

Приготовление 3- бензил –14гидроксиморфина (3-4) из 3- бензилморфинон диенол ацетата (3-3) посредством H₂O₂ в муравьиной кислоте и воде

Раствор 3- бензилморфинон диенол ацетата (1.4г, 3. 37 ммоль), муравьиной кислоты (10 мл, 90%) и перекиси водорода (0.48 мл, 30% , 4.2 ммоль) был перемешан при температуре 38- 47⁰С в течение 4 часов. Подщелачен карбонатом натрия до pH 8, экстрагирован CH₂Cl₂. Полученный экстракт был промыт раствором водного бикарбоната натрия, высушен безводным сульфатом натрия и выпарен под вакуумом досуха. Осадок (1.0 г) был хроматографирован на силикагеле с получением 3- бензил- 14- гидроксиморфина (0.7 г, выход 54%).

Значение R_f в TLC и спектр IR полученного продукта были сравнимы с

соответственными показателями подлинного образца.

ПРИМЕР 20

Приготовление оксиморфона (3-5) из 3-бензил-14-гидроксиморфина (3-4)

Смесь 3-бензил-14-гидроксиморфина (0.9 г, 2.31 ммоль) и 5% Pd-C (0.65 г.) в этаноле (50 мл) была гидрогенизована в гидрогенезаторе Парра газообразным водородом (30 psi) при комнатной температуре в течение 4 часов и отфильтрована через целит. Полученный фильтрат был выпарен под вакуумом с получением оксиморфона (0.65 г, выход 94%). IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 3200(s,b, -OH), 2920 (m, sharp), 1720 (s, sharp, C=O); NMR (δ_{H}) (CDCl_3): 6.72 (1,d, J, 8.1, 2-H), 6.85 (1, d, J, 8.2, 1-H), 5.38 (2, b, -OH), 4.70 (1, s, 5-H), 3.15 (1, d, J, 18.6, 10- H_{B}), 3.04 (1, td, J, 14.5 и 5.3, 7- H_{A}), 2.88 (1, d, J, 5.8, 9-H), 2.54 (1, dd, J, 19.6 и 5.7, 10- H_{A}), 2.55-2.15 (2,m, 16- H_{A} и 16- H_{E}), 2.45-2.15 (2, m, 15- H_{A} и 7- H_{E}), 2.41 (3, s, NCH_3), 1.88 (1, ddd, J, 13.3, 5.2 и 3.0, 8- H_{E}), 1.67 (1,td, J, 14.4 и 3.5, 8- H_{A}), 1.73-1.50(1,m, 15- H_{E}).

D. Синтезирование нороксиморфона из морфина посредством

3,17-дibenзилнорморфина

ПРИМЕР 21

Приготовление 3-бензилморфина (4-1) (см. также 3-1)

К суспензии морфина (10.0г, 35.1 ммоль) в THF (200мл) были добавлены бромид бензила (5.5мл, 98%, 45.3 ммоль) и гидроокись натрия (1.48г., 37.0 ммоль) при температуре 0° C. Указанная реакционная смесь в течение всей ночи перемешивалась. В течение указанного процесса температура реакции постепенно повышалась вплоть до комнатной температуры. Затем посредством вращающегося выпарного аппарата из реакционной смеси был удален THF. Полученный осадок был растворен в CH_2Cl_2 (150 мл) и воде (50 мл). Был выделен органический слой. Водный слой был экстрагирован CH_2Cl_2 (3x50 мл). Объединенный органический слой был высушен безводным сульфатом натрия, выпарен под вакуумом с получением грубого продукта (13г), который был растворен в CH_2Cl_2 и загружен на силикагельную колонку (3x30 см). Указанная колонка была вначале элюирована 3% метанолом в CH_2Cl_2 и затем 5% метанолом в CH_2Cl_2 . Затем чистые фракции были объединены с получением 3-бензилморфина (7.9г, выход 60%). IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 3540 (m, sharp, -OH), 3020 (m, sharp), 2900 (s, sharp), 1600 (m, sharp); NMR (δ_{H}) (CDCl_3): 7.50-7.20

(5, m, -C₆H₅), 6.70 (1, d, J, 8.1, 2-H), 6.51 (1, dd, J, 8.1 и 0.9, 1-H), 5.65 (1, dm, J, 9.9, 7-H), 5.26 (1, dt, J, 9.9 и 2.5, 8-H), 5.12 (2, AB, OCH₂Ph), 4.85 (1, dd, J, 6.6 и 1.2, 5-H), 4.22-4.05 (1, m, 6-H), 3.32 (1, dd, J, 6.2 и 3.3, 9-H), 3.02 (1, d, J, 18.6, 10-H_β), 2.75-2.65 (1, m, 14-H), 2.75-2.65 (1, b, -OH), 2.58 (1, dm, J, 12.0, 16-H_ε), 2.5-2.3 (1, m, 16-H_α), 2.42 (3, s, N-CH₃), 2.27 (1, dd, J, 18.6 и 6.6, 10-H_α), 2.05 (1, td, J, 12.1 и 5.3, 15-H_α), 1.85 (1, dm, J, 12.5, 15-H_ε).

ПРИМЕР 22

Приготовление 6-ацетил-3-бензилморфина (4-2)

К раствору 3-бензилморфина (12.7г, 33.9 ммоль) в CH₂Cl₂ (300 мл) были добавлены триэтиламин (10 мл, 99%, 71.2 ммоль), уксусный ангидрид (7.5 мл, 99%, 78.6 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0.3г). Реакционная смесь была нагрета обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждена в ледяном -H₂O растворе, затем перенесена на разделительную воронку и промыта холодным 10% водным раствором NaHCO₃ (3x100 мл). Затем был выделен органический слой с последующим высушиванием безводным Na₂SO₄. Удаление растворителя привело к получению 6-ацетил-3-бензилморфина (13.87г, выход 96%). IR (KBr) (ν, cm⁻¹): 2900 (m, sharp), 1727 (s, sharp, AcO); NMR (δ_H) (CDCl₃): 7.47-7.20 (5, m, -C₆H₅), 6.68 (1, d, J, 8.1, 2-H), 6.48 (1, d, J, 8.2, 1-H), 5.63 (1, dm, J, 10.1, 7-H), 5.43 (1, dt, J, 10.1 и 2.3, 8-H), 5.25-5.15 (1, m, 6-H), 5.14 (2, s, -OCH₂Ph), 5.10 (1, dd, J, 6.7 и 1.1, 5-H), 3.34 (1, dd, J, 6.0 и 3.3, 9-H), 3.01 (1, d, J, 18.6, 10-H_β), 2.79-2.70 (1, m, 14-H), 2.59 (1, dd, J, 12.1 и 3.4, 16-H_ε), 2.43 (3, s, N-CH₃), 2.37 (1, td, J, 11.8 и 3.6, 16-H_α), 2.27 (1, dd, J, 18.8 и 6.6, 10-H_α), 2.10 (3, s, AcO), 2.04 (1, td, J, 11.9 и 5.1, 15-H_α), 1.86 (1, dm, J, 12.5, 15-H_ε).

ПРИМЕР 23

Приготовление 3,17-дибензилнорморфина (4-4) из 6-ацетил-3-бензилморфина

К раствору 6-ацетил-3-бензилморфина (13.7г, 32.1 ммоль) и протонного губчатого вещества (1.2г) в 1,2-дихлорэтане (50 мл) был добавлен 1-хлорэтил хлорформиат (ACE-Cl, 4.5 мл, 41.7 ммоль) при температуре 0 °C. Реакционная смесь была разогрета обратным холодильником в течение 30 минут. Реакционная смесь была охлаждена до комнатной температуры с последующим добавлением метанола (30 мл) и концентрированного HCl (несколько капель),

и затем нагревалась с обратным холодильником в течение еще 30 минут. Выпал осадок. Затем были добавлены при комнатной температуре метанол (50 мл), Na_2CO_3 (10.2г, 96.2 ммоль) и бромид бензила (4.7 мл, 98%, 38.7 ммоль). Полученная реакционная смесь была перемешана при комнатной температуре в период «уик-енда» Растворители были удалены во вращающемся выпарном аппарате. Затем были добавлены уксуснокислый этил (100 мл) и вода (100 мл). Органический слой был выделен и промыт 10 % водным раствором NaHCO_3 (2x50 мл), затем высушен безводным Na_2SO_4 . Удаление растворителя дало грубый продукт (7.5г), который был растворен в CH_2Cl_2 и загружен в колонку (5x16см, упакованную силикагелем в CH_2Cl_2). Колонка была элюирована вначале CH_2Cl_2 и затем $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (50/50) с получением 3,17-дibenзилнорморфина (13.3г, выход 92% от 6-ацетил-3-бензилморфина). IR (KBr)(ν , cm^{-1}): 3440 (m, b, -OH), 3020 (m, sharp), 2900 (m, sharp), 1600 (m, sharp); NMR (δ_{H}) (CDCl_3): 7.50-7.20 (10, m, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 6.70 (1, d, J, 8.2, 2-H), 6.52 (1, d, J, 8.1, 1-H), 5.58 (1, dm, J, 9.9, 7-H), 5.21 (1, dm, J, 9.9, 8-H), 5.12 (2, AB, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.85 (1, dd, J, 6.4 и 1.2, 5-H), 4.25-4.05 (1, m, 6-H), 3.69 (2, AB, $\text{N}-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.37 (1, dd, J, 6.2 и 3.3, 9-H), 3.06 (1, d, J, 18.6, 10- H_{B}), 2.80-2.55 (1, b, -OH), 2.75-2.65 (1, m, 14-H), 2.61 (1, dd, J, 12.1 и 4.0, 16- H_{C}), 2.46 (1, td, J, 11.9 и 3.7, 16- H_{A}), 2.29 (1, dd, J, 18.6 и 6.4, 10- H_{A}), 2.04 (1, td, J, 11.7 и 5.3, 15- H_{A}), 1.86 (1, dm, J, 12.5, 15- H_{C}).

ПРИМЕР 24

Приготовление 3,17-дibenзилнорморфина (4-5)

К раствору DMSO (5.87г, 75.1 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) при температуре -78°C был добавлен в течение 20 минут раствор оксалила хлорида (4.7г, 37.6 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 ммоль). Смесь была перемешана в течение 10 минут, после чего к ней был добавлен в течение 40 минут раствор 3,17-дibenзилнорморфина (11.3г, 25.1 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл). Полученная смесь была перемешана при температуре -78°C в течение 2 часов с последующим добавлением Et_3N (13 мл). Затем смесь была подогрета до комнатной температуры, перемещена в разделительную воронку, промыта водой (10x100 мл), высушена безводным сульфатом натрия и выпарена под вакуумом досуха с получением 3,17-дibenзилнорморфина (11.0г, выход 98%). IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 3020 (m, sharp), 2900 (m, sharp), 1670 (s, sharp, $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$); NMR (δ_{H})

(CDCl₃): 7.51-7.16 (10, m, -C₆H₅), 6.71 (1, d, J, 8.2, 2-H), 6.56 (1, d, J, 8.2, 1-H), 6.56 (1, d, J, 10.5, 8-H), 6.05 (1, dd, J, 10.2 и 2.9, 7-H), 5.17 (2, s, OCH₂Ph), 4.70 (1, s, 5-H), 3.71 (2, AB, NCH₂Ph), 3.43 (1, dd, J, 5.2 и 3.1, 9-H), 3.23 (1, dd, J, 5.1 и 2.6, 14-H), 3.12 (1, d, J, 18.5, 10-H_β), 2.64 (1, dm, J, 11.8, 16-H_ε), 2.50-2.25 (1, m, 10-H_α), 2.35 (1, td, J, 11.9 и 3.7, 16-H_α), 2.05 (1, td, J, 12.0 и 4.9, 15-H_ω), 1.81 (1, dm, J, 12.1, 15-H_ε), MS (EI), m/e (%): 449 (M⁺ 5.5), 358 (21, [M-CH₂Ph]⁺), 91 (100, [CH₂Ph]⁺).

ПРИМЕР 25

Приготовление 3,17-добензилнорморфинон диенол ацетата (4-6)

К смеси 3,17-добензилнорморфинона (3.7г, 8.2 ммоль), CH₃CO₂Na (2.7г, 32,9 ммоль) и Na₂CO₃ (10.4г, 124 ммоль) был добавлен Ac₂O (26.3г, 25.8 ммоль). Смесь была перемешана при температуре 100 С в течение 14 часов, охлаждена, подщелачена до pH 8 холодным водным NaHCO₃ и экстрагирована CH₂Cl₂ (50мл). Полученный экстракт был промыт водой (2x100 мл), высушен безводным сульфатом натрия, выпарен под вакуумом с получением грубого продукта (4.6г), который был растворен в CH₂Cl₂ и загружен в колонку (2.4x37 см, 77г силикагеля, упакованного в CH₂Cl₂). Колонка была промыта CH₂Cl₂, а затем – градиентным раствором уксуснокислого этила в гексане с получением чистого 3,17-добензилнорморфинон уксуснокислого диенолацетата (1.7г, выход 42%). IR (KBr) (ν, cm⁻¹): 3020 (m, sharp), 2900 (m, sharp), 1750 (s, sharp, -C=C-C=C-OAc); NMR (δ_H) (CDCl₃): 7.50-7.20 (10, m, -C₆H₅), 6.68 (1, d, J, 8.2, 2-H), 6.53 (1, d, J, 8.2, 1-H), 5.77 (1, dd, J, 6.2 и 0.8, 7-H), 5.47 (1, d, J, 7.3, 8-H), 5.49 (1, s, 5-H), 5.14 (2, s, OCH₂Ph), 3.75 (2, s, NCH₂Ph), 3.64 (1, d, J, 7.0, 9-H), 3.32 (1, d, J, 18.0, 10-H_β), 2.95 (1, td, J, 13.0 и 3.5, 16-H_α), 2.75-2.60 (1, m, 16-H_ε), 2.74 (1, dd, J, 18.7 и 7.1, 10-H_α), 2.34 (1, td, J, 12.6 и 4.9, 15-H_ω), 2.17 (3, s, AcO), 1.70 (1, dm, J, 12.8, 15-H_ε); MS (EI), m/e (%): 491 (M⁺, 2.9), 400 (8, [M-CH₂Ph]⁺), 458 (10, [M-CH₂Ph-CH₂CO]⁺), 91 (100, [CH₂Ph]⁺).

ПРИМЕР 26

Приготовление 3,17-добензил-14-гидроксинорморфинона (4-7) из 3,17-добензилнорморфинон диенол-ацетата (4-6) посредством МСРВА в НОАс

К раствору 3,17-добензилнорморфинон диенол-ацетата (1.4г, 2.85 ммоль) в ледяной

уксусной кислоте (10 мл) были добавлены щавелевая кислота (0.5 г, 5,6 ммоль) и 3-хлорпербензойная кислота (МСПВА, 0.98 г, 57~86%). Реакционная смесь была перемешана при комнатной температуре в течение 5 часов, подщелачена до pH 8~9 с NH_4OH , экстрагирована CH_2Cl_2 (3 x 50 мл). Полученный объединенный органический экстракт был высушен безводным сульфатом натрия, выпарен под вакуумом досуха с получением 3,17-дibenзил-14-гидроксиноморфина (0.9 г, выход 68 %). Значение R_1 в TLC и спектр IR полученного продукта были сравнимы с соответственными показателями подлинного образца.

ПРИМЕР 27

Приготовление 3,17-дibenзил-14-гидроксиноморфина (4-7) из 3,17-дibenзилноморфина-диенол-ацетата (4-6) посредством МСПВА в 90% муравьиной кислоте

К раствору 3,17-дibenзилноморфина-диенол-ацетата (1.54 г, 3.13 ммоль) в муравьиной кислоте (20 мл, 90%) была добавлена 3-хлорпербензойная кислота (МСПВА, 1.02 г, 57-86%). Реакционная смесь была перемешана при комнатной температуре в течение 17 часов, подщелачена до pH 8 холодной водной Na_2CO_3 и экстрагирована CH_2Cl_2 . Полученный экстракт был высушен безводным Na_2SO_4 и выпарен под вакуумом досуха. Полученный осадок был хроматографирован на силикагеле с получением 3,17-дibenзил-14-гидроксиноморфина (0.86 г, выход 60%). Значение R_1 в TLC и спектр IR полученного продукта были сравнимы с соответственными показателями подлинного образца.

ПРИМЕР 28

Приготовление 3,17-дibenзил-14-гидроксиноморфина (4-7) из 3,17-дibenзилноморфина-диенол-ацетата (4-6) посредством H_2O_2 в муравьиной кислоте и воде.

Раствор 3,17-дibenзилноморфина-диенол-ацетата (1.7 г, 3.46 ммоль) и H_2O_2 (30%, 0.5 мл) в муравьиной кислоте (90%, 20 мл) был перемешан при температуре 37°C ~ 47°C в течение 4 часов, подщелачен до pH 8.0 посредством NaHCO_3 и раствора 5% NaHCO_3 , экстрагирован CH_2Cl_2 . Экстракт был промыт 5% NaHCO_3 , высушен безводным Na_2SO_4 и выпарен под вакуумом с получением грубого продукта, который был хроматографирован на силикагеле с получением чистого 3,17-дibenзил-14-гидроксиноморфина (0.74 г, выход 60%).

IR(KBr) (ν , cm^{-1}): 3340(s, b, -OH), 2900(m, sharp), 1675(s, sharp, -C=C-C=O); NMR (δ_{H})(CD

Cl₃): 7.48-7.15 (10, m, -C₆H₅), 6.73 (1, d, J, 8.2, 2-H), 6.58 (1, d, J, 8.8, 1-H), 6.53 (1, d, J, 10.1, 8-H), 6.14 (1, d, J, 10.1, 7-H), 5.3-4.8 (1, b, -OH), 5.16 (2, s, OCH₂Ph), 4.71 (1, s, 5-H), 3.70 (2, s, NCH₂Ph), 3.27 (1, d, J, 18.6, 10-H_β), 3.11 (1, d, J, 5.8, 9-H), 2.70-2.55 (1, m, 16-H_e), 2.57 (1, dd, J, 18.5 и 5.7, 10-H_α), 2.45-2.25 (2, m, 15-H_α и 16-H_α), 1.68 (1, dm, J, 11.6, 15-H_e); MS (EI), m/e (%): 465 (M⁺, 10), 374 (20, [M-CH₂Ph]⁺), 91 (100, [CH₂Ph]⁺).

ПРИМЕР 29

Приготовление 3,17-дибензил-14-гидроксиноморфина (4-7) из 3,17-дибензилноморфина (4-5)

Раствор 3,17-дибензилноморфина (0.875г, 2.22 ммоль), H₂O₂ (30%, 0.76 мл), муравьиной кислоты (90%, 0.7 мл) в воде (0.8 мл) и EtOAc (0.7 мл) был перемешан при температуре 41°C в течение 7 часов, подщелачен до pH 10 посредством Na₂CO₃ и экстрагирован CH₂Cl₂ (3x20 мл). Объединенный экстракт был промыт водой, высушен безводным Na₂SO₄ и выпарен под вакуумом с получением 3,17-дибензил-14-гидроксиноморфина (0.48г, выход 53%). Значение R_f в TLC и спектр IR полученного продукта были сравнимы с соответственными показателями подлинного образца.

ПРИМЕР 30

Приготовление нороксиморфонгидрохлорида (4-8) из 3,17-дибензил-14-гидроксиноморфина (4-7)

Смесь 3,17-дибензил-14-гидроксиноморфина (1.48г, 35.9 ммоль), 5% Pd-C (1.0г) и концентрированного HCl (0.5 мл) в этаноле (100мл) был гидрогенизован посредством гидрогенизатора Парра газообразным водородом (30 PSIG) при комнатной температуре в течение 47 часов с последующим фильтрованием через целит. Фильтрат был выпарен под вакуумом с получением нороксиморфона гидрохлорида (1.05г, выход 100%).

IR (KBr) (ν, cm⁻¹): 3300 (s, b, -OH, -NH), 2900 (m, sharp), 2430 (m, sharp, NH•HCl), 1710 (s, sharp, C=O); NMR (δ_H) (CDCl₃): 10.4-8.0 (2, b, ⁺NH₂ Cl), 9.40 (1, s, -OH), 6.69 (1, d, J, 8.1, 2-H), 6.61 (1, d, J, 8.1, 1-H), 6.50 (1, s, -OH), 4.93 (1, s, 5-H), 3.70 (1, d, J, 5.5, 9-H), 3.33 (1, d, J, 19.1, 10-H_β), 3.15-2.85 (1, m, 7-H_α), 3.15-2.85 (2, m, 16-H_α и 16-H_e), 2.75-2.24 (1, m, 10-H_α), 2.75-2.24 (1, m, 15-H_α), 2.10 (1, dm, J, 14.6, 7-H_e), 1.96 (1, dm, J, 11.8, 15-H_e), 1.64-1.20

(2, m, 8-Ha и 8-He).

Е. Синтезирование налтрексона из кодеина через

17-циклопропилметилноркодеином и 3- метилналтрексоном.

ПРИМЕР 31

Приготовление 6- ацетилкодеина (5-2)

Раствор кодеина (30 г, 100%, 2 ммоль), уксусного ангидрида (18.4 г, 180.2 ммоль) триэтиламина (18.25 г, 180.2 ммоль) и 4- диаметиламинопиридина (0.5г.) в сухом этил ацетате (620 мл.) был перемешан при комнатной температуре под азотом в течение 12 часов с последующим добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия до исчезновения уксусного ангидрида. Органическая часть была выделена, промыта водой (3x120 мл.) , высушена безводным сульфатом натрия и выпарена досуха под вакуумом с получением 6- ацетилкодеина в виде белого осадка (34.0 г, выход 99%). IR(KBr)(ν ,cm⁻¹): 1725(st, sharp, 3- AcO); NMR(δ _H) (CDCl₃): 6.66 (1,d, J,8.2, 2-H), 6.53(1,d, J, 8.2, 1-H), 5.63(1,ddd, J, 10.0, 2.4 и 1.0, 7-H), 5.42(1, dt, J,9.9 и 2.3, 8-H), 5.22- 5.51(1,m, 6-H), 5.06 (dd,J, 6.7 и 1.0 , 5-H), 3.85(3,s, 3-OCH₃), 3.39(1,dd, J, 6.0 и 3.3, 9-H), 3.03(1,d, J_{gem}, 18.6, 10-H_β), 2.78(1, dd, J, 5.2 и 2.6, 14-H), 2.63(1, dd,J, 11.9и 4.6, 16-Ha),2.45(3,s,N-CH₃), 2.40(1, td, J, 12.0и 3.8, 16-He), 2.33(1, dd, J, 18.5 и 6.0, 10-H_α), 2.15 (3,s, 6-OAc), 2.06(1, td, J, 12.0и 5.0, 15-Ha) и 1. 85(1, dm, J, 12.0, 15-He).

ПРИМЕР 32

Приготовление 6- ацетилноркодеина гидрохлорида (5-3a)

Раствор 6- ацетилкодеина (10.0 г, 29.3 ммоль), 1-хлорэтил хлороформната (5.51г.37.8 ммоль) и вещества в водородной форме (1.0 г.) в хлористом метиле (80мл.) был нагрет с обратным холодильником , в течение 80 минут. Реакционная смесь была выпарена под вакуумом досуха .

Полученный осадок был хроматографирован на силикагеле с этилацетатом

виде масла (12,13 г), который был растворен в метаноле с несколькими каплями концентрированной HCl. Раствор был нагрет с обратным холодильником в течение 1 часа и выпарен под вакуумом почти досуха. К полученному осадку был добавлен гексан, после чего осадок был профильтрован с получением 6-ацетилноркодеин-гидрохлорида (10.7 г., выход 100%). IR(KBr) (ν , cm^{-1}): 3540(NH), 1730(st, sharp, 6-AcO), 2.800- 2600(broad), и 2470(sharp)(NH• HCl); NMR(δ_{H})(DMSO - d_6): 9.69(2,s (broad), 17-N⁺H₂Cl⁻), 6.76(1,d, J,8.2, 2-H), 6.63(1,d, J,8.2, 1-H), 5.65(1, dd, J, 10.1 и 1.8, 7-H), 5.51(1,dt, J, 10.1 и 2.0, 8-H), 5.16 (1, dt, J, 6.7 и 2.0, 6-H), 5.09(1, dd, J, 6.7 и 0.8, 5-H), 4.20(1, dd, J, 5.8 и 3.2, 9-H), 3.77 (3,s, 3-OCH₃), 3.28 – 3.14 (1,m, 16-He), 3.23(1,d, J, 18.3, 10 - H_B), 3.07(1, m,)14-H), 2.88(1, dd, J, 19.2 и 6.3, 10 -H_A), 2.73(1, dd, J, 13.3 и 4.0, 16-Ha), 2.24(1,td, J, 13.4 и 4.6, 15-Ha), 2.07 (3,s,6-AcO) и 1.88 (1,dm, J, 13.4, 15-He).

ПРИМЕР 33

Приготовление норкодеин гидрохлорида (5-36)

Раствор 6- ацетил кодеина (100 г, 29.3 ммоль) , 1- хлорэтил хлороформиата (5.56 г. 38.1 ммоль) и вещества в водородной форме (1.0г.) в хлориде метилена (50 мл) был нагрет с обратным холодильником в течении 50 минут.

Реакционная смесь была выпарена под вакуумом до примерно 30 мл. Затем были добавлены метанол (25 мл) и концентрированная HCl (2мл). Полученный раствор был разогрет с обратным холодильником в течение 40 минут и выпарен под вакуумом почти досуха. К полученному осадку был добавлен гексан, после чего осадок был отфильтрован с получением норкодеин гидрохлорида (8.8 г, выход 93%). IR (KBr), (ν , cm^{-1}): 3540 (NH), 3380 (6-OH), 2800-2600(broad) и 2480 (sharp)(NH•HCl); NMR(δ_{H})DMSO- d_6): 9.66(2,s(broad), 17-N⁺H₂Cl⁻), 6.72 (1,d, J, 8.2, 2- H), 6.57 (1,d, J, 8.2, 1-H), 5.66(1,dt, J, 9.9 и 3.0, 7-H), 5.28 (1,dt, J, 9.8 и 3.0, 8-H), 5.10(1,s,(broad),6-OH), 4.82

(1, dd, J, 6.1 и 1.2, 5-H), 4.15 (2, m, 6-H и 9-H), 3.77(3,s, 3-OCH₃), 3.22 (1, d,J, 19.1, 10 - H_β), 3.21(1, td, J, 13.2 и 4.1, 16- He), 3.06 (1, m, 14-H), 2.91 (1, dd, J, 18.5 и 6.3, 10 -H_α), 2.79 (1,dd, J, 13.0 и 3.9, 16-Ha), 2.22(1, td, J, 13.4 и 4.9, 15-Ha) и 1.89 (1,dd,J,13.6 и 2.7, 15-He).

ПРИМЕР 34

Приготовление 17- циклопропилметилноркодеина (5-4)

Смесь норкодеин гидрохлорида (11.48 г ,27.8 ммоль) (хлорометил)- ципропапана (5.14.г, 55.6 ммоль) карбоната натрия (14.73 г., 139.0 ммоль) и йодистого калия(4,61 г, 27.8 ммоль) в этаноле (250 мл) нагревают с обратным холодильником в течение 20 часов , затем охлаждают и выпаривают под вакуумом до сухости. Полученный осадок подщелачивают NH₄OH, экстрагируют метилен хлоридом. Экстракт промывают водой и выпаривают под вакуумом до сухости. Осадок (11.7 г.) был хроматографирован на силикагеле элюирован системой метанол/этил ацетатом (10/90) с получением 17- циклопропилметилноркодеина (10.68г, выход 91%).

IR (KBr)(ν, cm⁻¹): 3300(sharp, 6- OH); NMR (δ_H) (CDCl₃): 6.65(1,d, J, 8.2, 2-H), 6.523 (1, d, J, 8.2, 4-H), 5.70(1, dtd, J, 9.9, 1.8 и 1.2, 7-H), 5.29 (1,dt, J, 9.9и 2.6, 8-H), 4.88(1,dd, J, 6.6 и 1.2, 5-H), 4.20 –4.13 (1,m, 6-H), 3.84 (3,s, 3- OCH₃), 3.66(1, dd, J, 6.3 и 3.3, 9-H), 2.94 (1, d, J, 18.6, 10- H_β), 2.82 (1,dd, J, 12.1 и 3.9, 16- Ha), 2.70 (1, quintet, J, 2.8, 14-H), 2.44 (2,d, J, 6.3, -N- CH₂- cyclopropil), 2.44 (1, overlap, 6- OH), 2.37 (1, td, J, 12.1 и 3.9, 16- He), 2.30 (1,dd, J, 18.5 и 6.4, 10 - H_α), 2.09 (1, td, J, 12.4 и 4.9, 15- Ha), 1.87 (1,dd, J,12.5 и 1.8, 15-He), 0.94 –0.80 (1,m, -N-CH₂-CH в циклопропиловом кольце), 0.54 (2,AB,CH-CH в циклопропиловом кольце) и 0.15(2, AB, CH – CH в циклопропиловом кольце).

ПРИМЕР 35

Приготовление 17 – циклопропилметилноркодеинона (5-5)

К раствору DMSO (14.50 г, 185.6 ммоль) в хлорид метилена

(80 мл.) при температуре -78°C был добавлен в течение 20 минут раствор хлорид оксалила (11.78 г, 92.8 ммоль) в хлорид метилена (20мл) . После 20 минутного перемешивания при температуре -78°C в прикапывают в течение 50 минут раствор 17-циклопропилметилноркодеинона (9.0 г, 26.5 ммоль) в хлориде метилена (40 мл). Полученная реакционная смесь была перемешана при температуре в диапазоне от -74 до -76°C в течение 3-х часов с последующим добавлением триэтиламина(9. 39 г, 92.8ммоль), с нагреванием до комнатной температуры, с добавлением метилен хлорида (200 мл), с промыванием водой (10 x 50 мл.) и выпариванием в вакууме досуха. Полученный осадок был смешан с гексаном и профильтрован с получением 17-циклопропилметилноркодеинона (8.85г, выход 99%). IR (KBr)(ν , cm^{-1}): 1670(st, sharp, $-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$); NMR(δ_{H}) (CDCl_3): 6.67 (1,d, J, 8.1, 2-H), 6.65(1,dt, J, 10.2и 1.07, 8- H), 6.57 (1,d, J, 8.1, 1-H), 6.07 (1, dt, J,10.2и 2.9, 7-H), 4.68(1,s, 5-H), 3.85(3, s, 3- OCH_3), 3.69 (1, dd, J,5.2 и 3.0, 9-H), 3.22(1, dd, J, 5.2 и 2.6 ,14-H), 3.00(1, d, J, 18.3,10- H_{β}), 2.85 (1, dm, J, 11.8, 16- H_{ϵ}) , 2.32 (1, dd, J, 18.3 и 5.0,10 - H_{α}), 2.25 (1, td, J, 11.9, 16- H_{α}), 2.07(1, td, J, 11.9 и 4.6, 15- H_{α}), 1.84 (1, dt, J,12.0и 2.0, 15- H_{ϵ}), 2.45 (2, AB, $\text{N}-\text{CH}_2$ -cyclopropyl), 0.93 – 0.85 (1, m, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}$ в циклопропиловом кольце) , 0.55(2, AB, $\text{CH}-\text{CH}$ в циклопропиловом кольце) и 0.15(2, AB, $\text{CH}-\text{CH}$ в циклопропиловом кольце); MS (EI), m/e (%): 337 (89.9,[M^+]), 296 (17.4, [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5$] $^+$) и 55 (100, [$\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5$] $^+$).

ПРИМЕР 36

Приготовление 17- циклопропилметилноркодеинон диенол ацетата (5-6)

Смесь 17- циклопропилметилноркодеинона (3.55г. 10.5 ммоль), уксусного ангидрида (20 мл, 210.4 ммоль) , ацетата натрия (1.3 г, 15.8 ммоль) и толуола (6 мл) была нагрета при температуре $71-73^{\circ}\text{C}$ в течение 14 часов. Реакционная смесь была охлаждена с

последующим добавлением хлорида метилена (250 мл), воды (50 мл.) и бикарбоната натрия (73.5 г.), перемешиванием в течение 4 часов и фильтрованием. Органическая часть фильтрата была выделена и промыта водой (30мл.), высушена безводным сульфатом натрия и выпарена под вакуумом досуха. Полученный осадок (3.94г) был хроматографирован на силикагеле с 100% уксусным этилом с получением 17 циклопропилметилноркодеион диенол ацетата (2.87г, выход 72%).IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 1750 (st, sharp, - C=C-C=C-OAc); NMR(δ_{H})(CDCl_3): 6.67 (1,d, J, 8.1, 2-H), 6.58(1, d, J, 8.1, 1-H), 5.79(1, dd, J, 6.3 и 0.9, 7-H), 5.55(1, d, J, 6.3, 8-H), 5.47 (1, s, 5-H), 3.92 (1, d, J, 7.0, 9-H), 3.85(3, s, 3-OCH₃), 3.26(1, d, J, 17.9,10- H_B), 2.89- 2.82 (2, m, 16-He и16-Ha), 2.75(1, dd, J, 18.6 и7.0,10-H_A), 2.49 (2, d, J, 6.4,N-CH₂- циклопропил), 2.32 (1, td, 12.0 и 4.5,15-Ha), 2.20(3,s, 6-AcO), 1.71 (1,d,J, 12.2, 15-He), 0.93-0.86 (1, m, N-CH₂- -CH в циклопропиловом кольце), 0.55(2, AB, CH-CH в циклопропиловом кольце) и 0.15(2,AB,CH-CH в циклопропиловом кольце); MS(EI), m/e (%): 380(11.2, [M⁺]), 379 (46.6, [M-H]⁺, 337(14.4, [M-CH₃CO]⁺), 282(15.5, [M-CH₃CO-CH₂C₃H₅]⁺), 241(33.2, [(M+H) - CH₃CO - CH₂C₃H₅- NCH₂CH₂]⁺), 55(100, [CH₂C₃H₅]⁺) и 43(29.5,[CH₃CO]⁺).

ПРИМЕР 37

Приготовление 17- циклопропилметил-14 –гидроксиноркодеинона (5-7) из 17- циклопропилметилноркодеинона (5-5) посредством H₂O₂ в HCOOH

Раствор 17- циклопропилметилноркодеинона (0.20 г,0.59 ммоль) муравьиной кислоты (90%,0.304г.), воды (0.504г.), EtOAc(0.27г.) и перекиси водорода (30%, 0.17г.) был нагрет до температуры 42- 43⁰С в течение 15 часов с последующим добавлением воды (20 мл), подщелачиванием Na₂CO₃ (1.02 г.) и экстрагированием посредством EtOAc (80 мл и 2х20 мл). Полученный объединенный экстракт был промыт водой, высушен безводным

сульфатом натрия и выпарен под вакуумом досуха с получением 17-циклопропилметил- 14- гидроксиноркодеинона (0.10 г, выхода 56%).
Значение R_f в TLC и спектр IR полученного продукта были сравнимы с соответствующими показателями подлинного образца.

ПРИМЕР 38

Приготовление 17- циклопропилметил- 14- гидроксиноркодеинона (5-7) из 17- циклопропилметилноркодеион диенол ацетата (5-6) посредством H_2O_2 в $HCOOH$

Раствор 17 – циклопропилметилноркодеион диенол ацетата (1.00 г, 2.63 ммоль), муравьиной кислоты (8 мл, 90%) и перекиси водорода (0.37г, 30%, 3.26 ммоль) был нагрет до температуры 44-45°C в течение 6 часов с последующим добавлением воды (20 мл) и этилацетата (80 мл.), подщелачиванием бикарбонатом натрия.

Затем, органическая часть была выделена , промыта водой (15 мл), высушена безводным сульфатом натрия и выпарена под вакуумом досуха.

Полученный осадок (0.9г,) был хроматографирован на силикагеле с хлоридом метанол/метилена (2.5/97.5) с получение 17- циклопропилметил- 14- гидроксиноркодеинона (0.72 г, выход 78%).

IR (KBr) (ν , cm^{-1}): 1680(st, sharp, C=C-C=O), 3480-3100(broad, 3335 (sharp), 14-OH); NMR (δ_H) ($CDCl_3$): 6.70(1, d, J, 8.2, 2-H), 6.62(1,dd,J, 10.1и 0.5, 8-H), 6.59 (1,dd,J, 8.2 и 0.9, 1-H), 6.18 (1,dd, J, 10.1 и 0.5, 7-H), 4.70 (2, m, 5-H и 14--OH), 3.84 (3, s,3-OCH₃), 3.35 (1,d, J, 6.1, 9-H), 3.14 (1, d, J, 18.6, 10 - H_B), 2.75(1, ddd, J, 13.7, 4.3 и 1.4, 16-He), 2.55 (1,dd, J, 19.4 и 6.0, 10-H_α), 2.45(2, d, J, 6.6, - N- CH₂- циклопропил), 2.38 (1, td, J, 13.8 и 4.3, 16- Ha), 2.26 (1,td, J, 12.1 и 3.7, 15- Ha), 1.70(1,dd, J, 13.9 и 2.7, 15-He), 0.97

- 0.80 (1,m,N-CH₂-CH в циклопропиловом кольце), 0.58 (2,AB,CH-CH в циклопропиловом кольце) и 017(2, AB, CH-CH в циклопропиловом кольце).

ПРИМЕР 39

Приготовление 17- циклопропилметил- 14 – гидроксиноркодеинона (5-7) из 17 циклопропилметилноркодеион диенол ацетата (5-6) посредством МСРВА

Раствор 17- циклопропилметилноркодеион диенол ацетата (0,5г, 1.31 ммоль), 3- хлорпербензойной кислоты (0.36г., 2.10 ммоль) и щавелевой кислоты(0.27г, 2.90 ммоль) в уксусной кислоте (7мл) был перемешан при комнатной температуре в течение всей ночи с последующим добавлением холодной воды (35 мл), подщелачиванием карбонатом натрия и экстрагированием метилен хлоридом (100 мл.). Экстракт был промыт водой (2х30 мл), высушен безводным сульфатом натрия и выпарен под вакуумом досуха. Полученный осадок (0.41г.) был хроматографирован на силикагеле с получением 17- циклопропилметил- 14- гидроксиноркодеинона (0.34 г, выход 74%). Значение R_f в TLC и спектр IR полученного продукта были сравнимы с соответствующими показателями подлинного образца.

ПРИМЕР 40

Приготовление 3- метилналтрексона (5-8)

Смесь 17- циклопропилметил- 14- гидроксиноркодеинона (0.30г, 0.85 ммоль) и Pd/C(5%, 0.45г) в этаноле (35мл) была гидрогенизована в гидрогенизаторе Парра при комнатной температуре под 28 psi газообразного водорода. Смесь была профильтрована. Фильтрат был выпарен под вакуумом досуха с получение 3- метилналтрексона (0.30г., выход 99%). IR (KBr) (v, cm⁻¹):1720 (st, sharp, C=O), 3380 –3340 (broad, 14- OH); NMR (δ_H)(CDCl₃): 6.70 (1,d, J, 8.2, 2-H), 6.60(1,d,J, 8.1, 1-H), 4.65 (1, s, 5-H), 3.91(3,s, 3- OCH₃), 3.17 (1, d, J, 6.0, 9-H), 3.06(1, d, J, 18.2, 10- H_B), 3.03 (1,

td, J, 14.4 и 5.2, 7-Ha), 2.70 (1, dd, J, 11.7 и 4.5, 16-He), 2.58 (1, dd, J, 18.4 и 6.0, 10-H_α), 2.41 (2, d, J, 6.6, -N-CH₂-циклопропил), 2.41 (2, overlap, 14-OH и 16-Ha), 2.29 (1, dt, J, 14.5 и 3.1, 7-He), 2.12 (1, td, J, 11.9 и 3.5, 15-Ha), 1.88 (1, ddd, J, 13.3, 5.2 и 3.1, 8-He), 1.67 (1, dd, J, 14.5 и 3.4, 8-Ha), 1.58 (1, dt, J, 12.8 и 5.1, 15-He), 0.91 – 0.81 (1, m, -N-CH₂-CH в циклопропиловом кольце), 0.56 (2, AB, CH-CH в циклопропиловом кольце) и 0.15 (2, AB, CH – CH в циклопропиловом кольце).

ПРИМЕР 41

Приготовление налтрексона из 3-метилналтрексона (5-9)

Раствор 3-метилналтрексона (0.48 г, 1.35 ммоль) в хлориде метилена (30 мл) был охлажден в ванночке с ледяной водой с последующим добавлением раствора трибромид бора (5.4 мл, 1 М раствор в хлориде метилена, 5.4 ммоль). Реакционная смесь была перемешана при комнатной температуре в течение 15 часов, подщелачена NH₄OH и экстрагирована хлоридом метилена (60 мл). Экстракт был промыт водой (2x15 мл), высушен безводным сульфатом натрия и выпарен под вакуумом досуха с получением налтрексона (0.45 г, выход 98%). IR (KBr) (ν, cm⁻¹): 1725 (st, sharp, C=O), 3620-3040 (broad, 3-OH и 14-OH); NMR (δ_H)(CDCl₃): 6.72 (1, d, J, 8.2, 2-H), 6.57 (1, d, J, 8.2, 1-H), 5.18 (2, s, (broad), 3-OH и 14-OH), 4.69 (1, s, 5-H), 3.18 (1, d, J, 5.8, 9-H), 3.05 (1, d, J, 18.5, 10-H_β), 3.05 (1, td, J, 14.3 и 5.3, 7-Ha), 2.71 (1, dd, J, 11.4 и 4.3, 16-He), 2.56 (1, dd, J, 18.8 и 5.9, 10-H_α), 2.41 (2, d, J, 6.6, -N-CH₂-циклопропил), 2.41 (1, overlap, 16-Ha), 2.30 (1, dt, J, 14.7 и 3.1, 7-He), 2.18 (1, td, J, 12.1 и 3.7, 15-Ha), 1.90 (1, dd, J, 13.3 и 4.0, 8-He), 1.63 (1, dd, J, 14.4 и 3.2, 8-Ha), 1.57 (1, dm, J, 9.9, 15-He), 0.91 – 0.81 (1, m, N-CH₂-CH в циклопропиловом кольце), 0.55 (2, AB, AB, CH-CH в циклопропиловом кольце) и 0.15 (2,

AB, CH-CH в циклопропиловом кольце).

Е. Синтезирование налтрексона из морфина через 3- бензил-

17- циклопропилметилнорморфинон

6-1 (см. 3-1 и 4-1);

6-2 (см. 4-2).

ПРИМЕР 42

Приготовление 3- бензил-17- циклопропилметилнорморфина (6-4) из 6-ацетил- 3- бензилморфина (6-2)

Раствор 6- ацетил- 3- бензилморфина (13.17 г, 31.5 ммоль) , 1.8 - бис-(диметиламино) нафталин (вещество в водородной форме, 1.34 г, 6.25 ммоль) и 1- хлорэтилхлорформиата (ACE – Cl, 7.03г, 98% чистоты, 48.2 ммоль) в ClCH₂CH₂Cl , был нагрет с обратным холодильником в течение 1.5 часов. К указанной реакционной смеси были добавлены MeOH (100 ml) и концентрированная HCl (8 капель).Кипячение с обратным холодильником было продолжено еще в течение 3 часов .Смесь была охлаждена и выпарена досуха под вакуумом с получением 3- бензилнорморфин гидрохлорида в виде белых хлопьев (15.05 г.).IR(KBr)(ν cm⁻¹): 3550 (m, sharp), 3400(m,b), 2475 (s, sharp); NMR(δ_H)(DMSO -d₆): 10.35 – 9. 62(2b, ⁺NH₂Cl⁻), 7.49- 7.21 (5, m, -C₆H₅), 6.74 (1, d, J, 8.2, 2-H), 6.54(1, d, J, 8.2, 1-H), 5.77 (1, dm, J, 9.8, 7-H), 5.23(1, dm, J, 10.2, 8-H), 5.13(2, AB, OCH₂Ph), 4.89(1,dd, J, 6.4 и 1.1, 5-H), 4.41(d, J, 6.6, 9-H), 4.28-4.09 (2,m, 6-H и OH), 3.4 –2.8(2,m, 10 - H_β и 10 - H_α), 3.4- 2.8(1, m, 14-H), 3.4-2.8(2,m, 16- Ha и 16- He),2.39 (1, td, J, 13.3 и 5.1, 15-Ha), 2.02(1,dm, J, 10.6, 15-He).

Суспензия 3-бензилнорморфина (31.5 ммоль, сырой продукт),
хлорметилциклопропана (5.81 г, 64.2 ммоль) и Na_2CO_3 (20.54 г, 194 ммоль)

в 2-пропанолe (150 мл) была нагрета с обратным холодильником в течение
всего дня. Растворитель был выпарен под вакуумом.

К полученному осадку была добавлена вода и осадок был экстрагирован с
 CH_2Cl_2 (250 мл). Экстракт был высушен безводным Na_2SO_4 и выпарен под
вакуумом досуха с получением сырого продукта (16.08г), который был
хроматографирован на силикагеле (колонка: d=6см, l=13.5см;

элюирующий растворитель: 4%MeOH в CH_2Cl_2) с получением 3- бензил –17
циклопропилметилнорморфина (13г, выход 100%). IR(KBr)(ν , cm^{-1}); 3440(m, b,

-OH); NMR(δ_{H})(CDCl_3): 7.56-7.10 (5,m, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 6.69 (1, d ,J, 8.1, 2-H), 6.48 (1,
d, J, 8.2, 1-H), 5.64 (1,dm, J, 9.9, 7-H), 5.28(1,dm, J, 9.8, 8-H), 5.11(2, AB, OCH_2Ph),
4.85(1, dd, J, 6.5, и 1.3, 5-H), 4.23 –4.02(1, m, 6-H), 3.64 (1, dd, J, 6.4 и 3.2, 9-H),
2.91 (1, d, J, 18.4, 10- H_β), 2.73(1, dm, J, 11.8, 16-He), 2.72-2.55(1, m, 14-H), 2.72-
2.55(1,m, -OH), 2.48-2.20(1,m, 16- Ha), 2.42(2, d,J, 6.4, N- CH_2 - циклопропил),
2.27(1,dd, J, 18.6 и 6.2, 10- H_α), 2.07(1, td, J, 12.2 и 5.1, 15-Ha), 1.84(1,dm, J, 13.0,
15-He), 1.0-0.7(1,m,m, N- CH_2 - CH в циклопропиловом кольце), 0.53(2, AB, CH -
 CH в циклопропиловом кольце), 0.14 (2,AB, $\text{CH}-\text{CH}$ в циклопропиловом
кольце).

ПРИМЕР 43

Приготовление 3- бензил –17 циклопропилметилнорморфина (6-5)

К раствору DMSO (5.88г, 75.3 ммоль в CH_2Cl_2 (80 мл) при температуре -78°C
добавлялся в течение 10 минут раствор оксалил хлорида (4.51г, 35.5 ммоль) в
 CH_2Cl_2 (10 мл). Этот раствор перемешивался в течение 20 минут при

температуре -78°C с последующим добавлением в течение 30 минут раствора

3- бензил –17-циклопропилметилнорморфина (7.06 г., 17.0 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл). Полученный в результате раствор перемешивался при температуре -78°C в течение 3 часов. Затем был добавлен Et_3N (20 мл,148 ммоль). Смесь была нагрета до комнатной температуры, промыта водой (5 x 80), высушена безводным Na_2SO_4 и выпарена под вакуумом досуха с получением красноватого масла (7.98 г.), которое было хроматографировано на силикагеле (колонка : $d=5\text{ cm}$, $l=19\text{ cm}$, элюирующий растворитель : 5% MeOH в EtOAc) с получением 3- бензил –17- циклопропилметилнорморфиона (5.56 г, выход 79%). $\text{IR}(\text{KBr})$ (ν , cm^{-1}): 1670(s, sharp, $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$); $\text{NMR}(\delta_{\text{H}})(\text{CDCl}_3)$:7.52 – 7.18(5, m, $-\text{C}_6\text{H}_5$), 6.69(1, d, J, 8.2, 2-H), 6.64 (1, dd, J, 10.5 и 2.2, 8-H), 6.52 (1, d, J, 8.2, 1-H), 6.07 (1,dd, J, 10.2 и 3.1, 7-H), 5.17(2, s, OCH_2Ph), 4.70 (1, s, 5-H), 3.68 (1, dd, J, 5.4 и 2.9 , 9-H), 3.29- 3.16 (1, m, 14-H),2.98 (1, d, J, 18.3, 10- H_{β}), 2.83(1, dm, J, 10.7, 16- H_{ϵ}), 2.6-2.3 (1, m, 10- H_{α}), 2.41 (2, AB, $\text{N}-\text{CH}_2$ -циклопропил), 2.24 (1, td, J, 11.7 и 3.2, 16- H_{α}), 2.07 (1, td, J, 11.6 и 4.8, 15- H_{α}), 1.84(1, dm, J, 13.0, 15- H_{ϵ}), 1.0- 0.78 (1,m, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}$ в циклопропиловом кольце), 0.55 (2, AB, $\text{CH}-\text{CH}$ в циклопропиловом кольце), 0.15(2, AB, $\text{CH}-\text{CH}$ в циклопропиловом кольце); $\text{MS}(\text{EI})$, m/e (%): 413 (M^+ ,8), 322(28, $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}]^+$), 91(68, $[\text{CH}_2\text{Ph}]^+$), 55(100, $[\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5]^+$).

ПРИМЕР 44

Получение 3- бензил – 17 циклопропилметилнорморфинон диенол ацетата (6-6)

Смесь 3 бензил –17 – циклопропилметилнормофиона (4.34 г. 10.5 ммоль), NaOAc (1.92 г, 23.4 ммоль) , Ac_2O (44, 14 г., 432.4 ммоль) в толуоле (10 мл)

нагревалась при температуре 100⁰С в течение 20 часов, охлаждалась, подщелачивалась водным NaHCO₃ и экстрагировалась CH₂Cl₂(300 мл), Экстракт был промыт водой (3x150 мл), высушен безводным Na₂SO₄ и выпарен под вакуумом досуха с получением масла (5.57 г), которое было хроматографировано на силикагеле (колонка : d= 5 см, l= 19.5 см; элюирующий растворитель: EtOAc) с получением 3- бензил- 17- циклопропилметилнорморфинон диенол ацетата (3.0 г, выход 63%).

IR(KBr)(v, cm⁻¹): 1760 (s, sharp, C=C-C= C-OAc); NMR(δ_H)(CDCl₃):7.51- 7.20(5, m, C₆H₅), 6.68 (1, d, J, 8.1, 2-H), 6.52(1, d, J, 8.3, 1-H), 5.77 (1, dd, J, 6.3 и 0.9, 7-H), 5.55(1, d, J, 6.3, 8-H), 5.48(1, s, 5-H), 5.14(2, s, OCH₂Ph), 3.92 (1, d, J, 7.0, 9-H), 3.25 (1, d, J, 17.9, 10- H_β), 2.95 – 2.80 (2, m, 16-На и 16-Не), 2.74 (1, dd, J, 18.5 и 7.3, 10 - H_α), 2.49 (2, s, N-CH₂- циклопропил), 2.29 (1, td, J, 12.4 и 6.5, 15- На), 2.19, (3, s, m, C=C-C=C-OAc), 1.72 (1, dm, J, 12.4, 15- Не), 1.0- 0.8 (1, m, CH₂-CH в циклопропиловом кольце), 0.55(2, АВ, CH-CH в циклопропиловом кольце), 0.15, (2, АВ, CH-CH в циклопропиловом кольце), MS (El), m/e(%): 455(M⁺, 16), 364(27, [M- CH₂Ph]⁺), 322(28, [M- CH₂Ph – CH₂ =C =O]⁺), 91(68, [CH₂Ph]⁺), 55 (100[CH₂C₃H₅]⁺).

ПРИМЕР 45

Приготовление 3- бензил- 17- циклопропилметил- 14 – гидроксинорморфина (6-7) из 3- бензил – 17- циклопропилметил - 14- гидроксинорморфинон – диенол ацетата (6 –6) посредством МСРВА

Раствор 3- бензил-17- циклопропилметилнорморфинон диенол ацетата (0. 61г, 1.34 ммоль), щавелевой кислоты(0.25 г. 2.8 ммоль) и 3- хлорпербензойной

кислоты (0.36г, 57-86%, 1.2- 1. 8 ммоль) в АсОН(5.44 г, 88.9 ммоль)
 перемешивался при комнатной температуре в течение 5 часов , подщелачивался
 холодным водным NaHCO_3 , экстрагировался CH_2Cl_2 (120мл). Экстракт был
 высушен безводным Na_2SO_4 и выпарен под вакуумом досуха с получением
 маслянистого осадка(0.93 г.), который был хроматографирован на силикагеле
 (колонка; $d= 2.54$ см, $l = 23$ см; элюирующий растворитель: 1% MeOH в
 CH_2Cl_2) с получением 3- бензил- 17- циклопропилметил- 14-
 гидроксинорморфина (0. 46 г., выход 80%). Значение R_f в TLC и спектр IR
 полученного продукта были сравнимы с соответственными показателями
 подлинного образца.

ПРИМЕР 46

Приготовление 3- бензил- 17- циклопропилметил –14 –гидроксинорморфина
(6 –7) из 3- бензил – 17 циклопропилметил – 14- гидроксиморфинон диенол
ацетата (6 –6) посредством H_2O_2 в HCOOH

Раствор 3- бензил – 17- циклопропилметилнорморфинон диенол ацетата (0.91 г.
 2.0 ммоль), муравьиной кислоты (6.02 г. 90%, 117,7 ммоль) и H_2O_2 (0.28г. 30%,
 2. 47 ммоль) нагревался при температуре 35- 46 $^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов,
 подщелачивался холодным водным Na_2HCO_3 , экстрагировался с CH_2Cl_2
 (200 мл). Экстракт был промыт водой (50 мл), высушен безводным Na_2SO_4 и
 выпарен под вакуумом досуха с получением маслянистого осадка (1. 15 г.),
 который был хроматографирован на силикагеле (колонка : $d= 2.54$ см, $l= 19$
 см, элюирующий растворитель : MeOH в CH_2Cl_2) с получением 3-бензил – 17 -
 циклопропилметил- 14- гидроксинорморфина (0.75 г, выход 87%). IR (KBr)

(ν , cm^{-1}): 3300(m, OH), 1680 (s, sharp, C=C-C=O); NMR(δ_{H})(CDCl_3): 7.43-7.19 (5, m, C_6H_5), 6.71 (1, d, J, 8.1, 2-H), 6.62 (1, d, J, 9.8, 8-H), 6.53(1, d, J, 8.2, 1-H), 6.18 (1, d, J, 10.1, 7-H), 5.16 (2, s, OCH_2Ph), 4.73(1, s, 5-H), 3.34(1, d, J, 6.1, 9-H), 3.12 (1, d, J, 18.6, 10- H_β), 2.74 (1, dm, J, 11.1, 16-He), 2.53 (1, dd, J, 19.2 и 6.0, 10- H_α), 2.55-2.35 (1, b, -OH), 2.55- 2.35 (1, m, 15- Ha), 2.44(2, d, J, 6.4, N- CH_2 -циклопропил), 2.25 (1, td, J, 11.8 и 3.4, 16- Ha), 1.69(1, dm, J, 13.0, 15- He), 0.98-0.78(1, m, CH_2 -CH в циклопропиловом кольце), 0.58(2, AB, CH-CH в циклопропиловом кольце), 0.16(2, AB, CH-CH в циклопропиловом кольце); MS (EI), m/e (%): 429 (M^+ , 32), 338(75, $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}]^+$), 91(100, $[\text{CH}_2\text{Ph}]^+$), 55(97, $[\text{CH}_2\text{C}_3\text{H}_5]^+$).

ПРИМЕР 47

Приготовление налтрексона (6-8) из 3- бензил- 17- циклопропилметил-

14-гидроксиноморфина (6-7)

Смесь 3- бензил- 17- циклопропилметил – 14- гидроксинорморфина (0.40 г. 0.93 ммоль) и 5% Pd/C (0.25г.) в 2- пропанол (60 мл) гидрогенизовалась под

30 psi при комнатной температуре в течение ночи, фильтровалась через целит и выпаривалась досуха с получением налтрексона (0.32 г., выход 100%).

Значение R_f в TLC и спектр IR полученного продукта были сравнимы с соответствующими показателями подлинного образца.

Хотя это изобретение и было проиллюстрировано предыдущими примерами, их пояснение не следует толковать как ограничивающимися использованными в них материалами, оно скорее является изобретением, направленным на раскрытие родовых понятий, как это показано выше.

Не выходя за рамки смысла и объема этих примеров можно осуществить и другие различные модификации и воплощения предусмотренные настоящего изобретением.

Схема 1

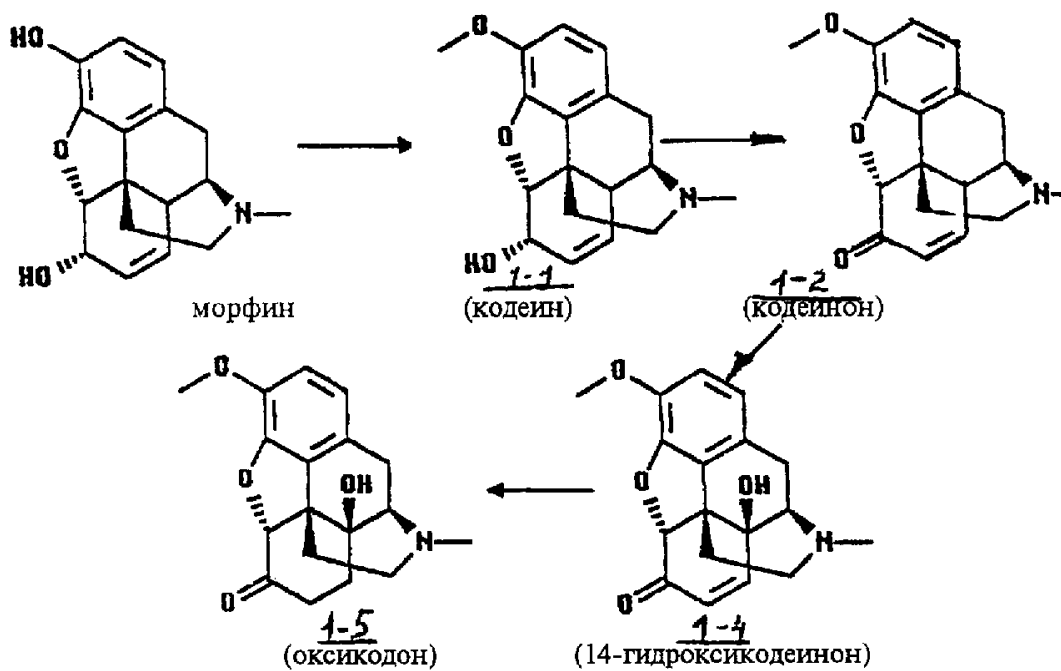


Схема 2

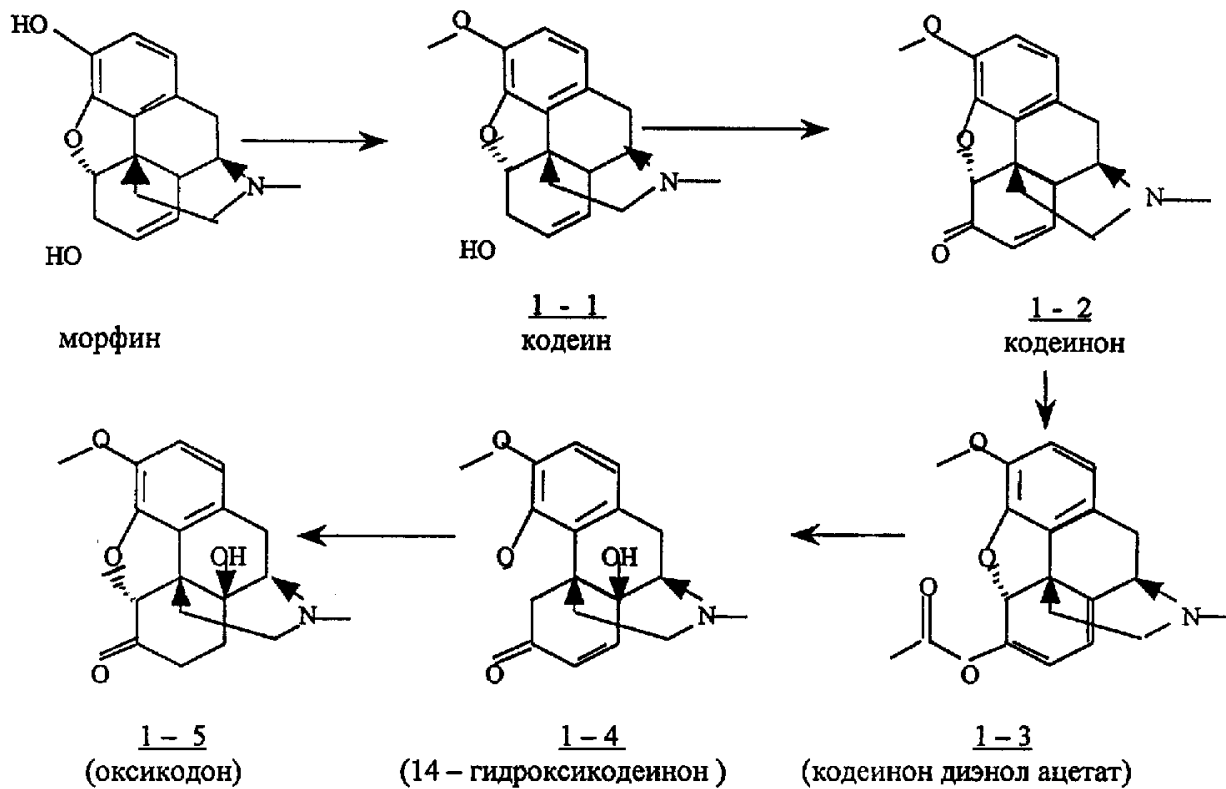
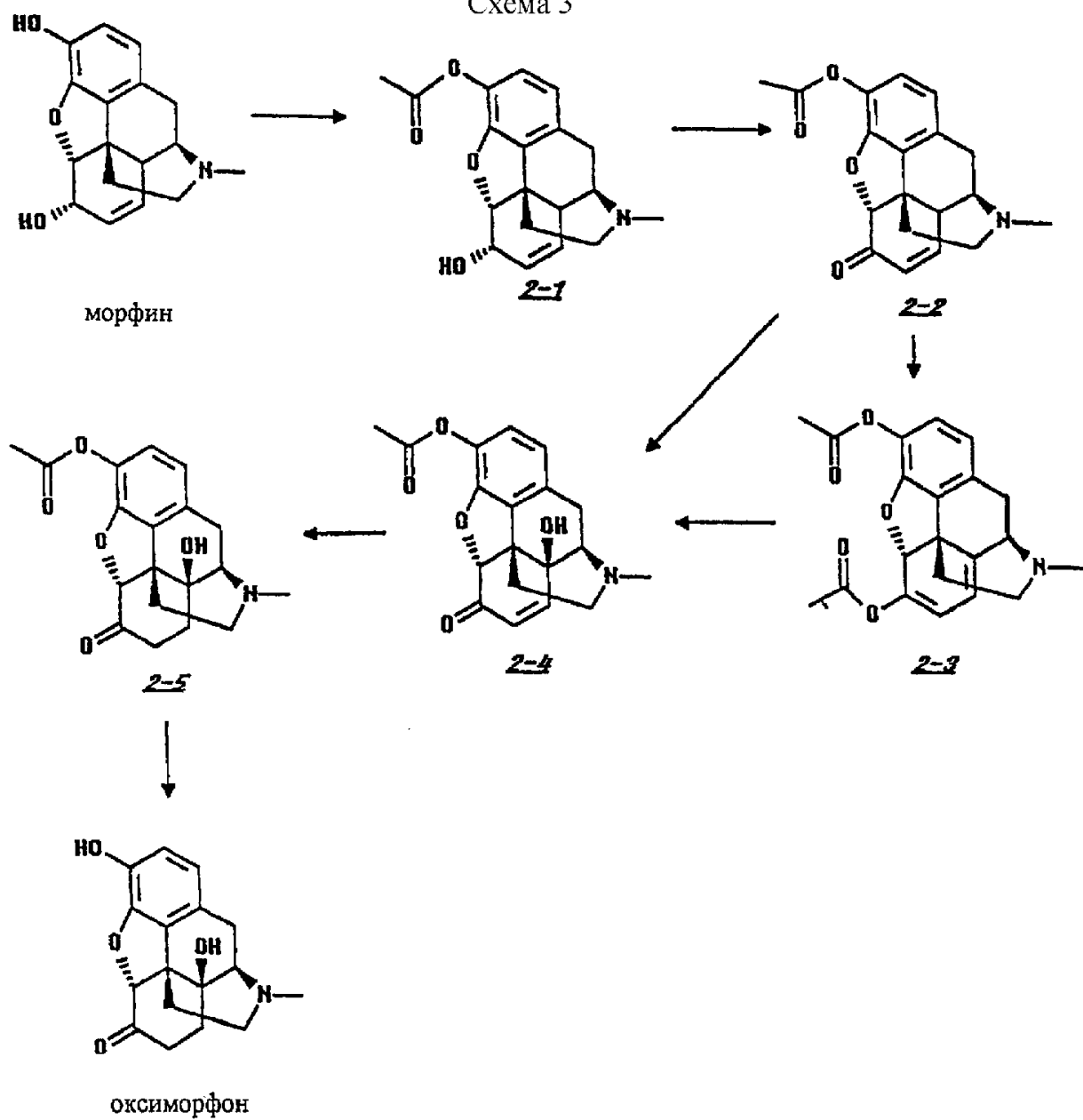


Схема 3



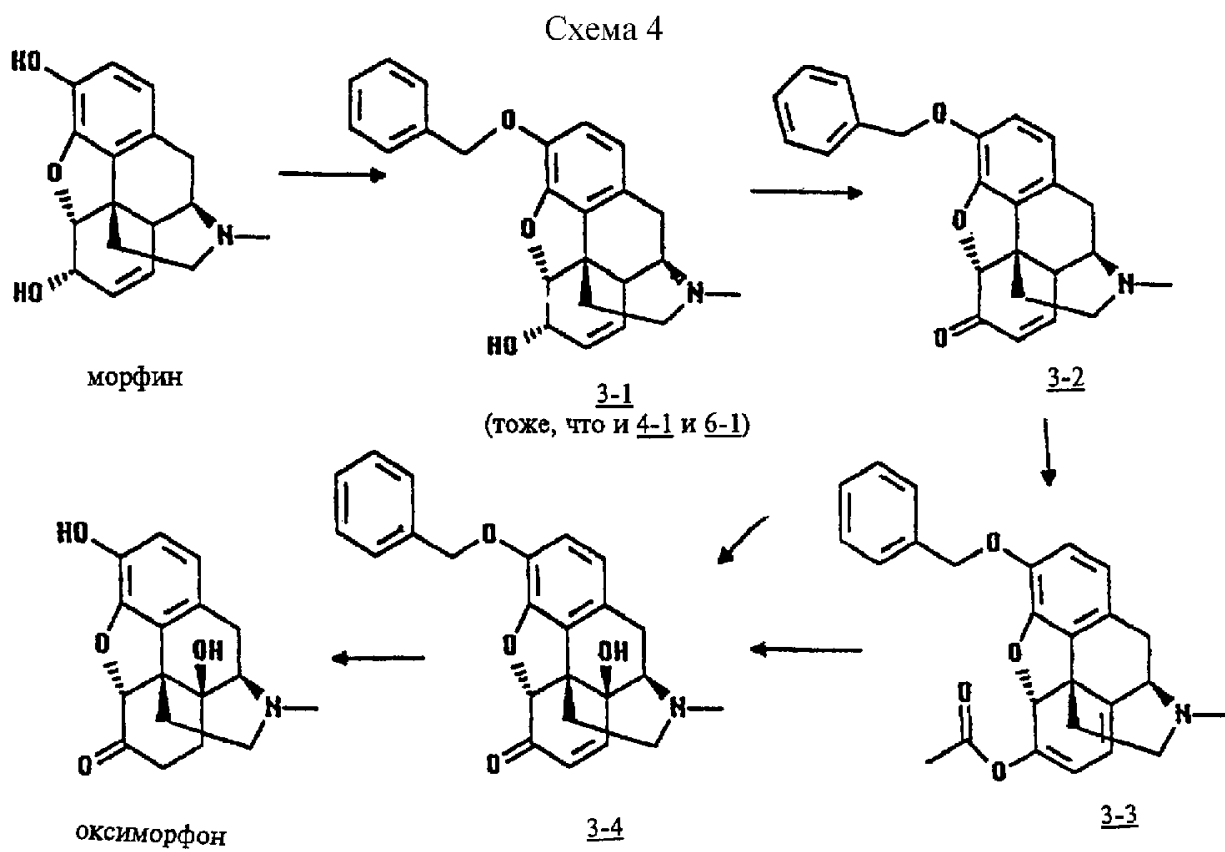


Схема 5

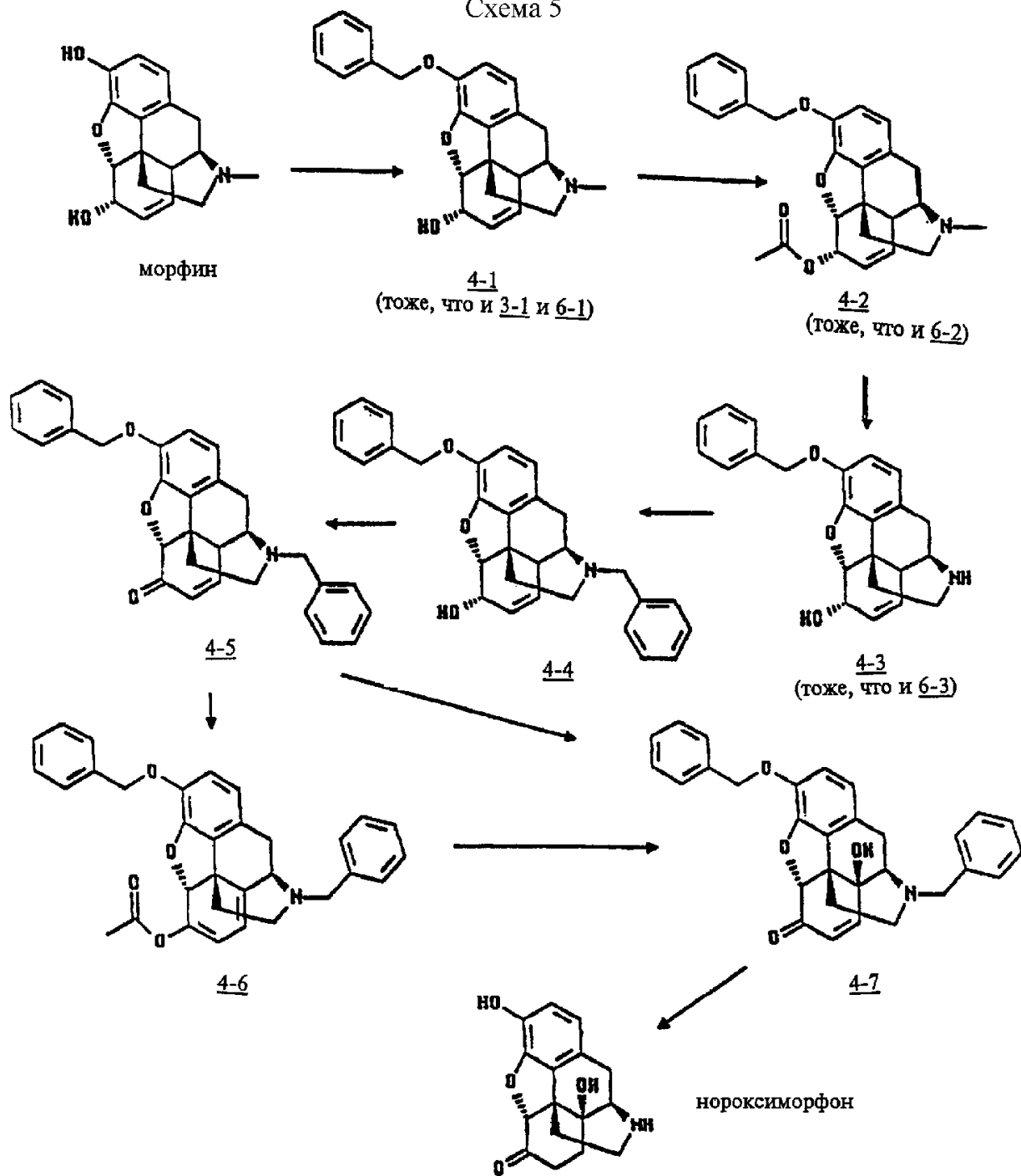


Схема 6

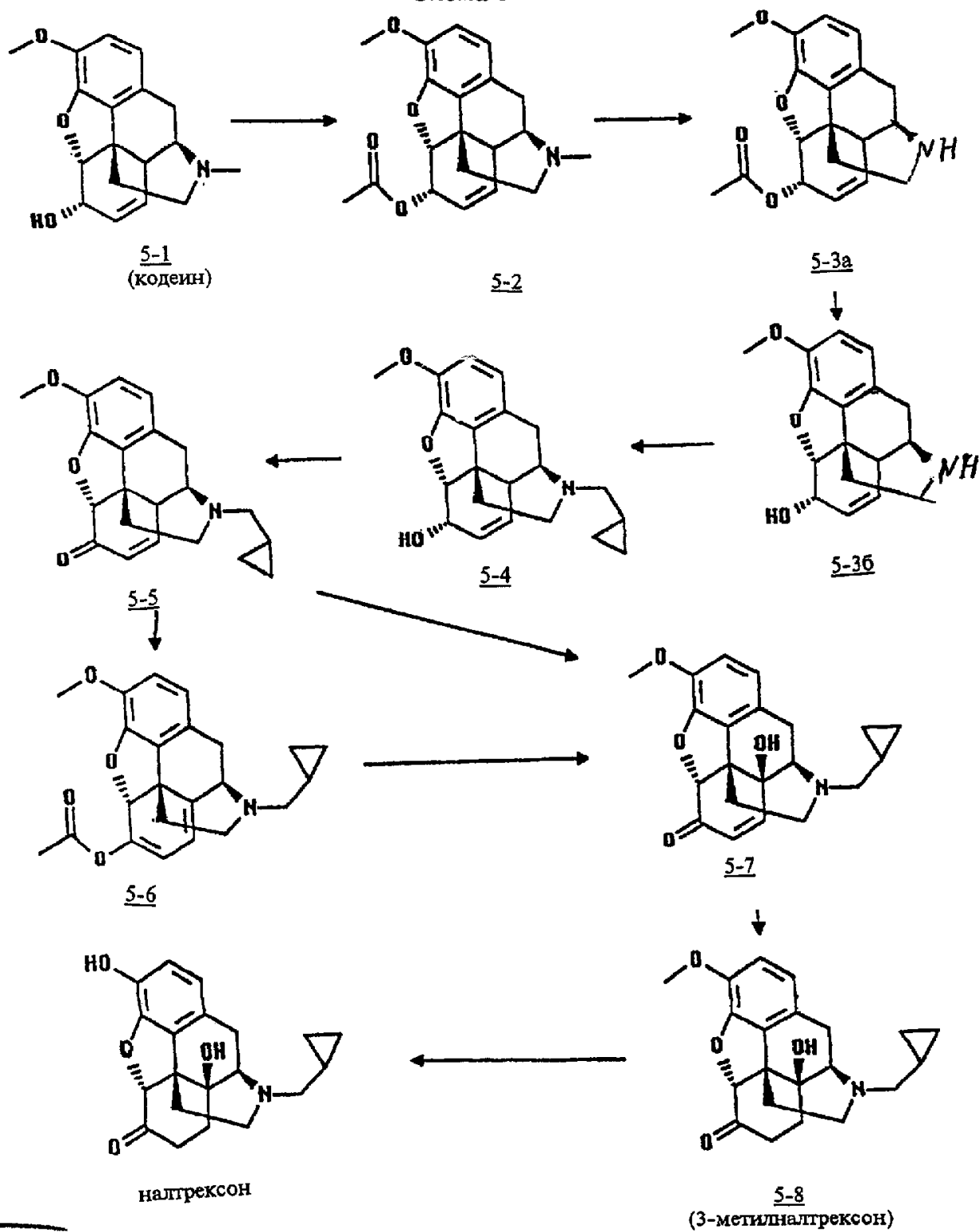


Схема 7

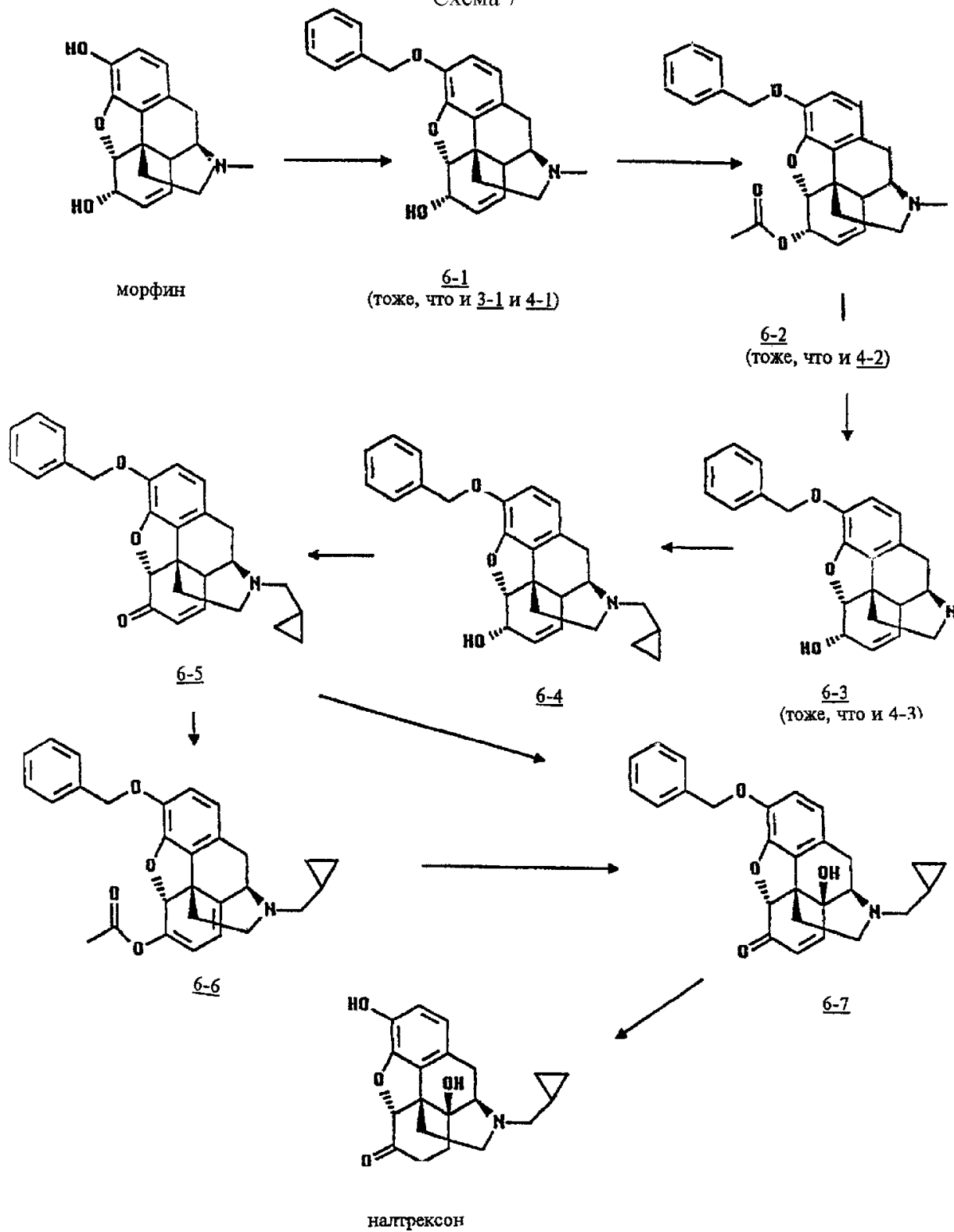
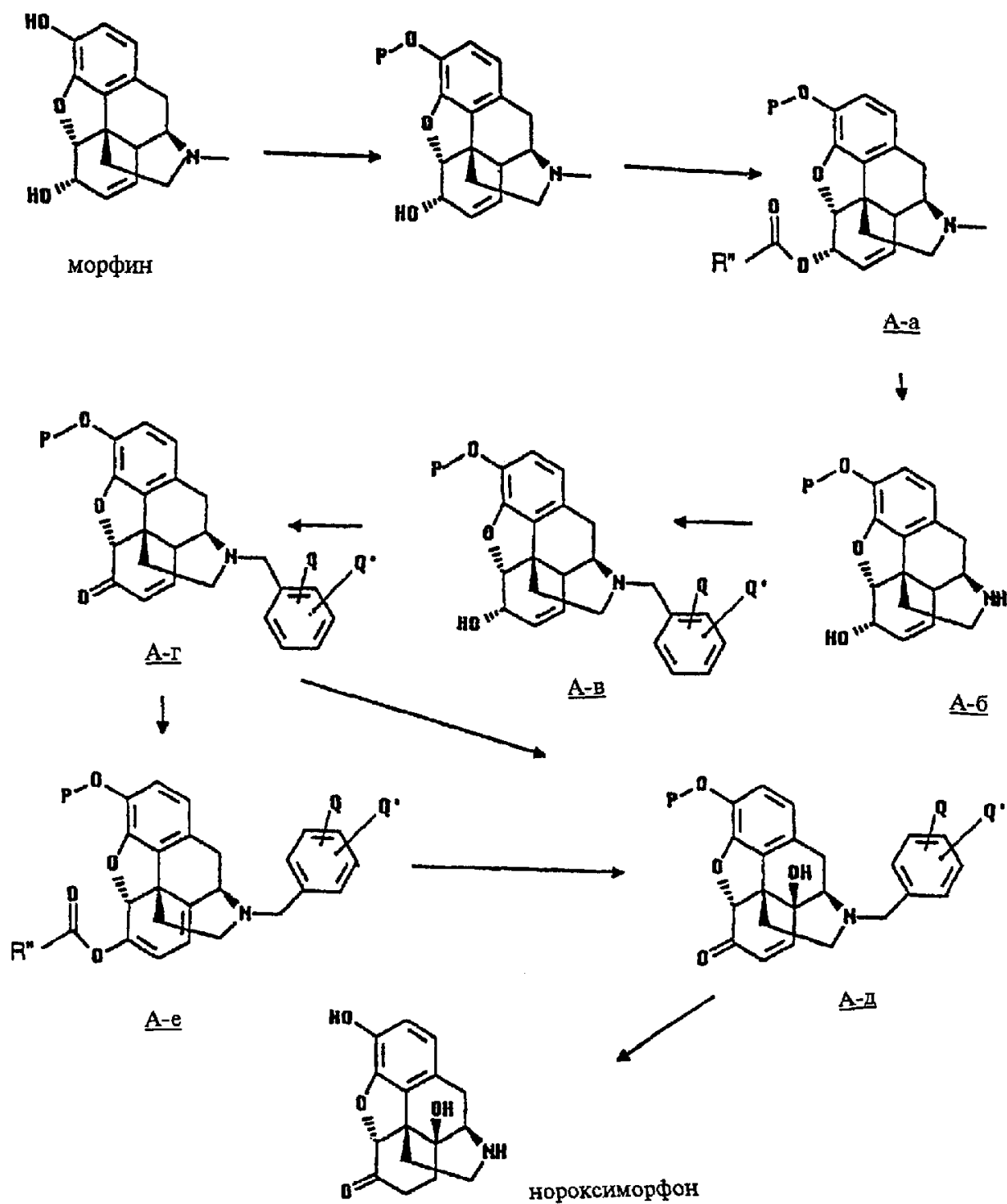


Схема 8



RU 2183636 C2

RU 2183636 C2