



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT

67373

C (45) Patentti jätetty 11.03.1985
Patent meddelat

(51) Kv. Ik. ³/Int. Cl. ³ C 07 D 221/26

(86) Kv. hakemus — Int. ansökan

(21) Patentihakemus — Patentansökn. 803237

(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 14.10.80

(23) Alkuperä — Giltighetsdag 14.10.80

(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 24.04.81

(44) Nähtävöisyys ja kuulutus julkaisu pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 30.11.84

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 23.10.79

Hollanti-Holland(NL) 7907800

Toteennäytetty-Styrkt

(71) ACF Chemiefarma NV, 2 Straatweg, NL-3600 AA Maarssen, Hollanti-Holland(NL)

(72) Antony Marie Akkerman, Amsterdam, Hermanus Carolus Catharina Karel van Bakel, Montfoort, Roelof Christiaan Klaas Smit, Maarssen, Hendricus Bernardus Antonius Welle, Maarssen, Hollanti-Holland(NL), Magda Marko, Binningen, Sveitsi-Schweiz(CH)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä analgeettisina aineina, narkoottisten aineiden antagonisteina ja lutenisoivan hormonin erityksen inhibiittoreina käytettävien 6,7-bentsomorfaanien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 6,7-bensomorfanderivat, vilka är användbara som analgetiska medel, antagonister för narkotiska medel och inhibitorer för sekretion av det luteniserande hormonet

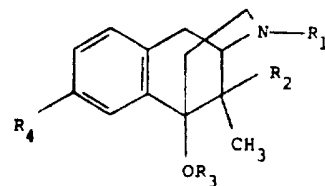
(57) Tiivistelmä

Kaavan I mukaisia 6,7-bentsomorfaanin johdannaisia ja niiden valmistusmenetelmiä, jossa kaavassa I R₁ on vety; valinnaisesti hydroksi- ja/tai alkoxisubstituoitu alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, sykloalkyyli tai sykloalkyylialkyyli; alkenyylioksialkyyli, aralkyyli, aryylihydroksialkyyli, aralkenyyli tai tetrahydrofuryylialkyyli; tai valinnaisesti alkyyli-substituoitu furyylialkyyli tai isoksatsolyylialkyyli, R₂ on vety tai metyyli, R₃ on vety, alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aralkyyli, hydroksialkyyli tai alkoksialkyyli ja R₄ on vety, hydroksyyli, alkoksi tai alkenyylioksi, mainituissa yhdisteissä hydroksyyli-ryhmät ovat valinnaisesti asyloituja, joilla johdannaisilla on analgeettisia ja keltarauhashormonin eritystä ehkäiseviä ominaisuuksia.

(57) Sammanfattning

6,7-bensomorfanderivat med formeln I

vari R₁ är väte; eventuellt hydroxi- och/eller alkoxisubstituerad alkyl, alkenyl, alkynyl, cykloalkyl eller cykloalkylalkyl; alkenyloksialkyl, aralkyl, arylhydroksialkyl, aralkenyl eller tetrahydrofurylalkyl; eller eventuellt alkylsubstituerad furylalkyl eller isoxazolylalkyl, R₂ är väte eller metyl, R₃ är väte, alkyl, alkenyl, alkynyl, aralkyl, hydroksialkyl eller alkoksialkyl och R₄ är väte, hydroxi, alkoxi eller alkenyloxi, varvid hydroxigrupper i nämnda föreningar eventuellt är acylerade, med analgetiska och luteniseringshormonsekretion hämmande egenskaper, och förfaranden för deras framställning.



(I)

Menetelmä analgeettisina aineina, narkoottisten aineiden antagonistteina ja lutenisoivan hormonin erityksen inhibiittoreina käytettävien 6,7-bentsomorfaanien valmistamiseksi

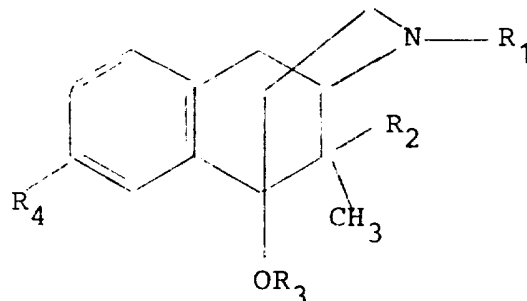
5 Esillä oleva keksintö koskee menetelmää 6,7-bentsomorfaanin uusien johdannaisten valmistamiseksi.

10 5-hydroksi- ja 2',5-dihydroksi-2-metyyli-6,7-bentsomorfaani samoin kuin ensiksi mainitun 5-asetoksi- ja 5-propionyylioksijohdannaiset sekä jälkimmäisen 2',5-diasetoksi- johdannaiset ovat tunnettuja, esim. J. Med. Chem. 13, 1223 (1970) ja J. Med. Chem. 20, 11, 1413-1419 (1977). Neljällä näistä yhdisteistä on mainittu olevan heikko analgeettinen aktiivisuus, joka on alhaisempi kuin vastaavien 5-H johdannaisten aktiivisuus. On myös mainittu, että viidennellä yhdisteellä ei ole analgeettista aktiivisuutta.

15 Esillä olevan keksinnön mukaisesti on nyt yllättäen todettu, että tietyt 5-oksi-substituoidut bentsomorfaanit, joilla on tertiäärinen tai kvaternäärinen hiiliatomi 9-ase-
20 massassa, omaavat arvokkaan farmakologisen aktiivisuuden, erityisesti analgeettisen ja narkoottisesti antagonistisen samoin kuin keltarauhashormonin eritystä ehkäisevän aktiivisuuden.

25 Keksintö koskee erityisesti menetelmää kaavan I mukaisten 6,7-bentsomorfaanijohdannaisten ja niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi,

30



(I)

jossa kaavassa R_1 on hydroksi- ja/tai alkoksisubstituoitu C_{2-6} -alkyyli tai C_{3-6} -sykloalkyyli- (C_{1-6}) -alkyyli tai aryylihydroksi- (C_{1-6}) -alkyyli,

R_2 on vety tai metyyli,

5 R_3 on vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenyyli, C_{2-6} -alkenyyli, aryyli- (C_{1-6}) -alkyyli, hydroksi- (C_{1-6}) -alkyyli tai C_{1-6} -alkoksi- (C_{1-6}) -alkyyli ja

10 R_4 on vety, hydroksi, C_{1-6} -alkoksi tai C_{2-6} -alkenyylioksi, lisäksi kaavan I mukaisissa yhdisteissä jokainen hydroksyyli-ryhmä voidaan valinnaisesti asyloida.

R_3 on edullisesti vety, alkyyli, alkenyyli, hydroksi-alkyyli, aralkyyli tai alkoksialkyyli.

15 Kaavan I mukaisissa yhdisteissä tyydyttyt tai tyydyttymättömät hiilivetyketjut voivat olla haarautuneita tai suoraketjuisia ja sisältävät korkeintaan kuusi hiiliatomia. Kaksoissidokset on erotettu bentsomorfaaniytimestä vähintään kahdella hiiliatomilla. Sykloalkyyli-ryhmät sisältävät edullisesti korkeintaan kuusi hiiliatomia. Aryyli on edullisesti fenyyli.

20 Alkyyli- ja sykloalkyyli-alkyyli-ryhmät, kuten R_1 , ovat substituoituja, edullisesti mono- tai di-substituoituja, vielä edullisemmin mono-substituoituja, hydroksilla ja/tai alkoksilla. Hydroksi- ja alkoksi-substituentit on erotettu bentsomorfaaniytimestä vähintään kahdella hiiliatomilla.

25 Asyylijäännökset ryhmissä R_1 , R_3 ja R_4 ovat edullisesti fysiologisesti hydrolysoituvia esterijäännöksiä.

30 Alifaattiset R_1 -ryhmät sisältävät edullisesti korkeintaan kuusi hiiliatomia kokonaisuudessaan. Alifaattiset R_3 - ja R_4 -ryhmät sisältävät edullisesti kuusi hiiliatomia, vielä edullisemmin neljä hiiliatomia kokonaisuudessaan. Ne R_1 - ja R_3 -ryhmien alifaattiset osat, jotka päättyvät aryyli-, sykloalkyyli- tai heterosykliseen ryhmään sisältävät edullisesti korkeintaan neljä, vielä edullisemmin kaksi, hiiliatomia. R_1 :ssä pääterymän ollessa sykloalkyyli, alifaattinen osa on edullisimmin metyleeni. R_1 -ryhmässä alkoksi-

35

substituentit sisältävät edullisesti korkeintaan kolme, edullisemmin kaksi hiiliatomia, metoksiryhmä on edullisin. Ryhmässä R_3 alkoksisubstituentteina metoksi ja etoksi, erityisesti metoksi, ovat edullisia. Edullisia asyylijäännöksiä ovat fenyylialkanoyyli, jossa alkanoyyli-osassa on korkeintaan neljä hiiliatomia, alkanoyyli, jossa on korkeintaan neljä hiiliatomia ja nikotinoyyli, erityisesti bentsoyyli, asetyyli ja propionyyli.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa R_1 on C_{2-6} -hydroksialkyyli, C_{2-6} -(alkoksialkyyli), jossa alkyyliosaa on valinnaisesti mono-substituoitu hydroksilla tai metoksilla, C_{4-7} [(1-hydroksisykloalkyyli)-metyyli], C_{5-8} [(1-metoksi-sykloalkyyli)-metyyli] tai C_{7-10} -(fenyylihydroksialkyyli);

R_2 on vety tai metyyli,

R_3 on vety, C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -hydroksialkyyli, C_{3-4} -alkenyli, C_{3-4} -alkynyli tai C_{7-9} -(fenyylialkyyli) ja

R_4 on vety, hydroksi, C_{1-4} -alkoksi tai C_{3-4} -alkenylioksi, lisäksi kaavan I mukaisissa yhdisteissä jokainen hydroksyyli-ryhmä voidaan valinnaisesti asyloida.

Hydroksi- ja alkoksi-substituentit alifaattisessa jäännöksessä R_1 ovat edullisesti 2-asemassa. Edullisia alkoksi-substituentteja ovat metoksi ja etoksi, metoksi on edullisin. Yllä mainitut hydroksi-substituentit voivat olla asyloituja, edullisia asyyli-ryhmiä ovat asetyyli, propionyyli ja bentsoyyli, asetyyli on edullisin.

Edullisia hydroksi- ja/tai alkoksi-substituoituja R_1 -alkyyli-ryhmiä ovat 2-hydroksipropyyli, 2-hydroksibutyli, 2-hydroksi-2-metyylipropyyli, 2-hydroksi-2-metyylibutyli, 2-hydroksi-3-metoksipropyyli, 2-metoksietyli, 2-metoksipropyyli, 2,3-dimetoksipropyyli, 2-metoksibutyli, 2-metoksi-

2-metyylipropyyli, 2-metoksi-2-metyyllibutyyli, 2-etoksietyyli ja 2-isopropoksietyyli, erityisesti 2-hydroksi-2-metyyllipropyyli, 2-metoksietyyli, 2-metoksipropyyli ja 2-metoksi-2-metyylipropyyli, aivan erityisesti 2-hydroksi- ja 2-metoksi-2-metyyllipropyyli. Edullisia R_1 asyylioksisalkyyliiryhmiä ovat 2-asetoksi- ja 2-propionyylioksi-2-metyyllipropyyli, ensiksi mainittu on edullisin.

R_1 voi olla esim. (1-hydroksisyskloalkyyli)-metyyli, missä tapauksessa 1-hydroksiryhmä voidaan valinnaisesti asyloida, asyyliiryhmä on edullisesti asetyyli, propionyyli ja bentsoyyli ja erityisesti asetyyli. (1-hydroksisyskloalkyyli)-metyyllinä R_1 on edullisesti (1-hydroksisysklopropyyli)-, (1-hydroksisysklobutyyli)- tai (1-hydroksisysklopentyyli)-metyyli, edullisimmin (1-hydroksisysklopropyyli)- tai (1-hydroksisysklobutyyli)-metyyli. Kun R_1 on (1-asyylioksisyskloalkyyli)-metyyli, niin se on edullisesti (1-asetoksisysklopropyyli)-metyyli, (1-asetoksisysklobutyyli)-metyyli tai (1-asetoksisysklopentyyli)-metyyli, mainituista kaksi ensimmäistä ovat edullisimpia.

Kun R_1 on (1-metoksisyskloalkyyli)-metyyli, niin se on edullisesti (1-metoksisysklopropyyli)-, (1-metoksisysklobutyyli)- tai (1-metoksisysklopentyyli)-metyyli, (1-metoksisysklopropyyli)- ja (1-metoksisysklobutyyli)-metyyli ovat edullisimmat.

Kun R_1 on fenyylihydroksialkyyli, niin se on edullisesti β -hydroksifenetyyli.

R_2 voi olla vety tai metyyli. Edullisesti R_2 on metyyli.

R_3 voi olla vety. Kun R_3 on alkyyli, niin se on edullisesti metyyli, etyyli, n-propyyli tai n-butyyli, edullisemmin metyyli tai etyyli. Kun R_3 on hydroksialkyyli, niin se on edullisesti 3-hydroksipropyyli tai 2-hydroksibutyyli. Kun R_3 on alkenyyli, niin se on edullisesti allyyli tai 2-butenyyli. Kun R_3 on fenyylialkyyli, niin se on edullisesti bentsyyli. Kun R_3O on hydroksi, se voidaan asyloida. R_3 on silloin edullisesti asetyyli, propionyyli tai bentsoyyli, edullisemmin asetyyli.

R_4 voi olla vety tai hydroksi. Kun R_4 on hydroksi, niin se voidaan asyloida. R_4 on silloin edullisesti asetoksi, propionyylioksi tai bentsoyylioksi, edullisemmin asetoksi. Kun R_4 on alkoksi, niin se on edullisesti metoksi, etoksi tai n-propyylioksi, edullisemmin metoksi. Kun R_4 on alkenyylioksi, niin se on edullisesti allyylioksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_4 on muu kuin vety, ovat edullisia.

Erityisen mielenkiintoisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa toisistaan riippumatta:

1) R_1 on

a) monohydroksi- tai alkoksi-substituoitu alkyyl, ts. hydroksialkyyl tai alkoksialkyyl, erityisesti 2-hydroksi- tai 2-metoksialkyyl; ja/tai

b) (1-hydroksi)- tai (1-metoksisykloalkyyl)-metyyli, erityisesti (1-hydroksisyklopropyyli)-metyyli ja (1-hydroksisyklobutyyl)-metyyli, lisäksi hydroksyylioryhmät R_1 :ssä voidaan valinnaisesti asyloida, edullisesti asetyyllillä tai propionyyllillä, edullisemmin asetyyllillä.

2) R_2 on metyyli.

3) R_3 on vety tai alkyyl, erityisesti vety, metyyli tai etyyli.

4) R_4 on hydroksi tai alkoksi, erityisesti hydroksi tai metoksi.

Edelleen edullisia ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_2 on metyyli ja R_4 on hydroksi ja joissa:

a) R_1 on 2-hydroksi-2-metyylipropyyli ja R_3 on vety, metyyli tai etyyli, erityisesti vety tai metyyli,

b) R_1 on 2-metoksi-2-metyylipropyyli ja R_3 on vety, metyyli, etyyli tai allyyli,

c) R_1 on 2-metoksi-2-metyylipropyyli ja R_3 on vety, metyyli tai etyyli,

d) R_1 on (1-hydroksisyklopropyyli)-metyyli ja R_3 on vety, metyyli, etyyli, n-propyyli, n-butyyl, allyyli, 2-butenyyli tai bentsoyyli, erityisesti vety, metyyli tai etyyli.

e) R_1 on (-metoksisyklopropyyli)-metyyli ja R_3 on

67373

vety tai etyyli,

f) R_1 on (1-hydroksisysklobutyyli)-metyyli ja R_3 on vety, metyyli tai etyyli,

5 g) R_1 on (1-metoksisysklobutyyli)-metyyli ja R_3 on etyyli,

h) R_1 on (1-hydroksisysklopentyyli)-metyyli ja R_3 on vety tai metyyli, erityisesti metyyli.

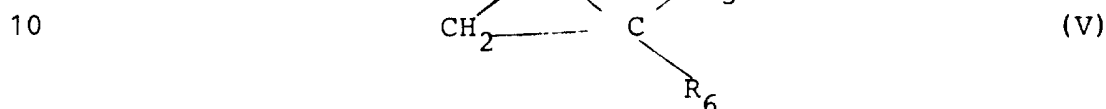
10 Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat olla vapaiden emästen tai niiden happoadditiosuolojen muodossa, esimerkiksi suoloina mineraalihappojen, kuten kloorivedyn, bromivedyn tai rikkihapon kanssa, tai suoloina orgaanisten happojen, kuten maleiini-, oksaali- tai viinihapon kanssa.

15 Kyseessä olevan 6,7-bentsomorfaanin rengasjärjestelmä sisältää kaksi asymmetristä hiiliatomia C_1 ja C_5 sekä, kun R_2 on vety, kolmannen asymmetrisen hiiliatomin C_9 . Koska iminoetaanisilta atomien C_1 ja C_5 välillä on kiinteästi cis-konfiguraatiossa (1,3-diaksiaalinen), niin C_1 - ja C_5 -atomien ollessa ainoat asymmetriset keskuksset, muodostuu ainoastaan yksi rasemaatti. Tämä rasemaatti voidaan hajottaa optisiksi isomeereiksi. Jos C_1 , C_5 ja C_9 ovat ainoat asymmetriset hiiliatomit, 20 niin yhdisteet esiintyvät kahtena diastereoisomeerinä, joilla on eriävä konfiguraatio asemassa C_9 . Mayn ehdottaman 5,9-dialkyyli-6,7-bentsomorfaanien nimistön mukaisesti [E.L. May, J. Org. Chem. 26, 188, 1621 (1961)], jos C_9 -metyyli-ryhmä on 25 transasemassa iminoetaanisiltaan nähden ja siten cis-asemassa substituentin OR_3 suhteen, niin isomeeriä pidetään α -isomeerinä. Jos C_9 -metyyli-ryhmä on cis-asemassa iminoetaanisiltaan nähden ja siten trans-asemassa OR_3 :n suhteen, isomeeriä pidetään β -isomeerinä. α - ja β -isomeerit voivat kumpikin olla 30 kahdessa optisesti aktiivisessa muodossa, ts. vasemmalle ja oikealle kiertävinä enantiomeereinä. Nämä voidaan myös hajottaa erillisiksi isomeereiksi. Mahdollisten stereoisomeeristen muotojen määrä kasvaa luonnollisesti, jos muita asymmetrisiä keskuksia on läsnä sivuketjuissa, ts. N-substituentissa.

35 On itsestään selvää, että keksinnön mukaiset kaavalla I esitetyt yhdisteet käsittävät vapaa emäs- ja happoadditiosuolamuotoja, samoin kuin niiden rasemaatteja ja erillisiä optisesti aktiivisia isomeerejä, esim. diastereomeeriset

seokset, erilliset diastereomeerit, D,L-rasemaatit ja erilliset D- ja L-isomeerit. Kuitenkin farmakologisen aktiivisuuden kannalta vasemmalle kiertävät isomeerit ovat yleensä aktiivisempia.

- 5 Kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan siten, että
 A) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_1 on vety ja R_2-R_4 ovat samat kuin edellä, annetaan reagoida kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa,



- jossa R_5 on vety, alkyyli, sykloalkyyli, alkoksi tai aryyli ja R_6 on vety tai alkyyli tai jossa R_5 ja R_6 yhdessä niihin liittyvän hiiliatomin kanssa muodostavat sykloalkyylin; ja
 15 sen jälkeen haluttaessa suoritetaan yksi tai useampi seuraavista vaiheista:

- B) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_3O ja/tai R_4 on hydroksiryhmä tai sisältää hydroksiryhmän, alkyloidaan;
 20 C) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3O tai R_4 on alkenyylioksi, hydrogenoidaan;
 D) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on alkenyyli, hydrotoidaan;
 E) suoritetaan eetterilohkaisu kaavan I mukaiselle yhdisteelle, jossa R_1 , R_3O ja/tai R_4 on alkoksi tai sisältää alkoksia;
 25 F) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_3O ja/tai R_4 on hydroksyyli- tai alkyloksiryhmä tai sisältää hydroksyyli- tai alkyloksiryhmän, asyloidaan;
 G) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_3O ja/tai R_4 on asyylialkyloksiryhmä tai sisältää asyylialkyloksiryhmän, hydrolysoidaan tai sille suoritetaan pelkistävä lohkaisu;
 30 H) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on hydroksyyli, dehydroksyloidaan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on vety,
 35 ja tarvittaessa näin saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan happoadditiosuolakseen.

On ymmärrettävä, että edellä esitetyt reaktiot ja välimuunnokset voidaan suorittaa missä tahansa sopivassa järjestyksessä. Reaktioiden (B)-(H) suoritustapoja kuvataan yksityiskohtaisemmin jäljempänä.

Menetelmä A suoritetaan mukavasti inertissä orgaanisessa liuottimessa, edullisesti alemmassa alkanolissa, jossa on 1-5 hiiliatomia, kuten metanolissa, tai liuottimien seoksessa, kuten dikloorimetaanin ja metanolin seoksessa. Pienien vesimäärien läsnäolo saattaa olla edullista. Reaktio-olosuhteet määrittelee lähinnä kaavan V mukaisen epoksidin reaktiivisuus. Reaktio kestää yleensä useita tunteja ja suoritetaan edullisesti lämpötilassa 40-120°C. Epoksidin haihtuvuuden takia reaktio on edullista suorittaa suljetussa astiassa.

Menetelmät B-H voidaan suorittaa käyttämällä lähtöaineena kaavan I mukaista yhdistettä, joka on saatu FI-patenttihakemuksessa 833 269 kuvatun renkaan muodostamisreaktion mukaisesti, tai käyttämällä lähtöaineena kaavan I mukaista yhdistettä, joka on saatu minkä tahansa FI-patenttihakemuksessa 833 267 tai 833 268 kuvatun menetelmän mukaisesti.

Menetelmällä A valmistetut kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_3 on vety ja R_4 on vety tai alkoksi, voidaan myös muuttaa vastaaviksi yhdisteiksi, joissa R_3 on alkyyli, alkenyyli, alkynyyli tai aralkyyli, muuntamalla ne ensiksi alkalimetallialkoksiedeiksi, esimerkiksi natriumhydridillä ja antamalla alkalimetallialkoksidin reagoida alkyyli-, alkenyyli-, alkynyyli- tai aralkyylihalogenidien kanssa (menetelmä B). Erityisen sopivia liuottimia molemmille reaktiovaiheille ovat aprottiset orgaaniset liuottimet, esim. tetrahydrofuraani, dimetyyliformamidi tai tolueeni. Reaktio-olosuhteet riippuvat reagoivien aineiden reaktiivisuudesta. Yleensä lämpötila on välillä 15°C - liuottimien kiehumapiste ja reaktioaika on yleensä välillä 2-48 tuntia.

Reaktionopeus hidastuu, kun alkyloivan reagenssin molekyylipaino kasvaa. Sen tähden kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_3 on n-propyyli- tai suurempi alkyyli-ryhmä, valmistetaan edullisesti katalyyttisesti hydraamalla vastaava yhdiste, jossa R_3 on 2-alkenyyli (menetelmä C), koska jälkimmäinen saadaan nopeammin 2-alkenyylihalogenidien suuremman reaktiivisuuden ansiosta.

Saadut kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_3 on alkenyyli, voidaan edullisesti muuntaa vastaaviksi yhdisteiksi, joissa R_3 on hydroksialkyyli, hydratoimalla, esim. antamalla rea-

goida ensin diboraanin, sitten vetyperoksidin/natriumhydroksidin kanssa (menetelmä D). Tällä tavalla voidaan esim. 5-allyylioksibentsomorfaanijohdannaiset muuntaa vastaaviksi 5-(3-hydroksi-propoksi)johdannaisiksi.

5 Saadut kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_3 on alkyyli, alkenyyli, alkynyyli, aralkyyli tai hydroksialkyyli ja/tai R_4 on alkoksi, voidaan selektiivisellä eetterilohkaisulla muuntaa vastaaviksi yhdisteiksi, joissa R_4 on hydroksyyli (menetelmä E). Eetterin lohkaista voidaan tehostaa käyttämällä esim. alkalimetalli-tioalkoksidia, esim. natriumtioetoksidia, aproottisessa liuottimessa, kuten dimetyyliformamidissa, lämpötilassa, joka on välillä 100°C - reaktioseoksen kiehumapiste. Edellyttäen, että lähtöaineen $R_3\text{O}$ ryhmä kestää alumiinitrikloridin tai booritribromidin, esim. 10 kuten on alkoksin ollessa kyseessä, näitä reagensseja voidaan myös käyttää selektiiviseen eetterin lohkaistoon 2'-asemassa. Reaktio suoritetaan edullisesti käyttämällä booritribromidia dikloorimetaanin toimiessa liuottimena lämpötilassa, joka on välillä -10°C - reaktioseoksen kiehumapiste. Käytettäessä lähtöaineita, joissa $R_3\text{O}$ on hydroksyyli, vieläkin voi- 20 makkaampia menetelmiä voidaan käyttää, esim. käyttämällä 47-%:ista bromivetyhappoa lohkaistoon.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa $R_3\text{O}$ ja R_4 ovat samat ja molemmat ovat alkoksi tai asyylioksi, voidaan valmistaa 25 vastaavista yhdisteistä, joissa $R_3\text{O}$ ja R_4 ovat hydroksyyli. Sellaiset dialkoksiyhdisteet voidaan valmistaa, kuten edellä on esitetty menetelmän B mukaisesti. Alkyylihalogenidin sijasta voidaan käyttää alkenyylihalogenidia ja pelkistää saatu yhdiste, jossa $R_3\text{O}$ ja R_4 molemmat ovat alkenyylioksi, menetelmän I mukaisesti. Pelkistys suoritetaan edullisesti käyttämällä palladium tai palladium/puuhiili katalyyttiä. Halut- 30 taessa saadussa tuotteessa alkoksiryhmä R_4 voidaan muuntaa hydroksyyliksi menetelmän E mukaisesti. Hydroksyyli-ryhmien $R_3\text{O}$ ja R_4 asylointi (menetelmä F) voidaan suorittaa esim. 35 käyttämällä karboksyylihappoanhydridiä tai happokloridia hap-poa sitovan reagenssin, edullisesti trietyyliamiinin tai pyridiinin, läsnäollessa. Sopivia liuottimia reaktiolle ovat esim. kloroformi, pyridiini tai dimetyyliformamidi. Reaktio- lämpötila on välillä 0°C - reaktioseoksen kiehumapiste.

Asylointi käyttämällä karboksyylihapoanhydridiä suoritetaan kuitenkin edullisesti käyttämällä liuottimena itse anhydridiä ja lisäämällä ortofosforihappoa. Tässä tapauksessa reaktiolämpötila on edullisesti noin 60°C.

5 Asyylioksiryhmät, kuten R_4 , voidaan suoraan valikoivasti hydrolysoida, esim. vesiliuoksessa ja tulokseksi saadaan vastaava kaavan I mukainen 2'-hydroksi-5-asyylioksi-yhdiste (Menetelmä G). 2'-hydroksiryhmän fenolisesta luonteesta johtuen se voidaan suoraan valikoivasti alkyloida tai asyloida
10 menetelmien B ja F mukaisesti.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on hydroksyylin sisältävä substituentti R_1 , voidaan alkyloida ja tulokseksi saadaan vastaavat yhdisteet, joissa hydroksyyli on korvattu alkoksilla. Alkylointi suoritetaan mukavasti menetelmän B mukaisesti, kuten edellä on esitetty. Kun lähtöaine sisältää
15 useamman kuin yhden hydroksyyli ryhmän, esim. kun R_4 on hydroksyyli, niin nämä ryhmät muuttuvat yleensä yhtä aikaisesti alkoksiryhmiksi. Hydroksyyli ryhmien erilaisesta reaktiivisuudesta asemassa 2', 5 ja N-substituentissa R_1 johtuen hydroksyyli ryhmät, kuten R_1 tai molemmat, kuten R_4 ja R_1 , voidaan haluttaessa alkyloida valikoivasti. Hydroksyyli ryhmä R_4
20 voidaan esimerkiksi alkyloida valikoivasti antamalla sen reagoida laimeassa alkalimetallin hydroksidiliuoksessa alkalimetallin suolan läsnäollessa ja sitten antamalla saadun yhdisteen reagoida dialkyyli sulfaatin kanssa. Hydroksyyli ryhmät R_4 ja hydroksyyli ryhmät R_1 :ssä voidaan myös alkyloida valikoivasti ottamalla huomioon hydroksyyli ryhmien R_3O ja $R_1:n$ ryhmien steeriset esteet, esim. varovasti alkyloimalla hydroksyyli ryhmä R_1 :ssä käyttämällä esim. laskettua alkylointi-
25 agentin määrää.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on asyylioksiryhmä substituentissa R_1 , voidaan myös valmistaa vastaavista hydroksiyhdisteistä asyloimalla esim. menetelmän F mukaisesti, kuten edellä on esitetty. Hydroksyyli ryhmät, esim. R_3O ja R_4
35 asyloituvat myös yleensä. Valikoiva asylointi, kuten alkylointi, on myös mahdollista ottamalla huomioon hydroksyyli ryhmien vaihtelevat reaktiivisuudet.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 sisältää hydrok-
syyliiryhmän, voidaan valmistaa vastaavista yhdisteistä,
joissa R_1 sisältää alkoksi-substituentin lohkaisemalla
eetteri menetelmän E mukaisesti. Sopivia eetterin lohkaistu-
aineita ovat bromivetyhappo ja Lewis-hapot, kuten booritri-
bromidi. Riippuen reagenssin valinnasta alkoksiryhmät, ku-
ten R_3O ja R_4 , voidaan myös muuntaa hydroksyyliksi. Aromaat-
tisten eetteriryhmien selektiivinen lohkaistu voidaan suorit-
taa käyttämällä esim. alkalimetalli-tioalkoksiedeja, kuten
natriumtioetoksidia.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_1 sisältää hydrok-
syyliiryhmän, voidaan myös valmistaa hydrolysoimalla vastaa-
vat yhdisteet, joissa R_1 sisältää asyylioksiryhmän, menetel-
män G mukaisesti, esim. happo- tai emäshydrolyysillä, edul-
lisesti vesi-, alkoholi- tai vesi-alkoholiliuoksessa. Sellai-
set asyylioksiryhmät voidaan myös poistaa pelkistävällä loh-
kaisulla. Kun R_3O ja R_4 ovat asyyliokseja, niin ne yleensä yh-
tääaikaisesti muuttuvat hydroksyyliksi. Asyylioksiryhmät, ku-
ten R_4 , hydrolysoidaan valikoivasti, esim. käyttämällä lai-
meaa kloorivetyhapon liuosta metanolissa tai etanolissa, käyt-
tämällä hyväksi sitä seikkaa, että nämä ovat vähemmän pysyviä
yhdisteitä hydrolysoitaessa kuin asyylioksiryhmät R_1 :ssä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R_4 on vety, voidaan
myös valmistaa dehydroksyloimalla vastaavat yhdisteet, joissa
 R_4 on hydroksyyli (menetelmä H), esim. antamalla niiden rea-
goida 1-fenyylim-5-klooritetraatsolin tai disykloheksyylikarbodi-
imidin kanssa ja katalyyttisesti hydraamalla saadut reaktio-
tuotteet [ks. W.J. Musliner ja J.W. Gates, J. Amer. Chem. Soc.
88, 4271 (1966), H.C. Beyerman et al., Rec.trav.chim. 95, (1976)
ja E. Vowinkel ja C. Wolff, Chem. Ber. 107, 907 (1974)].

Menetelmistä A-H saadut tuotteet voidaan eristää ja puhdis-
taa tunnetuin tavoin, esim. kolonnikromatografisesti ennen
kiteyttämistä, additiosuola tai vapaa emäs muodossa.

Diastereomeerit voidaan erottaa tunnetun tekniikan mukaises-
ti, joka perustuu niiden vaihteleviin kemiallisiin ja fysikaa-
lisiin ominaisuuksiin esim. käyttämällä jakokiteytystä tai
kolonnikromatografiaa.

Isomeerien erottaminen voidaan suorittaa lopputuotteelle tai aikaisemmassa vaiheessa synteessin aikana. Raseemiset seokset voidaan jakaa optisiksi isomeereiksi, esim. erottamalla niiden suolat sopivilla optisesti aktiivisilla hapoilla, esim. kamferisulfonihapolla.

Edellä esitetystä kuvauksesta käy ilmi, että farmakologisen aktiivisuutensa lisäksi monet kaavan I mukaiset yhdisteet ovat myös käyttökelpoisia välituotteita muiden kaavan I mukaisten johdannaisten synteessissä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat farmakologisesti aktiivisia, erityisesti analgeettisinä aineina, narkoottisten aineiden antagonistina ja lutenisoivan hormonin erityyksen inhibiittoreina, mikä käy ilmi seuraavista eläinkokeista:

Analgeettinen aktiivisuus

1. Hännän sisäänvetokyky rotalla. Menetelmä, jossa käytetään Wistar urosrottia, on esitetty julkaisussa *Arzneim. Forsch.* 13, 502 (1963), 15 sekunnin mittausaika on lyhennetty 10 sekuntiin. Tulokset on luokiteltu seuraavan asteikon mukaisesti:

A) Kohtalainen kivunpoistoaktiivisuus (MA):hännän sisäänvetoaika 6-10 sekuntia.

B) Ilmeinen kivunpoistoaktiivisuus (PA):ei hännän sisäänvetäytymistä 10 sekunnin aikana, mutta kevyt hännän liike kuumassa vedessä,

C) Kirurginen kivunpoistoaktiivisuus (SA):ei hännän sisäänvetäytymistä 10 sekunnin aikana ja ei liikettä kuumassa vedessä.

2. Kiemurtelemistesti rotalla. Testattava aine annetaan ihonalaisesti 30 minuuttia ennen tai suun kautta 45 minuuttia ennen kuin naaraspuolisiin Wistar rottiin, joiden keskipaino on 150-190 g, ruiskutetaan vatsakalvonsisäisesti 1 ml 1-%:ista etikkahappoa ja seuraavien 25 minuutin aikana tapahtuvat kiemurtelut kirjataan. Tuloksia verrataan niihin tuloksiin, jotka on saatu ruiskuttamalla vatsakalvonsisäisesti 1-%:istä happoa käsittelemättömiin vertailueläimiin.

Näin ollen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää analgeettisina aineina. Tätä tarkoitusta varten annostelu riippuu tietysti käytetystä yhdisteestä, annostelutavasta ja halutusta käsittelystä. Osoitettu päiväannos on noin 0,001-
 5 10 mg/eläimen ruumiinpaino kg, joka annetaan mukavasti jae-
 tuissa erissä 2-4 kertaa päivässä tai jatkuvasti vapautuvassa muodossa. Osoitettu päivän kokonaisannos on noin 1-250 mg, edullisesti noin 10 mg, edullisemmin noin 10-100 mg, mukavas-
 ti suun kautta annosteltuna yksikköannosten muodossa, jotka
 10 sisältävät noin 0,25-100 mg, edullisesti noin 2,5 mg, edulli-
 semmin noin 2,5-50 mg kaavan I mukaista yhdistettä.

Narkoottisesti antagonistinen aktiivisuus

Fentanyylin antagonismitesti rotalla. 0,63 mg/kg fenta-
 nyyliä annetaan ihonalaisesti urospuolisille Wistar rotille,
 15 jotta aikaansaataisiin hengityksen heikentyminen, oikaisu-
 refleksin häviäminen, lihasten jäykistyminen, kirurginen ki-
 vunpoisto ja sarveiskalvon ja korvanlehden refleksien esty-
 minen. Testiyhdisteen narkoottisesti antagonistisen aktiivi-
 suuden mittana pidetään kykyä antagonisoida mainittuja il-
 20 miöitä. 30 minuutin kuluttua fentanyylin antamisesta koe-
 eläimiin ruiskutetaan suonensisäisesti testattavaa yhdistet-
 tä ja pentatsosiinia tai nalorfiinia vertailuaineena.

Yllä olevan testin mukaisesti kaavan I mukaiset yhdis-
 teet osoittautuvat käyttökelpoisiksi hoidettaessa narkootti-
 25 sen aineen, esim. morfiinin, liika-annostusta. Lisäksi testi
 osoittaa, että itse yhdisteet eivät ole ollenkaan tai vain
 hyvin vähän narkoottisesti aktiivisia. Osoitettu annostelu
 ja yksikköannosten muodot narkoottisesti antagonistiseen
 käyttöön ovat samat kuin edellä on esitetty analgeettiseen
 30 käyttöön.

Keltarauhashormonin eritystä ehkäisevä aktiivisuus

1. Munasolun irtoamisen ehkäisy rotalla. Ivanova-kan-
 nan aikuisia naarasrottia, joista jokainen painaa 200-250 g.
 pidetään vakio-olosuhteissa /14 tuntia valoa (04.00 - 18.00),
 35 24°C ja suhteellinen kosteus 55-60 %/ ja niiden annetaan mie-
 linmäärin päästä käsiksi ruokaan ja veteen. Eläimille, joilla

on osoitettu, säännöllinen neljän päivän kiimakierto, annetaan testiyhdistettä joko ihonalaisesti tai suun kautta ennen kiimaa, annokset annetaan kello 13.00 ja taas kello 16.00. Kun 20 tuntia on kulunut ensimmäisestä annoksesta, rotat surmataaan, munanjohtimet poistetaan ja munasolujen kokonaismäärä molemmissa putkissa lasketaan kahdesti leikkaavalla mikroskoopilla. Munasolun irtoamisen katsotaan olevan estynyt ainoastaan silloin, kun yhtään munasolua ei löydy. Yhteen määrittäykseen käytetään viisi rottaa.

2. Munasolun irtoamisen ehkäisy hamsterilla. Yllä esitetty menetelmä kerrataan käyttämällä aikuisia, naaraspuolisia kultahamstereita (*Mesocricetus auratus*, Füllingsdorf), jotka painavat noin 100 g ja testattavaa yhdistettä annetaan ihonalaisesti kolmena annoksena ennen kiimaa kello 11.00, 13.00 ja 16.00. Eläimet surmataaan 22 tunnin kuluttua ensimmäisestä ruiskutuksesta.

3. Keltarauhashormoni-seerumi-tutkimus rotalla. Naaraspuolisilta Ivanova Wistar kannan rotilta poistetaan munasarjat Evipan nukutuksessa. 20 päivää parantumisen jälkeen testiyhdistettä annetaan ihonalaisesti vaihtelevina annoksina. Yksi tunti antamisen jälkeen rotat surmataaan ja seerumin keltarauhashormonin määrä määritetään käyttäen radio-immunologista standarditekniikkaa. Annosta kohti käytetään viisi rottaa ja keskimääräinen eläimistä löydetty keltarauhashormonimäärä ilmoitetaan prosentteina liuottimella käsitellyistä vertailueläimistä löydetyistä keskiarvosta.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat siten osoittautuneet käyttökelpoisiksi hoidettaessa häiritsevän korkeaa keltarauhashormonin eritystä, erityisesti hoidettaessa häiriöitä, joiden synty johtuu tai on yhteydessä liialliseen keltarauhashormonin eritykseen, esim. hoidettaessa vaihdevuosi-oireyhtymää tai eturauhasen liikakasvua.

Yhdisteen annostelumäärä keksinnön tämän kohdan mukaisesti vaihtelee jälleen riippuen esim. käytetystä nimenomaisesta yhdisteestä, antamistavasta, hoito-olosuhteista ja halutusta hoidosta.

Tätä tarkoitusta varten osoitettu päiväannos on noin 0,001-1,0 mg/kg, riippuen antamistavasta, esim. ihonalaisesti tai

suun kautta, joka on kätevästi jaettu yksikköannosten muotoon, jotka annetaan 2-4 kertaa päivässä tai jatkuvasti vapautuvassa muodossa. Osoitettu päivittäinen kokonaisannos suun kautta on noin 0,1 - edullisesti noin 0,5 - 20 mg, edullisesti noin 4,0 mg, joka kätevästi annetaan yksikköannosten muodossa, jotka sisältävät noin 0,025, edullisesti noin 0,125 - 10, edullisesti noin 2 mg, kaavan I mukaista yhdistettä.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan keksinnön mukaisten menetelmien määrittelemään käyttöön antaa vapaana emäksenä tai farmaseuttisesti hyväksyttävänä happoadditiosuolana, joilla suolamuodoilla on yleensä samaa luokkaa oleva aktiivisuus kuin vapailla emäksillä.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan myös antaa optisesti aktiivisessa tai raseemisessa muodossa.

Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan myös sekoittaa tavannaisten farmaseuttisesti hyväksyttävien laimentimien tai kantaja-aineiden kanssa ja valinnaisesti muiden täyteaineiden kanssa ja antaa esimerkiksi sellaisissa muodoissa kuin tabletit, kapselit, pulverit ja ruiskutettavat liuokset. Niitä voidaan antaa yhdistettyinä valmisteina muiden analgeettisten aineiden kanssa tai muiden aktiiviaineiden kanssa, kuten lievittävien aineiden, rauhoittavien aineiden ja unilääkkeiden kanssa.

Edellä esitetyn mukaisesti keksintö koskee myös (i) kivunlievitysmenetelmää tai keltarauhashormonin eritystä ehkäisevää menetelmää (erityisesti hoidettaessa eturauhasen liikakasvua tai vaihdevuosi-oireyhtymää) kohteessa, joka tarvitsee mainittua hoitoa, joka menetelmä käsittää mainitulle kohteelle annettavan kaavan I mukaisen yhdisteen vaikuttavan määrän, samoin kuin farmaseuttisia valmisteita, jotka aktiiviaineena sisältävät kaavan I mukaisen yhdisteen.

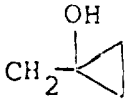
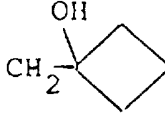
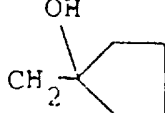
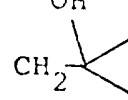
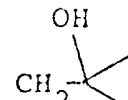
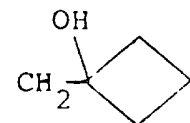
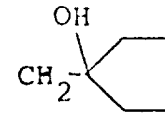
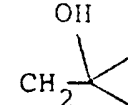
Esimerkki 1

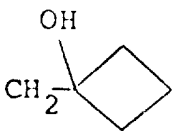
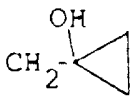
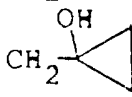
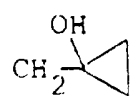
a) 2',5-dihydroksi-9,9-dimetyyli-2-(2-hydroksi-2-metyyli-propyyli)-6,7-bentsomorfaanin hydrokloridi

Seosta, jossa on 20,0 g (85,8 mmol) 2',5-dihydroksi-9,9-dimetyyli-6,7-bentsomorfaania (A) ja 15,3 ml (172 mmol) 1,2-epoksi-2-metyylipropaania 150 ml:ssa metanolia, kuumennetaan autoklaavissa viisi tuntia lämpötilassa 100°C. Jäähdytyksen jälkeen liuos väkevöidään alennetussa paineessa ja jäännös suodatetaan silikageelin läpi (300 g) käyttäen etyyliasetaattia eluenttina. Haluttua tuotetta sisältävät jakeet yhdistetään ja

väkevöidään alennetussa paineessa. Jäännös muutetaan hydrokloridiksi ja kiteytetään metanoli/etyyliasetaatista, tulokseksi saadaan 23,3 g otsikkoyhdistettä, sp. 235-239°C (hajoaa).

Seuraavat yhdisteet, joissa substituentit R_2 , R_3 ja R_4 ovat samat kuin lähtöaineissa, voidaan valmistaa vastaavasti:

n:o	Lähtöaine	Tuotteen N-substi- tuentti	Suola	Sp. (°C)	
10	b	A		HCl	241-248
	c	A		HCl	245 (d)
	d	A		HCl	227-230
	e	B		HCl	201-206
	f	C	$\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$	HCl	207-210
	g	C	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{C}_6\text{H}_5$	Emäs	170-175
	h	C		HCl	160-169
	i	C		HCl	231-234
	j	C		HCl	218-221
	15	k	D	$\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$	HCl
l		D		HCl	225-229

Nro	Lähtöaine	Tuotteen N-substi- tuentti	Suola	Sp. (°C)
5	m		HCl	228-234
	n	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$	Emäs	Öljy
	o	$\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})\text{C}(\text{CH}_3)_2$	HCl	201-203
	p	$\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$	HCl	208-212
	q		HCl	209-212
10	r	$\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$	HCl	193-195
	s		HCl	188-191
	t	$\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)_2$	HCl	203-205
	u		HCl	203-205
	v	$\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ * (A)	Emäs	Öljy ^{xx}
	w	$\text{CH}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ * (B)	Emäs	148-151°C

^xDiastereomeerit A ja B erotettu käyttäen ohutlevykromatografiaa.

^{xx}Raakatuotteen annetaan reagoida suoraan.

Lähtöaineet:

A: 2',5-dihydroksi-9,9-dimetyyli-6,7-bentsomorfaani

B: 2',5-dimetoksi-9,9-dimetyyli-6,7-bentsomorfaani

C: 9,9-dimetyyli-2'-hydroksi-5-metoksi-6,7-bentsomorfaani

5 D: 9,9-dimetyyli-5-etoksi-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaani

E: 5-allyylioksi-9,9-dimetyyli-2'-metoksi-6,7-bentsomorfaani

F: 5-allyylioksi-9,9-dimetyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaani

G: 9,9-dimetyyli-2'-hydroksi-5-propoksi-6,7-bentsomorfaani

H: 5-butylioksi-9,9-dimetyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaani

10 I: 5-(2-butenyylioksi)-9,9-dimetyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaani

J: 5-bentsyylioksi-9,9-dimetyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaani

Esimerkki 2

15 9,9-dimetyyli-2-(1-hydroksisyklopropyyli-metyyli)-5-metoksi-6,7-bentsomorfaanin hydrokloridi.

Käyttäen lähtöaineena 9,9-dimetyyli-5-metoksi-6,7-bentsomorfaania ja menettelemällä esimerkissä 1 esitetyn menetelmän mukaisesti käyttäen oksaspiropentaania epoksidina, tulokseksi saadaan otsikkoyhdiste, sp. 193-195°C.

Esimerkki 3

5-asetoksi-9,9-dimetyyli-2'-hydroksi-2-(2-hydroksi-2-metyylipropyyli)-6,7-bentsomorfaanin hydrokloridi.

25 Käyttäen lähtöaineena 2',5-diasetoksi-9,9-dimetyyli-6,7-bentsomorfaania (vrt.FI-patenttihakemuksen 833 269 esimerkki 22) ja menettelemällä esimerkissä 1 esitetyn menetelmän mukaisesti käyttäen 1,2-epoksi-2-metyylipropaania ja edelleen hajottamalla 2'-asetoksi-ryhmä esimerkissä 6 esitetyn menetelmän mukaisesti, tulokseksi saadaan otsikkoyhdiste, sp. 201-203°C.

30 Esimerkki 4

9,9-dimetyyli-2'-hydroksi-2-(2-hydroksi-2-metyylipropyyli)-5-propionyylioksi-6,7-bentsomorfaanin hydrokloridi. 2-bentsyyli-2'-bentsyylioksi-9,9-dimetyyli-5-hydroksi-6,7-bentsomorfaanin annetaan reagoida propionihappoanhydridin kanssa esimerkissä 6 esitetyn menetelmän mukaisesti ja tulokseksi saadaan 2-bentsyyli-2'-bentsyylioksi-9,9-dimetyyli-5-propionyylioksi-6,7-bentsomorfaani. Bentsyyli-ryhmien hydrolyysin jälkeen tulokseksi saadaan 9,9-dimetyyli-2'-hydroksi-5-propionyylioksi-6,7-bentsomorfaani. Tämän yhdisteen annetaan reagoida 1,2-epoksi-2-metyylipropaanin kanssa esimerkissä 1 esitetyn menetelmän

mukaisesti ja tulokseksi saadaan otsikkoyhdiste, sp. 197-198°C.

Esimerkki A

2',5-dimetoksi-2,9,9-trimetyyli-6,7-bentsomorfaanin hydrokloridi

- 5 a) 21,8 g (0,5 mol) 55-%:ista natriumhydridin dispersiota öljyssä lisätään 52,2 g:aan (0,2 mol) 5-hydroksi-2'-metoksi-2,9,9-trimetyyli-bentsomorfaania, joka on liuotettu 500 ml:aan peroksidivapaata tetrahydrofuraania, minkä jälkeen lisätään pisaroittain yli 45 minuutin ajan 142 g (1,0 mol)
- 10 metyylijodidia ja seosta sekoitetaan neljä tuntia huoneen lämpötilassa. Saatuun reaktioseokseen lisätään huolellisesti 9 ml vettä ja tetrahydrofuraani haihdutetaan pois alennetussa paineessa. Kun jäännökseen on lisätty 250 ml vettä, niin se uutetaan kolme kertaa 250 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt kloroformifaasit kuivataan natriumsulfaatilla ja väkevöidään
- 15 alennetussa paineessa. Jäännös muutetaan hydrokloridiksi, pestään tolueenilla parafiiniöljyn poistamiseksi ja kiteytetään metanoli/etyyliasetaatista. Tulokseksi saadaan 53,5 g otsikkoyhdistettä, sp. 212-214°C (hajoaa).
- 20 b) Lähtemällä 2',5-dihydroksi-2,9,9-trimetyyli-6,7-bentsomorfaanista (vrt. FI-patenttihakemuksen 833 269 esimerkki 2) ja menettelemällä kohdan a) mukaisesti käyttäen kaksinkertainen määrä natriumhydridiä ja metyylijodidia saadaan jälleen 2',5-dimetoksi-2,9,9-trimetyyli-6,7-bentsomorfaanin hydrokloridi.
- 25

Esimerkki B

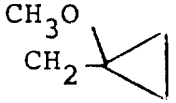
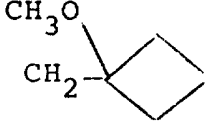
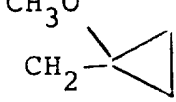
9,9-dimetyyli-2'-hydroksi-5-metoksi-6,7-bentsomorfaanin hydrokloridi

- 30 Liuos, jossa on 285 ml etaanitiolia (3,86 mol) 570 ml:ssa dimetyyliformamidia (DMF), lisätään pisaroittain suspensioon, jossa on 124,4 g (2,85 mol) natriumhydridiä (55 % suspensio öljyssä) 1 900 ml:ssa kuivaa DMF. Saatua suspensiota sekoitetaan 45 minuuttia ja siihen lisätään pisaroittain 49,6 g (190 mmol) 2',5-dimetoksi-9,9-dimetyyli-6,7-bentsomorfaania
- 35 (vrt. FI-patenttihakemuksen 833 269 esimerkki 11a) 190 ml:ssa kuivaa DMF yli 20 minuutin ajan. Alunperin muodostuneet haih-

tuvat komponentit tislataan pois ja reaktioseosta kuumentaan, kunnes DMF kiehuu. Kuuden tunnin palautusjäähdyttämisen jälkeen reaktioseos väkevöidään alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan 500 ml:aan tolueenia ja 2 000 ml:aan 2N suolahappoa. Hapan vesifaasi tehdään emäksiseksi 500 ml:lla 25-%:ista ammoniakista ja uutetaan kolme kertaa 500 ml:lla kloroformi/butanolia (8:2). Orgaanisen faasin haihdutuksen jälkeen jäännös muutetaan hydrokloridiksi ja kiteytetään isopropanolista ja tulokseksi saadaan 29,0 g otsikkoyhdistettä (a), sp. 249-251°C (hajoaa).

Esimerkki 5

Menettelemällä esimerkissä A esitetyn menetelmän ja esimerkissä B esitetyn menetelmän kanssa analogisella tavalla, saadaan tulokseksi seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet:

n:o	Lähtöaine	Tuotteen N-substituentti	Suola	Sp. (°C)
a	1 f	$\text{CH}_2\text{C}(\text{OCH}_3)(\text{CH}_3)_2$	HCl	180-185
b	1 k	$\text{CH}_2\text{C}(\text{OCH}_3)(\text{CH}_3)_2$	HCl	184-188
c	1 n	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3$	HCl	188-192
d	1 l		HCl	226-230
e	1 m		HCl	211-220
f*	1 b		HCl	239-251
g	1 v	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OCH}_3)\text{CH}_2\text{OCH}_3^{**}$	HCl	190-193

* Huom. Esimerkin 5 f mukaisessa menetelmässä natriumhydridin ja metyylijodidin määrät on alennettu kahteen ekvivalenttiin, jotta ryhmä 5-hydroksi jäisi koskemattomaksi.

** Isomeeri A.

Esimerkki 6

Käytetty menetelmä 2'-hydroksi-5-propionyylioksi-2,9,9-trimetyyli-6,7-bentsomorfaanin hydrokloridille:

3,0 g (12 mmol) 2',5-dihydroksi-2,9,9-trimetyyli-6,7-bentsomorfaanin hydrokloridia (vrt. FI-patenttihakemuksen

833 269 esimerkki 2) kuumennetaan kolme tuntia seoksessa, jossa on 45 ml propionihappoanhydridiä ja 6 g ortofosforihappoa. Jäähdytyksen jälkeen reaktioseos kaadetaan 100 g:aan jäävettä ja pH säädetään arvoon 8 lisäämällä laimeaa natriumhydroksidia. Vesifaasi uutetaan kolme kertaa 25 ml:lla kloroformia, yhdistetyt kloroformi-uutteet magnesiumsulfaattilla ja väkevöidään alennetussa paineessa. Jäännös liuotetaan kuivaan eetteriin ja huolellisesti hapotetaan lisäämällä isopropanoli/HCl. Saatu sakka suodatetaan ja pestään eetterillä, tulokseksi saadaan 3,6 g 2'-5-dipropionyylioksi-2,9,9-trimetyyli-6,7-bentsomorfaanin hydrokloridia, sp. 213-217°C.

3,6 g (9,1 mmol) tätä diesteriä liuotetaan 25 ml:aan isopropanolia, siihen lisätään 5 ml 5N isopropanoli/HCl:ää ja saatua liuosta keitetään neljä tuntia palautusjäähdyttäen. Liuotin haihdutetaan pois alennetussa paineessa. Jäännös käsitellään asetonilla ja saadut kiteet suodatetaan, tulokseksi saadaan 2,8 g otsikkoyhdistettä, sp. 227-230°C.

a) Käyttäen lähtöaineena 9,9-dimetyyli-2'-hydroksi-2-(2-hydroksi-2-metyylipropyyli)-5-metoksi-6,7-bentsomorfaanin hydrokloridia (vrt. esimerkki 1 f) ja menettelemällä edellä kuvatun menetelmän mukaisesti, tulokseksi saadaan 9,9-dimetyyli-5-metoksi-2'-propionyylioksi-2-(2-metyyli-2-propionyylioksipropyyli)-6,7-bentsomorfaanin hydrokloridi, sp. 96-102°C.

2'-propionyylioksi-ryhmän hydrolyysin jälkeen saadaan 9,9-dimetyyli-2'-hydroksi-5-metoksi-2-(2-metyyli-2-propionyylioksipropyyli)-6,7-bentsomorfaani, sp. 178-180°C.

b) Käyttäen lähtöaineena 5-etoksi-9,9-dimetyyli-2'-hydroksi-2-(2-hydroksi-2-metyylipropyyli)-6,7-bentsomorfaanin hydrokloridia (vrt. esimerkki 1 k) ja menettelemällä edellä kuvatun menetelmän mukaisesti, tulokseksi saadaan 9,9-dimetyyli-5-etoksi-2'-hydroksi-2-(2-metyyli-2-propionyylioksipropyyli)-6,7-bentsomorfaani, sp. 160-163°C.

35 Esimerkki 7

a) 2'asetoksi-5-hydroksi-2-(1-asetoksi-syklopropyyli-metyyli)-9,9-dimetyyli-6,7-bentsomorfaani

60 g (19,8 mmol) 2',5-dihydroksi-2-(1-hydroksisyklopropyyli)-9,9-dimetyyli-6,7-bentsomorfaania (vrt. esimerkki 1b) keitetään palautusjäähdyttään tunti 60 ml:ssa etikkahappoanhydridiä muutaman pyridiinipisaran läsnäollessa.

5 Liuos haihdutetaan kuiviin, jäännös liuotetaan veteen, vesiliuos muutetaan emäksiseksi ammoniumhydroksidilla ja uuteetaan etyyliasetaatilla. Yhdistetyt orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännös kromatografoidaan SiO_2 :lla käyttäen tolueeni/etyyli-

10 liasetaattia (1:1) eluenttina ja tulokseksi saadaan otsikkoyhdiste öljyn muodossa.

b) 2',5-dihydroksi-2-(1-asetoksi-syklopropyyli)-9,9-dimetyyli-6,7-bentsomorfaanin oksalaatti

a):ssa saatu diasetaatti liuotetaan 50 ml:aan metanolia ja neutraloidaan 1N suolahapolla. Lisätään katalyyttinen määrä (19 mg) p-tolueenisulfonihappoa ja liuosta keitetään palautusjäähdyttään 1,5 tuntia. Liuos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan veteen. Kun se on huolellisesti muutettu emäksiseksi väkevällä ammonium-

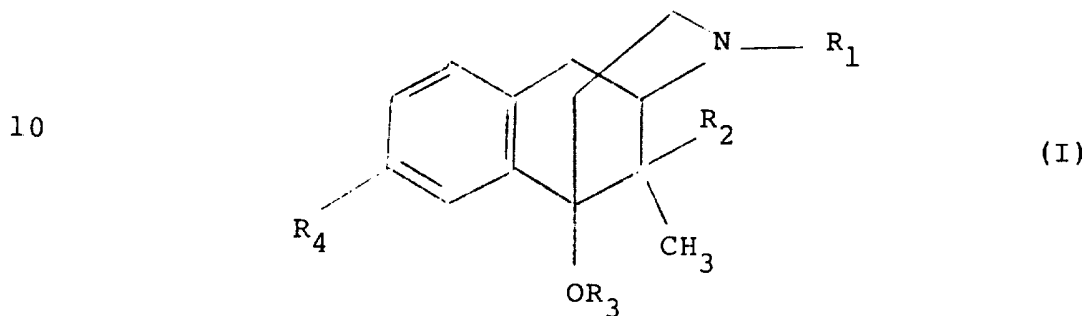
15 hydroksidilla, niin liuos uutetaan etyyliasetaatilla ja kerätyt orgaaniset faasit pestään vedellä, kuivataan magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan alennetussa paineessa. Kromatografoinnin jälkeen SiO_2 :lla, eluentti tolueeni/etyyli-

20 asetaatti (1:1), saatu emäs muutetaan oksalaatiksi ja tuote uudelleen kiteytetään metanoli/etyyliasetaatista ja tulok-

25 seksi saadaan otsikkoyhdiste, sp. 196-198°C.

Patenttivaatimus

Menetelmä kaavan I mukaisten 6,7-bentsomorfaanijoh-
dannaisten valmistamiseksi, jotka ovat käyttökelpoisia anal-
geettisina aineina, narkoottisten aineiden antagonisteina
ja lutenisoivan hormonin erityksen inhibiittoreina,



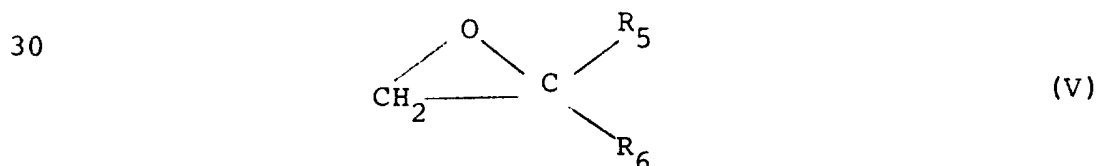
15 jossa kaavassa R_1 on hydroksi- ja/tai alkoksi-substituoitu C_{2-6} -alkyyli tai C_{3-6} -sykloalkyyli- (C_{1-6}) alkyyli tai aryylihydroksi- (C_{1-6}) alkyyli;

R_2 on vety tai metyyli;

20 R_3 on vety, C_{1-6} -alkyyli, C_{2-6} -alkenylyli, C_{2-6} -alkenylyli, aryyli- (C_{1-6}) alkyyli, hydroksi- (C_{1-6}) alkyyli tai C_{1-6} -alkoksi- (C_{1-6}) alkyyli; ja

R_4 on vety, hydroksyyli, C_{1-6} -alkoksi tai C_{2-6} -alkenylylioksi, jolloin mainituissa yhdisteissä hydroksyyli-ryhmät voivat olla asyloituja,

25 sekä niiden happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että A) kaavan I mukaisen yhdisteen, jossa R_1 on vety ja R_2-R_4 ovat samat kuin edellä, annetaan reagoida kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa,



jossa R_5 on vety, alkyyli, sykloalkyyli, alkoksi tai aryyli
ja R_6 on vety tai alkyyli tai jossa R_5 ja R_6 yhdessä niihin
35 liittyvän hiiliatomin kanssa muodostavat sykloalkyylin; ja

sen jälkeen haluttaessa suoritetaan yksi tai useampi seuraavista vaiheista:

5 B) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_3O ja/tai R_4 on hydroksiryhmä tai sisältää hydroksiryhmän, alkyloidaan;

C) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3O tai R_4 on alkenyylioksi, hydrogenoidaan;

D) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on alkenyyli, hydratoidaan;

10 E) suoritetaan eetterilohkaisu kaavan I mukaiselle yhdisteelle, jossa R_1 , R_3O ja/tai R_4 on alkoksi tai sisältää alkoksin;

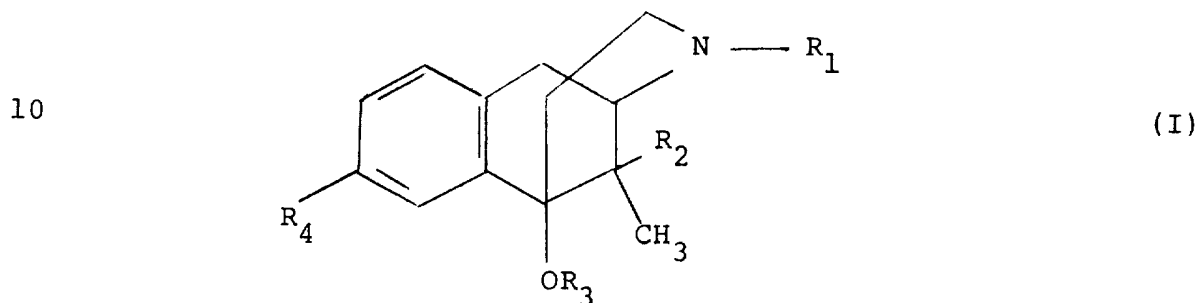
15 F) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_3O ja/tai R_4 on hydroksyyliiryhmä tai sisältää hydroksyyliiryhmän, asyloidaan;

G) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_1 , R_3O ja/tai R_4 on asyylioksiryhmä tai sisältää asyylioksiryhmän, hydrolysoidaan tai sille suoritetaan pelkistävä lohkaisu;

20 H) kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on hydroksyyli, dehydroksyloidaan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_4 on vety, ja tarvittaessa näin saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan happoadditiosuolakseen.

Patentkrav

Förfarande för framställning av 6,7-bensomorfanderivat
med formeln I, vilka är användbara som analgetiska medel,
5 antagonist för narkotiska medel och inhibitorer för sekretion
av det luteniserande hormonet,



15 i vilken formeln R_1 är en hydroxi- och/eller alkoxi-substituerad C_{2-6} -alkyl eller C_{3-6} -cykloalkyl- (C_{1-6}) alkyl eller arylhydroxi- (C_{1-6}) alkyl;

R_2 är väte eller metyl;

20 R_3 är väte, C_{1-6} -alkyl, C_{2-6} -alkenyl, C_{2-6} -alkynyl, aryl- (C_{1-6}) alkyl, hydroxi- (C_{1-6}) alkyl eller C_{1-6} -alkoxi- (C_{1-6}) alkyl; och

R_4 är väte, hydroxyl, C_{1-6} -alkoxi eller C_{2-6} -alkenyl-oxi, varvid hydroxylgrupperna i de nämnda föreningarna kan
25 vara acylerade,

samt för framställning av deras syraadditionssalter,

k ä n n e t e c k n a t därav, att man A) omsätter en förening
med formeln I, där R_1 är väte och R_2-R_4 är desamma som ovan,
med en förening med formeln V,

30



35 där R_5 är väte, alkyl, cykloalkyl, alkoxi eller aryl och
 R_6 är väte eller alkyl eller där R_5 och R_6 tillsammans med

kolatomen, vid vilken de är bundna, bildar en cykloalkyl; och därefter, ifall önskvärt, utför ett eller flera av de följande stegen:

5 B) alkylerar föreningen med formeln I, där R_1 , R_3O och/eller R_4 är en hydroxigrupp eller innehåller en hydroxigrupp;

C) hydrerar föreningen med formeln I, där R_3O eller R_4 är alkenyloxi;

10 D) hydratiserar föreningen med formeln I, där R_3 är alkenyl,

E) underkastar föreningen med formeln I, där R_1 , R_3O och/eller R_4 är alkoxi eller innehåller alkoxi, eterspjäлкning;

15 F) acylerar föreningen med formeln I, där R_1 , R_3O och/eller R_4 är en hydroxigrupp eller innehåller en hydroxigrupp,

20 G) hydrolyserar föreningen med formeln I, där R_1 , R_3O och/eller R_4 är en acyloxigrupp eller innehåller en acyloxigrupp, eller underkastar densamma reducerande spjäлкning;

H) dehydroxylerar föreningen med formeln I, där R_4 är hydroxyl, för erhållande av en förening med formeln I, där R_4 är väte, och vid behov omvandlar den så erhållna föreningen med
25 formeln I till ett syraadditionssalt därav.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

—