

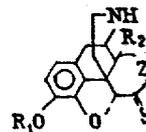


ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

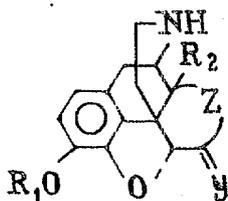
К ПАТЕНТУ

- (21) 3923700/23-04
 (22) 16.07.85
 (31) 27774/84
 (32) 17.07.84
 (33) HU
 (46) 23.05.88. Бюл. № 19
 (71) Алкалоида Ведьесети Дьяр (HU)
 (72) Шандор Хостафи, Тибор Тимар,
 Юлиана Надь и Илона Фабиан (HU)
 (53) 547.945(088.8)
- (56) Патент США № 4141897,
 кл. 546-45, 1979.
 Патент США № 3905981, кл. 260-285,
 1975.
- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ N-
 ДЕТЕТИЛ-МОРФИНОВ
- (57) Изобретение касается гетероцик-
 лических соединений, в частности по-
 лучения производных N-деметил-морфи-
 нов, общей формулы I:



где R₁ - H, C₁-C₃-алкил; R₂ - H;
 Z - группа -CH₂-CH₂-или -CH=CH-; Y -
 а) кислород или 2H; б) 2H; в) H и OH
 в α-положении, проявляющих активные
 свойства. Цель - упрощение процесса и
 расширение ассортимента целевых про-
 дуктов. Синтез ведут реакцией N-ме-
 тилпроизводных формулы I с фосгеном
 или дифосгеном в среде растворителя
 (1,2-дихлорэтан, бензол, толуол), в
 присутствии карбоната щелочного ме-
 талла (их молярное соотношение = 1 :
 : 10 : 1) при 20-100°C. Затем полу-
 ченное N-хлоркарбонилпроизводное гид-
 ролизуют нагреванием до кипения с
 H₂O или 5%-ным раствором HCl. Способ
 позволяет упростить процесс за счет
 использования более доступных исход-
 ных веществ.

Изобретение касается усовершенствованного способа получения соединений общей формулы I



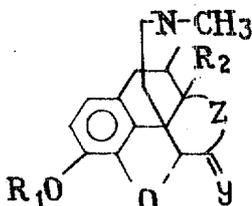
где R_1 - водород, $C_1 - C_3$ -алкил;

R_2 - водород;

Z - группа $-CH_2-CH_2-$ или $-CH=CH-$ 15

Y - кислород или два атома водорода, или атом водорода и гидроксильная группа в α -положении,

путем N-деметилирования морфиналкалоидов общей формулы Ia



где R_1 , R_2 , Z и Y имеют указанные выше значения, и использования в качестве N-деметирующего агента фосгена или дифосгена с гидролизом полученного промежуточного N-хлоркарбонилпроизводного соединения I.

Цель изобретения - упрощение процесса за счет использования более доступного фосгена или дифосгена при получении соединений I.

Температуры плавления определяют в аппарате Коффлера, данные не исправлены. Для исследований с помощью хроматографии в тонком слое применяют МЕРСК 5554 силикагель, 60 F фольгу. Элюирующее средство: бензол:метанол 8:2; хлороформ : метанол 9:1 или хлороформ : ацетон : этиламин 5:4:1 (V/V). Пятна проявляют УФ-светом и реактивом Драгендорфа. Спектры ПМР получают в аппарате типа BRUKER W 200 SY при 200 МГц. Химический сдвиг указан в δ (млн⁻¹). Масс-спектры (МС) получают на аппарате VG-7035 (GC-MS-DS) посредством ионизации электронным ударом.

Пример 1. N-деметилдигидрокодеинон.

3 г (10 ммоль) дигидрокодеинона растворяют в 60 мл 1,2-дихлорэтана,

раствор смешивают с 1 г (10 ммоль) углекислого натрия, после чего при перемешивании и температуре 0°C к смеси прибавляют по каплям 19,8 г (12, мл, 100 ммоль) дифосгена. Смесь перемешивают в течение 30 мин при температуре 0°C, затем нагревают ее до комнатной температуры, после чего в течение 10 ч производят нагревание при перемешивании при температуре кипения реакционной смеси. Реакционный сосуд промывают азотом. Неорганическую соль отделяют фильтрованием. Содержащий 1,2-дихлорэтан раствор промывают три раза 5%-ной соляной кислотой (охлажденной льдом), используя каждый раз по 20 мл последней, после чего органическую фазу упаривают в вакууме. К остатку прибавляют 100 мл воды и смесь в течение 5 ч нагревают на водяной бане. Затем смесь охлаждают и при температуре 10°C подщелачивают концентрированным раствором гидроксида аммония (рН 9-10). После экстрагирования хлороформом (3/50 мл) органическую фазу промывают раствором хлористого натрия, а затем сушат над сернокислым магнием. Выход 2,33 г (82%). Т.пл. 150-151°C (этиловый эфир уксусной кислоты).

ПМР-спектр (CDC1₃): 6,66 (dd, H-1, 2; 2H); 4,7 (s, H-5 β ; 1H); 3,9 (s, OCH₃; 3H).

МС, m/e: 285 /M⁺; 23%.

Из 5%-ного соляно-кислотного раствора в результате подщелачивания концентрированным раствором гидроксида аммония и экстрагирования хлороформом регенерируют 0,4 г (13%) дигидрокодеинона.

Пример 2. N-деметилдигидроморфинон.

3,3 г (10 ммоль) 3-O-ацетилдигидроморфинона растворяют в 60 мл 1,2-дихлорэтана, к раствору прибавляют 1 г (10 ммоль) углекислого натрия, после чего при температуре 0°C к смеси прибавляют по каплям при перемешивании 19,8 г (12 мл, 100 ммоль) дифосгена. Смесь в течение 30 мин перемешивают при температуре 0°C, затем дают ей возможность нагреться до комнатной температуры, после чего смесь нагревают при перемешивании в течение 15 ч при температуре кипения. Промывают реакционный сосуд азотом, а затем неорганическую соль отфильтровывают. Затем реакционную смесь три ра-

за промывают 5%-ной соляной кислотой, используя каждый раз по 20 мл последней, и органическую фазу упаривают в вакууме. К остатку прибавляют 100 мл воды и смесь нагревают при температуре кипения в течение 8 ч. Затем смесь охлаждают до температуры 10°C. Хлоргидрат продукта выделяют в осадок в виде кристаллического вещества. Его отфильтровывают и промывают холодной водой. Выход 2,15 г (70%); хлоргидрат. Основание, полученное из него, имеет т.пл. 300-303°C.

По примеру 1 из 5%-ного соляно-кислотного раствора регенерируют исходное вещество.

Пример 3. N-деметилкодеин.

3,4 г (10 ммоль) 6-0-ацетилкодеина растворяют в 80 мл 1,2-дихлорэтана, к раствору прибавляют 1 г (10 ммоль) углекислого натрия, после чего при перемешивании и температуре 0°C к смеси прибавляют 19,8 г (12 мл, 100 ммоль) дифосфгена. Смесь перемешивают в течение 30 мин при температуре 0°C, затем дают ей возможность нагреться до комнатной температуры, после чего смесь при перемешивании нагревают в течение 20 ч при температуре кипения. Реакционный сосуд промывают азотом, неорганическую соль отфильтровывают. Органическую фазу три раза промывают 5%-ной соляной кислотой, используя каждый раз по 20 мл последней, и затем упаривают. Остаток с 60 мл 5%-ной соляной кислоты нагревают в течение 5 ч при температуре кипения смеси. Затем смесь охлаждают до температуры ниже 10°C, в осадок выделяют кристаллический продукт, который отфильтровывают и промывают водой, охлажденной льдом. Кристаллический хлоргидрат растворяют в воде, раствор подщелачивают концентрированным раствором гидроокиси аммония, проводят экстрагирование хлороформом, содержащую хлороформ фазу сушат и упаривают. Полученное указанным способом основание кристаллизуют из ацетона или этилового эфира уксусной кислоты. Выход 2,3 г (80%). Т.пл. 185°C.

ИМР-спектр (CDCl₃): 6,65 (dd, H-1,2; 2H); 5,7 (m, H-8; 1H); 5,3 (m, H-7; 1H); 4,9 (d, H-5β; 1H); 4,2 (m, H-6β; 1H); 3,8 (s, OMe; 3H).

МС, m/e: 265 /M⁺; 100%; 215 (50%).

Пример 4. N-деметилдигидрокодон.

3,34 г (10 ммоль) 6-0-ацетилдигидрокодеина N-деметируют по примеру 3. После кислотного гидролиза в результате охлаждения соляно-кислую соль продукта не выделяют из раствора в осадок, поэтому ее, после непосредственного подщелачивания концентрированным раствором гидроокиси аммония, получают посредством экстрагирования хлороформом, а затем кристаллизуют из этилового спирта. Выход 1,9 г (66%). Т.пл. 194°C.

ИМР-спектр (CDCl₃): 6,7 (dd, H-1,2 2H); 4,6 (d, H-5β; 1H); 4,1 (m, H-6β; 1H); 3,8 (s, OMe; 3H).

МС, m/e: 287 /M⁺; 100%.

Пример 5. N-деметилморфин.

3,7 г (10 ммоль) 3,6-ди-0-ацетилморфина растворяют в 100 мл 1,2-дихлорэтана, после чего по примеру 3 производят N-деметилирование. После охлаждения соляно-кислотного раствора значение pH доводят до 9 посредством прибавления концентрированного раствора гидроокиси аммония. Продукт выделяют в осадок в кристаллическом виде, отфильтровывают и промывают холодной водой. Выход 2,1 г (77%); первой фракции 1,8 г; из щелочного раствора в смеси хлороформа и изопропанола (3:1, об/об) в результате экстрагирования получают вторую фракцию в количестве 0,3 г. Т.пл. 274-7°C.

ИМР-спектр (DMCO-d₆): 6,4 (dd, H-1,2; 2H); 5,6 (m, H-8; 1H); 5,2 (m, H-7; 1H); 4,7 (dd, H-5β; 1H); 4,1 (m, H-6β; 1H).

МС, m/e: 271 /M⁺; 100%; 201 (51%).

Пример 6. N-деметилдигидроморфин.

3,71 г (10 ммоль) 3,6-0-ацетилдигидроморфина растворяют в 100 мл 1,2-дихлорэтана, после чего по примеру 5 производят деметилирование. Выход 1,65 г (60%). Т.пл. 262-6°C.

ИМР-спектр (DMCO-d₆): 6,5 (dd, H-1,2; 2H); 4,2 (d, H-5β; 1H); 3,8 (m, H-6β; 1H).

МС, m/e: 273 /M⁺; 100%; 228; 150 (45%).

Пример 7. 3-Этиловый эфир N-деметилморфина.

3,55 г (10 ммоль) 6-0-ацетилэтилморфина подвергают N-деметилированию

по примеру 3. Хлоргидрат продукта выделяют в осадок в результате охлаждения. Его отфильтровывают и промывают холодной водой. Из полученного вещества получают основание, которое кристаллизуют из этилового спирта. Выход 2,5 г (84%). Т.пл. 156-7°С.

Пример 8. 3-Этиловый эфир N-деметилдигидроморфина.

3,57 г (10 ммоль) 6-0-ацетилдигидроэтилморфина подвергают N-деметилированию по примеру 4. Из соляно-кислотного раствора в результате подщелачивания и экстрагирования получают продукт, который кристаллизуют из этилового эфира уксусной кислоты. Выход 2,32 г (77%). Т.пл. 128-131°С.

ИМР-спектр (CDCl₃): 6,6 (dd, H-1, 2H); 4,5 (d, H-5β; 1H); 4,1 (m, O-CH₂-CH₃; 2H); 3,95 (m, H-6β; 1H); 1,4 (t, O-CH₂-CH₃; 3H).

Пример 9. N-деметилдезоксикодейн-Е.

1,42 г (5 ммоль) дезоксикодейна-Е растворяют в 50 мл 1,2-дихлорэтана. К раствору прибавляют 0,5 г (5 ммоль) углекислого натрия, после чего к приготовленной суспензии при перемешивании и охлаждении прибавляют по каплям 6,0 мл (50 ммоль) дифосгена. После перемешивания в течение 30 мин охлаждение прекращают. После этого смесь в течение 15 ч нагревают при перемешивании при температуре ее кипения. После охлаждения промывают азотом, неорганическую соль отфильтровывают, а органическую фазу промывают два раза холодной 5%-ной соляной кислотой, применяя каждый раз по 20 мл этой кислоты, и раствором хлористого натрия. Дихлорэтан отгоняют в вакууме, к полученному остатку прибавляют 60 мл воды, после чего смесь нагревают на водяной бане в течение 8 ч. После охлаждения подщелачивают (рН 10) концентрированным раствором гидроксида аммония и три раза экстрагируют хлороформом, применяя каждый раз по 30 мл последнего. После сушки хлороформной фазы сернокислым магнием получают в результате упаривания в вакууме N-деметилдезоксикодейн-Е (0,6 г, 60%), который по данным хроматографии в тонком слое представляет собой гомогенное вещество. Основание не является кристаллическим, но когда его спиртовой раствор подкисляют 49%-ной бромисто-водородной кислотой получают

кристаллический гидробромид. Т.пл. 307-310°С (теор. т.пл. 311-312°С).

Пример 10. N-диметилдигидродезоксикодейн-Е.

В качестве исходного соединения применяют 1,4 г (5 ммоль) дигидродезоксикодейна-Е и по примеру 9 получают после экстрагирования хлороформом 0,45 г (33%) кристаллического N-деметилдигидродезоксикодейна-Е. После кристаллизации из этилового эфира уксусной кислоты его т.пл. 91-92°С (теор. пл. 92-94°С).

Пример 11. (дополнительный). N-деметилдигидрокодеинон.

1,5 г (5 ммоль) дигидрокодеинона растворяют в 50 мл безводного бензола, суспендируют в приготовленном растворе 0,5 г карбоната натрия и добавляют к суспензии по каплям в течение 1 ч при перемешивании и температуре 10-15°С раствора 6 мл (50 ммоль) дифосгена в 30 мл бензола. После этого смесь перестают охлаждать, перемешивают ее и кипятят в течение 24 ч. Затем ее охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают неорганическую соль, а раствор обрабатывают по примеру 1. Выход 0,85 г (61% от теоретического выхода) N-деметилдигидрокодеинона.

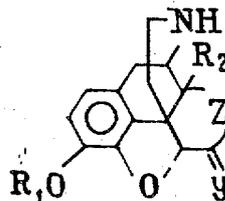
Пример 12. (дополнительный). N-деметилирование кодеина с помощью фосгена.

3,4 г (10 ммоль) 6-0-ацетилкодеина растворяют в 30 мл безводного толуола и добавляют к приготовленному раствору по каплям при перемешивании 40 мл 20%-ного раствора фосгена в толуоле. Реакционную смесь оставляют стоять при комнатной температуре в течение 5 дней. После промывки реакционной смеси азотом ее обрабатывают по примеру 3.

Выход 1,4 г (49% от теоретического выхода) норкодеина.

Формула изобретения

Способ получения производных N-деметил-морфинов общей формулы I



где R_1 - водород, C_1-C_3 -алкил;
 R_2 - водород;
 Z - группа $-CH_2-CH_2-$ или $-CH=CH-$
 J - кислород или два атома водорода, или атом водорода и гидроксильная группа в α -положении,

путем N-деметилирования соответствующих N-метилпроизводных общей формулы I с помощью деметилирующего агента в среде органического растворителя в присутствии основания, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что, с целью упрощения процесса и расширения ассортимента целевых продуктов способа, в качестве деметилирующего агента используют фосген или дифосген при мо-

лярном соотношении N-метилпроизводное морфина: фосген или дифосген = 1:10, в качестве органического растворителя используют хлорированный углеводород, такой как 1,2-дихлорэтан, или ароматический углеводород, такой как бензол или толуол, в качестве основания используют карбонат щелочного металла при молярном соотношении N-метилпроизводное морфина: карбонат щелочного металла = 1:1 и процесс проводят при 20 - 100°C с последующим гидролизом полученного N-хлоркарбонилпроизводного соединения общей формулы I нагреванием до кипения с водой или 5%-ным водным раствором соляной кислоты.

Составитель И. Федосеева

Редактор Н. Тупица

Техред А. Кравчук

Корректор М. Шароши

Заказ 2609/58

Тираж 370

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4.