



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

207995
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 21 04 79
(21) (PV 2773-79)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 221/28

(40) Zveřejněno 28 11 80

(45) Vydáno 01 12 82

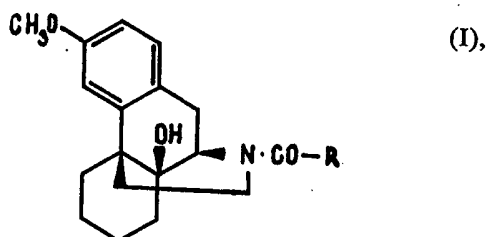
(75)

Autor vynálezu

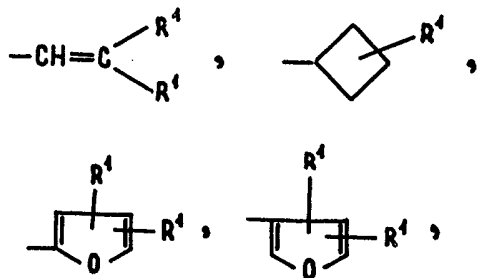
HÁJÍČEK JOSEF ing., BORO VANY,
MOURALOVÁ JANA PhMr. a
TROJÁNEK JAN ing. dr. CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby N-acylovaných /-/-morfinanů

Vynález se týká způsobu výroby N-acylovaných (-)-morfinanů obecného vzorce I



ve kterém R značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo zbytky



kde R¹ je atom vodíku nebo methylskupina nebo jejich kombinace.

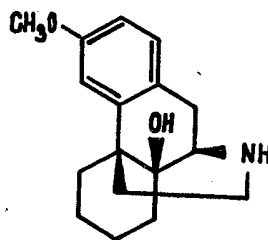
Opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I jsou vesměs nové a představují velmi hodnotné meziprodukty při výrobě účinných analgetik.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde R je skupina vinylová, cyklopropylová nebo cyklobutylová, popřípadě substituovaná methylovými skupinami, avšak v racemické formě, se vyrábějí odlišným způsobem podle USA patentu č. 3 819 635 tak, že se (-)-14-hydroxy-3-methoxymorfinan acyluje v přítomnosti terciárních organických bází v bezvodých rozpouštědlech.

Nevýhodou uvedeného postupu je nutnost používat bezvodých, tj. upravovaných rozpouštědel a nepříjemně páchnoucích organických bází.

Zmíněné nevýhody odstraňuje způsob podle vynálezu, vycházející ze známého (-)-14β-hydroxy-3-methoxymorfinanu (čs. autorské osvědčení č. 191 696) vzorce II

(II),



který se podrobí reakci s jedním ekvivalentem acylhalogenidu obecného vzorce III



ve kterém R má výše uvedený význam a X značí atom chloru nebo bromu, ve dvoufázové heterogenní soustavě organického rozpouštědla a vodného roztoku anorganické báze, v rozmezí teplot od -5 do $+30$ °C.

Vhodnými organickými rozpouštědly pro provedení reakce jsou například benzen a toluen, chlorované uhlovodíky alifatické řady s 1 až 2 atomy uhlíku, například methylenchlorid, chloroform, chlorid uhlíčitý nebo dichlorethan, popřípadě aromatické řady, například chlorbenzen.

Jako anorganické báze jsou použitelné hydroxidy, hydrogenuhlíčitany nebo uhlíčitany alkalických kovů či kovů alkalických zemin, například uhlíctan či hydroxid draselný nebo vápenatý nebo hydrogenuhlíctan sodný.

Podle jedné z možností realizace způsobu podle vynálezu lze například postupovat tak, že se k roztoku nebo suspenzi (-)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinanu vzorce II ve směsi zvoleného organického rozpouštědla s vodným roztokem anorganické báze přikapává ekvivalentní množství acylhalogenidu obecného vzorce III. Podle jiné modifikace se reakce provádí tak, že se k roztoku či suspenzi směsi ekvivalentního množství látek vzorce II a obecného vzorce III přidává za teplot -5 až $+30$ °C vodný roztok anorganické báze.

Podle zvláště výhodné formy provedení způsobu podle vynálezu se reakce provádí v dichlormethanu nebo chloroformu v přítomnosti roztoku uhlíctanu sodného nebo draselného za teplot 5 až 20 °C.

Dále uvedené příklady provedení ilustrují, ale nijak neomezuji jak rozsah tak i obecnost způsobu podle vynálezu.

Příklad 1

K dvoufázové směsi 109,4 g (0,4 mol) (-)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinanu vzorce II, 165,8 g (1,2 mol) uhlíctanu draselného, 1500 ml chloroformu a 1500 ml vody se po ochlazení na 10 °C přikape za míchání během 1 h 66,8 g (0,41 mol) cyklobutankarbonylbromidu (sloučenina obecného vzorce III, kde R je $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ a X je atom bromu). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, organická fáze se oddělí a po promytí 500 ml 3% kyseliny chlorovodíkové, 500 ml vody a vysušení bezvodým síranem sodným se odpaří ve vakuu vodní vývěvy. K odparku se přidá malé množství etheru (nejvýše 50 ml) a vyloučený krystalický (-)-17-cyklobutankarbonyl-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinan (sloučenina obecného vzorce I, kde R je $-\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) se odsaje. Získá se 138,72 g (97,5 % teorie) látky, která taje v rozmezí 104 až 106 °C.

Příklad 2

K roztoku 20 g (73,4 mmol) (-)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinanu vzorce II ve 200 ml dichlormethanu se přidá 250 ml 5% vápenného mléka

a po ochlazení na 15 °C se přikape za třepání 3,45 g (44 mmol) acetylchloridu (sloučenina obecného vzorce III, kde R je methyl a X je atom chloru) během 15 minut. Reakční směs se dále třepe 15 minut a oddělí se vrstvy. Organická fáze se promyje 100 ml 6% kyseliny chlorovodíkové, $2 \times$ po 75 ml vody a vysuší se. Odpařením rozpouštědla na rotační vakuové odparce se získá 13,8 g (99,7 % teorie) (-)-17-acetyl-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinanu (sloučenina obecného vzorce I, kde R je methyl) v podobě amorfního skla.

Příklad 3

K roztoku 20 g (73,4 mmol) (-)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinanu vzorce II ve 350 ml dichlorethanu se přilije 180 ml 4% roztoku hydroxidu draselného. Reakční směs se ochladí a za míchání se přikape 9,6 g (73,5 mmol) chloridu kyseliny furan-2-karboxyové (sloučenina obecného vzorce III, kde R je $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$, X je atom chloru) během 15 minut. Organická fáze se oddělí a promyje 50 ml 5% roztoku kyseliny chlorovodíkové a $3 \times$ po 50 ml vody. Po vysušení a odpaření rozpouštědla se získá 24,84 g (92,1 % teorie) amorfního (-)-17-(furan-2-karbonyl)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinanu (sloučenina obecného vzorce I, kde R je $-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}$).

Příklad 4

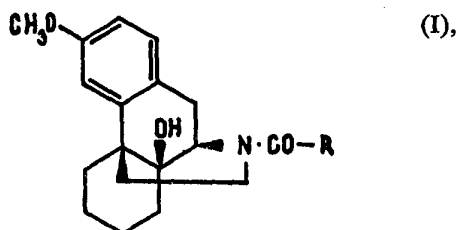
K roztoku 10,0 g (0,036 mol) (-)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinanu vzorce II ve 240 ml chlorbenzenu se přidá 18,0 g (0,21 mol) hydrogenuhlíctanu sodného. Směs se ochladí na 5 °C a za míchání se přikape během 15 minut 5,53 g (0,038 mol) 2,5-dimethyl-3-furoylchloridu (sloučenina obecného vzorce III, kde R je $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{O}$ a X je atom chloru). Směs se míchá ještě 45 minut a organická fáze se oddělí a promyje 30 ml 5% kyseliny chlorovodíkové a $3 \times$ po 40 ml vody. Odpařením rozpouštědla ve vakuu vodní vývěvy se získá 13,5 g (93,4 % teorie) olejovitého (-)-17-(2,5-dimethylfuran-3-karbonyl)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinanu (sloučenina obecného vzorce I, kde R je $\text{H}_3\text{C}-\text{C}=\text{C}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{O}$).

Příklad 5

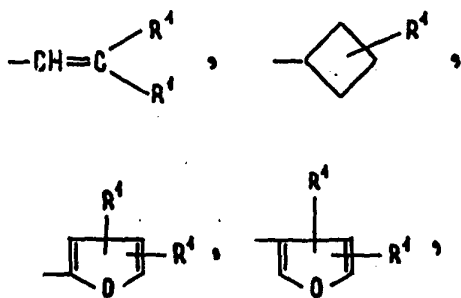
K heterogenní směsi 1,30 g (0,0048 mol) (-)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinanu vzorce II v 50 ml benzenu nebo toluenu a 1,99 g (0,0144 mol) uhlíctanu draselného v 30 ml vody se přidá při teplotě 5 °C pomalu 1,1 g (0,0093 mol) 3,3-dimethylakryloylchloridu (sloučenina obecného vzorce III, kde R je $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-$ a X je atom chloru). Reakční směs se třepe 1,5 h, organická fáze se oddělí, promyje 25 ml 3% kyseliny chlorovodíkové a $2 \times$ po 15 ml vody. Po vysušení síranem sodným se roztok odpaří dokonale ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 1,70 g (99,8 % teorie) téměř bezbarvého olejovitého (-)-17-(3,3-dimethylakryloyl)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinanu (sloučenina obecného vzorce I, kde R je $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-$).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

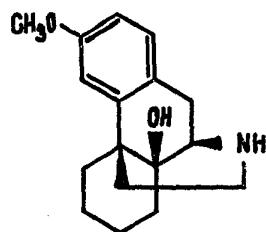
1. Způsob výroby N-acylovaných (-)-morfinanů obecného vzorce I



ve kterém R značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo zbytky



kde R¹ je atom vodíku nebo methylskupina nebo jejich kombinace, vyznačující se tím, že se (-)-14β-hydroxy-3-methoxymorfinan vzorce II



(II),

podrobí reakci s jedním ekvivalentem acylhalogenidu obecného vzorce III



ve kterém R má výše uvedený význam a X značí atom chloru nebo bromu, ve dvoufázové heterogenní soustavě organického rozpouštědla a vodného roztoku anorganické baze, v rozmezí teplot od -5 do +30 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako organického rozpouštědla používá aromatického uhlovodíku, například benzenu a toluenu, chlorovaného uhlovodíku alifatické řady s 1 až 2 atomy uhlíku, například methylenchloridu, chloroformu, chloridu uhlíčitého nebo dichlorethanu, popřípadě aromatické řady, například chlorbenzenu.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako anorganické baze používá hydroxidů, hydrogenuhličitanů nebo uhličitánů alkalických kovů či kovů alkalických zemin.