NORGE
[NO]

STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 134867

(51) Int. Cl.² C 07 D 221/26

(21) Patentsøknad nr. 2092/71
(22) Inngitt 03.06.71
(23) Løpedag 03.06.71

(41) Alment tilgjengelig fra 06.12.71
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 20.09.76

(30) Prioritet begjært 04.06.70, USA, nr. 43556

(54) Oppfinnelsens benevnelse

# Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme 2,6-metan-3-benzazociner.

(71)(73) Søker/Patenthaver

STERLING DRUG INC.,
90 Park Avenue, New York, N.Y.,
USA.

(72) Oppfinner

NOEL FREDERICK ALBERTSON,
Castleton, N.Y.,
USA.

(74) Fullmektig

Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

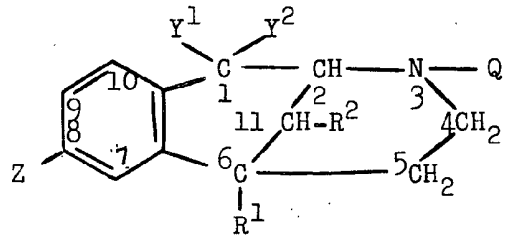
(56) Anførte publikasjoner

Britisk patent nr. 1127132, 1152984
Dansk patent nr. 103236

134867

Foreliggende oppfinnelse angår analogifremgangsmåter for fremstilling av 1,2,3,4,5,6-heksahydro-2,6-metan-3-benzazociner som er brukbare som depressorer på sentralnervesystemet, mere spesielt som analgetika og antagonister for sterke analgetika slik som meperidin, fenazocin og morfin.

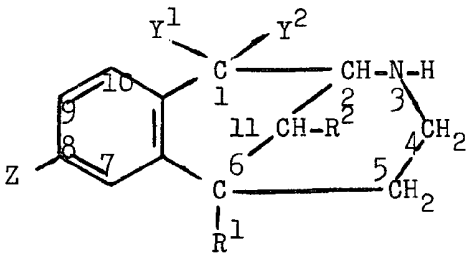
Mere spesielt angår foreliggende oppfinnelse en analogifremgangsmåte for fremstilling av 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-($Y^1$)-1-($Y^2$)-3-(Q)-8-(Z)-6-($R^1$)-11-($R^2$)-2,6-metan-3-benzazocin som i form av den fri base har formelen:



(I)

der $Y^1$ er hydroksy; $Y^2$ er hydrogen; eller $Y^1$ og $Y^2$ sammen er okso; Q er propyl, allyl eller cyklopropylmetyl; Z er hydroksy, alkanoyloksy med fra 1-6 karbonatomer, benzoyloksy, eller benzoyloksy substituert med metyl, metoksy eller trifluormetyl; $R^1$ er metyl eller etyl; og $R^2$ er hydrogen, metyl eller etyl; eller et syreaddisjonssalt derav; og oppfinnelsen karakteriseres ved at

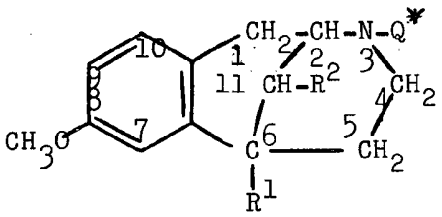
a) en forbindelse med formelen:



(II)

der $Y^1$, $Y^2$, Z, $R^1$ og $R^2$ har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et alkyleringsmiddel med formelen Q-An, der Q har den ovenfor angitte betydning og An er anionet av en sterk organisk eller uorganisk syre, i nærvær av et syreabsorberende medium, eller at

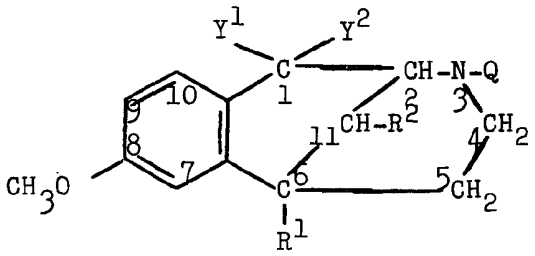
b) en forbindelse med formelen:



(III)

der $R^1$ og $R^2$ har den ovenfor angitte betydning og $Q^*$ er propyl eller cyklopropylmetyl, omsettes med et oksydasjonsmiddel, fortrinnsvis en krom (VI)-forbindelse i et surt medium, hvoretter reaksjonsproduktet o-demetyleres, og, hvis ønskelig, omsettes med et reduksjonsmiddel for å omdanne 1-oksogruppen til en 1-hydroksylgruppe, eller at

c) en forbindelse med formelen



(IV)

der $Y^1$, $Y^2$, Q, $R^1$ og $R^2$ har den ovenfor angitte betydning, o-demetyleres, eller at

d) en forbindelse med formelen I der $Y^1$ og $Y^2$ sammen er okso og Z er hydroksy acyleres for å fremstille en forbindelse med formelen I der $Y^1$ og $Y^2$ sammen er okso og Z er alkanoyloksy, benzoyloksy eller substituert benzoyloksy som angitt ovenfor, hvoretter en oppnådd fri base hvis ønskelig omdannes til et syreaddisjonssalt derav.

På grunn av nærværet av den basiske aminogruppering reagerer den frie baseform representert ved formel I med organiske og uorganiske syrer for å danne syreaddisjonssalter. Syreaddisjonssaltene fremstilles fra enhver organisk eller uorganisk syre. De oppnås på vanlig måte, f.eks. enten ved direkte blanding av basen med syren eller, hvis dette ikke er hensiktsmessig, ved oppløsning enten av både basen eller syren separat i vann eller et organisk oppløsningsmiddel og blanding av de to oppløsninger, eller ved å oppløse både basen og syren sammen i et oppløsningsmiddel. Det resulterende syreaddisjonssalt isoleres ved filtrering, hvis det er uoppløselig i reaksjonsmediet, eller ved fordampning av reaksjonsmediet, noe som etterlater syreaddisjonssaltet som en rest. Syreandelene eller anionene i disse saltformer er i seg selv hverken hittil ukjente eller vesentlige, og kan derfor være ethvert syreanion eller syrelignende stoff som er i stand til saltdannelse med basen.

Representative syrer for dannelsen av syreaddisjonssaltene omfatter maursyre, eddiksyre, isosmørsyre, alfamerkaptopropionsyre, trifluoreddiksyre, maleinsyre, fumarsyre, ravsyre, succinaminsyre, garvesyre, glutaminsyre, vinsyre, oksalsyre, pyromucinsyre, sitronsyre, melkesyre, glykolsyre, glukonsyre,

saccharinsyre, ascorbinsyre, penicillin, benzoesyre, ftalsyre, salicylsyre, 3,5-dinitrobenzosyre, antranilsyre, cholinsyre, 2-pyridinkarboksylsyre, "pamoic acid", 3-hydroksy-2-naftensyre, pikrinsyre, kininsyre, tropinsyre, 3-indoleddiksyre, barbitursyre, sulfaminsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, isetionsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, butylarsonsyre, metanfosfonsyre, syreharpikser, hydrofluorsyre, hydroklorsyre, hydrobromsyre, hydrojodsyre, perklorsyre, salpetersyre, svovelsyre, fosforsyre, arsensyre og lignende.

Alle syreaddisjonssaltene er brukbare som kilder for den frie baseform, ved omsetning med en uorganisk base. Man vil således merke seg at hvis en eller flere av de karakteristiske trekk, slik som oppløselighet, molekylvekt, fysisk utseende, giftighet eller lignende ved en gitt base eller et syreaddisjonssalt av dette gjør den formen uegnet for det ønskede formål, kan den lett omdannes til en annen, mer egnet form. For farmasøytiske formål brukes selvfølgelig relativt ikke-giftige, farmasøytisk akseptable syrer, f.eks. hydroklorsyre, melkesyre, vinsyre og lignende.

Forbindelsene med formel I kan foreligge i stereokjemisk isomere former, dvs. optiske isomere og geometriske isomere. Hvis ønskelig, kan isoleringen eller fremstillingen av en spesiell stereokjemisk form gjennomføres ved bruk av de vanlige prinsipper, kjent i teknikkens stand. I den heri benyttede nomenklatur, står "ax" for aksial og "eq" for ekvatorial, og konfigurasjonene gis med referanse til den hydroaromatiske ring. Således er 6(eq), 11(ax)-forbindelsene i cis-konfigurasjon, mens 6(eq), 11-(eq)-forbindelsene er i trans-konfigurasjon.

Forbindelsene med formel I og syreaddisjonssaltene av disse er brukbare stoffer for depressiv innvirkning på sentralnervesystemet, og mer spesielt er de brukbare som analgetika og som antagonister for sterke analgetika, slik som meperidin og morfin. Forbindelsene med formel I kan foreskrives på samme måte som kjente analgetika og antagonister for sterke analgetika, dvs. parenteralt eller oralt i enhver av de vanlige farmasøytiske former, som f.eks. oppløsninger, suspensjoner, tabletter, kapsler og lignende. Esterforbindelsene, hvor Z er acyloksy brukes hvis det er ønskelig med en for-

lenget virkning.

I fremgangsmåten a) for fremstilling av forbindelsene med formelen I er An f.eks. klorid, bromid, jodid eller p-toluensulfonat. Således er Q-An f.eks. propyljodid, allylbromid eller cyklopropylmetylbromid. Det syreabsorberende medium er f.eks. natriumbikarbonat. Vanligvis benyttes et oppløsningsmiddel, f.eks. N,N-dimetylformamid og oppvarming.

I oksydasjonen ifølge fremgangsmåte b) for fremstilling av forbindelsene med formelen I der Q er $Q^*$ og $Y^1$ og $Y^2$ sammen er okso, blir oksydasjonsmidlet helst fremstilt ved oppløsning av kromtrioksyd i en oppløsning av en uorganisk syre slik som svovelsyre, hydroklorsyre, fosforsyre og lignende, eller i eddiksyreanhydrid, trikloreddiksyre eller en annen egnet organisk syre, eller blandinger av disse. I disse media er krom(VI)-forbindelsene, kromsyre eller en kromylforbindelse, dvs. kromylklorid, kromylacetat, kromylsulfat eller lignende, eller blandinger av disse, alt ettersom. Oksydasjonshastigheten er avhengig av strukturen i utgangsmaterialet og den spesielle krom(VI)-forbindelse som brukes, men generelt sagt, oppnås tilfredsstillende reaksjonshastigheter ved temperaturer i det omtrentlige område fra 20 til 100°C.

Reduksjonen ifølge fremgangsmåte b) for fremstilling av forbindelsene med formelen I der $Y^1$ er hydroksy og $Y^2$ er hydrogen gjennomføres med et hvilket som helst egnet reduksjonsmiddel som kan omdanne 1-oksogruppen til en 1-hydroksylgruppe uten å påvirke noen etylenisk binding som er til stede, f.eks. gir aluminiumhydrid, litiumaluminiumhydrid, litiumborhydrid, litiumtrimetoksyaluminiumhydrid og, når estergrupper er til stede og det er ønskelig å beholde disse intakt, natriumborhydrid eller litium-tri-tert.-butoksyaluminiumhydrid vanligvis tilfredsstillende resultater. Hvis det ikke er noen alifatiske etylenbindinger til stede, eller hvis det er ønskelig å redusere slike bindinger, kan det benyttes katalytisk hydrogenering.

I O-demetyleringsfremgangsmåtene b) og c) kan forbindelsene med formelen IV der Q er propyl eller allyl demetyleres ved bruk av konsentrert hydrojodsyre eller konsentrert hydrobromsyre, men forbindelsene med formelen IV der Q er cyklopropylmetyl krever mildere betingelser, f.eks. bortribromid i et

oppløsningsmiddel slik som f.eks. metylenklorid, under avkjøling til temperaturer for fast karbondioksyd.

Fremgangsmåten d) er den foretrukne fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formelen I der $Y^1$ og $Y^2$ sammen er okso og Z er alkanoyloksy, benzoyloksy eller substituert benzoyloksy, og gjennomføres ved acylering av den tilsvarende forbindelse med formel I, der Z er hydroksy ved hjelp av en konvensjonell fremgangsmåte ved bruk av det egnede syrehalogenid eller syreanhydrid.

De kjente utgangsstoffer for fremstillingen av forbindelsene med formlene II, III og IV, er 1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-(benzyl eller metyl) 8-metoksy-6-$R^1$-11-$R^2$-2,6-metan-3-benzazociner.

En hensiktsmessig vei til forbindelsene med formelen II begynner med N-benzylforbindelsen og følger av etterfølgende trinn med krom(VI) 1-oksydering som beskrevet ovenfor, 8-demetylering som beskrevet ovenfor, eventuelt 8-forestring ved hjelp av en konvensjonell fremgangsmåte ved bruk av det egnede syrehalogenid eller syreanhydrid, eventuelt 1-reduksjon som beskrevet ovenfor og N-debenzylering ved en konvensjonell katalytisk hydrogenering.

En hensiktsmessig vei til forbindelsene med formelen III begynner enten med N-benzylforbindelsen eller N-metylforbindelsen og følges av N-debensylering ved katalytisk hydrogenering eller N-demetylering med bromcyan på vanlig måte.. Den nye N-substituent innføres enten ved alkylering i et trinn som beskrevet ovenfor eller i to trinn. I to-trinnsalkyleringen blir N-H-forbindelsen acylert med f.eks. propionsyreanhydrid eller cyklopropankarbonylklorid på konvensjonell måte og den resulterende N-propionylforbindelse eller N-cyklopropankarbonylforbindelse reduseres med f.eks. litiumaluminiumhydrid på konvensjonell måte.

En hensiktsmessig vei til forbindelsene med formelen IV begynner med N-benzyl- eller N-metyl-forbindelsen og følges av etterfølgende trinn med krom(VI) 1-oksydering slik som beskrevet ovenfor, N-debenzylering eller N-demetylering som beskrevet ovenfor, N-alkylering i et eller to trinn som beskrevet ovenfor og eventuelt 1-reduksjon som beskrevet ovenfor.

Strukturen til forbindelsene med formel I ble bekreftet ved hjelp av synteser, ved elementæranalyser og ved ultraviolett, infrarødt og kjernemagnetiske resonansspektra. Reaksjonenes gang og homogenitet i produktene ble bekreftet ved tynnsjiktkromatografi.

Foreliggende oppfinnelse illustreres ved følgende eksempler. Smeltepunktene er ukorrigerte, hvis ikke annet er angitt.

Det skal spesielt henvises til eksemplene 1 og 27 som representerer foretrukne forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen.

Eksempel 1

En blanding av 9,6 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin, 5,6 g cyklopropylmetylbromid, 3,5 g natriumbikarbonat og 100 ml N,N-dimetylformamid ble omrørt og kokt under tilbakeløp i to timer, og deretter ble reaksjonsblandingen konsentrert under redusert trykk. Den resulterende rest ble triturert med vann, avkjølt i is, og filtrert. Det hvite krystallinske faste stoff som ble oppsamlet på denne måte ble vasket med vann og metylalkohol og tørket. Produktet, som veide 9,3 g, var 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin. (Etter omkrystallisering fra metylalkohol, var denne forbindelse et hvitt krystallinsk fast stoff, som smeltet ved 249 - 252°C). Denne base ble behandlet med etanolisk hydrogenklorid for å omdanne den til hydrokloridet, et hvitt krystallinsk fast stoff, som, etter omkrystallisering fra etylalkohol, smeltet ved 272-276°C. Ved behandling av basen med metansulfonsyre, ble metansulfonatet oppnådd som et hvitt fast stoff som smeltet ved 257-258°C.

Eksempel 2

En blanding av 10,0 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin og 100 ml eddiksyreanhydrid ble oppvarmet og omrørt på et dampbad i tre timer. Den resulterende reaksjonsblanding ble konsentrert og resten ble oppløst i 50 ml etylacetat og behandlet med en eterisk hydrogenkloridoppløsning. Fra denne

blanding ble det utvunnet 11,3 g fast stoff som etter omkrystallisering fra kokende etylacetat ga et utbytte på 7,6 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-acetoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocinhydroklorid som et hvitt fast stoff som smeltet ved 195-197°C.

Eksempel 3

En blanding av 10 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin og 100 ml propionsyreanhydrid ble oppvarmet og omrørt på et dampbad i 3 1/2 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, og den resulterende rest ble oppløst i 50 ml etylacetat og behandlet med en eterisk hydrogenklorid-oppløsning. Fra den resulterende blanding ble det utvunnet 12,4 g fast stoff som når det ble omkrystallisert fra etylacetat ga et utbytte på 8,5 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-propionyloksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin-hydroklorid som et hvitt fast stoff som smelter ved 187-188°C.

Eksempel 4

Til 11,2 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin i 120 ml N,N-dimetylformamid ble det tilsatt 2,4 g natriummetoksyd. Etter avdestillering av 40 ml oppløsningsmiddel, ble blandingen avkjølt til romtemperatur og 4,85 g butyrylklorid ble tilsatt dråpevis, og blandingen ble omrørt i 1 1/2 time og deretter satt hen over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk, den resulterende rest ble oppløst i 200 ml dietyleter, og eteroppløsningen ble rystet sterkt med 100 ml vann. Eteroppløsningen ble separert, tørket og filtrert, og eteren ble fordampet fra filtratet. Resten oppnådd på denne måte ble oppløst i 50 ml etylacetat, det ble tilsatt eterisk hydrogenkloridoppløsning, og oppløsningen ble avkjølt. De 8,9 g fast stoff som skilte seg i to fraksjoner ble omkrystallisert fra etylacetat og ga 6,3 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-butyryloksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocinhydroklorid som et hvitt fast stoff som smeltet ved 195-197°C.

Eksempel 5

Ved å gå frem på en måte lik den som er beskrevet i eksempel 4 ovenfor, ble 11,2 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin i 100 ml N,N-dimetylformamid behandlet med 2,4 g natriummetoksyd. Det resulterende produkt ble omsatt med 5,3 g pivalylklorid og ga 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-pivalyloksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin. Denne base ble omdannet ved behandling med eterisk hydrogenkloridoppløsning til 5,9 g hydroklorid, et hvitt fast stoff som smeltet ved 194-196°C.

Eksempel 6

Ved å gå frem på en måte lik den beskrevet i eksempel 4 ovenfor, ble 11,2 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin i 100 ml N,N-dimetylformamid behandlet med 2,4 g natriummetoksyd. Det resulterende produkt ble omsatt med 4,8 g isobutyrylklorid for å gi 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-isobutyryloksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin. Denne base ble omdannet ved behandling med eterisk hydrogenkloridoppløsning til 7,8 g hydroklorid, et hvitt fast stoff som smeltet ved 197-200°C.

Eksempel 7

Ved å gå frem på en måte lik den beskrevet i eksempel 4 ovenfor, ble 11,2 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin i 100 ml N,N-dimetylformamid behandlet med 2,4 g natriummetoksyd. Det resulterende produkt ble omsatt med 5,3 g isovalerylklorid for å gi 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-isovaleryloksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin som ble omdannet ved behandling med eterisk hydrogenkloridoppløsning til 6,9 g hydroklorid, et hvitt fast stoff som smeltet ved 182-185°C.

Eksempel 8

Ved å gå frem på en måte lik den beskrevet i eksempel 4 ovenfor, ble 11,2 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6-(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin

i 100 ml N,N-dimetylformamid behandlet med 2,4 g natriummetoksyd. Det resulterende produkt ble omsatt med 5,9 g 3,3-dimetylbutanoylklorid for å gi 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-3,3-dimetylbutanoyloksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin. Denne base ble omdannet ved behandling med eterisk hydrogenkloridoppløsning til 9,8 g hydroklorid, et hvitt fast stoff som smeltet ved 185-187°C.

Eksempel 9

Ved å gå frem på en måte lik den beskrevet i eksempel 4 ovenfor, ble 11,2 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin i 100 ml N,N-dimetylformamid behandlet med 2,4 g natriummetoksyd. Det resulterende produkt ble omsatt med 6,2 g benzoylklorid for å gi 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-benzoyloksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin. Denne base ble omdannet ved behandling med eterisk hydrogenkloridoppløsning til 5,3 g hydroklorid, et nytt fast stoff som smeltet ved 190-191°C.

Eksempel 10

Ved å gå frem på en måte lik den beskrevet i eksempel 4 ovenfor, ble 11,2 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropyletyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin i 120 ml N,N-dimetylformamid behandlet med 2,4 g natriummetoksyd. Det resulterende produkt ble omsatt med 7,5 g p-anisoylklorid for å gi 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-(p-anisoyloksy)-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin. Denne base ble omdannet ved behandling med eterisk hydrogenklorid-oppløsning til 11,3 g hydroklorid, et hvitt fast stoff som smeltet ved 200-202°C.

Eksempel 11

Hvis m-anisoylklorid ble brukt i stedet for p-anisoylklorid i fremgangsmåten beskrevet i eksempel 10, var det oppnådde produkt 5,0 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-(m-anisoyloksy)-6-(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin-hydroklorid, et hvitt fast stoff som smeltet ved 159-161°C.

Eksempel 12

Ved å gå frem på en måte lik den beskrevet i eksempel 4 ovenfor, ble 11,2 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin i 120 ml N,N-dimetylformamid behandlet med 2,4 g natriummetoksyd. Det resulterende produkt ble omsatt med 6,8 g p-toluylklorid for å gi 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-(p-toluyloksy)-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin. Denne base ble omdannet ved behandling med eterisk hydrogenkloridoppløsning til 7,2 g hydroklorid hemi(etylacetat), et hvitt fast stoff som smeltet ved 201-203°C.

Eksempel 13

Ved å gå frem på en måte lik den beskrevet i eksempel 4 ovenfor, ble 11,2 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin i 120 ml N,N-dimetylformamid ble behandlet med 2,4 g natriummetoksyd. Det resulterende produkt ble omsatt med 9,15 g p-trifluormetylbenzoylklorid for å gi 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-(p-trifluormetylbenzoyloksy)-6(eq), 11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin. Denne base ble omdannet ved behandling med eterisk hydrogenkloridoppløsning til 9,7 g hydroklorid, et hvitt fast stoff som smeltet ved 226-229°C.

Eksempel 14

Ved å gå frem på en måte lik den beskrevet ovenfor i del A i eksempel 1, ble 24,5 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin omsatt med 9,0 g cyklopropylmetylklorid i nærvær av 8,4 g natriumbikarbonat og 250 ml N,N-dimetylformamid for å gi 25 g urent 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin som ble omdannet til 22,0 g av det urene base-hydroklorid, smeltepunkt 187-190°C. To omkrystalliseringer av dette salt fra etylalkohol-dietyleter ga 12,2 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-metoksy-6(eq), 11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin-hydroklorid, som et hvitt fast stoff, som smeltet ved 192-193°C. Dette mellomprodukt ble deretter O-demetylert som beskrevet i eksempel 23B.

Eksempel 15

En blanding av 9,24 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-

okso-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin, 7,48 g n-propyljodid, 3,36 g natriumbikarbonat, og 100 ml N,N-dimetylformamid ble omrørt og kokt under tilbakeløp i 6 timer og et kvarter. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under redusert trykk og deretter ble vann og dietyleter tilsatt. Noe av resten gikk ikke i oppløsning. Blandingen ble filtrert for å samle opp det krystallinske faste stoff som skilte seg ut fra oppløsningen. Etersjiktet og det vandige sjikt i filtratet ble separert og etersjiktet ble fordampet under redusert trykk for å gi ytterligere en fraksjon fast stoff som ble oppsamlet ved filtrering og vasket med vann. De to fraksjoner av krystallinsk fast stoff ble kombinert med den uoppløste rest fra reaksjonsblandingen, og disse kombinerte faste stoffer ble tatt opp i kokende etylalkohol og behandlet med dekoloriserende trekull og oppløsningen ble filtrert varm. Filtratet ble avkjølt og det faste stoff som skilte seg ut fra oppløsningen ble samlet på et filter, vasket med kald etylalkohol, og tørket under redusert trykk ved 50°C i tre timer. Det ble på denne måte oppnådd 8,0 g fast stoff som smeltet ved 218-221°C. Moderluten fra denne krystallisering ble konsentrert under redusert trykk for å gi et krystallinsk fast stoff som ble samlet på et filter, vasket med kald etylalkohol og tørket ved 70°C. Det ble på denne måte oppnådd en andre fraksjon av produktet, som veide 1,15 g og som smeltet ved 214-218°C. Disse to fraksjoner ble kombinert og omkrystallisert fra etylalkohol og tørket over natten ved 70°C. Det ble på denne måte oppnådd 7,0 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-propyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin som et hvitaktig fast stoff som smeltet ved 219-222°C.

Eksempel 16

En blanding av 12,2 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin, 9,4 g n-propyljodid, 4,2 g natriumbikarbonat og 125 ml N,N-dimetylformamid ble omrørt og kokt under tilbakeløp i omtrent 2 timer. Reaksjonsblandingen ble fordampet til tørr tilstand under redusert trykk, og den resulterende rest ble delt mellom vann og dietyleter, og det ble utvunnet 12,9 g urent 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-propyl-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin fra den eteriske ekstrakt oppnådd på denne måte.

Basen ble omdannet til hydroklorid, et hvitt fast stoff som veide 8,1 g og smeltet ved 223-225°C. Dette mellomproduktet ble deretter O-demetylert som beskrevet i eksempel 23B.

Eksempel 17

En blanding av 4,63 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin, 2,5 g natriumbikarbonat og 50 ml N,N-dimetylformamid ble omrørt, og det ble tilsatt 2,66 g allylbromid, ved bruk av 10 ml N,N-dimetylformamid for å skylle inn restandelen av allylbromid, Reaksjonsblandingen ble omrørt i 15 minutter ved romtemperatur og deretter kokt under tilbakeløp i 1 1/2 time. Blandingen ble avkjølt og filtrert, og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Den resulterende rest ble tatt opp i en blanding av vann og etylacetat, og det vandige sjikt ble separert og ekstrahert med etylacetat. Etylacetatekstrakten ble kombinert med etylacetatsjiktet og vasket med vann, behandlet med dekoliserende trekull og filtrert. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk og den krystallinske rest oppnådd på denne måte ble vasket med benzen. Dette produkt var 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-allyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin. Det vandige sjikt ble konsentrert til tørr tilstand og resten ble tatt opp i en blanding av vann og dietyleter. Etersjiktet ble separert, tørket og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende oljeaktige rest var en andre fraksjon av den ønskede base. Begge fraksjoner av basen ble omdannet til hydrokloridet ved behandling med eterisk hydrogenklorid. De to fraksjoner hydroklorid (2 g) ble kombinert og omkrystallisert fra isopropylalkohol og tørket over natten under redusert trykk ved 60°C. Det ble på denne måte oppnådd 1,4 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-allyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocinhydroklorid som et hvitt fast stoff som smeltet ved 251,0-252,0°C (dekomponering) (korrigert).

Eksempel 18

En blanding av 20 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocinhydroklorid, 18 g natriumbikarbonat og 150 ml n,N-dimetylformamid ble omrørt og til denne blanding ble det dråpevis tilsatt en oppløsning av 9,5 g allylbromid i 50 ml N,N-dimetylformamid. Etter at denne

tilsetning var ferdig, ble reaksjonsblandingen kokt under tilbakeløp i 2 timer, avkjølt og filtrert for å samle opp det faste stoff som var felt ut. Det oppsamlede faste stoff ble vasket med metylalkohol, og vaskevannet ble blandet med filtratet fra oppsamlingen av fast stoff, og denne væske ble konsentrert under redusert trykk. Den resulterende rest ble tatt opp i en blanding av dietyleter og fortynnet ammoniumhydroksyd, og det vandige sjikt ble separert, ekstrahert med dietyleter og kombinert med det første etersjikt. Denne eteriske oppløsning ble vasket med vann, tørket og filtrert. Hvis filtratet ble blandet med eterisk hydrogenkloridoppløsning, ble det felt ut et fast stoff. Dette produkt ble samlet på et filter, vasket med dietyleter og tørket over natten ved 70°C, for å gi 21,7 g fast stoff. En 6 g andel av dette produkt ble omkrystallisert fra etylacetat, etylalkohol og dietyleter. En annen fraksjon av fast stoff ble gjenvunnet ved opparbeiding av moderluten og denne ble kombinert med den første fraksjon og omkrystallisert fra etylacetat. Det ble på denne måte oppnådd 3,5 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-allyl-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin-hydroklorid som et hvitt fast stoff som smeltet ved 205,0 - 207,6°C (dekomponering)(korrigert). Dette mellomproduktet ble deretter O-demetylert som i eksempel 23B.

Eksempel 19

En oppløsning av 15,26 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropankarbonyl-8-cyklopropankarbonyloksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin i 100 ml tetrahydrofuran ble dråpevis tilsatt til 4,5 g litiumaluminiumhydrid dekket med 50 ml tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakeløp i fire timer og deretter avkjølt, og 9,0 ml vann ble tilsatt. Blandingen ble fortynnet til et volum på 1200 ml med tetrahydrofuran, det ble tilsatt kiselgur, og blandingen ble kokt ui 10 minutter og filtrert. Resten oppsamlet på denne måte ble vasket med varmt tetrahydrofuran og filtratet samt tetrahydrofuran-vaskevæsken ble konsentrert under redusert trykk for å gi 15,0 g av en oljeaktig rest. Resten ble behandlet med eterisk hydrogenklorid og det faste stoff som ble felt ut ble oppsamlet på et filter, vasket med dietyleter og tørket ved 70°C. Filtratet ble konsentrert under redusert trykk for å

gi 2,2 g fast stoff som ble omkrystallisert tre ganger fra en blanding av etylalkohol og dietyleter, og deretter fra en blanding av isopropylalkohol og dietyleter. Det ble på denne måte oppnådd 2,0 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1(eq),8-dihydroksy-3-cyklopropylmetyl-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin-hydroklorid som et hvitaktig fast stoff som smeltet ved 230,0 - 231,0°C (dekomponering) (korrigert).

Eksempel 20

En oppløsning av 8,6 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-allyl-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin i 100 ml tetrahydrofuran ble tilsatt dråpevis til 1,1 g litiumaluminiumhydrid i 50 ml tetrahydrofuran. Blandingen ble kokt under tilbakeløp i 2 timer og deretter avkjølt, og det ble tilsatt 2,2 ml vann dråpevis. Reaksjonsblandingen ble filtrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk. Den resulterende rest ble tatt opp i en blanding av kloroform og fortynnet hydroklorsyre. Kloroformen og det vandige sjikt ble separart, og det vandige sjikt ble ekstrahert med kloroform og kloroformekstrakten ble tilsatt til kloroformsjiktet. Kloroformoppløsningen ble vasket med fortynnet ammoniumhydroksyd og deretter med vann, tørket og konsentrert under redusert trykk, slik at det ga 7,4 g av en lysegul olje. Denne olje, som var urent 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1(eq)-hydroksy-3-allyl-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin, ble kromatografert på 400 g silisiumoksyd og vasket ut med en blanding av kloroform-metanol-isopropylamin. Fraksjonene som hadde en $R_f$ = 0,70 ble kombinert, konsentrert og behandlet med eterisk hydrogenkloridoppløsning. Bunnfallet som ble dannet ble samlet på et filter og tørket over natten under redusert trykk. Det faste stoff oppnådd på denne måte, som veide 5,1 g og som smeltet ved 235-238°C, ble omkrystallisert fra isopropylalkohol-dietyleter og tørket over natten ved 70°C. Det ble på denne måte oppnådd 4,2 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1(eq)-hydroksy-3-allyl-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin-hydroklorid som et hvitt fast stoff som smeltet ved 238-239°C. (Dekomponering). (Korrigering) Dette mellomprodukt ble deretter O-demetylert som i eksempel 23B.

Eksempel 21

A. En blanding på 76,8 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-8-hydroksy-6(eq),11(eq)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin og 225 ml eddiksyreanhydrid ble omrørt. Blandingen ble varm og nor-basen ble oppløst, og det skilte seg ut et fast reaksjonsprodukt fra oppløsningen. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet på et dampbad i en time og ble deretter filtrert. Det faste stoff oppsamlet på denne måte ble vasket med eter og tørket under redusert trykk ved 70°C over natriumhydroksyd. Det ble således oppnådd 74,1 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-8-acetoksy-3-acetyl-6(eq),11(eq)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin som et krystallinsk fast stoff som smeltet ved 196-201°C. En liten ekstra mengde av dette produkt ble gjenvunnet ved konsentrering av filtratet. De kombinerte fraksjoner ble blandet med en oppløsning av 17 g natriumhydroksyd og 350 ml vann, og blandingen ble omrørt og oppvarmet på et dampbad i en time for å forsåpe esteren, det ble tilsatt 100 ml etylalkohol og omrøring og oppvarming ble fortsatt. Det ble tilsatt til blandingen dråpevis 50 ml dimetylsulfat, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 5 timer. Blandingen ble ekstrahert to ganger med dietyleter og eterekstraktene ble kombinert og vasket etter hverandre med 35 %-ig vandig natriumhydroksydoppløsning, fortynnet hydroklorsyre og vann. Eteroppløsningen ble deretter tørket og konsentrert under redusert trykk, slik at det ga som utbytte 74,9 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-acetyl-8-metoksy-6(eq),11(eq)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin som en gul sirup. En blanding av denne sirup og 500 ml iseddik ble omrørt, og det ble tilsatt i en porsjon en blanding av 36 g kromtrioksyd og 150 ml vann. Den resulterende blanding, hvis temperatur steg til 70°C, ble omrørt i en time, deretter oppvarmet på et dampbad i en time, avkjølt og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende rest ble tatt opp i en blanding av eter og en vandig oppløsning som inneholdt 10 g natriumbisulfitt. Denne blanding ble ekstrahert med dietyleter og eteroppløsningen ble tørket og filtrert og filtratet ble konsentrert under redusert trykk slik at det som utbytte ga 67,3 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-acetyl-8-metoksy-6(eq),11(eq)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin som en sirup.

B. En blanding av 67,3 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-

okso-3-acetyl-8-metoksy-6(eq),11(eq)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin, 140 ml konsentrert hydroklorsyre og 280 ml vann ble omrørt og kokt under tilbakeløp i 4 1/2 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og det faste stoff som var utskilt fra oppløsningen ble samlet på et filter, vasket med metylalkohol og tørket. Filtratet, samt den metanoliske vaskevæske ble fordampet til tørr tilstand, og det krystallinske faste stoff oppnådd som en rest ble tatt opp i metylalkohol. Den resulterende oppløsning ble avkjølt og det faste stoff som skilte seg ut fra oppløsningen ble samlet på et filter og omkrystallisert fire timer fra metylalkohol, slik at det som utbytte ga 1,2 g 1,2,3,-4,5,6-heksahydro-1-okso-8-metoksy-6(eq),11(eq)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocinhydroklorid som et hvitt fast stoff som smeltet ved 285°C (dekomponering). Dette mellomprodukt ble deretter viderebehandlet etter de i eksempel 28 Bog C beskrevne metoder.

Eksempel 22

56,5 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-8-metoksy-6(eq)-etyl-11(ax)-metyl-2,6-metan-3-benzazocin-hydroklorid ble ved behandling med 26,4 g kromoksyd i fortynnet svovelsyre oksydert for å gi 42,3 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-metoksy-6(eq)-etyl-11(ax)-metyl-2,6-metan-3-benzazocin, et hvitt fast stoff som smeltet ved 273-274°C. Ved å koke dette produkt under tilbakeløp med 450 ml 48 prosentig hydrobromsyre oppnås det 37,4 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-hydroksy-6(eq)-etyl-11(ax)-metyl-2,6-metan-3-benzazocin, smeltepunkt 276-279°C, som omkrystalliserer fra N,N-dimetylformamid for å gi et utbytte på 29,7 g av produktet, smeltepunkt 279-280°C, og en andel på 10 g av det sistnevnte ble omkrystallisert igjen for å gi 9,4 g av den rene forbindelse som et blekrødt fast stoff, med smeltepunkt 282-284°C. Dette mellomprodukt ble deretter viderebehandlet etter den i eksempel 1 beskrevne metode.

Eksempel 23

A. Til en omrørt oppløsning av 3,2 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin i fortynnet svovelsyre (fremstilt ved fortynning av 5 ml konsentrert svovelsyre til et volum på 50 ml med vann), dryppes det raskt ved romtemperatur en oppløsning av 1,3 g

kromtrioksyd i 50 ml fortynnet svovelsyre (fremstilt på samme måte som nevnt før). Den resulterende reaksjonsblanding ble omrørt i to timer på et dampbad, og deretter avkjølt, og det ble tilsatt 30 ml konsentrert ammoniumhydroksyd. Blandingen ble ekstrahert med dietyleter og eterekstrakten ble tørket og konsentrert for å gi et utbytte på 2,6 g urent 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin som en olje. En andel på 1,4 g av denne basen ble oppløst i dietyleter og det ble tilsatt etanolisk hydrogenklorid for å gi et utbytte på 1,5 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocinhydroklorid som et hvitt fast stoff som smeltet ved 193-196°C (dekomponering). Når en prøve av dette produkt ble blandet med en prøve av produktet oppnådd som beskrevet ovenfor i eksempel 14, var det ingen smeltepunktdepresjon.

B. En oppløsning på 0,7 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocinhydroklorid ble avkjølt i et aceton- fast karbon- dioksydbad og en oppløsning på 0,52 g bortribromid i 1 ml metylendiklorid ble tilsatt. Den resulterende reaksjonsblanding ble tillatt å varme gradvis opp til romtemperatur og ble satt hen i fem dager. Deretter ble oppløsningsmidlet fjernet ved fordampning, det ble tilsatt 5 ml isvann til resten, og det faste stoff ble samlet ved filtrering og tørket. Dette produkt (0,6 g, smeltepunkt 187-193°C) ble omkrystallisert fra vann for å gi et utbytte på 0,5 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocinhydroklorid som et hvitt fast stoff som smeltet ved 194-200°C. Dette salt ble behandlet med ammoniumhydroksyd for å gi et utbytte på 0,3 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin som et hvitt fast stoff som smeltet ved 243-247°C. Når en prøve av dette produkt blandes med en prøve av den samme base, fremstilt som beskrevet ovenfor i del A i eksempel 1, var det ingen smeltepunktdepresjon, og de to prøver hadde identiske infrarøde spektra.

Eksempel 24

A. 27,1 g 2R,6R,11R-1,2,3,4,5,6-heksahydro-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocinhydroklorid $[\alpha]_D^{25}$ -41,5° (1% i etanol), (oppnådd ved oppløsning av den racemiske base med d(+)-tartarsyre og omdanning av det venstredreiende tartrat via den tilsvarende base til basehydrokloridet) i 500 ml fortynnet svovelsyre ble oksydert ved behandling med en oppløsning av 13,4 g kromtrioksyd i 500 ml fortynnet svovelsyre for å oppnå 20,5 g 2S,6R,11R-1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin. En andel på 1,5 g av dette produkt ble omdannet til hydroklorid, som var et hvitt fast stoff, smeltepunkt 254-257°C, $[\alpha]_D^{25}$ + 8,4° (1 % i etanol).

B. En blanding av 19,0 g 2S,6R,11R-1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin og 100 ml 48 prosentig hydrobromsyre ble kokt under tilbakeløp i 5 timer og tillatt å stå ved romtemperatur over natten. Fra denne reaksjonsblanding, etter at den var gjort basisk ved tilsetning av ammoniumhydroksyd, ble det isolert 4,9 g 2S,6R,11R-1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-hydroksy-6-(eq),-11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin, et hvitt fast stoff som smeltet ved 261-270°C. En liten del av dette produkt ble omkrystallisert fra metylalkohol som et hvitt fast stoff, smeltepunkt 268-269°C, $[\alpha]_D^{25}$ +95,8° (1 % i etylalkohol).

C. Ved å følge en fremgangsmåte lik den beskrevet ovenfor i eksempel 1, ble 4,4 g 2S,6R,11R-1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin omsatt med 2,5 g cyklopropylmetylbromid i nærvær av 1,6 g natriumbikarbonat i 40 ml N,N-dimetylformamid for å gi et utbytte på 2,3 g 2S,6R,11R-1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin som et hvitaktig fast stoff, smeltepunkt 187-189°C, $[\alpha]_D^{25}$ -3,7° (1% i etylalkohol).

Eksempel 25

Ved å gå frem på en måte lik den beskrevet ovenfor i eksempel 1, ble 18,7 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-hydroksy-6(eq),11(eq)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocinhydrobromid

omsatt med 8,1 g cyklopropylmetylbromid i nærvær av 10,1 g natriumbikarbonat i 150 ml N,N-dimetylformamid for å gi et utbytte på 17 g urent 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(eq)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin. Denne base ble omdannet til hydroklorid og renset ved gjentatt omkrystallisering fra etylalkohol. Det ble på denne måte oppnådd 5,4 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(eq)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin-hydroklorid-hemietanolat, $(C_{18}H_{23}NO_2 \cdot HCl)_2 \cdot C_2H_5OH$, som et hvitt fast stoff som smeltet ved 257-269°C (dekomponering).

Eksempel 26

A. 73,6 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-8-metoksy-6(eq)-etyl-2,6-metan-3-benzazocinhydroklorid i 1 liter fortynnet svovelsyre ble oksydert ved behandling med en oppløsning av 38,0 g kromtrioksyd i 1 liter fortynnet svovelsyre, reaksjonsblandingen oppnådd på denne måte ble gjort basisk ved tilsetning av ammoniumhydroksyd, og deretter ble det fra reaksjonsblandingen isolert 52,6 g urent 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-metoksy-6(eq)-etyl-2,6-metan-3-benzazocin. Dette produkt ble omdannet til hydroklorid som ble renset for å oppnå 46,8 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-metoksy-6(eq)-etyl-2,6-metan-3-benzazocinhydroklorid, smeltepunkt 246-248°C.

B. Ved hydrolyse med 460 ml 48 prosentig hydrobromsyre og etter at hydrolyseproduktene var gjort basiske med ammoniumhydroksyd, ble 45,8 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-metoksy-6(eq)-etyl-2,6-metan-3-benzazocin-hydroklorid omdannet til 26,3 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-hydroksy-6(eq)-etyl-2,6-metan-3-benzazocin som et hvitaktig fast stoff, smeltepunkt 282-284°C.

C. Ved å gå frem på en måte lik den beskrevet ovenfor i eksempel 1, ble 23,1 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-hydroksy-6(eq)-etyl-2,6-metan-3-benzazocin omsatt med 13,0 g cyklopropylmetylbromid i nærvær av 8,4 g natriumbikarbonat i 230 ml N,N-dimetylformamid. Etter at reaksjonsproduktet var behandlet med eterisk hydrogenklorid, ble det oppnådd 12,8 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq)-etyl-2,6-metan-3-benzazocin-hydroklorid som et hvitaktig fast stoff som smeltet ved 223-226°C.

Eksempel 27

Ved å gå frem på en måte lik den beskrevet ovenfor i eksempel 1, ble 14,7 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-hydroksy-6(eq)-etyl-11(ax)-metyl-2,6-metan-3-benzazocin omsatt med 6,5 g cyklopropylmetylbromid i nærvær av 5,1 g natriumbikarbonat i 150 ml N,N-dimetylformamid for å gi 3,7 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq)-etyl-11(ax)-metyl-2,6-metan-3-benzazocin som et hvitt fast stoff, smeltepunkt 197-199°C. Metansulfonatsaltet av denne base var et hvitt fast stoff, smeltepunkt 208-210°C.

Eksempel 28

A. 48,4 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-8-metoksy-6(eq)-etyl-11(eq)-metyl-2,6-metan-3-benzazocin-metansulfonat i 750 ml fortynnet svovelsyre ble oksydert ved behandling med en oppløsning av 19,8 g kromtrioksyd i 750 ml fortynnet svovelsyre. Fra reaksjonsblandingen, etter at denne var gjort basisk ved tilsetning av ammoniumhydroksyd, ble det isolert 28,1 g urent 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-metoksy-6(eq)-11(eq)-metyl-2,6-metan-3-benzazocin. Dette produkt ble omdannet til hydroklorid, et krystallinsk fast stoff som etter rensning veide 21,9 g.

B. Ved hydrolyse med 220 g 48 prosentig hydrobromsyre og etter at hydrolyseproduktet var gjort basisk med ammoniumhydroksyd, ble 21,9 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-metoksy-6(eq)-etyl-11(eq)-metyl-2,6-metan-3-benzazocinhydroklorid omdannet til 5,5 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-hydroksy-6(eq)-etyl-11(eq)-metyl-2,6-metan-3-benzazocin, et lysebrunt fast stoff som smeltet ved 264-266°C.

C. Ved å gå frem på en måte lik den beskrevet ovenfor i eksempel 1, ble 10,0 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-hydroksy-6(eq)-etyl-11(eq)-metyl-2,6-metan-3-benzazocin omsatt med 5,4 g cyklopropylmetylbromid i nærvær av 3,5 g natriumbikarbonat i 100 ml N,N-dimetylformamid. Etter at reaksjonsblandingen var gjort sur ved behandling med eterisk hydrogenklorid, ble det isolert 1,4 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq)-etyl-11(eq)-metyl-2,6-metan-3-benzazocinhydroklorid som et lyst oransje fast stoff

som smeltet ved 258-260°C.

Eksempel 29

A. 44,4 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-8-metoksy-6(eq), 11(ax)-dietyl-2,6-metan-3-benzazocin i 600 ml fortynnet svovelsyre ble oksydert ved behandling med en oppløsning av 16,0 g kromtrioksyd i 600 ml fortynnet svovelsyre. Fra reaksjonsblandingen, etter at denne var gjort basisk ved tilsetning av ammoniumhydroksyd, ble det isolert 32,6 g urent 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dietyl-2,6-metan-3-benzazocin. En liten prøve på dette produkt ble omkrystallisert fra etylalkohol for å gi et hvitt fast stoff med smeltepunkt 159-162°C.

B. Etter å ha kokt 17,1 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-metoksy-6(eq),11(ax)-dietyl-2,6-metan-3-benzazocin-hydroklorid med 200 ml 48 prosentig hydrobromsyre under tilbakeløp og gjort reaksjonsblandingen basisk med ammoniumhydroksyd, ble det oppnådd 12,7 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dietyl-2,6-metan-3-benzazocin som et blekt rosa fast stoff som smeltet ved 247-251°C.

C. Ved bruk av en fremgangsmåte lik den beskrevet ovenfor i eksempel 1, ble 8,0 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dietyl-2,6-metan-3-benzazocin omsatt med 4,1 g cyklopropylmetylbromid i nærvær av 2,6 g natriumbikarbonat i 80 ml N,N-dimetylformamid for å gi et utbytte på 4,7 g 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dietyl-2,6-metan-3-benzazocin som et lysebrunt fast stoff som smeltet ved 208-212°C. Ved forestring av dette produkt med p-toluylklorid, idet man anvendte en fremgangsmåte lik den beskrevet ovenfor i eksempel 12, ble det oppnådd 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-(p-toluyloksy)-6(eq), 11(ax)-dietyl-2,6-metan-3-benzazocin.

De virkningsfulle egenskaper ved forbindelsene i henhold til foreliggende oppfinnelse demonstreres ved standard farmakologiske fremgangsmåter som lett kan utføres av teknikere med vanlig dyktighet i farmakologiske testfremgangsmåter, slik at den aktuelle bestemmelse av de numeriske biologiske data

spesielle for en spesiell testforbindelse kan fastslås uten behov for utvidet eksperimentering. Således er i de følgende testfremgangsmåter forbindelsene med formel I funnet å være analgetika-antagonister og analgetika.

A. Analgetika-antagonist-forsøk.

Når nevnte forbindelser ble prøvet i rotter ved en modifisert D'Amour-Smith termalstimulus-forsøksfremgangsmåte, ble disse funnet å være antagonister for den analgetiske virkning av meperidin og fenazocin. I denne forsøksfremgangsmåte, hvis testforbindelsene ble foreskrevet før eller samtidig med foreskrivning av meperidin eller fenazocin, sank den ventede analgetiske virkning av de sistnevnte med økende doseringsnivå av den førstnevnte til et punkt hvor det ikke ble oppnådd noen analgetisk virkning. Og hvis de hittil ukjente forbindelser ble foreskrevet etter foreskrivning av fenazocin eller meperidin, ble den analgetiske virkning dempet eller brakt til opphør, avhengig av det aktuelle doseringsnivå. F.eks. ble representative forbindelser i henhold til foreliggende oppfinnelse, hver i form av en vandig oppløsning av melkesyreaddisjonssaltet, foreskrevet subkutant til rotter for å bestemme doseringsnivået, uttrykt i vekt av antagonist pr. kg kroppsvekt av dyret, noe som forårsaket reduksjon av den analgetiske virkning av 60 mg/kg meperidinhydroklorid eller 0,5 mg/kg fenazocinhydrobromid med omkring 50 %, slik at den analgetiske virkning fremkommet ved kombinering av antagonisten og meperidinhydrokloridet, eller av fenazocinhydrobromid var omtrent den samme som den analgetiske virkning fremkommet ved en 30 mg/kg dosering av meperidinhydroklorid alene eller 0,25 mg/kg fenazocinhydrobromid alene.

B. Analgetikumforsøk, hemming av acetylcholin-indusert abdominal konstriksjon i mus.

Den benyttede forsøksfremgangsmåte var fremgangsmåten til H.O. J. Collier, L.C. Dineen, C.A. Johnson og C. Schneider, British Journal of Pharmacology and Chemotherapy, 32, 295-310 (1968). De midlere effektive doser (ED 50) (ved hvilken 50 % av musene var beskyttet av testforbindelsen fra abdominalkonstriksjonen) og deres 95 prosentige plitelighetsgrenser ble vurdert ved analyser ifølge fremgangsmåten etter Bliss. Referansestoffet var morfinsulfat, foreskrevet subkutant,

som hadde ED 50, 0,47 mg/kg (pålitelighetsgrenser 0,38-0,56).

Spesielt foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er den frie base ifølge eksempel 1A, syreaddisjonssaltet av denne og 8-estrene av denne slik disse er vist i eksemplene 2-7, 8A, 9-12 og 13A.

Typiske forsøksdata for representative medlemmer av denne gruppe oppnådd i de ovenfor nevnte analgetikumantagonist- og analgetikum-forsøk var som følger:

Analgetikumantagonisme mot fenazocin.

| Forbindelse fra eksempel nr. | AD 50 (mg base/kg) s.c. |
|---|---|
| 1A | 4,3 (2,6-7,1) |
| 1A | 5,0 (3,1-8,0) |
| 2 | 3,0 (1,9-4,8) |
| 3 | 6,0 (4,1-8,7) |
| 4 | 6,2 (3,6-10,5) |
| 5 | 38 (21-68) |
| 6 | 7,0 (4,0-12) |
| 7 | 5,2 (2,9-9,4) |

For forbindelsene i eksempel 1A, var AD 50-verdiene mot merperidin: 21 (13-34), i.p., for hydrokloridet, 2,0 (1,1-3,6), s.c., for metansulfonat, og mot morfin 4,0 (2,6-6,1), s.c. for basen og 4,9 (3,5-6,9) for metansulfonat.

Analgetikumvirkning ved acetylcholinforsøk

| Forbindelse fra eksempel nr. | AD 50 (mg base/kg) s.c. |
|---|---|
| 1 (hydroklorid) | 0,16 (0,12 - 0,21) |
| 1 (base) | 0,12 (0,09 - 0,15) |
| 1 (metansulfonat) | 0,16 (0,14 - 0,19) |
| 2 | 0,14 (0,11 - 0,17) |

Nedenfor følger ytterligere forsøksdata:

Analgetisk antagonisme

| Forbindelse ifølge eksempel nr. | $AD_{50}$ (s.c. mg base/kg) | Versus |
|---|---|---|
| 9 | 14 (9,0-23) | fenazocin |
| 15 | 2,8 (1,5-5,3) | fenazocin |
| 17 | 2,2 (1,3-3,7) | fenazocin |
| 19 | 11 (kurve meget flat) | meperidin |
| 24 | 0,74 (0,46-1,2) | fenazocin |
| 25 | 2,8 (1,5-5,3) | fenazocin |
| 26 | 14 (8,5-23) | fenazocin |
| 28 | 4,2 (2,4-7,1) | fenazocin |
| 29+ | 0,48 (0,27-0,86) | fenazocin |

+Metansulfonatsalt, smelteområde 164-165°C.

Forbindelsene ifølge eksempel 8, 10, 11, 12, 13 og 27 var ikke aktive i prøven på analgetisk antagonisme, men viste potent aktivitet ved acetylcholinprøven som følger:

Analgetisk aktivitet ved acetylcholinprøve

| Forbindelse ifølge eksempel nr. | $AD_{50}$ (sc. mg base/kg) |
|---|---|
| 8 | 0,08 (0,5-0,11) |
| 10 | 0,10 (0,05-0,14) |
| 11 | 0,10 (0,06-0,18) |
| 12 | 0,06 (0,04-0,09) |
| 13 | 0,05 (0,02-0,10) |

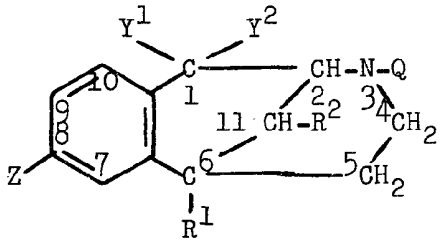
Den frie base ifølge eksempel 27 og syreaddisjonssaltene derav er også spesielt foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen. Forbindelsene ifølge eksempel 1 og 27 er ytterligere prøvet på analgetisk virkning inkludert et tidsrespons-prøve, sidevirkninger, spesielt på sentralnervesystemet samt fysikalsk avhengighet, alt på laboratoriedyr. Sammenligning mellom de ovenfor angitte prøveresultater og resultatene av videre prøver med de tilsvarende resultater for prøving av cyklazocin ("Merck Index", 8. utgave, s. 308), hvilken forbindelse strukturelt skiller seg fra den frie base ifølge

eksempel 1 ved at den har 1,1-dihydro i stedet for 1-okso og i tillegg fra den frie base ifølge eksempel 27 ved at den har 6-metyl i stedet for 6-etyl, viser tydelige forskjeller som ikke kunne forutsies fra en betraktning av strukturen og cyklazocinets biologiske egenskaper.

I det menneskelige legeme er cyklazocin et potent analgetikum med lav fysikalsk avhengighetssannsynlighet, men gir hos enkelte uønskede dysforiske og psykomimetiske sidevirkninger. Forskjellene mellom resultater av prøvingen på laboratoriedyr av forbindelsene ifølge eksemplene 1 og 27 og de tilsvarende resultater for cyklazocin antyder at forbindelsene ifølge eksemplene 1 og 27 i det menneskelige legeme kan ha en analgetisk potens tilsvarende cyklazocin, men at de vil gi færre eller mindre utpregede dysforiske og psykomimetiske sidevirkninger enn cyklazocin, ha en hurtigere opptreden av den analgetiske virkning enn cyklazocin og samtidig ha en annen fysikalsk avhengighetssannsynlighet enn cyklazocin.

## Patentkrav

1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-$Y^1$-1-$Y^2$-3-Q-8-Z-6-$R^1$-11-$R_2$-2,6-metan-3-benzazociner som i fri base har formelen:

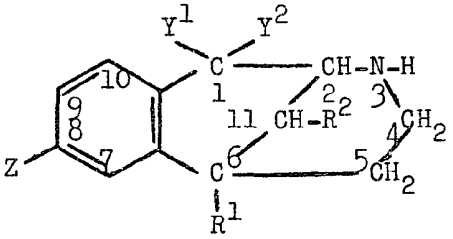


(I)

hvor
$Y^1$ er hydroksy,
$Y^2$ er hydrogen eller
$Y^1$ og $Y^2$ sammen er okso,
Q er propyl, allyl eller cyklopropylmetyl,

Z er hydroksy, alkanoyloksy med fra 1-6 karbonatomer, benzoyloksy eller benzoyloksy som er substituert av metyl, metoksy eller trifluormetyl,
$R^1$ er metyl eller etyl og
$R^2$ er hydrogen, metyl eller etyl,
eller et syreaddisjonssalt derav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at

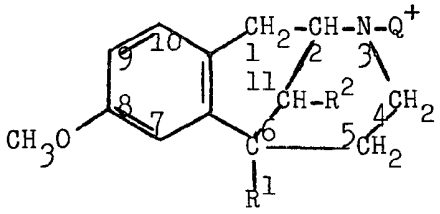
a) en forbindelse med formelen:



(II)

der $Y^1$, $Y^2$, Z, $R^1$ og $R^2$ har den ovenfor angitte betydning, omsettes med et alkyleringsmiddel med formelen Q-An, der Q har den ovenfor angitte betydning og An er anionet av en sterk organisk eller uorganisk syre, i nærvær av et syreabsorberende medium, eller at

b) en forbindelse med formelen:

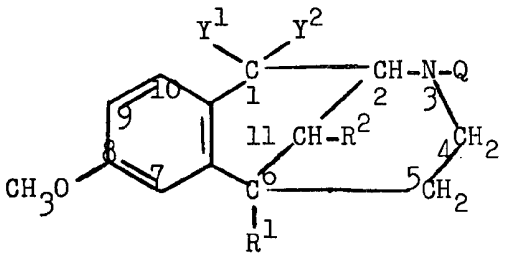


(III)

der $R^1$ og $R^2$ har den ovenfor angitte betydning og $Q^+$ er propyl eller cyklopropylmetyl, omsettes med et oksydasjonsmiddel, fortrinnsvis en krom (VI)-forbindelse i surt medium, hvoretter reaksjonsproduktet O-demetyleres, og, hvis ønskelig, omsettes med et reduksjonsmiddel for å omdanne 1-oksogruppen til en

1-hydroksylgruppe, eller at

c) en forbindelse med formelen:



(IV)

der $Y^1$, $Y^2$, Q, $R^1$ og $R^2$ har den ovenfor angitte betydning, O-demetyleres, eller at

d) en forbindelse med formelen I der $Y^1$ og $Y^2$ sammen er okso og Z er hydroksy acyleres for å oppnå en forbindelse med formelen I der $Y^1$ og $Y^2$ sammen er okso og Z er alkanoyloksy, benzoyloksy eller substituert benzoyloksy som angitt ovenfor,

hvoretter en oppnådd fri base hvis ønskelig omdannes til et syreaddisjonssalt.

2. Analogifremgangsmåte for fremstilling av 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-hydroksy-6(eq),11(ax)-dimetyl-2,6-metan-3-benzazocin omsettes med cyklopropylmetylbromid.

3. Analogifremgangsmåte for fremstilling av 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-3-cyklopropylmetyl-8-hydroksy-6(eq)-etyl-11(ax)-metyl-2,6-metan-3-benzazocin ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at 1,2,3,4,5,6-heksahydro-1-okso-8-hydroksy-6(eq)-etyl-11(ax)-metyl-2,6-metan-3-benzazocin omsettes med cyklopropylmetylbromid.