



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

200 283

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11) (B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 27 03 79
(21) PV 2010 - 79

(51) Int. Cl.³

C 07 D 221/18

A 61 K 31/485 ✓

(40) Zveřejněno 30 11 79

(45) Vydáno 01 12 82

(75)

Autor vynálezu VESELÝ ZDENĚK ing. CSc., PRAHA

TROJÁNEK JAN dr.ing. CSc., PRAHA

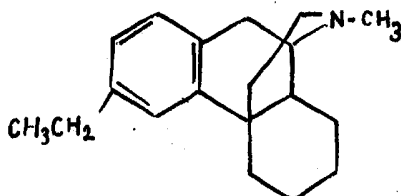
METYŠ JAN MUDr. CSc., PRAHA

(54)

(±)-3-Ethyl-17-methylmorfinan a jeho soli

1

Vynález se týká (±)-3-ethyl-17-methylmorfinanu vzorce I

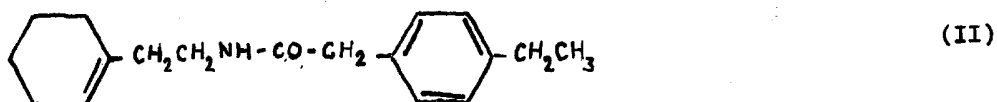


(I),

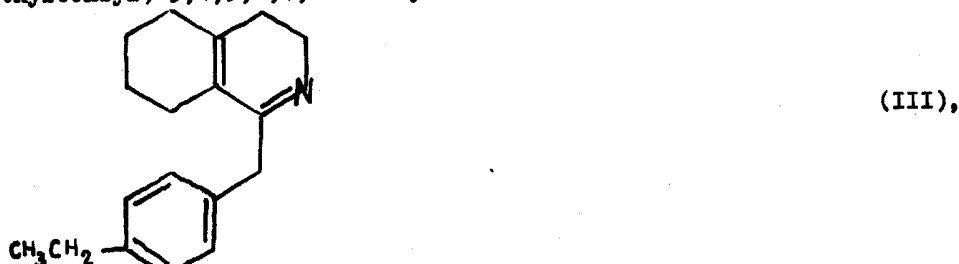
a jeho solí s farmakologicky nezávadnými kyselinami. Vynález se rovněž týká optických anti-
podů této látky, tj. (+)- a (-)- enantiomerů.

Látka uvedeného vzorce je nová a má použitelné biologické vlastnosti, například anti-
tussický a analgetický účinek. Byla připravena v souvislosti se studiem derivátů morfinano-
vé řady s předpokládaným antitussickým účinkem. Z literatury jsou známy 3-methoxy a 3-
-methyl-N-methylmorfinany (Schnider O., Grüssner A.: *Helv.Chim.Acta* **32**, 821 (1949);
Murakami M. se sp.: *Chem.Pharm.Bull.* **20**, 1699, 1706 (1972)), u kterých tato vlastnost byla
prokázána. Poněvadž ethylskupina je isosterní se skupinou methoxylovou, bylo možno podle
analogie se známým 3-methoxyderivátem (generický název dextrometorphan) předpokládat u no-
vého 3-ethylderivátu ne-li totožné, pak aspoň analogické účinky, což bylo také experimen-
tálně potvrzeno.

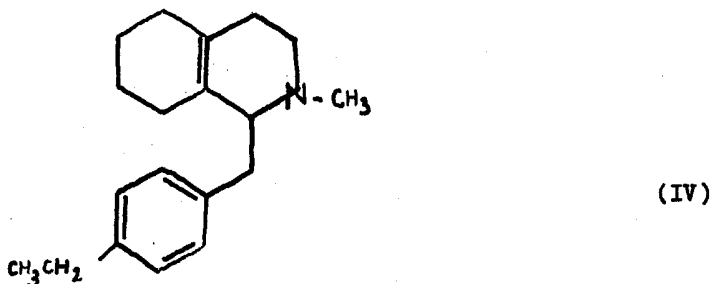
(±)-3-Ethyl-17-methylmorfinan (I) lze připravit analogicky podle klasické Greweho syntézy morfinanů (Grewe R., Mondon A.: Chem. Ber. 81 279 (1948)). Synthese vychází z 2-(cyklohexen-1-yl)-ethylaminu, který se kondensuje s kyselinou 4-ethylfenyloctovou nebo s některým jejím derivátem například chloridem, bromidem, anhydridem nebo esterem. Vzniklý N- 2-(cyklohexen-1-yl)ethyl -4-ethylfenylacetamid vzorce II



se pak cyklizuje působením různých kyselých dehydratačních činidel, například oxychloridem fosforečným, kyselinou fosforečnou, kysličníkem fosforečným nebo kyselinou polyfosforečnou na 1-(4-ethylbenzyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydroisochinolin vzorce III,



který poskytne působením methylačních činidel například methyljodidem, methylbromidem nebo methyl-p-toluensulfonátem příslušnou kvarterní sůl a ta se dále redukuje hydroboritanem sodným v ethanolickém roztoku a poskytne (+)-1-(4-ethyl-benzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroisochinolin vzorce IV.



Tato látka IV se buď ve formě báze nebo ve formě hydrogenoxalátu dále cyklizuje zahříváním s kyselinou fosforečnou na (+)-3-ethyl-17-methylmorfinan (I), který je možno rozštěpit v enantiomery s výhodou kyselinou vinnou. Jak racemická látka tak oba její enantiomery je možno aplikovat ve formě solí s farmakologicky nezávadnými kyselinami, na příklad s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, fosforečnou, maleinovou a vinnou, s výhodou ve formě hydrogentartrátu.

Podle orientačního farmakologického hodnocení vykazuje L-(+)-hydrogentartrát (+)-enantiomeru antitussický účinek.

Příklady provedení

Příklad 1

N- [2-(Cyklohexen-1-yl)ethyl] 4-ethylfenylacetamid (II)

a) K míchanému roztoku 24,13 g 2-(cyklohexen-1-yl)ethylaminu v 50 ml benzenu se přikape za vnějšího chlazení 40 minut roztok 19,3 g 4-ethylfenylacetylchloridu ve 35 ml benzenu. Reakce se provádí za vyloučení vzdušné vlhkosti. Po 30 minutách stání se reakční směs zahřeje 30 minut na vroucí lázni pod zpětným chladičem a po stání přes noc při

teplotě místnosti se odsaje vyloučený hydrochlorid výchozího aminu (10,8 g), benzenový roztok se promyje nasyceným roztokem hydrogen karbonátu sodného, vodou a po vysušení bezvodým síranem sodným a oddestilování benzenu se získá produkt, který se překrystaluje z petrol-etheru. Hmotnost 10,75 g, teplota tání 79 až 81 °C. Pro $C_{18}H_{25}NO$ (271,4) vypočteno: 79,66 % C, 9,29 % H, 5,16 % N; nalezeno: 79,37 % C, 9,19 % H, 4,99 % N. Infračervené spektrum (chloroform, cm^{-1}): 3430 (NH), 1660 (amid I), 1530 (amid II).

b) Směs 13,2 g 2-(cyklohexen-1-yl)ethylaminu a 17,3 g kyseliny 4-ethylfenyloctové ve 100 ml xylenu se zahřívá k varu za azeotropického oddělování vody tak dlouho, až se již žádná reakční voda neodlučuje. Po oddestilování xylenu ve vakuu se odparek překrystalizuje ze směsi benzen-petrol-ether a získá se celkem 21,7 g produktu, který taje při 77 až 77,5 °C. Pro $C_{18}H_{25}NO$ (271,4) vypočteno: 79,66 % C, 9,29 % H, 5,16 % N; nalezeno: 79,58 % C, 9,25 % H, 5,21 % N.

Příklad 2

1-(4-Ethylbenzyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydrochinolin (III)

Směs 2,71 g N- 2-(cyklohexen-1-yl)ethyl -4-ethyl-fenylacetamidu (II) a 7,3 g kysličníku fosforečného ve 12 ml toluenu se zahřívá pod zpětným chladičem a chlorkalciovým uzávěrem k varu 3 hod. Po vychladnutí se směs rozloží přidavkem 5 ml vody a po 5 minutách dalšími 25 ml vody a rozpuštění viskózního zbytku se dokončí zahřátím na 40 až 50 °C. Po oddělení toluenového podílu se vodná vrstva vytřepe dvakrát po 15 ml toluenu, spojené toluenové podíly se promyjí třikrát po 10 ml vody a spojené vodné podíly se alkalizují 30% vodným roztokem hydroxidu sodného na hodnotu pH 10 až 12. Po ochlazení se směs vytřepe 4x po 50 ml etheru, etherické podíly se vysuší bezvodým uhlíčitánem draselným a ether se oddestiluje. Odparek se rozpustí v 5 ml benzenu, sfiltruje a po oddestilování benzenu ve vakuu se získá 1,5 g chromatograficky jednotného žlutého oleje, který se dále zpracuje bez dalšího čištění.

Příklad 3

1-(4-Ethylbenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroisochinolin (IV)

K roztoku 12,0 g surového 1-(4-ethylbenzyl)-3,4,5,6,7,8-hexahydroisochinolinu (III) v 60 ml acetonu se přidá roztok 1,5 g methyljodidu ve 20 ml acetonu a směs se ponechá ve tmě při teplotě místnosti 16 h. Potom se aceton oddestiluje ve vakuu, vzniklá pěna methojodidu se rozpustí ve 275 ml ethanolu a k tomuto roztoku se za míchání a vnějšího chlazení studenou vodou přidá po malých dávkách během 30 minur celkem 6,8 g hydridoboritanu sodného. Směs se dále míchá při teplotě místnosti 3 hod a po stání přes nos se rozloží přidavkem 70 ml vody, směs se zahřeje ve vroucí lázni 5 minut, ethanol se oddestiluje ve vakuu a zbytek se alkalizuje přidáním 100 ml vodného 5% roztoku hydroxidu sodného na hodnotu pH 10 až 12. Alkalický roztok se vytřepe čtyřikrát po 80 ml etheru, spojené etherické podíly se vysuší bezvodým uhlíčitánem draselným a po oddestilování etheru se získá 11,2 g surového produktu ve formě žlutého oleje, který se čistí destilací ve vakuu olejové vývěvy; teplota varu 148 až 155 °C/8 Pa.

Hydrogenoxalát báze IV se připraví smícháním acetonových roztoků báze IV a kyseliny žťavelové v ekvivalentních množstvích a po odsátí se krystaluje z ethanolu; teplota tání 150 až 154 °C.

Příklad 4

(+)-3-Ethyl-17-methylmorfinan (I)

Směs 2,5 g hydrogenoxalátu 1-(3-ethylbenzyl)-2-methyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroiso-chinolinu a 20 ml kyseliny orthofosforečné se zahřívá pod vzdušným chladičem na 150 ± 4 °C po dobu 72 hod. Po vychladnutí se reakční směs zředí 100 až 150 ml vody a za vnějšího chlazení vodou se alkalizuje 30 % vodným roztokem hydroxidu sodného na hodnotu pH 10 až 12. Roztok se vytřepe čtyřikrát po 50 ml benzenu, spojené benzenové podíly se vysuší bezvodým síranem sodným, benzen se oddestiluje ve vakuu a získá se 1,88 g surového (+)-3-ethyl-17-methylmorfinanu (I), který se čistí chromatografií na sloupci 60 g kysličníku hlinitého (aktivita III dle Brockmanna), frakce po 60 ml (petrolether-benzen 1:1). Spojením 3. až 12. frakce se získá celkem 0,876 g produktu ve formě žlutého oleje, který je chromatograficky jednotný.

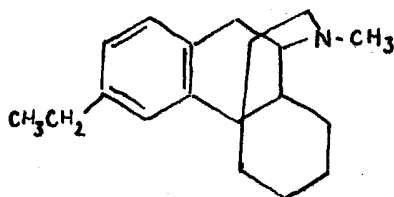
Příklad 5

(+)-L-hydrogentartrát 3-ethyl-17-methylmorfinanu

K roztoku 0,3088 g (+)-3-ethyl-17-methylmorfinanu vzorce I ve 2 ml methanolu se přidá roztok 175 mg (+) -L-kyseliny vinné v 5 ml methanolu. Roztok se zfiltruje, odpaří ve vakuu, odparek se rozpustí za horka ve 2 ml ethanolu a po ochlazení na -10 °C v chladicím boxu se vyloučí (+)-L-hydrogentartrát 3-ethyl-17-methylmorfinanu, který se odsaje a překrystaluje z ethanolu; teplota tání 127 až 133 °C, $[\alpha]_D^{20} -9,9^\circ$ (c 1) ve vodě. Pro $C_{23}H_{33}NO_6$ (419,5) vypočteno : 65,85 % C, 7,93 % H, 3,34 % N; nalezeno: 65,25 % C, 7,93 % H, 3,27 % N.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. (+)-3-Ethyl-17-methylmorfinan vzorce



a jeho soli s farmakologicky nezávadnými kyselinami.

2. (+)-3-Ethyl-17-methylmorfinan a jeho hydrogentartrát.
3. (-)-3-Ethyl-17-methylmorfinan a jeho hydrogentartrát.