



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(22) Přihlášeno 22 03 79
(21) [PV 1839-79]

(40) Zveřejněno 30 04 80
(45) Vydáno 30 03 83

202468
(11) (B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 489/08

(75)

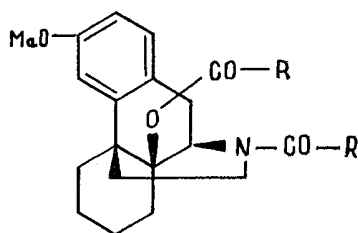
Autor vynálezu

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

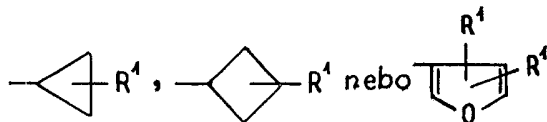
[54] Způsob výroby (—)-14 β -acyloxy-17-acyl-3-methoxymorfinanů

1

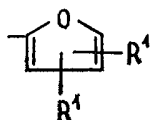
Vynález se týká způsobu výroby (—)-14 β -acyloxy-17-acyl-3-methoxymorfinanů obecného vzorce I



ve kterém R značí alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku nebo zbytek $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^1)_2$,



a



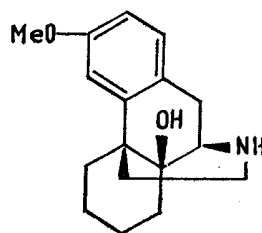
ve kterém R¹ je atom vodíku nebo methyl nebo jejich kombinace.

Ze sloučenin obecného vzorce I je již popsán derivát obsahující jako substituent R cyklopropyl a cyklobutyl. Ostatní látky jsou nové a slouží jako hodnotné meziprodukty

2

při výrobě účinných analgetik, popřípadě spasmooanalgetik.

Známé sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R je cyklopropyl nebo cyklobutyl, se získávají podle čs. autorského osvědčení č. 196935 acylací (—)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinanu vzorce II



v přítomnosti terciárních organických bází v bezvodých rozpouštědlech. Tento způsob je však nevýhodný tím, že je nutno používat bezvodých, tj. upravovaných rozpouštědel a nepříjemně páchnoucích organických bází.

Cílem vynálezu bylo odstranění uvedených nevýhod a nalezení takových podmínek, které by umožňovaly získávání sloučenin obecného vzorce I ekonomičtěji, s vysokými výtěžky a postupem jednoduše proveditelným i v průmyslovém měřítku.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby (—)-14 β -acyloxy-17-acyl-methoxymorfinanů obecného vzorce I, jehož podstata spočívá v tom, že se (—)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinan vzorce II nechá reago-

vat s acylhalogenidy obecného vzorce III

$$\text{R} - \text{COX} \quad (\text{III}),$$

ve kterém R má výše uvedený význam a X značí atom chloru nebo bromu, ve dvofázové soustavě, tvořené organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou typu aromatického uhlovodíku s 6 až 8 atomy uhlíku, například benzenu nebo toluenu, nebo chlorovaného uhlovodíku s 1 až 2 atomy uhlíku, například tetrachlormethanu, chloroformu nebo dichlorethanu, popřípadě diethyletheru, a vodnou disperzi anorganického bázičky reagujícího činidla, například kyselého nebo normálního uhličitanu či hydroxidu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, při teplotách od -5°C až do $+30^{\circ}\text{C}$.

Způsob podle vynálezu lze realizovat například tak, že se acylhalogenid obecného vzorce III přidává k disperzi látky vzorce II v organickém rozpouštědle a k vodné disperzi anorganického bázičky reagujícího činidla, nebo opačně, a to tak, že se vodná disperze anorganického bázičky reagujícího činidla přidává k disperzi látky vzorce II a acylhalogenidu obecného vzorce III v organickém rozpouštědle.

Podle výhodné formy provedení způsobu podle vynálezu se reakce provádí v chloridu uhličitém nebo chloroformu v přítomnosti 7 % vodného roztoku uhličitanu sodného nebo draselného za teplot 5 až 20°C . Výchozí (—)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinan je látka známá (čs. autorské osvědčení č. 191 696).

Dále uvedené příklady ilustrují, avšak nikterak neomezuji způsob podle vynálezu.

Příklad 1

K roztoku 1,2 g (4,39 mmol) (—)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinanu (vzorec II) ve 25 ml dichlorethanu se přilije 30 ml 5% vodné suspenze hydroxidu vápenatého a po ochlazení na 5°C se přikape 0,96 g (9 mmol) butyrylchloridu (vzorec III, $\text{R} = \text{C}_3\text{H}_7$, $\text{X} = \text{Cl}$) během 10 minut za třepání. Reakční směs se dále třepe 30 minut při teplotě místnosti a vrstvy se oddělí. Organická fáze se promyje 20 ml 6 % kyseliny chlorovodíkové, 2 $\times$ po 15 ml vody a 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Odpařením ve vakuu vodní vývěvy se získá 1,55 g (85,5 %) (—)-14 β -butyryloxy-17-butyryl-3-methoxymorfinanu (vzorec I, $\text{R} = \text{C}_4\text{H}_9$) v podobě bezbarvého homogenního skla (R_F hodnota 0,84 v soustavě toluen-aceton-ethanol-amoniak 45:45:7,5:2,5).

Příklad 2

K dvofázové směsi 5,47 g (20 mmol) (—)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinanu (vzorec

II), 8,28 g (60 mmol) uhličitanu draselného, 120 ml chloroformu a 120 ml vody se po ochlazení na 10°C přikape za míchání během 15 minut 6,68 g (41 mol) cyklobutan-karbonylbromidu (vzorec III, $\text{R} = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$, $\text{X} = \text{Br}$). Reakční směs se míchá ještě 45 minut bez chlazení. Organická fáze se oddělí a po promytí 35 ml 3 % roztoku kyseliny chlorovodíkové, 40 ml vody a 30 ml nasyceného roztoku chloridu sodného se vysuší bezvodým síranem sodným. Dokonalým odpařením směsi ve vakuu vodní vývěvy se získá 7,96 g (91 %) (—)-14 β -cyklobutankarbonyloxy-17-cyklobutankarbonyl-3-methoxymorfinanu (vzorec I, $\text{R} = \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-}$) ve formě bezbarvého skla o R_F hodnotě 0,85 (soustava: toluen-aceton-ethanol-amoniak 45:45:7,5:2,5).

Příklad 3

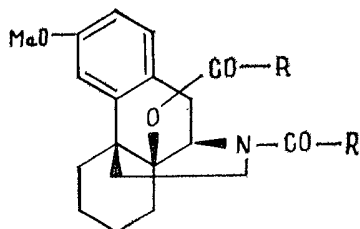
K roztoku 10 g (36,7 mmol) (—)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinanu (vzorec II) ve 200 ml tetrachlormethanu se přilije 100 ml 4 % vodného roztoku hydroxidu draselného. K ochlazené směsi se za míchání přikape 9,59 g (73,5 mmol) chloridu kyseliny furan-2-karboxylové (vzorec III, $\text{R} = \text{O-CH=CH-CH=C-}$, $\text{X} = \text{Cl}$) během 10 minut. Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti. Organická vrstva se oddělí, promyje 50 ml 5 % roztoku kyseliny chlorovodíkové, vodou do neutrality (3 $\times$ po 50 ml) a vysuší bezvodým síranem sodným. Po odpaření za sníženého tlaku se získá 15,5 g (92,2 %) (—)-14 β -(2-furoyl)oxy-17-(2-furoyl)-3-methoxymorfinanu (vzorec I, $\text{R} = \text{O-CH=CH-CH=C-}$) jako hustého chromatograficky jednotného oleje o R_F hodnotě 0,8 (soustava viz v příkladu 1).

Příklad 4

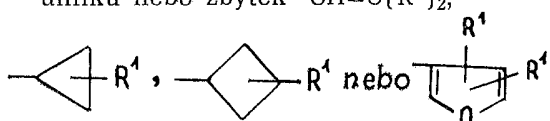
K chlazenému roztoku 1,3 g (4,8 mmol) (—)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinanu (vzorec II) ve 30 ml toluenu se za míchání přikape 1,25 g (10,5 mmol) 3,3-dimethylakryloylchloridu (vzorec III, $\text{R} = (\text{CH}_3)_2\text{C=CH-}$, $\text{X} = \text{Cl}$) ve 3 ml toluenu. Ke směsi se potom přidává po částech 15 ml 25 % roztoku kyselého uhličitanu draselného. Po 30 minutách míchání se oddělí organická vrstva a promyje se 20 ml 3 % roztoku kyseliny sírové a 30 ml vody. Odpařením rozpouštědla ve vakuu vodní vývěvy se získá 1,9 g (91,3 procenta) hustého oleje (—)-14 β -(3,3-dimethyl)akryloyloxy-7-3,3-dimethylakryloyl-3-methoxymorfinanu (vzorec I, $\text{R} = (\text{CH}_3)_2\text{C=CH}$) o R_F hodnotě 0,82 (soustava viz v příkladu 1).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

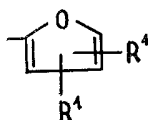
1. Způsob výroby (—)-14 β -acyloxy-17-acyl-3-methoxymorfinanů obecného vzorce I



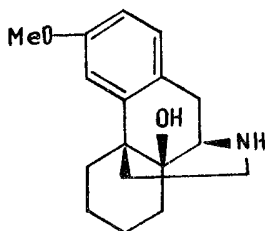
ve kterém R značí alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku nebo zbytek $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^1)_2$,



nebo



ve kterém R¹ je atom vodíku nebo methyl nebo jejich kombinace, vyznačující se tím, že se (—)-14 β -hydroxy-3-methoxymorfinan vzorce II



nechá reagovat s acylhalogenidy obecného vzorce III



ve kterém R má výše uvedený význam a X značí atom chloru nebo bromu, ve dvoufázové soustavě, tvořené organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou typu aromatického uhlovodíku s 6 až 8 atomy uhlíku, například benzenu nebo toluenu, nebo chlorovaného uhlovodíku s 1 až 2 atomy uhlíku, například tetra-chlormethanu, chloroformu nebo di-chlorethanu, popřípadě diethyletheru, a vodnou disperzí anorganického bázičky reagujícího činidla, například kyselého nebo normálního uhličitanu či hydroxidu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, při teplotách od -5°C až do $+30^\circ\text{C}$.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se acylhalogenid obecného vzorce III přidává k disperzi látky vzorce II v organickém rozpouštědle a k vodné disperzi anorganického bázičky reagujícího činidla.
3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se vodná disperze anorganického bázičky reagujícího činidla přidává k disperzi látky vzorce II a acylhalogenidu obecného vzorce III v organickém rozpouštědle.