



Patent dodatkowy
do patentu nr 77393

Zgłoszono: 09.05.1972 (P. 155269)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.1974

Opis patentowy opublikowano: 31.08.1976

MKP C07d 43/32

Int. Cl.² C07D 221/28

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Herbert Merz, Adolf Langbein, Helmut Wick, Klaus Stockhaus

Uprawniony z patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania N-/furylometylo/-morfinań

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania N-(furylometylo)-morfinań, stanowiący rozszerzenie sposobu wytwarzania N-(furylometylo)-morfinań według patentu nr 77393.

W patencie nr 77393 podany jest sposób wytwarzania N-(furylometylo)-morfinań o ogólnym wzorze 1, oraz ich soli addycyjnych z kwasami. Według tego sposobu korzystne jest przede wszystkim wytwarzanie związków o wzorze 1a. We wzorach 1 i 1a podstawnik R oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub acetylowy, a R₁ oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy.

Stwierdzono, że omówione wyżej związki o wzorach 1 i 1a są łatwo dostępne, jeśli według wynalazku jako substrat stosuje się normorfinan o ogólnym wzorze 2, w którym R' oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aralkilowy lub acylowy.

Sposób według wynalazku przedstawia schemat 1 na rysunku. W występujących w tym schemacie wzorach R oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub acetylowy, R' oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aralkilowy lub acylowy, R₁ oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, Z oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, lub podstawnik dający się przekształcić w atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, a A oznacza anion kwasu organicznego lub nieorganicznego.

Według wynalazku morfinan o wzorze 2 poddaje się reakcji z solą amoniową o wzorze 5, otrzymu-

2

jąc związek o wzorze 4 i o ile w związku o wzorze 4, Z nie ma znaczenia takiego jak R₁, wówczas podstawnik Z przekształca się na drodze reakcji chemicznej w atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy i ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, związek o wzorze 4a, w którym R' ma inne znaczenie niż atom wodoru, odalkilowuje lub odacylowuje się i ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w których R oznacza rodnik metylowy lub acetylowy, związek o wzorze 4a, w którym R' oznacza atom wodoru, metyluje lub acetyluje się.

Reakcję prowadzi się korzystnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, np. w dwumetyloformamidzie, w podwyższonej temperaturze, mianowicie od temperatury pokojowej do temperatury 250°C, korzystnie w temperaturze 100—200°C. Czwartorzędową sól amoniową (lub dającą się stosować czwartorzędową zasadę amoniową) stosuje się w ilości stechiometrycznej lub w nadmiarze, korzystnie do 3 moli na 1 mol morfinań o wzorze 2. Obróbkę chemiczną mieszaniny reakcyjnej i wyodrębnienie produktu reakcji prowadzi się znanymi sposobami.

Inny sposób według wynalazku przedstawia schemat 2. W występujących w tym schemacie wzorach R oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub acetylowy, R' oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aralkilowy lub acylowy, R₁ oznacza

atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, R_2 oznacza grupę odszczepialną na drodze eliminacji Hofmann'a, korzystnie rodnik 2-feniloetylowy, naftyloetylowy lub 1,2-dwufeniloetylowy, Z oznacza atom wodoru, rodnik metylowy, etylowy lub podstawnik, który można przekształcić w atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, a X oznacza atom chlorowca, korzystnie atom chloru lub bromu, lub grupę o wzorze $AlkSO_2O$ lub $ArSO_2O$.

Wytwarzanie według tego sposobu polega na tym, że czwartorzędową sól o wzorze 7 traktuje się mocnymi alkaliarni, otrzymując związek o wzorze 4 i o ile w związku o wzorze 4, Z ma inne znaczenie niż R_1 , podstawnik Z przekształca się na drodze reakcji chemicznej w atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy i w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, związek o wzorze 4a, w którym R' ma inne znaczenie niż atom wodoru, odalkilowuje lub odacylowuje się i ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik metylowy lub acetylowy, związek o wzorze 4a, w którym R' oznacza atom wodoru, metyluje lub acetyluje się.

Przekształcenie soli czwartorzędowej o wzorze 7 w trzeciorzędową aminę o wzorze 4 zachodzi na drodze tak zwanej eliminacji Hofmann'a, podczas której czwartorzędową sól amoniową o wzorze 7 traktuje się mocnymi alkaliarni. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w obecności rozpuszczalnika w podwyższonej temperaturze. Wyodrębnianie produktów pośrednich i końcowych prowadzi się znanyymi sposobami.

Podane niżej przykłady wyjaśniają bliżej wyanalizak, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. (+)-N-(furfurylo)-3-hydroksymorfinan. 2,43 (0,01 mola) (+)-3-hydroksymorfinanu i 8,0 g (0,03 mola) jodku furfurylo-trójmetyloamoniowego w 5 ml dwumetyloformamidu mieszając ogrzewa się w temperaturze $150^{\circ}C$ w ciągu 1,5 godziny. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod próżnią. Pozostałość wytrząsa się z 50 ml chloroformu i 25 ml 2n amoniaku. Warstwę chloroformową oddziela się, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zatęża pod próżnią. Pozostałość można krystalizować bezpośrednio, zalecane jest jednak wstępne oczyszczanie na tlenku glinowym. W tym celu pozostałość rozpuszcza się w 25 ml chloroformu i sączy przez kolumnę wypełnioną 75 g Al_2O_3 (o III stopniu aktywności, obojętnego) przemywając chloroformem. Frakcje eluatu zawierające czysty produkt łączy się i zatęża pod próżnią. Pozostałość krystalizuje się z układu benzen-eter naftowy. Otrzymuje się 1,2 g (37% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia $204-206^{\circ}C$, po przekrystalizowaniu o temperaturze topnienia $206-207^{\circ}C$.

Przykład II. N-(3-furylometylo)-3-hydroksymorfinan

a. Chlorek N-(2-feniloetylo)-N-(3-furylometylo)-3-hydroksymorfinaniowy. 1,74 g (5,0 milimoli) N-(2-feniloetylo)-3-hydroksymorfinanu w 30 ml absolutnego acetonu ogrzewa się z 0,65 g (5,5 milimola) 3-chlorometylofuranu i 0,1 g KJ w tempera-

turze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 dni. Mieszaninę reakcyjną zatęża się, a pozostałość rozpuszcza się w 10 ml acetonu. Podczas pozostawienia w lodówce wykrystalizowuje czwartorzędowa sól, którą odsąca się, przemywa acetonem i suszy w temperaturze $80^{\circ}C$. Otrzymuje się 1,5 g (65,5% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia $182^{\circ}C$.

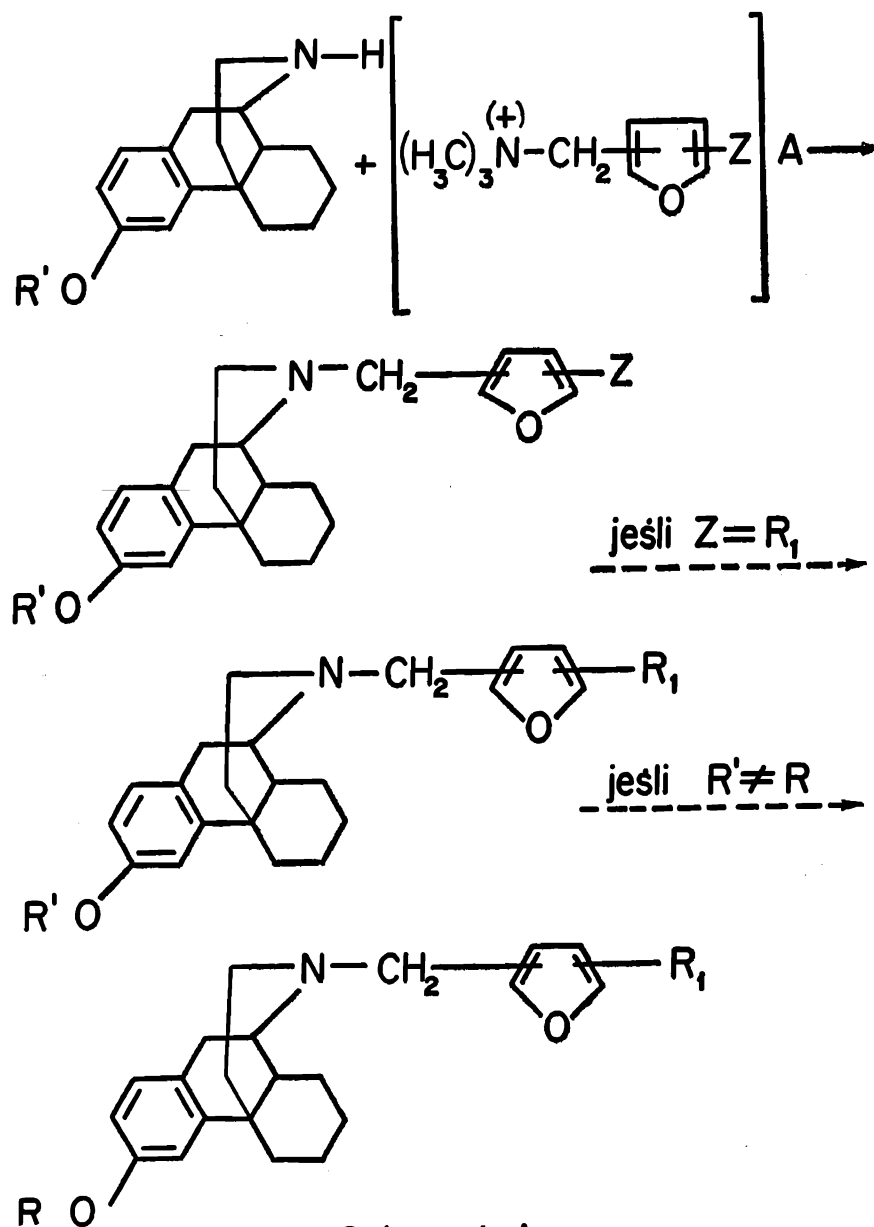
b. N-(3-furylometylo)-3-hydroksymorfinan. 1,5 g (3,23 milimola) soli czwartorzędowej ogrzewa się z 50 ml 3n NaOH w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną zakwasza się 2n, a następnie alkalizuje stężonym amoniakiem. Całość ekstrahuje się trzykrotnie chloroformem, połączone ekstrakty chloroformowe przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i zatęża pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml chloroformu, a roztwór chromatografuje na kolumnie wypełnionej 20 g tlenku glinowego (obojętnego, o stopniu aktywności III). Najpierw eluuje się chloroformem, następnie mieszaniną chloroformu i 1% metanolu. Frakcje eluatu zawierające czystą substancję łączy się i zatęża pod próżnią. Pozostałość krystalizuje się z wodnego roztworu metanolu. Otrzymuje się 0,25 g (24% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia $205^{\circ}C$, po przekrystalizowaniu o temperaturze topnienia $206^{\circ}C$.

Zastrzeżenie patentowe

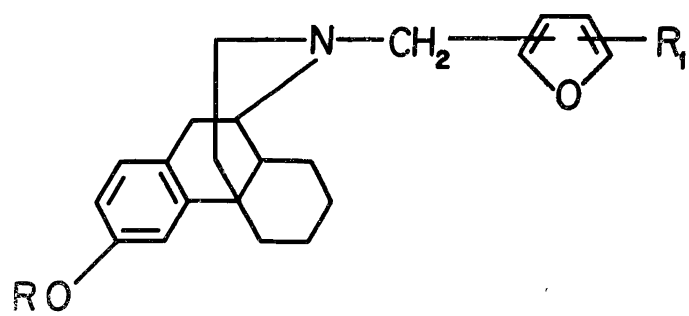
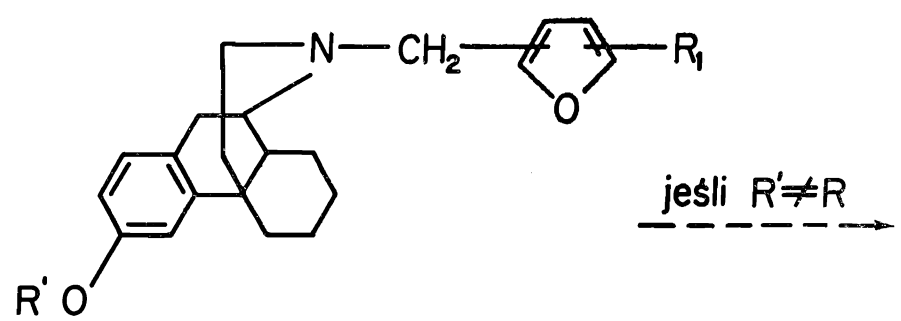
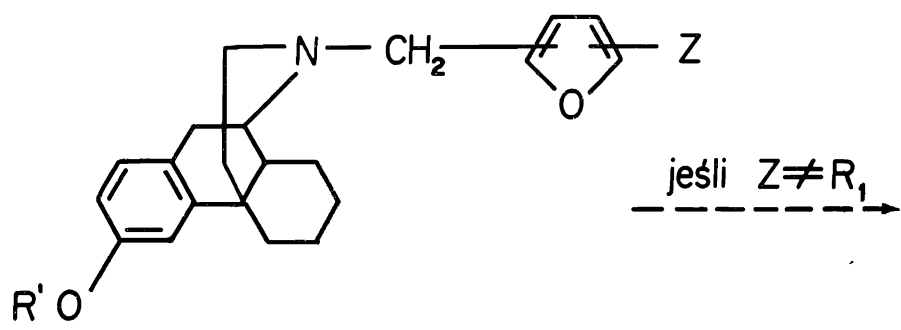
Sposób wytwarzania N-(furylometylo)-morfinanów o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub acetylowy, R_1 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, według patentu nr 77393, znamienny tym, że morfinan o wzorze 2, w którym R' oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aralkilowy lub acylowy, poddaje się reakcji z czwartorzędową solą amoniową o wzorze 5, w którym Z oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, lub podstawnik, który na drodze reakcji chemicznej można przekształcić w atom wodoru lub w rodnik metylowy lub etylowy, a A oznacza anion kwasu nieorganicznego lub organicznego, otrzymując związek o wzorze 4, w którym R' i Z mają wyżej podane znaczenie, albo czwartorzędową sól amoniową o wzorze 7, w którym R' i Z mają wyżej podane znaczenie, R_2 oznacza grupę łatwo odszczepialną na drodze eliminacji Hofmann'a, korzystnie rodnik 2-feniloetylowy, naftyloetylowy lub 1,2-dwufeniloetylowy, a X oznacza anion halogenkowy lub sulfonianowy, traktuje się alkaliarni, otrzymując związek o wzorze 4 i o ile otrzymuje się związek o wzorze 4, w którym Z ma inne znaczenie niż R_1 , wówczas podstawnik Z na drodze reakcji chemicznej przekształca się w atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy i ewentualnie w przypadku wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, związek o wzorze 4a, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R' oznacza rodnik alkilowy, aralkilowy lub acylowy, odalkilowuje się lub odacylowuje się i ewentualnie w przypadku wy-

tworzenia związków o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik metylowy lub acetylowy, związek o wzorze 4a, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R' oznacza atom wodoru, metyluje się lub

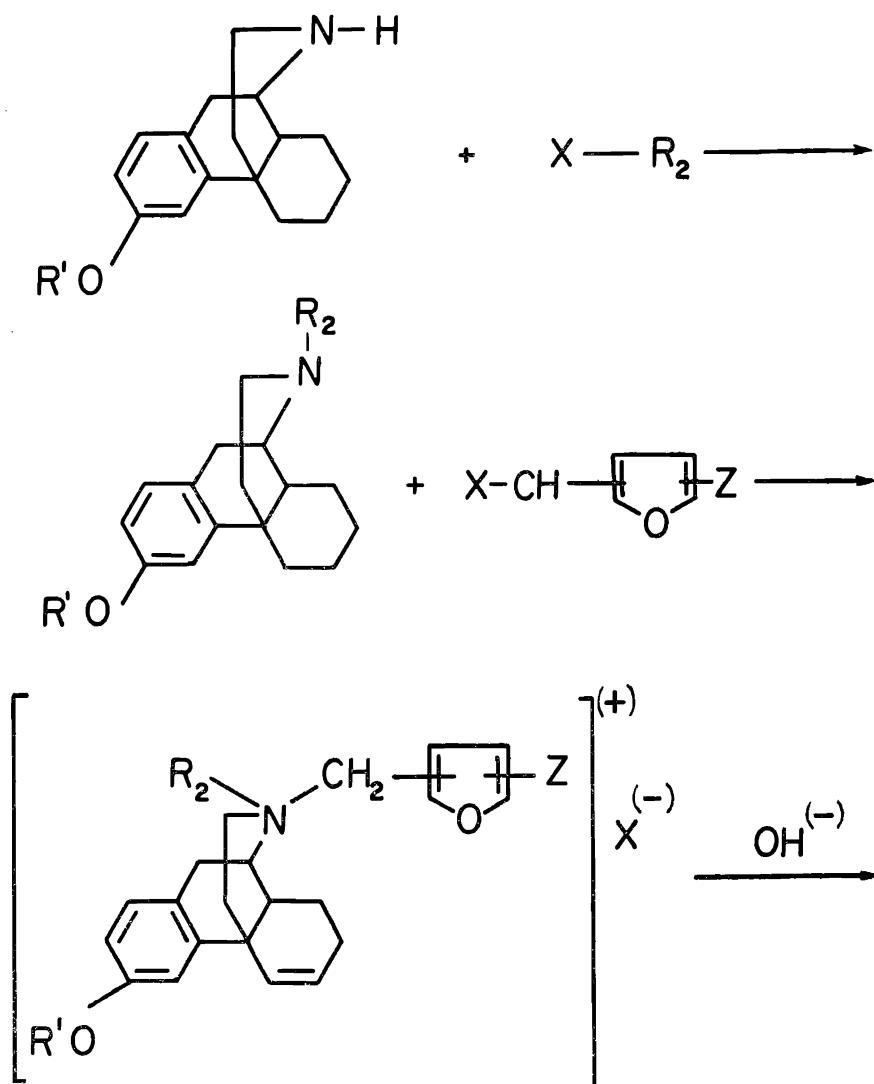
acetyluje się, a otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przekształca się w jego farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem.



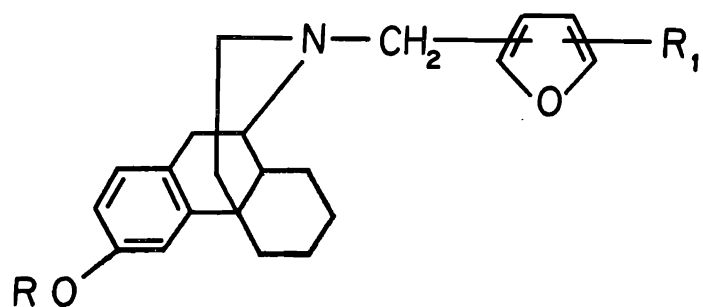
Schemat 1



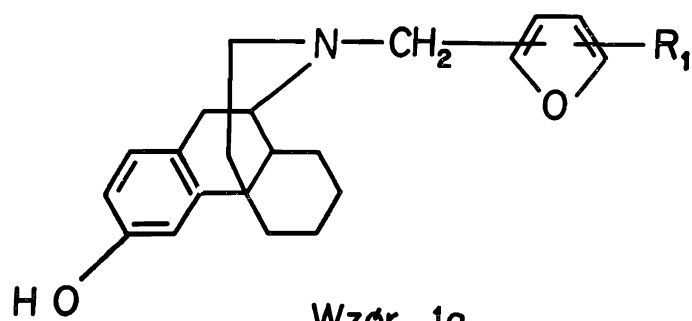
Schemat 2



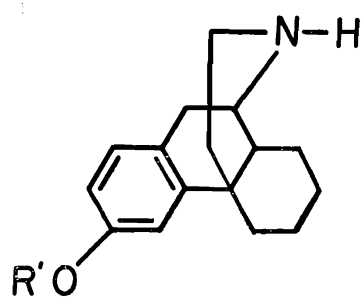
c. d. schematu 2



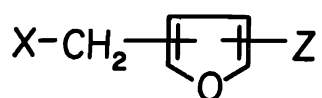
Wzór 1



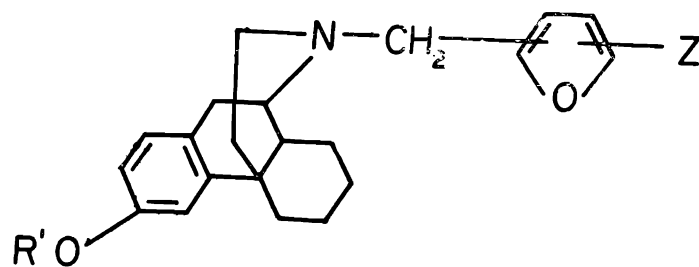
Wzór 1a



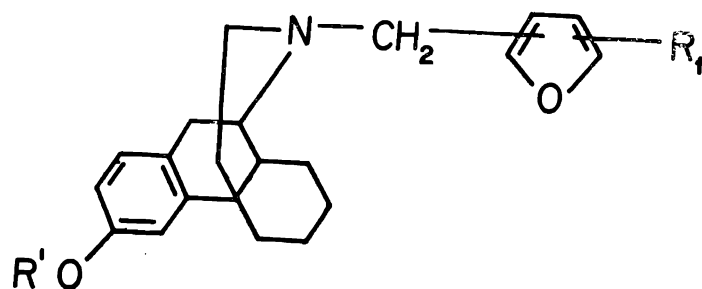
Wzór 2



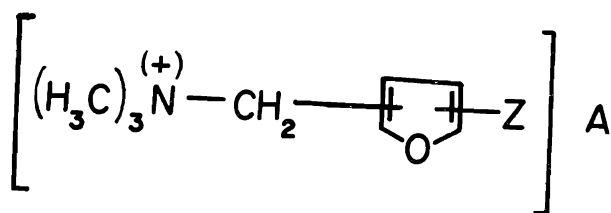
Wzór 3



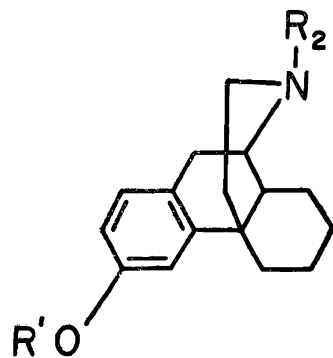
Wzór 4



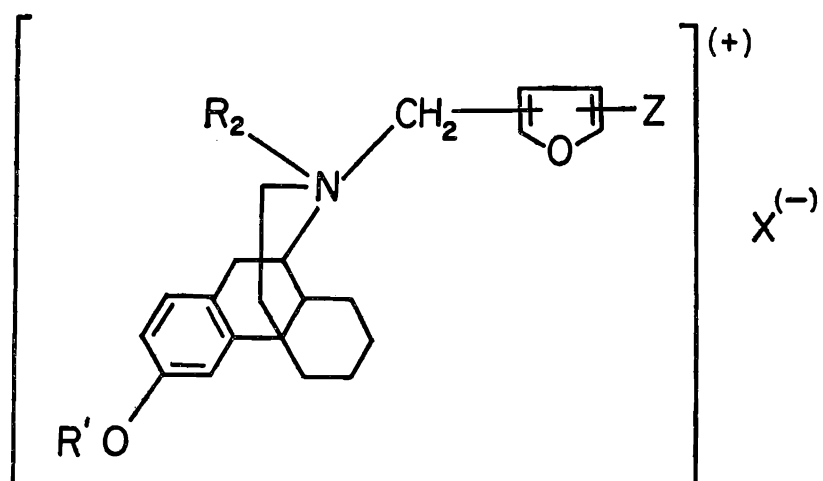
Wzór 4a



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7