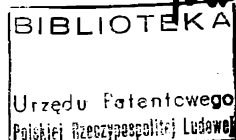


Wyd 43/32



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45659

Kl. 12 p, 14

C. H. Boehringer Sohn*)

Ingelheim, Niemiecka Republika Federalna

Sposób wytwarzania nowej pochodnej morfiny

Patent trwa od dnia 27 lutego 1960 r.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowej pochodnej morfiny, mianowicie 6-acetylo-7,8-dwuhydro-3-etylomorfiny o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R_1 oznacza grupę etylową a R_2 grupę acetylową.

Powyższy związek posiada nieoczekiwanie korzystne działanie uspokajające kaszel przy nadzwyczajnej małej toksyczności.

Wiadomo, że kodeina, etylomorfiną i propylomorfiną posiadają właściwości uspokajające kaszel. Spośród uwodornionych pochodnych dwuhydrokodeina oraz dwuhydroetylmorfiną posiadają jednakowe działanie. Dotychczas nie znane było analogiczne działanie acylowanych pochodnych tych dwuhydrozwiązków.

Przy badaniu acylowanych dwuhydrozwiązków kodeiny i jej homologów stwierdzono nieoczekiwanie, iż dotychczas nieznaną acetylo-dwuhydroetylmorfiną wykazuje najwybitniejsze właściwości uspokajające kaszel w szere-

gu homologów i to zarówno eterowych jak i estrowych.

Uwidacznia się to przez porównanie poniższych wyników doświadczalnych, które osiągnięto w takich samych warunkach z następnymi homologami związku wytworzonego sposobem według wynalazku. Koty w stanie lekkiej narkozy (50 mg/kg w postaci proszku) poddawano według Domenjoz'a elektrycznemu podrażnieniu w celu wywołania kaszlu i porównywano działanie usmierzające kaszel w dawce 0,5 mg/kg badanej substancji, wyrażając wynik w procentach poddanych doświadczeniu zwierząt.

Związek o wzorze przedstawionym na rysunku	R_1	R_2	bez zmiany	wyraźnie osłabione	usu- nięto
1	CH_3	$\text{CH}_3 \cdot \text{CO}-$	—	50	50
2	C_2H_5	$\text{CH}_3 \cdot \text{CO}-$	—	—	100
3	C_3H_7	$\text{CH}_3 \cdot \text{CO}-$	—	100	—
4	C_2H_5	H	—	50	50
5	C_2H_5	$\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{CO}-$	50	50	—

*) Właściciel patentu oświadczył, że twórcą wynalazku jest Dr Hans Merz.

Tylko przy substancji 2. osiągnięto przy wszystkich zwierzętach doświadczalnych pełne powodzenie, podczas gdy pozostałe związki w takich samych warunkach osłabiają co prawda znacznie refleks, jednak w najlepszym razie znoszą go całkowicie tylko u połowy zwierząt doświadczalnych.

Nowy związek otrzymuje się przez acetylowanie dwuhydroetylomorfiny lub przez uwodornienie 6-acetylo-3-etylomorfiny. Acetylowanie dwuhydroetylomorfiny można prowadzić przez traktowanie bezwodnikiem kwasu octowego w temperaturach 50—150°C, lub przez traktowanie chlorkiem acetyl w obecności środka wiążącego kwasy, takiego jak pirydyna lub dwuetyloamina w temperaturach 20—80°C, albo przez reakcję z ketenem w środowisku bezwodnym. Uwodornienie 6-acetylo-3-etylomorfiny można prowadzić w organicznym rozpuszczalniku w obecności katalizatora z metali szlachetnych, takich jak platyna lub pallad na węglu zwierzęcym, w temperaturach 0—100°C lub w obecności katalizatorów Rane'a przy zastosowaniu ciśnienia lub bez ciśnienia.

Sole wytwarza się w następujący sposób. 6-acetylo-7,8-dwuhydro-3-etylomorfina rozpuszcza się w gorącym etanolu, roztwór sący i przesącza zakwasza odpowiednim kwasem, którego sól chce się otrzymać, aż do wartości pH = 4. Po ochłodzeniu i odparowaniu wytrąca się żądana sól. Po kilkugodziennym staniu otrzymany związek odsysa się silnie, przemywa małą ilością etanolu i suszy w próżni w temperaturze 40—50°C. Otrzymano następujące sole 6-acetylo-7,8-dwuhydro-3-etylomorfiny:

chlorowodorek	temperatura topnienia	237—239°C
bromowodorek	" "	234—235°C
kwaśny winian	" "	180—182°C
fosforan	" "	225°C
nadchloran	" "	199—200°C

Związki wytworzone sposobem według wynalazku stosowane mogą być w lecznictwie, zwłaszcza pod postacią tabletek, drażetek itp. lub płynów, na przykład syropów, kropli itp.

Przykład I. 79 g 7,8-dwuhydroetylomorfiny, wytworzonej z 100 g chlorowodoru etylo- morfiny przez katalityczne uwodornienie w obecności tlenku platyny, rozpuszczono w 160 g bezwodnika octowego i ogrzewano w ciągu 2 godzin do 100°C. Po pozostawieniu na noc, dodano 500 ml wody, nastawiono pH przezroczystego roztworu amoniakiem do wartości 7 i sączono przez węgiel. Wolną zasadę wytrącono następnie przez powolne dodawanie amoniaku,

krystaliczną substancję sączono na lejku Büchnera, przemyto wodą i wysuszono w próżni w temperaturze 50°C. Produkt o barwie słabo żółtej rozpuszczono na gorąco w 600 ml etanolu i zadano gorącym roztworem 55 g kwasu winowego w 170 ml etanolu. Kwaśny winian krystalizuje w temperaturze wrzenia. Sączono go na lejku Büchnera po ochłodzeniu i dobrze przemyto etanolem. Po wysuszeniu rozpuszczono kwaśny winian w 120 ml wody, nastawiono roztwór za pomocą amoniaku do wartości pH = 7, sączono przez węgiel i wolną zasadę wytrącono przez powolne dodawanie amoniaku. Wydajność 86,5 g = 96,6%. Temperatura topnienia 138—140°C.

Przykład II. 90 g 6-acetylo-3-etylomorfiny, otrzymanej przez acetylowanie 80 g etylo- morfiny bezwodnikiem octowym uwodorniono w temperaturze 20—60°C w obecności 0,25 g tlenku platyny w 500 ml metanolu. Po oddzieleniu katalizatora i zagęszczeniu rozpuszczalnika krystalizuje związek. Zasadę przekrystalizowano z etanolu. Temperatura topnienia 138—140°C. Po odsaniu, przemyciu wodą i wysuszeniu otrzymano 81,5 g 6-acetylo-7,8-dwu- hydro-3-etylomorfiny.

Przykład III. Tabletki

Kwaśny winian 6-acetylo-7,8-dwuhydro-3-ety- lomorfiny	45 mg
krochmal kukurydziany	105 "
aerosil	10 "
stearynian magnezowy	1 "

ciężar jednej tabletki 170 mg

Przykład IV. Syrop przeciw kaszlowi.

Kwaśny winian 6-acetylo-7,8-dwuhydro-3-ety- lomorfiny	0,30 g
kwas winowy	0,20 "
ekstrakt aromatyczny	5,00 "
spiryтус 96%-owy	3,00 "
sacharoza czysta	52,00 "
woda destylowana	do 100,00 "
1 dawka = 1 łyżka do herbaty = około 5 g, zawiera 15 mg kwaśnego winianu 6-acetylo- dwuhydro-3-etylomorfiny.	

Przykład V. Krople od kaszlu.

kwaśny winian 6-acetylo-7,8-dwuhydro-3-ety- lomorfiny	2,00 g
kwas cytrynowy	1,00 "
ekstrakt aromatyczny	10,00 "
spiryтус 96%-owy	10,00 "
benzoesan sodu	0,40 "
sacharoza czysta krystaliczna	30,00 "
woda destylowana	do 100,00 "

dwuhydro-3-etylmorfinę lub katalitycznie uwodornia 6-acetylo-3-etylmorfinę i otrzymuje morfiny.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowej pochodnej morfiny, a mianowicie 6-acetylo-7,8-dwuhydro-3-etylmorfiny o wzorze przedstawionym na rysunku, w którym R_1 oznacza grupę etylową, a R_2 grupę acetylową oraz jej soli, znamienny tym, że poddaje się acetylowaniu

dwuhydro-3-etylmorfinę lub katalitycznie uwodornia 6-acetylo-3-etylmorfinę i otrzymany produkt ewentualnie przeprowadza się w sól.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że 6-acetylo-7,8-dwuhydro-3-etylmorfinę oczyszcza się poprzez trudno rozpuszczalny kwaśny winian.

C. H. Boehringer Sohn

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy

