



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 19. XII. 1964 (P 106 701)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 25. II. 1967

Kl. 12 p, 14

MKP C 07 d 43/32

UKD

BIBLIOTEKA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G. Bazylea, (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6,7-benzomorfanu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 6,7-benzomorfanu o wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór, grupę hydroksylową, niższą resztę alkilową lub β -metoksyetylową lub podstawioną atomem chlorowca grupę hydroksylową lub niższą grupę alkilową, alkoksylową, resztę fenylową. R_3 oznacza wodór lub niższą resztę alkilową a R_4 oznacza niższą resztę alkilową lub fenylową, posiadają wartościowe farmakologiczne właściwości, zwłaszcza odznaczają się działaniem analgetycznym.

Wiele z tych związków w przeciwieństwie do morfiny i innych znanych benzomorfanów, nie posiada właściwości chorobotwórczych. Jest to zjawisko nieoczekiwane. Ponadto nowe benzomorfanu wykazują działanie przeciwdziałające kaszlowi i niektóre z nich odznaczają się właściwościami antagonistycznymi wobec morfiny.

Związki te można stosować pozajelitowo lub doustnie w postaci ogólnie przyjętych farmaceutycznych form, to znaczy w postaci tabletek, kapsulek, proszków, zawiesin, roztworów, syropów itd. Szczególnie korzystnymi formami są produkty w postaci odznaczającej się przedłużonym działaniem, które wytwarza się w znany sposób.

W związkach o wzorze ogólnym 1 R_1 oznacza oprócz wodoru grupę hydroksylową, taką jak

2

reszta metoksyłowa, etoksyłowa, n-propoksyłowa, izopropoksyłowa lub n-butyloksylowa, reszta acetyloksylowa, propionooksyłowa lub butyloksylowa, R_2 oznacza oprócz wodoru niższą resztę alkilową, taką zwłaszcza jak reszta metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, izobutyłowa, II-rzęd. butylowa, tert. butylowa, n-pentylowa, reszta β -metoksyetyłowa, reszta fenyłowa, chlorofenyłowa, bromofenyłowa, hydroksyfenyłowa, metylofenyłowa, etylofenyłowa, propylofenyłowa, metoksyfenyłowa, etoksyfenyłowa, propoksyfenyłowa, acetoksyfenyłowa, propionooksyfenyłowa lub butyloksyfenyłowa. R_3 oznacza oprócz wodoru niższą resztę alkilową, zwłaszcza taką jak reszta metylowa, etylowa, n-propylowa lub izopropylowa. R_4 oznacza oprócz reszty fenyłowej niższą resztę alkilową, taką jak np. reszta metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, izobutyłowa, II-rzęd. butylowa, tert. butylowa lub n-amylowa.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez reakcję związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_5 oznacza wodór lub niższą resztę alkilową, a R_1 i R_3 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, z pochodną kwasu mrówkowego o wzorze ogólnym 3, w którym Hal oznacza atom chloru, R_4 ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 i w razie życzenia związek o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę hydroksylową w znany sposób alkiluje się lub

alkanoiluje lub w przypadku, gdy R_1 oznacza grupę alkoksylową lub alkonoilową, w znany sposób hydrolizuje się.

Do związków o wzorze ogólnym 2 dochodzi się np. przez cyklizację związku, o wzorze ogólnym 4, w którym R_5 ma takie samo znaczenie jak R_3 z wyjątkiem wodoru, a R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane przy omawianiu związku o wzorze 1, w obecności kwasu Lewisa do związku o wzorze ogólnym 2a. Związki te w razie życzenia można przeprowadzić na drodze reakcji degradacji za pomocą bromocyjanu według Braun'a, w związki o wzorze ogólnym 2b, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1.

Odpowiednimi pochodnymi kwasu mrówkowego, o wzorze ogólnym 3 są, na przykład następujące związki: ester etylowy kwasu chloromrówkowego, ester propylowy kwasu chloromrówkowego, ester butylowy kwasu chloromrówkowego, ester amylowy kwasu chloromrówkowego jak i ester fenylowy kwasu chloromrówkowego oraz odpowiednie pochodne, bromowe.

Jako środki alkilujące, to znaczy związki, które przekształcają grupę 2'-hydroksylową w niższą grupę alkoksylową odpowiednie są szczególnie dwuazoalkany, jak np. dwuazometan.

Jako środki alkonoilujące, to znaczy związki, które przekształcają grupę 2'-hydroksylową w niższą grupę alkonoiloksylową odpowiednie są przede wszystkim zdolne do reakcji funkcjonalne pochodne niższych kwasów alkanokarboksylowych, jak np. bezwodniki i halogenki, takie jak bezwodnik kwasu octowego, bezwodnik kwasu propionowego, chlorek acetylu, bromek acetylu, chlorek propionylu oraz bromek propionylu.

W przypadku, gdy R_1 oznacza niższą grupę alkoksylową lub grupę alkanoiloksylową, można związki te w znany sposób hydrolizować np. za pomocą działania wodnym roztworem kwasu mineralnego lub ługu.

Korzystnie jest reakcję według wynalazku prowadzić w odpowiednim obojętnym organicznym rozpuszczalniku, zwłaszcza w toluenie lub bezwodnym benzenie. Korzystnie reakcję prowadzi się w podwyższonej temperaturze, na przykład w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej. Reakcję można również prowadzić w obojętnej atmosferze, np. w atmosferze azotu.

Ze wzoru 1 wynika, że związki otrzymane sposobem według wynalazku, mogą występować w postaci optycznie czynnych izomerów, ponieważ obecność asymetrycznych atomów wodoru w pierścieniu morfanowym prowadzi do powstawania postaci d i l. Jeżeli R_3 we wzorze 1 oznacza resztę alkilową, możliwe jest występowanie stereoizomerów, przy czym grupa alkilowa może być w położeniu cis lub trans wobec reszty R_2 znajdującej się w pozycji 5.

Formy geometrycznych izomerów lub stereoizomerów można w razie życzenia w znany sposób rozdzielać, np. przez frakcjonowaną krystalizację lub destylację.

Chcąc oddzielić postać enancjomorficzną stosu-

je się optycznie czynny kwas w celu wytworzenia soli diastereoizomerów.

Następujące przykłady wyjaśniają sposób przeprowadzania procesu sposobem według wynalazku, nie stanowią jednak w żadnym razie jedy-
nych form realizowania wynalazku.

Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Chlorowodorek 2-karboetoksy-5-(β -metoksyetylo)-6,7-benzomorfanu

a) Metylojodek 4-(β -metoksyetylo)-pirydyny

Jodek metylu (313 g, 137 ml, 2,20 mola) wkrapla się podczas mieszania do roztworu 277 g (2,00 mola) 4-(β -metoksyetylo)pirydyny w 400 ml acetonu i 200 ml benzenu z taką prędkością, że utrzymuje się refluks. Mieszanie kontynuuje się dalej w ciągu 3 godzin, przy czym mieszanina reakcyjna oziębia się do temperatury pokojowej. Mieszanina zostaje dalej oziębiona przez noc, po czym wytrącony produkt oddziela się i przekrystalizowuje z acetonu. Temperatura topnienia 75–78°.

b) 1-metylo-4-(β -metoksyetylo)-1,2,5,6-tetrahydropirydyna

Roztwór 223 g (0,80 mola) metylujodku 4-(β -metoksyetylo)-pirydyny w 320 ml wody i 320 ml metanolu wkrapla się podczas mieszania z taką prędkością do roztworu 50 g (1,2 mola) wodoru sodowoborowego w 240 ml wody, żeby utrzymać temperaturę 50–60°. Następnie dodaje się dalszą część wodoru sodowoborowego (44 g) i mieszaninę miesza w ciągu nocy w temperaturze pokojowej, po czym przesącza otrzymany roztwór, zatęża w próżni do jednej trzeciej objętości i kilkakrotnie ekstrahuje eterem. Eterowy ekstrakt przemywa się nasyconym wodnym roztworem siarczanu sodowego, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość po destylacji daje produkt, o temperaturze wrzenia 9–92°C/12 mm Hg.

c) Chlorek 1-benzylu-1-metylo-4-(β -metoksyetylo)-1,2,5,6-tetrahydropirydyniowy

Czwartorzędową sól wytwarza się przez dodanie 10% molowego nadmiaru chlorku benzylu do roztworu 7,8 g 1-metylo-4-(β -metoksyetylo)-1,2,5,6-tetrahydropirydyny. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się w temperaturze pokojowej po czym wykryszalizowany produkt oddziela i przekrystalizowuje z acetonu. Temperatura topnienia 134,5–137,5°.

d) 2-benzylu-4-(β -metoksyetylo)-1-metylo-1,2,5,6-tetrahydropirydyna

Roztwór 2,0 moli fenylolitu w eterze (71,5 ml, 0,143 mola) wkrapla się podczas mieszania do zawiesiny suchego chlorku 1-benzylu-1-metylo-4-(β -metoksyetylo)-1,2,5,6-tetrahydropirydyniowego (35,8 g 0,127 mola) w 225 ml bezwodnego eteru, z taką prędkością, że utrzymuje się stan lekkiego wrzenia. Mieszaninę utrzymuje się dalsze 2 godziny pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia, oziębia i zakwasza 100 ml 2n kwasu solnego. Fazę wodną oddziela się i podczas oziębiania lodem alkalizuje stężonym roztworem wodorotlenku amonowego.

Produkt ekstrahuje się eterem, ekstrakt suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Następnie

produkt destyluje się. Temperatura wrzenia 128—135°/0,5 mm Hg. Pikrynian otrzymuje się przez dodanie roztworu 20,8 g (0,001 mola) kwasu pikrynowego w 200 ml etanolu do roztworu 27,2 g (0,111 mola) surowej zasady w 30 ml etanolu. Ponieważ powstaje olej, dodaje się acetonu, ażeby otrzymać roztwór. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się na kilka dni w lodówce, po czym produkt wyosobnia się i z etanolu-acetonu przekrystalizowuje. Temperatura topnienia 100,5—102,5° (po trzygodzinnym suszeniu w temperaturze 60°/0,1 mm Hg).

2-benzyl-4-(β -metoksyetylo)-1-metylo-1,2,5,6-tetrahydropirydynę można otrzymać w następujący sposób. Roztwór 30,0 ml chlorku benzylu w 100 ml eteru wprowadza się w przeciągu jednej godziny podczas mieszania do umieszczonej pod chłodnicą zwrotną zawiesziny z 8,0 g wiórków magnezu i 8,0 g sproszkowanego magnezu w 250 ml eteru.

Mieszaninę utrzymuje się w ciągu dalszych 2 godzin, mieszając, pod chłodnicą zwrotną, w temperaturze wrzenia, po czym roztwór przesącza się przez szklaną watę i przesącz dodaje w ciągu 10 minut do utrzymywanej pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia zawiesziny 56,0 g metylojodku 4-(β -metoksyetylo)-pirydyny w 100 ml eteru, podczas mieszania. Mieszaninę miesza się dalej 2 godziny i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną, po czym dodaje się 150 ml zimnego nasyconego roztworu chlorku amonowego, zawierającego 20 ml stężonego roztworu wodnego amoniaku.

Roztwór eterowy oddziela się i ekstrahuje zimnym wodnym roztworem 20 ml stężonego kwasu solnego. Wodne ekstrakty alkalizuje się amoniakiem i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się surową 2-benzyl-4-(β -metoksyetylo)-1-metylo-1,2-dwuhydropirydynę w postaci oleju. Olej rozpuszcza się w 70 ml metanolu i dodaje 6,0 g wodoru sodowego podczas mieszania i oziębiania.

Roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 1/4 godziny i pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Metanol usuwa się pod próżnią, pozostałość wytrząsa się z wodą i eterem, roztwór eterowy suszy nad siarczanem sodowym, odparowuje i pozostałość destyluje w próżni. Otrzymuje się pierwszą frakcję w temperaturze wrzenia 125°/1 mm Hg i drugą o temperaturze wrzenia 150°/4 mm Hg. Pierwszą frakcję destyluje się ponownie i destylat stosuje do dalej opisanej reakcji cyklizacji.

e) Chlорowodorek 2-metylo-5-(β -metoksyetylo)-6,7-benzomorfanu

Roztwór rozpuszczalnej części z 12,0 g trójbromku glinu w 20 ml dwusiarczku węgla dodaje się w ciągu 10 minut podczas mieszania i oziębiania lodem do roztworu 3,0 g świeżo destylowanej 2-benzyl-4-(β -metylo)-1,2,5,6-tetrahydropirydyny w 20 ml dwusiarczku węgla. Po 5 minutach usuwa się kąpiel oziębiającą, mieszaninę ogrzewa do temperatury wrzenia i w ciągu 30 minut utrzymuje pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę oziębia się dekantuje roztwór i pozostałość

przemywa dwusiarczkiem węgla, po czym lepka pozostałość wlewa na lód i dodaje 20 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku, następnie dodaje chloroform i mieszaninę podczas mieszania ogrzewa, ażeby rozpuścić lód i mieszaninę ogrzać.

Substancje stałe odsąca się i starannie przemywa chloroformem, warstwę chloroformową oddziela się, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymany jako pozostałość olej destyluje się w temperaturze 130°/0,05 mm Hg i destylat przeprowadza się w eterze-acetonie w chlорowodorku. Otrzymaną sól przekrystalizowuje się dwukrotnie z acetonu. Chlорowodorek 2-metylo-5-(β -metoksyetylo)-6,7-benzomorfanu topnieje w temperaturze 163—165°.

f) 2-karboetoksy-5-(β -metoksyetylo)-6,7-benzomorfan

Roztwór 5 ml chlорomrówczanu etylu w 35 ml toluenu miesza się w atmosferze azotu z roztworem 10,35 g 2-metylo-5-(β -metoksyetylo)-6,7-benzomorfanu w 35 ml toluenu. Roztwór utrzymuje się 6 godzin w temperaturze wrzenia, oziębia, sączy i odparowuje przesącz. Pozostałość rozpuszcza się w dwuchlorometanie i przemywa 1-n kwasem solnym, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Otrzymuje się 2-karboetoksy 5-(β -metoksyetylo)-6,7-benzomorfan o temperaturze topnienia 84,5—86° (po przekrystalizowaniu oleju z wodnego etanolu).

Przykład II. 2-acetoksy-2-karboetoksy-5-fenyl-6,7-benzomorfan

Roztwór 1,5 g 2'-acetoksy-2-metylo-5-fenyl-6,7-benzomorfanu w 50 ml bezwodnego benzenu dodaje się w ciągu 45 minut do roztworu 1,5 g chlорomrówczanu etylu w 25 ml bezwodnego benzenu. Mieszaninę ogrzewa się do wrzenia w ciągu dwóch godzin, po czym 15 godzin miesza. Następnie roztwór przesącza się, przemywa 1-n kwasem solnym, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Otrzymuje się 2'-acetoksy-2-karboetoksy-5-fenyl-6,7-benzomorfan, o temperaturze topnienia 105—107°.

W analogiczny sposób otrzymuje się 2'-acetoksy-2-karboetoksy-5-metylo-9 β -etylo-6,7-benzomorfan z 2'-acetoksy-2,5-dwumetylo-9 β -etylo-6,7-benzomorfanu, temperatura topnienia 122—124°.

Przykład III. 2'-hydroksy-2-karboetoksy-5-fenyl-6,7-benzomorfan

Mieszaninę 0,8 g 2'-acetoksy-2-karboetoksy-5-fenyl-6,7-benzomorfanu i 40 ml 2n kwasu solnego ogrzewa się do wrzenia w ciągu 17 godzin pod chłodnicą zwrotną, oziębia i ekstrahuje chlорoformem. Ekstrakty odparowuje się w próżni i pozostałość przekrystalizowuje z benzenu-eteru naftowego. Otrzymuje się 2'-hydroksy-2-karboetoksy-5-fenyl-6,7-benzomorfan o temperaturze topnienia 207—208°.

Przykład IV. Półwodzian 2'-hydroksy-2-karbofenoksy-5-fenyl-6,7-benzomorfanu.

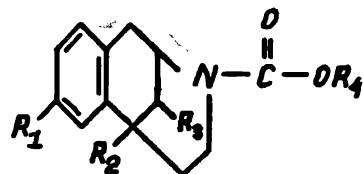
5,0 g 2'-hydroksy-5-fenyl-6,7-benzomorfanu i 75 ml benzenu umieszcza się w trójszyjnej kolbie zaopatrzonej w magnetyczne mieszadło, chłodnicę, termometr i wkraplacz. Mieszało uruchamia się podczas powstawania zawiesziny, w czasie 30-mi-

nutowego wkrapiania 8,9 g chloromrówczanu fenylnu w 50 ml benzenu. Zawiesinę ogrzewa się 4 godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębia się i sączy. Roztwór benzenowy suszy się nad siarczanem sodowym i zateża do sucha, białą pozostałością rozpuszcza się w 150 ml eteru kwasu octowego, stęża do około 100 ml objętości i oziębia. Otrzymuje się półwodzian 2'-hydroksy-2-karbofenoksy-5-fenilo-6,7-benzomorfanu, temperatura topnienia 219—220°. Produkt po przekrystalizowaniu z n-butanolu topnieje w temperaturze 223—225°.

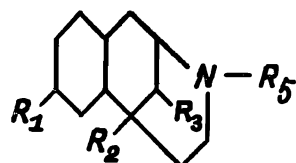
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6,7-benzomorfanu o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór, grupę hydroksylową, niższą resztę alkoksylową lub alkonoilową, R_2 oznacza wodór, niższą resztę alkilową lub β -metoksyety-

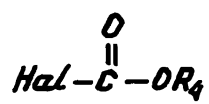
lową lub ewentualnie podstawioną przez atom chlorowca, grupę hydroksylową lub niższą grupę alkilową, alkonoiloksylową lub alkoksylową resztę fenyłową, R_3 oznacza wodór lub niższą resztę alkilową, a R_4 oznacza niższą resztę alkilową lub fenyłową, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_5 oznacza wodór lub niższą resztę alkilową, a R_1 , R_2 , R_3 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 wprowadza się w reakcję z pochodną kwasu mrówkowego o wzorze ogólnym 3, w którym Hal oznacza atom chloru, a R_4 ma znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1 i w razie życzenia związek o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę hydroksylową, w znany sposób alkiluje się lub alkanoiluje, lub w przypadku, gdy R_1 oznacza grupę alkoksylową lub alkanoiloksylową, w znany sposób hydrolizuje i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól ad-dycyjną z kwasem.



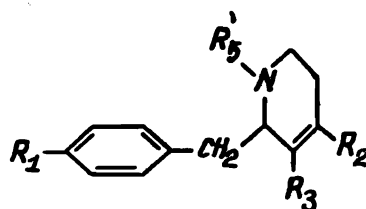
wzór 1



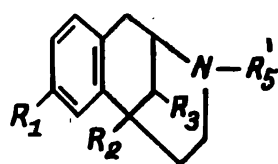
wzór 2



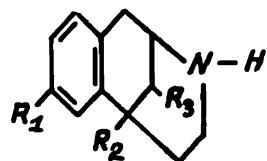
wzór 3



wzór 4



wzór 2a



wzór 2b