

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

206311

(11)

(B1)



(22) Přihlášeno 19 10 79

(21) (PV 7112-79)

(40) Zveřejněno 29 08 80

(45) Vydáno 02 05 84

(51) Int. Cl.³

C 07 D 221/28

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

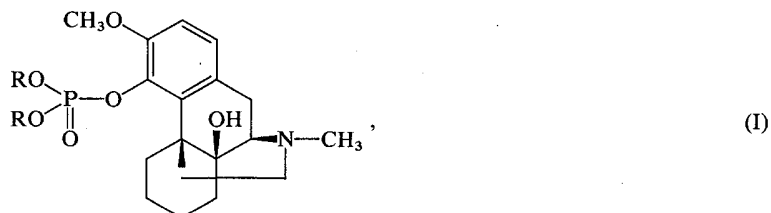
(75)

Autor vynálezu

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

(54) Způsob výroby dialkylfosforečných esterů substituovaných morfinanů

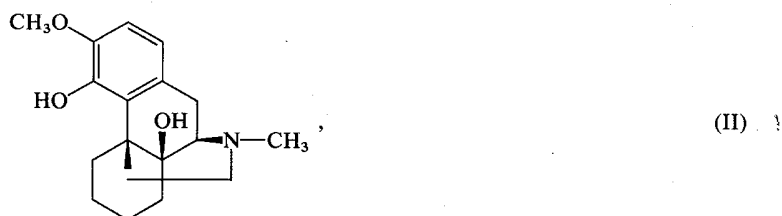
Vynález se týká způsobu výroby dialkylfosforečných esterů substituovaných morfinanů obecného vzorce I,



ve kterém R značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.

Sloučeniny uvedeného vzorce jsou nové a představují hodnotné meziproducty v průmyslu léčiv.

Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se vychází (–)-4,14β-dihydroxy-3-methoxy-17-methyl-morfinan vzorce II



uvede do reakce s dialkylestery kyseliny fosfonové obecného vzorce III,



ve kterém R značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti organické base a chloridu uhličitého v rozmezí teplot -5 až $+30$ °C.

Reakce se provádí např. tak, že se při vhodné teplotě přidá k roztoku látky vzorce II ve směsi terciární organické base a chloridu uhličitého ester obecného vzorce III a po doběhnutí reakce se reakční směs zpracuje.

Vhodné organické base jsou např. trimethylamin, triethylamin, N-methylpiperidin, pyridin a další.

Při vlastním provedení způsobu podle vynálezu se k reakci použije stechiometrického množství, výhodně však přebytku esteru obecného vzorce III.

Alternativně se sloučeniny obecného vzorce I mohou vyrábět také tak, že se ke směsi látky vzorce II a roztoku hydroxidu sodného přidá tetraalkylpyrofosfát. Tato metoda je však méně výhodná, především proto, že poskytuje nižší výtěžky.

Následující příklady provedení pouze ilustrují, avšak nijak neomezují obecnost způsobu podle vynálezu.

Příklady provedení

Příklad 1

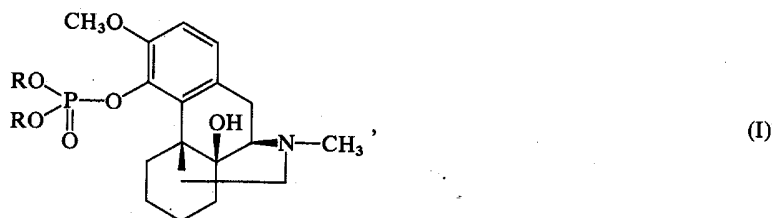
K míchanému roztoku 15,3 g (50 mmol) (–)-4,14β-dihydroxy-3-methoxy-17-methylmorfinanu (II) ve směsi 11,1 ml (80 mmol) triethylaminu a 100 ml chloridu uhličitého se při teplotě 10 °C přikape 11,04 g (80 mmol) diethyl-fosfonátu (III, R = CH₃CH₂) během 15 minut. Směs se míchá ještě 1 h a potom se ponechá stát 24 h za laboratorní teploty. Vyloučený hydrochlorid triethylaminu se potom odsaje, filtrát se promyje 30 ml vody, 25 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a nakonec vodou do neutrality (cca 3 × 20 ml). Po vysušení bezvodým síranem sodným se organická fáze odpaří na rotační vakuové odparce a odparek se zfiltruje přes sloupec 40 g silikagelu ve směsi toluenu a chloroformu (1 : 1). Odpařením eluátu se získá 19,36 g (88,1 %) diethyl-(14β-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorfinan-4-yl)-fosfátu (I, R = CH₃CH₂). Látka taje v rozmezí 88 až 93 °C.

Příklad 2

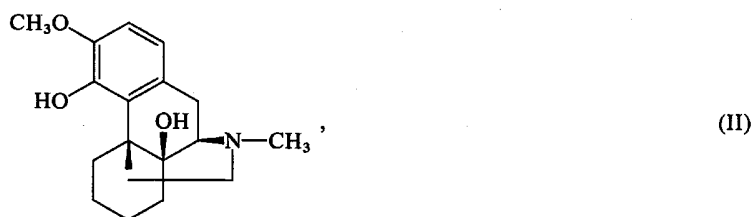
Ke směsi 3,06 g (10 mmol) (–)-4,14β-dihydroxy-3-methoxy-17-methylmorfinanu (II, 1,58 g, 20 mmol) pyridinu a 25 ml tetrachlormethanu se přidá za chlazení na 5 °C a míchání během 10 minut 3,88 g (20 mmol) dibutylfosfonátu (III, R = CH₃CH₂CH₂CH₂). Směs se míchá za chlazení ještě 30 minut a potom se ponechá ohřát na teplotu laboratoře. Po dvou dnech stání se reakční směs promyje 2 × 20 ml vody, 20 ml 0,5 N hydroxidu draselného a 3 × 15 ml vody. Vysušená organická fáze se odpaří ve vakuu vodní pumpy. Získá se 3,83 g hustého oleje, což odpovídá 77,4 % teoretického výtěžku dibutyl-(14β-hydroxy-3-methoxy-17-methylmorfinan-4-yl)-fosfátu (I, R = CH₃CH₂CH₂CH₂).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby dialkylfosforečných esterů substituovaných morfinanů obecného vzorce I,



ve kterém R značí alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se (–)-4,14β-dihydroxy-3-methoxy-17-methylmorfinan vzorce II



uvede do reakce s dialkylestery kyseliny fosfonové obecného vzorce III,



ve kterém R má shora uvedený význam, v chloridu uhličitým v přítomnosti terciární organické base v rozmezí teplot -5 až $+30$ °C.