

NORGE

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 129253



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(51) Int. Cl. C 07 d 41/00

(52) Kl. 12p-5

(21) Patentsøknad nr. 498/69

(22) Inngitt 8.2.1969

(23) Løpedag 8.2.1969

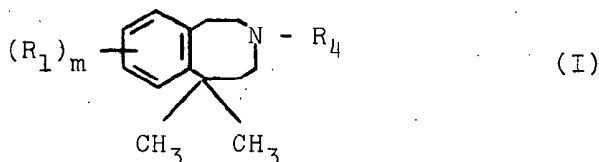
(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 11.8.1969

(44) Søknaden utlagt og
utlegningsskrift utgitt 18.3.1974

(30) Prioritet begjært fra: 9.2.-, 29.2.-, 24.5.1968 Japan,
nr. 8078/68, 13087/68, 35120/68

- (71)(73) Takeda Chemical Industries, Ltd.,
27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku,
Osaka, Japan.
- (72) Hajime Fujimura, 9-2, Shishigatani-shimomiyamae-cho,
Sakyo-ku, Kyoto, Mikio Hori, 33-1, 5-chome, Honmachi, Gifu,
Toru Masuda, 5-11, Ikebiraki-cho, Nishinomiya, Hyogo,
Yoichi Sawa, 18, 5-chome, Tsukumodai, Suita, Osaka og
Takeshi Kato, 4067-2, Nimyo-cho, Nara, alle: Japan.
- (74) Bryns Patentkontor A/S
- (54) Analogifremgangsmåte til fremstilling av
terapeutisk aktive benzazocinderivater.

Foreliggende oppfinnelse angår analogifremgangsmåter
til fremstilling av nye terapeutisk aktive benzazocinderivater
med den generelle formel



hvor R_1 er metoksy eller hydroksy, m er 1 eller 2, og R_4 er
mettet eller umettet alkyl eller cykloalkylalkyl med høyst 5

129253

karbonatomer, aralkyl med høyst 8 karbonatomer, alkylaminokarbonyl-alkyl eller mono- eller di-alkylaminoalkyl, hvor alkylgruppen har høyst 2 karbonatomer, tetrahydrofurfuryl eller et hydrogenatom, samt farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav.

Fra norsk patent nr. 107.640 er det kjent beslektede terapeutisk aktive benzazocinderivater, men disse er kun blodtrykksenkende midler, mens forbindelsene med formel I som omtalt i det følgende har smertestillende egenskaper.

Forbindelser med ovenstående formel (I) er f.eks. nyttige som analgetika, antitussiva, diuretika og hypotensiva.

Blant de hittil kjente analgetika eller smertestillende midler, har narkotiserende typer som morfin og pethidin vært betraktet som de mest virksomme. Disse analgetika virker som sagt gjennom deres narkotiserende egenskaper, og følges av den alvorlige ulempe at de kan bli vanedannende slik at man må bruke dem med største forsiktighet. Det har derfor lenge vært ønskelig å fremlegge et høyeffektivt ikke-narkotisk analgetikum.

De fremstilte forbindelser med formel (I) viser synergisme med nalorfin og betraktes således som ikke-narkotiske, viser synergisme også i forbindelse med morfin og har en smertestillende virkning større enn eller nesten like stor som de hittil kjente narkotiske analgetika som pethidin og morfin. Den smertestillende virkning for de fremstilte forbindelser er naturligvis mye høyere enn for de kjente ikke-narkotiske analgetika omfattende pentazocin som nylig er utviklet.

Forbindelsene med formel (I) kan derfor på grunn av ovenstående karakteristiske trekk (dvs. at de viser synergisme ikke bare i forhold til nalorfin men også til morfin samt viser høy analgetisk virkning), betraktes som et fremragende smertestillende middel av en helt annen type enn de kjente analgetika.

Formålet med oppfinnelsen er således å fremstille nye benzazocinderivater som er egnet som meget effektive ikke-narkotiske analgetika og som andre medisiner slik som antitussiva, diuretika og hypotensive midler.

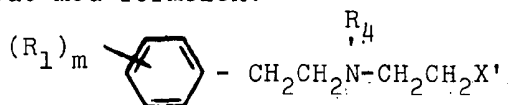
Benzazocinderivater med formel (I) hvor R_4 betegner en annen gruppe enn hydrogen er som analgetika bedre enn de stoffer hvor R_4 betegner hydrogen.

Blant de N-substituerte forbindelser (dvs. R_4 er en

129253

annen gruppe enn hydrogen), fremstiller man fortrinnsvis de forbindelser hvor R_4 betegner alkyl eller aralkyl, spesielt metyl eller benzyl.

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles de ovenfor angitte forbindelser med formel (I) ved at man omsetter et fenylalkylaminderivat med formelen:



hvor R_1 , R_4 og m har den ovenfor angitte betydning, og X' er radikalet $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, eller en funksjonell gruppe avledet fra en

karboksylgruppe, med en Grignard-reagens med formelen CH_3MgX , hvor X er halogen, for dannelselse av det tilsvarende fenylalkylaminoalkoholderivat, hvorefter dette derivat underkastes en ring-slutningsreaksjon, og eventuelt omdanner det således oppnådde benzazocinderivat ved hjelp av en eller flere av følgende i og for seg kjente bireaksjoner til en annen ønsket forbindelse av formel (I):

når $(R_1)_m$ -gruppen(e) er metoksy, omdanner denne til hydroksy;

når $(R_1)_m$ -gruppen(e) er hydroksy, omdanner denne til metoksy;

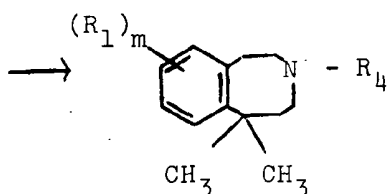
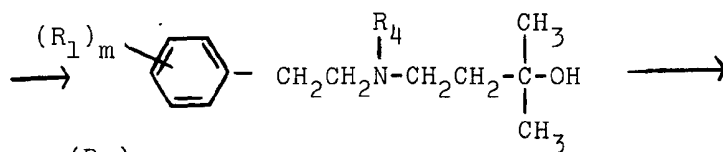
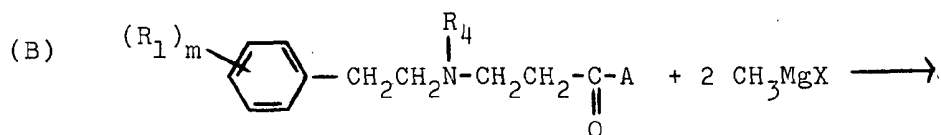
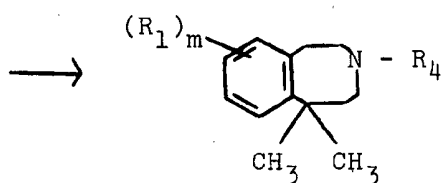
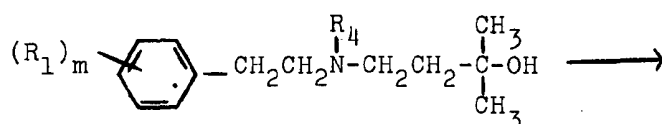
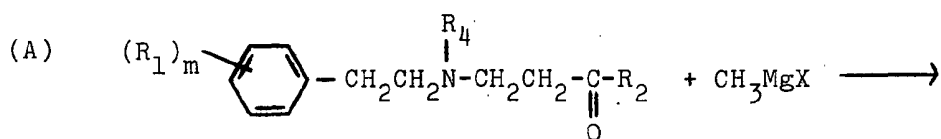
når R_4 er hydrogen, innfører en annen ønsket R_4 -substituent;

når forbindelsen har en R_4 -substituent, fjernes denne hvis den ønskede forbindelse er N-usubstituert,

hvorefter det således erholdte benzazocinderivat, om ønskes, omdannes til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

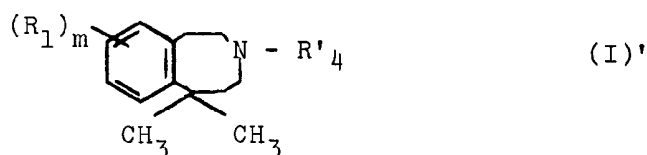
Eksempler på ovennevnte funksjonelle gruppe som er avledet fra en karboksylgruppe er karboksylhalogenider, karboksylestere, karboksylanhydrider, osv. Omsetningen kan illustreres ved hjelp av følgende ligninger:

129253



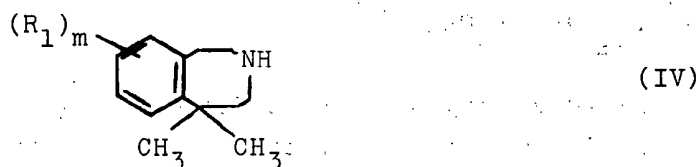
(hvor $-C(=O)A$ er en funksjonell gruppe avledet fra en karboksylgruppe).

(2) Benzazocinderivater med formel (I)'



(hvor R_1 , og m har samme betydning som tidligere og R'_4 har samme betydning som R_4 bortsett fra betydningen hydrogen) kan som nevnt om ønsket fremstilles ved å innføre R'_4 -gruppen i nitro-genatomet tilhørende benzazocinderivatet med formel (IV)

12925



(hvor R_1 og m har samme betydning som tidligere) på i og for seg kjent måte.

(3) Forbindelser med formel (IV) fremstilles ved å fjerne gruppen R_4 fra benzazocinderivatet (I').

(4) I de tilfelle hvor en eller flere av de grupper R_1 som er bundet til benzenringen med formel (I) er metoksy, kan gruppen overføres til en OH-gruppe.

(5) Når en eller flere av de grupper som er bundet til benzenringen med formel (I) er hydroksy, kan gruppen overføres til metoksy på kjent måte.

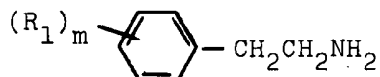
De ovenstående fremgangsmåter ifølge oppfinnelsen illustreres ytterligere i det følgende:

Forbindelser med formel (I) kan fremstilles i henhold til fremgangsmåten (1).

I ovenstående formel (II) betegner X' en gruppe $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$

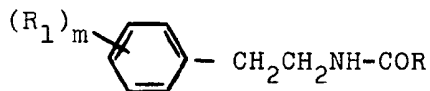
eller en funksjonell gruppe avledet fra en karboksylsyregruppe som f.eks. karboksylhalogenid (eksempelvis $-\text{COCl}$, $-\text{COBr}$, etc.), karboksylsyreestere (f.eks. $-\text{COOR}'$, hvor R' betegner alkyl som metyl, etyl, propyl, butyl etc. og aralkyl som benzyl, fenetyl etc.) og karboksylsyreanhydrider (f.eks. $-\text{CO}-\text{O}-\text{CO}-$ $R''\text{COOH}$ er en karboksylsyre).

Det fenylalkylaminderivat (II) som skal benyttes som utgangsstoff i fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse kan f.eks. lages ved at man omsetter en forbindelse med formel

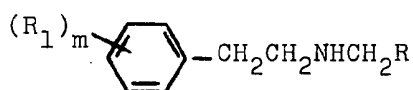


(hvor R_1 og m har betydning som tidligere nevnt) med et acylhalogenid med formel RCOX (hvor X betegner halogen og R har nedenstående betydning), under fremstilling av en forbindelse med formel

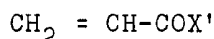
129253



(hvor R_1 og m har samme betydning som tidligere og gruppen RCO utgjør forløperen for gruppen R_4), hvorefter man eventuelt reduserer karbonylgruppen bundet til radikalet R til en $-\text{CH}_2-$ gruppe, under fremstilling av en forbindelse med formel



(hvor R_1 og m har samme betydning som tidligere og gruppen RCH_2 tilsvarer en alkyl, aralkyl, alkylaminokarbonylalkyl, mono- eller dialkylaminoalkyl eller tetrahydrofurfuryl-gruppe som definert ved R_4), og tilslutt omsette den således fremstilte forbindelse med et akrylsyrederivat med formel



(hvor X' har samme betydning som tidligere).

Som fremgangsmåtenes første trinn omsettes fenylalkylaminderivatet (II) med et Grignard-reagens (III) for fremstilling av det tilsvarende fenyl alkylaminoalkoholderivat. Denne reaksjon utføres i henhold til vanlig Grignard-reaksjon f.eks. ved å blande fenylalkylaminderivatet (II) og Grignard-reagensen (III) i nærvær av et inert oppløsningsmiddel og i vannfritt miljø. Det inerte oppløsningsmiddel som kan benyttes er f.eks. dietyleter, diiso-propyleter, di-iso-butyleter, dibutyleter, tetrahydrofuran, en blanding av dietyleter og benzen. Reaksjonstemperaturen ligger vanligvis mellom ca. 0 og ca. 150°C fortrinnsvis mellom ca. 30 og 100°C .

Når en forbindelse med formel (II) hvor X' betegner $-\text{C}(\text{H})_3$ benyttes som utgangsmateriale, reagerer 1 mol Grignard-

reagens med 1 mol forbindelse (II). Når den anvendte forbindelse (II) inneholder en gruppe X' som er en funksjonell gruppe avledet fra en karboksylgruppe, vil 2 mol Grignard-reagens reagere med 1 mol forbindelse (II).

Det fremstilte fenylalkylaminoalkoholderivat føres videre for påfølgende ringslutningsreaksjon uten isolering fra

129253

reaksjonsblandingen eller etter at en slik isolering er foretatt til ønsket renhetsgrad. Isoleringen av fenylalkylaminoalkoholderivatet kan f.eks. utføres ved å dekomponere reaksjonsblandingen ved tilsetning av vann og ammoniumklorid, adskille det organiske sjikt og fjerne oppløsningsmidlet.

Ringslutningsreaksjonen ifølge foreliggende oppfinnelse utføres i nærvær av et vanntiltrekkende middel. Dette vanntiltrekkende middel er f.eks. hydrogenfluorid, bortrifluorid, arsen-trifluorid, fosforpentafluorid, titantetrafluorid, konsentrert svovelsyre, polyfosforsyre, og polyfosforsyreester, og blant disse er polyfosforsyre mest egnet. Det vanntiltrekkende middel, dehydratiseringsmidlet, benyttes fortrinnsvis i overskudd i forhold til fenylalkylaminoalkoholderivatet. Ringslutningen foreløper vanligvis ved en temperatur på mellom ca. 60 og 150°C i tidsrom på noen minutter og mere. De fremstilte benzazocinforbindelser kan isoleres fra reaksjonsblandingen på kjent måte. For eksempel kan benzazocinderivatet isoleres ved å helle reaksjonsvæsken opp i isvann, nøytralisere den resulterende suspensjon og isolere den vannoppløselige forbindelse.

Når man til ringslutningsreaksjonen benytter et flyktig dehydratiseringsmiddel som hydrogenfluorid osv., er det en fordel å gjennomføre reaksjonen under forhøyet trykk eller ved ned-satt temperatur.

Benzazocinderivatet (I) kan også fremstilles ifølge ovenstående fremgangsmåte (2), f.eks. ved å innføre R'_4 -gruppen i nitrogenet tilhørende benzazocinderivatet (IV). Innføringen av R'_4 -gruppen utføres vanligvis ved å omsette benzazocinderivatet (IV) med det tilsvarende halogenid med formel R'_4X hvor R'_4 har samme betydning som tidligere og X betegner halogen. Halogenidet med ovenstående formel er f.eks. alkylhalogenider (f.eks. metylklorid, metylbromid, metyljodid, etylbromid, iso-propylbromid, propylbromid, butylklorid, butylbromid, vinylklorid, propargylbromid, allylbromid, dimetylallylbromid, 2-butenylklorid, 3-metyl-2-butenylklorid, etc.), aralkylhalogenider (f.eks. benzylklorid, benzylbromid, fenyletylklorid, etc.), acylhalogenider (eksempelvis acetylklorid, propionylklorid, cyklopropylkarbonylklorid, butyrylklorid, valerylklorid, benzoylklorid, fenylacetylklorid, tosylklorid etc.), alkylaminokarbonylalkylhalogenider, mono- eller di-

129253

alkylaminoalkylhalogenider og tetrahydrofurfurylhalogenider.

Innføringen av R_4' -gruppen kan også utføres ved å benytte dialkylsulfater (f.eks. dimetylsulfat, dietylsulfat, etc.), dialkylsulfitter (eksempelvis dimetylsulfitt, dietylsulfitt, etc.), karboksylsyre eller karboksylsyreanhydrider (eksempelvis eddiksyre, propionsyre, eddiksyreanhydrid, propionsyreanhydrid, etc.). Ovenstående reaksjon for innføring av R_4' -gruppen gjennomføres vanligvis i nærvær av et oppløsningsmiddel som fortrinnsvis kan bestå av vann, metanol, etanol, iso-propanol, butanol, tetrahydrofuran, dioksan, eter, petroleter, kloroform, benzen, toluen, xylen, dimetylformamid, pyridin, aldehydcholidin, dimetylsulfoksyd og en blanding av disse, med reaksjonstemperaturer mellom romtemperatur og opptil det valgte oppløsningsmidlets kokepunkt.

Når ovenstående halogenid benyttes ved innføringen av substituenten, er det en fordel å benytte et syreopptagende middel som natriumhydrogenkarbonat, kaliumhydrogenkarbonat, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumamid, natriumhydrid, metallisk natrium, metallisk kalium, metallisk litium, organiske baser (eksempelvis pyridin, aldehydcholidin, dimetylanilin, trietylamin etc.). Imidlertid kan man bruke overskudd av benzazocinderivatet som utgjør utgangsstoffet, som syreopptagende middel. Benzazodinderivatet (I') kan også fremstilles ved å la vanlige alkylerings- eller aralkylerings-midler virke på benzazocinderivatet (IV). For eksempel kan man bruke et diazoalkan (f.eks. diazometan, etc.), et aldehyd kombinert med et reduksjonsmiddel (f.eks. formaldehydmaursyre etc.), for dette formål. Reaksjonsbetingelsene kan varieres innen vide grenser og er i og for seg kjent. Med andre ord kan et benzazocinderivat (I) hvor R_4' betegner en alkyl- eller aralkyl-gruppe fremstilles ved å la vanlige alkylerings- eller aralkylerings-midler virke på benzazocinderivatet (IV).

Benzazocinderivat med formel (IV) kan også fremstilles ved ovenstående fremgangsmåte (3), dvs. ved å underkaste benzazocinderivatet med formel (I') for en reaksjon som fjerner R_4' -gruppen. Denne fjerning skjer ved først å omsette benzazocinderivatet (I') med fosgen eller en ester av klorkarbonsyre og derpå hydrolysere det resulterende stoff eller utsette det for nedbrytende hydrogenering. Den klorkarbonsyreester som kan brukes for elimineringsreaksjonen er f.eks. metyl-, etyl-, propyl-, t-butyl- eller benzyl-klorkarbonat. Omsetningen mellom benzazocin-

129253

derivatet (I') og fosgen eller klorkarbonsyreester utføres vanligvis i et inert oppløsningsmiddel som benzen, toluen, dietyleter, di-iso-propyleter eller tetrahydrofuran ved en temperatur mellom ca. 15 og 110°C. Fosgen eller klorkarbonsyreester benyttes i ekvimolar mengder eller i svakt overskudd i forhold til forbindelsen (I'). Den fremstilte forbindelse blir med eller uten opparbeidelse og rensing underkastet påfølgende hydrolyse eller nedbrytende hydrogenering. Hydrolysen utføres vanligvis ved å behandle stoffet med alkali (f.eks. natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, bariumhydroksyd, etc.) i nærvær av et oppløsningsmiddel (eksempelvis etylenglykol, dietylenglykol, etylenglykol-monometyleter, butanol, etc.) ved en temperatur mellom ca. 150 og 200°C, eller med mineralsyre (f.eks. saltsyre, svovelsyre etc.) under oppvarmning. Den nedbrytende hydrogenering av produktet fra omsetningen mellom benzazocinderivatet (I') og fosgen eller klorkarbonsyreester utføres generelt ved å la hydrogen innvirke på det fremstilte stoff i nærvær av en hydrogeneringskatalysator (f.eks. palladium-karbon, platinaoksyd, etc.), eller i nærvær av et organisk oppløsningsmiddel som f.eks. et lavere alkanol (eksempelvis metanol, etanol, propanol, etc.). Den nedbrytende hydrogenering utføres ved hjelp av en katalysator som palladium på karbon eller platinaoksyd i nærvær av et oppløsningsmiddel (eksempelvis metanol, etanol, eddiksyre, vann, etc.) under et trykk på 1 til 50 atm.. Når benzylklorkarbonat i ovenstående reaksjon omsettes med benzazocinderivatet (I') er det en fordel å benytte nedbrytende hydrogenering på mellomproduktet heller enn hydrolyse.

Når R_4' er en alkylgruppe, kan alkylgruppen R_4' fjernes ved å omsette benzazocinderivatet (I') med halogencyanid (f.eks. bromcyanid, klorcyanid, etc.) for å innføre cyangruppen i stedet for alkylgruppen, og deretter gjennomføre de vanlige reaksjoner for å fjerne cyangruppen.

Omsetningen mellom benzazocinderivatet (I') hvor R_4' er en alkylgruppe, med et halogencyanid, utføres vanligvis i nærvær eller uten oppløsningsmiddel (f.eks. kloroform, etc.) og under oppvarmning, hvorved alkylgruppen erstattes av cyangruppen. Det fremstilte mellomprodukt behandles med en syre for å fjerne cyangruppen (f.eks. saltsyre, hydrobromsyre, etc.) eller alkali

129253

(eksempelvis natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, etc.) under oppvarmning, eller utsettes for vanlig mild hydrogenering ved hjelp av f.eks. et hydrid (litiumaluminiumhydrid, etc.) eller et alkalimetall eller jordalkalimetall i flytende ammoniakk.

Når R_4' er en aralkylgruppe kan aralkylgruppen R_4' fjernes ved å hydrogenere benzazocinderivatet (I'). Hydrogeneringen utføres fortrinnsvis ved å la hydrogen virke på forbindelsen ved hjelp av en vanlig hydrogeneringskatalysator (f.eks. palladium på karbon, platinaoksyd, etc.) under et trykk på mellom ca. 1 og 50 atm. i nærvær av et oppløsningsmiddel (f.eks. vann, metanol, etanol, eddiksyre, etc.) ved romtemperatur eller ved forhøyet temperatur.

I henhold til foreliggende oppfinnelse kan det N-substituerte benzazocinderivat, dvs. forbindelsen med formel (I') fremstilles ifølge ovenstående fremgangsmåte (1) og det således fremstilte benzazocinderivat (I') kan overføres til N-usubstituert benzazocinderivat, dvs. forbindelsen med formel (IV), ifølge ovenstående fremgangsmåte (3), og man kan også omdanne N-usubstituert benzazocinderivat til N-substituert derivat via fremgangsmåten (2). Den N-usubstituerte forbindelse kan også fremstilles direkte ved fremgangsmåte (1). Forbindelsen med formel (I') hvor R_4' er samme gruppe som ovenfor bortsett fra betydningen R_4' like benzyl fremstilles med fordel ved å følge en rekke trinn bestående i (a) fremstilling av en forbindelse med formel (I) hvor R_4 er benzyl ifølge fremgangsmåte (1), (b) overføring av denne forbindelse til en forbindelse med formel (IV) ifølge fremgangsmåte (3), og (c) til slutt innføring av den ønskede R_4' gruppe i N-stillingen i det fremstilte produkt ved hjelp av fremgangsmåte (2).

Når R_1 i produktet betegner metoksy kan denne gruppe overføres til en hydroksylgruppe. Overføringen av metoksygrupper til hydroksygrupper utføres generelt ved hjelp av en syrekatalysator som hydrogenbromid, hydrogenjodid, aluminiumklorid eller aluminiumbromid, eller ved reduktiv spaltning ved hjelp av alkalimetall (eksempelvis metallisk natrium, kalium, litium, etc.) i flytende ammoniakk. Overføringen av acyloksygruppen til en hydroksylgruppe gjennomføres generelt ved hjelp av en syre (f.eks. saltsyre, hydrogenbromid, svovelsyre, etc.) eller alkali (f.eks.

natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, etc.).

Når R_1 i produktet er hydroksyl, kan hydroksylgruppen forestres til en metoksygruppe.

Forestringen utføres f.eks. ved å behandle benzazocinderivatet med dimetylsulfat, metylhalogenider (eksempelvis metyljodid, metylbromid, etc.) eller diazometan.

Når benzazocinderivatet (I) har en reduserbar R_4 -gruppe som f.eks. en karbonylgruppe, kan denne reduserbare R_4 -gruppe reduseres på vanlig måte ved hjelp av f.eks. en katalytisk reduksjon i forbindelse med en katalysator som nikkel, palladium eller kobber-kromoksyd, med aktivt hydrogen fremstilt ved omsetning av et metall (f.eks. natrium, natriumamalgam, aluminiumamalgam, sink, jern, tinn, etc.) med en syre, vann, alkohol eller alkali, ved hjelp av metall-hydrider som litiumaluminiumhydrid, dietylaluminiumhydrid og natriumborhydrid, eller ved elektrolytisk reduksjon.

Siden benzazocinderivatet (I) har et nitrogenatom i molekylet, kan det danne syreaddisjonssalter med en syre som f.eks. en uorganisk syre (eksempelvis saltsyre, hydrogenbromid, hydrogenjodid, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre, kullsyre, tiocyanisyre, hydrogenperklorsyre, etc.), eller en organisk karboksylsyre (f.eks. maursyre, eddiksyre, propionsyre, glykolsyre, malonsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, hydroksyfumarsyre, hydroksy-ravsyre, oksalsyre, vinsyre, melkesyre, sitronsyre, salicylsyre, kanelsyre, 4-aminosalicylsyre, 2-fenoksybenzosyre, 2-acetoksybenzosyre, nikotinsyre, isonikotinsyre, kapronsyre, palmitinsyre, garvesyre, etc.), en organisk sulfonsyre (eksempelvis metansulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, etan-1,2-disulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, naftalen-2-sulfonsyre, laurylsulfonsyre, etc.) og organiske fosforsyrer (f.eks. cytidylsyre, guanylsyre og inosinsyre, etc.).

De farmakologiske egenskaper for typiske forbindelser som omfattes av formel (I) er oppført nedenfor.

(I) Akutt toksisitet:

Man bestemmer LD_{50} på "dd-strain"mus som veier ca. 15 til 20 g og resultatene er oppført i nedenstående tabell 1.

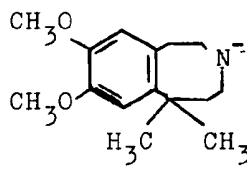
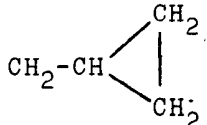
Tabell 1

Forbindelse	LD ₅₀ mg/kg ved subkutan administrasjon
3,6,6-trimetyl-8,9-dimetoksy- 1,2,3,6,5,6-heksahydro-3- benzazocinhydroklorid	245
3-benzyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy- 1,2,3,4,5,6-heksahydro-3- benzazocinhydroklorid	> 500
Pentazocinlaktat	325
Pethidin	225

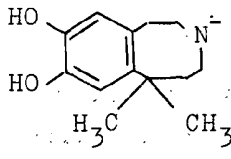
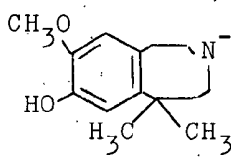
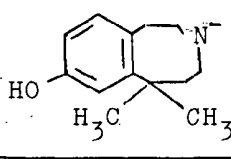
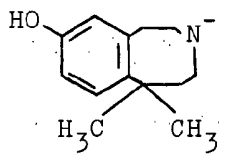
(II) Analgetisk virkning:

Den analgetiske virkning ble bestemt ved hjelp av strekkinhiberingsmetoden (ved i.p.)-administrasjon av eddiksyre, kfr. Koster et al: Fed. Proc. vol. 18, side 412 (1959) benyttet. En vannoppløsning av hver forsøksforbindelse ble administrert intraperitonealt til grupper omfattende 10 mus av dd-stammen og den inhiberende virkning ble bestemt på grunnlag av det spesielle strekksymptom som ble forårsaket ved subkutan administrasjon til mus av 0,1 ml av 0,6% eddiksyre pr. 10 gram legemsvekt. ED₅₀ ble beregnet ved hjelp av Litshfield-Wilcoxon-metoden, og de derved oppnådde resultater er oppført i nedenstående tabell.

Tabell 2

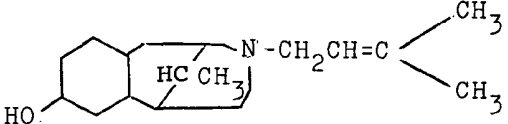
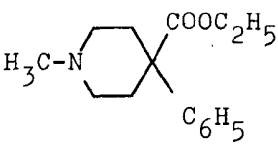
	N-substituent	ED ₅₀ (mg/kg)
	H	1.50
	CH ₃	0.36
	CH ₂ CH ₃	2.30
	CH(CH ₃) ₂	1.00
		0.68

Tabell 2 forts.

	N-substituent	ED ₅₀ (mg/kg)
	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	1.60
	CH_2 - 	0.88
	CH_2CH_2 - 	1.84
	CH_2 - 	1.90
	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1.42
	$\text{CH}_2\text{CONHCH}_3$	1.43
	CH_3	1.10
	CH_2 - 	0.90
	CH_2 - 	0.46
	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	2.00
	CH_2 - 	0.40
	CH_2 - 	1.50

129253

Tabell 2 forts.

	N-substituent	ED ₅₀ (mg/kg)
Kontroll	 (pentazocine)	2.50
	 (pethidine)	3.65

Fra ovenstående tabell fremgår det at de ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilte benzazocinderivater har en sterkere analgetisk virkning enn de kjente forbindelser pentazocine og pethidine.

På grunn av den lave toksisitet og høye virkning som ikke-narkotiske analgetika, kan benzazocinderivater (I) fremstilt ifølge oppfinnelsen og forbindelsenes farmasøytisk godtagbare salter gis sikkert per se som smertestillende medisin eller i form av farmasøytisk godtagbare sammensetninger blandet med egnede vanlige bæremidler eller tilsetningsstoffer, idet administrasjonen kan skje oralt eller som injeksjon, uten skade for pasienten. Det farmasøytiske preparat kan utformes til tabletter, granulater, pulvere, kapsler eller injeksjoner og kan gis oralt eller subkutan eller intramuskulært. Vanlige daglige doser av benzazocinderivater (I) eller deres salter ligger mellom ca. 5 og ca. 100, fortrinnsvis mellom ca. 10 og ca. 60 mg pr. voksen pasient.

For ytterligere forklaring av foreliggende oppfinnelse følger nedenfor en rekke eksempler, hvor uttrykket "del(er)" er på vektbasis hvis intet annet er angitt, og forholdet mellom "vektedel" og "volumdel" tilsvarer forholdet mellom g og ml.

Eksempel 1

Til en oppløsning av 2,6 deler 3,6,6-trimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin i 15 volumdeler benzen settes dråpevis 1,1 del etylklorkarbonat i 5 volumdeler benzen under nitrogengass, og reaksjonen løper under svak varmeutvikling, fulgt av oppvarming under tilbaketilbake i 3½ time for å avslutte reaksjonen. Reaksjonsblandingen avkjøles til romtemperatur og filtreres for å fjerne uoppløselige bestanddeler. Filtratet vaskes med 2-N saltsyre, derpå med vann og tørkes over magnesiumsulfat. Det tørkede filtrat konsentreres og destilleres under nedsatt trykk til 2,1 del 3-etoksykarbonyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som et oljeaktig stoff som koker ved 200 til 204°C/4mmHg. 2,5 del av dette oljeaktige stoff blandes med 5,5 del natriumhydroksyd og 15 volumdeler etylenglykolmonoetyleter og oppvarmes ved 180 til 190°C i omkring 6 timer. Den resulterende blanding avkjøles til romtemperatur og tilsettes ca. 70 volumdeler vann. Blandingen ekstraheres med eter og eterekstraktet ekstraheres videre med et overskudd av 2-N saltsyre. Saltsyresjiktet gjøres alkalisk ved tilsetning av en konsentrert vandig ammoniakoppløsning fulgt av ekstraksjon med eter. Eterekstraktet vaskes med vann, tørkes over kaliumkarbonat og konsentreres til 1,3 deler 6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som et oljeaktig stoff. Oljen oppløses i 10 volumdeler 15%-ig etanolisk saltsyre, og denne oppløsning konsentreres. Konsentratet omkrystalliseres fra en blanding av metanol og etylacetat og gir fargeløse krystaller av hydrokloridet som smelter ved 212 til 213°C.

Elementær analyse: $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

Beregnet: C: 63,03, H: 8,46, N: 4,90

Funnet: C: 62,83, H: 8,45, N: 4,96

Eksempel 2

Til 2,3 deler 3,6,6-trimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin i 20 volumdeler benzen innledes føsingen under røring og ved en konstant temperatur på 50°C i 3 timer. Blandingen avkjøles til romtemperatur og filtreres. Filtratet vaskes med kald 2-N saltsyre og derpå med vann, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til 1,4 deler 3-klorkarbonyl-

129253

6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin.

En blanding av 3,3 deler av dette produkt, 4,0 deler kaliumhydroksyd og 20 volumdeler etylenglykolmonoetyleter oppvarmes ved ca. 160°C i 3 timer. Blandingen avkjøles til romtemperatur fortynnes med ca. 80 volumdeler vann og ekstraheres med eter. Etersjiktet ekstraheres med et overskudd av 2-N saltsyre. Saltsyresjiktet gjøres alkalisk ved tilsetning av vandig ammoniakopløsning og ekstraheres med eter. Eterlaget vaskes med vann, tørkes over kaliumkarbonat og kondenseres til 0,9 deler 6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som et oljeaktig stoff. Oljen overføres til hydrokloridet som gir fargeløse krystaller som smelter ved 212 til 213° på lignende måte som stoffet fra eksempel 1.

Eksempel 3.

15 volumdeler vannfri benzenopløsning inneholdende 2,6 deler 3,6,6-trimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin settes til en oppløsning av 3,0 deler benzyklorkarbonat i 10 volumdeler vannfri benzen, samt oppvarmes ved 60°C i 6 timer. Blandingen avkjøles til romtemperatur og filtreres. Filtratet vaskes med kald 2-N saltsyre og derpå med vann, tørkes over kaliumkarbonat og konsentreres til 3-benzyloksykarbonyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin med en olje.

En del av dette stoff oppløses i en blanding av 20 volumdeler metanol og 0,5 volumdeler iseddik, samt tilsettes 1 del palladium-karbon (palladiuminnhold på 5%). I denne blanding innføres kontinuerlig hydrogengass under omrøring inntil det ikkelenger utvikles karbondioksydgass. Blandingen filtreres for å fjerne palladiumkarbonet, og destilleres under nedsatt trykk for å fjerne oppløsningsmidlet. Denne fremgangsmåte gir 1,7 deler 6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som en olje. Oljen overføres til hydrokloridet som smelter ved 212 til 213°C på samme måte som stoffet i eksempel 1.

Eksempel 4

Til 4,6 deler 3-benzyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin fremstilt som angitt i eks. 19-(2) oppløst i 20 volumdeler benzen settes langsomt en oppløsning av 1,8 deler etylklorkarbonat i 5 volumdeler benzen.

Blandingen kokes under tilbakesløp i 18 timer og den resulterende blanding vanddampdestilleres. Den gjenværende rest ekstraheres med eter. Ekstraktet vaskes med 2-N saltsyre og derpå med vann, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til 4,7 deler 3-etoksy-karbonyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin.

1,6 deler av dette produkt kokes under tilbakesløp med 3,2 deler bariumhydroksyd inneholdende 8 mol krystallvann og 25 volumdeler etylenglykol i 18 timer. Blandingen helles ut i isvann og det hele ekstraheres med eter. Eterekstraktet vaskes med vann, tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til 1,1 del 6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin. Dette produkt omdannes til hydroklorid og smelter ved 212 til 213°C på samme måte som produktet i eksempel 1.

Alternativt kan 6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin fremstilles ved hjelp av de følgende trinn som starter med 3-etoksykarbonyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin. 2 deler utgangsstoff kokes under tilbakesløp med 20 volumdeler konsentrert saltsyre i 20 timer og inndampes under nedsatt trykk. Residuet oppløses i en liten mengde vann. Den vandige oppløsning innstilles alkalisk ved tilsetning av 10%-ig vandig natriumhydroksydoppløsning, og ekstraheres med eter. Ekstraktet tørkes over magnesiumsulfat og konsentreres til 0,7 deler 6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin.

Eksempel 5

1,9 deler 3,6,6-trimetyl-8,9-dimetyl-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin oppløses i 10 volumdeler kloroform. Til oppløsningen settes dråpevis en oppløsning av 0,95 deler bromcyanid i 10 volumdeler kloroform i løpet av ca. 15 minutter. Blandingen kokes med tilbakesløp i 2 timer og kloroformen avdestilleres. Residuet oppløses i eter og vaskes med vann. Etter tørking avdestilleres eteren og man får 1,5 deler 3-cyan-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin. 0,9 deler av dette produkt kokes under tilbakesløp med 20 volumdeler 10%-ig saltsyre i 10 timer. Den resulterende blanding gjøres alkalisk ved tilsetning av vandig natriumhydroksyd fulgt av etererekstrasjon. Ekstraktet vaskes med vann, tørkes over magnesiumsulfat og

129253

1

destilleres for å fjerne eteren, og man får 0,6 deler 6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som en olje. Denne olje overføres til hydrokloridet som er fargeløse krystaller som smelter ved 212 til 213°C på lignende måte som forbindelsen i eksempel 1.

Eksempel 6

1,0 del 3-benzyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin oppløses i 15 volumdeler metanol. Til oppløsningen settes 1,2 deler 5%-ig palladium-karbon inneholdende 50% vann.

Man innfører hydrogengass ved 20°C under atmosfæretrykk. Etter at hydrogenadsorpsjonen er fullstendig, filtreres blandingen. Filtratet konsentreres, fulgt av tilsetning av 10%-ig etanolisk saltsyre. Denne oppløsning inndampes og konsentratet omkrystalliseres fra en blanding av metanol og etylacetat hvorved man får 0,70 deler av krystallene av 6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin-hydroklorid som smelter ved 212 til 213°C.

Elementæranalyse: $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

Beregnet: C: 63,03, H: 8,46, N: 4,82

Funnet : C: 63,11, H: 8,59, N: 4,82

Eksempel 7

1,0 deler 3-benzyl-6,6-dimetyl-8-metoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin oppløses i 15 volumdeler metanol og man tilsetter 1,2 deler 5%-ig palladium-karbon inneholdende 50% vann (det samme handelsprodukt som anvendt i eksempel 6). Blandingen behandles på samme måte som i eksempel 6 og man får 0,67 deler fargeløse krystaller av 6,6-dimetyl-8-metoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin-hydroklorid som smelter ved 242 til 244°C.

Elementæranalyse: $C_{14}H_{22}NO \cdot HCl$

Beregnet: C: 65,73, H: 8,67, N: 5,47

Funnet : C: 65,60, H: 8,57, N: 5,36

Eksempel 8

1,0 deler 3-acetyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin oppløses i 20 volumdeler 2%-ig alkoholisk natriumhydroksyd. Oppløsningen kokes under tilbakeløp i 3 timer. Oppløsningen inndampes deretter fulgt av ekstraksjon med eter.

Ekstraktet vaskes med vann, tørkes og konsentreres til 0,6 deler 6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som en olje. Denne olje overføres til hydrokloridet som er fargeløse krystaller som smelter ved 212 til 213°C på samme måte som i eksempel 1.

Elementæranalyse: $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$

Beregnet: C: 63,03, H: 8,46, N: 4,90

Funnet : C: 63,29, H: 8,28, N: 4,93

Eksempel 9

En blanding av 2,0 deler 6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin, 2,0 deler fenetylbromid og 60 deler natriumbikarbonat kokes under tilbakesløp i 150 volumdel dimetylformamid i 5 timer. Den resulterende reaksjonsblanding filtreres. Filtratet vaskes med etanol og destilleres i vakuum for inndampning av det organiske oppløsningsmiddel. Til den gjenværende rest tilsettes eter, og blandingen filtreres for å fjerne uoppløselig stoff. Etersjiktet ekstraheres med fortynnet saltsyre. Saltsyreekstraktet gjøres alkalisk ved tilsetning av fortynnet vandig ammoniakk hvoretter man ekstraherer med eter. Eterekstraktet tørkes med kaliumkarbonat og destilleres for å inndampe oppløsningsmidlet. Det resulterende residuum oppløses i en blanding av metanol og etylacetat. Denne oppløsning trekkes gjennom en kolonne fylt med silikatgel for å fjerne forurensninger. Eluatet destilleres for å inndampe oppløsningsmidlet og man får 3-fenetyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som en olje. Hydrokloridet av dette produkt krystalliseres fra en blanding av metanol og etylacetat i form av fargeløse krystaller med smeltepunkt 197 til 198,5°.

Elementæranalyse: $C_{23}H_{31}NO_2 \cdot HCl$

Beregnet: C: 70,84, H: 8,27, N: 3,59

Funnet : C: 70,88, H: 8,10, N: 3,60

Eksempel 10

(1) En blanding av 3,5 deler 6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin og 7,5 deler kaliumkarbonat oppløses i en blanding av 25 volumdel vann og 75 volumdel metanol, fulgt av tilsetning av 5 deler fenylacetylklorid. Etter 1 time tilsettes 300 volumdel vann til blandingen, og man ekstraherer med eter. Eterekstraktet ekstraheres ytterligere med

129253

fortynnet saltsyre for å fjerne forurensninger. Etersjiktet vaskes med vandig natriumkarbonatoppløsning og deretter med vann og tørkes over magnesiumsulfat. Denne eteroppløsning destilleres for inndampning av oppløsningsmidlet og man får 3-fenylacetyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin. Dette produkt viser maksimum IR-absorpsjon ved 1690 cm^{-1} som angir tilstedeværelse av et syre-mid-ledd.

Elementæranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_3$

Beregnet: C: 75,7, H: 7,96, N: 3,81

Funnet: C: 75,46, H: 7,75, N: 3,99

(2) 2,0 deler 3-fenylacetyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin oppløst i 5 volumdeler tetrahydrofuran settes dråpevis til 1,5 deler litiumaluminiumhydrid suspendert i 20 volumdeler tetrahydrofuran. Blandingen kokes under tilbakeløp i 20 timer. Etter avkjøling tilsettes etylacetat i overskudd i forhold til litiumaluminiumhydridet, samt mettet ammoniumsulfatoppløsning. Det resulterende tetrahydrofuransjikt fjernes. Det vandige sjikt ekstraheres to ganger med diklormetan. Diklormetanekstraktene slås sammen og tørkes over magnesiumsulfat. Diklormetanoppløsningen destilleres for inndampning av oppløsningsmidlet og man får produktet 3-fenetyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som en olje. Dette produkt omdannes til hydrokloridet ved hjelp av saltsyre. Hydrokloridet omkrystalliseres fra en blanding av metanol og etylacetat og man får fargeløse krystaller som smelter ved 197 til 198°C .

Elementæranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{NO}\cdot\text{HCl}$

Beregnet: C: 70,84, H: 8,27, N: 3,59

Funnet: C: 70,65, H: 8,19, N: 3,62

Eksempel 11

En blanding av 2,0 deler 6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin, 20 volumdeler maursyre og 8 volumdeler formaldehyd kokes under tilbakeløp på oljebad i 8 timer. Etter avkjøling surgjøres reaksjonsblandingen ved tilsetning av fortynnet saltsyre og destilleres under nedsatt trykk for å inndampe oppløsningsmidlet. Til residuet settes vann og eter og denne blanding omrøres. Det vandige sjiktet fraskilles og gjøres alkalisk ved tilsetning av vandig ammoniakk fulgt av eterekstraksjon. Etersjiktet vaskes med vann, tørkes over kaliumkarbonat og destilleres

for inndampning av oppløsningsmidlet til 3,6,6-trimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som en olje.

Dette produktets hydroklorid omkrystalliseres fra en blanding av metanol og etylacetat og man får fargeløse krystaller som smelter ved 215 til 216°C.

Elementæranalyse: $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$

Beregnet: C: 64,09, H: 8,74, N: 4,67

Funnet : C: 63,74, H: 9,04, N: 4,39

Eksempel 12

På analog måte til eksempel 9 fremstilles 3-isopropyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som et oljeaktig produkt ut fra 6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin, isopropylbromid og natriumkarbonat.

Hydrokloridet for ovenstående produkt smelter ved 245 til 246°C.

Elementæranalyse: $C_{18}H_{29}NO_2 \cdot HCl$

Beregnet: C: 65,93, H: 9,22, N: 4,27

Funnet : C: 65,59, H: 9,52, N: 4,32

Eksempel 13

De nedenstående forbindelser fremstilles på lignende måte som i foregående eksempler:

Utgangsstoff	Produkt	Smeltepunkt og elementæranalyse	Fremgangs-måte
6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin & cyklopropylkarboksylsyreklorid	3-cyklopropyl-karbonyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin	$C_{19}H_{27}NO_3$ Beregnet: C: 71,89 H: 8,58 N: 4,41 Funnet: C: 71,72 H: 8,65 N: 4,53	Eks. 10 (1)
6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin & benzoylklorid	3-benzoyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin	$C_{22}H_{27}NO_3$ Beregnet: C: 74,76 H: 7,70 N: 3,96 Funnet: C: 74,50 H: 7,83 N: 3,81	Eks. 10 (1)

129253

Utgangsstoff	Produkt	Smeltepunkt og elementæranalyse måde	Fremgangs- måte
3-cyklopropyl- karbonyl-6,6- dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3,4,5, 6-heksahydro-3- benzazocin	3-cyklopropyl- metyl-6,6- dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3, 4,5,6-heksahydro- 3-benzazocin	HCl-salt Smp.p. 193-194°C $C_{19}H_{29}NO_2 \cdot HCl$ Beregnet: C: 67,14 H: 8,90 N: 4,12 Funnet: C: 67,34 H: 9,03 N: 4,12	Eks. 10 (2)
6,6-dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3,4, 5,6-heksahydro-3- benzazocin & dimetylallylbromid	3-dimetylallyl- 6,6-dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3, 4,5,6-heksahydro- 3-benzazocin	HCl-salt smp. 198-199°C $C_{20}H_{31}NO_2 \cdot HCl$ Beregnet: C: 67,87 H: 9,11 N: 3,96 Funnet: C: 67,71 H: 9,07 N: 3,87	Eks. 10 (1)
3-benzoyl-6,6- dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3,4, 5,6-heksahydro-3- benzazocin	3-benzyl-6,6- dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3, 4,5,6-heksahydro- 3-benzazocin	HCl-salt smp. 209-210°C $C_{22}H_{29}NO_2 \cdot HCl$ Beregnet: C: 70,29 H: 8,04 N: 3,73 Funnet: C: 70,38 H: 8,20 N: 3,66	Eks. 10 (2)
6,6-dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3,4, 5,6-heksahydro-3- benzazocin & benzylklorid	3-benzyl-6,6- dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3, 4,5,6-heksahydro- 3-benzazocin	HCl-salt smp. 209-210°C	Eks. 10 (1)

Utgangsstoff	Produkt	Smeltepunkt og elementæranalyse måde	Fremgangs- måte
6,6-dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3,4, 5,6-heksahydro-3- benzazocin & tetrahydrofurfuryl- bromid	3-tetrahydro- furfuryl-6,6- dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3, 4,5,6-heksahydro- 3-benzazocin	HCl-salt smp. 221-222°C $C_{20}H_{31}NO_3 \cdot HCl$ Beregnet: C: 64,93 H: 8,72 N: 3,79 Funnet: C: 64,94 H: 8,68 N: 3,86	Eks. 10 (1)
6,6-dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3,4, 5,6-heksahydro-3- benzazocin & monokloreddiksyre- monometylamid	3-monometyl- karbamoylmetyl- 6,6-dimetoksy-1, 2,3,4,5,6- heksahydro-3- benzazocin	Smp. 92-93°C $C_{18}H_{28}N_2O_3$ Beregnet: C: 67,47 H: 8,81 N: 8,74 Funnet: C: 67,44 H: 8,85 N: 8,60	Eks. 10 (1)
6,6-dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3,4, 5,6-heksahydro-3- benzazocin & monokloreddiksyre- monometylamid	3-monometyl- karbamoylmetyl- 6,6-dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3, 4,5,6-heksahydro- 3-benzazocin	HCl-salt smp. 212-213°C $C_{18}H_{28}N_2O_3 \cdot HCl$ $1/2 H_2O$ Beregnet: C: 59,08 H: 8,26 N: 7,66 Funnet: C: 58,94 H: 8,14 N: 7,61	Eks. 10 (1)
6,6-dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3,4, 5,6-heksahydro-3- benzazocin & dimetylamino- etylkloridhydro- klorid	3-dimetylamino- etyl-6,6- dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3, 4,5,6-heksahydro- 3-benzazocin	HCl-salt smp. 245-247°C $C_{19}H_{32}N_2O_2 \cdot 2HCl$ Beregnet: C: 58,01 H: 8,71 N: 7,12 Funnet: C: 57,75 H: 8,93 N: 7,20	Eks. 10 (1)

129253

Utgangsstoff	Produkt	Smeltepunkt og elementæranalyse	Fremgangs- måte
6,6-dimetyl-8- metoksy-1,2,3,4,5, 6-heksahydro-3- benzazocin & dimetylallylbromid	3-dimetylallyl- 6,6-dimetyl-8- metoksy-1,2,3,4, 5,6-heksahydro- 3-benzazocin	HCl-salt smp. 170-172°C $C_{19}H_{29}NO \cdot HCl$ Beregnet: C: 70,45 H: 9,33 N: 4,32 Funnet: C: 70,38 H: 9,41 N: 4,29	Eks. 10 (1)
6,6-dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3,4, 5,6-heksahydro-3- benzazocin & etyl bromid	3-etyl-6,6- dimetyl-8,9- dimetoksy-1,2,3, 4,5,6-heksahydro- 3-benzazocin	HCl-salt smp. 175-177°C $C_{17}H_{27}NO_2 \cdot HCl$ Beregnet: C: 65,05 H: 8,99 N: 4,46 Funnet: C: 65,11 H: 9,04 N: 4,29	Eks. 10 (1)

Eksempel 14

En del metallisk litium oppløses gradvis i 250 volumdeler flytende ammoniakk som holdes ved en temperatur på -40 til -35°C. Til oppløsningen settes dråpevis en oppløsning av 1 del 3-benzyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin i 15 volumdeler dioksan. Blandingen holdes ved -40 til -35°C i 7 timer og derpå ved romtemperatur over natten for inndampning av den flytende ammoniakk.

Reaksjonsblandingen destilleres for inndampning av oppløsningsmidlet og oppløses i vann som ekstraheres med eter. Ekstraktet tørkes over magnesiumsulfat og inndampes. Konsentratet ledes gjennom en kolonne fylt med aluminiumoksyd og elueres med benzen, hvorved man får produktet 3-benzyl-6,6-dimetyl-8-hydroksy-9-metoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som et oljeaktig produkt. Produktets hydroklorid er fargeløse krystaller som smelter ved 217 til 219°C.

Elementæranalyse: $C_{21}H_{27}NO_2 \cdot HCl$

Beregnet: C: 69,69, H: 7,80, N: 3,87

Funnet : C: 69,67, H: 8,09, N: 3,78

Foruten ovenstående forbindelse kan man fra konsentratet av den resulterende reaksjonsblanding oppnå 3-benzyl-6,6-dimetyl-8-metoksy-9-hydroksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin ved kolonnekromatografi slik som beskrevet ovenfor. Produktets hydroklorid (etanoladdukt) er fargeløse krystaller som smelter ved 172-174°C.

Eksempel 15

2,0 deler 3-benzyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin settes til 20 volumdeler 48%-ig hydrobromsyre og blandingen kokes under tilbakeløp i 1 time. Reaksjonsblandingens inndampes under nedsatt trykk til tørrhet. Ved tilsetning av vann oppløses residuet. Denne oppløsning nøytraliseres med en vandig oppløsning av natriumhydrogenkarbonat og ekstraheres med eter. Eterekstraktet tørkes over vannfri kaliumkarbonat og inndampes til tørrhet. Residuet fylles i en kolonne pakket med silikagel og kolonnen ellueres med etylacetat. Eluatet konsentreres til 3-benzyl-6,6-dimetyl-8,9-dihydroksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som et vokslignende produkt. Produktet viser maksimum IR-absorpsjon ved 3200 cm^{-1} hvilket angir OH-gruppen. I NMR-spekteret mangler hydrogenabsorpsjonen som har sitt opphav i metoksyradikalet.

På lignende måte som ovenfor fremstilles 3,6,6-trimetyl-8,9-dihydroksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin fra 3,6,6-trimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin. Smp. 223°C til 224°C (som hydrogenbromidet).

Elementæranalyse: $C_{14}H_{21}NO_2 \cdot HBr \cdot H_2O$

Beregnet: C: 50,30, H: 7,24, N: 4,19

Funnet : C: 50,43, H: 7,34, N: 4,16

På samme måte som ovenfor fremstilles 3,6,6-trimetyl-8-hydroksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin fra 3,6,6-trimetyl-8-metoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin. Smp. 241 til 242°C (dekomponerer, som hydrogenfosfatet).

Elementæranalyse: $C_{14}H_{21}NO \cdot H_3PO_4$

Beregnet: C: 52,99, H: 7,62, N: 4,41

Funnet : C: 52,73, H: 7,88, N: 4,44

129253

Eksempel 16

Til en Grignard-reagens fremstilt ut fra 4,8 deler metallisk magnesium, 100 volumdelers vannfri eter og 28,4 deler metyljodid, tilsettes dråpevis i løpet av ca. 1 time en oppløsning av 29,6 deler N-(3,4-dimetoksyfenetyl)-N-isopropyl- β -alanin-metylester i 100 volumdelers vannfri eter. Blandingen kokes under tilbakesløp i 1 time og etter avkjøling tilsettes 120 volumdelers 10%-ig saltsyre til blandingen for å dekomponere overskudd av Grignard-reagens. Blandingen adskilles i etersjikt og vandig sjikt. Det vandige sjikt innstilles alkalisk ved tilsetning av en vandig natriumhydroksyoppløsning fulgt av ekstraksjon med eter. Ekstraktet vaskes med vann, tørkes over vannfri magnesiumsulfat og inndampes til tørrhet, hvorved man får 17,0 deler gulaktig olje som residuum.

Denne olje trekkes flere ganger gjennom en silikagel-kolonne med etylacetat som elueringsmiddel, hvorved man får 6,5 deler 4-[N-isopropyl-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)-amino]-2-metyl-2-butanol.

Elementæranalyse: $C_{18}H_{31}NO_3$

Beregnet: C: 69,86, H: 10,10, N: 4,53

Funnnet : C: 69,59, H: 9,98, N: 4,67

Til 60 deler polyfosforsyre settes 4,2 deler 4-[N-isopropyl-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)amino]-2-metyl-2-butanol, og blandingen oppvarmes ved en temperatur på 60 til 70°C under røring i 1 time. Til blandingen settes 400 volumdelers vann. Blandingen gjøres alkalisk ved tilsetning av vandig natriumhydroksyd fulgt av eterekstraksjon.

Ekstraktet vaskes med vann, tørkes over vannfri kaliumkarbonat og konsentreres til 3,5 deler gulaktig olje. Oljen behandles ved silikagel-kolonnekromatografi og gir 3,1 deler gul olje. Produktet overføres til hydrokloridet ved hjelp av etanolisk saltsyre. Hydrokloridet omkrystalliseres fra en blanding av etylacetat og metanol og gir hvite krystaller av 3-isopropyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin-hydroklorid som smelter ved 245 til 246°C (dekomp.).

Elementæranalyse: $C_{18}H_{29}NO_2 \cdot HCl$

Beregnet: C: 65,93, H: 9,22, N: 4,27

Funnnet: C: 65,59, H: 9,32, N: 4,32

Eksempel 17

Til Grignard-reagens fremstilt ut fra 4,9 deler metallisk magnesium, 150 volumdeler vannfri eter og 29,1 del metyljodid, settes dråpevis en oppløsning av 30 deler N-cyklopropylmetyl-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)- β -alaninmetyler i 30 volumdeler vannfri eter. Blandingen kokes med tilbakeløp i vannbad i to timer. Etter kjøling settes en mettet ammoniumkloridoppløsning til blandingen. Etersjiktet fraskilles. Det vandige sjikt ekstraheres med eter. Eterlagene slås sammen og vaskes med vann, tørkes over vannfri kaliumkarbonat og inndampes til tørrhet hvorved man får 25,0 deler gul olje av 4-[N-cyklopropylmetyl-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)-amino]-2-metyl-2-butanol.

Til 200 deler polyfosforsyre settes 21,0 deler N-cyklopropylmetyl-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)-amino)-2-metyl-2-butanol og blandingen røres ved en temperatur på 80 til 90°C i 50 minutter. Blandingen helles ut i 1200 volumdeler isvann hvorved overskudd av polyfosforsyre dekomponeres. Til blandingen settes under avkjøling en vandig oppløsning av natriumhydroksyd slik at blandingen nøytraliseres, fulgt av eterekstraksjon. Eterekstraktet vaskes med vann, tørkes over vannfri kaliumkarbonat og konsentreres til 14,0 deler gul olje av 3-cyklopropylmetyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som smelter ved 193 til 194°C. Produktet trekkes flere ganger gjennom silikagelkolonne og gir en gul olje. Dette produkt overføres til hydrokloridet med etanolisk saltsyre. Hydrokloridet omkrystalliseres fra en blanding av etylacetat og metanol og gir fargeløse krystaller av 3-cyklopropyl-metyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin-hydroklorid som smelter ved 193 til 194°C.

Elementæranalyse: $C_{19}H_{29}NO_2 \cdot HCl$

Beregnet: C: 67,14, H: 8,90, N: 4,12

Funnet : C: 67,34, H: 9,03, N: 4,12

Eksempel 18

(1) Man gjennomfører en lignende fremgangsmåte som i eksempel 17 med 16,8 deler N-metyl-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)-amino- β -alaninmetyler og en Grignard-reagens fremstilt fra 3,1 del metallisk magnesium og 18,6 deler metyljodid. Denne metode gir 13,0 deler 4-[N-metyl-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)-amino]-2-metyl-2-butanol som en gulaktig olje. Oljen renses ved silikagel-kolonnekromatografi

med en blanding av etylacetat og metanol (volumdeler 1:1) som eluat.

Elementæranalyse: $C_{16}H_{27}NO_3$

Beregnet: C: 68,29, H: 9,67, N: 4,98

Funnet : C: 68,51, H: 9,52, N: 5,09

(2) Man utfører en lignende fremgangsmåte som i eksempel 17 med 60 deler polyfosforsyre og 7,6 deler 4-[N-metyl-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)amino]-2-metyl-2-butanol og får 5,8 deler 3,6,6-trimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som en gulaktig olje. Produktet overføres på lignende måte som i eksempel 17 til hydrokloridet som smelter ved 215 til 216°C.

Elementæranalyse: $C_{16}H_{25}NO_2 \cdot HCl$

Beregnet: C: 64,09, H: 8,74, N: 4,67

Funnet : C: 63,82, H: 9,04, N: 4,49

Eksempel 19

(1) Man benytter lignende fremgangsmåte som i eksempel 17 på en blanding av Grignard-reagens fremstilt fra 10,6 deler metallisk magnesium, 500 volumdeler vannfri eter og 62,5 deler metyljodid og en oppløsning av 71,5 deler N-benzyl-N-(3,4-dimetoksyfenyl)-β-alanin-metylester oppløst i 100 volumdeler vannfri eter. Man får 60,2 deler 4-[N-benzyl-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)amino]-2-metyl-2-butanol som en gul olje. Denne olje brukes til den følgende ringslutningsreaksjon uten videre rensing.

(2) Ved å bruke samme fremgangsmåte som i eksempel 17 med 400 deler polyfosforsyre og 46,7 deler 4-[N-benzyl-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)amino]-2-metyl-2-butanol som gir 30,0 deler 3-benzyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som en gulaktig olje. Denne olje overføres til hydrokloridet som har form av fargeløse krystaller på samme måte som i eksempel 17. Krystallene omkrystalliseres fra en blanding av etylacetat og metanol til krystaller som smelter ved 209 til 210°C.

Elementæranalyse: $C_{22}H_{29}NO_2 \cdot HCl$

Beregnet: C: 70,38, H: 8,20, N: 3,66

Funnet : C: 70,29, H: 8,04, N: 3,73

Eksempel 20

Ifølge samme fremgangsmåte som i eksempel 17 benyttes metylmagnesiumjodid og N-tetrahydrofurfuryl-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)-β-alanin-metylester for fremstilling av 4-[N-tetrahydrofurfuryl-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)-amino]-2-metyl-2-butanol.

Produktet behandles på samme måte som i eksempel 17 og gir 3-tetrahydrofurfuryl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som en gulakgit olje. Denne olje overføres til hydrokloridet som er fargeløse krystaller som smelter ved 221 til 222°C på samme måte som i eksempel 17.

Elementæranalyse: $C_{20}H_{21}NO_3 \cdot HCl$

Beregnet: C: 64,93, H: 8,72, N: 3,79

Funnet : C: 64,98, H: 8,58, N: 3,96

Eksempel 21

På lignende måte som i eksempel 17 gir metylmagnesiumjodid og N-metylkarbamoylmetyl-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)- β -alanin-metylester råproduktet 4-[N-metylkarbamoylmetyl-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)amino]-2-metyl-2-butanol som en gulaktig olje. Denne olje brukes uten videre rensing for ringslutningsreaksjonen som følge på samme måte som i eksempel 17, idet man anvender 10 ganger forbindelsens vekt av polyfosforsyre. Metoden gir 3-metylkarbamoyl-metyl-6,6-dimetyl- β -8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som fargeløse krystaller som smelter ved 92 til 93°C.

Elementæranalyse: $C_{18}H_{28}N_2O_3$

Beregnet: C: 67,47, H: 8,81, N: 8,74

Funnet : C: 67,44, H: 8,84, N: 8,59

Eksempel 22

Man gjennomfører en lignende fremgangsmåte som i eksempel 17 med metylmagnesiumjodid og N-dimetylamino-etyl-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)- β -alanin-metylester og får 4-[N-dimetylaminoetyl-N-(3,4-dimetoksyfenetyl)-amino]-2-metyl-2-butanol som råprodukt. Råproduktet føres videre til ringslutningsreaksjonen uten rensing på samme måte som i eksempel 17, idet man anvender 10 ganger produktets vekt av polyfosforsyre, og får 3-dimetylamino-etyl-6,6-dimetyl-8,9-dimetoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som en gulaktig olje. Denne olje overføres til hydrokloridet på samme måte som i eksempel 17. Hydrokloridet omkrystalliseres fra en blanding av metylacetat og metanol og man får fargeløse krystaller som dekomponerer ved 245 til 246°C.

Eksempel 23

Ut fra lignende fremgangsmåte som i eksempel 17 får man med metylmagnesiumjodid og N-benzyl-N-(3-metoksy-4-hydroksyfenetyl)-

129253

β -alanin-metylester produktet 4-[N-benzyl-N-(3-dimetoksy-4-hydroksyfenetyl)amino]-2-metyl-2-butanol som råprodukt. Dette produktet ringsluttet deretter etter samme metode som i eksempel 17, idet man bruker 10 ganger produktets vekt av polyfosforsyre, og får 3-benzyl-6,6-dimetyl-8-hydroksy-9-metoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin som en olje. Denne olje overføres til hydrokloridet som er fargeløse krystaller som smelter ved 217 til 219°C på lignende måte som i eksempel 17.

Elementæranalyse: $C_{21}H_{27}NO_2 \cdot HCl \cdot C_2H_5OH$

Beregnet: C: 67,71, H: 8,40, N: 3,43

Funnet : C: 67,81, H: 8,20, N: 3,50.

Eksempel 24

Til polyfosforsyre som er fremstilt ved å oppvarme en blanding av 75 deler fosforpentoksyd og 75 deler fosforsyre ved 120°C i 1 time settes dråpevis under røring og oppvarming ved 80°C 18 deler 4-[N-benzyl-N-(m-metoksyfenetyl)amin]-2-metyl-butanol (2), og blandingen holdes på 80°C i 50 minutter. Deretter helles reaksjonsblandingen ut i 500 volumdeler isvann som ekstraheres med 200 volumdeler eter. Det vandige sjiktet innstilles alkalisk ved tilsetning av 50%-ig vandig kaliumhydroksyd-oppløsning og ekstraheres 3 ganger med 600 volumdeler eter. Eterekstraktet tørkes over kaliumkarbonat og konsentreres. Konsentratet fylles i en silikagelkolonne som elueres med en blanding av benzen og etylacetat. Eluatet inndampes til tørrhet. Konsentratet oppløses i 30 volumdeler 10%-ig alkoholisk salttsyre og oppløsningen inndampes til tørrhet. Konsentratet omkrystalliseres fra en blanding av etanol og etylacetat og gir 9,2 deler 3-benzyl-6,6-dimetyl-9-metoksy-1,2,3,4,5,6-heksahydro-3-benzazocin-hydroklorid som fargeløse krystaller som smelter ved 202 til 204°C

Elementæranalyse: $C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$

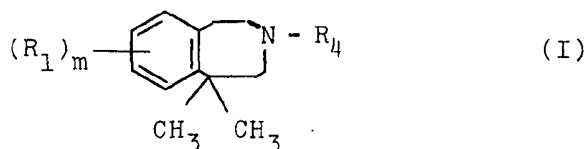
Beregnet: C: 72,92, H: 8,16, N: 4,05

Funnet : C: 72,90, H: 8,18, N: 4,14

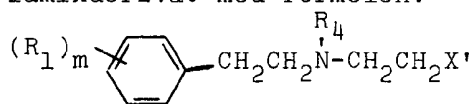
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive benzazocinderivater med den generelle formel:

129253



hvor R_1 er metoksy eller hydroksy, m er 1 eller 2, og R_4 er mettet eller umettet alkyl eller cykloalkylalkyl med høyst 5 karbonatomer, aralkyl med høyst 8 karbonatomer, alkylamino-karbonylalkyl eller mono- eller di-alkylaminoalkyl, hvor alkylgruppen har høyst 2 karbonatomer, tetrahydrofurfuryl eller et hydrogenatom, samt farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at man omsetter et fenylalkylaminderivat med formelen:



hvor R_1 , R_4 og m har den ovenfor angitte betydning, og X' er radikalet $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, eller er en funksjonell gruppe avledet fra en

karboksylgruppe, med en Grignard-reagens med formelen CH_3MgX , hvor X er halogen, for dannelselse av det tilsvarende fenylalkyl-aminoalkoholderivat, hvorefter dette derivat underkastes en ringslutningsreaksjon, og eventuelt omdanner det således oppnådde benzazocinderivat ved hjelp av en eller flere av følgende i og for seg kjente bireaksjoner til en annen ønsket forbindelse av formel (I):

når $(R_1)_m$ -gruppen(e) er metoksy, omdanner denne til hydroksy;

når $(R_1)_m$ -gruppen(e) er hydroksy, omdanner denne til metoksy;

når R_4 er hydrogen, innfører en annen ønsket R_4 -substituent;

når forbindelsen har en R_4 -substituent, fjernes denne hvis den ønskede forbindelse er N-usubstituert,

hvorefter det således erholdte benzazocinderivat, om ønskes, omdannes til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.

(56) Anførte publikasjoner:

Norsk patent nr. 107640