



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

266 583

(11)

(13) B2

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 109/12
C 07 C 109/16//
A 61 K 31/15

(21) PV 2779-86.B
(22) Přihlášeno 16 04 86

(40) Zveřejněno 11 04 89
(45) Vydáno 15 10 90

(72) Autor vynálezu

HOSZTAFI SÁNDOR dr., MONOSTORPÁLYI, MAKLEIT SÁNDOR dr.,
SZILÁGYI LÁSZLÓ dr., DEBRECEN, ZSUPÁN KÁLMÁN dr.,
TISZAVASVÁRI (HU)

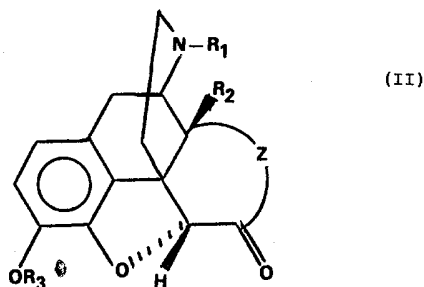
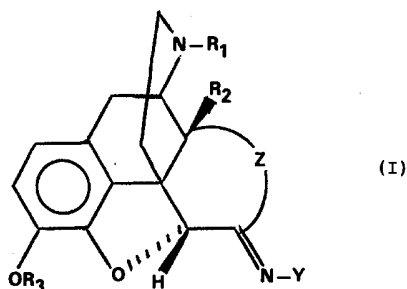
(73) Majitel patentu

ALKALOIDA VEGYÉSZETI GYÁR, TISZAVASVÁRI (HU)

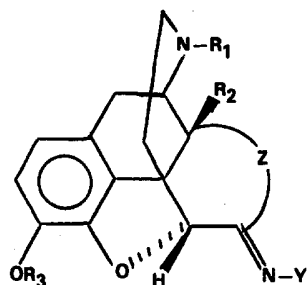
(54)

Způsob výroby derivátů hydrazonu s morfinovou strukturou

(57) Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, stereoizomerů a farmaceuticky přijatelných solí, kde znamená Z -CH₂-CH₂- nebo -CH=CH-, R₁ methyl nebo -CH₂CH=CH₂ nebo -CH₂-C≡, R₂ vodík nebo hydroxyl, R₃ vodík nebo methyl, Y NH₂, -NH-CONH₂, -NH-CSNH₂, -NHC₆H₅, -NH-C₆H₃(NO₂)₂ a čárkovaná čára znamená vazbu nebo vodík, spočívá v tom, že se keton vzorce II nechá reagovat se sloučeninou vzorce III v molárním poměru 1:1,5. Reakce se provádí při teplotě 20 až 100 °C, ve vodném nebo alkoholickém roztoku. Stereoizomery se oddělí krystalizací a/nebo chromatografií. Sloučenina takto získaná se popřípadě převede na farmaceuticky přijatelnou sůl nebo se ze soli takto získané uvolní báze. Nové sloučeniny lze používat v terapii jako analgetika nebo prostředky antagonistické morfinu.



Tento vynález se týká nových hydrazonových derivátů s kostrou morfinanu obecného vzorce I



(I)

a jejich farmaceuticky přijatelných solí, nového způsobu jejich výroby, farmaceutických prostředků, které je obsahují jako účinnou látku a jejich použití v terapii jako analgetik nebo prostředků antagonistických morfinu.

Reakce 14-hydroxydihydromorfinonu, naloxonu a naltrexonu, s hydrazinem poprvé popsal roku 1980 G. W. Pasternak a E. F. Hahn v J. Med. Chem. 23, 674 (1980). Když kondenzační produkty takto vzniklé, hydrazony, se podrobí farmakologickým testům, ukáže se, že původní aktivita výchozích molekul (analgetický účinek nebo účinek antagonistický morfinu) se zachová, avšak trvání účinku sloučenin významně vzroste.

V průběhu dalších zkoušek bylo potvrzeno, že účinek hydrazonových derivátů se může přičíst vzniku ketazinů [E. F. Hahn, M. Carroll-Buatti, G. Pasternak: J. Neuroscience 2 (5), 572 (1982); E. F. Hahn, G. Pasternak: Life Sci. 31, 1 385 (1982); S. Saletta, G. S. F. Ling, L. Wolfen, G. W. Pasternak: Life Sci. 31, 1 389 (1982)]. Autentické ketaziny se selektivně váží k opiátovým receptorům in vitro dvacetkrát až čtyřicetkrát lépe, než odpovídající hydrazonové analogy.

Provede-li se ¹³C-NMR analýza hydrazonů, zjistí se, že jsou tvořeny směsí syn- a anti-isomerů, kde stericky méně stlačený anti-isomer je převládající složkou [V. M. Kolb, J. R. Gober: Life Sci. 33, Suppl. I, 419 (1982); V. M. Kolb; D. H. Hua: J. Org. Chem. 49, 3 824 (1984)]. Podle autorů citovaných výše pouze anti-isomerový produkt vzniká při reakci oxymorfonu, naloxonu a naltrexonu s N,N-dimethylhydrazinem.

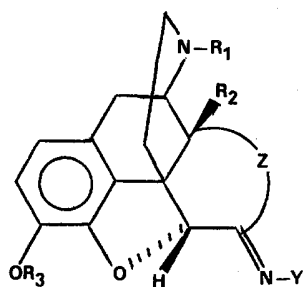
Maďarští výzkumníci připravili naloxon-fenylhydrazin [M. Szűcs, G. Tóth, S. Benyhe: MTA Biol. Oszt. Közl. 25, 655 (1982)], zatímco čínští autoři popsali hydrazony a N,N-dimethylhydrazony 14-hydroxymorfinonu a 14-hydroxykodeinonu [M. Liu, C. Chi, Y. Gvo, C. Zhu: Yaoxue Xuebao 18, 475 (1983); Chem. Abstr. 100 (15), 121 411b (1984)].

Z farmakologického hlediska jsou velmi zajímavé hydrazonové deriváty, a proto pokusy autorů tohoto vynálezu rozšířily dále soubor ketonů s kostrou morfinu (dihydrokodeinon, dihydromorfinon, dihydrotebainon, kodeinon, 14-hydroxykodeinon, 14-hydroxydihydrokodeinon).

V dosavadním stavu techniky byly popsány hydrazonové deriváty řady ketonů, které mají kostru morfinu. Tyto sloučeniny byly připraveny hlavně pro analytické účely, jako semikarbazony, fenylhydrazony a 2,4-dinitrofenylhydrazony mohou dobře krystalovat.

Přípava hydrazonu 14-hydroxykodeinonu a 14-hydroxydihydrokodeinonu byla zveřejněna již v roce 1924 [E. Speyer, K. Sarre: Ber. 57, 1 422 (1924)].

Nové sloučeniny podle vynálezu představují obecný vzorec I



(I)

kde

Z představuje skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-$,

R₁ znamená methylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ nebo $-\text{CH}_2-\triangleleft$,

R₂ znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu,

R₃ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

Y znamená skupinu vzorce HN_2 , $-\text{NH}-\text{CONH}_2$, $-\text{NH}-\text{CSNH}_2$, $-\text{NHC}_6\text{H}_5$, $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$, a

čárkovaná čára představuje vazbu nebo atom vodíku, s podmínkou, že

když Z představuje skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R₂ znamená atom vodíku a R₃ představuje methylovou skupinu, potom Y musí mít jiný význam než skupinu vzorce $-\text{NH}-\text{CONH}_2$, nebo $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$,

když Z představuje skupinu vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-$, R₂ znamená atom vodíku a R₃ představuje methylovou skupinu, potom Y musí mít jiný význam než skupinu vzorce $-\text{NH}-\text{CONH}_2$ nebo $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$,

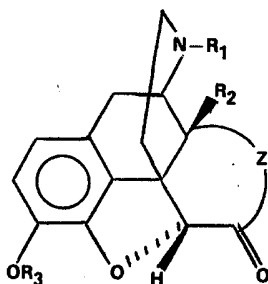
když Z představuje skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-$, R₂ znamená hydroxyskupinu a R₃ představuje methylovou skupinu, potom Y musí mít jiný význam než skupinu vzorce $-\text{NHC}_6\text{H}_5$ a

když Z představuje skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, R₂ znamená atom vodíku, R₃ představuje methylovou skupinu a čárkovaná čára značí vazbu, potom Y musí mít jiný význam, než je skupina vzorce $-\text{NH}-\text{CONH}_2$.

Tento vynález také zahrnuje stereoisomery a farmaceuticky přijatelné soli sloučenin uvedených výše.

Výhodné farmaceuticky přijatelné soli jsou odvozené od anorganických nebo organických kyselin a například jde o soli tvořené s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou nebo kyselinou vinnou, kyselinou fumarovou, kyselinou jablečnou, kyselinou octovou a kyselinou mravenčí.

Způsob výroby derivátů hydrazonu s morfinovou strukturou obecného vzorce I, jejich stereoizomerů a farmaceuticky přijatelných solí, kde Z, R₁, R₂, R₃ a Y mají shora uvedený význam, spočívá v tom, že se keton se strukturou morfinu obecného vzorce II



(II)

kde Z , R_1 , R_2 a R_3 mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



(III)

kde Y má shora uvedený význam,

v molárním poměru 1:1,5. Reakce se provádí při teplotě 20 až 100 °C ve vodném nebo alkoholickém roztoku. Reakce se provádí v methanolu nebo ethanolu, jestliže Y znamená skupinu -NH_2 , ve vodě nebo směsi ethanolu a vody nebo methanolu a vody, jestliže Y znamená skupinu vzorce -NHCONH_2 nebo -NHCSNH_2 . Jestliže Y znamená skupinu vzorce $\text{-NH-C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$, reakce se provádí ve zředěné kyselině chlorovodíkové nebo kyselině octové.

Stereoizomery se oddělí krystalizací a/nebo chromatografií. Sloučenina takto získaná se popřípadě převede na farmaceuticky přijatelnou sůl nebo se ze soli takto získané uvolní báze.

Vynález je založen na zjištění, že hydrazonové deriváty obecného vzorce I, které jsou směsí tereoizomerů (syn a anti) jako surové produkty, se mohou vyrábět ve stereochemicky jednotné formě krystalizací a/nebo chromatografickým čištěním. Tento vynález je vhodný pro hospodárnou výrobu analgetik, léků usnadňujících vykašlávání nebo morfinových derivátů antagonistických morfinu v průmyslovém měřítku, které jsou z farmakologického a farmaceutického hlediska důležité ve stereochemicky jednotné formě.

Hydrazonové deriváty vyrobené způsobem podle vynálezu, jejichž chemická struktura byla ověřena moderními analytickými metodami (IČ, PMR, hmotnostní spektrum), mají ve srovnání s údaji uvedenými v literatuře významně odlišné fyzikální charakteristiky. Bylo shledáno, že v případě, kdy se při reakci použije jako rozpouštědla alkoholu (ethanolu nebo methanolu) nebo dimethylformamidu, také se tvoří určitý podíl (10 až 20 % hmotnostních) ketazinu. Struktura ketazinů byla také ověřena, vedle pomocných experimentů rovněž jejich přípravou z hydrazonu a ketonu.

Z výchozích ketonů jsou ze stavu techniky známe kodeinon [L. Konrr a H. Hörlein: Ber 40, 2 032 (1907)], dihydrotebainon [J. M. Guland a R. Robinson: J. Chem. Soc. 1 923, 998] a dihydrokodeinon-semikarbazon [A. Stein: Pharmazie 10, 180 (1955)].

Semikarbazon dihydromorfinonu, 14-hydroxydihydromorfinonu, 14-hydroxykodeinonu, 14-hydroxydihydrokodeinonu, naloxonu, methyletheru naloxonu byly také vyrobeny, vedle sloučenin uvedených výše.

U všech surových produktů bylo dokázáno, že sestávají ze dvou složek, avšak čisté sloučeniny by se mohly izolovat krystalizací a/nebo chromatografickými metodami. Podle výsledků PMR analýzy surové produkty tvořily směsi syn- a anti-isomerů.

Jestliže se vyrábějí thiosemikarbazony, jako směs stereoisomerů se získají thiosemikarbazony dihydrokodeinonu, dihydromorfinonu a 14-hydroxydihydromorfinonu, avšak ty se nemohou dělit. Thiosemikarbazony 14-hydroxykodeinonu a 14-hydroxydihydrokodeinonu byly získány ve stereochemicky jednotné formě.

Vedle fenyldihydrazonu dihydrokodeinonu [A. Stein: Pharmazie 10, 180 (1955)], 14-hydroxykodeinonu a 14-hydroxydihydrokodeinonu [L. J. Sargent, L. H. Schwartzman a L. F. Small: J. Org. Chem. 23, 1 247 (1958)], které byly již dříve známy, byly také vyrobeny dihydromorfinonfenyldihydrazon a 14-hydroxydihydromorfinonfenyldihydrazon. Oddělení syn- a anti-isomerů těchto naposledy jmenovaných sloučenin nebylo vyřešeno. Fenyldihydrazonové deriváty známy z dosavadního stavu techniky jsou stereochemicky jednotné sloučeniny.

2,4-dinitrofenyldihydrazon 14-hydroxykodeinonu a 14-hydroxydihydrokodeinonu jsou homogenní,

podle zkoušky chromatografií na tenké vrstvě, zatímco na základě PMR spektra jsou stereochemicky jednotné. Když se dihydromorfinon a 14-hydroxydihydromorfinon použijí jako výchozí látky, pokaždé by se měla získat směs syn- a anti-isomerů, třebaže se reakční podmínky změnily a tyto isomery by se nedaly oddělit.

Dihydratebainon-2,4-dinitrofenylhydrazon je jednotný na základě chromatografické analýzy na tenké vrstvě, avšak na základě PMR spektra se nedá stanovit, zdali jde o syn- nebo anti-isomer.

Za účelem PMR spektrální analýzy byly podle dosavadního stavu techniky také vyrobeny 2,4-dinitrofenylhydrazon kodeinonu [S. P. Findlay a L. F. Small: J. Am. Chem. Soc. 72, 3 247 (1950)] a dihydrokodeinonu [A. Stein: Pharmazie 10, 180 (1955)].

Účinek sloučenin podle vynálezu se zkoušel takto:

Účinek sloučenin o koncentraci 10^{-7} a 10^{-5} mol se zkoušel na vazbě tritiovaného naloxonu v preparátech mozkových blan krysy. Výsledky ukazují jak jsou sloučeniny schopné soutěžit o specifické polohy vázání značeného naloxonu. V tabulce I jsou shrnuty změřené zbytkové tritiované specifické vazby naloxonu.

Jestliže je inhibice vysoká, to je hodnota specifické vazby značeného naloxonu je nízká, sloučeniny se váží k opiátovým receptorům s vysokou afinitou. Sloučeniny, které zmenšují specifickou vazbu pouze v malém rozsahu (rovněž v koncentraci 10^{-5} mol), se nemohou pokládat za signifikantně vázané k opiátovým receptorům.

Porovnávací údaj tritiované naloxonové vazby (koncentrace: 1 nanomol) se pokládá za 100 % (bez excipientů).

T a b u l k a I

Sloučeniny	Koncentrace	
	10^{-7} mol	10^{-5} mol
Oxykodeinonhydrazon	92 ± 25	13 ± 7
Dihydrokodeinonsemikarbazon	43 ± 4	9 ± 7
Dihydromorfinonsemikarbazon	69 ± 13	4 ± 6
Dihydrokodeinonfenylhydrazon	75 ± 9	5 ± 1
Dihydromorfinonfenylhydrazon	4 ± 5	10 ± 14
Dihydromorfinondinitrofenylhydrazon	17 ± 2	$0,5 \pm 0,7$
Oxymorfondinitrofenylhydrazon	33 ± 1	$1 \pm 0,3$
Dihydromorfinonthiosemikarbazon	16 ± 5	19 ± 4
Oxymorfontiosemikarbazon	37 ± 9	0

Preparát blány se připravuje podle návodu v článku autorů G. W. Pasternaka, H. A. Wilsona a S. H. Syndera: Molecular Pharmacol. 11, 340 až 351 (1975).

Specifická radioaktivita značeného naloxonu činí $268,9 \cdot 10^{-10}$ /mmol.s [G. Töth, M. Kramer, F. Sirokmán, A. Borsodi a A. Rónai: J. Label. Comp. Radiopharm. 19, 1 021 (1976)].

Analgetický účinek sloučenin podle vynálezu je shrnut v tabulce II.

T a b u l k a II

Analgetický účinek sloučenin podle vynálezu

T a b u l k a II pokračování

Sloučenina	Test na horké desce	Test švihání ocasem
	ED ₅₀ mg/kg sc.	ED ₅₀ mg/kg sc.
Dihydromorfinonsemikarbazon	0,085	0,13
Oxykodonsemikarbazon	0,58	0,45
Dihydroceinonsemikarbazon	0,38	0,35
Dihydrokodeinonthiosesemikarbazon	1,7	0,6
Oxykodonfenylhydrazon	0,8	1,2
Dihydrokodeinonfenylhydrazon	2,4	2,3
Oxymorfondinitrofenylhydrazon	0,37	0,27
Dihydromorfinondinitrofenylhydrazon	0,27	0,18
Oxymorfonsemikarbazon	0,9	0,9
Morfin	3,6	5,0

Sloučeniny, ve kterých je methylová skupina vázána na dusík, jsou účinné analgetické prostředky a také mají kataleptogenní účinek a dále popřípadě účinek barbituratů.

Sloučeniny, ve kterých je allylová nebo cyklopropylmethylová skupina vázána na dusík, mají účinek antagonistických morfinu.

Vynález je ilustrován následujícími příklady, které neomezují rozsah vynálezu.

Pro chromatografické analýzy na tenké vrstvě se používají silikagelové desky Merck 5 554 silica gel 60 F₂₅₄. Jako elučních činidel se používá těchto směsí:

- A: chloroform/aceton/diethylamin = 5:4:1
 B: chloroform/methanol/koncentrovaný hydroxid amonný = 90:10:5
 C: chloroform/methanol = 9:1,
 D: benzen/methanol = 8:2.

Detekce skvrn se provádí v ultrafialovém záření a Draggendorffovým činidlem.

PMR spektra se stanovují na zařízení Bruker W200SY, přičemž chemický posun se udává v ppm.

Pokud se charakterizují sterické isomery, trans (E) a cis (Z) isomery jsou uvedeny vzhledem k 5beta protonu.

Hmotnostní spektra jsou stanovována zařízením VG-7035 (GC-MS-DS). Relativní intenzity jsou uváděny za hmotnostními čísly v závorkách.

P ř í k l a d 1

Způsob výroby 14-OH-dihydrokodeinonhydrazonu 5 ml 100 % hydrazinhydrátu se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu a k získanému roztoku se za míchání po malých dávkách přidají 2,0 g 14-OH-dihydrokodeinonu. Roztok se udržuje na vodní lázni 2 hodiny a po ochlazení se vylíje na 100 ml ledové vody. Vysrážená krystalická látka se odfiltruje, promyje studenou vodou a získá se 1,5 g surového produktu. Čisté frakce získané po chromatografii na silikagelu (eluent: směs chloroformu a ethanolu v poměru 9:1 [dále eluent B]) se rekrystalují z methanolu. Teplota tání: 192 až 194 °C.

PMR (CDCl₃): 6,6; 6,7dd (H-1,2; 2H), 5,33s (NH₂; 2H deuterovatelný), 4,93s (H-5beta; 1H), 3,8s (OCH₃; 3H), 2,35s (N-CH₃; 3H), hmotnostní spektrum (C₁₈H₂₃N₃O₃; 329, 38):329(92), 313(10).

P ř í k l a d 2

Způsob výroby 14-OH-dihydrokodeinonazinu 0,6 g 14-OH-dihydrokodeinonhydrazonu a 0,7 g 14-OH-dihydrokodeinonu se rozpustí ve 30 ml suchého benzenu a vaří se pod zpětným chladičem 4 hodiny. Podle chromatografické zkoušky na tenké vrstvě (za použití eluentu B) se hydrazon přeměnil na produkt. Nová skvrna se může pozorovat vedle skvrny ketonu použitého v přebytku. Po odpaření benzenu se odparek dvakrát rekrystaluje z ethanolu. Získá se 0,25 g azinu o teplotě tání 199 až 202 °C.

PMR (CDCl₃): 6,65d (H-1,2; 2H), 4,95s (H-5; 1H), 3,75s (OCH₃; 3H), 2,35s (N-Me; 3H), hmotnostní spektrum (C₃₆H₄₂N₄O₆; 626,73):626(8), 611(7), 313(43).

P ř í k l a d 3

Způsob výroby dihydrokodeinonhydrazonu

4 ml vysušeného hydrazinu se rozpustí ve 20 ml vysušeného methanolu a za míchání se po malých podílech přidá 1,0 g dihydrokodeinonu. Po dvouhodinovém míchání se methanol odpaří za sníženého tlaku, k odparku se přidá 50 ml tetraboritanu sodného a roztok se třikrát extrahuje vždy 25 ml chloroformu. Chloroformové fáze se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného a suší síranem hořečnatým. Dostane se 1,0 g olejovitého hydrazonu, který obsahuje velmi malé množství azinu, stanoveno chromatografií na tenké vrstvě (za použití eluentu B).

Čistý hydrazon se získá preparativní chromatografií na tenké vrstvě, avšak tato látka je také směsí stereoisomerů.

PMR (CDCl₃): 6,7dd (H-1,2; 2H), 6,3s (NH₂; 1H trans), 5,25s (H-5beta a NH₂; 2H cis), 4,9s (H-5beta; 1H; trans), 3,8d (OCH₃), 2,35s (N-CH₃; 3H), poměr cis/trans je 67/33, hmotnostní spektrum (C₁₈H₂₃N₃O₂ - 313,38):313(40), 298(11).

P ř í k l a d 4

Způsob výroby dihydromorfinonhydrazonu

0,90 g dihydromorfinonhydrazonu se vyrobí z 1,0 g dihydromorfinonu podle příkladu 3. Tento produkt je bezbarvý olej, který obsahuje asi 15 až 20 % ketazinu, podle stanovení PMR a chromatografií na tenké vrstvě. Rovněž tato látka vyčištěná chromatografií na tenké vrstvě ne-krystaluje a podle PMR spektra je směsí stereoisomerů.

PMR (CDCl₃): 6,6-6,7m (H-1,2; cis + trans), 5,3s (NH₂ + OH), 5,23s (H-5beta; 1H cis), 4,85s (H-5beta; 1H trans), 2,4s (N-Me; 3H), poměr cis/trans je 30:70.

P ř í k l a d 5

Způsob výroby 14-OH-kodeinonhydrazonu

Metodou popsanou v příkladu 1 se získá 1,8 g 14-OH-kodeinonhydrazonu za použití 2,0 g 14-OH-kodeinonu jako výchozí látky. Při zkoušení konečného produktu chromatografií na tenké vrstvě se pozorují dvě skvrny. Čistá hlavní složka se může získat preparativní metodou chromatografie na tenké vrstvě. Teplota tání titulní sloučeniny je 212 až 215 °C, po rekrystalizaci z ethanolu.

PMR (CDCl₃): 6,7dd (H-1,2; 2H), 6,3m (H-7,8; 2H), 5,65dd (NH₂; 2H deuterovatelný) 5,38s (H-5beta; 1H), 3,75s (OCH₃; 3H), 2,4s (N-Me; 3H), hmotnostní spektrum (C₁₈H₂₁N₃O₃ - 327,37):327(52), 309(17), 281(41).

P ř í k l a d 6

Způsob výroby dihydrokodeinonsemikarbazonu

V 50 ml vody se rozpustí 1,25 g hydrochloridu semikarbazidu a potom se přidají 3,0 g dihydrokodeinonu (báze). Směs se zahřívá na vodní lázni 30 minut, potom se zalkalizuje koncentrovaným roztokem uhličitanu sodného (pH asi 9 až 10), po ochlazení na teplotu +5 °C. Vysrážené krystaly se odfiltrují a promyjí studenou vodou. Získají se 3,0 g surového produktu. Podle stanovení chromatografií na tenké vrstvě (eluování směsí A a B) tento surový produkt sestává ze dvou složek a to syn- a anti-isomeru titulního produktu. Po rekrystalizaci z propanolu nebo vodného ethanolu se může získat chromatograficky homogenní produkt o teplotě tání 244 až 247 °C:

PMR (CDCl₃): 9,65s (NH; 1H), 7,8s (NH₂; 2H), 6,7dd (H-1,2; 2H), 4,92s (H-5beta; 1H), 3,85s (OCH₃; 3H), 2,4s (N-CH₃; 3H). 5-beta-H posuny v surovém produktu obsahující syn- a anti-isomer v procentuálním poměru 50:50 jsou: 5,2(cis) a 4,92(trans).ppm.

Hmotnostní spektrum (C₁₉H₂₄N₄O₃ - 356,41): 356(51), 339(38), 297(100), 284(37).

P ř í k l a d 7

Způsob výroby 14-OH-dihydrokodeinonsemikarbazonu

Metoda z příkladu 6 se opakuje s tím rozdílem, že se jako výchozího materiálu použije 3,0 g 14-OH-dihydrokodeinonu. Získá se 3,2 g surového materiálu, který je směsí syn- a anti-isomeru podle zkoušky chromatografií na tenké vrstvě. Po rekrystalizaci ze směsí chloroformu a ethanolu se může dostat čistý semikarbazon o teplotě tání 236 až 238 °C.

PMR (DMSO-d₆): 9,25s (NH; 1H), 6,8dd (H-1,2; 2H), 6,4s (NH₂; 2H), 4,81s (H-5beta; 1H), 3,75s (OCH₃; 3H), 2,3s (N-Me; 3H). 5-beta-H posuny v surovém produktu obsahujícím isomery v hmotnostním poměru 1:1 je: 4,85 (trans) a 5,17 (cis) ppm (CDCl₃). Hmotnostní spektrum (C₁₉H₂₄N₄O₄ - 372,41): 372(25), 355(58), 313(70).

P ř í k l a d 8

Způsob výroby 14-OH-kodeinonsemikarbazonu

Postupuje se metodou z předcházejícího příkladu s tím rozdílem, že se jako výchozího materiálu použije 3,0 g 14-OH-kodeinonu. Vytvoří se 2,8 g surového krystalického produktu, který tvoří směs syn- a anti-isomerů, podle zkoušky chromatografií na tenké vrstvě. Po rekrystalizaci z methanolu se může dosáhnout jednotného produktu.

Teplota tání: 260 až 263 °C (rozklad).

PMR (CDCl₃): 8,72s (NH; 1H), 6,7dd (H-1,2; 2H), 6,3d (H-8; 1H), 5,85d (H-7; 1H), 5,19s (H-6beta; 1H; trans), 5,0s (NH₂; 2H), 3,8s (OCH₃; 3H), 2,4s (N-CH₃; 3H), hmotnostní spektrum (C₁₉H₂₂N₄O₄ - 370,40): 370(35), 353(22), 313(29).

P ř í k l a d 9

Způsob výroby kodeinonsemikarbazonu

1,2 g hydrochloridu semikarbazidu se rozpustí v 50 ml vody a roztok se zahřívá na vodní lázni jednu hodinu a potom se přidají 3,0 g kodeinonu. Po ochlazení roztoku na teplotu +5 °C se roztok zalkalizuje koncentrovaným roztokem uhličitanu sodného (pH asi 9 až 10) a oddělený olej se třikrát extrahuje vždy 30 ml chloroformu. Chloroformová fáze se promyje

roztokem chloridu sodného, suší síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se krystaluje z ethanolu a malého množství chloroformu. Teplota tání kodeinonsemikarbazonu (1,3 g) je stejná, jako se uváděla v předcházejících publikacích [L. Knorr, H. Hörlein: Ber. 40, 2 032 (1407)], avšak produkt vytváří dvě skvrny na chromatografické desce. Podle PMR spektra je produkt směsí syn- a anti-isomer.

PMR (CDCl_3): 8,75s (NH; 1H), 6,7m (H-1,2; 2H), 6,2dd (H-8; 1H), 5,85dd (H-7; 1H), 5,2s (H-5beta; 1H; trans), 3,8s; 3,81s (OCH_3 ; 3H), 2,4s (N-Me; 3H), hmotnostní spektrum ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ - 354,40):354(100), 337(23).

P ř í k l a d 10

Způsob výroby 14-OH-dihydromorfinonsemikarbazonu

Postupuje se podle příkladu 6, avšak s tím rozdílem, že se reakce provádí 2 hodiny. Ze 3,0 g 14-OH-dihydromorfinonu se dostane 2,5 g semikarbazonu, který se ukazuje jako homogenní podle chromatografické zkoušky na tenké vrstvě. Po rekrystalizaci z ethanolu má produkt teplotu tání 217 až 220 °C.

PMR (CDCl_3): 8,35s (NH; 1H), 6,6dd (H-1,2; 2H), 6,0s (HN_2 ; 2H), 4,93s (H-5beta; 1H; trans), 2,3s (N-Me; 3H), hmotnostní spektrum ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ - 358,39):358(5), 327(49).

P ř í k l a d 11

Způsob výroby dihydromorfinonsemikarbazonu

Postupuje se jako v příkladu 10, avšak jako výchozího materiálu se použije 2,85 g dihydromorfinonu. Získá se 3,2 g dihydromorfinonsemikarbazonu, který vytváří více skvrn, podle zkoušky chromatografií na tenké vrstvě (eluent: eluční systémy A a B). Minoritní nečistá složka by se měla odstranit rekrystalizací z methanolu, aby se dostal homogenní produkt. Jeho teplota tání je 195 až 198 °C.

PMR ($\text{DMSO}-d_6$): 6,6dd (H-1,2; 2H); 6,4s (NH_2 ; 2H), 4,9s (H-5beta; 1H), 2,3s (N-Me; 3H). 5-beta protonové posuny v surovém produktu obsahujícím trans- a cis-isomer v hmotnostním poměru 71:29 jsou: 4,9 (trans) a 5,34 (cis) ppm. Hmotnostní spektrum ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3$ - 342,39):342(58), 325(85), 283(86).

P ř í k l a d 12

Způsob výroby naloxon-semikarbazonu

Postupuje se podle příkladu 10 s tím rozdílem, že se použije 0,65 g naloxonu a 0,25 g hydrochloridu semikarbazidu jako výchozích látek. Vznikne 0,5 g naloxon-semikarbazonu, který je homogenní, podle zkoušky chromatografií na tenké vrstvě. Teplota tání: 239 až 242 °C (rozklad).

PMR $\text{DMSO}-d_6$: 9,15s (NH; 1H), 6,45dd (H-1,2; 2H), 5,8m (allylový proton; 1H), 5,0-5,2m (allylový proton; 2H), 4,75s (H-5beta; 1H), hmotnostní spektrum ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ - 384,42):384(6), 298(12).

P ř í k l a d 13

Způsob výroby semikarbazonu methyletheru naloxonu v 15 ml vody se rozpustí 0,25 g hydrochloridu semikarbazinu a přidá 0,68 g methyletheru naloxonu. Potom se roztok zahřívá na parní lázni 2 hodiny. Po ochlazení se roztok zalkalizuje přidávkem koncentrovaného roztoku uhličitanu sodného (pH asi 9), krystalická látka se odfiltruje a promyje vodou.

Získá se 0,6 g surového produktu, který podle zkoušky chromatografií na tenké vrstvě tvoří dvě skvrny. Tyto dvě skvrny jsou syn- a anti-isomer.

PMR (DMSO- d_6): skupina OCH_3 má dva signály (3,75 ppm). Posuny 5beta protonů jsou: 4,70 (trans) a 4,82 (cis) ppm. Hmotnostní poměr isomerů je 21:79. Hmotnostní spektrum ($C_{21}H_{26}N_4O_4$ - 398,45).

P ř í k l a d 14

Způsob výroby dihydrotebainonsemikarbazonu

Způsob z příkladu 6 se opakuje s tím rozdílem, že se jako výchozího materiálu použije 3,0 g dihydrotebainonu. Získá se 2,7 g surového dihydrotebainonsemikarbazonu, který je homogenní podle zkoušky chromatografií na tenké vrstvě. Po rekrystalizaci z ethanolu má produkt teplotu tání 226 až 227 °C.

PMR ($CDCl_3$): 8,48s (NH; 1H), 6,65dd (H-1,2; 2H), 6,15s (NH₂; 2H), 3,8s (OCH_3 ; 3H), 2,4s (N-Me; 3H), hmotnostní spektrum ($C_{19}H_{26}N_4O_3$ - 358,43):358(42), 341(23), 299(100).

P ř í k l a d 15

Způsob výroby dihydrokodeinonthiosemikarbazonu

3,0 g dihydrokodeinonu se suspendují v 15 ml vody a potom se rozpustí za pomoci 10 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové. K roztoku se přidá 1,0 g thiosemikarbazidu a vše se zahřívá na vodní lázni dvě hodiny. Horký roztok se filtruje a rychle se vysráží 4,0 g soli dihydrokodeinonthiosemikarbazonu s kyselinou chlorovodíkovou. Tato sůl se rekrystaluje z vody. Teplota tání: za teploty 210 °C produkt žlutne, rozkládá se za teploty 250 až 255 °C. Hydrochlorid se rozpustí ve vodě (1,0 g v 100 ml vody) a báze se uvolní přidávkou koncentrovaného roztoku uhličitanu sodného (pH asi 9). Tento produkt se filtruje a promyje vodou. Podle PMR spektra je produkt směsí sterických isomerů.

PMR (DMSO- d_6): 10,32s (NH; 2H cis a trans), 8,32s (NH₂; 2H cis a trans), 7,75s (NH₂; 1H cis), 7,45s (NH₂; 1H trans), 6,6-6,75m (H-1,2), 5,45s (H-5beta; 1Hc); 4,87s (H-5beta; 1Ht), poměr isomerů je 63:37 = trans:cis.

Hmotnostní spektrum ($C_{19}H_{24}N_4O_2S$ - 372(29), 355(17), 297(20), 242(48).

P ř í k l a d 16

Způsob výroby 14-OH-dihydrokodeinonthiosemikarbazonu

3,1 g 14-OH-dihydrokodeinonu se zpracuje metodou z příkladu 15. V trans-formě vznikne 4,2 g 14-OH-dihydrokodeinonthiosemikarbazonu jako hydrochloridu.

Hydrochlorid dobře krystaluje z vody, jeho teplota tání (kapilára) je 230 až 235 °C (rozklad).

Teplota tání báze je 150 až 154 °C (rozklad).

PMR ($CDCl_3$): 8,63s (NH; 1H), 7,48s (NH₂; 1H), 6,65dd (H-1,2; 2H), 6,4s (NH₂; 1H), 4,92s (H-5beta; 1H), 3,8s (OCH_3 ; 3H), 2,35s (N-Me; 3H). Čistý trans-isomer.

Hmotnostní spektrum ($C_{19}H_{24}N_4O_3S$ - 388,47):388(72), 371(100), 313(42).

P ř í k l a d 17

Způsob výroby 14-OH-kodeinonthiosemikarbazonu

Podle metody popsané v příkladu 15 se vyrobí z 3,1 g 14-OH-kodeinonu 3,7 g hydrochloridu 14-OH-kodeinonthiosemikarbazonu. Po rekrystalizaci z vody má produkt teplotu tání 290 až 295 °C (rozklad).

Teplota tání báze je 233 až 234 °C (rozklad).

PMR (DMSO- d_6): 10,15s (NH; 1H), 8,48s; 7,95s (NH₂; 2H), 6,6dd (H-1,2; 2H), 6,25d (H-7; 1H), 6,00s (H-8; 1H), 5,87 (H-5beta; 1H), 3,7s (OCH₃; 3H), 2,35s (N-CH₃; 3H), hmotnostní spektrum (C₁₉H₂₂N₄O₃S - 386,46):386(100), 369(50), 311(43).

P ř í k l a d 18

Způsob výroby dihydromorfinonthiosemikarbazonu

Metodou popsanou v příkladu 15 se z 2,8 g dihydromorfinonu vyrobí 2,5 g hydrochloridu dihydromorfinonthiosemikarbazonu. Ačkoliv konečný produkt dobře krystalizuje z vody, nemá definovanou teplotu tání.

Po několika rekrystalizacích hydrochloridu se vyrobí báze. Na základě zkoušky chromatografii na tenké vrstvě (eluent: směs rozpouštědel A nebo B) se stanoví, že báze obsahuje dvě složky.

PMR (DMSO- d_6): 10,41s (NH; 1H cis), 10,32s (NH; 1H trans), 9,10s (C₃-OH), 8,25s (NH₂; 2H cis a trans), 7,67s (NH₂; 1H cis), 7,52s (NH₂; 1H trans) 6,55s (H-1,2; 2H), 5,45s (H-5beta; 1H cis), 4,85s (H-5beta; 1H trans), 2,3s (N-Me; 3H), poměr isomerů je 69:31 = trans:cis. Hmotnostní spektrum (C₁₈H₂₂N₄O₂S - 358,45).

P ř í k l a d 19

Způsob výroby 14-OH dihydromorfinthiosemikarbazonu

2,8 g hydrochloridu 14-OH-dihydromorfinonthiosemikarbazonu se vyrobí metodou z příkladu 15 z 3,0 g 14-OH-dihydromorfinu. Hydrochlorid nemá definovanou teplotu tání ani po několika rekrystalizacích z vody. Podle chromatografické analýzy na tenké vrstvě bázi tvoří dvě složky. Báze dobře krystaluje z ethanolu nebo methanolu, ale podle chromatografické zkoušky na tenké vrstvě není homogenní.

PMR (DMSO- d_6): 10,18s (NH; 2H cis + trans), 8,32s (NH₂; 2H; cis + trans), 7,65s (NH₂; 1H cis), 7,55s (NH₂; 1H trans), 5,33s (H-5beta; 1H cis), 4,76s (H-5beta; 1H trans), 2,3s (N-Me; 3H), poměr isomerů cis/trans = 21/79, hmotnostní spektrum (C₁₈H₂₂N₄O₃S - 374,45).

P ř í k l a d 20

Způsob výroby dihydrokodeinonfenylhydrazonu

1,5 g dihydrokodeinonu se rozpustí ve 30 ml vysušeného ethanolu, poté se přidá 1,5 ml čerstvě destilovaného fenylhydrazinu a 1,0 ml ledové kyseliny octové. Roztok se vaří na vodní lázni 30 minut, potom se ochladí a zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu amonného. Produkt rychle krystaluje.

PMR (CDCl₃): 7,3-6,8m (C₆H₅; 5H), 6,7dd (H 1,2 ; 2H), 5,13s (H-5beta; 1H), 3,8s (OCH₃; 3H), 2,35s (N-Me; 3H), čistý trans-isomer, hmotnostní spektrum (C₂₄H₂₇N₃O₂ - 389,48):389(90), 252(8), 212(15).

P ř í k l a d 21

Způsob výroby 14-OH-dihydrokodeinonfenylhydrazonu

Za použití 1,55 g 14-OH-dihydrokodeinonu jako výchozího materiálu se vyrobí 1,7 g 14-OH-dihydrokodeinonfenylhydrazonu a to za použití postupu, který byl využit při výrobě dihydrokodeinonfenylhydrazonu. Po rekrystalizaci z ethanolu má produkt teplotu tání 174 až 176 °C.

PMR (CDCl₃): 9,5s (NH; 1H), 7,3-7,0m (C₆H₅; 5H), 6,7dd (H-1,2; 2H), 5,37s (H-5beta; 1H), 4,9s (OH; 1H), 3,75s (OCH₃; 3H), 2,4s (N-Me; 3H), čistý cis-isomer, hmotnostní spektrum (C₂₄H₂₇N₃O₃ - 405,48):405(100), 386(7), 228(17).

P ř í k l a d 22

Způsob výroby 14-OH-kodeinonfenylhydrazonu

Za použití 1,55 g 14-OH-kodeinonu jako výchozího materiálu se vyrobí 1,4 g 14-OH-kodeinonfenylhydrazonu, přičemž se postupuje metodou z příkladu 20. Produkt dobře krystaluje z ethanolu. Jeho teplota tání je 192 až 194 °C. Produkt je citlivý na světlo, jehož účinkem žloutne.

PMR (CDCl₃): 8,75s (NH; 1H), 7,3-6,9m (C₆H₅; 5H), 6,7dd (H-1,2; 2H), 6,45d (H-8; 1H), 5,7d (H-7; 1H), 5,42s (H-5beta; 1H cis), 3,75s (OCH₃; 1H), 2,4s (N-Me; 3H), hmotnostní spektrum (C₂₄H₂₅N₃O₃ - 403,46):403(8), 385(77), 370(13).

P ř í k l a d 23

Způsob výroby dihydromorfinonfenylhydrazonu

1,4 g dihydromorfinonu a 1,3 ml čerstvě destilovaného fenylhydrazonu se rozpustí ve 30 ml vysušeného ethanolu a potom se vaří pod zpětným chladičem 30 minut. Ethanol se oddestiluje a zbylý červený olej se trituruje etherem. Takto získaná krystalická látka se odfiltruje a promyje etherem a malým množstvím studeného ethanolu. Získá se 1,0 g dihydromorfinonfenylhydrazonu, který tvoří dvě složky podle zkoušky chromatografií na tenké vrstvě (eluent: směs eluentů A nebo B). Podle PMR analýzy dvě složky jsou syn- a anti-isomery (trans/cis = 28:72).

PMR (DMSO-d₆): 9,67s (NH; 1H cis), 8,82s (NH; 1H trans), 7,3-7,0m (C₆H₅; 5H), 6,6-6,7m (H-1,2), 5,4s (H-5beta; 1H; cis), 5,12s (H-5beta; 1H; trans), 2,4s (N-Me; 3H), hmotnostní spektrum (C₂₃H₂₅N₃O₂ - 375,45):375(100), 283(19), 212(20).

P ř í k l a d 24

Způsob výroby 14-OH-dihydromorfinonfenylhydrazonu

1,2 g 14-OH-dihydromorfinonfenylhydrazonu se vyrobí metodou z příkladu 23, přičemž se vychází z 1,5 g 14-OH-dihydromorfinonu. Produkt sestává ze dvou složek, u kterých bylo stanoveno, že jsou syn- a anti-isomery.

PMR (CDCl₃): 9,3s (NH; 1H), 7,2-7,0m (C₆H₅), 6,7-6,5m (H-1,2; 2H), 5,3s (H-5beta; 1H; cis), 5,05s (H-5beta; 1H; trans), 2,3s (N-Me; 3H), hmotnostní spektrum (C₂₃H₂₅N₃O₃ - 391,45):391(100).

P ř í k l a d 25

Způsob výroby dihydrokodeinon-2,4-dinitrofenylhydrazonu

1,0 g 2,4-dinitrofenylhydrazinu se rozpustí ve 40 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a potom se (za horka) přidá 200 ml vody a 1,5 g dihydrokodeinonu. Směs se méně povaří 5 minut a potom se nechá vychladnout. Žlutý hydrochlorid dihydrokodeinon-2,4-dinitrofenylhydrazonu rychle krystaluje. Po filtraci a promytí studenou vodou se stanoví hmotnost produktu 2,3 g. Báze může vysrážet ze zředěného vodného roztoku hydrochloridu pomocí koncentrovaného roztoku uhličitanu sodného (pH asi 9). Teplota tání báze je 207 až 208 °C, po krystalizaci z ethanolu nebo n-propanolu.

PMR (CDCl₃): 12,85s (NH; 1H), 9,1d (Ar-H; 1H), 8,25dd (Ar-H; 1H), 7,9d (Ar-H; 1H), 6,7dd (H-1,2; 2H), 5,32s (H-5beta; 1H cis), 3,75s (OCH₃; 3H), 2,4s (N-Me; 3H), hmotnostní spektrum (C₂₄H₂₅N₅O₆ - 479,48): 479(100, 462 (M-17; 20).

P ř í k l a d 26

Způsob výroby 14-OH-dihydrokodeinon-2,4-dinitrofenylhydrazonu

Metodou z předcházejícího příkladu se vyrobí 2,1 g hydrochloridu 14-OH-dihydrokodeinon-2,4-dinitrofenylhydrazonu, přičemž se vychází z 1,55 g 14-OH-dihydrokodeinonu. Báze se může krystalovat ze směsi chloroformu a ethanolu. Její teplota tání je 232 až 233 °C.

PMR (CDCl₃): 12,8s (NH; 1H), 9,15d (Ar-H; 1H), 8,33dd (Ar-H; 1H), 7,9d (Ar-H; 1H), 6,75dd (H-1,2; 2H), 5,33s (H-5beta; 1H cis), 3,8s (OCH₃; 3H), 2,4s (N-Me; 3H), hmotnostní spektrum (C₂₄H₂₅N₅O₇ - 49,548): 495(40), 478(M-17; 16).

P ř í k l a d 27

Způsob výroby 14-OH-kodeinon-2,4-dinitrofenylhydrazonu

Postupuje se metodou z příkladu 25 s tím rozdílem, že se jako výchozí látky použije 1,55 g 14-OH-kodeinonu. Získá se 2,2 g hydrochloridu 14-OH-kodeinon-2,4-dinitrofenylhydrazonu. Báze uvolněná ze soli se krystaluje z ethylacetátu. Její teplota tání je 157 až 160 °C.

PMR (CDCl₃): 12,15s (NH; 1H), 9,2 d (Ar-H; 1H), 8,44dd (Ar-H; 1H), 7,95d (Ar-H; 1H), 6,7dd (H-1,2; 2H), 6,5d (H-8; 1H), 6,1d (H-7; 1H), 5,43s (H-5beta; 1H cis), 3,8s (OCH₃; 3H), 2,4s (N-Me; 3H), hmotnostní spektrum (C₂₄H₂₃N₅O₇ - 493,46: 493(27), 476(M-17; 10).

P ř í k l a d 28

Způsob výroby kodeinon-2,4-dihydrofenylhydrazonu

1,2 g kodeinonu a 0,9 g 2,4-dinitrofenylhydrazinu se míchá ve 20 ml 96% kyseliny octové na vodní lázni 30 minut. Směs se ochladí (na teplotu 0 až 5 °C) a zalkalizuje koncentrovaným roztokem hydroxidu amonného (pH 9). Vysrážený olej se třikrát extrahuje vždy 25 ml chloroformu. Chloroformový roztok se promyje roztokem chloridu sodného a suší síranem hořečnatým. Po odpaření rozpouštědla se žlutý krystalický odparek (o hmotnosti 1,3 g) krystaluje ze směsi ethanolu a chloroformu. Hmotnost činí 0,75 g a teplotu tání 259 až 261 °C.

PMR (CDCl₃): 12,18s (NH; 1H), 9,2d (Ar-H; 1H), 8,4dd (Ar-H; 1H), 7,95d (Ar-H; 1H), 6,7dd (H-1,2; 2H), 6,35dd (H-; 1H), 6,05dd (H-; 1H), 5,43s (H-5beta; 1H cis), 3,8s (OCH₃; 3H), 2,3s (N-Me; 3H), hmotnostní spektrum (C₂₄H₂₃N₅O₆ - 477,46): 477(100), 460(M-17; 8).

P ř í k l a d 29

Způsob výroby dihydromorfinon-2,4-dinitrofenylhydrazonu

Podle metody z příkladu 25 se vyrobí z 1,4 g dihydromorfinonu 2,08 g hydrochloridu dihydromorfinon-2,4-dinitrofenylhydrazonu. Báze uvolněná ze soli sestává ze dvou složek a to směsí syn- a anti-isomeru, podle chromatografické analýzy na tenké vrstvě (eluent: systém eluentů A a B). Oba isomery se nemohou oddělit ani krystalizací (ethanol nebo methanol) ani chromatograficky (sloupcovou chromatografií nebo preparativní chromatografií na tenké vrstvě). Rekrytalizace hydrochloridu z vody také neposkytuje požadovaný výsledek.

PMR (CDCl_3): 13,17s (NH; 1H; cis), 11,10s (NH, 1H, trans), 9,15dd (Ar-H; 1H), 8,25dd (Ar-H; 1H), 6,7m (H-1,2, 2H), 5,35s (H-5beta; 1H cis), 5,07s (H-5beta; 1H trans), 2,4s (N-Me; 3H), poměr cis-trans = 27:73, hmotnostní spektrum ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_6$ - 465,35):465(63), 448(M-17; 12), 431(M-34; 34).

P ř í k l a d 30

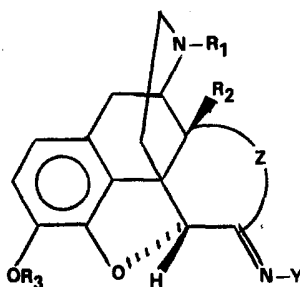
Způsob výroby 14-OH-dihydromorfinon-2,4-dinitrofenylhydrazonu

1,5 g hydrochloridu 14-OH-dihydromorfinon-2,4-dinitrofenylhydrazonu se vyrobí metodou z příkladu 25 za použití 1,5 g 14-OH-dihydromorfinonu. Vysrážená báze sestává ze dvou složek, podle chromatografické analýzy na tenké vrstvě. Oba isomery (syn a anti) se nemohou oddělit ani krystalizací ani preparativní chromatografií na tenké vrstvě.

PMR (CDCl_3): 13,1s (NH; 1H trans), 11,15s (NH; 1H cis), 9,2m (Ar-H), 8,3m (Ar-H), 8,1d a 7,9d (Ar-H), 6,7m (H-1,2), 5,38s (H-5beta; trans), 5,10s (H-5beta; cis), PMR (C_6D_6) 12,95s (NH; trans), 10,60s (NH; cis), 8,8d; 8,6d (Ar-H), 7,8m (Ar-H), 7,65d; 7,4d (Ar-H), 6,8m (H-1,2), 5,03s (H-5beta; cis), 4,73 (H-5beta, trans), poměr isomerů trans/cis = 60/40, hmotnostní spektrum ($\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7$ - 481,45):481(62), 464(M-17; 18), 447(M-34; 32).

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů hydrazonu s morfinovou strukturou obecného vzorce I



(I)

jejich stereoisomerů a farmaceuticky přijatelných solí, kde

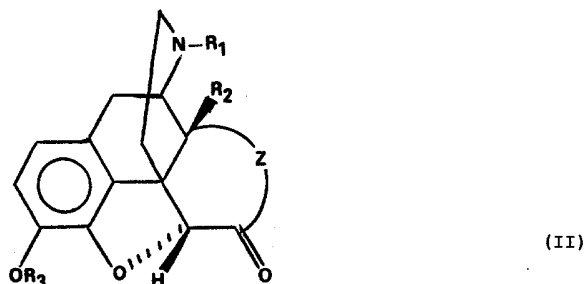
Z představuje skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}=\text{CH}-$,

R_1 znamená methylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ nebo $-\text{CH}_2-\triangleleft$,

R_2 znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu,

R_3 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

Y znamená skupinu vzorce HN_2 , $-\text{NH}-\text{CONH}_2$, $-\text{NH}-\text{CSNH}_2$, $-\text{NHC}_6\text{H}_5$, $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$ a čárkovaná čára představuje vazbu nebo atom vodíku, vyznačující se tím, že se keton se strukturou morfinu obecného vzorce II



kde Z , R_1 , R_2 a R_3 mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde Y má shora uvedený význam,

v molárním poměru 1:1,5, při teplotě 20 až 100 °C, ve vodném nebo alkoholickém roztoku, přičemž se reakce provádí v methanolu nebo ethanolu, jestliže Y znamená skupinu $-\text{NH}_2$, ve vodě nebo směsi ethanolu a vody nebo methanolu a vody, jestliže Y znamená skupinu vzorce $-\text{NHCONH}_2$ nebo $-\text{NHCSNH}_2$, ve zředěné kyselině chlorovodíkové nebo kyselině octové, jestliže Y znamená skupinu vzorce $-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$, a stereoisomery se oddělí kystalizací a/nebo chromatografií a popřípadě se sloučenina takto získaná převede na farmaceuticky přijatelnou sůl nebo se ze soli takto získané uvolní báze.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se surový produkt obecného vzorce I, který je směsí sterických isomerů, čistí krystalizací a/nebo chromatografií.