

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

94446

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 09.06.73 (P. 182670)

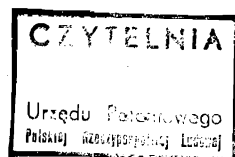
Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 43/32

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D 221/28



Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Bristol Myers Company,  
Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

## Sposób wytwarzania nowych pochodnych 14-hydroksymorfinanu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 14-hydroksymorfinanu o wzorze 4, w którym  $R^2$  oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, służących jako produkt wyjściowy do syntezy pochodnych morfinanu o działaniu przeciwbólowym i/lub antagonistycznym w stosunku do narkotyków.

Znany (-) 14-hydroksy-3-metoksy-N-metylomorfinan i jego pochodne opisali Y.K. Sawa i H. Tada w Tetrahedron 24, 6185. Związek ten wytwarza się z alkaloidu opium, 14-hydroksydehydrotebainonu.

W opisie patentowym St. Zjedn. Ameryki nr 3166559 opisane są związki o wzorach 1 i 2, w których R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, np. metylowy, etylowy lub propylowy,  $R^1$  oznacza atom wodoru, rodnik aryloksylowy, np. fenoksylowy lub naftyloksylowy, przy czym podstawnikiem może być niższy rodnik alkilowy, np. metylowy, etylowy, propylowy, niższy rodnik alkoksylowy, np. metoksyłowy, etoksyłowy, propoksyłowy, grupa nitrowa lub aminowa, X oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, a w związku o wzorze 2 znajduje się jedno lub dwa wiązania podwójne w pierścieniu C.

W brytyjskim opisie patentowym nr 1028407 opisano związki o wzorze 3, w którym R oznacza rodnik alkilowy posiadający do 5 atomów węgla, np. metylowy, etylowy, propylowy,  $R^1$  oznacza atom wodoru lub rodnik aryloksylowy, np. fenoksylowy lub naftyloksylowy,  $R''$  oznacza rodnik metylenowy, karboksylowy lub rodnik typu etylenodwuoksymetylenowego albo dwumetoksymetylenowego,  $X'$  oznacza atom wodoru lub grupę hydroksylową, a X oznacza rodnik alkilowy posiadający do 5 atomów węgla, np. metylowy, etylowy, propylowy, rodnik aryłowy, np. fenyłowy lub naftalenowy albo aryloalkilowy, w którym grupa alkilowa zawiera do 5 atomów węgla, np. benzylowy lub fenetyłowy. Związki te wykazują działanie farmakologiczne różnego rodzaju, np. przeciwbólowe, przeciwkaszłowe lub przeciwzapalne.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 14-hydroksymorfinanu o wzorze 4, w którym  $R^2$  ma wyżej podane znaczenie polega na tym, że związek o wzorze 5, w którym  $R^2$  ma wyżej podane znaczenie poddaje się

(A) bromowaniu ciekłym bromem w chloroformie, czterochloroku węgla, benzenie, toluenie, ksylenie lub chlorku metylenu, stosując 1 mol bromu na 1 mol związku o wzorze 5, przy czym reakcję prowadzi się podczas mieszania w temperaturze  $-15^{\circ}\text{C}$  do  $+15^{\circ}\text{C}$  i otrzymuje się związek o wzorze 6, w którym  $\text{R}^2$  ma wyżej podane znaczenie, a następnie (B) związek o wzorze 6 ogrzewa się z bezwodnym wodorowęglanem sodowym lub potasowym w dwumetyloformamidzie, benzenie, dwumetyloacetamidzie, toluenie, ksylenie, dioksanie lub czterowodorofuranie, stosując nie więcej niż 1 mol wodorowęglanu na 1 mol związku o wzorze 6.

Korzystniejsze jest stosowanie w etapie (A) bromu w ilości 1 mola na 1 mol związku o wzorze 5 i temperatury w zakresie  $-5^{\circ}\text{C}$  do  $+5^{\circ}\text{C}$ , zaś w etapie (B) ogrzewanie 1 mola związku o wzorze 6 z 1 molem wodorowęglanu sodowego lub potasowego w dwumetyloformamidzie, w temperaturze  $120-145^{\circ}\text{C}$ , podczas mieszania, w ciągu do 5 godzin.

Najkorzystniejsze jest stosowanie w etapie (A) bromu w ilości 1 mola na 1 mol związku o wzorze 5, w którym  $\text{R}^2$  oznacza rodnik metylowy i prowadzenie reakcji w temperaturze około  $0^{\circ}\text{C}$ , podczas energicznego mieszania, w ciągu do 10 minut, zaś w etapie (B) ogrzewanie związku o wzorze 6, w którym  $\text{R}^2$  oznacza rodnik metylowy, w suchym, oczyszczanym dwumetyloformamidzie z wodorowęglanem sodowym w ilości 1 mola na 1 mol związku o wzorze 6, w temperaturze  $130-135^{\circ}\text{C}$ , podczas energicznego mieszania, w ciągu 1–2 godzin.

**Przykład I.** Wytwarzanie bromowodorku 3-metoksy-9- $\alpha$ -bromo-13,14-(2-etylenoimino/-morfinau (wzór 8).

Do okrągłodennej kolby o pojemności 2 litry, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne zawierającej 1000 ml 0,1n roztworu bromu w chloroformie<sup>1</sup> ochłodzonych do temperatury  $0^{\circ}\text{C}$  dodaje się jednorazowo roztwór 25,7 g (0,1m) 4- $\alpha$ -(2-aminoetyleno)-1,2,3,4,4a,0-sześciowodoro-6-metoksyfenantrenu (związek o wzorze 7) w 100 ml chloroformu o czystości analitycznej. Całość miesza się w ciągu 5 minut, a następnie zatęża w wyparce obrotowej w temperaturze  $35-40^{\circ}\text{C}$  pod zmniejszonym ciśnieniem, aż do usunięcia około 90% chloroformu. Otrzymany stały produkt odsącza się i przemywa zimną ( $0-5^{\circ}\text{C}$ ) mieszaniną chloroformu i eteru (1:1), a następnie eterem etylowym odpowiadającym wymaganiom farmakopei St.Zjedn.Ameryki. Wstępnie odciąga się rozpuszczalniki za pomocą pompy próżniowej, a osad suszy się w temperaturze  $100^{\circ}\text{C}$  w ciągu jednej godziny. Otrzymuje się 29,75 g (72%) związku o wzorze 6, w postaci substancji stałej, o barwie białej i temperaturze topnienia  $205-206^{\circ}\text{C}$  (z rozkładem).

Próbka do analizy krystalizowana z lodowatego kwasu octowego ma temperaturę topnienia  $207-208,5^{\circ}\text{C}$  (z rozkładem). Widma w podczerwieni i widmo magnetycznego rezonansu jądrowego odpowiadają strukturze wytwarzanego związku. Analiza elementarna: obliczono dla wzoru  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BrNO}\cdot\text{HBr}$ : C – 48,94%; H – 5,56%; N – 3,36%; Br – 38,31%; znaleziono: C – 48,66%; H – 3,43%; N – 3,19%, Br – 38,29%.

Uwaga 1. Nie należy przekraczać podanego stężenia roztworu bromu w chloroformie,

Uwaga 2. Osad należy sączyć bezzwłocznie, gdyż w przeciwnym przypadku staje się lepki i trudny do oczyszczenia.

**Przykład II.** Wytwarzanie 3-metoksy-/8,14-morfinau (wzór 9).

W kolbie okrągłodennej o pojemności 5 litrów, zaopatrzonej w chłodnicę i mieszadło magnetyczne, umieszcza się 417,2 g (1 mol) związku o wzorze 8 i 84,0 g (1 mol) bezwodnego wodorowęglanu sodowego oraz 2000 ml czystego dwumetyloformamidu<sup>2</sup>. Kolbę umieszcza się w łaźni olejowej, ogrzanej wstępnie do temperatury  $130-135^{\circ}\text{C}$  i całość miesza energicznie w ciągu 1,5 godziny. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 8 litrami nasyconego roztworu soli, alkalizuje nasyconym roztworem węglanu sodowego i ekstrahuje czterokrotnie eterem etylowym. Ekstrakty eterowe przemywa się solanką, suszy bezwodnym siarczanem sodowym i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 255,2 g oleistego produktu o barwie brązowej<sup>1</sup>. Produkt ten rozpuszcza się w 1 litrze bezwodnego eteru i wlewa do roztworu 99 g (1,1 m) bezwodnego kwasu szczawowego w 3 litrach bezwodnego eteru. Otrzymany osad sączy się i krystalizuje z mieszaniny metanolu i eteru etylowego (1:4), otrzymując 153 g (55%) produktu o temperaturze topnienia  $180-184^{\circ}\text{C}$ .

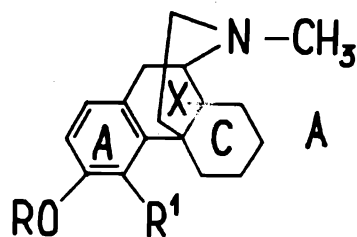
Następną porcję produktu otrzymuje się zatężając ługi macierzyste do sucha, rozpuszczając pozostałość w metanolu i odbarwiając go za pomocą węgla aktywnego. Po przesączeniu roztwór rozcieńcza się bezwodnym eterem etylowym i sączy wytrącony osad. Otrzymuje się dodatkowo 66,6 g produktu o temperaturze topnienia  $180-184^{\circ}\text{C}$ . Całkowita wydajność wynosi 220 g (61%).

Uwaga 1. Analiza widma magnetycznego rezonansu jądrowego oleistego produktu wykazuje 70% czystość, a tym samym 70% wydajności.

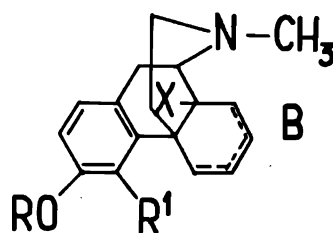
Uwaga 2. Dwumetyloformamid suszy się dodając 20% objętościowych benzenu i destylując pod ciśnieniem atmosferycznym.

## Zastrzeżenie patentowe

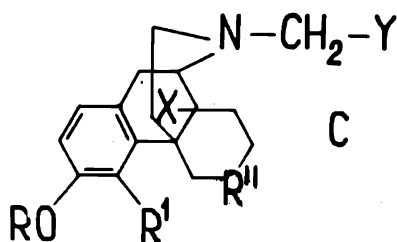
Sposób wytwarzania nowych pochodnych 14-hydroksymorfinanu o wzorze 4, w którym  $R^2$  oznacza rodnik alkilowy o 1–6 atomach węgla, z n a m i e n n y t y m , że (A) związek o wzorze 5, w którym  $R^2$  ma wyżej podane znaczenie poddaje się bromowaniu ciekłym bromem w chloroformie, czterochlorku węgla, benzenie, toluenie, ksylenie lub chlorku metylenu, stosując 1 mol bromu na 1 mol związku o wzorze 5 i prowadząc reakcję podczas mieszania w temperaturze  $-15^{\circ}\text{C}$  do  $+15^{\circ}\text{C}$ , przy czym otrzymuje się związek o wzorze 6, w którym  $R^2$  ma wyżej podane znaczenie, a następnie (B) otrzymany związek o wzorze 6 ogrzewa się z bezwodnym wodorowęglanem sodowym lub potasowym w dwumetyloformamidzie, benzenie, dwumetyloacetamidzie, toluenie, ksylenie, dioksanie lub czterowodorofuranie, stosując nie więcej niż 1 mol wodorowęglanu na 1 mol związku o wzorze 6.



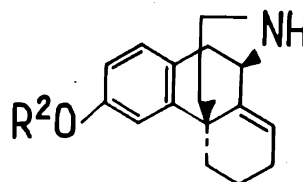
Wzór 1



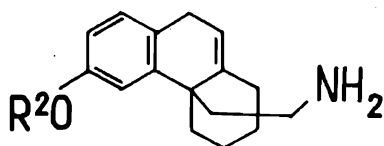
Wzór 2



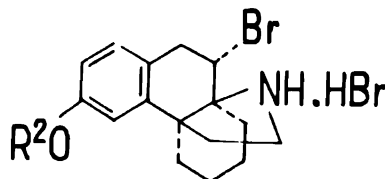
Wzór 3



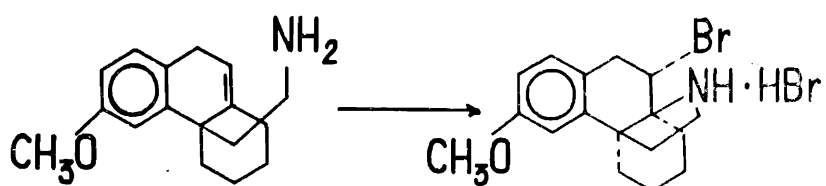
Wzór 4



Wzór 5

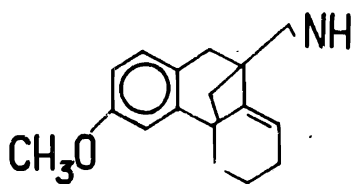


Wzór 6



Wzór 7

Wzór 8



Wzór 9

Schemat