

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

**PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE**

(10) FI 773636 A7

**(12) JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application **773636**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **30.11.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **30.11.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **07.06.1978**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

06.12.1976 US 748022 29.06.1977 US 811233

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • F. Hoffmann-La Roche & Co., Grenzachersstrasse 124-184, 4002 basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Mochacsi, Ernest, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

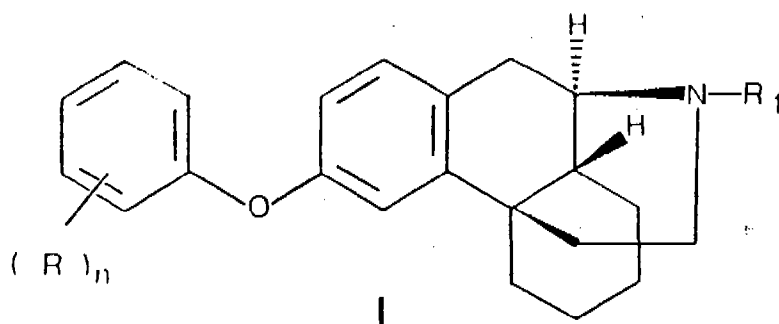
Uusia fenyylijohtannaisia

Nya fenylderivat

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel, Sveitsi.

Uusia fenyylijohdannaisia - Nya fenylderivat

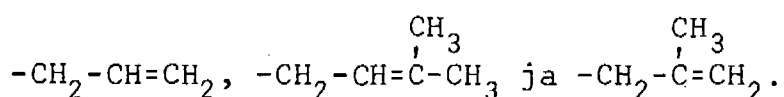
Esillä oleva keksintö käsittelee vasemmalle kääntäviä yleisen kaavan



mukaisia 3-fenoksi-N-substituoituja morfinaanijohdannaisia, jossa R tarkoittaa halogeeniatomia, nitro-, alempi alkyyli-, alempi alkoksi-, hydroksiryhmää tai vetyatomia; R_1 tarkoittaa vetyatomia, alempi alkyyli-, alempi alkenyyli-, ryhmää $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{R}_2$ tai $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p\text{R}_2$; R_2 tarkoittaa hetero-aromaattista tai aromaattista

ryhmää tai syklo-alempi alkyyliryhmää; p tarkoittaa kokonaislukua 0-3: ja n tarkoittaa kokonaislukua 1-5, sekä niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisia suoloja.

Tässä kuvauksessa käytetty ilmaisu "halogeeni" tarkoittaa neljää muotoa bromia, kloori, fluori ja jodi, jolloin edullisia ovat fluori ja bromi. Käsite "alempi alkyyli" käsittää sekä suora- ketjuiset että haaroittuneet tyydytetyt 1-7 hiiliatomia sisältävät hiilivetyryhmät, kuten metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, isobutyli- ja vastaavat ryhmät, jolloin metyyliryhmä on edullinen. Ilmaisu "alempi alkenyyli" kuvaa sekä suora- ketjuisia että haaroittuneita alifaattisia 2-7 C-atomia sisältäviä hiilivetyryhmiä, jotka sisältävät olefiinisen kaksoissidoksen, kuten vi-nyyli-, allyyli-, prop-2-en-1-yyli- ja vastaavat ryhmät. Edulliset ~~alemmat~~ alkenyyliryhmät ovat



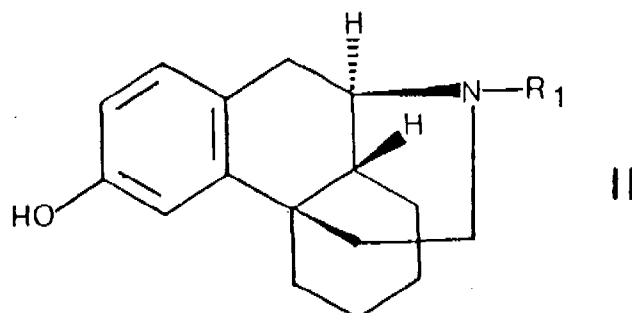
Ilmaisu "syklo-alempi alkyyli" kuvaa tyydytettyjä syklisiä alifaattisia hiilivetyryhmiä, joihin kuuluu 3-6 C-atomia sisältävä rengas. Edullisia syklo-alempi alkyyliryhmiä ovat: syklopropyyli-, syklobutyli- ja sykloheksyyli-ryhmät. Ilmaisu "alempi alkoksi" kuvaa alempia 1-7 C-atomia sisältäviä alkoksiryhmiä, kuten metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi- ja vastaavat ryhmät.

Ilmaisu "hetero-aromaattinen ryhmä" kuvaa 5 - tai 6-jäsenisen hiilivetyrenkaan muodostamaa ryhmää ja happi-, typpi- tai rikki-atomia heteroatomina. Edullisia heteroaromaattisia ryhmiä ovat tienyyli-, pyrolyyli-, furyyli-, pyridyyli-, pyranyyli- ja vastaavat ryhmät.

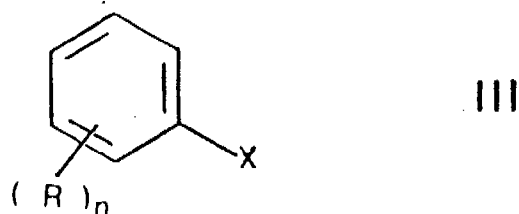
Ilmaisu "aromaattinen ryhmä" kuvaa aromaattista hiilivetyryhmää, kuten fenyyli- tai naftyyli-ryhmää, jolloin fenyyli on edullinen.

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan saada siten että

a) kaavan

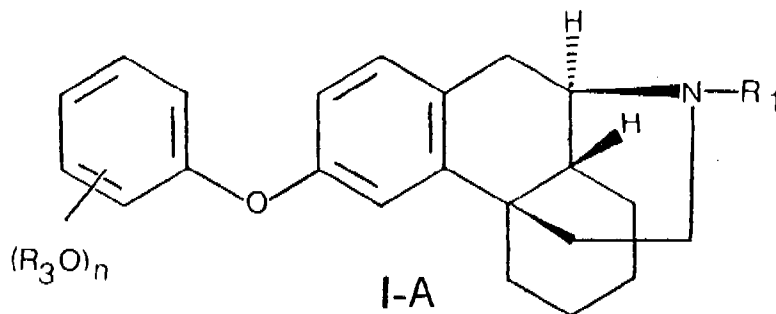


mukainen yhdiste, jossa R_1 :llä on yllä mainittu merkitys, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa jossa R:llä ja n:llä on yllä mainittu merkitys ja X tarkoittaa halogeeniatomia, tai

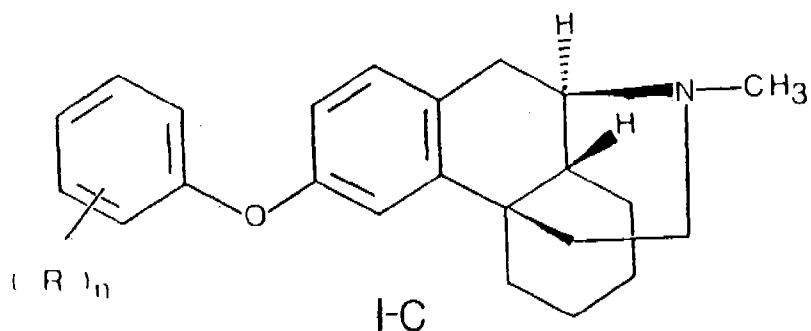
b) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R tarkoittaa hydroksiryhmää, lohkaistaan kaavan



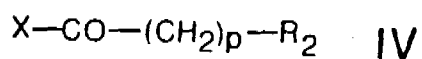
mukainen eetteri,

jossa n:llä ja R_1 :llä on yllä mainittu merkitys ja R_3 tarkoittaa alempaa alkyyliryhmää, tai

c) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa ryhmää $-CO-(CH_2)_n-R_2$, saatetaan kaavan



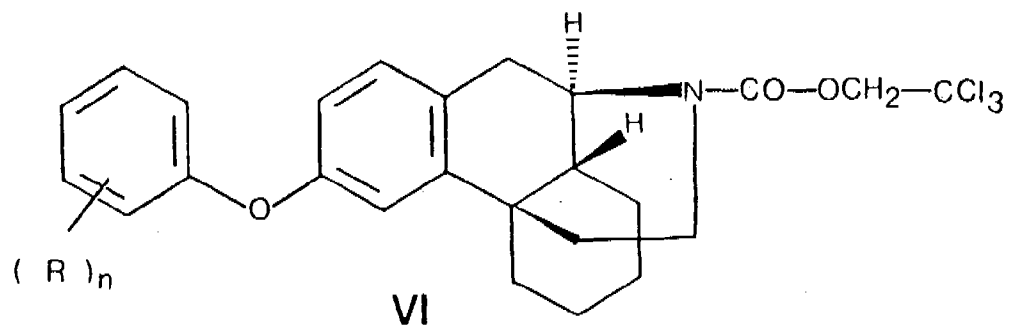
jossa n:llä ja R:llä on yllä mainittu merkitys, reagoimaan kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa

jossa R_2 :lla, p:llä ja X:llä on yllä mainittu merkitys, tai

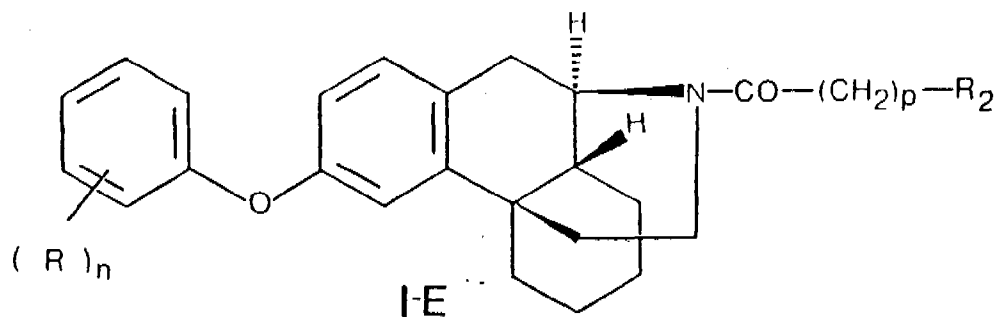
d) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa ryhmää $-CH_2(CH_2)_pR_2$, pelkistetään kaavan



mukainen yhdiste

jossa R:llä, R_2 :lla ja p:llä on yllä mainittu merkitys, tai

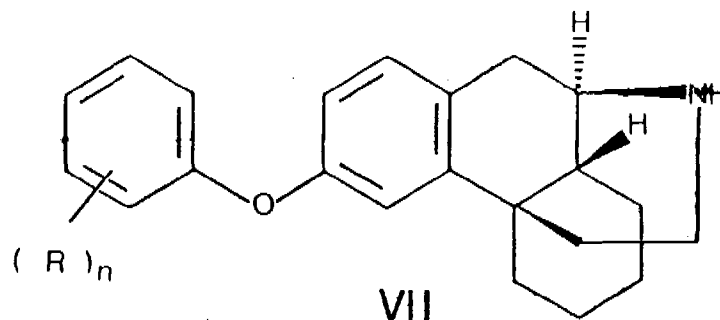
e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa vetyä, käsitellään kaavan



mukainen yhdiste

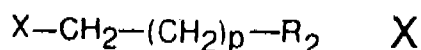
jossa R:llä, ja n:llä on yllä mainittu merkitys, sinkillä alemmassa alkaanikarboksyylilihapossa, tai

f) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa ryhmää $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{R}_2$, saatetaan kaavan



mukainen yhdiste

jossa R:llä ja n:llä on yllä mainittu merkitys, reagoimaan kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa

jossa X:llä, R_2 :lla ja p:llä on yllä mainittu merkitys, tai

g) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa vetyatomia, so. kaavan VII mukainen yhdiste, desalkyloidaan kaavan I-C mukainen yhdiste, tai

h) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa ryhmää $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{R}_2$, saatetaan kaavan VII mukainen yhdiste reagoimaan kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa, tai

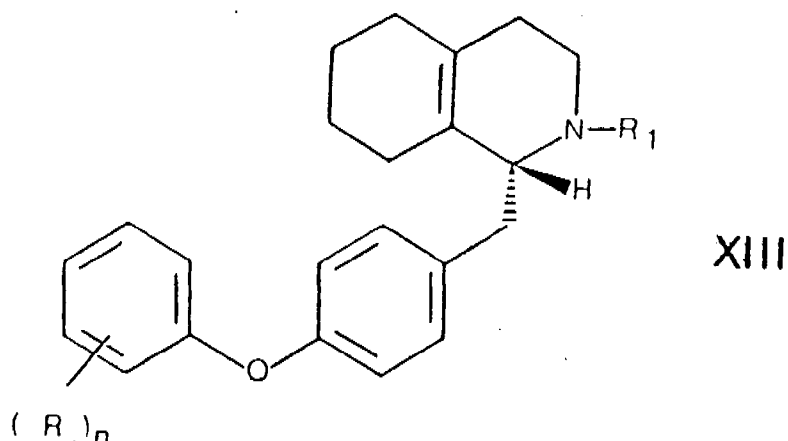
i) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa alempi alkyyliryhmää tai alempi alkenyyliiryhmää, saatetaan kaavan VII mukainen yhdiste reagoimaan kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa

jossa X:llä on yllä mainittu merkitys ja R_7 tarkoittaa alempi alkyyliryhmää tai alempi alkenyyliiryhmää, tai

k) kaavan



mukainen yhdiste

jossa R:llä, R_1 :llä ja n:llä on yllä mainittu merkitys, saatetaan reangasmuotoon ja haluttaessa

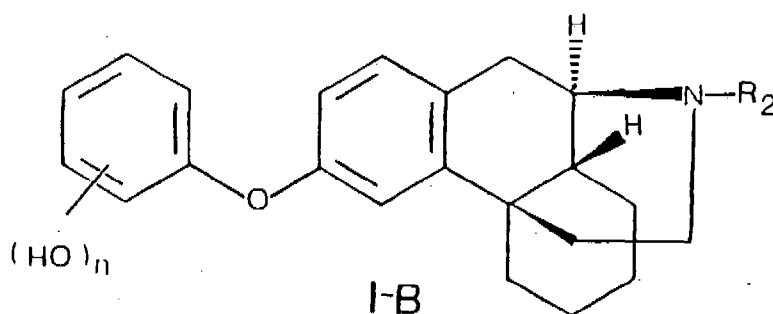
1) saatetaan kaavan I mukainen yhdiste farmaseuttisesti käyttökelpoiseksi happoadditiosuolaksi.

Menetelmävaihtoehdon a) mukaan valmistetaan kaavan I mukainen yhdiste kaavan II mukaisen yhdisteen reaktiossa kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa.

Kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa tapahtuu kuparikatalysaattorin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan orgaanisessa liuottimessa ja epäorgaanisen alkalimetalliemäksen läsnä ollessa. Periaatteessa voidaan käyttää jo-kaista sovinnaista orgaanista liuotinta, kuitenkin nitrobentseeni, kollidiini, ja tertiääriset amiinit ovat edulliset. Tertiäärisistä amiineista tulevat kysymykseen sykliset tertiääriset amiinit, kuten pyridiini ja tri-alempi alkyyliamiinit, kuten trimetyyliamiini, trietyyliamiini ja vastaavat. Kuten jo on mainittu, suoritetaan reaktio epäorgaanisen alkalimetalliemäksen läsnäollessa. Edullisia emäksiä ovat alkalimetallihydroksidit, kuten kalium- ja natriumhydroksidi, sekä alkalimetallikarbonaatit ja -bikarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumbikarbonaatti ja kadmiumbikarbonaatti. Edullinen epäorgaaninen emäs tälle menetelmälle on heikko emäs, kuten kaliumkarbonaatti. Tässä reaktiossa eivät lämpötila ja paine ole kriittiset. Reaktio voidaan suorittaa

huoneen lämpötilassa ja normaali-ilmanpaineessa. Toisaalta voidaan myös haluttaessa käyttää korotettuja lämpötiloja. Yleensä on edullista valita lämpötilat väliltä 100 - 250°C. Kuten mainittua, tapahtuu reaktio kuparikatalyysaattorin läsnäollessa, kuten kupari(II)kloridin, kupari(II)bromidin, kupari(II)sulfaatin, kupari(I)-jodidin tai kuparipronssin ja metallisen kuparin seoksen läsnäollessa, jolloin rakeinen kupari on edullista.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa R tarkoittaa hydroksiryhmää, voidaan saada edellä mainitun kaavan II mukaisen yhdisteen ja kaavan III mukaisen yhdisteen välisen reaktion mukaisesti vain huonoilla saannoilla. Sen vuoksi on edullista valmistaa nämä yhdisteet menetelmävaihtoehdon b) mukaisesti. Tällöin käytetään kaavan I mukaista yhdistettä, jossa R tarkoittaa alempi alkoksiryhmää, siis kaavan I-A mukaista yhdistettä, lähtöaineena. Tämän menetelmän mukaisesti saadaan kaavan



mukainen yhdiste.

Kaavan I-A mukainen yhdiste saatetaan eetterin lohkaisua käyttäen kaavan I-B mukaiseksi yhdisteeksi. Jokaista sovinnaista eetterin lohkaisumenetelmää voidaan tällöin käyttää. Edullisiin menetelmiin kuuluvat kaavan I-A mukaisen yhdisteen käsittely kaliumhydroksidilla tai kaavan I-A mukaisen yhdisteen käsittely pyridiinihydrokloridilla tai vesipitoisella bromivedyllä etikkahapossa.

Tässä eetterin lohkaisussa voidaan käyttää eetterin lohkaissuissa tavanomaisia olosuhteita. On varottava, ettei tämä eetterin lohkaaisu lohkaise fenoksiryhmää ja ettei sen seurauksena synny mitään tuotteita, joilla olisi tapaa muodostava narkoottinen vaikutus.

Menetelmävaihtoehto c) suoritetaan korotetussa lämpötilassa, edullisesti palautusjäähdytyslämpötilassa, ja inertin orgaanisen liuottimen läsnäollessa. Jokaista tavanomaista aromaattista liuotinta voidaan käyttää tässä reaktiossa. Edullisia liuottimia ovat aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueeni.

Pelkistys reaktiovaihtoehdon d) mukaan suoritetaan vahvan metallihydridipelkistimen avulla, kuten alkalimetallialumiinihydridin, esim. litiumalumiinihydridin tai di(alempi alkyyl)alumiinihydridin, kuten di-isobutyylialumiinihydridin avulla. Tässä pelkistyksessä voidaan käyttää tällaisia alumiinihydridipelkistimiä käytettäessä tavaksi tulleita olosuhteita.

Menetelmävaihtoehdon e) mukaan muutetaan kaavan VI mukaiset yhdisteet sinkillä alemmassa alkaanikarboksyylihapossa käsittelemällä kaavan VII mukaisiksi yhdisteiksi. Alempi alkaanikarboksylihappo toimii tässä reaktiossa liuottimena. Jokaista perinnäistä alempaa alkaanikarboksylihappoa, kuten etikkahappoa, propionihappoa ja vastaavia, voidaan käyttää. Lämpötila ja paine eivät ole tässä reaktiossa kriittiset. Reaktio voidaan suorittaa toisaalta huoneen lämpötilassa ja normaali-ilmanpaineessa tai toisaalta lämpötiloissa yli 100°.

Kaavan VI mukaiset yhdisteet ovat uusia ja ne voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan I-C mukaista yhdistettä kloorimuura-haishappotrikloorietyyliesterillä. Tässä reaktiossa voidaan käyttää jotain inerttiä orgaanista liuotinta. Edullisia liuottimia ovat aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni ja vastaavat. Tavallisesti suoritetaan tämä reaktio heikon, epäorgaanisen emäksen läsnäollessa. Tässä tulevat kysymykseen kaikki perinnäiset heikot epäorgaaniset emäkset. Edullisia heikkoja emäksiä ovat alkalimetallikarbonaatit ja bikarbonaatit, kuten kalium- tai natriumkarbonaatti. Lämpötila ja paine eivät ole tässä reaktiossa kriittiset. Reaktio voidaan toisaalta suorittaa huoneen lämpötilassa ja normaali-ilmanpaineessa tai toisaalta korotetuissa lämpötiloissa ja paineissa. Edullisesti reaktio suoritetaan reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa.

Menetelmävaihtoehtoon f) mukaan saatetaan kaavan VII mukainen yhdiste reagoimaan orgaanisen liuottimen läsnäollessa, edullisesti polaarisen liuottimen läsnäollessa, kaavan X mukaisen yhdisteen kanssa. Reaktio tapahtuu huoneen lämpötilan ja 300°C välillä, jolloin lämpötila-alue 120°C - 300°C on edullinen. Tässä reaktiossa voidaan käyttää kaikkia polaarisia liuottimia, joiden kiehumispisteet ovat välillä 120°C - 300°C . Edullisia liuottimia ovat korkealla kiehuvat polaariset liuottimet, kuten dimetyylisulfoksidi tai dimetyyliformamidi. Reaktio suoritetaan emäksen läsnäollessa. Kaikkia tavanomaisia epäorgaanisia alkalimetalliemäksiä, kuten natriumbikarbonaattia, kaliumkarbonaattia, natriumkarbonaattia, voidaan käyttää tässä reaktiossa. Yleensä on edullista käyttää heikkoa epäorgaanista emästä, kuten natrium- tai kaliumkarbonaattia tai -bikarbonaattia. Toisaalta voidaan myös käyttää vahvoja tertiäärisiä amiineja, kuten trietyyliamiinia tai di-isopropylietyyliamiinia, emäksenä. Lämpötila ja paine eivät ole tässä reaktiossa kriittiset. Reaktio voidaan suorittaa huoneen lämpötilassa ja normaali-ilmanpaineessa, jolloin edullisesti työskennellään palautusjäähdytysolosuhteissa.

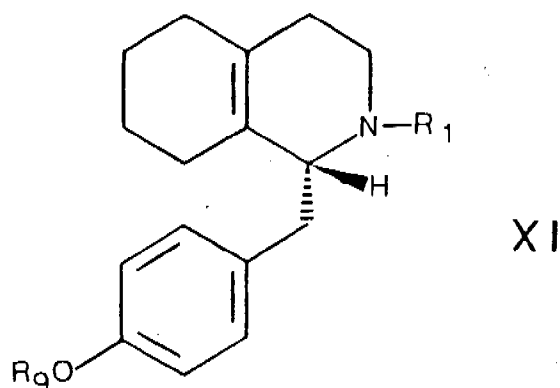
Menetelmävaihtoehtoon g) mukaan muutetaan kaavan I-C mukainen yhdiste desalkyloimalla kaavan VII mukaiseksi yhdisteeksi. Tällöin voidaan käyttää kaikkia tavanomaisia desalkylointiaineita tai desalkylointimenetelmiä. Edullisesti tämä desalkylointi suoritetaan käsittelemällä bromisyaanilla ja seuraavaksi epäorgaanisella mineraalihakolla tai käsittelemällä kloorimuuraishaishappoetyyli- tai -fenyyliesterillä ja seuraavaksi alkalimetallihydroksidilla alemmassa alkanolissa. Tässä desalkyloinnissa käytetään desalkyloinneissa perinnäisiä olosuhteita.

Kaavan VII mukaisen yhdisteen reaktio kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa menetelmävaihtoehtoon h) mukaan suoritetaan inertissä orgaanisessa liuottimessa, jolloin polaarinen liuotin on edullinen. Jokaista polaarista liuotinta voidaan käyttää tässä. Edullisia polaarisia liuottimia ovat bentseeni, tolueeni tai metyleenikloridi. Reaktio tapahtuu emäksen läsnäollessa. Tällöin ovat edullisia orgaaniset emäkset, kuten trietyyliamiini, pyridiini ja vastaavat. Lämpötila ja paine eivät ole tässä reaktiossa kriittiset. Reaktio voidaan suorittaa huoneen lämpötilassa tai korkeammassa lämpötilassa.

Menetelmävaihtoehto i) suoritetaan samalla tavalla kuin menetelmävaihtoehto f).

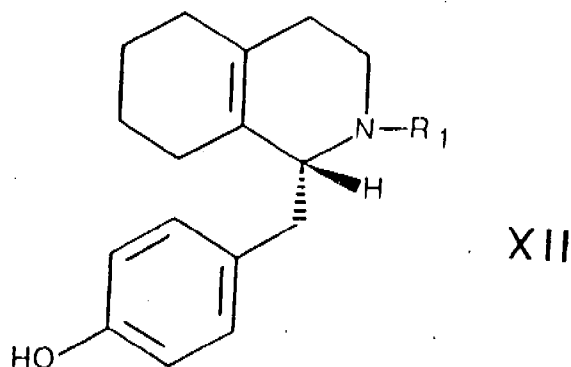
Kaavan XIII mukaisen yhdisteen syklisointi menetelmävaihtoehtoon k) mukaan tapahtuu käsittelemässä kaavan XIII mukaista yhdistettä vahvalla mineraalihapolla. Jokaista tavanomaista vahvaa mineraalihappoa, kuten fosforihappoa, rikkihappoa tai suolahappoa voidaan tässä käyttää, jolloin kuitenkin fosforihappo on edullinen. Käytetty epäorgaaninen happo voi toimia reaktioväliaineena. Lämpötila ja paine eivät ole tässä reaktiossa kriittiset. Reaktio voidaan suorittaa huoneen lämpötilassa ja normaali ilmanpaineessa tai lämpötiloissa alle 250°C . Yleensä on edullista suorittaa tämä reaktio lämpötilassa välillä $100 - 200^{\circ}\text{C}$.

Kaavan XIII mukaiset lähtöyhdisteet ovat uusia ja ne voidaan valmistaa kaavan



mukaisista yhdisteistä

jossa R_1 :llä on yllä mainittu merkitys ja R_9 tarkoittaa alempi alkyyliryhmää,



mukaisen välituotteen kautta

jossa R:llä, R₁:llä ja n:llä on yllä mainittu merkitys.

Kaavan XI mukaisen yhdisteen muuttaminen kaavan XII mukaiseksi yhdisteeksi tapahtuu eetteri lohkaisemalla. Tällöin käytetään perinnäistä eetterin lohkaismenetelmää. On edullista suorittaa kaavan XI mukaisen yhdisteen reaktio alkalimetallihydroksidin kanssa, kuten natrium- tai kaliumhydroksidin, eetterissä, kuten liuottimena. Tavallisesti tämä reaktio suoritetaan reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa. Kaavan XII mukaisen yhdisteen muuttaminen reaktiossa kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa kaavan XIII mukaiseksi yhdisteeksi. Tämä reaktio suoritetaan samalla tavalla kuin kaavan II mukaisen yhdisteen reaktio kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa.

Kaavojen II, IV ja X mukaisen välituotteet ovat tunnettuja tai ne voidaan valmistaa analogisella tavalla tunnettujen yhdisteiden valmistukseen verrattuna.

Kaavan I mukaiset yhdisteet muodostavat epäorgaanisten happojen, kuten suolahapon, bromivetyhapon, rikkihapon, ja fosforihapon, kanssa farmaseuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja. Myös orgaanisten happojen, kuten viinihapon, oksaalihapon, sitruunahapon, kamferisulfonihapon, etaanisulfonihapon, tolueenisulfonihapon, salisyylihapon, askorbiinihapon, maleiinihapon, meripihkahapon, muurahaishapon, etikkahapon ja vastaavien kanssa voidaan muodostaa farmaseuttisesti käyttökelpoisia happoadditiosuoloja.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset happoadditiosuolat ovat arvokkaita kipuja lievittävinä lääkkeinä ja/tai narkotika-antagonisteina. Yhdisteet vaikuttavat oraalisesti tai peroraalisesti annettuina kipuja lievittäen samalla tavalla kuin kodeiini. Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä ei voida kemiallisesti hajottaa sellaisiksi yhdisteiksi, joilla on tapaa muodostava taipumus, kuten dromoraani.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat voidaan saattaa farmaseuttisiin vakioannostelumuotoihin. Ne voidaan käyttää (oraalisesti tai parenteraalisesti annettaessa) yhdessä tavallisten farmaseuttisten apuaineitten kanssa, kuten orgaaniset tai epäorgaaniset kantaja-aineet, kuten vesi, gelatiini, laktoosi, tärkkelys, magnesiumstearaatti, kalkki, kasviöljyt, kumi, polyalkyleeniglykolit ja vastaavat: farmaseuttiset valmisteet voidaan käyttää kiinteässä

muodossa, esim. tabletteina, suppositorioina tai kapseleina, tai nestemäisessä muodossa, esim. liuoksina, suspensioina tai emulsioina. Farmaseuttisia apuaineita, kuten säilytysaineita, stabilointiaineita, verkkouttamis- tai emulgointiaineita, tai suoloja osmoottisen paineen muuttamiseen tai puskureita voidaan lisätä. Farmaseuttiset valmisteet voivat sisältää myös muita terapeuttisesti aktiivisia aineita.

Päivittäinen annos esillä olevan keksinnön mukaisille yhdisteille vaihtelee aina kulloinkin käytettävän uuden yhdisteen vaikutusvoimakkuuden, valitun antotien ja potilaan koon mukaan. Noudatastavalle annostukselle ei ole annettu mitään määrättyjä rajoja; enemmän käytetään kaavan I mukaiselle yhdisteelle määritetyn tehokkaan annoksen farmakologisen funktion mukaan annostelua. Edustava, tyypillinen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen annossa on oraallinen tie. Tällä antotavalla voidaan yhtä kaavan I mukaista yhdistettä antaa alueella 0,01 mikrogrammaa - 0,15 mikrogrammaa sisältävä tabletti päivää ja kg ruumiin painoa kohti.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ja niiden suolat ovat arvokkaita kipuja lievittävinä lääkkeinä. Kipuja lievittävä vaikutus voidaan osoittaa normin "Phenylquine Writhing test" mukaan (Sigmund et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95: 729 (1957)). Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet lievittävät kipua merkittävästi ja osoittavat hiirillä, joille aiheutettiin kemiallis-intra-abdominaalinen kipu, kipuja lievittävän tehokkuuden. ED_{50} oli annos, joka vähensi 50 % kouristusten kokonaismäärästä. Seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet osoittavat kodeiniin verrattuna kipuja lievittävää vaikutusta (ilmaistuna ED_{50}).

(-)-3-fenoksi-N-metyylimorfinaani-tartraatti, ED_{50} 2,0 mg/kg (s.c.);

(-)-3-(p-metyyli)fenoksi-N-metyylimorfinaani-hydrokloridi, ED_{50} 23 mg/kg (s.c.);

(-)-3-(p-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfinaani-hydrokloridi, ED_{50} 2,0 mg/kg (s.c.);

(-)-3-fenoksi-N-syklobutyylimetyylimorfinaani-hydrokloridi, ED_{50} 13,0 mg/kg (s.c.);

(-)-3-fenoksi-N-fenetyylimorfinaani-oksalaatti, ED_{50} 0,9 mg/kg (s.c.);

(-)-3-fenoksi-N-(2-(2-furyyli)etyyli)morfinaani-oksalaatti,
ED₅₀ 1,0 mg/kg (s.c.);

(-)-3-fenoksi-N-(2-(2-tienyyli)etyyli)morfinaani-sulfaatti,
ED₅₀ 13,0 mg/kg (s.c.);

(-)-3-(m-fluori)fenoksi-N-metyylimorfinaani-d-tartraatti,
ED₅₀ 6,0 mg/kg (s.c.);

(-)-3-(o-metoksi)fenoksi-N-syklopropyylimetyylimorfinaani-
hydrokloridi, ED₅₀ 2,5 mg/kg (s.c.);

(-)-3-(p-metoksi)fenoksi-N-syklopropyylimetyylimorfinaani-
hydrokloridi, ED₅₀ 1,3 mg/kg (s.c.);

(-)-3-(m-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfinaani-oksalaatti,
ED₅₀ 2,5 mg/kg (s.c.);

(-)-3-(o-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfinaani-oksalaatti,
ED₅₀ 0,49 mg/kg (s.c.);

(-)-3-(p-hydroksi)fenoksi-N-metyylimorfinaani-hydrokloridi,
ED₅₀ 1,3 mg/kg (s.c.);

(-)-3-(m-hydroksi)fenoksi-N-metyylimorfinaani-d-tartraatti,
ED₅₀ 9,0 mg/kg (s.c.);

(-)-3-(o-hydroksi)fenoksi-N-metyylimorfinaani-d-tartraatti,
ED₅₀ 1,8 mg/kg (s.c.);

(-)-3-(o-nitro)fenoksi-N-metyylimorfinaani-hydrokloridi,
ED₅₀ 2,8 mg/kg (s.c.);

(-)-3-(p-fluori)fenoksi-N-metyylimorfinaani-hydrokloridi,
ED₅₀ 1,0 mg/kg (s.c.);

(-)-3-(o-fluori)fenoksi-N-metyylimorfinaani-oksalaatti,
ED₅₀ 3,0 mg/kg (s.c.);

(-)-3-pentafluorifenoksi-N-metyylimorfinaani-oksalaatti,
ED₅₀ 9,2 mg/kg (s.c.);

(-)-3-fenoksi-N-syklopropyylimetyylimorfinaani-hydrokloridi-
(17), ED₅₀ 3,9 mg/kg (s.c.).

Kaavan I mukaiset yhdisteet vaikuttavat tehokkaasti morfiini-analgesiaa vastaan. Tämä vaikutus voidaan osoittaa "Mice tail flick test"-kokeella morfiinivastavaikutuksen osalta. Tätä koetta käytetään narkkotiikavastavaikutuksen mittaamiseksi. Yhdisteet annetaan 10 minuuttia ennen morfiinisulfaatin antamista subkutaanisti. Reaktioajan prosenttuaalinen arviointi määritettiin jokaisen kokeen kuluessa 10 mg/kg sc morfiinisulfaatilla ja todellista prosenttilisäystä käytettiin morfiinianalgesian prosenttuaalisen vastavaikutuksen laskemiseksi. Prosenttuaalinen vastavaikutus laskettiin

julkaisussa Harris and Pierson, J. Pharmacol. Exp. Ther., 143:141, 1964 esitetyn kaavan mukaan. Käytettäessä (-)-3-fenoksi-N-syklopropyylimetyylimorfinaanihydrokloridia keksinnön mukaisen yhdisteen edustavana edustajana voitiin saada morfiiniantagonistinen vaikutus, kuten ilmenee arvosta ED_{50} 40,28 mg/kg s.c.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä, ~~mutta eivät rajoita~~ sitä. Kaikki lämpötilat on annettu °C. Ilmaisuu eetteri t arkoittaa dietyylieetteriä. Mikäli annetaan arvoja millimetreissä (mm), tarkoittavat ne mm Hg.

Esimerkki 1

Seosta, joka sisälsi 6,0 g (0,0023 moolia) (-)-3-hydroksi-N-metyylimorfinaania, 60 ml vasta tislattua pyridiiniä, 4,8 g kaliumkarbonaattia, 9,0 g heksafluoribentseeniä ja 6,0 g rakeista kuparia, kuumennettiin ruostumattomassa teräsastiassa 7 päivän ajan 120°:ssa. Astia avattiin jäähdytettynä. Reaktioseos suodatettiin ja suodos väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös jaettiin eetteriin (700 ml) ja 5-N natriumhydroksidin vesiliuokseen. Eetterin poistamisen jälkeen saatu jäännös uutettiin heksaanista (200 ml). Heksaanin poistamisen jälkeen saatu jäännös (5,0 g) kromatografoitiin neutraalilla savimaalla (75 g) ja eluoitiin metyleenikloridilla, dietyylieetterillä ja etikkaesterillä. Jakeiden puhdistamisen jälkeen liuotin poistettiin alennetussa paineessa, jolloin saatiin raakaa (-)-3-pentafluorifenoksi-N-metyylimorfinaania. Analyysitarkoituksiin tislattiin näyte tätä yhdistettä. Kiehumispiste 150-160°/0,1 mm. $[\alpha]_D^{25}$ -39,69° (c = 1,21 metanolissa).

3,6 g:aan (0,01 moolia) yllä valmistettua emästä 20 ml:ssa dietyylieetteriä lisättiin 0,8 g oksaalihappoa 20 ml:ssa eetteriä sisältävä liuos. Raakaoksalaatti kiteytettiin etikkaesteristä ja tuotti (-)-3-pentafluorifenoksi-N-metyylimorfinaanioksalaattihemihydraattia, sulamispiste 157-160°, $[\alpha]_D^{25}$ -2,450° (c = 1,00 metanolissa).

Esimerkki 2

Liuosta, joka sisälsi 10,2 g (0,04 moolia) (-)-3-hydroksi-N-metyylimorfinaania 240 ml:ssa vasta tislattua pyridiiniä, kuumennettiin palautusjäähdyttään 8 päivän ajan sekoittaen typpiatmosfäärissä 18,5 g bromibentseenin, 13,8 g kaliumkarbonaatin ja 13,0 g rakeisen kuparin kanssa. Reaktioseos suodatettiin ja suodos väkevöi-

tiin alennetussa paineessa. Jäännös jaettiin eetteriin (500 ml) ja 5-N natriumhydroksidin vesiliuokseen (200 ml). Eetteriliuos pestiin vedellä ja kuivattiin. Eetterin poistamisen jälkeen saatu jäännös tislattiin. Saatiin (-)-3-fenoksi-N-metyylimorfinaania kiehumispisteeltään $180-185^{\circ}/0,1$ mm Hg. Tämän yhdisteen näyte kiteytettiin uudelleen eetteristä, sulamispiste $87-88^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} -60,10^{\circ}$ ($c = 0,01$ metanolissa).

10,0 g:aan (0,03 moolia) yllä mainittua emästä 150 ml:ssa eetteriä lisättiin liuos, joka sisälsi 3,2 g oksaalihappoa 100 ml:ssa eetteriä. Raaka oksalaatti kiteytettiin etanolista ja tuotti (-)-3-fenoksi-N-metyylimorfinaanioksalaattia sulamispisteeltään $184-185^{\circ}$ (haj.), $[\alpha]_D^{25} -35,47^{\circ}$ ($c = 1,00$ metanolissa).

7,0 g:aan (0,02 moolia) edellä mainittua emästä 25 ml:ssa asetonia lisättiin sekoittaen liuos, joka sisälsi 3,5 g D-viinihappoa 75 ml:ssa asetonia. Reaktioseosta sekoitettiin 0,5 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja sitten 4 tunnin ajan $0-5^{\circ}$:ssa. Tartraattisuola poistettiin suodattamalla ja kiteytettiin etanolista (40 ml). Saatiin (-)-3-fenoksi-N-metyylimorfinaani d-tartraattia sulamispisteeltään $131-133^{\circ}$ $[\alpha]_D^{25} -20,08^{\circ}$ ($c = 0,99$ metanolissa).

Esimerkki 3

Liuosta, joka sisälsi 5,0 g (0,01 moolia) (-)-3-hydroksi-N-metyyli-morfinaania 20 ml:ssa vasta tislattua pyridiiniä, kuumentettiin sekoittaen ja typpi-atmosfäärissä 6,4 g p-bromitolueenin, 4,0 g kaliumkarbonaatin ja 0,2 g rakeisen kuparin kanssa 9 päivän ajan palautusjäähdyttämällä. Reaktioseos suodatettiin ja suodos väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös uutettiin eetterillä (200 ml). Eetteriliuos pestiin ensin 2-N natriumhydroksidillä (100 ml) ja sitten vedellä ja seuraavaksi kuivattiin. Eetterin poistamisen jälkeen saatu jäännös tislattiin ja se tuotti (-)-3-(p-metyyli)-fenoksi-N-metyylimorfinaania kiehumispisteeltään $125-140^{\circ}/0,15$ mm Hg. Tämän yhdisteen näyte kiteytettiin eetteristä, sulamispiste $94-96^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} -55,98^{\circ}$ ($c = 1,00$ metanolissa).

Käsittelemällä 3,3 g (0,01 moolia) yllä mainittua emästä vedettömällä kloorivedyllä etikkaesterissä (5 ml) saatiin 3,3 g raakaa hydrokloridia. Uudelleen kiteyttäminen etikkaesteristä tuotti (-)-3-p-metyyli-fenoksi-N-metyylimorfinaani-hydrokloridia, sulamispiste $223-224^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} -37,85^{\circ}$ ($c = 0,69$ metanolissa).

Esimerkki 4

Liuosta, joka sisälsi 5,1 g (0,02 moolia) (-)-3-hydroksi-N-metyyli-morfinaania 20 ml:ssa vasta tislattua pyridiiniä lämmitettiin 7 päivän ajan sekoittaen ja tyypiatmosfäärissä yhdessä 7,5 g p-bromianisolin, 4,01 g kaliumkarbonaatin ja 0,2 g rakeisen kuparin kanssa palautusjäähdyttäen. Reaktioseos suodatettiin ja suodos väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös jaettiin eetteriin (400 ml) ja 10 N natriumhydroksidiin (100 ml). Eetteriliuos pestiin vedellä ja kuivattiin. Eetterin poistamisen jälkeen saatu jäännös tislattiin ja se tuotti (-)-3-(p-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfinaania, kiehumispisteeltään $139-155^{\circ}/0,15$ mm Hg. Tämä yhdiste kiteytettiin eetteristä ja se tuotti puhdasta tuotetta sulamispisteeltään $130-132^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} -51,59^{\circ}$ (c = 0,99 metanolissa).

2,0 g (0,006 moolia) yllä valmistettua tuotetta tuotti käsiteltynä vedettömällä kloorivedyllä etikkaesterissä raakaa hydrokloridia, joka kiteytettynä etikkaesteristä tuotti (-)-3-(p-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfinaanihydrokloridia sulamispisteeltään $170-172^{\circ}$. $[\alpha]_D^{25} -34,22^{\circ}$ (c = 0,99 metanolissa).

Esimerkki 5

Liuosta, joka sisälsi 5,1 g (0,02 moolia) (-)-3-hydroksi-N-metyylimorfinaania 20 ml:ssa vasta tislattua pyridiiniä, lämmitettiin sekoittaen ja tyypiatmosfäärissä yhdessä 7,5 g N-bromianisolin, 41, g kaliumkarbonaatin ja 0,2 g rakeisen kuparin kanssa 10 päivän ajan palautusjäähdyttäen. Reaktioseokseen lisättiin kaksinkertainen tilavuus eetteriä, jonka jälkeen suodatettiin. Suodos väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös jaettiin eetteriin ja 5 N natriumhydroksidiin. Eetteriliuos pestiin vedellä ja kuivattiin. Eetterin poistamisen jälkeen saatu jäännös tislattiin ja se tuotti (-)-3-(n-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfinaania kiehumispisteeltään $145-160^{\circ}/0,1$ mm Hg. Analyysitarkoituksiin kiteytettiin näyte tätä yhdistettä eetteristä, sulamispiste $88-90^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} -61,81^{\circ}$ (c = 1,00 metanolissa).

1,5 g:aan (0,04 moolia) yllä valmistettua tuotetta eetterissä lisättiin liuos, joka sisälsi 0,4 g oksaalihappoa eetterissä. Raaka oksalaatti kiteytettiin etanoli/eetteristä ja se tuotti (-)-3-(N-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfinaanioksalaattia sulamispisteeltään $148-150^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} -39,60^{\circ}$ (c = 1,00 metanolissa).

Esimerkki 6

Liuosta, joka sisälsi 5,1 g (0,02 moolia) (-)-3-hydroksi-N-metyylimorfinaania 20 ml:ssa vasta tislattua pyridiiniä, kuumennettiin sekoittaen ja typpiatmosfäärissä yhdessä 7,5 g o-bromianisolin, 4,1 g kaliumkarbonaatin ja 5,0 g rakeisen kuparin kanssa 3 päivän ajan lalautusjäähdyttäen. Reaktioseos suodatettiin ja suodos väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös jaettiin eetteriin ja 5-N natriumhydroksidiin. Eetteriliuos pestiin vedellä ja kuivatettiin. Eetterin poistamisen jälkeen saatu jäännös tislattiin ja se tuotti (-)-3-(o-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfinaania kiehumispisteeltään $165^{\circ}/0,2$ mm Hg. Analyysitarkoituksiin kiteytettiin näyte tätä yhdistettä etikkaesteristä, sulamispiste $87-89^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} -59,32$ (c = 1,16 metanolissa).

2,7 g:aan (0,01 moolia) yllä valmistettua tuotetta eetterissä lisättiin liuos, joka sisälsi 0,7 g oksaalihappoa eetterissä. Raaka oksalaatti kiteytettiin etanoli/eetteristä ja se tuotti (-)-3-(o-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfinaanioksalaattia, sulamispiste $185-187^{\circ}$ (haj.), $[\alpha]_D^{25} -37,19^{\circ}$ (c = 0,99 metanolissa).

Esimerkki 7

Seosta, joka sisälsi 2,0 g (0,005 moolia) (-)-3-(p-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfinaania ja 20 g pyridiinihydrokloridia, lämmitettiin sekoittaen ja typpiatmosfäärissä 25 minuutin ajan 220° :ssa, jäähdytettiin sitten jäähauteessa ja lopulta laimennettiin vedellä (50 ml). Reaktioseos tehtiin emäksiseksi väkevällä ammoniumhydroksidilla ja uutettiin kloroformilla (100 ml). Kloromiliuos pestiin vedellä (50 ml) ja kuivatettiin. Poistamalla liuotin tyhjössä saatiin jäännös, joka käsiteltiin eetterillä ja suodatettiin ja tuotettiin (-)-3-(p-hydroksi)fenoksi-N-metyylimorfinaania. Analyysitarkoituksiin kiteytettiin näyte tätä yhdistettä etanoli/eetteristä, sulamispiste $188-190^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} -51,6^{\circ}$ (c = 0,86 metanolissa).

Käsittelemällä 1,4 g yllä valmistettua tuotetta vedetörmällä kloorivedyllä etikkaesterissä (10 ml) saatiin raaka hydrokloridi. Kiteyttämällä tämä yhdiste etanoli/etikkaesteristä saatiin (-)-3-(p-hydroksi)fenoksi-N-metyylimorfinaanihydrokloridi sulamispisteeltään $160-163^{\circ}$ (haj.), $[\alpha]_D^{25} -34,55^{\circ}$ (c = 0,99 metanolissa).

Esimerkki 8

Seosta, joka sisälsi 3,8 g (0,01 moolia) (-)-3-(m-metoksi)-fenoksi-N-metyylimorfinaania ja 30 g pyridiinihydrokloridia, lämmitettiin sekoittaen ja tyypiatmosfäärissä 25 minuutin ajan 220°C:ssa, jäädytettiin jäähauteessa ja laimennettiin sitten vedellä. Reaktioseos tehtiin emäksiseksi väkevällä ammoniumhydroksidilla ja uutettiin eetterillä. Eetteriuutteet pestiin vedellä ja kuivattiin. Liuottimen poistamisen jälkeen saatu jäännös tuotti (-)-(m-hydroksi)-fenoksi-N-metyylimorfinaania. Analyysitarkoituksiin kiteytettiin näyte tätä yhdistettä etanolista, sulamispiste 212-214°, $[\alpha]_D^{25} -5,313^\circ$ (c = 1,00 metanolissa).

2,2 g:aan (0,01 moolia) yllä valmistettua tuotetta etanolissa lisättiin liuos, joka sisälsi 1,0 g d-viinihappoa etanolissa (20 ml). Liuos laimennettiin eetterillä ja saostuneet kiteet kerättiin. Raaka suola kiteytettiin etanoli/etikkaesteristä ja se tuotti (-)-3-(m-hydroksi)fenoksi-N-metyylimorfinaani-d-tartraatti-etanolaattia, sulamispiste 135-138°, $[\alpha]_D^{25} -19,21^\circ$ (c = 1,26 metanolissa).

Esimerkki 9

Seosta, joka sisälsi 2,5 g (0,007 moolia) (-)-3-(o-metoksi)-fenoksi-N-metyylimorfinaania ja 25,0 g pyridiinihydrokloridia, lämmitettiin sekoittaen ja tyypiatmosfäärissä 25 minuutin ajan 220°C:ssa, jäädytettiin jäähauteessa ja laimennettiin vedellä (50 ml). Reaktioseos tehtiin emäksiseksi väkevällä ammoniumhydroksidin vesiliuoksella ja uutettiin kloroformilla (80 ml). Kloroformiliuos pestiin vedellä ja kuivattiin. Liuottimen poistamisen jälkeen tyhjössä saatiin raaka emäs, joka etikkaesteri/heksaanista kiteytämisen jälkeen tuotti puhdasta (-)-3-(o-hydroksi)fenoksi-N-metyylimorfinaania, sulamispiste 167-168°, $[\alpha]_D^{25} -52,91^\circ$ (c = 1,07 metanolissa).

0,152 g (0,001 moolia) yllä valmistettua tuotetta ja 0,07 g d-viinihappoa liuotettiin 1 ml:aan kuumaa etanolia, jonka jälkeen annettiin kiteytymisen tapahtua huoneen lämpötilassa. Raaka suola kiteytettiin uudelleen etanolista ja se tuotti (-)-3-(o-

hydroksi)-fenoksi-N-metyylimorfinaani-d-tartraatti-etanolaattia, sulamispiste 111-112°, $[\alpha]_D^{25} -15,96^\circ$ (c = 1,07 metanolissa).

Esimerkki 10

Liuosta, joka sisälsi 6,4 g (0,02 moolia) (-)-3-hydroksi-N-metyylimorfinaania 30 ml:ssa vasta tislattua pyridiiniä, kuumennettiin sekoittaen ja typpi-atmosfäärissä yhdessä 10,0 g 1-bromi-2-nitro-bentseenin, 6,0 g kaliumkarbonaatin ja 0,3 g rakeisen kuparin kanssa 3 päivän ajan palautusjäähdyttäen. Reaktioseos suodatettiin ja suodos väkevöitiin alennetussa paineessa. Käännös jaettiin eetteriin ja 5 N natriumhydroksidiin. Eetteriliuos pestiin vedellä ja kuivattiin. Eetterin poistamisen jälkeen saatu jäännös jaettiin jälleen kloroformiin ja 5N natriumhydroksidiin. Kloroformin tyhjössä poistamisen jälkeen saatu jäännös kiteytettiin eetteristä ja se tuotti (-)-3-(o-nitro)-fenoksi-N-metyylimorfinaania, sulamispiste 158-160°, $[\alpha]_D^{25} -53,16^\circ$ (c = 0,99 metanolissa).

Käsittelemällä 2,0 g (0,005 moolia) yllä valmistettua tuotetta vedettömällä kloorivedyllä etikkaesterissä saatiin raaka hydrokloridi, joka etikkaesteristä kiteytettynä tuotti (-)-3-(o-nitro)fenoksi-N-metyylimorfinaani-hydrokloridi-hemihydraattia, sulamispiste 155-157° (haj.), $[\alpha]_D^{25} -32,62^\circ$ (c = 0,99 metanolissa).

Esimerkki 11

Liuosta, joka sisälsi 5,1 g (0,02 moolia) (-)-3-hydroksi-N-metyylimorfinaania 20 ml:ssa vasta tislattua pyridiiniä, kuumennettiin sekoittaen ja typpi-atmosfäärissä yhdessä 17,0 g p-fluoribromi-bentseenin, 4,1 g kaliumkarbonaatin ja 0,2 g rakeisen kuparin kanssa 5 päivän ajan palautusjäähdyttäen. Reaktioseokseen lisättiin kaksinkertainen määrä eetteriä ja se suodatettiin. Suodos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös suspendoitiin 150 ml:aan kuumaa heksaania ja suodatettiin. Suodos pestiin 5 N natriumhydroksidilla ja sitten vedellä ja kuivattiin. Liuottimen poistamisen jälkeen saatu jäännös kiteytettiin heksaanista ja se tuotti (-)-3-(p-fluori)fenoksi-N-metyylimorfinaania, sulamispiste 102-104°C, $[\alpha]_D^{25} -53,36^\circ$ (c = 1,00 metanolissa).

4,0 g (0,01 moolia) yllä valmistettua tuotetta tuotti vedettömällä kloorivedyllä käsittelyn jälkeen raakaa hydrokloridia. Uudelleenkiteytys etikkaesteristä tuotti (-)-3-(p-fluori)fenoksi-N-metyylimorfinaanihydrokloridi-hemihydraattia sulamispisteeltään 162-164°, $[\alpha]_D^{25} -34,83^\circ$ (c = 0,98 metanolissa).

Esimerkki 12

Liuosta, joka sisälsi 2,0 g (0,007 moolia) (-)-3-hydroksi-N-metyyli-morfinaania 10 ml:ssa vasta tislattua pyridiiniä, kuumennettiin sekoittaen ja typpiatmosfäärissä yhdessä 3,5 g o-fluoribromibentseeniä, 2,0 g kaliumkarbonaatin ja 2,0 g rakeisen kuparin kanssa 2 päivän ajan palautusjäähdyttäen. Reaktioseokseen lisättiin kaksinkertainen määrä eetteriä ja se suodatettiin. Suodos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös otettiin eetteriin (200 ml) ja pestiin 5N natriumhydroksidilla. Eetteriliuos pestiin vedellä ja kuivatettiin. Eetteri poistamalla saatiin raakaa (-)-3-(o-fluori)-fenoksi-N-metyylimorfinaania. Analyysitarkoituksiin kiteytettiin näyte tätä yhdistettä eetteristä, sulamispiste 113 - 115°, $[\alpha]_D^{25} -48,67^\circ$ (c = 0,95 metanolissa).

2,5 g:aan (0,007 moolia) yllä valmistettua tuotetta eetterissä lisättiin liuos, joka sisälsi 0,7 g oksaalihappoa eetterissä (25 ml). Raaka oksalaatti kiteytettiin uudelleen etanolista ja se tuotti (-)-3-(o-fluori)-fenoksi-N-metyylimorfinaanioksalaattia sulamispisteeltään 180-182°, $[\alpha]_D^{25} -30,98^\circ$ (c = 1,00 metanolissa).

Esimerkki 13

Seokseen, joka sisälsi 2,3 g (0,007 moolia) (-)-3-fenoksi-N-metyylimorfinaania, 150 ml bentseeniä ja 0,35 g kaliumkarbonaattia, lisättiin tipoitain 3,3 g kloorimuuraishaishappo-2,2,2-trikloorietyyliesteriä. Reaktioseosta kuumennettiin 6 päivän ajan sekoittaen ja palautusjäähdyttäen. Reaktioseos laimennettiin eetterillä ja uutettiin 4 N suolahapolla. Orgaaninen faasi pestiin laimealla ammoniumhydroksidilla ja vedellä ja kuivattiin sitten. Poistamalla liuotin saatiin (-)-3-fenoksi-N-trikloorikarbetoksimorfinaania. Analyysitarkoituksiin tislattiin näyte tätä yhdistettä, kiehumispiste 230-240°/0,05 mm Hg, $[\alpha]_D^{25} -119,65^\circ$ (c = 95 metanolissa).

Esimerkki 14

Liuokseen, joka sisälsi 3,4 g (0,007 moolia) (-)-3-fenoksi-N-trikloorikarbetoksimorfinaania 40 ml:ssa 90 % etikkahappoa, lisättiin annoksittain 2,0 g sinkkipölyä. Reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 16 tunnin ajan ja suodatettiin. Suodos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös jaettiin eetteriin ja laimeaan ammoniumhydroksidiin. Eetteriliuos uutettiin 4N suolahapolla. Hapan liuos

uutettiin kloroformilla. Kloroformin poistamisen jälkeen kiteytettiin raaka hydrokloridi etanolista, ja se tuotti (-)-3-fenoksimorfi-naanihydrokloridia sulamispisteeltään $322-324^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} -33,88^{\circ}$ ($c = 1,00$ metanolissa).

Esimerkki 15

Liuokseen, joka sisälsi 3,7 g (0,011 moolia) (-)-3-fenoksi-N-metyylimorfinaania 50 ml:ssa tolueenia, lisättiin 5° :ssa tipoitain liuos, joka sisälsi 5,8 g syklopropanikarboksyylihappokloridia 25 ml:ssa tolueenia. Reaktioseoksen annettiin ensin lämmetä huoneen lämpötilaan ja kuumennettiin sitä sitten 15 tunnin ajan palautusjäähdyttäen. Liuottimen poistamisen jälkeen saatu jäänös jaettiin eetteriin ja laimeaan suolahappoon. Eetteriliuos pestiin vedellä ja kuivattiin. Poistamalla liuotin tyhjössä saatiin (-)-3-fenoksi-N-syklopropyylikarbonyylimorfinaania. Analyysitarkoituksiin tislattiin näyte tätä yhdistettä, kiehumispiste $230-240^{\circ}/0,05$ mm Hg, $[\alpha]_D^{25} -173,45^{\circ}$ ($c = 0,99$ metanolissa).

Esimerkki 16

Suspensioon, joka sisälsi 0,4 g litiumalumiinihydridiä 20 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisättiin 15 minuutin kuluessa liuos, joka sisälsi 4,6 g (0,11 moolia) (-)-3-fenoksi-N-syklopropyylikarbonyylimorfinaania 30 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Reaktioseosta kuumennettiin typpi-atmosfäärissä 16 tunnin ajan palautusjäähdyttäen ja jäähdytettiin se sitten huoneen lämpötilaan. Tämän jälkeen lisättiin tipoitain vettä. Saatua suspensio suodatettiin ja suodos väkevöitiin. Jäänös jaettiin eetteriin ja 4 N suolahappoon. Hapan faasi tehtiin emäksiseksi väkevällä ammoniumhydroksidilla. Vesiliuos uutettiin eetterillä. Eetteriliuos pestiin vedellä ja kuivattiin. Poistamalla eetteri alennetussa paineessa saatiin (-)-3-fenoksi-N-syklopropyylimetyylimorfinaania. Analyysitarkoituksiin tislattiin näyte tätä yhdistettä, kiehumispiste $190-200^{\circ}/0,1$ mm Hg, $[\alpha]_D^{25} -89,07^{\circ}$ ($c = 0,99$ metanolissa).

Käsittelemällä 2,6 g (0,007 moolia) yllä valmistettua tuotetta vedettömällä kloorivedyllä eetterissä, saatiin raaka hydrokloridi, joka etikkaesteristä kiteytettynä tuotti (-)-3-fenoksi-N-syklopropyylimetyylimorfinaani-hydrokloridia, sulamispiste $186-188^{\circ}$, $[\alpha]_D^{25} -67,16^{\circ}$ ($c = 1,00$ metanolissa).

Esimerkki 17

Seos, joka sisälsi 253,9 g (0,935 moolia) (-)-1-(p-metoksibentsyyli)-2-metyyli-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroisokinoliinia ja 1,2 l dietyleeniglykolia, lämmitettiin 80-100^o:seen, jonka jälkeen lisättiin kaliumhydroksidia. Reaktioseos lämmitettiin 210^o:seen ja pidettiin tässä lämpötilassa sekoittaen ja vakiossa typpivirrassa 36 tunnin ajan. Tällöin avattiin ajoittain sulkuhana vesihöyryn poistamiseksi. Mikäli tätä ei tehdä, ei haluttua sisälämpötilaa 210^o voida pitää. Mustanruskea liuos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, laimennettiin vedellä (600 ml) ja uutettiin eetterillä (400 ml). Vesiliuos tehtiin happamaksi väkevällä suolahapolla ja sitten emäksiseksi väkevällä ammoniumhydroksidilla. Vesisuspensio uutettiin etikkaesterillä (4 kertaa 250 ml). Etikkaesteriliuos pestiin vedellä ja kuivattiin. Poistamalla liuotin saatiin (-)-1-(p-hydroksibentsyyli)-2-metyyli-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroisokinoliinia. Analyysitarkoituksiin kiteytettiin näyte tätä yhdistettä tetrahydrofuraani/heptaanista, sulamispiste 119-120^o, $[\alpha]_D^{25}$ -36,01^o (c = 0,98 metanolissa).

Esimerkki 18

Liuosta, joka sisälsi 2,4 g (0,009 moolia) (-)-1-(p-hydroksibentsyyli)-2-metyyli-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroisokinoliinia ja 10 ml vasta tislattua pyridiiniä, kuumennettiin sekoittaen ja typpiatmosfäärissä yhdessä 3,1 g bromibentseenin, 2,0 g kaliumkarbonaatin ja 0,1 g rakeisen kuparin kanssa 9 päivän ajan palautusjäähdyttäen. Reaktioseos suodatettiin, jonka jälkeen suodos väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännökseen lisättiin eetteriä (150 ml), jonka jälkeen eetteriin liukenematon aine suodatettiin pois. Suodos uutettiin 2 N natriumhydroksidilla, pestiin vedellä ja kuivattiin. Poistamalla liuotin saatiin (-)-(p-fenoksibentsyyli)-2-metyyli-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroisokinoliinia. Analyysitarkoituksiin tislattiin näyte tätä yhdistettä. Kiehumispiste 120^o/0,15 mm Hg, $[\alpha]_D^{25}$ -18,53^o (c = 1,14 metanolissa).

Liuokseen, joka sisälsi 1,0 g (0,003 moolia) yllä valmistettua tuotetta eetterissä, lisättiin liuos, joka sisälsi 0,3 g oksaalihappoa eetterissä. Raaka oksalaatti kiteytettiin uudelleen etanolista ja tuotti (-)-1-(p-fenoksibentsyyli)-2-metyyli-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroisokinoliiniokksalaattia sulamispisteeltään 106-162^o. $[\alpha]_D^{25}$ -37,17^o (c = 1,00 metanolissa).

Esimerkki 19

Seosta, joka sisälsi 0,5 g (0,002 moolia) (-)-1-(p-fenoksibentsyyli)-2-metyyli-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroisokinoliinia ja 5 ml 99 % fosforihappoa, lämmitettiin sekoittaen ja typpiatmosfäärissä 3 päivän ajan 135^o:ssa. Reaktioseos kaadettiin jääveteen ja tehtiin emäksiseksi väkevällä ammoniumhydroksidilla. Vesisuspensio uutettiin kloroformilla. Yhdistetyt kloroformiuutteet pestiin vedellä ja kuivattiin. Liuottimen poistaminen tuotti raakaa (-)-3-fenoksi-N-metyylimorfinaania.

Esimerkki 20

Liuokseen, joka sisälsi 3,9 g (0,01 moolia) (-)-3-fenoksi-N-metyylimorfinaania 50 ml:ssa tolueenia, lisättiin huoneen lämpötilassa tipoittain liuos, joka sisälsi 6,9 g syklobutaanikarboksylihappokloridia 30 ml:ssa tolueenia. Reaktioseosta sekoitettiin 1 tunnin ajan huoneen lämpötilassa ja sitten 12 päivän ajan kuumennettiin palautusjäähdyttämällä. Reaktioseos jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja pestiin peräkkäin 4 N suolahapolla, vedellä ja 5 N natriumhydroksidilla. Orgaaninen faasi kuivattiin ja suodatettiin. Poistamalla liuotin tyhjössä saatiin (-)-3-fenoksi-N-syklobutyylidikarbonyylimorfinaania. Analyysitarkoituksiin tislattiin näyte tätä yhdistettä. Kiehumispiste 220^o (0,1 mm Hg), $[\alpha]_D^{25} -163,25^{\circ}$ (c = 0,98 metanolissa).

Esimerkki 21

Suspensioon, joka sisälsi 0,4 g litiumalumiinihydridiä 40 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisättiin tipoittain liuos, joka sisälsi 2,1 g (0,005 moolia) (-)-3-fenoksi-N-syklobutyylidikarbonyylimorfinaania 20 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Reaktioseosta lämmitettiin typpiatmosfäärissä 3 tunnin ajan palautusjäähdyttämällä, sitten se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja lopuksi siihen lisättiin tipoittain vettä. Saatu suspensio suodatettiin. Suodos väkevöitiin, ja jäännös liuotettiin eetteriin (50 ml). Liuos uutettiin 4 N suolahapolla. (75 ml). Vesiliuos tehtiin 10 N natriumhydroksidilla emäksiseksi ja uutettiin eetterillä (75 ml). Eteerinen liuos pestiin vedellä ja kuivattiin. Poistamalla liuotin tyhjössä saatiin raakaa (-)-3-fenoksi-N-syklobutyylimetyylimorfinaania. Analyysitarkoituksiin tislattiin näyte tätä yhdistettä. Kiehumispiste 215-225^o (0,5 mm Hg), $[\alpha]_D^{25} -73,25^{\circ}$ (c = 0,99 metanolissa).

Käsittelemällä 1,1 g (0,003 moolia) yllä valmistetusta emäksestä vedettömällä kloorivedyllä etikkaesterissä saatiin raakaa hydrokloridia, joka kiteytettynä etikkaesteristä tuotti puhdasta (-)-3-fenoksi-N-syklobutyylimetyylimorfinaani-hydrokloridia sulamispisteeltään $175-177^{\circ}$ $[\alpha]_D^{25} -66,59$ ($c = 1,03$ metanolissa).

Esimerkki 22

Seokseen, joka sisälsi 4,0 g (0,012 moolia) (-)-3-fenoksi-morfinaania, 2,5 g trietyyliamiinia ja 15 ml metyleenikloridia, lisättiin tipoittain liuos, joka sisälsi 2,9 g fenyyliaasetyylikloridia 15 ml:ssa metyleenikloridia. Reaktioseosta kuumennettiin 14 tunnin ajan palautusjäähdyttäen, jäähdytettiin se sitten ja pestiin peräkkäin vedellä, 4 N suolahapolla, 2N natriumhydroksidilla ja vedellä. **Orgaaninen** liuos kuivattiin, jonka jälkeen liuotin haihdutettiin pois. Saatiin raakaa (-)-3-fenoksi-N-fenyyliaasettylimorfinaania. Analyysitarkoituksiin tislattiin näyte tätä yhdistettä. Kiehumispiste $240-250^{\circ}$ (0,05 mm Hg), $[\alpha]_D^{25} -133,27^{\circ}$ ($c = 1,11$ metanolissa).

Esimerkki 23

Suspensioon, joka sisälsi 0,8 g litiumalumiinihydridiä 40 ml:ssä vedetöntä tetrahydrofuraania, lisättiin 45 minuutin kuluessa liuos, joka sisälsi 4,2 g (0,01 moolia) (-)-3-fenoksi-N-fenyyliaasettylimorfinaania 40 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Reaktioseosta kuumennettiin typpiatmosfäärissä 3 tunnin ajan palautusjäähdyttäen, sitten se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin vettä tipoittain. Saatu suspensio suodatettiin ja suodos väkevöitiin. Jäännös jaettiin eetteriin ja veteen. Eteerinen liuos kuivattiin. Haihduttamalla liuotin pois saatiin raakaa (-)-3-fenoksi-N-fenetyyli-morfinaania. Analyysitarkoituksiin tislattiin näyte tätä yhdistettä. Kiehumispiste $160-165^{\circ}$ (0,1 mm Hg), $[\alpha]_D^{25} -10,27^{\circ}$ ($c = 0,55$ metanolissa).

Liuokseen, joka sisälsi 3,2 g (0,007 moolia) yllä valmistettua emästä eetterissä, lisättiin liuos, joka sisälsi 0,8 g oksaalihappoa eetterissä. Raaka oksalaatti kiteytettiin kahdesti uudelleen etanolista ja se tuotti puhdasta (-)-3-fenoksi-N-fenetyylimorfinaanioksalaattia sulamispisteeltään $217-219^{\circ}$. $[\alpha]_D^{25} -72,17^{\circ}$ ($c = 1,06$ metanolissa).

Esimerkki 24

Seokseen, joka sisälsi 4,0 g (0,012 moolia) (-)-3-fenoksi-morfinaania, 2,5 g trietyyliamiinia ja 15 ml metyleenikloridia, lisättiin tipoittein liuos, joka sisälsi 2,7 g 2-furyyliasetyylikloridia. Reaktioseosta lämmitettiin 14 tunnin ajan palautusjäähdyttään, sitten se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja pestiin peräkkäin vedellä, 4 N suolahapolla 5 N natriumhydroksidilla ja vedellä. Orgaaninen liuos kuivattiin ja väksoitiin ja se tuotti raakaa (-)-3-fenoksi-N-((2-furyylimetyyli)karbonyyli)morfinaania. Analyysitarkoituksiin tislattiin näyte tätä yhdistettä. Kiehumispiste 215-225° (0,1 mm Hg), $[\alpha]_D^{25}$ -135,36° (c = 1,06 metanolissa).

Esimerkki 25

Suspensioon, joka sisälsi 0,8 g litiumalumiinihydridiä 40 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisättiin tipoittein liuos, joka sisälsi 5,1 g (0,012 moolia) (-)-3-fenoksi-N-((2-furyylimetyyli)karbonyyli)morfinaania 40 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Reaktioseosta kuumennettiin 3 tunnin ajan typpi-atmosfäärissä palautusjäähdyttään, jäähdytettiin se sitten huoneen lämpötilaan ja lisättiin siihentipoittein vettä. Saatu suspensio suodatettiin. Suodos väksoitiin. Jäännös jaettiin eetteriin ja veteen. Eteerinen liuos pestiin 5 N natriumhydroksidilla ja kuivattiin. Poistamalla liuotin pestiin 5 N natriumhydroksidilla ja kuivattiin. Poistamalla liuotin tyhjössä saatiin öljymäinen jäännös. Jäännös puhdistettiin kromatograafisesti silikageelillä (50 g) ja eluoimalla eetterillä ja se tuotti (-)-3-fenoksi-N-((2-(2-furyyli)etyyli)morfinaania. Analyysitarkoituksiin tislattiin näyte tätä yhdistettä. Kiehumispiste 145-150° (0,1 mm Hg), $[\alpha]_D^{25}$ -94,15° (c = 1,06 metanolissa).

Liuokseen, joka sisälsi 1,2 g (0,003 moolia) tätä emästä eetterissä, lisättiin liuos, joka sisälsi 0,3 g oksaali-happoa eetterissä. Raaka oksalaatti kiteytettiin kahdesti etanolista uudelleen ja se tuotti (-)-3-fenoksi-N-((2-(2-furyyli)etyyli)morfinaani-oksalaattia sulamispisteeltään 195-197° (haj.). $[\alpha]_D^{25}$ -64,52° (c = 1,03 metanolissa).

Esimerkki 26

Seokseen, joka sisälsi 4,0 g (0,012 moolia) (-)-3-fenoksi-morfinaania, 2,5 g trietyyliamiinia ja 15 ml metyleenikloridia, lisättiin tipoittein liuos, joka sisälsi 3,3 g 2-tienyyliasetyyli-

kloridia 15 ml:ssa metyleenikloridia. Reaktioseosta kuumennettiin 15 tunnin ajan palautusjäähdyttären, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, laimennettiin metyleenikloridilla ja pestiin peräkkäin vedellä 4 N suolahapolla, 5 N natriumhydroksidilla ja vedellä. Orgaaninen faasi kuivattiin ja väkevöitiin. Saatiin raakaa (-)-3-fenoksi-N-[(2-tienyyylimetyyli)karbonyyli]morfinaania. Analyysitarkoituksiin tislattiin näyte tätä yhdistettä. Kiehumispiste $235-240^{\circ}$ (0,05 mm Hg). $[\alpha]_D^{25} -134,17^{\circ}$ (c = 1,03 metanolissa).

Esimerkki 27

Suspensioon, joka sisälsi 0,8 g litiumalumiinihydridiä 40 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisättiin tipoittain liuos, joka sisälsi 6,2 g (0,014 moolia) (-)-3-fenoksi-N-[(2-tienyyylimetyyli)karbonyyli]morfinaania 40 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Reaktioseosta kuumennettiin typpiatmosfäärissä 3 tunnin ajan palautusjäähdyttären, sitten se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin tipoittain vettä. Saatu suspensio suodatettiin. Suodos väkevöitiin. Jäännös liuotettiin eetteriin. Eteerinen liuos uutettiin 4 N suolahapolla. Vesifaasi tehtiin emäksiseksi 10 N natriumhydroksidilla ja uutettiin eetterillä. Orgaaninen faasi kuivattiin. Liuottimen poistamisen jälkeen saatiin raakaa (-)-3-fenoksi-N-[(2-(2-tienyyli)etyyli)morfinaania. Analyysitarkoituksiin tislattiin näyte tätä yhdistettä. Kiehumispiste 150° (0,05 mm Hg), $[\alpha]_D^{25} -96,45^{\circ}$ (c = 1,23 metanolissa).

Liuos, joka sisälsi 3,0 g (0,007 moolia) yllä valmistettua emästä eetterissä, käsiteltiin rikkihapolla. Raakasulfaatti kiteytettiin metanoli/eetteristä ja se tuotti puhdasta (-)-3-fenoksi-N-[(2-(2-tienyyli)etyyli)morfinaanisulfaattia sulamispisteeltään $135-138^{\circ}$. $[\alpha]_D^{25} -67,28^{\circ}$ (c = 1,00 metanolissa).

Esimerkki 28

Seosta, joka sisälsi 3,0 g (0,11 moolia) (-)-3-hydroksi-N-metyylimorfinaania, 50 ml vasta tislattua pyridiiniä, 2,2 g 3-bromifluoribentseeniä, 2,4 g kaliumkarbonaattia ja 3 g rakeista kuparia, kuumennettiin ruostumattomassa teräsastiassa 8 päivän ajan 120° :ssa. Jäähtyneenä astia aukaistiin ja reaktioseos suodatettiin. Suodos väkevöitiin alennetussa paineessa. Jäännös jaettiin eetteriin ja 10 N natriumhydroksidiin. Eetteriliuos pestiin

vedellä ja kuivattiin. Poistamalla liuotin tyhjössä saatiin musta jäännös, joka tislautui 131-140^o:ssa (0,15 mm Hg) ja tuotti (-)-3-(m-fluori)fenoksi-N-metyylimorfinaania. $[\alpha]_D^{25} -56,79^{\circ}$ (c = 1,04 metanolissa).

Liuokseen, joka sisälsi 0,4 g (0,001 moolia) yllä valmistettua emästä 2 ml:ssa asetonia, lisättiin liuos, joka sisälsi 0,2 g d-viinihappoa 10 ml:ssa asetonia. Raaka tartraatti kiteytettiin asetonista uudelleen ja se tuotti (-)-3-(m-fluori)fenoksi-N-metyylimorfinaani-d-tartraatti-hemihydraattia sulamispisteeltään 121-123^o. $[\alpha]_D^{25} -18,61^{\circ}$ (c = 1,03 metanolissa).

Esimerkki 29

Liuokseen, joka sisälsi 1,7 g (0,005 moolia) (-)-3-(o-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfinaania 25 ml:ssa tolueenia, lisättiin huoneen lämpötilassa sekoittaen ja typpi-atmosfäärissä tipoittain liuos, joka sisälsi 2,5 g syklopropanikarboksyylihappokloridia 15 ml:ssa tolueenia. Reaktioseosta kuumennettiin 13 päivän ajan palautusjäähdyttämällä. Liuotimen tyhjössä poistamisen jälkeen saatu jäännös jaettiin eetteriin (500 ml) ja 4 N suolahappoon (200 ml). Eteerinen liuos pestiin laimealla ammoniumhydroksidilla ja vedellä ja kuivattiin sitten. Poistamalla liuotin saatiin raakaa (-)-3-(o-metoksi)fenoksi-N-syklopropyylikarbonyylimorfinaania, joka pelkistettiin enempää puhdistamatta.

Suspensioon, joka sisälsi 0,2 g litiumalumiinihydridiä 20 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisättiin tipoittain liuos, joka sisälsi 10,0 g (0,002 moolia) (-)-3-(o-metoksi)fenoksi-N-syklopropyylikarbonyylimorfinaania 10 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Reaktioseosta lämmitettiin typpi-atmosfäärissä 15 tunnin ajan palautusjäähdyttämällä, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin sitten tipoittain vettä. Saatu suspensio suodatettiin. Suodoksen väkevöimisen jälkeen saatu jäännös jaettiin eetteriin ja 4 N suolahappoon. Vesiliuos tehtiin emäksiseksi 10 N natriumhydroksidilla ja uutettiin eetterillä. Eetteriliuos pestiin vedellä ja kuivattiin. Poistamalla liuotin tyhjössä saatiin raakaa (-)-3-(o-metoksi)fenoksi-N-syklopropyylimetyylimorfinaania. Analyysitarkoituksiin tislattiin näyte tätä yhdistettä. Kiehumispiste 210-220^o (0,1 mm Hg), $[\alpha]_D^{25} -57,34^{\circ}$ (c = 0,52 metanolissa).

Käsittelemällä 0,5 g (0,001 moolia) yllä valmistettua emästä vedettömällä kloorivedyllä etikkaesterissä saatiin raakaa hydrokloridia, joka etanoli/eetteristä kiteytettynä tuotti (-)-3-(o-metoksi)-fenoksi-N-syklopropyyylimetyylimorfinaani-hydrokloridia sulamispisteeltään 226-227° (haj.). $[\alpha]_D^{25} -71,18^\circ$ (c = 1,00 metanolissa).

Esimerkki 30

Liuokseen, joka sisälsi 1,9 g (0,005 moolia) (-)-3-(p-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfinaania 25 ml:ssa tolueenia, lisättiin huoneenlämpötilassa typpiatmosfäärissä tipoittain liuos, joka sisälsi 2,9 g syklopropanikarboksyylihappokloridia 12 ml:ssa tolueenia. Reaktioseosta kuumennettiin sekoittaen 13 päivän ajan palautusjäähdyttämällä. Liuottimen poistamisen jälkeen alennetussa paineessa saatu jäännös jaettiin eetteriin ja 4 N suolahappoon. Eteerinen liuos pestiin laimealla ammoniumhydroksidilla ja vedellä ja kuivattiin sitten. Poistamalla liuotin saatiin öljymäinen jäännös, joka tislattuna tuotti (-)-3-(p-metoksi)fenoksi-N-syklopropyylikarbonyylimorfinaania kiehumispisteeltään 170° (0,05 mm Hg). Tämä yhdiste käytettiin pelkistykseen enempää puhdistamatta.

Suspensioon, joka sisälsi 0,4 g litiumalumiinihydridiä 20 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania, lisättiin tipoittain liuos, joka sisälsi 2,2 g (0,005 moolia) (-)-3-(p-metoksi)fenoksi-N-syklopropyylikarbonyylimorfinaania 10 ml:ssa vedetöntä tetrahydrofuraania. Reaktioseosta kuumennettiin typpiatmosfäärissä 15 tunnin ajan palautusjäähdyttämällä, se jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja siihen lisättiin sitten tipoittain vettä. Saatu suspensio suodatettiin. Suodoksen väkevöimisen jälkeen saatu jäännös jaettiin eetteriin ja 4 N suolahappoon. Vesiliuos tehtiin emäksiseksi 10 N natriumhydroksidilla ja uutettiin eetterillä. Eetteriliuos pestiin vedellä ja kuivattiin. Poistamalla liuotin tyhjöissä saatiin raakaa (-)-3-(p-metoksi)fenoksi-N-syklopropyyylimetyylimorfinaania. Analyysitarkoituksiin tislattiin näyte tätä yhdistettä. Kiehumispiste 215-220° (0,25 mm Hg), $[\alpha]_D^{25} -77,78^\circ$ (c = 0,45 metanolissa).

Käsittelemällä 1,5 g (0,004 moolia) yllä valmistettua emästä vedettömällä kloorivedyllä etikkaesterissä saatiin raakaa hydrokloridia. Kiteyttämällä uudelleen etanoli/eetteristä saatiin (-)-3-(p-metoksi)fenoksi-N-syklopropyyylimetyylimorfinaani-hydrokloridia sulamispisteeltään 204-206°. $[\alpha]_D^{25} -60,50^\circ$ (c = 0,99 metanolissa).

Esimerkki 31

Tabletti valmistettiin seuraavasti:

<u>Aineosat</u>	<u>mg/tabletti</u>
1. (-)-3-fenoksi-N-metyylimorfinaani	5,0
2. laktoosi	99,0
3. esigelatinoitu tärkkelys	10,0
4. maissitärkkelys	15,0
5. modifioitu tärkkelys	10,0
6. magnesiumstearaatti	<u>1,0</u>
tabletin paino	140 mg

Menettely

1. Aineosat 1,2,3,4 ja 5 sekoitetaan soveltuvassa sekoittimessa ja granuloidaan veden kanssa. Seos kuivataan yön aikana ja jauhe-
taan myllyssä.
2. Aineosa 6 sekoitetaan mukaan, jonka jälkeen tabletit puristetaan sopivalla puristimella.

Esimerkki 32

Tabletti valmistetaan seuraavasti:

<u>Aineosat</u>	<u>mg/tabletti</u>
1. (-)-3-fenoksi-N-metyylimorfinaani	10,0
2. vedetön laktoosi	103,0
3. Avicel	45,0
4. modifioitu tärkkelys	10,0
5. maissitärkkelys	30,0
6. magnesiumstearaatti	<u>2,0</u>
tabletin paino	200 mg

Menettely

1. Aineosat 1,2,3,4 ja 5 sekoitetaan 10-15 minuuttia soveltuvassa sekoittimessa.
2. Magnesiumstearaatti (aineosa 6) sekoitetaan mukaan, jonka jälkeen sekoitetaan edelleen 4 minuuttia. Tabletit puristetaan soveltuvassa puristimessa.

Esimerkki 33

Kapseli valmistetaan seuraavasti:

<u>Aineosat</u>	<u>mg/kapseli</u>
1. (-)-3-fenoksi-N-metyylimorfinaani	10,0
2. laktoosi	218,0
3. maissitärkkelys	50,0
4. magnesiumstearaatti	2,0
5. talkki	<u>10,0</u>
Kapselin täyttpaino	220 mg

Menettely

1. Aineosat 1,2 ja 3 sekoitetaan soveltuvassa sekoittimessa ja jauhetaan sitten soveltuvassa myllyssä.
2. Aineosat 4 ja 5 sekoitetaan mukaan, jonka jälkeen seos täytetään koneellisesti kapseleihin.

Esimerkki 34

Kapseli valmistetaan seuraavasti:

<u>Aineosat</u>	<u>mg/kapseli</u>
1. (-)-3-(p-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfinaani	25,0
2. laktoosi	257,0
3. maissitärkkelys	70,0
4. magnesiumstearaatti	3,0
5. talkki	<u>15,0</u>
kapselin täyttpaino	370 mg

Menettely

1. Aineosat 1,2 ja 3 sekoitetaan soveltuvassa sekoittimessa ja jauhetaan sitten soveltuvassa myllyssä.
2. Aineosat 4 ja 5 sekoitetaan mukaan, jonka jälkeen seos täytetään koneellisesti kapseleihin.

Esimerkki 35

Kapseli valmistetaan samalla tavalla kuin esimerkissä 34, jolloin kuitenkin käytetään vaikuttavana aineena (-)-(p-metyyli)-fenoksi-N-metyylimorfinaania.

Esimerkki 36

Tabletti (märkägranulointi) valmistetaan seuraavasti:

<u>Aineosat:</u>	<u>mg/tabletti</u>
1. (-)-3-(p-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfinaani	0,5
2. laktoosi	186,5
3. modifioitu tärkkelys	35
4. esigelatinoitu tärkkelys	
5. tislattu vesi	q.s.
6. magnesiumstearaatti	<u>4</u>
tabletin paino	250 mg

Menettely

1. Aineosat 1-4 sekoitetaan soveltuvassa sekoittimessa.
2. Granulaatti sekoitetaan riittävään vesimäärään puhtaan kiinteyden saavuttamiseksi. Tämän jälkeen jauhetaan.
3. Kuivataan sopivassa uunissa. Magnesiumstearaatti sekoitetaan 3 minuutin kuluessa.
5. Tabletit puristetaan sopivalla tablettipuristimella.

Esimerkki 37

Tabletti (märkägranulointi) valmistetaan seuraavasti:

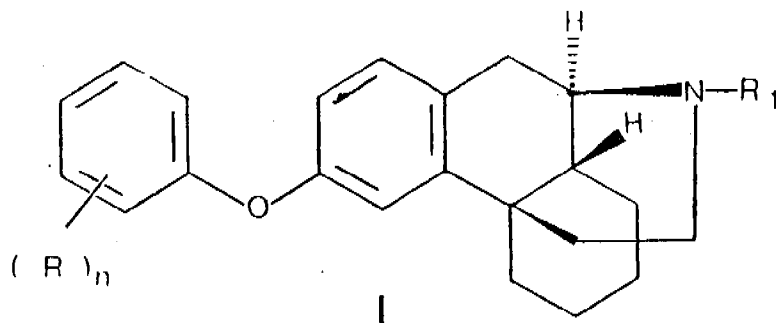
<u>Aineosat</u>	<u>mg/tabletti</u>
1. (-)-3-pentafluorifenoksi-N-metyylimorfinaani	2,0
2. laktoosi	253,0
3. modifioitu tärkkelys	55
4. esigelatinoitu tärkkelys	35
5. tislattu vesi	q.s.
6. magnesiumstearaatti	<u>5</u>
tabletin kokonaispaino	350 mg

Menettely

1. Aineosat 1-4 sekoitetaan sopivassa sekoittimessa.
2. Granulaattiin lisätään riittävästi tislattua vettä puhtaan kiinteyden saavuttamiseksi. Tämän jälkeen jauhetaan.
3. Kuivataan sopivassa uunissa. Magnesiumstearaatti sekoitetaan joukkoon 3 minuutin kuluessa.
5. Tabletit puristetaan sopivassa tablettipuristimessa.

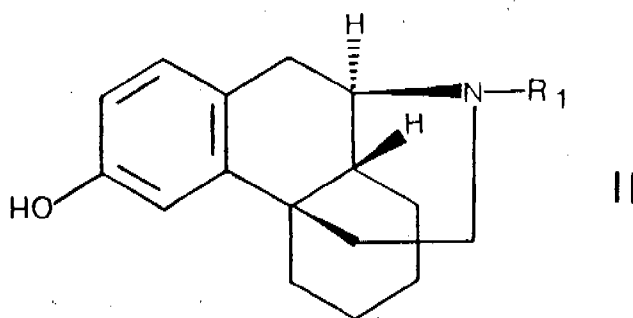
Patenttivaatimukset.

1. Menetelmä vasemmalle kiertävien yleisen kaavan

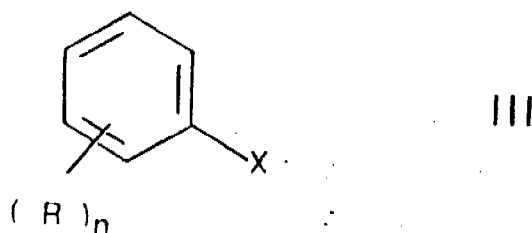


mukaisten 3-fenoksi-N-substituoitujen morfinaanijohdannaisten jossa R tarkoittaa halogeeniatomia, nitro-, alempi alkyyli-, alempi alkoksi-, hydroksiryhmää tai vetyatomia; R_1 tarkoittaa vetyatomia, alempi alkyyli-, alempi alkenyyli-, ryhmää $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{R}_2$ tai $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p\text{R}_2$; R_2 tarkoittaa heteroaromaattista tai aromaattista ryhmää tai syklo- alempi alkyyliryhmää; A tarkoittaa kokonaislukua 0-3; ja n tarkoittaa kokonaislukua 1-5, sekä niiden farmaseuttisesti käyttökelpoisten suolojen, tunnettua siitä, että

a) kaavan



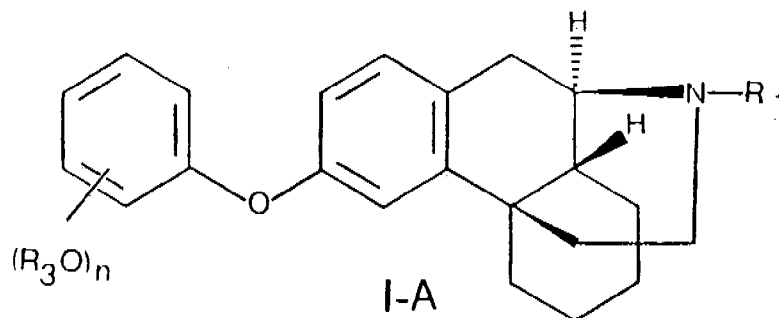
mukainen yhdiste, jossa R_1 :llä on yllä mainittu merkitys, saatetaan reagoimaan yleisen kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa

jossa R:llä ja n:llä on yllä mainittu merkitys ja X tarkoittaa halogeeniatomia, tai

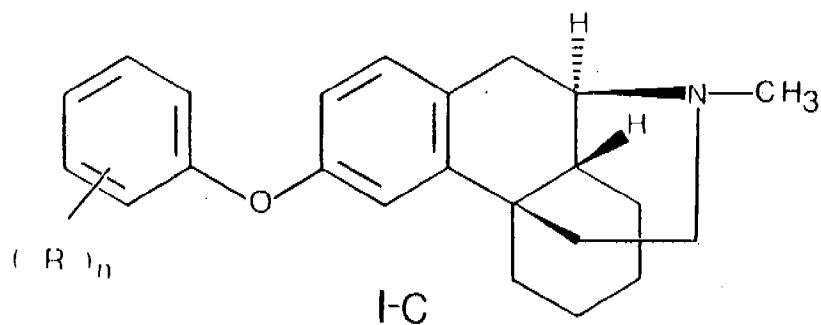
b) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R tarkoittaa hydroksiryhmää, kaavan



mukainen eetteri

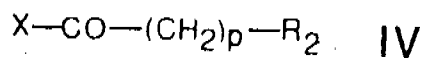
jossa n:llä ja R₁:llä on yllä mainittu merkitys ja R₃ tarkoittaa alempi alkyyliryhmää, lohkaistaan, tai

c) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R₁ tarkoittaa ryhmää $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{R}_2$, kaavan



mukainen yhdiste

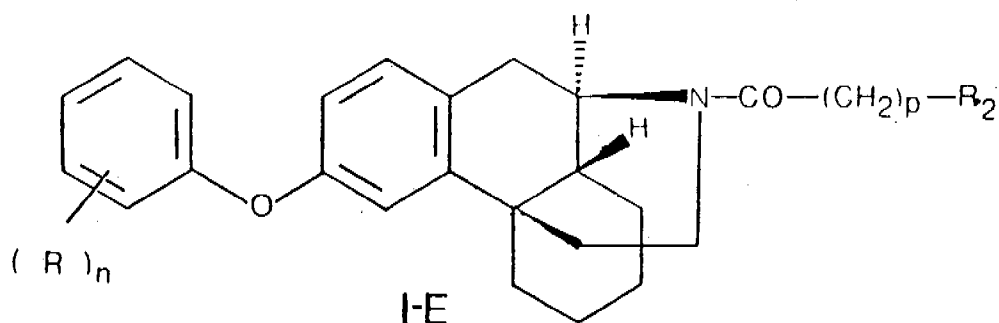
jossa n:llä ja R:llä on yllä mainittu merkitys, saatetaan reagoimaan kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa

jossa R₂:lla, p:llä ja X:llä on yllä mainittu merkitys, tai

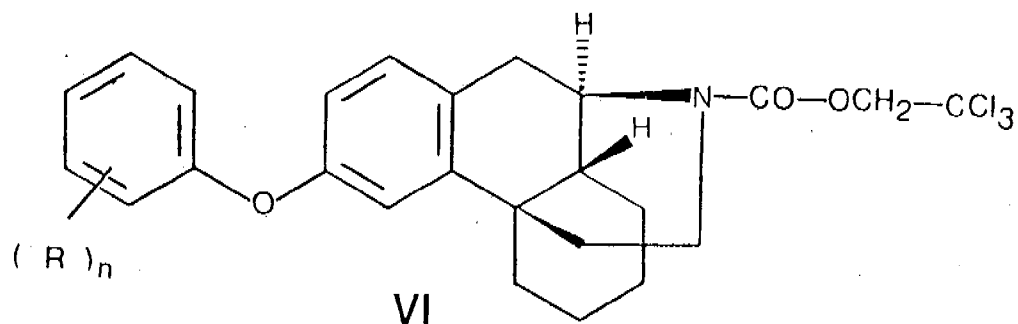
d) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa ryhmää $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{R}_2$, kaavan



mukainen yhdiste

jossa R_1 llä, R_2 :lla ja p :llä on yllä mainittu merkitys pelkistetään, tai

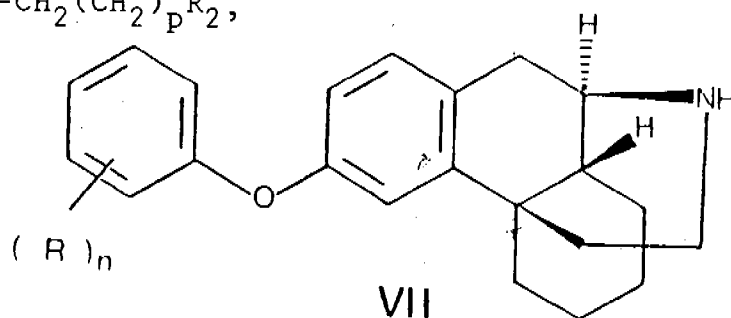
e) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa vetyä, kaavan



mukainen yhdiste

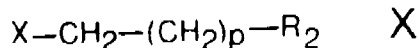
jossa R_1 llä ja n :llä on yllä mainittu merkitys, käsitellään sinkillä alemmassa alkaanikarboksyylimahapossa, tai

f) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa ryhmää $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{R}_2$, kaavan



mukainen yhdiste

jossa R:llä ja n:llä on yllä mainittu merkitys,
saatetaan reagoimaan kaavan



mukaisen yhdisteen kanssa

jossa X:llä, R_2 :lla ja p:llä on yllä mainittu merkitys, tai

g) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa vetyatomia, so. kaavan VII mukainen yhdiste, kaavan I-C mukainen yhdiste desalkyloidaan, tai

h) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa ryhmää $-CH_2(CH_2)_pR_2$, kaavan VII mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan IV mukaisen yhdisteen kanssa, tai

i) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_1 tarkoittaa alempaa alkyyyliryhmää tai alempaa alkenyyyliryhmää, kaavan VII mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan

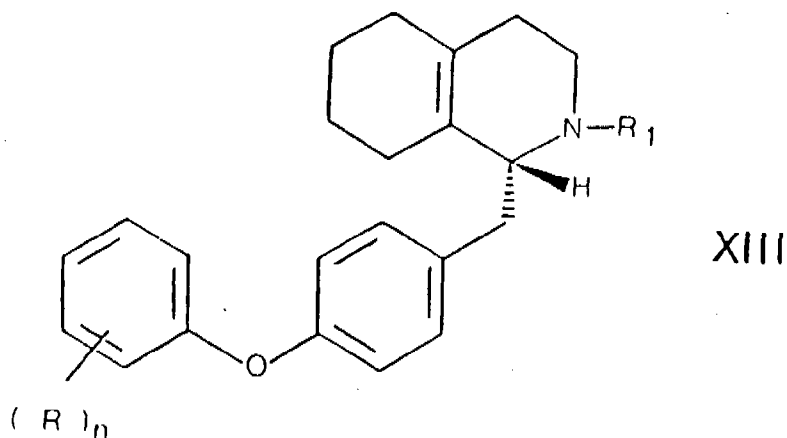


mukaisen yhdisteen kanssa

jossa X:llä on yllä mainittu merkitys ja

R_7 tarkoittaa alempaa alkyyli tai alempaa alkenyyyliryhmää,
tai

k) kaavan



mukainen yhdiste, jossa R:llä, R_1 :llä ja n:llä on yllä mainittu merkitys,

syklisoidaan ja haluttaessa *saadaan*

1) kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti käyttökelpoiseksi happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_2 tarkoittaa syklo-alempi alkyyliryhmää.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 tarkoittaa alempaa alkyyliryhmää.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 tarkoittaa metyyliryhmää.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 tarkoittaa ryhmää $-CO-(CH_2)_p-R_2$.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että p on 0.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_2 on syklopropyyliiryhmä.

8. Patenttivaatimuksen 5 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että p on 1.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_2 tarkoittaa fenyyliiryhmää.

10. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_2 tarkoittaa 2-furyyliiryhmää.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_1 tarkoittaa ryhmää $-CH_2(CH_2)_pR_2$.

12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että p on 0.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R_2 on syklopropyyliiryhmä.

14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R tarkoittaa vetyatomia.

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R tarkoittaa alempaa alkyyliryhmää.

16. Patenttivaatimuksen 14 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että R tarkoittaa metyyliryhmää.

17. Patenttivaatimuksen 16 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että n on 1.

18. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R tarkoittaa alempaa alkoksiryhmää.

19. Patenttivaatimuksen 18 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R tarkoittaa metoksiryhmää.

20. Patenttivaatimuksen 19 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että n on 1.

21. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että R tarkoittaa hydroksiryhmää.

22. Patenttivaatimuksen 21 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että n on 1.

23. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että R tarkoittaa nitroryhmää.

24. Patenttivaatimuksen 23 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että n on 1.

25. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R tarkoittaa halogeeniatomia.

26. Patenttivaatimuksen 25 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että R tarkoittaa fluoriatomia.

27. Patenttivaatimuksen 26 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että n on 1 tai 5.

28. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että valmistetaan (-)-3-fenoksi-N-metyylimorfinaania.

29. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että valmistetaan (-)-3-(p-metyyli)fenoksi-N-metyyli-
morfinaania.

30. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että valmistetaan (-)-3-fenoksi-N-fenetyylimorfinaania.

31. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että valmistetaan (-)-3-fenoksi-N-(2-(2-furyyli)etyyli)-
morfinaania.

32. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että valmistetaan (-)-3-(o-metoksi)fenoksi-N-syklopro-
pyylimetyylimorfinaania.

33. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että valmistetaan (-)-3-(p-metoksi)fenoksi-N-syklopropyyli-
morfinaania.

34. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u

siitä, että valmistetaan (-)-3-(m-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfiinaania.

35. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan (-)-3-(o-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfiinaania.

36. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan (-)-3-(p-hydroksi)fenoksi-N-metyylimorfinaania.

37. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan (-)-3-(o-hydroksi)fenoksi-N-metyylimorfinaania.

38. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan (-)-3-(o-nitro)fenoksi-N-metyylimorfinaania.

39. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan (-)-3-(p-fluori)fenoksi-N-metyylimorfinaania.

40. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan (-)-3-(o-fluori)fenoksi-N-metyylimorfinaania.

41. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan (-)-3-pentafluorifenoksi-N-metyylimorfinaania.

42. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan (-)-3-fenoksi-N-syklopropyylimetyylimorfinaania.

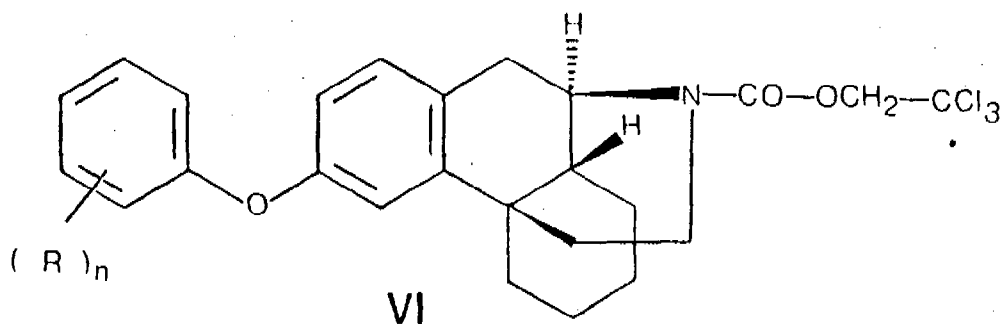
43. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnetaan siitä, että valmistetaan (-)-3-fenoksi-17-syklopropylikarbo-nyylimorfinaania.

44. Valmistusmenetelmä valmisteille, joilla on analgeettisia ja/tai narkotika-antagonistisia ominaisuuksia, tunnetaan siitä, että patenttivaatimuksen 1 yleisen kaavan I mukaista morfiinanjohdannaisista tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoista happo-additiosuolaa sekoitetaan vaikuttavana aineosana mukaan terapeutti- seen antoon soveltuviin, myrkyttömiin, inertteihin, sinänsä sellai- sissa valmisteissa tavallisiin kiinteisiin ja nestemäisiin kantaja- aineisiin ja/tai täyteaineisiin.

45. Valmiste, jolla on analgeettisiä ja/tai narkotika-anta- gonistisia ominaisuuksia, tunnetaan siitä, että se sisältää

patenttivaatimuksen 1 yleisen kaavan I mukaista yhdistettä tai sen farmaseuttisesti käyttökelpoista happoadditiosuolaa yhdessä soveltuvan kantaja-aineen kanssa.

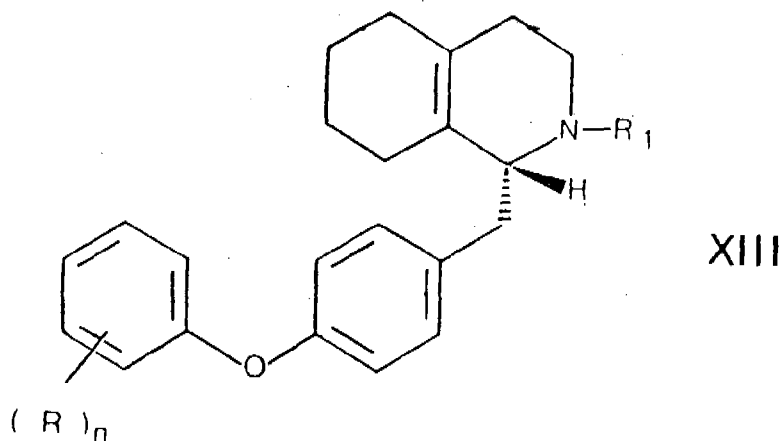
46. Kaavan



mukaisen yhdisteen, jossa R tarkoittaa halogeeniatomia, nitro-, alempialkyyli-, alempi alkoksi-, hydroksiryhmää tai vetyatomia ja n kokonaislukua 1-5.

47. (-)-3-fenoksi-N-trikloorikarbetoksimorfinaani.

48. Kaavan

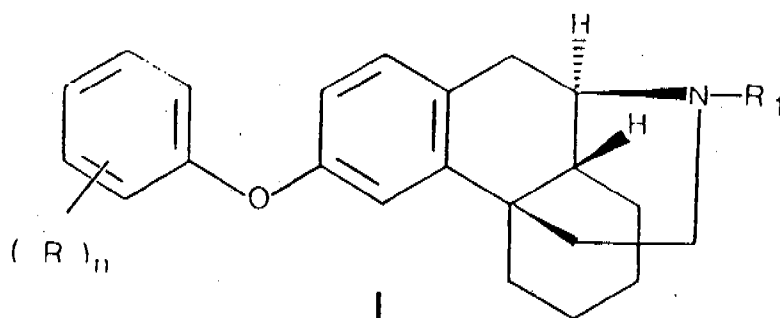


mukaiset yhdisteet

jossa R tarkoittaa halogeeniatomia, nitro-, alempi alkyyli-, alempi alkoksi-, hydroksiryhmää tai vetyatomia; R_1 tarkoittaa vetyatomia, alempi alkyyli-, alempi alkenyyli-, ryhmää $-CO-(CH_2)_p-R_2$ tai $-CH_2(CH_2)_p-R_2$; R_2 tarkoittaa heteroaromaattista ryhmää, aromaattista ryhmää tai syklo-alempi alkyyli-, ryhmää; p tarkoittaa kokonaislukua 0-3; ja n tarkoittaa kokonaislukua 1-5; sekä niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset suolat.

49. (-)-1-(p-fenoksibentsyyli)-2-metyyli-1,2,3,4,5,6,7,8-oksahydroisokinoliini.

50. Vasemmalle kiertävät yleisen kaavan



mukaiset 3-fenoksi-N-substituoidut morfinaanijohdannaiset, jossa R tarkoittaa halogeeniatomia, nitro-, alempialkyyli- alempi alkoksi-, hydroksiryhmää tai vetyatomia; R_1 tarkoittaa vetyatomia, alempi alkyyli-ryhmää, alempi alkenyyli-ryhmää, ryhmää $-CO-(CH_2)_p-R_2$ tai $-CH_2(CH_2)_p-R_2$; 1, R_2 tarkoittaa heteroaromaattista tai aromaattista ryhmää tai syklo-alempi alkyyli-ryhmää; p tarkoittaa kokonaislukua 0-3; ja n tarkoittaa kokonaislukua 1-5

sekä niiden farmaseuttisesti käyttökelpoiset happoadditiosuolat.

51. Patenttivaatimuksen 50 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R_2 tarkoittaa syklo-alempi alkyyli-ryhmää.

52. Patenttivaatimuksen 50 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R_1 tarkoittaa alempi alkyyli-ryhmää.

53. Patenttivaatimuksen 52 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R_1 tarkoittaa metyyli-ryhmää.

54. Patenttivaatimuksen 50 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R_1 tarkoittaa ryhmää $-CO-(CH_2)_p-R_2$.

55. Patenttivaatimuksen 55 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että p on 0.

56. Patenttivaatimuksen 55 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R_2 on syklopropyyli-ryhmä.

57. Patenttivaatimuksen 54 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että p on 1.

58. Patenttivaatimuksen 57 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R_2 tarkoittaa fenyyli-ryhmää.

59. Patenttivaatimuksen 58 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R_2 tarkoittaa 2-furyyliryhmää.

60. Patenttivaatimuksen 50 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R_1 tarkoittaa ryhmää $-CO-(CH_2)_p-R_2$.

61. Patenttivaatimuksen 60 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että p on 0.

62. Patenttivaatimuksen 61 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R_2 on syklopropyyli-ryhmä.

63. Patenttivaatimuksen 50 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että on vetyatomi.

64. Patenttivaatimuksen 50 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R tarkoittaa alempaa alkyyliryhmää.

65. Patenttivaatimuksen 64 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R tarkoittaa metyyli-ryhmää.

66. Patenttivaatimuksen 65 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että n on 1.

67. Patenttivaatimuksen 50 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R tarkoittaa alempaa alkoksiryhmää.

68. Patenttivaatimuksen 67 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R tarkoittaa metoksi-ryhmää.

69. Patenttivaatimuksen 68 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että n on 1.

70. Patenttivaatimuksen 50 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R tarkoittaa hydroksi-ryhmää.

71. Patenttivaatimuksen 70 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että n on 1.

72. Patenttivaatimuksen 50 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että n tarkoittaa nitro-ryhmää.

73. Patenttivaatimuksen 72 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että n on 1.

74. Patenttivaatimuksen 50 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R tarkoittaa halogeeniatomia.

75. Patenttivaatimuksen 74 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R tarkoittaa fluori-atomia.

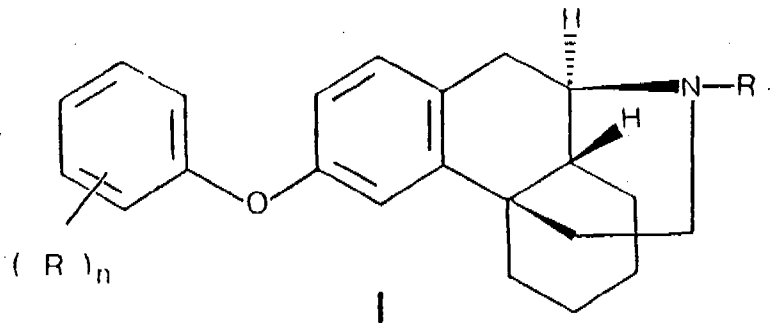
76. Patenttivaatimuksen 75 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että n on 1 tai 5.

77. (-)-3-fenoksi-N-metyylimorfinaani.

78. (-)-3-(p-metyyli)fenoksi-N-metyylimorfinaani.
79. (-)-3-fenoksi-N-fenetyylimorfinaani.
80. (-)-3-fenoksi-N-(2-(2-furyyli)etyyli)morfinaani.
81. (-)-3-(o-metoksi)fenoksi-N-syklopropyylimetyylimorfi-
naani.
82. (-)-3-(p-metoksi)fenoksi-N-syklopropyylimetyylimorfi-
naani.
83. (-)-3-(m-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfinaani.
84. (-)-3-(o-metoksi)fenoksi-N-metyylimorfinaani.
85. (-)-3-(p-hydroksi)fenoksi-N-metyylimorfinaani.
86. (-)-3-(o-hydroksi)fenoksi-N-metyylimorfinaani.
87. (-)-3-(o-nitro)fenoksi-N-metyylimorfinaani.
88. (-)-3-(p-fluori)fenoksi-N-metyylimorfinaani.
89. (-)-3-(o-fluori)fenoksi-N-metyylimorfinaani.
90. (-)-3-pentafluorifenoksi-N-metyylimorfinaani.
91. (-)-3-fenoksi-N-syklopropyylimetyylimorfinaani.
92. (-)-3-fenoksi-17-syklopropylikarbonyylimorfinaani.

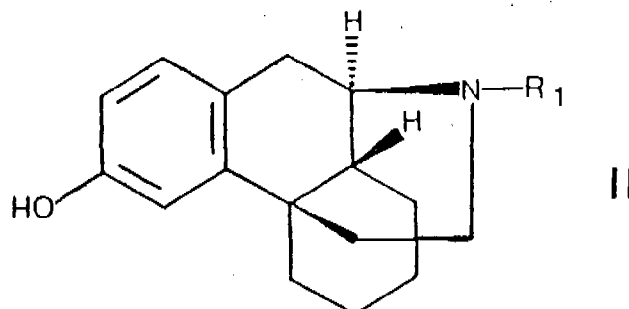
Patentkrav.

1. Förfarande för framställning av vänstervridande 3-fenoxi-N-substituerade morfinanderivat med den allmänna formeln

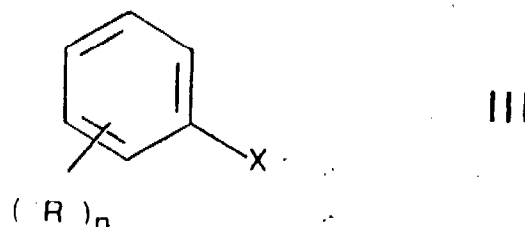


vari R är halogen, nitro, lägre alkyl, lägre alkoxi, hydroxi eller väte; R_1 är väte, lägre alkyl, lägre alkenyl, gruppen $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{R}_2$ eller $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p\text{R}_2$; är en heteroaromatisk eller aromatisk rest eller cyklo-lägre alkyl; A är ett heltal 0-3; och n är ett heltal 1-5, jämte farmaceutiskt användbara salt därav, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man

a) omsätter en förening med formeln

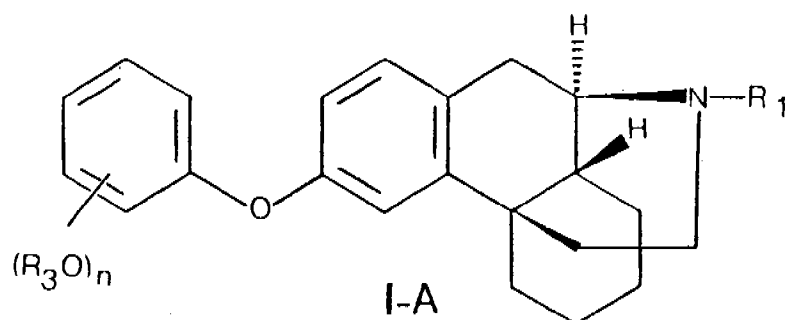


vari R_1 har ovan angivna betydelse, med en förening med den allmänna formeln



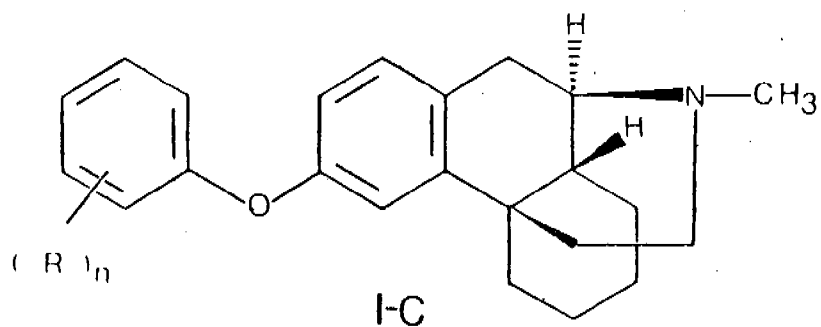
vari R och n har ovan angivna betydelse och X är halogen, eller

b) för framställning av en förening med formeln I, vari R är hydroxi, spjälker en eter med formeln

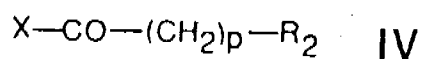


vari n och R_1 har ovan angivna betydelse och R_3 är lägre alkyl, eller

c) för framställning av en förening med formeln I, vari R_1 betyder $-CO-(CH_2)_p-R_2$, omsätter en förening med formeln

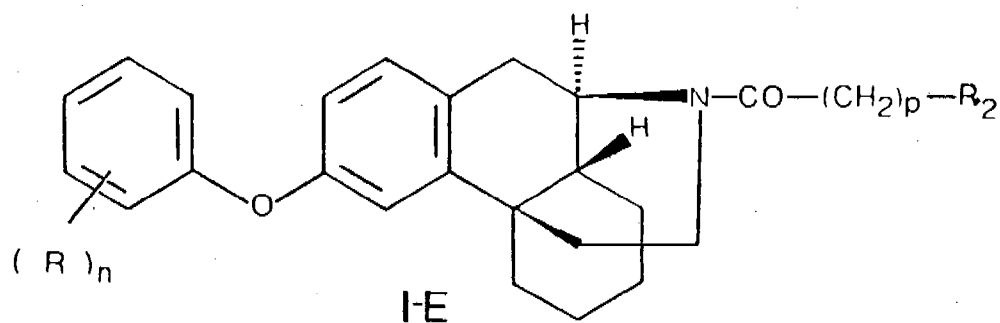


vari n och R har ovanangivna betydelse, med en förening med formeln



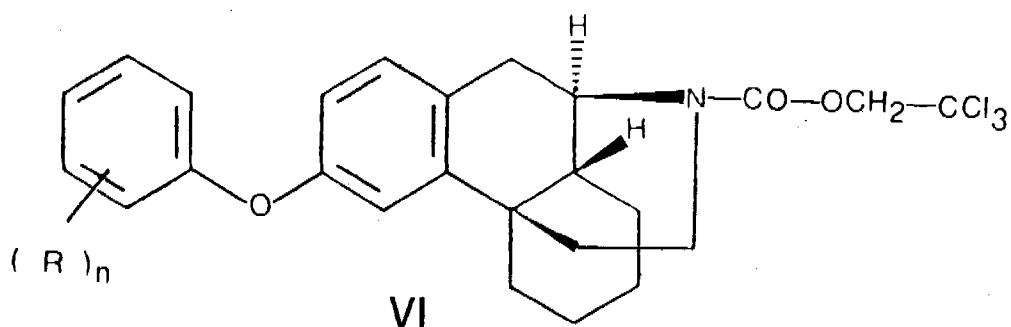
vari R_2 , p och X har ovan angivna betydelse, eller

d) för framställning av en förening med formeln I, vari R_1 betyder $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{R}_2$, reducerar en förening med formeln



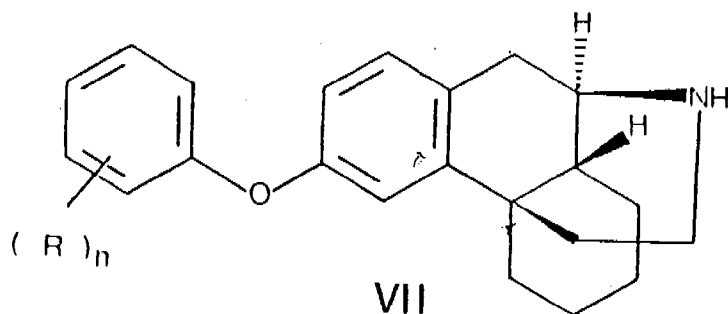
vari R, R_2 och p har ovan angivna betydelse, eller

e) för framställning av en förening med formeln I, vari R_1 betyder väte, behandlar en förening med formeln

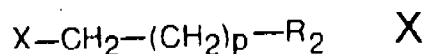


vari R och n har ovan angivna betydelse, med zink i en lägre alkankarbonsyra, eller

f) för framställning av en förening med formeln I, vari R_1 betyder $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_p\text{R}_2$, omsätter en förening med formeln



vari R och n har ovan angivna betydelse, med en förening med formeln



vari X, R_2 och p har ovan angivna betydelse, eller

g) för framställning av en förening med formeln I, vari R_1 är väte, dvs. en förening med formeln VII, desalkylerar en förening med formeln I-C, eller

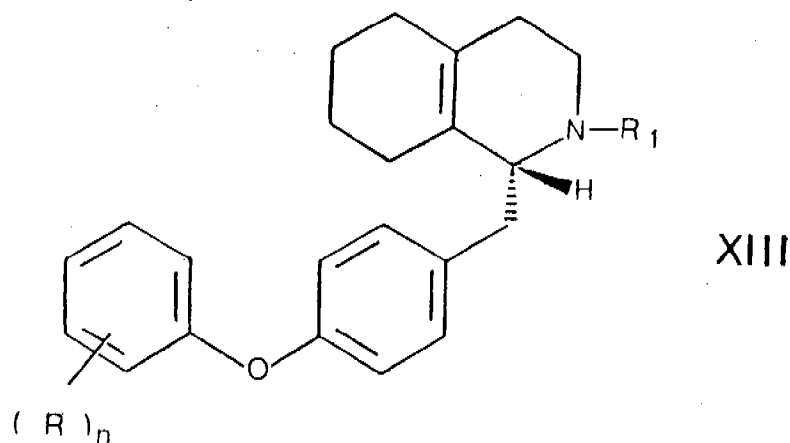
h) för framställning av en förening med formeln I, vari R_1 betyder $-CH_2(CH_2)_pR_2$, omsätter en förening med formeln VII med en förening med formeln IV, eller

i) för framställning av en förening med formeln I, vari R_1 betyder lägre alkyl eller lägre alkenyl, omsätter en förening med formeln VII med en förening med formeln



vari X har ovan angivna betydelse och R_7 betyder lägre alkyl eller lägre alkenyl, eller

k) cykliserar en förening med formeln



vari R , R_1 och n har ovan angivna betydelse, och ifall önskvärt

1) Överför en förening med formeln I i ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är cyklo-lägre alkyl.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är lägre alkyl.

4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är metyl.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är $-CO-(CH_2)_p-R_2$.

6. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är cyklopropyl.

7. Förfarande enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är cyklopropyl.

8. Förfarande enligt patentkravet 5, k ä n n e t e c k n a t därav, att p är 1.

9. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är fenyl.

10. Förfarande enligt patentkravet 8, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är 2-furyl.

11. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är $-CH_2(CH_2)_pR_2$.

12. Förfarande enligt patentkravet 11, k ä n n e t e c k n a t därav, att p är 0.

13. Förfarande enligt patentkravet 12, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är cyklopropyl.

14. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R är väte.

15. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R är lägre alkyl.

16. Förfarande enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att R är metyl.

17. Förfarande enligt patentkravet 16, k ä n n e t e c k n a t därav, att n är 1.

18. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R är lägre alkoxi.

19. Förfarande enligt patentkravet 18, k ä n n e t e c k n a t därav, att R är metoxi.

20. Förfarande enligt patentkravet 19, k ä n n e t e c k n a t därav, att n är 1.

21. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R är hydroxi.

22. Förfarande enligt patentkravet 21, k ä n n e t e c k - n a t därav, att n är 1.

23. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att R är nitro.

24. Förfarande enligt patentkravet 23, k ä n n e t e c k - n a t därav, att n är 1.

25. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att R är halogen.

26. Förfarande enligt patentkravet 25, k ä n n e t e c k - n a t därav, att R är fluor.

27. Förfarande enligt patentkravet 26, k ä n n e t e c k - n a t därav, att n är 1 eller 5.

28. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (-)-3-fenoxi-N-metylmorfinan.

29. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (-)-3-(p-metyl)fenoxi-N-metylmorfinan.

30. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (-)-3-fenoxi-N-fenetylmorfinan.

31. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (-)-3-fenoxi-N-(2-(2-furyl)etyl)morfinan.

32. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (-)-3-(o-metoxi)fenoxi-N-cyklopropyl-metylmorfinan.

33. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (-)-3-(p-metoxi)fenoxi-N-cyklopropyl-metylmorfinan.

34. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (-)-3-(m-metoxi)fenoxi-N-metylmorfinan.

35. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (-)-3-(o-metoxi)fenoxi-N-metylmorfinan.

36. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (-)-3-(p-hydroxi)fenoxi-N-metylmorfinan.

37. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (-)-3-(o-hydroxi)fenoxi-N-metylmorfinan.

38. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (-)-3-(o-nitro)fenoxi-N-metylmorfinan.

39. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (-)-3-(p-fluor)fenoxi-N-metylmorfinan.

40. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (-)-3-(o-fluor)fenoxi-N-metylmorfinan.

41. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (-)-3-pentafluorfenoxi-N-metylmorfinan.

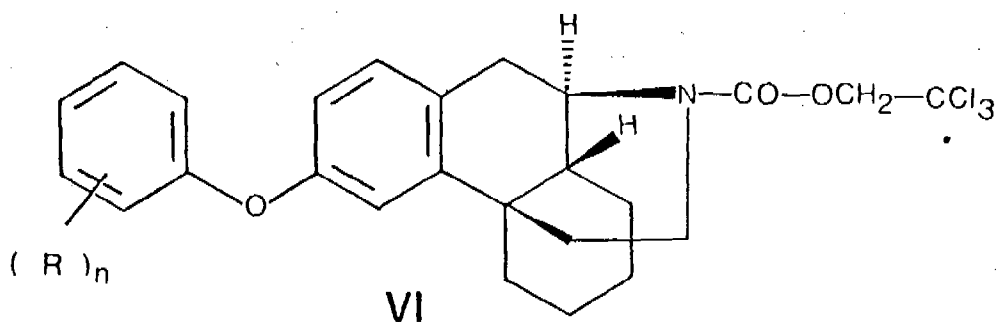
42. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (-)-3-fenoxi-N-cyklopropylmetylmorfinan.

43. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer (-)-3-fenoxi-17-cyklopropylkarbonylmorfinan

44. Förfarande för framställning av preparat med analgetiska och/eller narkotika-antagonistiska egenskaper, k ä n n e t e c k n a t därav, att man blandar ett morfinanderivat enligt den allmänna formeln I från patentkravet 1 eller ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt därav, som aktiv beståndsdel med för terapeutisk adminisistration lämpliga, giftfria, inerta, i och för sig för dylika preparat vanliga fasta och flytande bärare och/eller excipienter.

45. Preparat med analgetiska och/eller narkotika-antagonistiska egenskaper, k ä n n e t e c k n a t därav, att det innehåller en förening med den allmänna formeln I enligt patentkravet 1 eller ett farmaceutiskt användbart syraadditionssalt därav, tillsammans med ett lämpligt bärarmaterial.

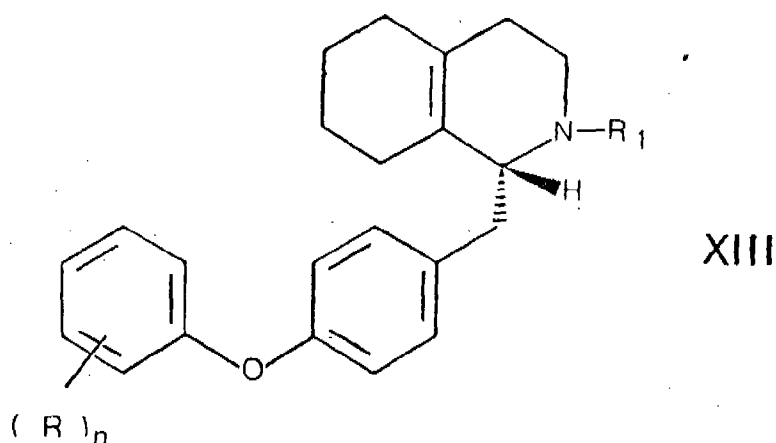
46. Föreningar med formeln



vari R betyder halogen, nitro, lägre alkyl, lägre alkoxi, hydroxi eller väte och n är ett heltal 1-5.

47. (-)-3-fenoxi-N-triklorkarbetoximorfinan.

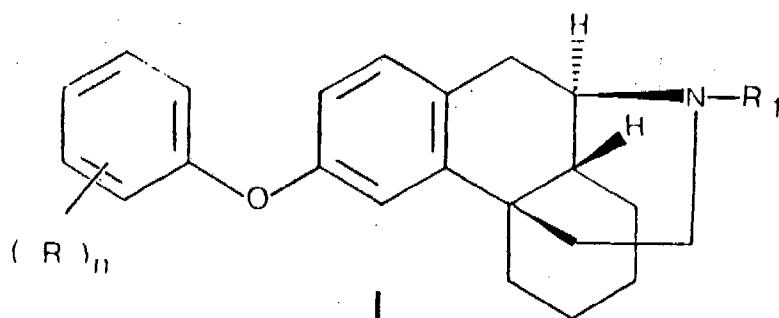
48. Föreningar med formeln



vari R betyder halogen, nitro, lägre alkyl, lägre alkoxi, hydroxi eller väte; R_1 är väte, lägre alkyl, lägre alkenyl, $-CO-(CH_2)_p-R_2$ eller $-CH_2(CH_2)_pR_2$; R_2 är en heteroaromatisk rest, en aromatisk rest eller cyklo-lägre alkyl; p är ett heltal 0-3; och n är ett heltal 1-5; jämte farmaceutiskt användbara salt därav.

49. (-)-1-(p-fenoxibensyl)-2-metyl-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydro-isokinolin.

50. Vänstervridande 3-fenoxi-N-substituerade morfinanderivat med den allmänna formeln



ari R betyder halogen, nitro, lägre alkyl, lägre alkoxi, hydroxi eller väte; R_1 är väte, lägre alkyl, lägre alkenyl, $-CO-(CH_2)_p-R_2$ eller $-CH_2(CH_2)_pR_2$; R_2 är en heteroaromatisk rest, en aromatisk rest eller cyklo-lägre alkyl; p är ett heltal 0-3; och n är ett heltal 1-5; jämte farmaceutiskt användbara salt därav.

51. Förening enligt patentkravet 50, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är cyklo-lägre alkyl.

52. Förening enligt patentkravet 50, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är lägre alkyl.

53. Förening enligt patentkravet 52, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är metyl.

54. Förening enligt patentkravet 50, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_1 är $-CO-(CH_2)_p-R_2$.

55. Förening enligt patentkravet 54, k ä n n e t e c k n a t därav, att p är 0.

56. Förening enligt patentkravet 55, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är cyklopropyl.

57. Förening enligt patentkravet 54, k ä n n e t e c k n a t därav, att p är 1.

58. Förening enligt patentkravet 57, k ä n n e t e c k n a t därav, att R_2 är fenyl.

59. Förening enligt patentkravet 58, k ä n n e t e c k n a t
därav, att R_2 är 2-furyl.

60. Förening enligt patentkravet 50, k ä n n e t e c k n a t
därav, att R_1 är $-CO-(CH_2)_p-R_2$.

61. Förening enligt patentkravet 60, k ä n n e t e c k n a t
därav, att p är 0.

62. Förening enligt patentkravet 61, k ä n n e t e c k n a t
därav, att R_2 är cyklopropyl.

63. Förening enligt patentkravet 50, k ä n n e t e c k n a t
därav, att R är väte.

64. Förening enligt patentkravet 50, k ä n n e t e c k n a t
därav, att R är lägre alkyl.

65. Förening enligt patentkravet 64, k ä n n e t e c k n a t
därav, att R är metyl.

66. Förening enligt patentkravet 65, k ä n n e t e c k n a t
därav, att n är 1.

67. Förening enligt patentkravet 50, k ä n n e t e c k n a t
därav, att R är lägre alkoxi.

68. Förening enligt patentkravet 67, k ä n n e t e c k n a t
därav, att R är metoxi.

69. Förening enligt patentkravet 68, k ä n n e t e c k n a t
därav, att n är 1.

70. Förening enligt patentkravet 50, k ä n n e t e c k n a t
därav, att R är hydroxi.

71. Förening enligt patentkravet 70, k ä n n e t e c k n a t
därav, att n är 1.

72. Förening enligt patentkravet 50, k ä n n e t e c k n a t
därav, att R är nitro.

73. Förening enligt patentkravet 72, k ä n n e t e c k n a t
därav, att n är 1.

74. Förening enligt patentkravet 50, k ä n n e t e c k n a t
därav, att R är halogen.

75. Förening enligt patentkravet 74, k ä n n e t e c k n a t
därav, att R är fluor.

76. Förening enligt patentkravet 75, k ä n n e t e c k n a t
därav, att n är 1 eller 5.

77. (-)-3-fenoksi-N-metylmorfinan.
78. (-)-3-(p-metyl)fenoksi-N-metylmorfinan.
79. (-)-3-fenoksi-N-fenetylmorfinan.
80. (-)-3-fenoksi-N-(2-(2-furyl)etyl)morfinan.
81. (-)-3-(o-metoksi)fenoksi-N-cyklopropylmetylmorfinan.
82. (-)-3-(p-metoksi)fenoksi-N-cyklopropylmetylmorfinan.
83. (-)-3-(m-metoksi)fenoksi-N-metylmorfinan.

84. (-)-3-(o-metoksi)fenoksi-N-metylmorfinan.
85. (-)-3-(p-hydroxi)fenoksi-N-metylmorfinan.
86. (-)-3-(o-hydroxi)fenoksi-N-metylmorfinan.
87. (-)-3-(o-nitro)fenoksi-N-metylmorfinan.
88. (-)-3-(p-fluor)fenoksi-N-metylmorfinan.
89. (-)-3-(o-fluor)fenoksi-N-metylmorfinan.
90. (-)-3-pentafluorfenoksi-N-metylmorfinan.
91. (-)-3-fenoksi-N-cyklopropylmetylmorfinan.
92. (-)-3-fenoksi-17-cyklopropylkarbonylmorfinan.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____
 Iso-Britannia - Storbritannien _____
 Norja - Norge _____
 Ranska - Frankrike _____
 Ruotsi - Sverige _____
 Saksa - BRD - Tyskland 4 DE 2030981 (12 p 7/01)
 Sveitsi - Schweiz _____
 Tanska - Danmark _____
 USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

CA 59 (1963) 100089-100099
 CA 62 (1965) 117889-117899

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

2.2.84
 Leena Tiskanen

Allekirjoitus