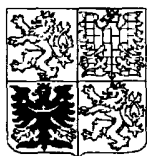


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286 949

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1992 - 2075

(22) Přihlášeno: 02.07.1992

(30) Právo přednosti:
02.07.1991 DE 1991/4121821

(40) Zveřejněno: 11.08.1993
(Věstník č. 8/1993)

(47) Uděleno: 05.06.2000

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.08.2000
(Věstník č. 8/2000)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. C1.⁷:

C 07 D 471/06

C 07 D 221/26

A 61 K 31/4375

A 61 P 25/08

(73) Majitel patentu:

Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim am Rhein,
DE;

(72) Původce vynálezu:

Carter Adrian dr., Bingen, DE;
Ensinger Helmut dr., Ingelheim am Rhein, DE;
Grauert Matthias dr., Ingelheim am Rhein, DE;
Kuhn Franz Josef dr., Gau-Algesheim, DE;
Merz Herbert dr., Ingelheim am Rhein, DE;
Müller Enzo prof. dr., Bingen/Rh., DE;
Stransky Werner dr., Gau-Algesheim, DE;
Streller Ilse dr., Stromberg, DE;

(74) Zástupce:

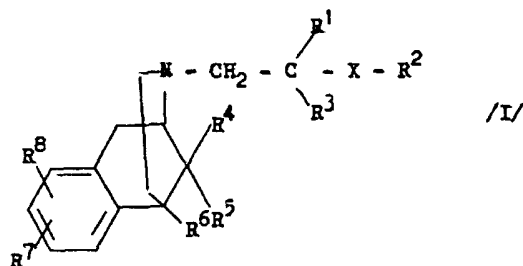
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
11000;

(54) Název vynálezu:

**Benzomorfany, způsob jejich přípravy a
farmaceutický prostředek s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Benzomorfany obecného vzorce I jsou látky, které je možno použít ve formě farmaceutického prostředku, který rovněž tvoří součást řešení, k léčení mozkové ischemie různého původu, epilepsie a také neurodegenerativních onemocnění.



Benzomorfaný, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek s jejich obsahemOblast techniky

5

Vynález se týká skupiny nových benzomorfanů, vhodných pro léčení ischemie mozku, epilepsie a neurodegenerativních onemocnění. Vynález se rovněž týká farmaceutických prostředků s obsahem těchto látek.

10

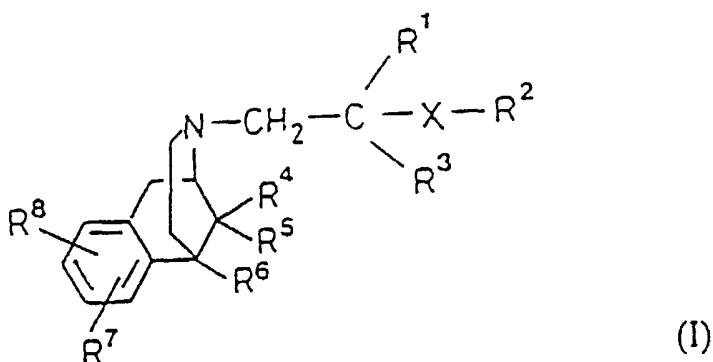
Dosavadní stav techniky

Některé benzomorfanové deriváty, zejména určité 6,7-benzomorfanové deriváty byly popsány v EP 00 4 960. Tyto látky mají analgetické účinky a/nebo jsou schopné antagonizovat účinky morfinu.

15

Podstata vynálezu

20 Podstatu vynálezu tvoří benzomorfaný obecného vzorce I



kde

25

X znamená atom kyslíku nebo síry,

30 R¹ znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 6 atomech uhlíku, alkynyl o 3 až 6 atomech uhlíku, aromatický zbytek o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, nitroskupina, aminoskupina a/nebo nejméně 1 atom halogenu,

35 R² znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 6 atomech uhlíku, alkynyl o 3 až 6 atomech uhlíku, aromatický zbytek o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, nitroskupina, aminoskupina a/nebo atom halogenu, přičemž substituenty jsou stejné nebo různé, dále přes alkylový řetězec o 1 až 6 atomech uhlíku vázaný arylový zbytek o 7 až 14 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, nitroskupina, aminoskupina a/nebo atom halogenu, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,

40

R³ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,

- R⁴ znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku,
- R⁵ znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku,
- 5 R⁶ znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, aromatický zbytek o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, nitroskupina, aminoskupina a/nebo atom halogenu, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,
- 10 R⁷ a R⁸ nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, alkoxykupinu o 1 až 8 atomech uhlíku, O–benzoylový nebo O–alkylkarbonylový zbytek s alkylovou částí s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním atomem halogenu, přičemž atomy halogenu mohou být stejné nebo různé, dále kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, –NH–alkyl nebo –N(alkyl)₂ s alkylovou částí vždy o 1 až 8 atomech uhlíku, přičemž alkylové části mohou být stejné nebo různé, –NH–acyl nebo –N–acyl(alkyl), přičemž acyl znamená benzoyl nebo alkylkarbonylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části a alkylová část
- 20 –N–acylalkylové skupiny obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku a je popřípadě substituována jedním nebo větším počtem stejných nebo různých atomů halogenu,

25 jakož i stereoizomery těchto sloučenin a jejich adiční soli s kyselinami za předpokladu, že v případě, že

- X znamená atom kyslíku,
- 30 R¹ znamená alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkenyl o 3 atomech uhlíku nebo alkynyl o 3 atomech uhlíku,
- R² znamená vodík, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkenyl o 3 nebo 4 atomech uhlíku,
- R³ znamená vodík nebo alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,
- 35 R⁴ znamená methyl,
- R⁵ znamená methyl,
- 40 R⁶ znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo fenyl, jeden ze substituentů
- R⁷ nebo R⁸ znamená atom vodíku,

45 pak zbývající substituent R⁷ nebo R⁸ v poloze 2' má význam, odlišný od atomu vodíku, hydroxyskupiny, alkoxykupiny o 1 až 3 atomech uhlíku nebo O–acylové skupiny.

Jednou z výhodných skupin sloučenin podle vynálezu jsou ty benzomorfaný vzorce I, v nichž

- 50 X znamená atom kyslíku nebo síry,
- R¹ znamená methyl, ethyl, propyl, izopropyl nebo fenyl,
- R² znamená methyl, ethyl, propyl, izopropyl, alkyl, propargyl, fenyl nebo benzyl,

- R^3 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
- R^4 znamená methyl, ethyl, propyl nebo izopropyl,
- 5 R^5 znamená methyl, ethyl, propyl nebo izopropyl,
- R^6 znamená methyl, ethyl, propyl, izopropyl nebo fenyl,
- 10 R^7 znamená atom fluoru nebo chloru, hydroxyskupinu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxykupinu o 1 až 3 atomech uhlíku, O-benzoyl nebo O-alkylkarbonyl s přímým nebo rozvětveným alkylovým zbytkem o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaným jedním nebo větším počtem stejných nebo různých atomů halogenu,
- 15 R^8 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 8 atomech uhlíku,

jakož i stereoizomery těchto sloučenin a jejich adiční soli s kyselinami.

- 20 Velmi výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou ty benzomorfany obecného vzorce I, v nichž

- X znamená atom kyslíku,
- 25 R^1 znamená methyl nebo ethyl,
- R^2 znamená methyl nebo ethyl,
- R^3 znamená atom vodíku,
- 30 R^4 znamená methyl nebo ethyl,
- R^5 znamená methyl nebo ethyl,
- 35 R^6 znamená methyl nebo ethyl,
- R^7 znamená hydroxyskupinu, methyl, methoxyskupinu, O-benzoyl nebo O-alkylkarbonyl s alkylovou částí s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou jedním nebo větším počtem stejných nebo různých atomů halogenu a
- 40 R^8 znamená atom vodíku, methyl, ethyl, hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 3 atomech uhlíku,

- 45 jakož i stereoizomery těchto sloučenin a jejich adiční soli s kyselinami.

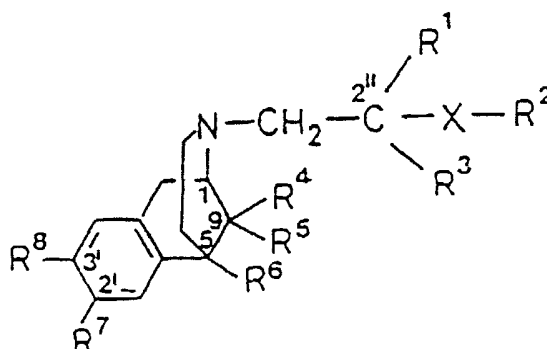
Zvláště výhodnou skupinou sloučenin podle vynálezu jsou ty benzomorfany vzorce I, v nichž

- 50 X znamená atom kyslíku,
- R^1 znamená methyl,
- R^2 znamená methyl,

- R^3 znamená atom vodíku,
 R^4 znamená methyl,
 5 R^5 znamená methyl,
 R^6 znamená methyl,
 R^7 znamená hydroxyskupinu, methyl, methoxyskupinu nebo acetoxyskupinu,
 10 R^8 znamená atom vodíku, methyl, hydroxyskupinu, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu,

přičemž substituent R^7 se nachází v poloze 3', substituent R^8 se nachází v poloze 2' a atom uhlíku v poloze 2'' má konfiguraci R, jakož i adiční soli těchto látek s kyselinami.

15



- Podstatou vynálezu jsou jednotlivé izomery, jejich směsi jakož i odpovídající fyziologicky vhodné adiční sole s kyselinami jak anorganickými, tak organickými. Výhodné jsou například soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou, methansulfonovou, ethansulfonovou, toluensulfonovou, benzensulfonovou, mléčnou, malonovou, jantarovou, maleinovou, fumarovou, jablečnou, vinnou, citronovou nebo benzoovou.

- Pokud není v jednotlivých případech uvedeno jinak, mají obecně použité definice následující význam:

C_1 – C_6 alkyl popř. C_1 – C_8 alkyl obecně znamená rozvětvený nebo nerozvětvený uhlovodíkový zbytek s 1 až 6 popř. 8 atomy uhlíku, který popřípadě může být substituován jedním nebo více atomy halogenu, výhodně fluorem, které mohou být stejné nebo rozdílné. Jako příklady je možno jmenovat následující uhlovodíkové zbytky:

- 30 methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl /izopropyl/, butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-1-methylpropyl a 1-ethyl-2-methylpropyl.
 35 Výhodné jsou –pokud není uvedeno jinak– nižší alkylové zbytky s 1 až 3 atomy uhlíku jako je methyl, ethyl, propyl, izopropyl.

- Alkenyl obecně představuje uhlovodíkový zbytek se 3 až 6 atomy uhlíku, který je přímý nebo rozvětvený a obsahuje jednu nebo více, výhodně jednu, dvojnou vazbu, který popřípadě může být substituován jedním nebo více atomy halogenu, výhodně fluorem, které mohou být stejné nebo rozdílné.

Jako příklady je možno uvést:

2-propenyl /allyl/, 2-butenyl, 3-butenyl,
 1-methyl-2-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-methyl-2-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-methyl-3-butenyl, 2-methyl-3-butenyl, 3-methyl-3-butenyl, 1,1-dimethyl-2-propenyl, 1,2-dimethyl-2-propenyl, 1-ethyl-2-propenyl,
 5 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 5-hexenyl, 1-methyl-2-pentenyl, 2-methyl-2-pentenyl, 3-methyl-2-pentenyl, 4-methyl-2-pentenyl, 1-methyl-3-pentenyl, 2-methyl-3-pentenyl, 3-methyl-3-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-methyl-4-pentenyl, 3-methyl-4-pentenyl, 4-methyl-4-pentenyl, 1,1-dimethyl-2-butenyl, 1,1-dimethyl-3-butenyl, 1,2-dimethyl-2-butenyl, 1,2-dimethyl-3-butenyl, 1,3-dimethyl-2-butenyl, 1,3-dimethyl-3-butenyl, 2,2-dimethyl-3-butenyl, 2,3-dimethyl-2-butenyl, 2,3-dimethyl-3-butenyl, 1-ethyl-2-butenyl, 1-ethyl-3-butenyl, 2-ethyl-1-butenyl, 2-ethyl-2-butenyl, 2-ethyl-3-butenyl, 1,1,2-trimethyl-2-propenyl, 1-ethyl-1-methyl-2-propenyl a 1-ethyl-2-methyl-2-propenyl.

Výhodný je allylový zbytek.

15

Alkynyl obecně znamená přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec se 3 až 6 atomy uhlíku a s jednou nebo více trojnými vazbami.

Výhodně jím je nižší alkynylový zbytek /propargyl/ se 3 atomy uhlíku a trojnou vazbou, který
 20 může být popřípadě substituován jedním atomem halogenu – výhodně fluorem – nebo více atomy halogenu, které mohou být stejné nebo rozdílné.

Acyl představuje obecně benzoyl nebo alkylkarbonylový zbytek – jak s přímým, tak rozvětveným nižším alkylem s 1 až asi 6 atomy uhlíku, které jsou navázány přes karbonylovou skupinu, přičemž alkylový zbytek může být popřípadě substituován jedním nebo více atomy halogenu, které mohou být stejné nebo rozdílné. Výhodně obsahují alkylové zbytky až 4 atomy uhlíku. Jako příklady je možno uvést: acetyl, trifluoracetyl, ethylkarbonyl, propylkarbonyl, isopropylkarbonyl, butylkarbonyl jakož i isobutylkarbonyl. Zvláště výhodný je acetylový zbytek.

30 Acyloxy představuje acylovou skupinu navázanou přes kyslík, kde acyl má výše uvedený význam.

Aryl obecně představuje aromatický zbytek se 6 až 10 atomy uhlíku, které ve složené formě, přičemž aromát může být substituován jednou nebo více nižšími alkylovými skupinami, alkoxy skupinami, nitroskupinami, aminoskupinami a/nebo jedním nebo více atomy halogenu, které mohou být stejné nebo rozdílné. Výhodným arylovým zbytkem je fenyl.

Aralkyl představuje obecně přes alkylenový zbytek navázaný arylový zbytek se 7 až 14 atomy uhlíku, přičemž aromát může být substituován jednou nebo více nižšími alkylovými skupinami, alkoxy skupinami, nitroskupinami, aminoskupinami a/nebo jedním nebo více atomy halogenu, které mohou být stejné nebo rozdílné. Výhodné jsou aralkylové zbytky s 1 až 6 atomy uhlíku v alifatické části a 6 atomy uhlíku v aromatické části. Pokud není uvedeno jinak jsou výhodnými aralkylovými zbytky benzyl, fenetyl a fenylpropyl.

45 Alkoxy obecně představuje přes kyslíkový atom navázaný přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek s 1 až 8 uhlíkovými atomy. Výhodný je ní alkoxylový zbytek s 1 až 3 atomy uhlíku. Zvláště výhodná je methoxyskupina.

50 Amino představuje, pokud není uvedeno jinak, skupinu NH_2 , která může být popřípadě substituována jedním nebo dvěma $\text{C}_1\text{--C}_8$ -alkylovými, arylovými nebo aralkylovými zbytky, které mohou být stejné nebo rozdílné.

Alkylamino představuje například methylamino, ethylamino, propylamino, 1-methylethylamino, butylamino, 1-methylpropylamino, 2-methylpropylamino nebo 1,1-dimethylethylamino.

Dialkylamino představuje například dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, dibutylamino, di-1-methylethyl-amino, di-1-methylpropyl-amino, di-2-methylpropylamino, ethylmethylamino, methylpropylamino.

5

Halogen představuje, pokud není uvedeno jinak, zejména fluor, chlor a brom,

1. Farmakologické charakteristiky

10 Je známo, že systemická aplikace glutamátu ničí u myší neurony v mozku /S.M. Rothman a T.W. Olney, Trends in Neurosciences 10 /1987/ 299/. Tento nález mezi jiným vede k závěru, že glutamát hraje určitou úlohu při neuredegenerativních chorobách /R-Schwarz a B. Meldrun, The Lancet 11 /1985/ 140/.

15 Dále jsou látky jako např. kyselina quisqualinová, kainová, ibotová, glutaminová a N-methyl-D-asparagová /NMDA/ známy jako exogenní popř. endogenní neurotoxiny. Vzhledem k jejich neorotoxicitě působí tyto substance selektivně na jednotlivé buňky, takže je možno u zvířat vyvolat specifickými mozkovými lézemi funkční poruchy. Tyto jsou srovnatelné s poruchami, které vznikají při epilepsii a jiných nerodegenerativních chorobách – jako je například
20 Huntingtonova a Alzheimerova choroba.

Pokusy in vivo a in vitro ukázaly, že v mozku dochází k poškození buněk hypoglykemií, hypoxií, anoxií a ischemií a dochází k funkčním poruchám částečně založených na zvýšené synaptické aktivitě, přičemž má zvláštní význam glutamatergní synapse. Substance a ionty, které potlačují
25 aktivitu glutamátových receptorů a s receptory spojených iontových kanálků – jako např. kompetitivní a nekompetitivní antagonisté excitatorních aminokyselin jakož i ionty hořčíku chrání mozkové buňky před hypoxickým a ischemickým poškozením. Tyto nálezy ukazují, že glutamát-receptor hraje důležitou úlohu při zprostředkování ischemických poškození.

30 Biochemické a elektrofyziologické studie ukazují, že receptor-iontový kanálek je vysoce citlivý vůči výkyvům koncentrace hořčíku. Při poklesu koncentrace hořčíku dochází v hippocampu ke spontánním epileptickým projevům, které mohou být potlačeny antagonisty excitatorních aminokyselin.

35 S překvapením bylo nyní nalezeno, že benzomorfaný obecného vzorce I blokuje NMDA-kanálek a vykazují neuroprotektivní účinnost.

Výroba takových benzomorfanových derivátů je známa z DE-PS 2105743 a DE-OS 28 28 039 jakož i z literatury /H. Merz a K. Stockhaus, J. Med. Chem. 22 /1979/ 1475. Rovněž je již
40 známo, že takové sloučeniny mají analgetickou účinnost a mohou být použity jako nenávyková analgetika i antitusiva /DE-PS 21 05 743/.

Jako testovací systém pro průkaz NMDA-antagonistické účinnosti benzomorfanových derivátů sloučí řez hippocampu. Elektroda se stimuluje ovčí kolaterální v perfuzní komůrce umístěny řez
45 hippocampu a odvádí se celkový potenciál vzniklý extracelulárně na pyramidových buňkách CAI-oblasti /H.L.Haas, B. Schaerer a M. Vosmansky, J. neuroscience Meth. 1 /1979/ 323/.

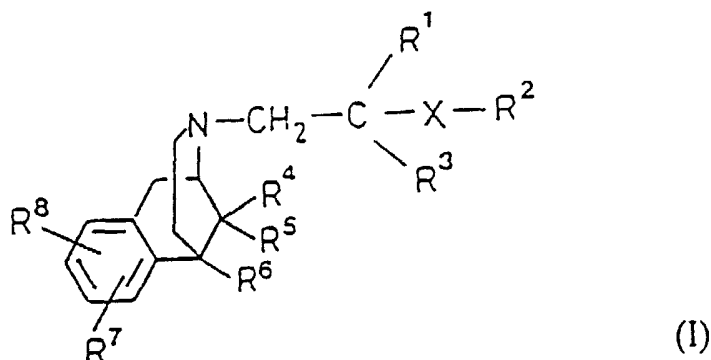
Neuroprotektivní účinnost benzomorfanových derivátů spadajících do obecného vzorce I byla mimoto prokázána také ve vztahu k syntéze proteinů a uvolňování neurotransmiterů v řezu
50 hippocampu.

Testy vazby receptorů dále ukazují, že objevené benzomorfanové deriváty jsou nekompetitivními antagonisty glutamát receptorů.

Dále byla prokázána neuroprotektivní účinnost benzomorfanových derivátů obecného vzorce I na myši– in vivo– potlačením N-methyl-D-asparagovou kyselinou vyvolané letality /J.D.Leander a spol., Brain Research 448 /1988/ 115/ a potlačením ischemií vyvolaných úmrtí buněk na myši a gerbylech.

5

Výsledky těchto testů jsou uvedeny v následující tabulce spolu s výsledky, které byly získány testem na vazbu na MK-801-receptor podle publikace Wang, Knight a Woodruff, Journal of Neurochemistry 50, 274 – 281, 1991.



10

$X = O, R^1 = CH_3, R^2 = CH_3, R^3 = H, R^4 = CH_3, R^5 = CH_3, R^6 = CH_3$

poloha R^7	Stereochemie	MK801ki/nMol	NMDA Tox ID ₅₀ mg/kg s.c.
2'-OC(O)CH ₃	(-)-(1R,5S,2''S)	11,4	0,7
2'-OH	(-)-(1R,5S,2''R)	10,0	0,6
3'-OH	(-)-(1R,5S,2''R)	7,1	0,5
1'-OH	(-)-(1R,5S,2''R)	34,2	5,7
4'-OH	(-)-(1R,5S,2''R)	539	7,0
2'-OC(O)CH ₃	(-)-(1R,5S,2''R)	9,4	0,6
2'-OCH ₃	(-)-(1R,5S,2''R)	32,5	7,0
2'-H	(-)-(1R,5S,2''R)	29,9	7,4
2'-CH ₃	(-)-(1R,5S,2''R)	169,1	21,0
2'-F	racem. směs	266,0	–

15 $R^8 = H$

pol.- R^7 pol. – R^8

3'-OH	2'-CH ₃	(-)-(1R,5S,2''S)	21,0	2,1
3'-CH ₃	2'-OH	(-)-(1R,5S,2''S)	332	–
3'-OH	2'-OH	(-)-(1R,5S,2''S)	82	–

$X = O, R^1 = CH_3, R^2 = CH = CH_2, R^3 = H, R^4 = CH_3, R^5 = CH_3, R^6 = CH_3$

20

poloha – R^7

2'-OH	(-)-(1R,5S,2''S)	624	–
$X = O, R^1 = CH_3, R^2 = CH_2-CH_3, R^3 = H, R^4 = CH_3, R^5 = CH_3, R^6 = CH_3$			

poloha – R^7

2'-OH	(-)-(1R,5S,2''R)	188	–
-------	------------------	-----	---

Tyto výsledky poskytují podklad pro úvahu, že benzomorfanové deriváty obecného vzorce I mohou být použity při neurodegenerativních onemocněních jakož i mozkové ischemii různého původu. Sem spadají například: status epilepticus, hypoglykémie, hypoxie, anoxie, mozkové trauma, edém mozku, amyotropní laterální sklerosa, Huntingtonova choroba, Alzheimerova choroba, hypotonie, srdeční infarkt, mozková mrtvice a perinatální asphyxie.

2. Přípravky

- 10 Benzomorfanové deriváty obecného vzorce I jakož i jejich adiční soli s farmakologicky přijatelnými kyselinami mohou být převedeny známými postupy do běžných přípravků – jako jsou tablety, dražé, pilulky, granuláty, aerosoly, sirupy, emulze, suspenze a roztoky za použití inertních farmaceuticky vhodných nosičů nebo rozpouštědel. Podíl farmaceuticky účinné sloučeniny /a/ obvykle leží v oblasti 0,5 až 90 % hmotnostních celkového složení, to znamená
15 v množstvích která umožní dosáhnout požadovaného rozsahu dávky.

- Přípravky mohou být vyrobeny například zpracováním účinné látky s rozpouštědlem a/nebo nosičem, popřípadě za použití emulgačních činidel a/nebo dispergačních činidel, přičemž například při použití vody jako ředidla mohou být popřípadě použita organická rozpouštědla jako
20 látky umožňující rozpouštění popř. pomocné látky pro usnadnění rozpouštění.

- Jako pomocné látky je možno například uvést vodu, farmaceuticky přijatelná organická rozpouštědla jako parafíny /např. ropné frakce/, látky rostlinného původu /např. podzemnicový nebo sezamový olej/, mono- nebo polyfunkční alkoholy /např. ethanol nebo glycerin/, nosiče
25 jako např. přírodní minerální moučky /např. kaolin, diatomická hlínka, talek, křída/, syntetické minerální moučky /např. vysoce dispergovaná kyselina křemičitá a silikáty/, cukr /např. třtinový, mléčný a hroznový cukr/, emulgační činidla /např. lignin, sulfítové louhy, methylcelulóza, škroby a polyvinylpyrrolidon/ a kluzné látky /např. stearát hořečnatý, talek, kyselina stearová a laurylsulfát sodný/.

- 30 Aplikace se provádí běžným způsobem, výhodně parenterálně – zejména při infuzi – intravenózně. V případě orálního použití mohou tablety samozřejmě mimo uvedených nosičů také obsahovat přísady jako např. citrát sodný, citrát vápenatý, a dikalciumfosfát spolu s různými látkami usnadňujícími rozpad jako jsou škroby, zejména bramborový škrob, želatina a
35 podobně. Dále mohou být pro tabletování použita kluzná činidla jako je stearát hořečnatý, laurylsulfát sodný a talek. V případě vodných suspenzí mohou být účinné látky mimo výše uvedených pomocných látek smíseny s různými chuťovými přísadami, které zlepšují chuť přípravku, nebo s barvivy.

- 40 V případě parenterálního použití mohou roztoky účinné látky obsahovat vhodné kapalné nosičové materiály.

Dávkování pro orální použití je v rozsahu 1 až 300 mg, výhodně 5 až 150 mg.

- 45 Přesto může být popřípadě vhodné uvedené množství změnit a sice v závislosti na tělesné hmotnosti popř. typu aplikace, na individuálním vztahu k léčivu, druhu jeho přípravku a době popř. intervalu, ve kterém se podává. V některých případech tak může být vhodné začínat s menšími dávkami, než jsou uvedeny, zatímco v jiných případech musí být výše uvedené hranice překročeny. V případě aplikace větších množství se doporučuje rozdělit je do menší
50 dávek v průběhu dne.

Dále mohou být sloučeniny obecného vzorce I popř. jejich adičních soli s kyselinami také kombinovány s jinými účinnými látkami.

Příklady přípravků

Tablety

5	1. Tableta obsahuje následující složky:	
	účinná látka vzorce I	0,020 dílů
	kyselina stearová	0,010 dílů
	dextróza	1,890 dílů
	celkem	1,920 dílů

10

Výroba:

Látky se v uvedeném množství vzájemně smísí a směs se lisuje do tablet, které mají každá hmotnost 1,92 g a obsah účinné látky 20 mg.

15

Roztok pro ampule

Složení

20	účinná látka vzorce I	1,0 mg
	chlorid sodný	45,0 mg
	voda pro injekce	do 5,0 ml

Výroba:

- 25 Účinná látka se rozpustí ve vodě při vlastním pH nebo popřípadě při pH 5,5 až 6,5 a smísí se s chloridem sodným jako isotonickou látkou. Získaný roztok se apyrogenně zfiltruje a filtrát se za aseptických podmínek naplní do ampulí, které se nakonec sterilizují a zataví. Ampule obsahují 1 mg, 5 mg a 10 mg účinné látky.

30 Čípky:

jeden čípek obsahuje:

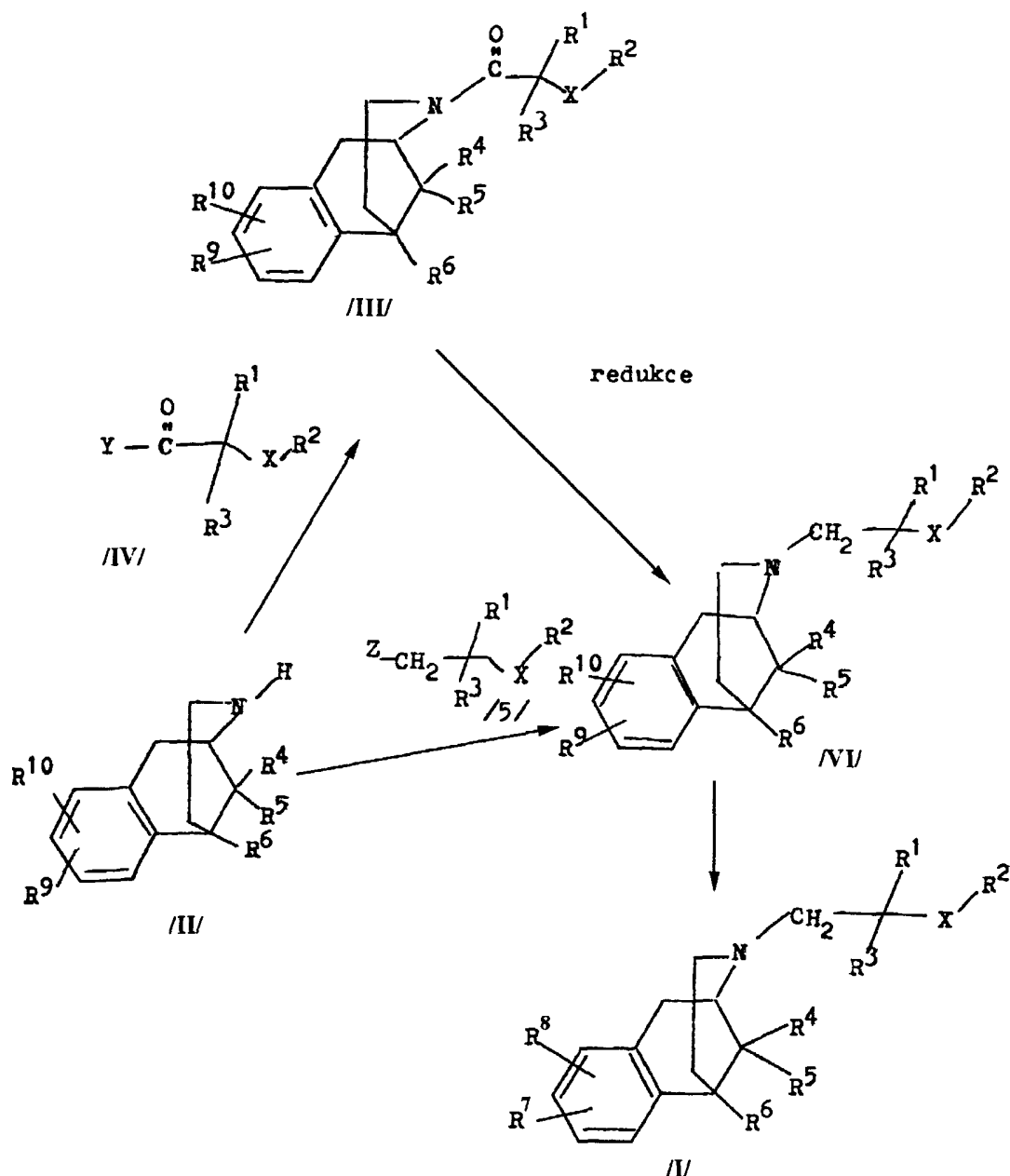
35	účinnou látku vzorce I	1,0 díl
	kakaové máslo /t.t. 36 až 37 °C/	1200,0 díl
	karnaubský vosk	5,0 díl

Výroba:

- 40 Kakaové máslo a karnaubský vosk se spolu roztaví. Při 45 °C se přidá účinná látka a míchá se tak dlouho, až je dosaženo úplné disperze. Směs se nalije do formy odpovídající velikosti a čípky se vhodně zabalí.

3. Způsob syntézy

- 45 Výroba benzomorfanových derivátů, které slouží jako výchozí materiál v různých způsobem syntézy, které jsou typu 2, je známa buď ze stavu techniky /DE-A 20 27077, CA 74 /1971P 12584x, EP-B 4960, CA 93 /1980/ 4941 f/, nebo je popsána v následujících příkladech.



Substituenty R^9 a R^{10} jsou přitom buď identické s požadovanými substituenty R^7 a R^8 , nebo mohou být později na tyto substituenty převedeny.

5

3.1a

Zavedení některého z požadovaných substituentů na amino funkci benzomorfanového dusíku může být provedeno při acylaci vhodným aktivovaným derivátem karboxylové kyseliny. Odpovídající deriváty karboxylové kyseliny typu IV jsou známy ze stavu techniky nebo jsou snadno přístupné pro způsob syntézy.

10

Pro samotnou acylaci je možno opět volit z mnoha způsobů /C. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thiema Verlag Stuttgart, 1978, str. 222 a následující a cit literatura J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. vyd., John Wiley and Sons, New York 1985, str. 370 a následující a cit. lit.; R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformation – a Guide to Functional Group Preparations, VCH Verlagsgesellschaft, D-6940 Weinheim 1989, str. 963 a násl. a cit. Lit.; přičemž jsou výhodné reakce s halogenidy karboxylových kyselin /A.L.J.

15

Beckwith v J. Zabicki, „The Chemistry of Amides“, Interscience, New York 1970 str. 73/ v rozpouštědle, které je za reakčních podmínek v podstatě inertní – popřípadě za přítomnosti činidel vázajících kyselinu. Jako inertní rozpouštědlo se obecně používají organická rozpouštědla, která se za reakčních podmínek nemění, jako jsou uhlovodíky jako je např. benzen, toluen, xylen – nebo ropné frakce nebo ether – jako např. diethylether, glykoldimethylether /glyme/, diglykoldimethylether – nebo cyklické ethery – jako např. tetrahydrofuran nebo dioxan – nebo halogenované uhlovodíky – jako např. chlorid uhličitý, chloroform nebo dichlormethan.

Výroba požadovaných halogenidů karboxylových skupin je známa ze stavu techniky /Houben–Weyl, methoden der organischen Chemie, díl VIII a díl E5, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1952 popř. 1985/, pokud nejsou obchodně dostupné. Výhodně přitom reaguje benzomorfanový derivát typu 2 výhodně v halogenovaných uhlovodících – zejména v dichlormethanu – a za přítomnosti terciárního aminu – jako je např. triethylamin – s požadovaným halogenidem kyseliny – zvláště výhodně s chloridem kyseliny. Je však také možné provádět reakci – s ohledem na Schotten–Baumannovu variantu – ve vodě nebo ve vodném alkoholu za přítomnosti hydroxidu alkalického kovu nebo uhličitanu alkalického kovu /viz např. Organikum, kolektiv autorů, VEB Deutsche Verlag der Wissenschaften, 17. vydání, Berlín 1988 str. 407/. V závislosti na použitých eduktech může se dále jako zvláště výhodné ukázat provádění acylace variantou podle Einhorna, kde se použije pyridin jako činidlo, které váže kyselinu i jako reakční medium.

Existuje mimoto možnost provádět acylaci volnou karboxylovou kyselinou /viz např. A.L.J.Beckwith a J.Zabicki, „The Chemistry of Amides“, Interscience, New York 1970, str. 105 a násl.; J.A. Mitchell a E.E. Reid, J.Am. Chem. Soc. 53 /1931/ 1879/. Dále může být výhodné použít místo volné kyseliny směsný anhydrid – např. s esterem kyseliny uhličitě /C. Ferri, Reaktionen der organischen Synthese, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978, str. 222 a cit. lit.; A.L.J. Beckwith v J. Zabicki, „The Chemistry of Amides“, Interscience, New York 1970, str. 86; J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. vyd., John Wiley and Sons, New York 1985, str. 371 a cit. Lit., R.C.Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, D–6940 Weinheim 1989, str. 981 a cit. lit./.

Při výhodné acylaci halogenidy karboxylových kyselin, zejména chloridy karboxylových kyselin, se může reakční teplota měnit v širokém rozmezí, které je ve spodní části ohraničeno nepatrnou reakční rychlostí a v horní části průběhem nežádoucích vedlejších reakcí. Při provedení se teploty pohybují v oblasti mezi -50 °C až 150 °C, výhodně 0 až 75 °C. Pracuje se přitom účelně za přítomnosti – v o něco větším přebytku – činidla, které váže kyselinu, aby se zabránilo možným vedlejším reakcím eduktu.

3.1b

Pro dosažení aminu typu VI je potřebný následující reakční stupeň redukce amidu kyseliny III.

Takové redukce amidu kyseliny jsou známy ze stavu techniky a mohou být provedeny elektrolytickou redukcí, redukcí alkalickými kovy jakož i katalytickou redukcí /R–Schröter a Houben–Weyl, methoden der organischen Chemie, díl XI/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1957, str. 574/ nebo diboranem popř. deriváty borovodíku /J. Fuhrhop a G. Penzlin, Organic Synthesis – Concepts – Methods – Statting Materials, VCH–Verlagsgesellschaft, Weinheim 1986, str. 90/.

Výhodně se redukce provádí komplexními hydridy jako jsou boro– nebo aluminiumhydridy alkalických kovů popř. jejich vhodné deriváty – popřípadě za přítomnosti katalyzátoru /N.G. Gaylord, Reduction with Complex Metal Hydrides, Wiley New York 1965; A. Hájos, Complex Hydrides, Elsevier New York 1979; V. Bažant, M. Čapka, M. Černý, V. Chvalovský, K. Kochloefl, M. Kraus a J. Málek, Tetrahedron Lett. 9 – /1968/ 3303/, přičemž je zvláště vhodný lithiualuminiumhydrid.

Jako reakční média jsou vhodná všechna inertní organická rozpouštědla, která se nemění za používaných reakčních podmínek. Mezi ně patří zejména ether jako např. diethylether, diisopropylether, terc. Butylmethylether, di-n-butylether, glykoldimethylether /glyme/, diglykoldimethylether /diglyme/, cyklické ethery – jako např. dioxan – a zejména výhodně tetrahydrofuran, přičemž volba rozpouštědel se řídí mimo jiné použitými redukčními činidly.

Přitom je obvykle výhodné tyto redukce provádět za přítomnosti redukčních činidel, která výše uvedené komplexní hydridy představují – zejména lithiimalanátu –, která se použijí v rozsahu od 5 do 100 % – výhodně v rozsahu mezi 10 až 50 %.

Reakční složky se obvykle smísí za chlazení ledem nebo při teplotě místnosti a nakonec – podle reaktivity eduktu – se ohřejí na teploty v rozsahu 150 °C – výhodně až 75 °C.

3.2

Další možnost výroby benzomorfanových derivátů typu VI spočívá v reakci benzomorfanového derivátu II se vhodným alkylačním činidlem typu V, přičemž ve vzorci V představuje Z alkylovou skupinu, která je odštěpitelná /leaving group/. Výhodnými odštěpitelnými skupinami jsou halogen – jako např. Cl, Br, I – nebo O-SO₂-aryl – jako např. tosylát – nebo alkylsulfonát O-SO₂-alkyl – jako např. methansulfonát – nebo halogensulfonát nebo sulfát. Odpovídající alkylační činidla jsou buď obchodně dostupná, nebo je jejich výroba známá ze stavu techniky.

Jako rozpouštědla jsou vhodná všechna inertní rozpouštědla, která se v podstatě za reakčních podmínek nemění a sama neovlivňují reakční složky jako reakční komponenty. K nim patří zejména např. alkoholy – jako methanol, ethanol, propanol nebo isopropanol – nebo ether – jako diethylether, di-n-butylether, terc. Butylmethylether, glykoldimethylether /glyme/, diethylen-glykoldimethylether /diglyme/, tetrahydrofuran a dioxan – nebo ketok – jako např. methyl-ethylketon nebo aceton – nebo amidy kyseliny – jako např. triamid kyseliny hexamethylfosforečné nebo dimethylformamid.

Mimo to je možné používat směsi jmenovaných rozpouštědel. Zvláště výhodné jsou tetrahydrofuran nebo dimethylformamid nebo jejich směsi. Reakce se výhodně provádí za přítomnosti činidla, které váže kyselinu – jako je např. uhličitán alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin nebo jejich hydrogenuhličitán.

Reakční teplota se může při provedení reakce měnit v široké, rozmezí, které je ohraničeno ve spodní části velmi pomalou reakční rychlostí a v horní části průběhem vedlejších reakcí. Vhodný reakční teploty leží v intervalu 0 až 150 °C, výhodně mezi 50 až 100 °C.

3.3

Při popřípadě nezbytné přeměně R⁹ a/nebo R¹⁰ na R⁷ popř. R⁸ se jedná o mnoho různých reakcí, které není možno shrnout do jednoho reakčního schéma. Takové reakce budou doloženy v následujících příkladech.

Příklady provedení vynálezu

Poznámka: Pokud není uvedeno jinak, znamená výraz ether diethylether

4.1 Sloučeniny typu I – vyrobené podle způsobu 3.1

4.1.1 Příklad 1

/-/-1R, 5S, 2''R/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

5

a/ Acylace

27,8 /0,12 mmol/ / $\pm$ /-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu /DOS 20 27 077; CA 74, 125482x /1971// se smísí ve 278 ml absolutního dichlormethanu za přítomnosti 27,9 g /0,275 mmol/ triethylaminu za míchání během asi 30 minut s 19,2 g /0,156 mmol/ chloridu /R/-2-methoxypropionové kyseliny. Reakční teplota se přitom udržuje v rozsahu 30 až 35 °C. Potom se vaří jednu hodinu pod zpětným chladičem. Ochladí se a postupně se promyje 175 ml vody, 175 ml 2N kyseliny chlorovodíkové a ještě dvakrát vždy 175 ml vody. Po sušení síranem sodným a odfiltrování sušidla se roztok odpaří ve vakuu, nakonec při 80 °C a plném vakuu vodní pumpy. Získá se acylační produkt typu 1 jako zbytek po odpaření ve výtěžku 42,3 g přibližně 100 % teorie/.

15

b/ Redukce

20 Acylační produkt získaný výše uvedeným postupem se rozpustí ve 425 ml absolutního tetrahydrofuranu. Roztok se za míchání a chlazení ledem během jedné hodiny při 10 až 15 °C přikape do suspenze 9,1 g /0,24 mol/ lithiualuminiumhydridu /lithiumtetrahydridoalanát/ ve 300 ml tetrahydrofuranu. Potom se reakční směs dvě hodiny vaří za míchání pod zpětným chladičem. Potom se za chlazení na ledové lázni a za míchání po kapkách smísí s 25 ml vody a 25 potom se po přidavku dalších 70 ml vody a nasyceného roztoku vínanu amonného /890 ml/ vytřepe v dělicí nálevce. Oddělená tetrahydrofuranová fáze se odpaří ve vakuu a vodná fáze se třikrát extrahuje vždy 175 ml dichlormethanu. Zbytek po odpaření tetrahydrofuranové fáze se rozpustí extrakcí v dichlormethanu a roztok se dvakrát promyje vždy 100 ml vody. Po sušení síranem sodným a odfiltrování sušidla se roztok odpaří, nakonec při 80 °C a úplném vakuu vodní 30 pumpy. Zůstane zbytek /37 g/ asi 100 % teorie/, který je tvořen směsí obou očekávaných diastereomerních sloučenin. Chromatogramy na tenké vrstvě /DC/ ukazují tyto diastereomery při hodnotách R_f 0,42 popř. 0,51 /silikagel 60, chloroform-methanol-konc.amoniak 95:5:0,1/.

35

Diastereomery je možno rozdělit krystalizací hydrochloridů. Proto se rozpustí základní směs ve 120 ml absolutního ethanolu a okyselí se roztokem kyseliny chlorovodíkové /12 ml 32% kyseliny chlorovodíkové/. Ihned krystaluje titulní sloučenina ($R_f = 0,42$), která se odsaje po ochlazení /ledová lázeň/, po částech se promyje ledově chladným ethanolom /40 ml/ a nakonec se suší do konstantní hmotnosti při 80 °C. Výtěžek činí 15,0 g /73,5 % teoreticky maximálně možného množství/. Substance taje při 264 °C za rozkladu a vykazuje specifickou optickou otáčivost 40 / $\alpha_D^{25} = -116,9^\circ$ /c = 1, CH₃OH/. Vzorek překrystalizovaných ze směsi methanolu a diethyletheru taje stejně při 264 °C /rozkl./ a vykazuje specifickou otáčivost / $\alpha_D^{25} = -118,6^\circ$ /c = 1, CH₃OH/.

4.1.2 Příklad 2

45

/+/-1S,5R,2''R/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

50 Matečné louhy získané v postupu podle příkladu 1 obsahují zejména diastereomer s hodnotu R_f 0,51. Odpaří se a zbytek /25 g/ se zahřívá se 40 ml isopropanolu jednu hodinu za míchání při teplotě zpětného toku. Takto vzniklá krystalická suspenze se nechá stát při teplotě místnosti asi 12 hodin, potom se odsaje a po částech promyje malým množstvím studeného isopropanolu. Krystalizát je tvořen zejména titulní sloučeninou vedle zbytků diastereomerů /příklad 1/. Titulní

sloučenina se převede na volnou formu báze a přečistí se sloupcovou chromatografií. Za tím účelem se krystalizát třepe s vodou /75 ml/, dichlormethanem /75 ml/ a přebytkem konc. amoniaku /6 ml, 25%/. Po oddělení fází se vodná vrstva ještě jednou extrahuje 25 ml dichlormethanu. Spojené dichlormethanové extrakty se promyjí dvakrát vždy 25 ml vody, potom se suší síranem sodným, po odfiltrování sušidla se odpaří, nakonec při 80 °C a plném vakuu vodní pumpy. Zbytek /15,4 g/ se přečistí sloupcovou chromatografií na 2 kg silikagelu /MN K 60, 230–400 mesh ASTM/, od Macherey a Nagel/ za použití dichlormethanumethanolu–konc. amoniaku 95:5:0,1 jako elučního činidla. Frakce s čistou substancí poskytnou po odpaření zbytek /6,8 g/ který je tvořen bází titulní sloučeniny. Zbytek se rozpustí ve 14 ml absolutního ethanolu a roztok se okyselí 2,5N ethanolickou kyselinou chlorovodíkovou. Po přidavku diethyletheru až do trvalého zákalu krystaluje titulní sloučenina. Nechá se stát asi 12 hodin v chladniče, potom se odsaje a promyje nejprve směsí methanol–ethanol 1:2, potom etherem. Po sušení, nakonec při 80 °C, se získá 6,4 g titulní sloučeniny /31,4 % teoreticky maximálně možného množství/ s teplotou tání 236 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +88,0^\circ /c = 1$, CH₃OH/.

4.1.3 Příklad 3

/+/-/1S,5R,S''S/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Vychází se z 9,25 g /0,040 mol/ +/-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu a 6,37 g /0,52 mol/ chloridu kyseliny /S/-2-methoxypropionové, postupuje se analogicky příkladu 1 a získá se titulní sloučenina ve výtěžku 5,1 g /75,0 % teorie/ a hodnotou R_f 0,42, teplotou tání 270 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +117^\circ /c = 1$, CH₃OH/.

4.1.4 Příklad 4

/-/-/1R,5S,2''S/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Matečné louhy získané z příkladu B, které se zpracují analogicky příkladu 2, poskytnou titulní sloučeninu ve výtěžku 3,2 g /47,1% teorie/ s teplotou tání 235 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -89,9^\circ /c = 1$, CH₃OH/.

4.1.5 Příklad 5

5/-/-/1R,5S,2''R/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Postupuje se analogicky příkladu 1, ale místo racemické výchozí sloučeniny se použije 2,31 g /0,010 ml/ enantiomerního /-/-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu s 1,60 g /0,013 mol/ chloridu kyseliny /R/-2-methoxypropionové, získá se tak místo směsi diastereomerních bází nejprve stéricky čistá báze titulní sloučeniny a z této hydrochlorid ve výtěžku 3,0 g /88,4 % teorie/ s teplotou tání 264 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -117,5^\circ /c = 1$, CH₃OH/.

4.1.6. Příklad 6

/-/-/1R,5S,2''S/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

5

Provede se v příkladu 5 popsaná syntéza s kyselinou /S/-2-methoxypropionovou, získá se tak titulní sloučenina ve výtěžku 2,9 g /85,3 % teorie/ s teplotou tání 235 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -89,7^\circ$ /c = 1, CH₃OH/.

10

4.1.7 Příklad 7

/-/-/1R,5S,2''R/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

15

Vychází se ze 4,62 g /0,020 mol/ /-/-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu a 3,20 g /0,026 mol/ chloridu kyseliny /R/S/-2-methoxypropionové, se získá analogicky příkladu 1 směs očekávaných diastereomerních bází, které se dělí sloupcovou chromatografií analogicky příkladu 2. Pomaleji se pohybující substance /R_f = 0,42/ a pak jak bylo tamtéž popsáno krystaluje jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 2,1 g /61,8 % teorie/ s teplotou tání 264 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -117,9^\circ$ /c = 1, CH₃OH/.

20

4.1.8. Příklad 8

25

/-/-/1R,2S,2''S/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Vychází se z rychleji se pohybující substance /R_f = 0,51/ oddělené v příkladu 7 a po převedení na hydrochlorid analogicky příkladu 2 se získá titulní sloučenina ve výtěžku 2,2 g /64,7 % teorie/ s teplotou tání 235 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -88,6^\circ$ /c = 1, CH₃OH/.

30

4.1.9. Příklad 9

35

/+/-/1S,5R,2''S/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

2,60 g /0,025 mol/ chloridu kyseliny /S/-2-methoxypropionové se míchá ve 100 ml absolutního tetrahydrofuranu se 4,04 g /0,025 mol/ 1,1'-karbonyldiimidazolu dvě hodiny při teplotě místnosti. Po přidavku 4,62 g /0,020 mol/ /+/-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu se dále míchá dva dny při teplotě místnosti. Potom se odpaří, zbytek se vyjme do 75 ml dichlormethanu a postupně se promyje 2N HCl a dvakrát vodou. Organická báze se po oddělení suší síranem sodným a po odfiltrování sušidla se odpaří ve vakuu, nakonec při 80 °C při plném vakuu vodní vývěvy. Zbytek po odpaření se – jak je popsáno v příkladu 1 – redukuje lithiualuminiumpyridem /lithiumtetrahydridoalanát/ a produkt redukce se krystaluje analogicky příkladu 2 jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 6,9 g /81,3 % teorie/ s teplotou tání 264 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +117,4^\circ$ /c = 1, CH₃OH/.

40

45

4.1.10. Příklad 10

/-/-1R,5S,2''R/-9,9-Dimethyl-5-ethyl-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

5

Vychází se z 1,69 g /0,006 mol/ $\pm$ -9,9-dimethyl-5-ethyl-2'-hydroxy-6,7-benzomorfan-hydrochloridu /DOS 2027 077; CA 74, 125482x /1971//, 1,82 g /0,018 mol/ triethylaminu a 0,96 g /0,0078 mol/ chloridu kyseliny /R/-2-methoxypropionové, získá se analogicky příkladu 1 směs očekávaných diastereomerních bází /1,7 g/, které se rozdělí sloupcovou chromatografií analogicky příkladu 2. Pomaleji se pohybující substance /0,6 g, $R_f = 0,40$ / se vykřystaluje analogicky příkladu 2 jako hydrochlorid. Získá se přitom titulní sloučenina ve výtěžku 0,6 g /56,6 % teorie/ s teplotou tání 275 °C /rozk./ a specifickou otáčivostí / $\alpha_D^{25} = -100,5^\circ$ / $c = 1$, CH₃OH/.

15

4.1.11 Příklad 11

/-/-1S,5R,2''R/-9,9-Dimethyl-5-ethyl-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

20

V příkladu 10 sloupcovou chromatografií oddělený rychleji se pohybující diastereomer /0,7 g, $R_f = 0,45$ / se krystaluje analogicky příkladu 2 jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,23 g /21,7 % teorie/ s teplotou tání 216 °C /rozk./ a specifickou otáčivostí / $\alpha_D^{25} = +62,4^\circ$ / $c = 1$, CH₃OH/.

25

4.1.12 Příklad 12

/-/-1S,5R,2''S/-9,9-Dimethyl-5-ethyl-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

30

Vychází se z 1,69 g /0,006 mol/ $\pm$ -9,9-dimethyl-5-ethyl-2'-hydroxy-6,7-benzomorfan-hydrochloridu, 1,82 g /0,018 mol/ triethylaminu a 0,96 g /0,0078 mol/ chloridu kyseliny /S/-2-/methoxypropionové, získá se analogicky příkladu 1 směs očekávaných diastereomerních bází /1,7 g/, které se analogicky příkladu 2 rozdělí sloupcovou chromatografií. Pomaleji se pohybující substance /0,6 g, $R_f = 0,40$ / vykřystaluje analogicky příkladu 2 jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,6 g /56,6 % teorie/ s teplotou tání 275 °C /rozk./ a specifickou otáčivostí / $\alpha_D^{25} = +102,5^\circ$ / $c = 1$, CH₃OH/.

40

4.1.13 Příklad 13

/-/-1R,5S,2''S/-9,9-Dimethyl-5-ethyl-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

45

Podle příkladu 12 sloupcovou chromatografií oddělený, rychleji se pohybující diastereomer /0,6 g, $R_f = 0,45$ / se analogicky příkladu 2 vykřystaluje jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,65 g /61,2 % teorie/ s teplotou tání 219 °C /rozk./ a specifickou otáčivostí / $\alpha_D^{25} = -67,6^\circ$ / $c = 1$, CH₃OH/.

4.1.14 Příklad 14

/-/-9,9-Dimethyl-2'-hydroxy-2-//R/-2-methoxypropyl/-5-fenyl-6,7-benzomorfan

- 5 Vychází se z 1,76 g /6 mmol/ /+/-9,9-dimethyl-2'-hydroxy-5-fenyl-6,7-benzomorfanu /EP-B-4960; CA 93, 4941f /1980/a 0,96 g /7,8 mmol/ chloridu kyseliny /R/-2-methoxypropionové, analogicky příkladu 1 se získá směs očekávaných diastereomerních bází /2,1 g/ s hodnotami R_f 0,50 a 0,55 /srov. Příklad 2/. Směs se krystaluje analogicky příkladu 2 jako hydrochloridy /2,4 g/ a opět se převede na odpovídající volné báze /zbytek po odpaření 1,8 g/. Tento zbytek báze se
 10 krystaluje ze 6 ml ethylesteru kyseliny octové a 18 ml petroletheru /80 °C/. Získá se tak titulní sloučenina ve výtěžku 0,72 g /65,5 %/ teorie/ s teplotou tání 202 °C, hodnotou R_f 0,50 a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -24,4^\circ /c = 1, CH_3OH/$.

15 4.1.15 Příklad 15

/-/-9,9-Dimethyl-2'-hydroxy-2-//R/-2-methoxypropyl/-5-fenyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

- 20 Matečné louhy získané při krystalizaci podle příkladu 13 /ester kyseliny octové/petrolether/ se odpaří. Zbytek /1,2 g/ se rozpustí v 5 ml ethanolu a roztok se okyslí 2,5N ethanolickou kyselinou chlorovodíkovou. Po přidavku diethyletheru až do zákalu krystaluje hydrochlorid /0,4 g/ jako znečištěný surový produkt. Matečný loup obsahuje čistou titulní sloučeninu, která se po odpaření izoluje jako zbytek: výtěžek 0,75 g /62,0 % teorie/, teplota tání 168 °C /rozkl./, $R_f =$
 25 0,55, specifická otáčivost $[\alpha]_D^{25} = +11,6^\circ /c = 1, CH_3OH/$.

4.1.16 Příklad 16

- 30 /-/-1R,5S/2''R/-3'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9/trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

a/ Výchozí sloučenina

- 35 V tomto a dalších příkladech nutný /±/-3'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan není dosud známý ze stavu techniky. Může být například vyroben ze známého 2'-hydroxy-izomeru /DOS 2027 077; CA 74 /1971/, 125482x/ uvedeným postupem, ve kterém se místo p-methoxybenzylolithia použije m-methoxybenzylolithium. Při uzavření kruhu benzomorfanového systému vzniku v posledním případě dvě izomerní sloučeniny, které se dále používají jako směs.
 40 Získaná směs 1'-hydroxy a 3'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu se dělí rychlou sloupcovou chromatografií na 100násobném množství silikagelu /MN K 60, 230-400 mesh ASTM, od Macherey and Nagel/ za použití směsi ethylester kyseliny octové-methanol-konc.amoniak 80:20:5 jako elučního činidla. Získá se tak /±/-1'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan / $R_f = 0,20/$ a /±/-3'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan / $R_f = 0,14/$
 45 v poměru 1:2 ve formě hustých kapalných olejů / R_f hodnota: DC, silikagel 60, za podmínek výše uvedených elučních činidel/.

b/ Přeměna na titulní sloučeninu

- 50 Vychází se z 2,31 g /0,010 mol/ /±/-3'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu a 1,6 g /0,013 mol/ chloridu kyseliny /R/-2-methoxypropionové a získá se analogicky příkladu 1 směs očekávaných diastereomerních bází, které se rozdělí analogicky příkladu 1 sloupcovou chromatografií na 100násobném množství silikagelu. Pomaleji se pohybující substance / $R_f =$

0,65/ se – jak je tamtéž popsáno – krystaluje jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,86 g /50,6 %/ s teplotou tání 240 až 242 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = 90,9^\circ /c = 1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

5

4.1.17 Příklad 17

/+/-/1S,5R,2''R/-3'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

10

V příkladu 16 oddělená, rychleji se pohybující substance $/R_f = 0,74/$ se krystaluje analogicky příkladu 2 jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 1,28 g /75,3 % teorie/ s teplotou tání 250 až 252 °C a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +57,1^\circ /c = 1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

15

4.1.18 Příklad 18

/+/-/1S-5R-2''S/-3'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

20

Vychází se ze 2,31 g /0,010 mol/ $/\pm/-3'$ -hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu /viz příklad 16/ a 1,60 g /0,013 mol/ chloridu kyseliny /S/-2-methoxypropionové, analogicky příkladu 1 se získá směs očekávaných diastereomerních bází, které se rozdělí chromatograficky – analogicky příkladu 2 – na 100násobném množství silikagelu. Pomaleji se pohybující substance $/R_f = 0,65/$ se – jak je tamtéž popsáno – krystalizuje jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,57 g /33,4 % teorie/ s teplotou tání 239 až 240 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +90,7^\circ /c = 1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

25

30

4.1.19 Příklad 19

/-/-/1R,5S,2''S/-3'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

35

V příkladu 18 oddělená, rychleji se pohybující substance $/R_f = 0,74/$ se krystaluje analogicky příkladu 2 jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,67 g /39,2 % teorie/ s teplotou tání 250 až 251 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -56,5^\circ /c = 1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

40

4.1.20 Příklad 20

/-/-/1R,5R,2''R/-1'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

45

Vychází se z 2,31 g /0,10 mol/ $/\pm/-1'$ -hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu /viz příkladu 16 a 1,60 g chloridu kyseliny /R/-2-methoxypropionové. Analogicky příkladu 1 se získá směs očekávaných diastereomerních bází, které se analogicky příkladu 2 rozdělí na 100násobném množství silikagelu. Pomaleji se pohybující substance $/R_f = 0,52/$ se krystaluje analogicky příkladu 2 jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,70 g /41,2 % teorie/ s teplotou tání 128 až 135 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -100,5^\circ /c = 1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

50

4.1.21 Příklad 21

/+/-/1S,5S,2''R/-1'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

5

V příkladu 20 oddělená, rychleji se pohybující substance $R_f = 0,56$ se analogicky příkladu 2 krystaluje jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,40 g /23,6 % teorie/ s teplotou tání 88 až 89 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = 50,4^\circ /c = 1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

10

4.1.22 Příklad 22

/+/-/1S,5S,2''S/-1'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

15

Vychází s ze 2,31 g /0,010 mol/ $[\pm/-1'$ -hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu /viz příkladu 16/ a 1,60 g /0,013 mol/ chloridu /S/-2-methoxypropionové kyseliny. Získá se analogicky z příkladu 1 směs očekávaných diastereomerních bází, které se analogicky příkladu 2 rozdělí na 100násobném množství silikagelu. Pomaleji se pohybující substance $R_f = 0,52$ se krystaluje analogicky příkladu 2 jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,63 g /36,8 % teorie/ s teplotou tání 85 až 90 °C a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = + 96,2^\circ /c = 1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

20

25

4.1.23 Příklad 23

/-/-/1R,5R,2''S/-1'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

30

V příkladu 22 oddělená, rychleji se pohybující substance $R_f = 0,56$ se analogicky příkladu 2 krystaluje jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,50 g /29,4 % teorie/ s teplotou tání 90 až 91 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -64,0^\circ /c = 1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

35

4.1.24 Příklad 24

/-/-/1R,5S,2''/-4'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

40

a/ Výroba výchozí sloučeniny

Výroba $[\pm/-4'$ -hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu potřebného v tomto a v dalších příkladech není ještě známa ze stavu techniky. Může se však připravit například ze stavu techniky známou syntézou pro známý 2'-hydroxy-izomer /DOS 20 27 077, CA 74, 125482x /1971//, ve které se místo p-methoxybenzylolithia použije o-methoxybenzylolithium. Požadovaná sloučenina krystaluje jako báze ze směsi isopropanol-petrolether s teplotou tání 227 °C. V chromatogramu na tenké vrstvě /silikagel 60, chloroform-methanol-konc. amoniak /65:35:3/ má hodnotu R_f 0,20.

45

50

b/ Převod na titulní sloučeninu

Vychází se z 2,31 g /0,10 mol/ $[\pm/-4'$ -hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu a 1,60 g /0,01 mol/ chloridu kyseliny /R/-2-methoxypropionové, získá se analogicky příkladu 1 směs

očekávaných bází /3,0 g/, která se rozdělí analogicky příkladu 2 sloupcovou chromatografií na 450 g silikagelu. Získá se tak 0,9 g pomaleji se pohybující sloučeniny $R_f = 0,34$ / a 1,3 g rychleji se pohybující sloučeniny. První se krystaluje analogicky příkladu 2 jako hydrochlorid. Získá se přitom titulní sloučenina ve výtěžku 0,95 g /55,9 % teorie/ s teplotou tání 263 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -86,9^\circ /c = \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.1.25 Příklad 25

10 /+/-/1S,5R,2''R/-4'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

V příkladu 24 oddělená, rychleji se pohybující sloučenina $R_f = 0,43$ / se analogicky příkladu 2 krystaluje jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 1,23 /72,4 % teorie/ s teplotou tání 258 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +51,7^\circ /c = 1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.1.26 Příklad 26

20 /+/-/1S,5R,2''S/-4'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Vychází se ze 2,31 g /0,10 mol/ $\pm$ -4'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu /viz příkladu 24/ a 1,60 g /0,013 mol/ chloridu kyseliny /S/-2-methoxypropionové. Získá se analogicky příkladu 1 směs očekávaných diastereomerních bází /3,1 g/, které se analogicky příkladu 2 sloupcovou chromatografií na silikagelu rozdělí. Získá se přitom 1,0 g pomaleji se pohybující sloučeniny $R_f = 0,34$ / a 1,2 g rychleji se pohybující sloučeniny. První se analogicky příkladu 2 krystaluje ve formě hydrochloridu a poskytne titulní sloučeninu ve výtěžku 1,15 g /67,7 %/ s teplotou tání 260 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -51,2^\circ /c = 1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.1.27 Příklad 27

35 /-/-/1R,5S,2''S/-4'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

V příkladu 26 oddělená, rychleji se pohybující substance $R_f = 0,43$ / se krystaluje analogicky příkladu 2 jako hydrochlorid a poskytne titulní sloučeninu ve výtěžku 0,95 g /55,9 % teorie/ s teplotou tání 261 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +86,1^\circ /c = 1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.1.28 Příkladu 28

45 /-/-/1R,5S,2''R/-4'-Methoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-methansulfonát

Vychází se ze 2,45 g /0,010 mol/ $-/-$ -2'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu /DOS 20 27 077; CA 125482x /1971// a 1,35 g /0,011 mol/ chloridu kyseliny /R/-2-methoxypropionové. Získá se analogicky příkladu 1 stéricky jednotná titulní sloučenina ve formě volné báze /2,3 g/. Tato se rozpustí v 5 ml absolutního ethanolu. Získaný roztok se po okyselení kyselinou methansulfonovou smísí s diethyletherem až do zákalu. Zatímco krystaluje methansulfonát, přidává se za míchání ještě jednou stejné množství etheru. Potom se reakční směs ochladí na ledové lázni po 4 hodiny. Potom se odsaje, přidá se nejprve směs ethanol-ether 1:2, potom se

promyje etherem, po sušení nakonec při 80 °C se získá titulní sloučenina ve výtěžku 3,3 g /79,8 % teorie/ s teplotou tání 165 až 166 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -92,4^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

5

4.1.29 Příklad 29

/+/-/1S,5R,2''S/-4'-Methoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-methansulfonát

10

Vychází se z 2,45 g /0,010 mol/ +/-2-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu /DOS 20 27 077; CA 74, 125482x /1971// a 1,35 g /0,011 mol/ chloridu kyseliny /S/-S-methoxypropionové. Získá se analogicky příkladu 28 titulní sloučenina ve výtěžku 3,1 g /75,0 % teorie/ s teplotou tání 165 až 167 °C /rozkl./ a specifické otáčivosti $[\alpha]_D^{25} = +92,3^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

15

4.1.30 Příklad 30

20

/-/-/1R,5S,2''R/-2-/2-Methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

a/ Výroba výchozí sloučeniny

25

Výroba zde a v dalších příkladech potřebného $\pm$ -5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu není ještě známá ze stavu techniky. Může být vyroben například syntézou použitou pro známý 2'-hydroxy-derivát /DOS 20 27 077; CA 74 /1971/ 125482x/, přičemž se místo p-methoxybenzylolithia použije benzylolithium. Požadovaná sloučenina krystaluje jako hydrobromid ze směsi isopropanolu-etheru s teplotou tání 259 °C /rozkl./.

30

b/ Převedení na titulní sloučeninu

35

Vychází se ze 2,96 g /0,010 mol/ $\pm$ -5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu a 1,35 g /0,011 mol/ chloridu kyseliny /R/-2-methoxy propionové. Analogicky příkladu 1 se získá směs požadovaných diastereomerních bází. Tyto se analogicky příkladu 2 rozdělí sloupcovou chromatografií na 100násobném množství silikagelu. Pomalejší substance /R_f = 0,63/ se- jak je tamtéž popsáno krystaluje jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 1,3 g /76,5 % teorie/ s teplotou tání 225 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -101,7^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

40

4.1.31 Příklad 31

/+/-/1S,5R,2''R/-2-/2-Methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-oxalát

45

V příkladu 30 oddělená, rychleji se pohybující substance /R_f = 0,67/ se rozpustí v 5 ml ethanolu. Roztok se po okyselení kyselinou šťavelovou smísí s diethyletherem do zákalu. Zatímco probíhá krystalizace, přidá se ještě jednou polovina původního množství etheru a ponechá se asi 12 hodin v chladničce. Po odsátí, promytí směsí ethanolether a sušení při 80 °C se získá titulní sloučenina ve výtěžku 1,1 g /60 % teorie/ s teplotou tání 135 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +60,2^\circ$ /c = 1, CH₃OH/.

4.1.32 Příklad 32

/-/-1R,5S,2''R/-2/-2-Methoxypropyl/-2',5,9,9-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid
a/ Výroba výchozí sloučeniny

5

V tomto a dalších příkladech potřebný $\pm$ -2',5,9,9-tetramethyl-6,7-benzomorfan není dosud znám ze stavu techniky. Může však být vyroben například syntézou známou pro 2'-hydroxy-analog, ve které se místo p-methoxybenzylolithia použije p-methylbenzylolithium. Takto získaný meziprodukt se krystaluje ze směsi isopropanol-diethylether jako hydrobromid, který taje při 227 °C za rozkladu.

10

b/ Převedení na titulní sloučeninu

Vychází se z 1,51 g /5 mmol/ $\pm$ -2'-5,9,9-tetramethyl-6,7-benzomorfanu a 0,68 g /5,5 mmol/ chloridu kyseliny /R/-2-methoxypropionové. Analogicky příkladu 1 se získá směs očekávaných diastereomerních bází, která – jak je tamtéž popsáno – krystaluje jako hydrochlorid a dělí se. Získá se tak titulní sloučenina ve výtěžku 0,7 g /po rekrystalizaci 0,4 g = 47,3 % teorie/ s teplotou tání 212 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -110,0^\circ /c=1, CH_3OH/$.

20

4.1.33 Příklad 33

/+/-1S,5S,2''S/-2/-2-Methoxypropyl/-2'-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

25

Vychází se z 1,51 g /5 mmol/ $\pm$ -2'-5,9,9-tetramethyl-6,7-benzomorfanu a 0,68 g /5,5 mmol/ chloridu kyseliny /S/-2-methoxypropionové. Získá se analogicky příklad 32 titulní sloučeniny ve výtěžku 0,4 g /47,3 % teorie/ s teplotou tání 212 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +111,8^\circ /c=1, CH_3OH/$.

30

4.1.34 Příkladu 34

/-/-1R,5S,2''R/-2'-amino-2/-2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-dihydrochlorid

35

a/ Výroba výchozí sloučeniny

V tomto a v dalších příkladech potřebný $\pm$ -2'-nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan není dosud znám ze stavu techniky. Může se například vyrobit nitrací $\pm$ -5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu /příklad 30/ analogicky postupu, který popsal E.L.May a E.M.Fry /J.Org.Chem. 22 /1957/1366/. Výsledný meziprodukt se krystaluje jako hydrochlorid ze směsi ethanol-ether, který taje při 289 °C /rozkl./.

40

b/ Acylace

45

2,97 g /0,01 mol/ $\pm$ -2-nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu se acyluje za přítomnosti 3,04 g /0,03 mol/ triethylaminu analogicky příkladu 1 1,35 g /0,011 mol/ chloridu kyseliny /R/-2-methoxypropionové. Po zpracování se získá 3,5 g /téměř 100 % teorie/ meziproduktu typu 3.

c/ Katalytická hydrogenace 2'-nitro a 2'-aminoskupiny

3,5 g meziprojektu ze stupně přípravy b/ se rozpustí v 70 ml methanolu a hydrogenuje za přítomnosti 0,4 g palladia na uhlí /obsah Pd: 5 %/ při 20 °C pod tlakem vodíku 0,5 MPa. Příjem vodíku se po 4 hodinách – po spotřebování vypočteného množství – zastaví. Po odfiltrování katalyzátoru se reakční směs odpaří, nakonec při 80 °C a za plného vakua vodní vývěvy. Zbytek 3,1 g /téměř 100 % teorie/.

d/ Redukce lithiumaluminiumhydridem

Výše získaný odparek /3,1 g/ se redukuje analogicky příkladu 1 1,3 g lithiumaluminiumhydridu /lithiumtetrahydroalanát/. Získaná směs obou očekávaných diastereomerů /2,7 g/ se rozdělí analogicky příkladu 2 sloupcovou chromatografií na 500 g silikagelu. Pomaleji se pohybující substance /0,7 g, $R_f = 0,65$ / se analogicky příkladu 2 /ale se dvěma ekvivalenty kyseliny chlorovodíkové/ krystaluje jako dihydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,95 g /50,6 % teorie/ a teplotou tání 260 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -93,4^\circ$ / $c=1$, CH_3OH /.

20 4.1.35 Příklad 35

/+/-/1S,5R,2''R/-2'-Amino-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-dimethan-sulfonát

25 0,9 g v příkladu 34 oddělené, rychleji se pohybující substance / $R_f = 0,70$ / se analogicky příkladu 43 /avšak se 2 ekvivalenty methansulfonové kyseliny/ krystaluje ze směsi methanol-diethylether. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,48 g /19,4 % teorie/ s teplotou tání 189 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +55,6^\circ$ / $c=1$, CH_3OH /.

30

4.1.36 Příklad 36

/+/-/1S,5R,2''S/-2'-Amino-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

35

Vychází se ze 2,97 g /0,01 mol/ $\pm$ -2'-nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu, 3,04 g /0,03 mol/ triethylaminu a 1,35 g /0,011 mol/ chloridu kyseliny /S/-2-methoxypropionové, získá se 3,5 g /téměř 100 % teorie/ požadovaného acylačního produktu, který – jak je tamtéž popsáno – se katalyticky hydrogenuje /vznikne 3,2 g hydrogenačního produktu/ a nakonec se redukuje lithiumaluminiumhydridem /lithiumtetrahydroalanoát/. Redukční produkt /2,8 g/, který je tvořen směsí očekávaných diastereomerních bází, se za zahřívání rozpustí v 10 ml isopropanolu. Po asi 12 hodinách krystalizace stáním v chladničce se vyloučí chromatograficky pomaleji se pohybující substance / $R_f = 0,65$ / jako báze /0,75 g = 49,0 % teorie/ s teplotou tání 142 °C. Z této se analogicky příkladu 32 krystalují 0,3 g jako dihydrochlorid. Získá se titulní sloučenina /0,37 g/ s teplotou tání 265 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +92,5^\circ$ / $c=1$, CH_3OH /.

45

4.1.37 Příklad 37

50

/-/-/1R,5S,2''S/-2'-Amino-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-dihydrochlorid

Isopropanolové matečné louhy z příkladu 34 se odpaří a zbytek /2,0 g/ se chromatografuje na 300 g silikagelu analogicky příkladu 2. Vedle 0,3 g další pomaleji se pohybující substance / $R_f = 0,65$, příklad 34/ se získá rychleji se pohybující substance /1,2 g, $R_f = 0,70$ / –diastereomeru, která se krystaluje analogicky příkladu 32 jako dihydrochlorid. Získá se přitom titulní sloučenina ve
 5 výtěžku 1,48 g /78,8 % teorie/ s teplotou tání 259 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -68,4^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.1.38 Příklad 38

10

$\pm$ -2'-Hydroxy-2-(2-methoxyisobutyl)-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrobromid

Vychází se z 1,16 g /0,005 mol/ $\pm$ -2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu a 0,75 g /0,0055 mol/ chloridu kyseliny 2-methoxysomáselné, získá se analogicky příkladu 1 nejprve
 15 bazická forma titulní sloučeniny /1,1 g/. Tato se rozpustí v 5 ml methanolu a roztok se po okyselení pomocí HBr /62%/ smísí s diethyletherem do zákalu. Stáním v chladničce po asi 12 hodin krystaluje titulní sloučenina, tato se odsaje, promyje směsí ethanol-ether a suší při 80 °C. Výtěžek 1,1 g /55,2 % teorie/, teplota tání 232 °C /rozkl./. Vzorek rekrystalovaný ze směsi methanol-ether taje při 240 °C /rozkl./

20

4.1.39 Příklad 39

1-2'-Hydroxy-2-(2-methoxybutyl)-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydro-
 25 chlorid

a/ Výroba výchozí sloučeniny

V tomto a v dalších příkladech nutný chlorid kyseliny /R/-2-methoxymáselné se může vyrobit
 30 např. ze známé kyseliny /R/-2-methoxymáselné /N.K.Kochetkov, A.M.Likhoshesterov a V.N.Kulakov, Tetrahedron 25 /1969/ 2313/ a thionylchloridu při teplotě místnosti. Chlorid kyseliny, který zbude po odstranění přebytku thionylchloridu se použije bez čištění v dalším reakčním stupni.

35 b/ Převedení na titulní sloučeninu

Vychází se ze 3,47 g /0,015 mol/ $\pm$ -2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu a 2,46 g /0,018 mol/ chloridu kyseliny /R/-2-methoxymáselné a získá se analogicky příklad 1 titulní
 40 sloučenina ve výtěžku 1,8 g /67,8 % teorie/ s teplotou tání 246 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -118,4^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.1.40 Příklad 40

45 $\pm$ -2'-Hydroxy-2-(2-methoxybutyl)-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydro-
 chlorid

Matečný loup z příkladu 39 se odpaří. Zbytek se analogicky příkladu 2 získá titulní sloučenina ve
 50 výtěžku 1,3 g /48,9 % teorie/ s teplotou tání 228 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +79,9^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.1.41 Příklad 41

/-/-1R,5S,2''S/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxybutyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

5

a/ Výroba titulní sloučeniny

V tomto příkladu a v dalších příkladech potřebný chlorid kyseliny */S/-2-methoxymásečné* se může vyrobit např. ze známé kyseliny */S/-2-methoxymásečné* /Tetrahedron 25 /1969/ 2322/ analogicky příkladu 39.

10

b/ Převedení na titulní sloučeninu

Vychází se ze 3,47 g /0,015 mol / $\pm$ -2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu a 2,46 g /0,018 mol/ chloridu kyseliny */S/-2-methoxymásečné*, získá se analogicky příkladu 1 titulní sloučenina ve výtěžku 1,6 g /60,3 g teorie/ s teplotou tání 246 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +119,2^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

15

20 4.1.42 Příklad 42

/+/-1S,5R,2''S/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxybutyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Matečný louh z příkladu 41 se odpaří. Ze zbytku se získá analogicky příkladu 2 titulní sloučenina ve výtěžku 0,6 g /22,6 % teorie/ s teplotou tání 228 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -71,7^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

25

30 4.1.43 Příklad 43

/-/-1R,5S,2''R/-2-/2-Benzoyloxypropyl/-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

35 a/ Výroba výchozí sloučeniny

V tomto a v dalších příkladech používaný chlorid kyseliny */R/-2-benzoyloxypropionové* se může vyrobit například následujícím způsobem:

Obchodně dostupný isobutylester kyseliny */R/-+/mléčné* se za přítomnosti oxidu stříbrného O-benzyluje benzylbromidem. Následující zmýdelnění hydroxidem sodným poskytne kyselinu */R/-2-benzoyloxypropionovou* s hodnotou specifické otáčivosti $[\alpha]_D^{25} = +79,5^\circ$ /c=1, CH₃OH/. Analogicky příkladu 39 se získá odpovídající chlorid kyseliny.

40

45 b/ Převedení na titulní sloučeninu

Vychází se ze 3,47 g /0,015 mol/ */1/-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu* a 3,3 g /0,0165 mol/ chloridu kyseliny */R/-2-benzoyloxypropionové*, získá se analogicky příkladu 1 směs očekávaných diastereomerů, které se jak je tamtéž popsáno – rozdělí krystalizací odpovídajících hydrochloridů. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 2,39 g /76,6 % teorie/ s teplotou tání 250 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -119,3^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

50

4.1.44 Příklad 44

/+/-/1S,5R,2''S/-2-/2-Benzoyloxypropyl/-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

5

a/ Výroba výchozí sloučeniny

V tomto a v dalších příkladech používaných chlorid kyseliny /S/-2-benzoyloxypropionové se může např. vyrobit analogicky příkladu 43 z kyseliny /S/-2-benzoyloxypropionové /specifická
otáčivost: $[\alpha]_D^{25} = -78,5^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

10

b/ Převedení na titulní sloučeninu

Vychází se ze 3,47 g /0,015 mol/ /±/-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu a 3,3 g
/0,0156 mol/ chloridu kyseliny /S/-2-benzoyloxypropionové se získá analogicky příkladu 43
titulní sloučenina ve výtěžku 2,56 g /82,1 % teorie/ s teplotou tání 250 °C /rozkl./ a specifickou
otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +119,5^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

15

20 4.1.45 Příklad 45

/-/-/1R,5S,2''R/-2'-Hydroxy-2-/2-methylthiopropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

25 a/ Výroba výchozí sloučeniny

V tomto a v dalších příkladech potřebný chlorid kyseliny /R/-2-methylthiopropionové se může
analogicky příkladu 39 vyrobit ze známé kyseliny /R/-2-methylthiopropionové /L.N.Owen a
M.B.Rahman, J.Chem.Soc. /c/ 1971, 2432/.

30

b/ Převedení na titulní sloučeninu

1,62 g /0,007 mol/ /±/-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu se nechá reagovat
analogicky příkladu 1 s 1,07 g /7,7 mmol/ chloridu kyseliny /R/-2-methylthiopropionové. Po
redukci vzniklého reakčního produktu lithiualuminiumhydridem /LiAlH₄/ se získá směs
očekávaných diastereomerů, které se rozdělí krystalizací svých nitrátů. Substance, která
vykristaluje z ethanolu po okyselení 65% kyselinou dusičnou a smísení s diethyletherem až do
dosažení zákalu, se po asi 12hodinovém stání v chladničce odsaje, promyje se směsí ethanol-
ether a pak etherem a suší se při 80 °C. Nitrát /0,67 g/ se překrystaluje z vroucího ethanolu
/0,52 g/ převede se na volnou bázi a nakonec se analogicky příkladu 2 krystaluje jako
hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina na výtěžku 0,43 g /34,4 % teorie/ s teplotou tání 265 °C
/rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -136,1^\circ$ /c = 0,05, CH₃OH/.

35

40

45 4.1.46 Příklad 46

/+/-/1S,5R,2''R/-2'-Hydroxy-2-/2-methylthiopropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Matečné louhy z příkladu 45 po první krystalizaci nitrátu se odpaří a nitrátový zbytek se převede
na volnou bázi. Tato /1 g/ se analogicky příkladu 53 filtruje přes 20 g oxidu hlinitého a pak se
krystaluje jako hydrochlorid /ethanol-ether/. Tento /0,29 g/ se překrystaluje ze směsi 2 ml

50

methanolu a diethyletheru. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,21 g /16,8 % teorie/ s teplotou tání 238 °C /rozk./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +73,0^\circ /c=0,5, \text{CH}_3\text{OH}/$.

5 4.1.47 Příklad 47

/-/-/1R,5S,2''S/-2'-Hydroxy-2-/2-methylthiopropyl-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

10 a/ Výroba výchozí sloučeniny

V tomto a dalších příkladech potřebný chlorid kyseliny /S/-2-methylthiopropionové se může vyrobit například ze známé kyseliny /S/-2-methylthiopropionové /J.Chem.Soc. 1971, 2437/ analogicky příkladu 39.

15

b/ Převod na titulní sloučeninu

Vychází se z 1,62 g /0,007 mol/ $\pm$ -2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu, analogicky se podle příkladu 45 získá titulní sloučenina ve výtěžku 0,42 g /33,6 % teorie/ s teplotou tání 265 °C /rozk./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +135,1^\circ /c=0,5, \text{CH}_3\text{OH}/$.

20

4.1.48 Příklad 48

25 /-/-/1R,5S,2''S/-2'-Hydroxy-2-/2-methylthiopropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Vychází se z nitrátových matečných louhů z příkladu 47 a analogicky příkladu 46 se získá titulní sloučenina ve výtěžku 0,34 g /27,2 % teorie/ s teplotou tání 238 °C /rozk./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -73,9^\circ /c=0,5, \text{CH}_3\text{OH}/$.

30

4.1.49 Příklad 49

35 /+/-/1S,5R,2''S/-2-/2-Allyloxypropyl/-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

a/ Výroba výchozí sloučeniny

40 Použitý chlorid kyseliny /S/-/-/2-allyloxypropionové se může připravit např. následujícím způsobem: obchodně dostupný ethylester kyseliny /S/-/-/mléčné se za přítomnosti oxidu stříbrného O-allyluje allylbromidem. Následující zmýdelnění hydroxidem sodným poskytne kyselinu /S/-2-allyloxy-propionovou s teplotou varu 110 až 112 °C při tlaku 0,0015 MPa a specifické otáčivosti $[\alpha]_D^{25} = 78,4^\circ /c=1 \text{CH}_3\text{OH}/$. Analogicky příkladu 39 se z ní získá odpovídající chlorid kyseliny.

45

b/ Převod na titulní sloučeninu

50 Vychází se ze 3,47 g /0,015 mol/ $\pm$ -2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu a 3,3 g /0,0165 mol/ chloridu kyseliny /S/-2-allyloxypropionové a analogicky příkladu 1 se získá směs obou očekávaných diastereomerů, které – jak je tamtéž popsáno – se rozdělí krystalizací odpovídajících hydrochloridů. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 1,4 g /51 % teorie/ s teplotou tání 245 °C /rozk./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +120^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.1.50 Příklad 50

/-/-1S,5R,2''S/-2-/2-Allyloxypropyl/-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Matečné louhy z příkladu 49 se odpaří. Ze zbytku se analogicky příkladu 2 získá titulní sloučenina ve výtěžku 0,62 g /22,6 % teorie/ s teplotou tání 213 °C a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -38,6^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.1.51 Příklad 51

/-/-1R,5S,2''R/-2'-Hydroxy-2-/2-fenoxypopyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

2,31 g /0,010 mol/ $\pm$ -2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu a 2,03 g /0,011 mol/-chloridu kyseliny /R/-2-fenoxypionové /vyrobena analogicky příkladu 39 z odpovídající kyseliny /CA 72, 12917d/ se nechá reagovat analogicky příkladu 1. Získá se směs obou očekávaných diastereomerů, které se – jak je tamtéž popsáno – rozdělí krystalizací odpovídajících hydrochloridů. Tímto způsobem se získá titulní sloučenina ve výtěžku 1,6 g /79,6 % teorie/ s teplotou tání 279 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -142,9^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.1.52 Příklad 52

/+/-1S,5R,2''S/-2'-Hydroxy-2-/2-fenoxypopyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Postupuje se analogicky příkladu 51 s chloridem kyseliny /S/-2-fenoxypionové, získá se tak titulní sloučenina ve výtěžku 1,6 g se specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +143,3^\circ /c = \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.1.53 Příklad 53

/-/-1R,5S,2''R/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-2-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

a/ Výchozí sloučenina

V tomto a v dalších příkladech potřebných $\pm$ -3'-hydroxy-5,9,9,2-tetramethyl-6,7-benzomorfan není ještě ze stavu techniky znám. Může se vyrobit například způsobem známým pro 2'-hydroxyderivát /DOS 20 27 077; CA 74 /1971P, 125482x/, ve kterém se místo p-methoxybenzylolithia použije 3-methoxy-4-methylbenzylolithium. Při uzavření kruhu na benzomorfanový systém se získá převážně 3'-hydroxy-5,9,9,2'-tetramethyl-6,7-benzomorfan, který se přečistí rychlou sloupcovou chromatografií /srov. př. 16/.

b/ Převedení na titulní sloučeninu

Vychází se ze 2,44 g /0,010 mol/ $\pm$ -3'-hydroxy-5,9,9,2'-tetramethyl-6,7-benzomorfanu a 1,6 g chloridu kyseliny /R/-2-methoxypropionové /0,013 mol/ získá se analogicky příkladu 1 směs očekávaných diastereomerních bází, které se oddělí sloupcovou chromatografií na 100násobném množství silikagelu analogicky příkladu 2. Pomaleji se pohybující substance $R_f = 0,25/$ se

krystaluje jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 1,06 g /59,9 %/ s teplotou tání 181 až 182 °C a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -89,5^\circ / c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

5 4.1.54 Příklad 54

$/+/-/1S,5R,2''R/-3'-\text{Hydroxy-2-}/2\text{-methoxypropyl}/-5,9,9,2'-\text{tetramethyl-6,7-benzomorfan-}$
hydrochlorid

- 10 V příkladu 53 oddělená, rychleji se pohybující substance $/R_f = 0,34/$ se vyloučí analogicky příkladu 2 jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 1,24 g /70,1 %/ jako amorfní prášek se specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +55,9^\circ / c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

15 4.1.55 Příklad 55

$/+/-/1S,5R,2''S/-3'-\text{Hydroxy-2-}/2\text{-methoxypropyl}/-5,9,9,2'-\text{tetramethyl-6,7-benzomorfan-}$
hydrochlorid

- 20 Vychází se ze 2,44 g /0,010 mol/ $/\pm/-3'-\text{hydroxy-5,9,9,2'-tetramethyl-6,7-benzomorfanu}/$ viz příklad 53/ a 1,6 g /0,013 mol/ chloridu kyseliny $/S/-2\text{-methoxypropionové}$. Analogicky příkladu 1 se získá směs očekávaných diastereomerních bází, které se rozdělí sloupcovou chromatografií na 100násobném množství silikagelu. Pomaleji se pohybující substance $/R_f = 0,25/$ se krystaluje jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 1,48 g /83,6 %/ s teplotou tání 186 až
- 25 188 °C a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +88,2^\circ / c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.1.56 Příklad 56

- 30 $/-/-/1R,5S,2''S/-3'-\text{Hydroxy-2-}/2\text{-methoxypropyl}/-5,9,9,2'-\text{tetramethyl-6,7-benzomorfan-}$
hydrochlorid

- V příkladu 55 oddělená, pomaleji se pohybující substance $/R_f = 0,34/$ se vyloučí analogicky příkladu 2 jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 1,40 g /79,1 %/ jako amorfní
- 35 prášek se specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -56,8^\circ / c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.1.57 Příklad 57

- 40 $/-/-/1R,5S,2''R/-2'-\text{Hydroxy-2-}/2\text{-methoxypropyl}/-5,9,9,3'-\text{tetramethyl-6,7-benzomorfan-}$
hydrochlorid

a/ Výchozí sloučenina

- 45 V tomto a v dalších příkladech potřebný $/\pm/-2'-\text{hydroxy-5,9,9,3'-tetramethyl-6,7-benzomorfan}$ není ještě znám ze stavu techniky. Může se vyrobit například postupem známým pro 2'-hydroxyderivát /DOS 20 27 077; CA 74 /1971/, 125482x/, ve kterém se místo p-methoxybenzylolithia použije 4-methoxy-3-benzylolithium. Při uzavření kruhu na benzomorfanový systém se převážně získá 2'-hydroxy-5,9,9,3'-tetramethyl-6,7-benzomorfan, který se přečistí rychlou
- 50 chromatografií na sloupci /srov. př. 16/.

b/ Převedení na titulní sloučeninu

Vychází se ze 2,44 g /0,010 mol/ $\pm$ -2'-hydroxy-5,9,9,3'-tetramethyl-6,7-benzomorfanu a 1,6 g /0,013 mol/ chloridu kyseliny /R/-2-methoxypropionové, analogicky příkladu 1 se získá směs očekávaných diastereomerních bází, které se rozdělí sloupcovou chromatografií na 100násobném množství silikagelu podle příkladu 2. Pomaleji se pohybující substance $R_f = 0,26$ se krystaluje jako methansulfonát. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 1,64 g /79,3 %/ s teplotu tání 266 až 268 °C a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -95,4^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

4.1.58 Příklad 58

$\pm$ -1S,5R,2''R/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,3'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

V příkladu 57 oddělená, rychleji se pohybující substance $R_f = 0,29$ se analogicky příkladu 2 vyloučí jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 1,60 g /90,4 %/ jako amorfní prášek se specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +73,4^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

4.1.59 Příklad 59

$\pm$ -1S,5R,2''S/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,3'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-methansulfonát

Vychází se ze 2,44 g /0,010 mol/ $\pm$ -2'-hydroxy-5,9,9,3'-tetramethyl-6,7-benzomorfanu /viz příkladu 57/ a 1,6 g /0,013 mol/ chloridu kyseliny /S/-2-methoxypropionové a získá se analogicky příkladu 1 směs očekávaných diastereomerních bází, které se rozdělí sloupcovou chromatografií na 100násobném množství silikagelu analogicky příkladu 2. Pomaleji se pohybující substance $R_f = 0,26$ se krystaluje jako methansulfonát. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 1,56 g /88,1 %/ s teplotou tání 265 až 267 °C a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +96,9^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

4.1.60 Příklad 60

$\pm$ -1R,5S,2''S/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,3'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

V příkladu 59 oddělená, rychleji se pohybující substance $R_f = 0,29$ se vyloučí analogicky příkladu 2 jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 1,36 g /76,8 %/ jako amorfní prášek se specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -74,91^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

4.1.61 Příklad 61

$\pm$ -1R,5S,2''R/-2',3'-Dihydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

a/ Výchozí sloučenina

V tomto a v dalších příkladech potřebný $\pm$ -2',3'-dihydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan není ještě znám ze stavu techniky. Může se například připravit způsobem známým pro 2'-hydroxyderivát /DOS 20 27 077; CA 74 /1971/ 125482x/, ve kterém se místo p-methoxybenzylithia použije 3,4-dimethoxybenzylithium. Při uzavření kruhu na

benzomorfanový systém se převážně získá 2',3'-dihydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan, který se přečistí rychlou sloupcovou chromatografií /srov. př. 16/.

b/ Převedení na titulní sloučeninu

5

Vychází se z 8,51 g /0,03 mol/ $\pm$ -2',3'-dihydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu a 4,1 g /0,033 mol/ chloridu kyseliny /R/-2-methoxypropionové. Získá se analogicky příkladu 1 směs očekávaných diastereomerních bází, které se rozdělí rychlou sloupcovou chromatografií na 100násobném množství silikagelu analogicky příkladu 2. Pomaleji se pohybující substance $R_f = 0,21$ se krystaluje jako hydrochlorid.

10

Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 2,54 g /47,6 %/ s teplotou tání 167 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -98,6^\circ /c=0,5, \text{CH}_3\text{OH}/$.

15

4.1.62 Příklad 62

$\pm$ -1S,5R,2''R/-2',3'-Dihydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

20

V příkladu 61 oddělená, rychleji se pohybující substance $R_f = 0,29$ se analogicky příkladu 2 vyloučí jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 2,28 g /42,7 %/ s teplotou tání 251 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +64,3^\circ /c = 0,5, \text{CH}_3\text{OH}/$.

25

4.2. Sloučeniny /1/ podle způsobu 3.2

4.2.1 Příklad 63

30

$\pm$ -2'-Hydroxy-2-/2-methoxyethyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrobromid

0,6 g /0,003 mol/ $\pm$ -2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu, 0,72 g /0,0075 mol/ 2-methoxyethylchloridu, 0,11 g /0,0075 mol/ jodidu sodného a 0,95 g /0,0113 mol/ hydrogenuhlíčitanu sodného v 10 ml absolutního dimethylformamidu se míchá 23 hodin při 95 °C. Potom se reakční směs odpaří na rotační odparce, nakonec při 95 °C a plném vakuu vodní vývěvy. Zbytek se vytřepe s 25 ml vody a 25 ml dichlormethanu. Spojené extrakty se promyjí vodou, suší síranem sodným a po odfiltrování sušidla se – jak je výše popsáno – odpaří ve vakuu. Odparek tvořený volnou bází titulní sloučeniny se krystaluje analogicky příkladu 38 jako hydrobromid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,48 g /43,5 % teorie/ s teplotou tání 247 °C /rozkl./.

40

4.2.2 Příklad 64

45

$\pm$ -1R,5S,2''R/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

a/ Výroba alkylačního činidla

50

Redukcí ze stavu techniky známé kyseliny $\pm$ -1R/-2-methoxypropionové lithialuminiu-mhydridem LiAlH_4 se získá $\pm$ -1R/-2-methoxypropanol s teplotou varu 70 °C při tlaku 0,0076 MPa a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -15,8^\circ /c=100/$. Analogicky se získá ze známé

kyseliny $/-/-/S/-2$ -methoxypropionové odpovídající $/+/-/S/-2$ -methoxypropanol s teplotou varu $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ za tlaku $0,0076\text{ MPa}$ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +16,5^{\circ}/c=100/$.

- 5 Reakcí $/-/-/R/-2$ -methoxypropanolu s chloridem kyseliny p -toluensulfonové v pyridinu analogicky metodě R.S.Tipsona *J.Org. Chem.* 9 /1944/ 235// se získá $/+/-/R/-2$ -methoxypropyl- p -toluensulfonát ve formě žlutavého oleje se specifickou otáčivostí $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3,71^{\circ}/c=100/$ a analogickým způsobem z $/+/-/S/-2$ -methoxypropanolu odpovídající $/-/-/S/-2$ -methoxypropyl- p -toluensulfonát se specifickou otáčivostí $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3,7^{\circ}/c=100/$.

10 b/ Převedení na titulní sloučeninu

- 1,16 g /5 mmol/ $/\pm/-2'$ -hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu /příklad 1/ se zahřívá s 1,83 g /7,5 mmol/ $/R/-2$ -methoxypropyl- p -toluensulfonátu, 1,26 g /0,015 mol/ hydrogen-
 15 uhličitanu sodného a 1,12 g /7,5 mmol/ jodidu sodného ve směsi z 15 ml absolutního dimethylformamidu a 25 ml absolutního tetrahydrofuranu 60 hodin za míchání na teplotu varu pod zpětným chladičem. Nakonec se zpracuje analogicky příkladu 63. Získá se směs obou očekávaných diastereomerních bází /2 g/, které mohou být vyrobeny podle příkladu 1 také jiným způsobem. Rozdělí se krystalizací hydrochloridů popsaným způsobem a získá se titulní
 20 sloučenina ve výtěžku 0,55 g /64,7 % teorie/ s teplotou tání $264\text{ }^{\circ}\text{C}$ /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 118,2^{\circ}/c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$. Z matečných loughů se může analogicky příkladu 2 získat $/+/-/1S,5R,2''R/-$ diastereomer.

4.2.3 Příklad 65

- 25 $/-/-/1R,5S,2''R/-2/-2$ -Methoxypropyl- $2'$ -nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

- 2,97 g /0,010 mol/ $/\pm/-2'$ -nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu /příklad 34/ se
 30 analogicky příkladu 54 nechá reagovat se 2,68 g /0,011 mol/ $/R/-2$ -methoxypropyl- p -toluensulfonátu, 1,65 g /0,011 mol/ jodidu sodného a 2,1 g /0,025 mol/ hydrogenuhličitanu sodného.

- Jako reakční produkt se izoluje – jak je tamtéž popsáno – nejprve směs obou očekávaných
 35 diastereomerních bází /3,2 g/. Pro oddělení vedlejších produktů se tato rozpustí v 64 ml dichlormethanu a roztok se přefiltruje přes sloupec 64 g oxidu hlinitého /aktivita III – neutrální podle Brockmanna/. Po eluci dalšími 128 ml dichlormethanu se spojený eluát odpaří na rotační
 40 odparce – nakonec při $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a plném vakuu vodní vývěvy. Zbytek /2,4 g/ se rozpustí v 10 ml methanolu a roztok se po okyselení 2,5N ethanolicou kyselinou chlorovodíkovou smísí s diethyletherem do počátku zákalu. Krystaluje titulní sloučenina, která se po 3 dnech stání při
 teplotě místnosti odsaje, promyje se směsí ethanol-ether /1:1, potom etherem a suší se při $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,84 g /45,5 % teorie/ s teplotou tání $226\text{ }^{\circ}\text{C}$ /rozkl./, specifickou otáčivostí $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -120^{\circ}/c=1, \text{CH OH}/$. Z matečných loughů je možno, je-li to
 žádoucí, získat stereoizomerní $/+/-/1S,5R,2''R/-$ sloučeninu.

45

4.2.4 Příklad 66

- 50 $/+/-/1S,5R,2''S/-2/-2$ -Methoxypropyl- $2'$ -nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Vychází se ze 2,97 g /0,010 mol/ $/\pm/-2'$ -nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu a 2,68 g /0,011 mol/ $/S/-2$ -methoxy- p -toluensulfonátu, analogicky příkladu 65 se získá titulní

sloučenina ve výtěžku 0,96 g /52,0 % teorie/ s teplotou tání 226 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +121^\circ$ /c=CH₃OH/. Z matečných louhů se může získat analogicky příkladu 2 stereoizomerní /-/-1R,5S,2''S/-forma.

5

4.2.5 Příklad 67

/-/-1R,5S,2''R/-2-/2-Methoxypropyl/-3'-nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan

10 a/ Výroba výchozí sloučeniny

V tomto a v dalších příkladech potřebný /±/-3'-nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan vzniká vedle /±/-2'-nitroizomerů při nitraci 5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu /příklad 34/ v poměru asi 1:3. Získá se z matečných louhů, 2'-nitro-izomerů, krystalujících jako hydrochlorid, přes
15 nejdříve připravenou bázi. Krystaluje s jako oxalát /teplota tání 158 °C, /rozkl./ z desetinásobného množství methanolu. Oxalát se převede zpět na bázi /nekrystaluje, která se použije pro dále popsanou reakci. Vzorek báze, krystalizovaný jako methansulfonát, taje při 242 °C /rozkl./.

20 b/ Převedení na titulní sloučeninu

5,2 g /0,02 mol/ /±/-3'-nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu se nechá reagovat analogicky příkladu 65 s 5,36 g /0,022 mol/ /R/-2-methoxypropyl-p-toluensulfonátu. Jako reakční produkt se získá směs obou očekávaných stereoizomerních bází /8 g/, které – jak je popsáno v příkladu
25 65 – se přečistí filtrací přes oxid hlinitý /4,7 g přečištěné směsi bází/. V chromatogramu na tenké vrstvě /Kieselgel 60, toluen-ethylester kys. octové 85:15, 3 krát vyvíjen/ vykazují diastereo-izomery R_f hodnotu 0,81 a 0,85. Dělení 1 g směsi diastereomerů na 300 g silikagelu sloupcovou chromatografií se eluuje titulní sloučenina /100 mg/ s hodnotou R_f 0,81 jako nahnědlý velmi
30 vazký olej, který nekrystaluje.

4.2.6 Příklad 68

/+/-1S,5R,2''R/-2-/2-Methoxypropyl/-3'-nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan

35

Při sloupcové chromatografii popsané v příkladu 67 směsi diastereomerů také izoluje mimo /-/-1R,5S,2''R/-formy / R_f = 0,81/ také 100 mg /+/-1S,5R,2''S/-formy / R_f =0,85/ jako nahnědlého velmi viskózního oleje, který nekrystaluje.

40

4.2.7 Příklad 69

/-/-1R,5S,2''R/-2'-Chlor-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

45

a/ Výroba výchozí sloučeniny

V tomto a v dalších příkladech potřebný /±/-2'-chlor-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan se může např. vyrobit z 2'-nitro analogonu /příklad 34/, kde se poslední hydrogenuje na 2'-
50 aminosloučeninu /dihydrochlorid: teplota tání 283 °C, /rozkl./ a tato se převede Sandmeyerovou reakcí na požadovanou 2'-chlorsloučeninu /hydrobromid: teplota tání > 310 °C, /rozkl./.

b/ Převeďte na titulní sloučeninu

3,3 g /0,010 mol/ $\pm$ -2'-chlor-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrobromidu a 2,68 g /0,011 mol/ R-2-methoxypropyl-p-toluensulfonátu se nechají analogicky příkladu 65 reagovat na směs obou požadovaných diastereomerních bází a – jak je tamtéž popsáno – přečistí se filtrací přes oxid hlinitý. Přečištěná směs diastereomerů se analogicky příkladu 1 rozdělí krystalizací hydrochloridů. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,27 g /15,1 % teorie/ s teplotou tání 287 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -102,6^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

10

4.2.8 Příklad 70

$\pm$ -1S,5R,2''R/-2'-Chlor-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

15

Matečné louhy z příkladu 69 se odpaří a zbytek se rozpustí v právě nutném množství vroucího methanolu. Po přidavku diethyletheru právě do začínajícího zákalu a krystalizací se získá titulní sloučenina, která se odsaje po asi 12hodinovém stání při teplotě místnosti, promyje se směsí ethanol:ether 1:1, potom etherem a suší se při 80 °C. Výtěžek 0,56 g /31,3 % teorie/, teplota tání 289 °C, specifická otáčivost $[\alpha]_D^{25} = +67,9^\circ$.

20

4.2.9. Příklad 71

$\pm$ -1S,5R,2''S/-2'-Chlor-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

25

Vychází se ze 3,3 g /0,010 mol/ $\pm$ -2'-chlor-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu a 2,68 g /0,011 mol/ S/-2-methoxypropyl-p-toluensulfonátu a získá se analogicky příkladu 69 titulní sloučenina ve výtěžku 0,41 g /2,9 % teorie/ s teplotou tání 288 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +101,7^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

30

4.2.10 Příklad 72

35

$\pm$ -1R,5S,2''S/-2'-Chlor-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Z matečných louhů z příkladu 61 se získá analogicky příkladu 70 titulní sloučenina ve výtěžku 0,75 g /41,9 % teorie/ s teplotou tání 288 °C a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -68,6^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

40

4.3 Sloučeniny /1/ podle způsobu 3.3

45

4.3.1 Příklad 73

$\pm$ -1R,5S,2''R/-2'-Methoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-methan-sulfonát

50

0,68 g /2 mmol/ $\pm$ -1R,5S,2''S/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid /příklad 4/ se smísí ve 20 ml absolutního dimethylformamidu za míchání a

chlazení ledem s 0,13 g 77% suspenze hydridu sodného v parafinu /4,2 mmol/. Po 30 minutách míchání se během 5 minut přikape 0,31 g /2,2 mmol/ methyljodidu, rozpuštěného v 5 ml dimethylformamidu. Poté se dále míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a potom se odpaří na rotační odparce, nakonec při teplotě místnosti a potom se odpaří na rotační odparce, nakonec při 5 95 °C a plném vakuu vodní vývěvy. Zbytek se třepá se 25 ml dichlormethanu a 25 ml vody. Oddělené vodné fáze se ještě jednou extrahují 15 ml dichlormethanu. Po promytí 15 ml vody se spojené extrakty odpaří a zbytek se krystaluje analogicky příkladu 28 jako methansulfonát. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,38 g /46,0 %/ s teplotou tání 150 až 152 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -68,7^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

10

4.3.2 Příklad 74

15 /+/-/1S,5R,2''R/-2'-Methoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-methan-sulfonát

Vychází se z 0,68 g /2 mmol/ /+/-/1S,5R,2''R/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu /příkladu 2/, získá se analogicky příkladu 73 titulní sloučenina ve výtěžku 0,38 g /46,0 % teorie/ s teplotou tání 150–152 °C /rozkl./ a specifickou 20 otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +67,2^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.3.3 Příklad 75

25 /-/-/1R,5R,2''R/-2'-Ethoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-methan-sulfonát

Vychází se z 0,34 g /1 mmol/ /-/-/1R,5S,2''R/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu /příklad 1/ a 0,17 g /0,0011 mol/ ethyljodidu se získá 30 analogicky příkladu 63 titulní sloučenina ve výtěžku 0,30 g /70,2 % teorie/ s teplotou tání 146 až 148 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -93,4^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.3.4 Příklad 76

35

/-/-/1R,5R,2''R/-2'-Acetoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-methan-sulfonát

0,68 g /2 mmol/ /-/-/1R,5S,2''R/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu /příklad 1/ se rozpustí v 15 ml absolutního dichlormethanu. Po 40 přidavku 0,51 g /5 mmol/ triethylaminu se roztok smísí při teplotě místnosti za míchání během asi 10 minut s 0,10' g /2,4 mmol/ acetylchloridu, rozpuštěného v 5 ml dichlormethanu. Potom se míchá při teplotě místnosti ještě 2 hodiny. Potom se třikrát promyje vždy 10 ml ledové vody, suší se síranem sodným a po odfiltrování sušidla /rotační odparka, nakonec při teplotě 80 °C a plném 45 vakuu vodní vývěvy/ se odpaří. Zbytek, který je tvořen volnou bází titulní sloučeniny /0,6 g, 1,74 mmol/ se rozpustí ve 3 ml ethanolu a okyslí přidavkem methansulfonové kyseliny /0,16 g /1,74 mmol/ ve 3 ml ethanolu/ na pH 4. Po přidavku diethyletheru až do zákalu, krystaluje titulní sloučenina, která se stání asi 12 hodin v chladničce – se odsaje, promyje směsí ethanol–ether 1:2 a suší se při 80 °C. Výtěžek 0,7 g /79,3 % teorie/, teplota tání 183 až 184 °C /rozkl./, $[\alpha]_D^{25} =$ 50 $-83,9^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.3.5 Příklad 77

/+/-/1S,5R,2''S/-2'-Acetoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-methan-sulfonát

5

Vychází se z 0,68 g /0,002 mol/ */+/-/1S,5R,2''S/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu* /příklad 3/ a analogicky příkladu 76 se získá titulní sloučenina ve výtěžku 0,6 g /68,0 % teorie/ s teplotou tání 183 až 184 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +82,8^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

10

4.3.6 Příklad 78

/-/-/1R,5S,2''S/-2'-Acetoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-methan-sulfonát

15

Vychází se z 0,68 g /0,002 mol/ */-/-/1R,5S,2''S/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu* /příkladu 4/ a získá se analogicky příkladu 76 titulní sloučenina ve výtěžku 0,58 g /65,7 % teorie/ s teplotou tání 183 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -57,1^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

20

4.3.7 Příklad 79

/+/-/1S,5R,2''R/-2'-Acetoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-methan-sulfonát

25

Vychází se z 0,68 g /23 mmol/ */+/-/1S,5R,2''R/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu* /příkladu 2/, získá se analogicky příkladu 76 titulní sloučenina ve výtěžku 0,67 g /75,9 % teorie/ s teplotou tání 183 °C a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +58,2^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

30

4.3.8 Příklad 80

/-/-/1R,5S,2''R/-2-/2-Methoxypropyl/-2'-propionoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-methansulfonát

35

Vychází se z 0,34 g /1 mmol/ */-/-/1R,5S,2''R/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu* /příklad 1/ a 0,15 g /1,1 mmol/ anhydridu kyseliny propionové, získá se analogicky příkladu 76 titulní sloučenina ve výtěžku 0,21 g /46,1 % teorie/ s teplotou tání 145 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -78,3^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

40

4.3.9 Příklad 81

/-/-/1R,5S,2''R/-2-/2-Methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

45

a/ */-/-/1R,5S,2''R/-2-/2-Methoxypropyl/-2'-/1-fenyl-5-tetrazolyloxy/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid*

50

1,36 g /4 mmol/ */-/-/1R,5S,2''R/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu* /příklad 1/ se zahřívá s 0,79 g /4,4 mmol/ 5-chlor-1-fenyltetrazolu a

1,36 g /0,01 mol/ suchého, jemně práškovaného uhličitanu draselného v 78 ml absolutního acetonu 6 dní za míchání na teplotu zpětného toku. Potom se roztok odpaří a zbytek se smísí s 50 ml vody. Dvakrát se extrahuje 25 ml dichlormethanu a promyjí se spojené extrakty 15 ml vody. Po sušení síranem sodným a odfiltrování sušidla se reakční směs odpaří v rotační odparce, nakonec při 80 °C při plném vakuu vodní vývěvy. Zbytek se rozpustí v 5 ml ethanolu a po okyselení ethanolicou kyselinou chlorovodíkovou se smísí s diethyletherem do zákalu. Krystaluje meziprodukt, který po stání po dobu asi 12 h v chladniče – se odsaje, potom se se promyje směsí ethanol–ether /1:1/, potom etherem a suší se při 80 °C. Výtěžek 1,67 g /86,3 % teorie/, teplota tání 241 °C /rozkl./.

10

b/ Hydrogenace meziproduktu na titulní sloučeninu

Meziprodukt /1,67 g 3,5 mmol/ se hydrogenuje za přítomnosti 0,7 g 10% palladia na uhlí v 70 ml ledové kyseliny octové při tlaku vodíku 0,5 MPa a při teplotě okolí do ukončení reakce /6–10 hodin/. Potom se odsaje katalyzátor, filtrát se odpaří a zbytek – po smísení s 50 ml vody a přebytkem amoniaku – se extrahuje dichlormethanem /2 krát 25 ml/. Spojené extrakty se promyjí vodou, suší síranem sodným a po odfiltrování sušidla se odpaří, nakonec při 80 °C a plném vakuu vodní vývěvy. Zbytek se krystaluje analogicky příkladu 2 jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina v celkovém výtěžku 0,5 g /38,5 % teorie/ s teplotou tání 225 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -101,5^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

20

4.3.10 Příklad 82

25 /+/-/1S,5R,2''S/-2-/2-Methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Vychází se z 1,36 g /0,004 mol/ /+/-/1S,5R,2''S/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu /příklad 3/, získá se analogicky příkladu 81 přes odpovídající meziprodukt /1,65 g, 85,1 % teorie/, teplota tání 241 °C /rozkl./ titulní sloučenina v celkovém výtěžku 0,64 g /49,4 % teorie/ s teplotou tání 225 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +106,9^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

30

4.3.11 Příklad 83

35

/-/-/1R,5S,2''S/-2-/2-Methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-oxalát

Vychází se z 1,36 g /4 mmol/ /-/-/1R,5S,2''S/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu /příklad 4/ a získá se analogicky příkladu 81 přes odpovídající meziprodukt /1,73 g, 89,4 % teorie/, teplota tání 218,5 °C /rozkl./ titulní sloučenina ve formě volné báze /0,7 g/. Tato se rozpustí ve 2 ml isopropanolu a smísí s odpovídajícím molárním množstvím kyseliny šťavelové /0,22 g/. Za přidávání 50 ml a míchání krystaluje titulní sloučenina. Po uchovávání asi po 12 hodin v chladniče se odsaje, promyje směsí isopropanol–ether, potom etherem a suší se při 80 °C. Získá se titulní sloučenina v celkovém výtěžku 0,8 g /53,0 % teorie/ s teplotou tání 135 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -60,0^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

45

4.3.12 Příklad 84

50

/+/-/1S,5R,2''R/-2-/2-Methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-oxalát

Vychází se z 1,36 g /4 mmol/ */+/-/1S,5R,2''R/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu* /příkladu 2/, získá se analogicky příkladu 81 přes odpovídající meziprodukt /1,65 g, 85,1 % teorie, teplota tání 217 °C /rozkl./ báze titulní sloučeniny, která analogicky příkladu 83 krystaluje jako oxalát. Celkový výtěžek 0,6 g /39,7 %
 5 teorie, teplota tání 135 °C /rozkl./, specifická otáčivost $[\alpha]_D^{25} = +60,2^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.3.13 Příklad 85

10 */-/-/1R,5S,2''R/-2'-Acetamido-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid*

0,70 g /1,87 mmol/ */-/-/1R,5S,2''R/-2'-amino-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-dichloridu* /příkladu 34/ se rozpustí ve 20 ml absolutního dichlormethanu, smísí se
 15 s 0,76 g /7,4 mmol/ triethylaminu a potom za míchání po kapkách při teplotě místnosti s 0,17 g /2,1 mmol/ acetylchloridu, rozpuštěného v 5 ml dichlormethanu. Potom se zahřívá jednu hodinu na teplotu zpětného toku, ochladí se, třikrát se promyje vždy 10 ml vody, suší se síranem sodným a po odfiltrování sušidla se odpaří na rotační odparce, nakonec při 80 °C a plném vaku vodní vývěvy. Zbytek se rozpustí ve 2 ml methanolu a roztok se po okyselení 2,5N ethanolkou
 20 kyselinou chlorovodíkovou smísí s diethyletherem až do počátku zákalu. Vyloučený krystalizát se – po asi 12hodinovém stání v chladničce – odsaje, promyje se směsí ethanol-ether /1:1/, potom etherem a suší se při 80 °C. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,49 g /68,8 % teorie/ s teplotou tání 252 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -108,2^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

25

4.3.14 Příklad 86

/+/-/1S,5R,2''S/-2'-Acetomido-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

30

Vychází se z 1,07 g /2,58 mmol/ */+/-/1S,5R,2''S/-2'-amino-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu* /příklad 36/ a získá se analogicky příkladu 85 titulní sloučenina ve výtěžku 0,73 g /74,3 % teorie/ s teplotou tání 249 °C /rozkl./ a specifickou
 35 otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +109,5^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

35

4.3.15 Příklad 87

/-/-/1R,5S,2''S/-2'-Acetomido-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan

40

1,0 g /0,0026 mol/ */-/-/1R,5S,2''S/-2'-amino-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-dihydrochloridu* se zpracuje analogicky příkladu 85. Reakční produkt se izoluje jak je tamtéž popsáno a krystaluje z 5 ml petroletheru a 0,5 ml isopropanolu. Získá se titulní
 45 sloučenina ve výtěžku 0,7 g /76,4 % teorie/ s teplotou tání 128 °C a specifickou hodnotou otáčivosti $[\alpha]_D^{25} = -89,3^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH} - 1\text{N HCl } 1:1/$.

45

4.3.16 Příklad 88

50 */+/-/1S,5R,2''R/-2'-Acetomido-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan*

Vychází se z 1,11 g /2,5 mmol/ */+/-/1S,5R,2''R/-2'-amino-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-dimethylsulfonátu* /příklad 35/ a získá se analogicky příkladu 87

titulní sloučenina ve výtěžku 0,37 g /47,7 % teorie/ s teplotu tání 129 °C a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +89,9^\circ$ / $c=1$, CH_3OH – 1H HCl 1:1/.

5 4.3.17 Příklad 89

/-/-/1R,5S,2''R/-3'-Brom-2'-hydroxy-2-/2-methoxy-propyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzo-morfan-hydrochlorid

- 10 0,85 g /2,5 mmol/ /-/-/1R,5S,2''R/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu /příklad 1/ se suspenduje ve 30 ml ledové kyseliny octové. Suspenze se za míchání smísí při teplotě místnosti s 0,15 ml /0,47 g, 2,9 mmol/ bromu. Po dvou hodinách míchání se odpaří na rotační odparce, nakonec při 80 °C a plném vakuu vodní vývěvy. Ke zbytku se za třepání přidá 25 ml vody a 25 ml dichlormethanu s přebytkem amoniaku.
- 15 Oddělená vodná fáze se ještě jednou extrahuje 15 ml dichlormethanu, spojené extrakty se promyjí 15 ml vody, suší se síranem sodným a po odfiltrování sušidla se odpaří jak je výše uvedeno. Zbytek /1 g/ se přečistí přes sloupec 250 g silikagelu – analogicky příkladu 2– za použití směsi dichlormethan-methanol– konc.amoniak 90:10:0,5. Eluát s čistou substancí se odpaří jak je uvedeno výše a zbytek se krystaluje analogicky příkladu 2 jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,75 g /65,8 % teorie/ s teplotou tání 245 °C /rozk./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -82,5^\circ$ / $c=1$, CH_3OH /.
- 20

4.3.18 Příklad 90

25

/+/-/1R,5R,2''R/-2'-Hydroxy-1'-nitro-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzo-morfan-hydrochlorid

- 30 0,85 g /2,5 mmol/ /-/-/1R,5S,2''R/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid se suspenduje při 20 °C ve 30 ml ledové kyseliny octové a za míchání se přidá 0,18 ml /0,25 g/ 65% kyseliny dusičné /2,6 mmol HNO_3 /.
- 35 Během asi 10 minut vznikne čirý, žlutý roztok, který se po dalších 5 minutách zbarví hnědě a začne se kalit vylučováním krystalické sloučeniny. Po asi jedné hodině se odsaje a promyje směsí ledová kyselina octová-diethylether /1:1/, potom etherem a suší se při 80 °C. Krystaly /0,35 g/ se rozpustí v horné směsi methanol-voda /17,5 ml + 1,75 ml/ a roztok se smísí s diethyletherem /40 ml/.
- 40 Vykřystalovaná substance se po ochlazení na ledové lázni odsaje, promyje se etherem a suší při 80 °C. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,32 g /33,3 % teorie/ s teplotou tání > 245 °C /za pozvolného zabarvován do hněda a rozkladu/, specifická otáčivost $[\alpha]_D^{25} = +87,0^\circ$ / $c=1$, CH_3OH /.

4.3.19 Příkladu 91

- 45 /-/-/1R,5S,2''R/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-3'-nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzo-morfan-hydrochlorid

- V příkladu 90 při popsané nitraci vzniká z výchozí sloučeniny $R_f = 0,57$ / výše uvedený 1'-nitroderivát $R_f = 0,45$ /, izomerní 3'-nitroderivát $R_f = 0,72$ / a 1',3'-dinitroderivát $R_f = 0,10$ /.
- 50 /DC: Kieselgel 60, chloroform-methanol-konc.amoniak 90:10:0,5/. Matečný louh zbylý po odsátí 1'-nitrosloučeniny /příklad 90/ se odpaří a zbytek se převede na volné báze. Tyto se rozpustí v 10 ml dichlormethanu a žlutý roztok se filtruje přes 25 g oxidu hlinitého /aktivita III, neutrální/. Eluuje s dichlormethanem až eluát již není žlutě zabarven a eluát se odpaří. Zbytek /0,35 g/ se rozpustí ve 2,5 ml ethanolu a roztok se po okyselení ethanolickou kyselinou

chlorovodíkovou směsí do počínajícího zákalu s diethyletherem. Po asi 12hodinovém stání v chladniče se odsaje, promyje se směsí ethanol-ether /1:1/ a suší se při teplotě 80 °C. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,40 g /41,6 % teorie/ s teplotou tání 229 až 230 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -110,1^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

5

4.3.20 Příklad 92

10 $/+/-/1R,5R,2''R/-1',3'-\text{Dimitro-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfán-hydrochlorid}$

15 1,52 g /5 mmol/ $/-/-/1R,5S,2''R/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfánu$ /příklad 1/ se rozpustí ve 3 ml ledové kyseliny octové a roztok se za míchání smísí při 3 až 4 °C během 1,5 hodiny se směsí 3,4 ml ledové kyseliny octové a 5,42 ml 100% kyseliny dusičné. Potom se míchá ještě 3 hodiny při teplotě místnosti. Potom se žlutá reakční směs nalije do 50 g ledové vody, roztok se amoniakem alkalizuje a třikrát se extrahuje vždy 20 ml dichlormethanu. Po promytí spojených extraktů vodou a sušení nad síranem sodným jakož i odfiltrování sušidla se reakční směs odpaří na rotační odparce, nakonec při 80 °C a plném vakuu vodní vývěvy. Zbytek krystaluje ze směsi ethanol-ether. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 1,0 g /46,5 % teorie/ s teplotou tání 300 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +27,9^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

20

4.3.21 Příklad 93

25

$/-/-/1R,5R,2''R/-1'-\text{Amino-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfán-hydrochlorid}$

30 0,35 g /1,0 mmol/ $/+/-/1R,5R,2''R/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-1'-\text{nitro-6,7-benzomorfán-hydrochlorid}$ /příklad 90/ se hydrogenuje ve 40 ml methanolu za přítomnosti 0,1 g palladia na uhlí /5 % Pd/ 4 hodiny za tlaku vodíku 0,5 MPa při teplotě místnosti. Po odfiltrování katalyzátoru se reakční směs odpaří v rotační odparce, nakonec při 80 °C a plném vakuu vodní vývěvy a zbytek se krystaluje z 10 ml ethanolu. Po ochlazení se krystaly odsají, promyjí se směsí ethanol-ether a suší se při 80 °C. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,17 g /52,7 % teorie/ s teplotou tání 282 °C /s pomalým rozkladem při 250 °C/ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -128,3^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

35

4.3.22 Příklad 94

40

$/-/-/1R,5S,2''R/-3'-\text{Amino-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfán-hydrochlorid}$

45 Vychází se z 0,39 g /1,0 mmol/ $/-/-/1R,5S,2''R/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-3'-\text{nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfán-hydrochloridu}$ /příklad 91/, získá se analogicky příkladu 93 titulní sloučenina ve výtěžku 0,27 g /76,1 % rozkl./ s teplotou tání 268 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -99,7^\circ /c=0,5, \text{CH}_3\text{OH}/$.

50

4.3.23 Příklad 95

$/-/-/1R,5R,2''R/-1',3'-\text{Diamino-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfán-hydrochlorid}$

Vychází se z 0,70 g /1,63 mmol/ $/+/-/1R,5R,2''R/-1',3'$ -dinitro-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu /příklad 93/, získá se analogicky příkladu 93 titulní sloučenina ve výtěžku 0,20 g /33,2 % teorie/ s teplotou tání 228 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -111,7^\circ$ /c=0,5, CH₃OH/.

4.3.24 Příklad 96

$/-/-/1R,5S,2''R/-3'$ -Amino-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan

Podle příkladu 67 získaná diastereomerní směs $/-/-/1R,5S,2''R/-$ a $/+/-/1S,5R,2''R/-2-/2-methoxypropyl/-3'$ -nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu /3,7 g/ se rozpustí v 75 ml methanolu a hydrogenuje se za přítomnosti 0,8 g palladia na uhlí /5 % Pd/ za tlaku vodíku 0,5 MPa a teplotě 20 °C až do ukončení spotřeby vodíku /asi 3 hodiny/. Z chromatogramu na tenké vrstvě /Kieselgel 60, chloroform-methanol-konc.amoniak 90:10:0,5/ je zřejmá úplná přeměna 3'-nitrosloučeniny $R_f = 0,73$ na odpovídající 3'-aminosloučeninu $R_f = 0,61$. Po odfiltrování katalyzátoru se reakční směs odpaří na rotační odparce, nakonec při 80 °C a úplném vakuu vodní vývěvy. Zbytek /3,1 g/ se analogicky příkladu 2 zpracuje sloupcovou chromatografií na 600 g silikagelu. Dělení diastereomerních 3'-amino-sloučenin se sleduje chromatografií na tenké vrstvě /Kieselgel 60, chloroform-methanol-konc.amoniak 95:5:0,1, 2x vyvíjeno/. Získá se titulní sloučenina s menší R_f hodnotou 0,63 ve výtěžku 0,95 g jako odparek příslušného eluátu, se specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -39,8^\circ$ /c=1, CH₃OH/, která odolává všem pokusům o krystalizaci.

4.3.25 Příklad 97

$/+/-/1S,5R,2''R/-3'$ -Amino-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan

Při výše uvedeném dělení diastereomerů sloupcovou chromatografií /příklad 96/ se získá jako substance s vyšší R_f hodnotou 0,69 titulní sloučenina jako odparek příslušného eluátu /1,0 g/, specifická otáčivost $[\alpha]_D^{25} = +104^\circ$ /c=1, CH₃OH/, která odolává všem pokusům o krystalizaci.

4.3.26 Příklad 98

$/+/-/1S,5R,2''S/-3'$ -Amino-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan

a/ 3'-Nitro-stupeň /diastereomerní směs/

Vychází se z 5,2 g /0,02 mol/ $/\pm/3'$ -nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu a 5,36 g /0,022 mol/ /S/-2-methoxypropyl-p-toluensulfonátu a analogicky příkladu 67 se získá směs obou očekávaných diastereomerních bází, které se přečistí filtrací přes oxid hlinitý, čímž vznikne 4,7 g přečištěné směsi bází.

b/ 3'-Aminosloučeniny /diastereomerní směs/

3'-Nitro-sloučenina /4,7 g přečištěné diastereomerní směsi/ se analogicky příkladu 96 hydrogenuje na odpovídající 3'-aminosloučeniny /3,7 g diastereomerní směs/.

c/ Oddělení titulní sloučeniny sloupcovou chromatografií

Směs diastereomerních 3'-aminosloučenin /3,7 g/ se rozdělí analogicky příkladu 96 sloupcovou chromatografií na silikagelu. Získá se titulní sloučenina s menší R_f hodnotu 0,63 ve výtěžku 1,0 g
 5 jako odparek příslušného eluátu se specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +40,5^\circ$ / $c=1$, CH_3OH /, která odolává všem pokusům o krystalizaci.

4.3.27 Příkladu 99

10

/-/-1R,5S,2''S/-3'-amino-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan

Při výše popsané sloupcové chromatografii /příklad 98/ se získá jako druhá substance s vyšší R_f hodnotou titulní sloučenina / R_f 0,69/ jako odparek příslušného eluátu v množství 1,1 g,
 15 specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -105^\circ$ / $c=1$, CH_3OH /, která nekrystaluje.

4.3.28 Příklad 100

20 /-/-1R,5S,2''R/-3'-Acetamido-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan

0,95 g /3,14 mmol/ /-/-1R,5S,2''R/-3'-amino-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan /příklad 96/ se acetyluje analogicky příkladu 85. Produkt acetylce se přečistí filtrací přes oxid hlinitý analogicky příkladu 65. V chromatogramu na tenké vrstvě /Kieselgel 60, chloroform-methanol-konc.amoniak 90:10:0,5/ má výchozí sloučeninu R_f hodnotu 0,64 a
 25 acetylační produkt R_f hodnotu 0,57. Odparek /0,69 g/, který odolává všem pokusům o krystalizaci, vykazuje specifickou otáčivost $[\alpha]_D^{25} = -53,6^\circ$ / $c=1$, CH_3OH /.

30 4.3.29 Příklad 101

/+/-1S,5R,2''R/-3'-Acetamido-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-oxalát

Vychází se z 1,0 g /3,31 mmol/ /+/-1S,5R,2''R/-3'-amino-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu /příklad 97/ získá se analogicky příkladu 90 titulní sloučenina.
 35 Odparek substance přečištěné přes oxid hlinitý /0,5 g substance/ se krystaluje analogicky příkladu 83 ve formě oxalátu. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,4 g /27,8 % teorie/ s teplotou tání 148°C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +39,3^\circ$ / $c=1$, CH_3OH /.

40

4.4.30 Příklad 102

/+/-1S,5R,2''S/-3'-Acetamido-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan

45 Vychází se z 1,0 g /3,31 mmol/ /+/-1S,5R,2''S/-3'-amino-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu /příklad 98/, analogicky příkladu 100 se získá titulní sloučenina jako nekrystalující odparek /0,6 g, 41,7 % teorie/ s R_f hodnotou 0,57 a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +52,8^\circ$ / $c=1$, CH_3OH /.

50

4.3.31 Příklad 103

/-/-1R,5S,2''S/-3'-Acetamido-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-oxalát

Vychází se z 0,95 g /3,14 mmol/ /-/-/1R,5S,2/S/-3'-amino-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu /Příklad 99/, analogicky příkladu 101 se získá titulní sloučenina ve výtěžku 0,7 g /51,1 %/ s teplotou tání 148 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -39,2^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.3.32 Příklad 104

/-/-/1R,5S,2''R/-3'-Methoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,2'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Vychází se z 0,71 g /2 mmol/ /-/-/1R,5S,2''R/-3'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,2'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu /příklad 53/ a analogicky příkladu 73 se získá titulní sloučenina ve výtěžku 0,38 g /52,0 %/ s teplotou tání 221 až 224 °C a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -82,6^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.3.33 Příklad 105

/+/-/1S,5R,2''R/-3'-Methoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,2'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Vychází se z 0,71 g /2 mmol/ /+/-/1S,5R,2''R/-3'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,2'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu /příklad 54/ a získá se analogicky příkladu 73 titulní sloučenina ve výtěžku 0,44 g /59,8 %/ jako amorfni prášek a mající specifickou otáčivost $[\alpha]_D^{25} = +42,2^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.3.34 Příklad 106

/+/-/1S,5R,2''S/-3'-Methoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,2'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Vychází se z 0,71 g /2 mmol/ /+/-/1S,5R,2''S/-3'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,2'-tetramethyl-6,7-benzomorfanhydrochloridu /příklad 55/ a získá se analogicky příkladu 73 titulní sloučenina ve výtěžku 0,40 g /54,7 %/ s teplotou tání 221 až 224 °C a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +81,7^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.3.35 Příklad 107

/-/-/1R,5S,2''S/-3'-Methoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,2'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

Vychází se z 0,71 g /2 mmol/ /-/-/1R,5S,2''S/-3'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,2'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu /příklad 56/, získá se analogicky příkladu 73 titulní sloučenina ve výtěžku 0,42 g /56,1 %/ jako amorfni prášek, specifická otáčivost $[\alpha]_D^{25} = -41,0^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

4.3.36 Příklad 108

/-/-1R,5S,2''R/-2'-Methoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,3'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

5

Vychází se z 0,71 g /2 mmol/ /-/-1R,5S,2''R/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,3'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu /příklad 57/, analogicky příkladu 73 se získá titulní sloučenina ve výtěžku 0,36 g /49,3 %/ s teplotu tání 224 až 226 °C a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -112,2^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

10

4.3.37 Příklad 109

/+/-1S,5R,2''R/-2'-Methoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,3'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

15

Vychází se z 0,71 g /2 mmol/ /+/-1S,5R,2''R/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,3'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu /příklad 58/, získá se analogicky příkladu 73 titulní sloučenina ve výtěžku 0,39 g /53,0 %/ jako amorfni prášek se specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -72,4^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

20

4.3.38 Příklad 110

/+/-1S,5R,2''S/-2'-Methoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,3'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

25

Vychází se z 0,64 g /2 mmol/ /+/-1S,5R,2''S/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,3'-tetramethyl-6,7-benzomorfanu /příklad 59/, analogicky příkladu 73 se získá titulní sloučenina ve výtěžku 0,45 g /61,5 %/ s teplotu tání 228 až 229 °C a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +111,5^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

30

4.3.39 Příklad 111

/-/-1R,5S,2''S/-2'-Methoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,3'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

35

Vychází se z 0,71 g /2 mmol/ /-/-1R,5S,2''S/-2'-hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9,3'-tetramethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu /příklad 60/, získá se analogicky příkladu 73 titulní sloučenina ve výtěžku 0,40 g /53,4 %/ jako amorfni prášek, specifická otáčivost $[\alpha]_D^{25} = -71,8^\circ /c=1, \text{CH}_3\text{OH}/$.

40

4.3.40 Příklad 112

/-/-1R,5S,2''S/-3'-Hydroxy-2'-methoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrobromid

45

Vychází se ze 3,56 g /10 mmol/ /-/-1R,5S,2''R/-2',3'-dihydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid /příklad 61/ a analogicky příkladu 73 se získá /se dvěma ekvivalenty natriumhydridu/ směs obou izomerních monomethoxyderivátů a dimethoxyderivátů, která se rozdělí sloupcovou chromatografií na 100násobném množství

50

silikagelu analogicky příkladu 2 /eluční činidlo dichlormethan–isopropanol–konc.amoniak 93:3:03/. Sloučenina pohybující se jako střední substance $R_f = 0,73$ / se krystaluje jako hydrobromid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,62 g /15,0 %/ s teplotou tání 212 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -78,4^\circ /c=0,5, CH_3OHP$.

5

4.3.41 Příklad 113

/-/-1R,5S,2''R/-2'-Hydroxy-3-methoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfán-hydrochlorid

10

V příkladu 112 oddělená, pomaleji se pohybující substance $R_f = 0,68$ / se vyloučí jako hydrobromid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,88 g /21,2 %/ s teplotou tání 235 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -93,1^\circ /c=0,5, CH_3OH$.

15

4.3.42 Příklad 114

/-/-1R,5S,2''R/-2',3'-Dimethoxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfán-hydrochlorid

20

V příkladu 112 oddělená, rychleji se pohybují substance $R_f = 0,86$ / se vyloučí jako hydrochlorid. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,87 g /22,7 %/ s teplotou tání 193 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -93,2^\circ /c=0,5, CH_3OH$.

25

4.4. Sloučeniny 1 speciálními způsoby

4.4.1 Příklad 115

30

/-/-1R,5S,2''R/-2'-Hydroxy-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfán-hydrochlorid

35

1,5 g /3,60 mmol/ /-/-1R,5S,2''R/-2-/2-benzyloxypropyl/-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfán-hydrochlorid /příklad 43/ se rozpustí v 75 ml methanolu a za přítomnosti palladiumhydroxidu na aktivním uhlí /0,6 g vlhkého „Pearlman-katalyzátoru“/ se hydrogenuje při tlaku vodíku 0,5 MPa a teplotě 70 °C až do úplného proběhnutí reakce /asi 6,2 h/. Potom se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří na rotační odparce, nakonec při 80 °C a úplném vakuu vodní vývěvy. Zbytek se rozpustí v 10 ml methanolu a roztok se smísí s 30 ml diethyletheru. Vyloučený krystalizát se po stání po dobu asi 12 hodin při teplotě místnosti odsaje, promyje nejprve směsí ethanol–ether /1:1/, potom etherem a suší se při 80 °C. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 1,0 g /85,5 % teorie/ s teplotou tání 276 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -127,4^\circ /c=1, CH_3OH$.

40

45

4.4.2 Příklad 116

/+/-1S,5R,2''S/-2'-Hydroxy-2-/2-hydroxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfán-hydrochlorid

50

Vychází se z 1,5 g /3,6 mmol/ /+/-1S,5R,2''S/-2-/2-benzyloxypropyl/-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfán-hydrochloridu /příklad 44/, analogicky příkladu 115 se získá titulní

sloučenina ve výtěžku 1,0 g /85,5 % teorie/ s teplotou tání 276 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +126,8^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

5 4.4.3 Příklad 117

/-/-1R,5S,2''S/-2'-Hydroxy-2-/2-hydroxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

- 10 Diastereomer zbylý podle příkladu 44 v matečných loužích /3,17 g odparek/ se hydrogenuje analogicky příkladu 115. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 1,5 g /56,2 % teorie/ s teplotou tání 247 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -86,8^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

15 4.4.4. Příklad 118

/+/-1S,5R,2''R/-2'-Hydroxy-2-/2-hydroxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochlorid

- 20 Diastereomer zbylý v matečných loužích z příkladu 43 /3,17 g odparek/ se hydrogenuje analogicky příkladu 115. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 1,5 g /56,2 % teorie/ s teplotou tání 247 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +86,4^\circ$ /c=1, CH₃OH/.

25 4.4.5 Příklad 119

/+/-1R/S,5S/R,2''S/-2'-Fluor-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-oxalát

- 30 a/ Výchozí sloučenina: /1R/S,5S/R, 2''S/-2'-Fluor-2-/2-methoxypropionyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan /diastereomerní směs/

- 35 5,94 g /0,02 mol/ /±/-2'-nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu se acyluje analogicky příkladu 32 2,68 g /0,22 mol/ chloridu kyseliny /S/-2-methoxypropionové. Získaný acylační produkt /7,0 g/ se – jak je tamtéž popsáno – hydrogenuje na odpovídající 2'-amino-analog. Tento se způsobem známým ze stavu techniky /T.L.Fletcher a M.J.Namkung, Chem. And Ind. 1961, 179/ převede na odpovídající 2'-fluorderivát /5,7 g/. Vznikne přitom směs očekávaných diastereomerů, kterou nelze rozdělit v chromatografii na tenké vrstvě /R_f = 0,73, silikagel, chloroform-methanol-konc.amoniak 90:10:0,5/.

- 40 b/ Převedení na titulní sloučeninu

- 45 1,58 g /5 mmol/ meziproduktu se redukuje analogicky příkladu 32 lithiumaluminiumhydridem /LiAlH₄/ na titulní sloučeninu a – jak je tamtéž popsáno – přečistí se sloupcovou chromatografií na silikagelu. Odparek eluátu s přečištěnou substancí /0,4 g, R_f = 0,78/ se krystaluje analogicky příkladu 83 jako oxalát. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,35 g /17,7 % teorie/ s teplotou tání 165 °C /rozkl./ a se specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = +9,7^\circ$ /c=1, CH₃OH/. Substance je tvořena směsí očekávaných diastereomerů //1R,5S,2''S/- a /1S,5R,2''S/-sloučenina/ v poměru asi 1:1 /podle ¹H-NMR spektroskopie/.

50

4.4.6 Příklad 120

/-/-1R/S, 5S/R,2''R/-2''-Fluor-2-/2-methoxypropyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-oxalát

a/ Výchozí sloučenina: /1R,5S,2''R/-2'-Fluor-2-/2-methoxypropionyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan /směs diastereomerů/

- 5 Vychází se ze 2,97 g /0,01 mol/ $\pm$ -2'-nitro-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan-hydrochloridu a získá se za použití 1,34 g /0,011 mol/ chloridu kyseliny /R/-2-methoxypropionové směs očekávaného diastereomerního 2'-fluor-2-/2-methoxypropionyl/-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfanu /reakční postup podle příkladu 119/, kterou není možno rozdělit chromatografií na tenké vrstvě $R_f = 0,73$, silikagel, chloroform-methanol-konc.amoniak 90:10:0,5/, výtěžek 2,9 g.

10

b/ Převedení na titulní sloučeninu

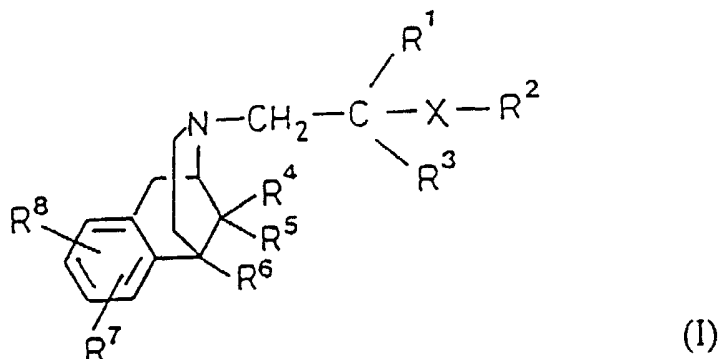
- 2,9 g /9,2 mmol/ výše uvedeného meziproduktu se redukuje analogicky příkladu 119 lithiualuminiumhydridem. Reakční produkt se přečistí způsobem, který je popsán tamtéž.
- 15 Odparek čistých frakcí /0,9 g/ se krystaluje analogicky příkladu 98 jako oxalát. Získá se titulní sloučenina ve výtěžku 0,88 g /22,3 % teorie/ s teplotou tání 169 °C /rozkl./ a specifickou otáčivostí $[\alpha]_D^{25} = -9,5^\circ$ /c=1, CH₃OH/ jako směs očekávaných diastereomerů //1R,5S,2''R/- a /1S,5R,2''R/-sloučenina/.

20

PATENTOVÉ NÁROKY

25

1. Benzomorfaný obecného vzorce I



30 kde

X znamená atom kyslíku nebo síry,

- 35 R^1 znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 6 atomech uhlíku, alkynyl o 3 až 6 atomech uhlíku, aromatický zbytek o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, nitroskupina, aminoskupina a/nebo nejméně 1 atom halogenu,

- 40 R^2 znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 6 atomech uhlíku, alkynyl o 3 až 6 atomech uhlíku, aromatický zbytek o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, nitroskupina, aminoskupinu

- 5 a/nebo atom halogenu, přičemž substituenty jsou stejné nebo různé, dále přes alkylenový řetězec o 1 až 6 atomech uhlíku vázaný arylový zbytek o 7 až 14 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, nitroskupina, aminoskupina a/nebo atom halogenu, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,
- 10 R^3 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R^4 znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku,
- 15 R^5 znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku,
- R^6 znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, aromatický zbytek o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, nitroskupina, aminoskupina a/nebo atom halogenu, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,
- 20 R^7 a R^8 nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, atom halogenu, hydroxykupinu, alkoxykupinu o 1 až 8 atomech uhlíku, O-benzoylový nebo O-alkylkarbonylový zbytek s alkylovou částí s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním atomem halogenu, přičemž atomy halogenu mohou být stejné nebo různé, dále kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, –NH–alkyl nebo –N(alkyl)₂ s alkylovou částí vždy o 1 až 8 atomech uhlíku, přičemž alkylové části mohou být stejné nebo různé, –NH–acyl nebo –N–acyl(alkyl), přičemž acyl znamená benzoyl nebo alkylkarbonylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části a alkylová část –N–acylalkylové skupiny obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku a je popřípadě substituována jedním nebo větším počtem stejných nebo různých atomů halogenu,
- 25 jakož i stereoizomery těchto sloučenin a jejich adiční soli s kyselinami za předpokladu, že v případě, že
- 30 X znamená atom kyslíku,
- 35 R^1 znamená alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkenyl o 3 atomech uhlíku nebo alkynyl o 3 atomech uhlíku,
- R^2 znamená vodík, alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo alkenyl o 3 nebo 4 atomech uhlíku,
- 40 R^3 znamená vodík nebo alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku,
- R^4 znamená methyl,
- R^5 znamená methyl,
- 45 R^6 znamená alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku nebo fenyl, jeden ze substituentů
- R^7 nebo R^8 znamená atom vodíku,
- 50 pak zbývající substituent R^7 nebo R^8 v poloze 2' má význam, odlišný od atomu vodíku, hydroxykupiny, alkoxykupiny o 1 až 3 atomech uhlíku nebo O-acylové skupiny.

2. Benzomorfaný podle nároku 1, obecného vzorce I v němž

- X znamená atom kyslíku nebo síry,
- 5 R¹ znamená methyl, ethyl, propyl, izopropyl nebo fenyl,
- R² znamená methyl, ethyl, propyl, izopropyl, allyl, propargyl, fenyl nebo benzyl,
- R³ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
- 10 R⁴ znamená methyl, ethyl, propyl nebo izopropyl,
- R⁵ znamená methyl, ethyl, propyl nebo izopropyl,
- 15 R⁶ znamená methyl, ethyl, propyl, izopropyl nebo fenyl,
- R⁷ znamená atom fluoru nebo chloru, hydroxyskupinu, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxykupinu o 1 až 3 atomech uhlíku, O-benzoyl nebo O-alkylkarbonyl s přímým nebo rozvětveným alkylovým zbytkem o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaným jedním nebo větším počtem stejných nebo různých atomů halogenu,
- 20 R⁸ znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 8 atomech uhlíku,
- 25 jakož i stereoizomery těchto sloučenin a jejich adiční soli s kyselinami.

3. Benzomorfaný podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž

- 30 X znamená atom kyslíku,
- R¹ znamená methyl nebo ethyl,
- R² znamená methyl nebo ethyl,
- 35 R³ znamená atom vodíku,
- R⁴ znamená methyl nebo ethyl,
- 40 R⁵ znamená methyl nebo ethyl,
- R⁶ znamená methyl nebo ethyl,
- R⁷ znamená hydroxyskupinu, methyl, methoxykupinu, O-benzoyl nebo O-alkylkarbonyl s alkylovou částí s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovanou jedním nebo větším počtem stejných nebo různých atomů halogenu a
- 45 R⁸ znamená atom vodíku, methyl, ethyl, hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 3 atomech uhlíku,
- 50 jakož i stereoizomery těchto sloučenin a jejich adiční soli s kyselinami.

4. Benzomorfan podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž

X znamená atom kyslíku,

5 R¹ znamená methyl,R² znamená methyl,10 R³ znamená atom vodíku,R⁴ znamená methylR⁵ znamená methyl,15 R⁶ znamená methyl,R⁷ znamená hydroxyskupinu, methyl, methoxyskupinu, acetoxyskupinu,20 R⁸ znamená vodík, methyl, hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu o 1 až 3 atomech uhlíku,

jakož i stereoizomery těchto látek a jejich adiční soli s kyselinami.

5. Benzomorfan podle nároku 1 obecného vzorce I, v němž

25 X znamená atom kyslíku,

R¹ znamená methyl,30 R² znamená methyl,R³ znamená atom vodíku,35 R⁴ znamená methyl,R⁵ znamená methyl,R⁶ znamená methyl,40 R⁷ znamená hydroxyskupinu, methyl, methoxyskupinu nebo acetoxyskupinu,R⁸ znamená atom vodíku, methyl, hydroxyskupinu, methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu,45 přičemž substituent R⁷ se nachází v poloze 3', substituent R⁸ se nachází v poloze 2' a atom uhlíku v poloze 2'' má konfiguraci R, jakož i adiční soli těchto látek s kyselinami.

6. Benzomorfan podle nároku 1, kterým se (-)-(1R,5S,2''R)-3'-hydroxy-2-(2-methoxypropyl)-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfan a jeho adiční soli s kyselinami.

50

7. Farmaceutický prostředek pro léčení ischemie mozku různého původu, epilepsie a neurodegenerativních onemocnění, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako svou účinnou

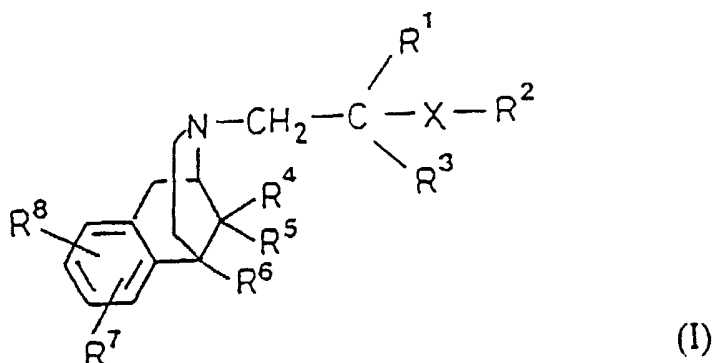
složku obsahuje benzomorfan podle některého z nároků 1 až 6 obecného vzorce I nebo jeho adiční sůl s kyselinou spolu s běžnými nosiči a pomocnými látkami.

8. Benzomorfan podle některého z nároků 1 až 6 obecného vzorce I pro použití k léčebným účelům.

9. Benzomorfan podle nároků 1 až 6 obecného vzorce I v němž

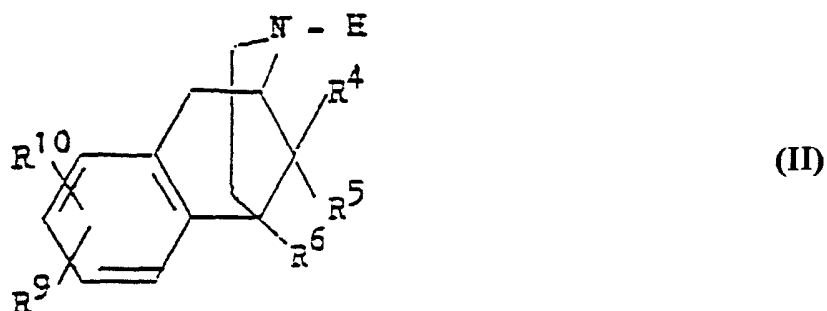
- X znamená atom kyslíku nebo síry,
- R¹ znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 6 atomech uhlíku, alkinyl o 3 až 6 atomech uhlíku, aromatický zbytek o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, nitroskupina, aminoskupina a/nebo nejméně 1 atom halogenu,
- R² znamená atom vodíku, alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, alkenyl o 3 až 6 atomech uhlíku, alkinyl o 3 až 6 atomech uhlíku, aromatický zbytek o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, nitroskupina, aminoskupina a/nebo atom halogenu, přičemž substituenty jsou stejné nebo různé, dále přes alkylenový řetězec o 1 až 6 atomech uhlíku vázaný arylový zbytek o 7 až 14 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, nitroskupina, aminoskupina a/nebo atom halogenu, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,
- R³ znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku,
- R⁴ znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku,
- R⁵ znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku,
- R⁶ znamená alkyl o 1 až 8 atomech uhlíku, aromatický zbytek o 6 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním substituentem ze skupiny alkyl o 1 až 3 atomech uhlíku, alkoxykupina o 1 až 3 atomech uhlíku, nitroskupina, aminoskupina a/nebo atom halogenu, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé,
- R⁷ a R⁸ nezávisle znamenají atom vodíku, alkyl o 1 až 6 atomech uhlíku, atom halogenu, hydroxyskupinu, alkoxykupinu o 1 až 8 atomech uhlíku, O–benzoylový nebo O–alkylkarbonylový zbytek s alkylovou částí s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný nejméně jedním atomem halogenu, přičemž atomy halogenu mohou být stejné nebo různé, dále kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, –NH–alkyl nebo –N(alkyl)₂ s alkylovou částí vždy o 1 až 8 atomech uhlíku, přičemž alkylové části mohou být stejné nebo různé, –NH–acyl nebo –N–acyl(alkyl), přičemž acyl znamená benzoyl nebo alkylkarbonylový zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem o 1 až 6 atomech uhlíku v alkylové části a alkylová část –N–acylalkylové skupiny obsahuje 1 až 8 atomů uhlíku a je popřípadě substituována jedním nebo větším počtem stejných nebo různých atomů halogenu,
- jakož i stereoizomery těchto sloučenin a jejich adiční soli s kyselinami pro přípravu léčiva pro léčení ischemií mozku různého původu, epilepsie a neurodegenerativních onemocnění.

10. Způsob výroby benzomorfanů podle nároku 1, obecného vzorce I



5 kde jednotlivé symboly mají význam, uvedený v nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se

a) benzomorfan obecného vzorce II



10 kde R⁴, R⁵ a R⁶ mají význam, uvedený v nároku 1 a

R⁹ a R¹⁰ mají význam, uvedený v nároku 1 pro R⁷ a R⁸ nebo nezávisle znamenají atom
 15 vodíku, hydroxyskupinu, nitroskupinu nebo aminoskupinu,

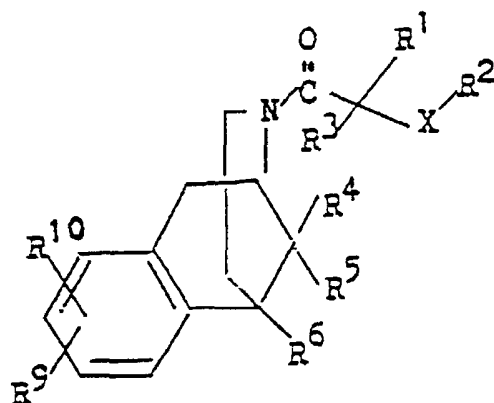
nechá reagovat v inertním rozpouštědle za přítomnosti činidla, které váže kyselinu, s deriváty
 karboxylových kyselin obecného vzorce IV



20 kde Y znamená odštěpitelnou skupinu a

R¹, R², R³ a X mají význam, uvedený ve vzorci I,

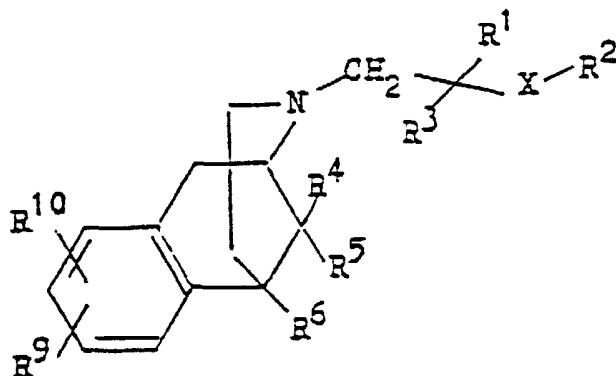
25 načež se vzniklý amid kyseliny obecného vzorce III



(III)

kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam,

- 5 redukuje v inertním rozpouštědle na amin obecného vzorce VI



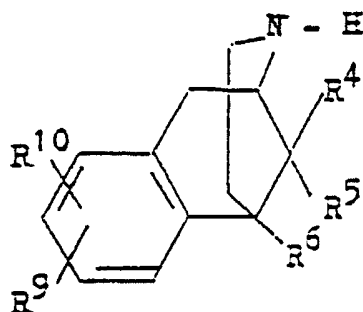
(VI)

kde jednotlivé symboly mají svrchu uvedený význam,

10

načež se popřípadě substituenty R⁹ a R¹⁰ převedou halogenací, nitrací, tvorbou éteru, esterifikací, redukcí nebo acylací na substituenty ve významu R⁷ nebo R⁸ a produkt vzorce I se z reakční směsi izoluje, nebo se

- 15 b) převede benzomorfan obecného vzorce II



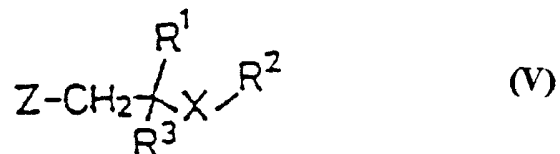
(II)

kde R⁴, R⁵ a R⁶ mají význam, uvedený v nároku 1 a

20

R⁹ a R¹⁰ mají význam, uvedený v nároku 1 pro R⁷ a R⁸ nebo nezávisle znamenají atom vodíku, hydroxyskupinu, nitroskupinu nebo aminoskupinu,

v inertním rozpouštědle za přítomnosti činidla, které váže kyselinu, reakcí s alkylačním činidlem obecného vzorce V



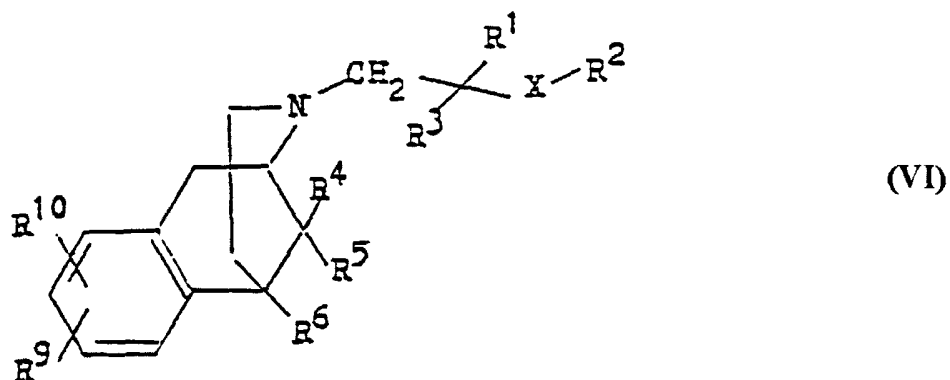
5

kde Z znamená odštěpitelnou skupinu a

ostatní symboly mají svrchu uvedený význam,

10

na terciární amin obecného vzorce IV,



15

načež se popřípadě substituenty R^9 a R^{10} převedou halogenací, nitrací, tvorbou éteru, esterifikací, redukcí nebo acylací na substituenty ve významu R^7 nebo R^8 a produkt vzorce I se z reakční směsi izoluje.

20

Konec dokumentu
