



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 63399
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C

(45) Patentti myönnetty 10.06.1983

Patent meddelat

(51) Kv.Ik./Int.Cl. C 07 D 413/06

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökan	781025
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	04.04.78
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	04.04.78
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	16.10.78
(44) Nähtäväksi panon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	28.02.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	15.04.77

Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
Tyskland(DE) P 2716687.6

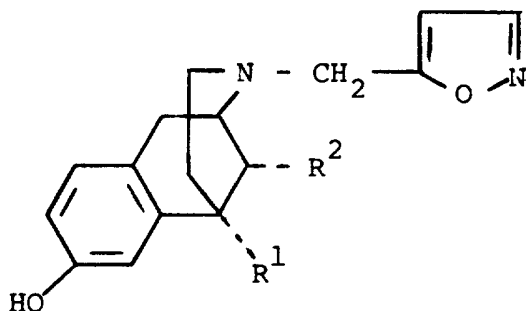
(71) C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim am Rhein, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(72) Herbert Merz, Ingelheim/Rhein, Klaus Stockhaus, Bingen/Rhein, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(74) Leitzinger Oy

(54) Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita 2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaaneja sekä niiden happoaditiosuoloja - Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla 2'-hydroxi-2-(5-isoxazolylmetyl)-6,7-bensomorfaner och deras syraadditionssalter

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita 2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaaneja, niiden rasemaatteja ja optisia isomeereja, sekä happoaditiosuoloja, joiden bentsomorfaanien kaava I on



I

jossa

R^1 on metyyli, etyyli tai propyyli ja

R^2 on vety, metyyli tai etyyli

Patenttijulkaisusta BE-PS 779 058 tunnetaan 2'-hydroksi-2-(furyyli-metyyli)-6,7-bentsomorfaaneja, joilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Näillä tunnetuilla yhdistellä on erityisesti analgeettinen ja/tai morfiininvastainen teho. Suhteellisen korkean toksisuutensa vuoksi näiden tunnettujen aineiden terapeuttinen leveys on suhteellisen pieni.

Siinä tapauksessa, että R^2 tarkoittaa alkyyliryhmää, on erotettava kaksi diastereomeeristä sarjaa, α -sarjassa sijaitsevat ryhmät R^1 ja R^2 cis-asemassa ja β -sarjassa sitä vastoin trans-asemassa. Keksinnön kohteena on vain menetelmä kaavan I mukaisella kirjoitustavalla kuvattuja α -sarjan yhdisteiden valmistamiseksi.

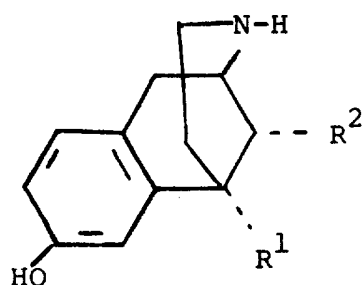
Kaavan I mukaiset yhdisteet voivat esiintyä rasemaattina tai vasemmalle tai oikealle kiertävinä optisina antipodeina.

Parhaina pidetään 5,9- α -dialkyyli-2'-hydroksi-(5-isoksatsolyyli-metyyli)-6,7-bentsomorfaaneja ja niiden happoadditiosuoloja. Erityisen suositeltu yhdiste on 5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani ja sen happoadditiosuolat. Viimeksi mainituista yhdisteistä ovat erityisen suositeltuja vasemmalle kiertävät johdokset.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan keksinnön mukaan valmistaa seuraavilla menetelmävaihtoehtoilla.

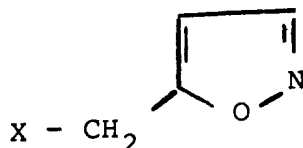
a) Kaavan II mukainen norbentsomorfaani

63399



II

jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä, voidaan alkyloida kaavan III mukaisella 5-isoksatsolyylimetyyli-johdoksella



III

jossa

X on anionisesti lohkaistavissa oleva ryhmä, esimerkiksi halogeeniatomi, parhaiten kloori-, bromi- tai jodiatomi, aryyliisulfonyylioksi- tai alkyylisulfonyylioksi-ryhmä.

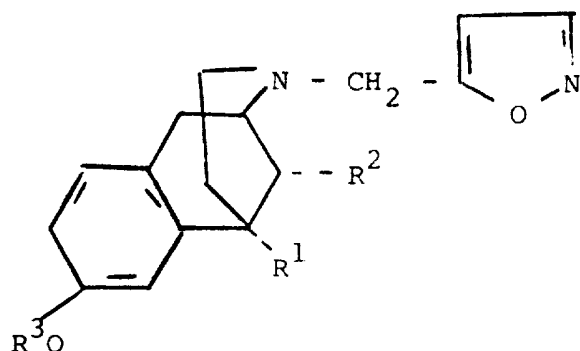
Alkylointiaineena on erityisen suositeltu 5-bromimetyyli-isoksatsoli helpon saatavuutensa vuoksi.

Jotta kaavan II mukainen suhteellisen kallis lähtöaine voitaisiin käyttää mahdollisimman hyvin hyödyksi, kaavan III mukaista alkylointiainetta käytetään parhaiten laskettu määrä tai ylimäärä, jolloin haluttu vaikutus saavutetaan yleensä 10-prosenttisella mooliylimäärällä. Kun reaktiossa muodostuneen hapon H-X-happamuus riittää suolan muodostukseen kaavan II mukaisen norbentsomorfaanin kanssa, täydellisen reaktion kannalta on edullista, että reaktio suoritetaan happoa sitovan aineen läsnäollessa. Tähän tarkoitukseen voidaan käyttää mitä erilaisimpia epäorgaanisia tai orgaanisia emäksiä. Sopivia ovat esimerkiksi karbonaatit, vetykarbonaatit, oksidit, hydroksidit ja amiinit. Suositeltuja ovat tertiääriset amiinit, kuten trietyyliamiini, disykloheksyylietyyliamiini, ja epäorgaaniset aineet, erityisesti

63399

natriumvetykarbonaatti. Vaikkakin liuottimen käyttäminen ei ole välttämätöntä, reaktio suoritetaan mukavimmin ja edullisimmin inertissä liuottimessa. Sopivia liuottimia ovat esimerkiksi hiilivedyt ja tietyt halogenoidut hiilivedyt sekä alkoholit, ketonit, eetterit ja aprototiset liuottimet, kuten dimetyyliformamidi ja dimetyylisulfoksidi. Suositeltuja ovat liuottimet, joiden kiehumisalue on suotuisassa reaktiolämpötilassa, jolloin reaktio voidaan suorittaa refluksointilämpötilassa, Erityisen sopiviksi ovat osoittautuneet dimetyyliformamidin ja tetrahydrofuraanin seokset. Reaktiolämpötilaa voidaan vaihdella laajoissa rajoissa, jolloin alhaiset lämpötilat johtavat alhaiseen reaktionopeuteen ja korkeat lämpötilat johtavat yhä häiritsevämpiin sivureaktioihin. Lämpötilat ovat parhaiten välillä 50 - 150°C.

b) Kaavan IV mukainen yhdiste



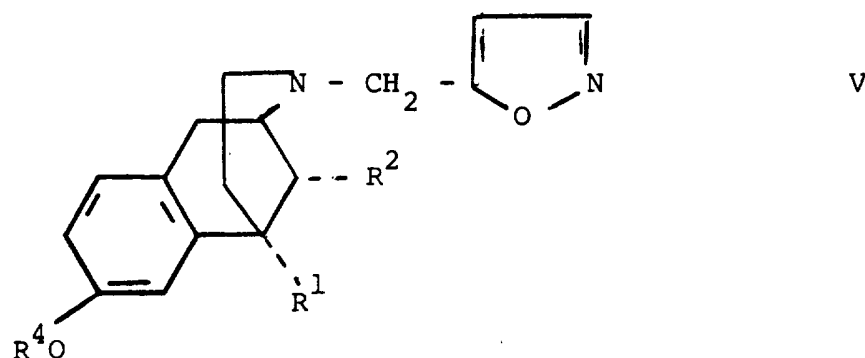
IV

jossa R¹ ja R² tarkoittavat samaa kuin edellä ja R³ on asyyliiryhmä, joka voi olla luonteeltaan sekä epäorgaaninen että myös parhaiten orgaaninen, hydrolysoidaan alkalisesti tai parhaiten happamesti kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi.

Käytännön syistä sopivat parhaiten yksinkertaiset asyyliiryhmät, erityisesti asetyyli- ja bentsoyyli. Esteriryhmän lohkaiseminen voidaan suorittaa mitä erilaisimmilla menetelmillä. Yksinkertaisin tapa on fenoliesteriryhmittymän alkalinen tai parhaiten hapan hydrolyysi. Se suoritetaan parhaiten vesipitoisessa tai vesi-alkoholipitoisessa liuoksessa. Laajoissa rajoissa vaihdeltava reaktiolämpötila on taroituksenmukaisesti välillä 20 - 100°C.

Edelleen

c) Kaavan V mukainen yhdiste



jossa R^1 ja R^2 tarkoittavat samaa kuin edellä ja R^4 on alkyyliryhmä, voidaan muuntaa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi lohkaisemalla eetteriryhmä. R^4 voi parhaiten olla metyyli, bentsyyli tai metoksimetyyli.

Eetteriryhmän lohkaiseminen voidaan suorittaa mitä erilaisimmilla menetelmillä, jotka riippuvat ryhmän R^4 laadusta ja jotka on valittava siten, että isoksatsolirengas säilyy. Metoksimetyyliä voidaan lohkaista esimerkiksi jo laimealla mineraalihapolla. Metyyli-ryhmät voidaan lohkaista vasta käyttämällä väkevää mineraalihappoa, esimerkiksi bromivetyhappoa. Erityisen sopiva on eetteriryhmän lohkaiseminen booritribromidilla.

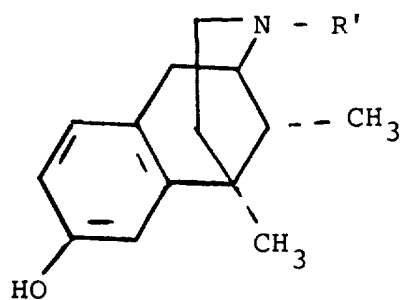
Menetelmävaihtoehdoilla a) - c) saadut reaktiotuotteet eristetään tunnetuilla laboratoriomenetelmillä, puhdistetaan ja kiteytetään emäksenä tai niiden suoloina.

Kaavan II ja III mukaiset lähtöyhdisteet ovat tunnettuja. Kaavojen IV ja V mukaiset lähtöyhdisteet voidaan valmisaa alkyloimalla O-asyyli-nor-bentsomorfaani tai O-alkyyli-nor-bentsomorfaani kaavan III mukaisella yhdisteellä.

Keksinnön mukaiset yleiskaavan I yhdisteet ovat emäksiä ja ne voidaan muuntaa tavalliseen tapaan fysiologisesti sopiviksi happoadditio-

suoloikseen. Suolanmuodostukseen sopivia happoja ovat erityisesti mineraalihatot, kuten suolahappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo, fluorivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo, tai orgaaniset hatot, kuten etikkahappo, propionihappo, voihamppo, valeriaanahappo, oksaalihappo, malonihappo, meripihkahappo, maleiinihappo, fumaarihappo, maitohappo, palorypählehamppo, viinihamppo, sitruunahappo, omenahappo, bentsoehappo, p-hydroksibentsoehappo, salisyylihamppo, p-aminobentsoehappo, ftaalihappo, kanelihappo, askorbiinihamppo, 8-klooriteofylliini, metaanisulfonihappo tai etaanifosfonihappo.

Keksinnön mukaisesti valmistetuilla kaavan I yhdisteillä ja niiden happoadditio-suoloilla on terapeuttisesti käyttökelpoinen vaikutus keskushermostojärjestelmään. Erityisen huomattava on analgeettinen sekä morfiininvastainen vaikutus, joka voidaan osoittaa esimerkiksi hiirillä Writhing-testissä ja Haffner-testissä. Tällainen agonistinen antagonistinen vaikutuskuva merkitsee vallitsevan käsityksen mukaan puuttuvaa tai erittäin alhaista väärinkäyttövaaraa. Samaan suuntaan osoittaa havainto, että 5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani ei kyennyt estämään abstinenssi-ilmiötä morfiinista riippuvilla rotilla ja apinoilla. Mainitun yhdisteen analgeettinen vaikutusvahvuus ja terapeuttinen leveys on parempi kuin rakenteellisesti lähisukuisen 2-furfuryyli-2'-hydroksi-5,9- α -dimetyyli-6,7-bentsomorfaanin. Tämä koskee myös keksinnön mukaisen yhdisteen vertaamista tunnettuun 2-(3-metyylifurfuryyli)-2'-hydroksi-5,9- α -dimetyyli-6,7-bentsomorfaaniin, jolla sitä paitsi ei ole haluttua antagonistista komponenttia. Markkinoilla saatavissa olevista analgeeteista tulee vertailuaineena kysymykseen pentatsosiini. Sillä on samanlainen bentsoomorfaani, perusrunko kuin keksinnön mukaisilla yhdisteillä ja samanlainen agonistinen antagonistinen vaikutuskuva, mutta sen terapeuttinen leveys on paljon pienempi kuin jälkimmäisillä. Seuraavaan taulukkoon on koottu paremmuuden osoittamiseen liittyvät farmakologiset arvot.



metaanisulfonaattina $R' =$

				Pentatso- siini
Analgeettisuus Writhing-testi, hiiri, s.c. ED ₅₀ , mg/kg	0,6	18	0,6	1,4
Morfiinivas- taisuus, hiiri (nalomorfiini=1)	0,1	1	inaktii- vinen	0,025
Toksisuus, hiiri, s.c. LD ₅₀ , mg/kg	1080	292	305	220
Indeksi LD ₅₀ /ED ₅₀	1800	16	508	157

* tunnettu patenttijulkaisusta BE 779 058

Keksinnön mukaisia yleiskaavan I yhdisteitä sekä niiden happoadditiosuoloja voidaan käyttää enteraalisesti tai parenteraalisesti. Enteraalisessa ja parenteraalisessa käytössä on annostelu noin 0,5 - 100 mg, parhaiten 1 - 20 mg. Kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden happoadditiosuoloja voidaan yhdistää muiden kipua lieventävien aineiden tai muun laatuisten tehoaineiden, esimerkiksi sedatiivien, trankvillanttien, hypnotikoiden kanssa. Sopivia galeenisia antomuotoja ovat esimerkiksi tabletit, kapselit, puikot, liuokset, suspensiot, jauheet tai emulsiot. Tällöin voidaan niiden valmistuksessa käyttää tavanomaisesti käytettyjä galeenisia apu-, kanto-, tehostus- tai voiteluaineita tai aineita, joilla saadaan aikaan kesto vaikutus. Tällaisten galeenisten antomuotojen valmistus tapahtuu tavalliseen tapaan tunnetuilla valmistusmenetelmillä.

Tabletit voivat koostua myös useammasta kerroksesta. Vastaavasti lääkerakeet voidaan valmistaa päällystämällä analogisesti tablettien kanssa valmistetut ytimet normaalisti lääkerakeiden päällystyksessä käytetyillä aineilla, esimerkiksi polyvinyylipyrrolidonilla tai sellakalla, arabikumilla, talkilla, titaanidioksidilla tai sokerilla.

Jotta saataisiin aikaan kesto vaikutus tai jotta vältettäisiin yhteensopimattomuus, voi myös ydin muodostua useammasta kerroksesta. Samoin voi myös lääkerakeen kuori olla tehty useammasta kerroksesta kesto vaikutuksen aikaansaamiseksi, jolloin voidaan käyttää edellä tablettien yhteydessä mainittuja apuaineita.

Keksinnön mukaisten tehoaineiden tai tehoaineyhdistelmien mehut voivat sisältää lisäksi makeutinta, kuten sakariinia, syklamaattia, glyseriiniä tai sokeria, sekä makua parantavaa ainetta, esimerkiksi aromiaineita, kuten vanilliinia tai appelsiiniuutetta. Ne voivat sisältää sitä paitsi suspendoinnin apuaineita tai sakeuttimia, kuten natriumkarboksimeetyyliselluloosaa, kostutusaineita, esimerkiksi rasva-alkoholien kondensaatiotuotteita etyleenioksidin kanssa, tai suojaaineita, kuten p-hydroksibentsoaattia.

Injektioliuokset valmistetaan tavalliseen tapaan lisäämällä säilytysaineita, kuten p-hydroksibentsoaatteja tai stabilointiaineita, kuten kompleksioneja ja täytetään injektiopulloihin tai ampulleihin.

Tehoainetta tai tehoaineyhdistelmää sisältävät kapselit voidaan valmistaa esimerkiksi niin, että tehoaine sekoitetaan inerttien kantoaineiden, kuten maitosokerin tai sorbiitin kanssa ja kapseloidaan gelatiinikapseleihin.

Sopivia puikkoja voidaan valmistaa esimerkiksi sekoittamalla näihin tarkoitettu tehoaine tai tehoaineyhdistelmä tavanomaisten kantoaineiden, kuten neutraalirasvojen tai polyetyleeniglykolin tai sen johdosten kanssa.

Esimerkki 1

5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani (hydrobromidi, emäs, metaanisulfonaatti ja hydrokloridi)

19,6 g (0,09 moolia) 5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaania, 11,8 g (0,135 moolia) natriumvetykarbonaattia ja 16,2 g (0,10 moolia) 5-bromimetyyli-isoksatsolia keitetään refluksoiden 3,5 tuntia ja samalla sekoittaen seoksessa, jossa on 120 ml dimetyyliformamidia ja 200 ml tetrahydrofuraania. Tämän jälkeen liuotinseos haihdutetaan vesipumpun tyhjössä, lopuksi 80 - 90°C haudelämpötilassa. Haihdutusjäännöksen kanssa ravistellaan 250 ml kloroformia ja 150 ml vettä. Erotussuppilossa erottamisen jälkeen kloroformifaasi pestään vielä kaksi kertaa 150 ml:lla vettä, kuivataan natriumsulfaattilla, käsitellään 5 g:lla aktiivihieletä, suodatetaan ja haihdutetaan tyhjössä edellä kuvatulla tavalla. Saadaan ruskehtava siirappimainen haihdutusjäännös (38 g), joka liuotetaan seokseen, jossa on 35 ml etanolia ja 7,0 ml 68-prosenttista bromivetyhappoa. Otsikkoyhdisteen hydrobromidin heti alkavan kiteytymisen aikana sekoitetaan, kunnes on muodostunut sakea kidepuuro, jota pidetään yön yli 0°C:ssa. Tämän jälkeen kiteet erotetaan suodattamalla, pestään pienellä määrällä jääkylmää etanolia ja kuivataan ensin ilmassa, sen jälkeen ilmanķierrolla varustetussa kuivauskaapissa 80°C:ssa. Saadaan 31,7 g (92,9 %) 5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-hydrobromidia, sp. 166°C. Kiteyttämällä uudelleen 100 ml:sta etanolia ja 20 ml:sta vettä (pidetään yön yli -20°C:ssa, erotetaan imulla ja kuivataan kuten edellä) saadaan 28,8 g ainetta, jonka sulamispiste on 167°C.

Hydrobromidi (28,8 g, 0,076 moolia) liuotetaan seokseen, jossa on 120 ml metanolia ja 30 ml vettä. Liuokseen, jota sekoitetaan, lisä-

tään vähitellen (aluksi tipottain) 10,5 ml väkevää ammoniakkia, jolloin emäs saostuu kiteisessä muodossa. Tämän jälkeen lisätään vielä 90 ml vettä edelleen sekoittaen ja annetaan seistä yön yli 0°C:ssa. Tämän jälkeen erotetaan imulla ja pestään ensin perusteellisesti vedellä ja sen jälkeen 50-prosenttisellä metanolilla. Kiteet erotetaan nopeasti imulla, kuivataan ilmankierrolla varustetussa kuivauskaapissa 80°C:ssa. Saadaan 21,4 g (94,4 %, laskettuna käytetystä hydrobromidista) 5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaania, jonka sulamispiste on 145 - 147°C. Sulamispiste ei muutu uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Emäs (21,4 g, 0,072 moolia) liuotetaan 48 ml:aan etanolia lisäämällä 7,2 g (0,075 moolia) metaanisulfonihappoa. Metaanisulfonaatti kiteytyy heti liuoksesta. Sekoitetaan, kunnes on muodostunut paksu kidepuuro, jota pidetään yön yli 0°C:ssa. Tämän jälkeen erotetaan imulla, pestään etanoli/eetterillä 1:1 ja kuivataan aluksi ilmassa, sen jälkeen ilmankierrolla varustetussa kuivauskaapissa 80°C:ssa. Saadaan 28,0 g (98,6 %, laskettuna käytetystä emäksestä) 5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaattia, jonka sulamispiste on 190 - 192°C. Sulamispiste ei muutu uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Emäs (1,5 g, 0,005 moolia) liuotetaan 5 ml:aan etanolia lisäämällä 2,5 ml 2,5 n etanolipitoista suolahappoa. Liuokseen lisätään absoluuttista eetteriä, kunnes liuos alkaa juuri ja juuri samentua. Liuoksesta kiteytyy 5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi, joka eristetään samalla tavoin kuin metaanisulfonaatti. Saanto 1,5 g (89,5 %, laskettuna käytetystä emäksestä), sulamispiste 214°C. Sulamispiste ei muutu etanoli/eetteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Esimerkki 1a

5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-hydrobromidi

2,17 g:sta (0,01 moolia) 5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaanista ja 1,29 g:sta (0,011 moolia) 5-kloorimetyyli-isoksatsolistasta saadaan esimerkin 1 mukaisesti 3,3 g:n (87,0 %) saannolla otsikko-yhdistettä, jonka sulamispiste on 166°C.

Esimerkki 1b

5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-hydrobromidi

2,17 g (0,01 moolia) 5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaanista saadaan esimerkin 1 mukaisesti, kun käytetään reaktiomediumina etanolia, otsikkoyhdistettä 3,1 g (81,9 %). Sulamispiste on 160°C ja se nousee uudelleenkiteyttämisen jälkeen 167°C:een.

Esimerkki 1c

5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-hydrobromidi

2,17 g (0,01 mooli) 5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaanista ja 0,8 g natriumkarbonaatista (natriumvetykarbonaatin asemesta) saadaan esimerkin 1 mukaisesti 3,3 g (87,2 %) otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste on 159 - 160°C. Sulamispiste nousee 166 - 167°C:een uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Esimerkki 2

(-)-5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

13,9 g (0,064 moolia) (-)-5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaania, 8,1 g (0,096 moolia natriumvetykarbonaattia ja 11,4 g (0,070 moolia) 5-bromimetyyli-isoksastsolia saatetaan reagoimaan esimerkin 1 mukaisesti. Reaktiotuote eristetään esimerkin 1 mukaisesti. Kloroformiuutteen siirappimainen haihdutusjäännös (25 g) liuotetaan 40 ml:aan etanolia lisäämällä 6,8 g (0,07 moolia) metaanisulfonihappoa ja liuokseen lisätään 50 ml eetteriä. Metaanisulfonaatin kiteytyminen alkaa heti, mitä edistetään sekoittamalla ja joka saatetaan loppuun seisottamalla kidesuspensiota 0°C:ssa yön yli. Tämän jälkeen erotetaan imulla, pestään etanoli/eetterillä 1:1 ja kuivataan ensin ilmassa, sen jälkeen kuivauskaapissa 80°C:ssa. Saadaan

63399

19,8 g (78,4 %) (-)-5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaattia, jonka sulamispiste on 188 - 190°C. Kiteytetään uudelleen 40 ml:sta etanolia ja 30 ml:sta eetteriä, jolloin yhdisteen (17,8 g) sulamispiste on 189 - 190°C. $[\alpha]_D^{25} = -95,0^\circ\text{C}$ (c = 1, MeOH).

Esimerkki 3

9- α -etyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-5-metyyli-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

1,74 g (0,0075 moolia) 9- α -etyyli-2'-hydroksi-5-metyyli-6,7-bentsomorfaania, 0,95 g (0,0113 moolia) natriumvetykarbonaattia ja 1,34 g (0,0083 moolia) 5-bromimetyyli-isoksatsolia saatetaan reagoimaan esimerkin 1 mukaisesti. Reaktiotuote eristetään esimerkin 1 mukaisesti. Kloroformiuutteen siirappimainen haihdutusjäännös käsitellään 50 ml:lla eetteriä ja eetteriliuoksesta dekantoidaan liukenemattomat sivutuotteet pois. Eetteriliuos haihdutetaan ja jäännös kiteytetään esimerkin 2 mukaisesti metaanisulfonaattina. Saadaan 2,0 g (65,4 %) 9- α -etyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-5-metyyli-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaattia, sulamispiste 188 - 190°C. Metanoli/eetteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen yhdisteen (1,7 g) sulamispiste on 188 - 191°C.

Esimerkki 4

5-etyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-9- α -metyyli-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

1,74 g (0,0075 moolia) 5-etyyli-2'-hydroksi-9- α -metyyli-6,7-bentsomorfaania, 0,95 g (0,0113 moolia) natriumvetykarbonaattia ja 1,34 g (0,0083 moolia) 5-bromimetyyli-isoksatsolia saatetaan reagoimaan esimerkin 3 mukaisesti. Reaktiotuote eristetään esimerkin 3 mukaisesti ja kiteytetään metaanisulfonaattina. Saadaan 2,2 g (71,9 %) 5-etyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaattia, sulamispiste 211 - 213°C. Metanoli/eetteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen (2,0 g) sulamispiste pysyy muuttumattomana 211 - 213°C.

Esimerkki 5

5,9- α -dietyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

1,84 g (0,0075 moolia) 5,9- α -dietyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaania, 0,95 g (0,0113 moolia) natriumvetykarbonaattia ja 1,34 g (0,0083 moolia) 5-bromimetyyli-isoksatsolia saatetaan reagoimaan esimerkin 3 mukaisesti. Reaktiotuote eristetään esimerkin 3 mukaisesti ja kiteytetään metaanisulfonaattina. Saadaan 2,0 g (63,1 %) 5,9- α -dietyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaattia, sulamispiste 180 - 182°C. Sulamispiste ei muutu metanoli/eetteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Esimerkki 6

2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-5-metyyli-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi

1,53 g (0,0075 moolia) 2'-hydroksi-5-metyyli-6,7-bentsomorfaania, 0,95 g (0,0113 moolia) natriumvetykarbonaattia ja 1,34 g (0,0083 moolia) 5-bromimetyyli-isoksatsolia saatetaan reagoimaan esimerkin 1 mukaisesti. Reaktiotuote eristetään esimerkin 1 mukaisesti. Kloroformiuutteen siirappimainen haihdutusjäännös liuotetaan 5 ml:aan etanolia lisäämällä 3 ml 2,5 n etanolipitoista suolahappoa ja liuokseen lisätään eetteriä, kunnes se alkaa juuri ja juuri samentua. Liuoksesta kiteytyy 2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-5-metyyli-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi (1,7 g = 94,4 %), jonka sulamispiste on 211°C. Sulamispiste ei muutu uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

Esimerkki 7

5-etyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani

1,63 g (0,0075 moolia) 5-etyyli-2'-hydroksi-6,7-bentsomorfaania, 0,95 g (0,0113 moolia) natriumvetykarbonaattia ja 1,34 g (0,0083 moolia) 5-bromimetyyli-isoksatsolia saatetaan reagoimaan esimerkin 1 mukaisesti. Reaktiotuote eristetään esimerkin 1 mukaisesti. Kloroformiuutteen haihdutusjäännös kiteytetään seoksesta, jossa on 10 ml eetteriä + 1 ml asetonia. Kiteet kuivataan 80°C:ssa, jolloin

63399

saadaan 1,5 g 5-etyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaania. Yhdisteen puhdistamiseksi edelleen se liuotetaan noin 80 ml:aan etyyliasetaattia ja liuos käsitellään aktiivihieillä. Hiili erotetaan suodattamalla ja suodos haihdutetaan noin 10 ml:ksi. Väkevöidystä liuoksesta kiteytyy puhdasta yhdistettä (1,15 g, 54,0 %), sulamispiste 186 - 188°C.

Esimerkki 8

2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-5-(n-propyyli)-6,7-bentsomorfaani

1,74 g (0,0075 moolia) 2'-hydroksi-5-(n-propyyli)-6,7-bentsomorfaanista, 0,95 g (0,0113 moolia) natriumvetykarbonaatista ja 1,34 g (0,0083 moolia) 5-bromimetyyli-isoksatsolista saadaan esimerkin mukaisesti 2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-5-(n-propyyli)-6,7-bentsomorfaania (1,2 g, 53,8 %), sulamispiste 178°C.

Esimerkki 9

5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

a) 2'-bentsoyylioksi-5,9- α -dimetyyli-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani

Saattamalla 2'-bentsoyylioksi-5,9- α -dimetyyli-6,7-bentsomorfaani reagoimaan 5-bromimetyyli-isoksatsolin kanssa esimerkin mukaisesti saadaan otsikkoyhdistettä, joka eristetään mainitussa esimerkissä kuvatulla tavalla kloroformiuutteen haihdutusjäännöksenä ja kiteytetään asetoni/petrolieetteristä, sulamispiste 138°C.

b) 5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

0,4 g 2'-bentsoyylioksi-5,9- α -dimetyyli-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaania (1,0 millimoolia) liuotetaan 30 ml:aan metanolia. Liuokseen lisätään 0,75 ml 2 n natriumhydroksidia ja sen jälkeen keitetään refluksoiden 30 minuuttia. Tämän jälkeen haihdutetaan tyhjiössä ja jäännöstä, (25 ml vettä, 5 ml 2 n ammoniumkloridia ja

25 ml kloroformia ravistellaan. Faasit erotetaan erotussupilossa ja vesiliuos muutetaan vielä kerran 10 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt kloroformiuutteet pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaattilla ja haihdutetaan tyhjiössä. Haihdutusjäännös kiteytetään esimerkin 2 mukaisesti metaanisulfonaattina. Otsikkoyhdistettä saadaan 0,21 g (53,3 %), sulamispiste 188,5°C.

Esimerkki 10

5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani

a) 2'-asetoksi-5,9- α -dimetyyli-2-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

Saattamalla 2'-asetoksi-5,9- α -dimetyyli-6,7-bentsomorfaani reagoimaan 5-bromimetyyli-isoksatsolin kanssa ja kiteyttämällä reaktiotuote esimerkin 2 mukaisesti saadaan otsikkoyhdistettä, sulamispiste 220°C.

b) 5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani

0,2 g (0,36 millimoolia) 2'-asetoksi-5,9- α -dimetyyli-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaattia ja 10 ml 2 n HCl keitetään refluksoiden 30 minuuttia. Jäähdyttämisen jälkeen laimennetaan 8 ml:lla metanolia ja lisätään tipottain väkevää ammoniakkia samalla sekoittaen. Tällöin otsikkoyhdiste kiteytyy. Annetaan seistä yön yli 0°C:ssa, minkä jälkeen erotetaan imulla, pestään vedellä ja kuivataan 80°C:ssa. Saadaan 0,12 g (87,6 %) 5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaania, sulamispiste 144°C. Sulamispiste nousee vesipitoisesta metanolista uudelleenkiteyttämisen jälkeen 145 - 146°C:een.

Esimerkki 11

5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-metaanisulfonaatti

a) 5,9- α -dimetyyli-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-2'-metoksi-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridi

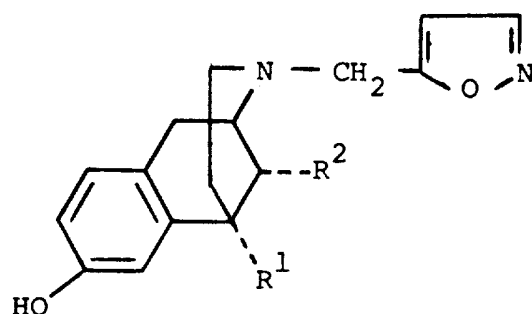
Saattamalla 5,9- α -dimetyyli-2'-metoksi-6,7-bentsomorfaani reagoimaan 5-bromimetyyli-isoksatsolin kanssa esimerkin 1 mukaisesti saadaan otsikkoyhdistettä, joka kiteytetään hydrokloridina ja jonka sulamispiste metanoli/vesi/eetteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen on 192°C.

b) 5,9- α -dimetyyli-2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaani-hydrobromidi

0,2 g (0,58 millimoolia) 5,9- α -dimetyyli-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-2'-metoksi-6,7-bentsomorfaani-hydrokloridia liuotetaan 2,5 ml:aan kloroformia. Liuokseen lisätään sekoittaen 20°C:ssa 1,0 g booritri-bromidia ja reaktioseoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 15 minuuttia. Tämän jälkeen lisätään 20 g jäätä ja 2 ml väkevää ammoniakkia sekä 25 ml väkevää ammoniakkia ja ravistelemisen jälkeen erotetaan erotussuppilossa. Vesifaasi uutetaan vielä kerran 10 ml:lla kloroformia. Pestään vedellä, kuivataan natriumsulfaatilla ja yhdistetyt kloroformiuutteet haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös kiteytetään esimerkissä 1 kuvatulla tavalla hydrobromidina. Saanto: 0,16 g = 72,7 %, sulamispiste: 167°C.

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita 2'-hydroksi-2-(5-isoksatsolyylimetyyli)-6,7-bentsomorfaaneja, niiden rasemaatteja ja optisia isomeereja sekä hapoadditiosuoloja, joiden bentsomorfaanien kaava I on



I

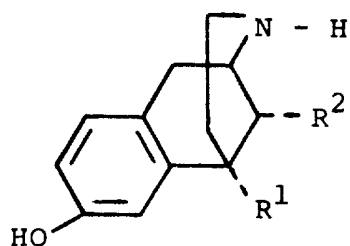
jossa

R¹ on metyyli, etyyli tai propyyli ja

R² on vety, metyyli tai etyyli,

t u n n e t t u siitä, että

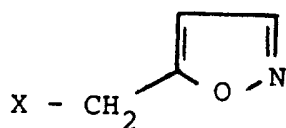
a) kaavan II mukainen norbentsomorfaani



II

jossa

R¹ ja R² tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen 5-oksatsolyylimetyyli-johdoksen kanssa

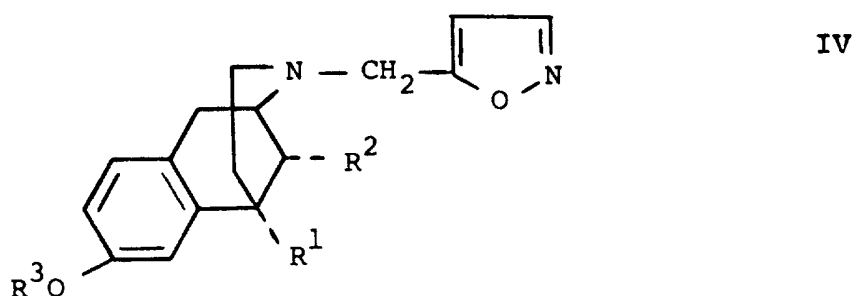


III

jossa

X on anionisesti lohkaistavissa oleva ryhmä, esimerkiksi halogeeniatomi, parhaiten kloori-, bromi- tai jodiatomi, tai aryyylisulfonyylioksi tai alkyyylisulfonyylioksi; tai

b) kaavan IV mukainen bentsomorfaani

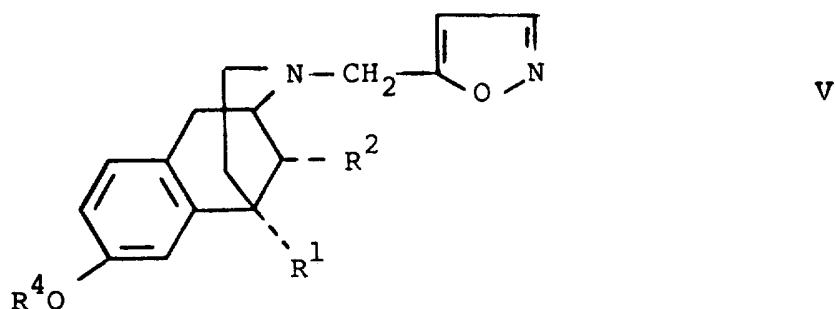


jossa

R¹ ja R² tarkoittavat samaa kuin edellä ja

R³ on asyyliiryhmä, parhaiten asetyyli tai bentsoyyli, saippuoidaan esimerkiksi alkaleilla tai hapoilla; tai

c) kaavan V mukaisesta bentsomorfaanista

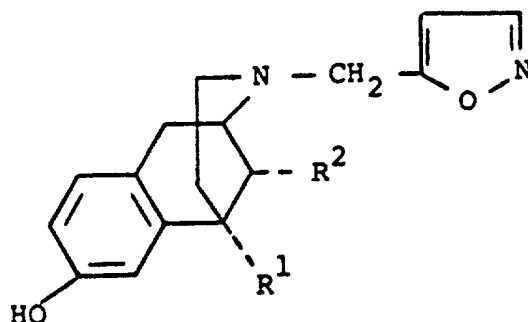


jossa R¹ ja R² tarkoittavat samaa kuin edellä ja

R⁴ on alkyyliiryhmä, parhaiten metyyli, bentsoyyli tai metoksimetyyli, lohkaistaan eetteriryhmä hapoilla tai Lewis-hapoilla, ja että yleiskaavan I mukaiset yhdisteet mahdollisesti muunnetaan fysiologisesti vaarattomiksi happoadditiosuoloikseen.

Patentkrav

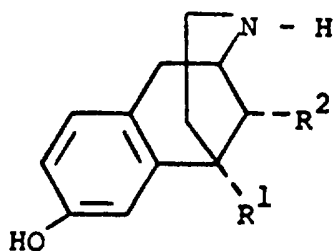
Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla 2'-hydroxi-2-(5-isoxazolylmetyl)-6,7-bensomorfaner, deras racemater och optiska isomerer samt syra-additionssalter, vilka bensomorfaner har formeln I



I

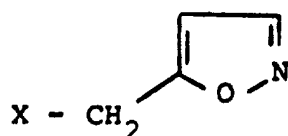
där

R^1 är metyl, etyl eller propyl och
 R^2 är väte, metyl eller etyl,
 k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t
 a) en norbensomorfan med formeln II



II

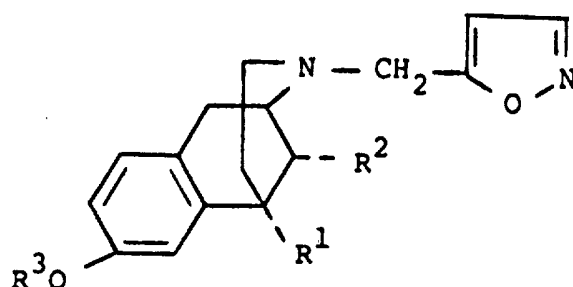
där R^1 och R^2 avser det samma som ovan, omsätts med ett 5-oxazolylmetylderivat med formeln III



III

där X är en anjoniskt avspjälkbar grupp, t.ex. en halogenatom, företrädesvis en klor-, brom- eller jodatomb, eller arylsulfonyloxi eller alkylsulfonyloxi; eller

b) en bensomorfan med formeln IV

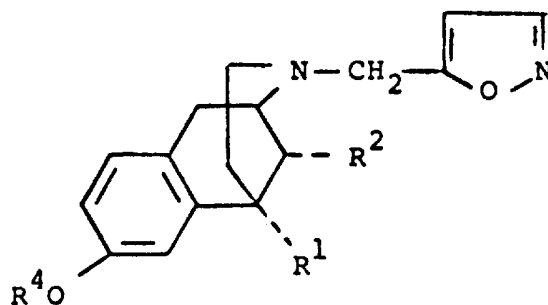


IV

där R¹ och R² avser det samma som ovan och

R³ är en acylgrupp, företrädesvis acetyl eller bensoyl, förtvålas t.ex. med alkali eller syra, eller

c) ur en bensomorfan med formeln V



V

där R¹ och R² avser det samma som ovan och

R⁴ är en alkylgrupp, företrädesvis metyl, en bensyl eller metoximetyl, avspjälks etergruppen med syra eller Lewis-syra, och att föreningar med den allmänna formeln I eventuellt omvandlas till sina fysiologiskt ofarliga syraadditionssalter.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer