



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 149888

**[C] (45) PATENT MEDDELT
11. JULI 1984**

(51) Int. Cl.³ C 07 D 221/26, 405/06

(21) Patentsøknad nr. 792119

(22) Inngitt 25.06.79

(24) Løpedag 25.06.79

(41) Alment tilgjengelig fra 28.12.79

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 02.04.84

(30) Prioritet begjært 26.06.78, BRD, P 2828039

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 2-substituerte-2'-hydroksyl-6,7-benzomorfaner og syreaddisjonssalter derav.

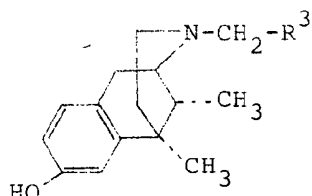
(71)(73) Søker/Patenthaver C.H. BOEHRINGER SOHN,
D-6507 Ingelheim am Rhein,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner HERBERT MERZ,
Ingelheim am Rhein,
KLAUS STOCKHAUS,
Bingen am Rhein,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) patent nr 141800, 143460,
BRD (DE) off. skrift nr 2233088.

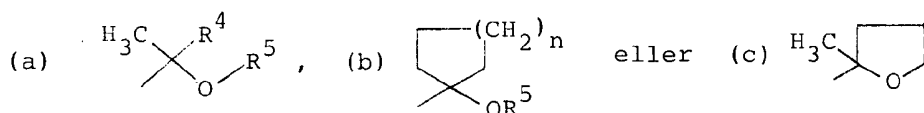
Denne oppfinnelse angår fremstilling av 2-substituerte-2'-hydroksy-6,7-benzomorfaner med den generelle formel



I

og syreaddisjonssalter derav.

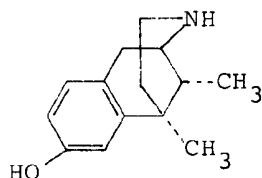
I formelen betyr R^3



hvor R^4 er hydrogen eller metyl, R^5 metyl, etyl eller propyl, og n tallet 1 eller 2.

Når det gjelder definisjonen av forbindelsene med den generelle formel I, gjelder med hensyn til stereokjemien, følgende situasjon:

Norbenzomorfan med formelen



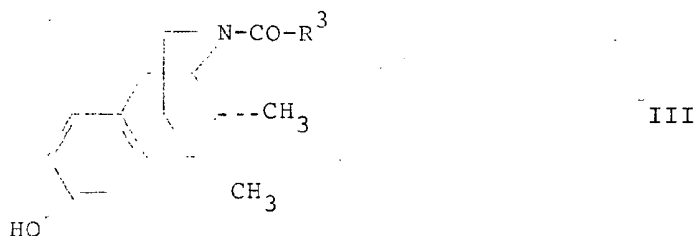
II

ligger til grunn for forbindelsen og kan anvendes som utgangsmateriale som beskrevet nedenfor.

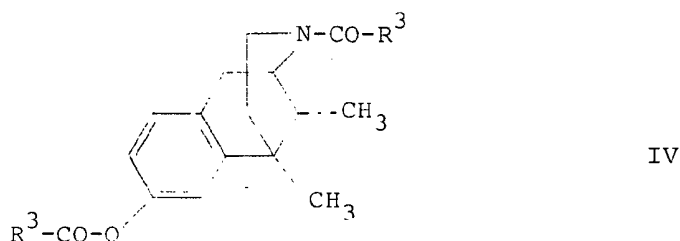
Når det gjelder N-substituentene R^3 , opptrer i tilfelle (a), når R^4 betyr hydrogen, og i tilfelle (c) chirale C-atomer i 2"-stilling. For disse tilfeller fordobles antall mulige stereoisomerer med den generelle formel I. Særlig foretrekkes de venstredreieende forbindelser med formel I. Spesielt foretrekkes (-)-derivatene hvor R^3 har en 2"-S-konfigurasjon.

De nye forbindelser fremstilles i henhold til oppfinnelsen ved reduksjon av 2-acyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfaner med den generelle formel

149888



eller av 2-acyl-2'-acyloksy-6,7-benzomorfaner med den generelle formel



hvor R^3 har de ovenfor angitte betydninger.

For reduksjonen av amider med formlene III og IV kan man anvende forskjellige metoder. Det har vist seg særlig hensiktsmessig å anvende komplekse hydrider som reduksjonsmidler, ved hjelp av hvilke reaksjonen kan foretas enkelt og hensiktsmessig. Selv om forskjellige komplekse hydrider kan anvendes for denne reaksjonen, anvender man fortrinnsvis det lett tilgjengelige litiumaluminiumhydrid. Det komplekse hydrid anvendes i den beregnede mengde eller fortrinnsvis i et overskudd for å oppnå fullstendig omsetning med det relativt dyre utgangsprodukt med formel III resp. formel IV, idet et overskudd på 10-50% normalt anvendes. Ved reduksjon av amidene med formel IV reduseres foruten amidgrupperingen også den vanligvis lettere angripelige fenolestergruppe. Reduksjonen foretas fordelaktig i et egnet inert oppløsningsmiddel eller en oppløsningsmiddelblanding. For dette formål foretrekkes dietyleter, diisopropyleter og særlig tetrahydrofuran. Reaksjonstemperaturen kan varieres innenfor vide grenser. Den ligger fordelaktig mellom 0 og 150°C, fortrinnsvis mellom 20 og 75°C.

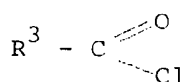
Opparbeidelsen av reaksjonsproduktene og isoleringen og renfremstillingen av de dannede nye forbindelser med formel I foretas ved kjente metoder. Eventuelt kan de erholdte råprodukter renses under anvendelse av spesielle fremgangsmåter, f.eks.

kolonnekromatografi, før man krystalliserer dem i form av basene eller egnede syreaddisjonsforbindelser.

Alt etter valg av reaksjonsbetingelser og reaksjonskomponenter er de erholdte reaksjonsprodukter enten sterisk enhetlige forbindelser eller blandinger av racemiske resp. optisk aktive diastereomerer.

Diastereomerer kan på grunn av sine forskjellige kjemiske og fysikalske egenskaper adskilles ved kjente metoder, f.eks. ved fraksjonert krystallisasjon. Racemiske forbindelser kan ved hjelp av vanlige metoder for racematspaltning separeres i de tilsvarende optiske antipoder.

Acylderivatene med formel III og formel IV får man ved omsetning av et norbenzomorfan med formel II med et karboksylsyreklorid med formelen



V

hvor R^3 har den ovenfor angitte betydning. Normalt fremstilles utgangsforbindelsene med formel III og IV fra forbindelser med formel II og V in situ og omsettes videre uten rensning.

De nye forbindelser med den generelle formel I er baser og kan på vanlig måte overføres til sine fysiologisk forlikelige syreaddisjonssalter. Syrer som er egnet for saltdannelse, er f.eks. mineralsyrer så som saltsyre, bromhydrogensyre, jodhydrogensyre, fluorhydrogensyre, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre eller organiske syrer så som eddiksyre, propionsyre, smøresyre, valeriansyre, pivalinsyre, kapronsyre, oksalsyre, malonsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, melkesyre, pyrodruesyre, vinsyre, sitronsyre, eplesyre, benzoesyre, p-hydroksybenzoesyre, salicylsyre, p-aminobenzoesyre, ftalsyre, kannelsyre, askorbinsyre, 8-klorteofyllin, metansulfonsyre, etanfosforsyre o.l.

De nye forbindelser med formel I og deres syreaddisjonssalter utøver en terapeutisk nyttig virkning på sentralnervesystemet. Særlig utpreget er den sterke analgetiske virkning som kan påvises i forskjellige farmakologiske forsøksanordninger på laboratoriedyr som f.eks. mus og rotter, f.eks. ved vridningsprøven eller varmeplateprøven.

De nye forbindelser er mange ganger så aktive som morfin. De har imidlertid ikke det virkningsbilde som er typisk for morfinaktige smertestillende midler, f.eks. fenomenet med

strittende hale og vandring i ring. Hos forbindelsene hvor resten R³ har betydningen c) opptrer ved siden av den smertestillende virkning en morfinantagonistisk virkningskomponent. Den ikke-morfinaktige virkningsprofil for de nye forbindelser med formel I gjør at man kan slutte seg til at de ikke medfører noen relevant risiko for misbruk.

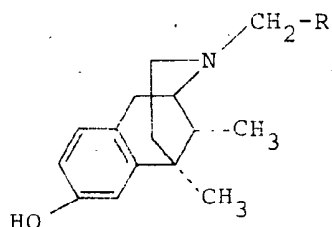
De nye forbindelser med den generelle formel I og deres syreaddisjonssalter kan anvendes enteralt eller også parenteralt. Doseringen for enteral og parenteral anvendelse ligger ved ca. 0,5-100 mg, fortrinnsvis mellom 1 og 20 mg. Forbindelsene med formel I og deres syreaddisjonssalter kan kombineres med andre smertestillende midler eller med anderledes virkende stoffer, f.eks. sedativer, beroligende midler og hypnotiske midler. Egnede galeniske tilberedelsesformer er

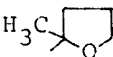
Farmakologiske sammenligningsforsøk

De nedenstående forbindelser ble undersøkt med hensyn til analgesi og fenomenet med strittende hale på mus (NMRI-mus av begge kjønn, 19 til 24 g). Alle forbindelser ble injisert subkuttant som vandige oppløsninger av hydrokloridene. Den analgetiske virkning ble bestemt ved haleklemme-metoden (F. Haffner, Dtsch. Med. Wochenschrift 55, 731 (1929), 5 dyr pr. dose) og vridningsprøven (H. Blumberg, P.S. Wolf og H.B. Dayton, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 118, 763 (1965); 8 dyr pr. dose). Morfinantagonisme (undertrykkelse av morfinanalgesien hos mus) ble undersøkt i henhold til H. Merz, A. Langbein, K. Stockhaus, G. Walter og H. Wick, Adv. Biochem. Psychopharmacol. 8, 91 (1974) på grunnlag av haleklemme-metoden (10 dyr pr. dose). Ved bestemmelse av den analgetiske virkning ble musene iaktatt for å se om fenomenet med strittende hale skulle opptre.

Følgende resultater ble oppnådd:

149888



R	Vridningstest	Haffner-test	Morfin- antagonisme
	ED ₅₀ mg/kg s.c.	ED ₅₀ mg/kg, s.c.	AD ₅₀ mg/kg s.c.
A. Ifølge oppfinnelsen			
1. -CH(CH ₃)-OCH ₃	0,004	0,035	uvirksom .
2. -C(CH ₃) ₂ -OCH ₃	0,1	uvirksom	uvirksom
3. 	0,051	uvirksom	1,5
B. Teknikkens stand*			
4. -CH ₂ -OH	20	uvirksom	uvirksom
5. -CH(CH ₃)-OH	0,9	uvirksom	uvirksom
6. -C(CH ₃) ₂ -OH	0,3	uvirksom	uvirksom
7. -C(CH ₃)(C ₂ H ₅)-OH	0,2	uvirksom	uvirksom
8. 	0,015	0,22	uvirksom

* 4-7 iflg. søknad 2695/73, 8 iflg. NO pat. 141.800 resp. 143.460

Ingen av forbindelsene utløste fenomenet med strittende hale ved analgesi-undersøkelsene, et tegn på at det ikke er tale om morfinaktige smertestillende midler, som medfører særlig stor fare for tilvenning.

De fleste av de undersøkte forbindelser viste ingen morfinantagonisme, hvorav det kan sluttet at det er tale om ikke-morfinlignende agonister.

Forskjellen i virkningsprofil mellom forbindelsene 3 og 8 er karakteristisk. Forbindelse 8 er en ren agonist, mens forbindelse 3 på grunn av den iaktatte morfinantagonisme ved samtidig analgetisk virkning, kan klassifiseres som opioid agonist-antagonist.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

Eksempel 1

(-)-(1R, 5R, 9R, 2"R)-5,9-dimetyl-2'-hydroksy-2-(2-metoksypropyl)-6,7-benzomorfan-hydroklorid

(a) (1R, 5R, 9R, 2"R)-5,9-dimetyl-2'-hydroksy-2-(2-metoksypropionyl)-6,7-benzomorfan

2,17 g (0,01 mol) (-)-5,9 α -dimetyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan oppløses i 70 ml metanol. Ved romtemperatur tilsettes oppløsningen under omrøring 2,5 g kaliumkarbonat oppløst i 4 ml vann og derefter 1,5 g (0,0122 mol) (+)-(R)-2-metoksypropionylklorid. Derefter omrøres videre i 2 timer ved romtemperatur, og inndampning foretas i vakuum. Inndampningsresiduet rystes med 35 ml kloroform og 15 ml vann, og den fraskilte vandige fase ekstraheres nok en gang med 10 ml kloroform. De samlede kloroformfaser vaskes i rekkefølge med 10 ml 1N HCl og 10 ml vann, tørres med natriumsulfat og inndampes i vakuum. Residuet består av de karboksylsyreamider som behøves for den følgende reduksjon.

(b) (-)-(1R, 5R, 9R, 2"R)-5,9-dimetyl-2'-hydroksy-2-(2-metoksypropyl)-6,7-benzomorfan-hydroklorid

Inndampningsresiduet fra det foregående reaksjonstrinn oppløses i 25 ml absolutt tetrahydrofuran, og oppløsningen settes dråpevis i løpet av 20 minutter under omrøring til en med isvann avkjølt suspensjon av 1,2 g (0,032 mol) litiumaluminiumhydrid i 15 ml tetrahydrofuran. Derefter fjernes isbadet, omrøring fortsettes i 1 time ved romtemperatur, og endelig kokes blandingen i 2 timer under tilbaketilbakekjøling. Derefter foretas avkjøling, og reaksjonsblandingen tilsettes dråpevis 5 ml vann under omrøring

og avkjøling med isvann. Deretter tilsetter man 120 ml mettet diammoniumtartratoppløsning, rister i skilletrakt, etter at blandingen er kommet til ro fraskilles tetrahydrofuranfasen (den øvre), og den vandige fase ekstraheres med 25 ml kloroform. Inndampningsresiduet fra tetrahydrofuranfasen forenes med kloroformekstrakten, og den erholdte kloroformoppløsning vaskes med vann, tørres med natriumsulfat og inndampes i vakuum. Inndampningsresiduet oppløses i 10 ml metanol, oppløsningen tilsettes 4,0 ml 2,5N etanolisk HCl og deretter eter inntil en blivende uklarhet opptrer. Fra oppløsningen utkrystalliserer tittelforbindelsen. For å gjøre krystallisasjonen fullstendig lar man det hele stå natten over ved 0°C. Deretter foretas avsugning og deretter vasking, først med metanol-eter 1:1 og deretter med eter, og tørring foretas ved 80°C. Utbytte 1,8 g, 55,2% av det teoretiske, sm.p. 118°C. Omkrystallisering fra 10 ml metanol og 60 ml eter gir 1,4 g med uendret smeltepunkt på 118°C og en spesifikk dreiningsevne på $[\alpha]_D^{22} = -83,8^\circ$ (c = 1, metanol).

Eksempel 2

(-)-(1R, 5R, 9R, 2"S)-5,9-dimetyl-2'-hydroksy-2-(2-metoksypropyl)-6,7-benzomorfan-hydroklorid

Ved å gå ut fra 2,17 g (0,01 mol) (-)-5,9 α -dimetyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan og 1,5 g (0,0122 mol) (-)-(S)-2-metoksypropionylklorid får man analogt med eksempel 1 tittelforbindelsen i et utbytte på 2,6 g = 79,8% av det teoretiske, og med et smeltepunkt på 141°C.

Efter omkrystallisering fra metanol-eter har forbindelsen uendret smeltepunkt på 141°C og en spesifikk dreiningsevne på $[\alpha]_D^{22} = -57,0^\circ$ (c = 1, metanol).

Eksempel 3

(+)-(1S, 5S, 9S, 2"R)-5,9-dimetyl-2'-hydroksy-2-(2-metoksypropyl)-6,7-benzomorfan-hydroklorid

Ved å gå ut fra 2,17 g (0,01 mol) (+)-5,9 α -dimetyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan og 1,5 g (0,0122 mol) (+)-(R)-2-metoksypropionylklorid får man analogt med eksempel 1 tittelforbindelsen i et utbytte på 2,8 g = 85,9% av det teoretiske og med et smeltepunkt på 141°C. Efter omkrystallisering fra metanol-eter smelter forbindelsen uendret ved 141°C og har en spesifikk dreiningsevne på $[\alpha]_D^{25} = +57,9^\circ$ (c = 1, metanol).

Eksempel 4(±)-5,9α-dimetyl-2'-hydroksy-2-(2-metoksyisobutyl)-6,7-benzomorfan

2,17 g (0,01 mol) (±)-5,9α-dimetyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan og 1,7 g (0,0125 mol) 2-metoksyisobutyrylklorid omsettes analogt med eksempel 1 a). Omsetningsproduktet isoleres som der beskrevet og reduseres analogt med eksempel 1 b). Reduksjonsproduktet ekstraheres med kloroform som der angitt. Etter vasking, tørking og inndampning av ekstraktene får man et inndampningsresiduum som krystalliseres fra aceton. Utbytte 1,4 g = 46,1% av det teoretiske, sm.p. 160°C.

Eksempel 5(-)-5,9α-dimetyl-2'-hydroksy-2-(2-metoksyisobutyl)-6,7-benzomorfan

Ved å gå ut fra 2,17 g (0,01 mol) (-)-5,9α-dimetyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan og 1,7 g (0,0125 mol) 2-metoksyisobutyrylklorid får man analogt med eksempel 4 tittelforbindelsen i et utbytte på 1,4 g = 46,1% av det teoretiske og med et smeltepunkt på 86-88°C (fra petroleter). Etter omkrystallisering fra metanol-vann smelter forbindelsen ved 91-91,5°C.

$[\alpha]_D^{25} = -114^\circ$ (c = 1, etanol).

Eksempel 6(±)-5,9α-dimetyl-2-(2-etoksyisobutyl)-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan

Ved å gå ut fra 2,17 g (0,01 mol) (±)-5,9α-dimetyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan og 1,65 g (0,011 mol) 2-etoksyisobutyrylklorid får man analogt med eksempel 4 tittelforbindelsen i et utbytte på 2,0 g = 63,0% av det teoretiske og med et smeltepunkt på 135-137°C (metanol-vann).

Eksempel 7(±)-5,9α-dimetyl-2'-hydroksy-2-(2-n-propyloksyisobutyl)-6,7-benzomorfan-hydroklorid

Ved å gå ut fra 2,17 g (0,01 mol) (±)-5,9α-dimetyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan og 1,8 g (0,011 mol) 2-n-propoksyisobutyrylklorid får man analogt med eksempel 1 tittelforbindelsen i et utbytte på 1,7 g = 46,2% av det teoretiske og med et smeltepunkt på 185-187°C.

Eksempel 8(±)-5,9α-dimetyl-2'-hydroksy-2-(2-isopropoksyisobutyl)-6,7-benzomorfan

Ved å gå ut fra 2,17 g (0,01 mol) (±)-5,9α-dimetyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan og 1,8 g (0,011 mol) 2-isopropoksyisobutyrylklorid får man analogt med eksempel 4 tittelforbindelsen i et utbytte på 2,0 g = 54,6% av det teoretiske og med et smeltepunkt på 123-125°C (metanol-vann).

Eksempel 9(±)-5,9α-dimetyl-2'-hydroksy-2-(1-metoksy-1-cyklopentyl)-metyl-6,7-benzomorfan

Ved å gå ut fra 2,17 g (0,01 mol) (±)-5,9α-dimetyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan og 1,8 g (0,011 mol) 1-metoksy-1-cyklopentan-1-karboksylysyreklorid får man analogt med eksempel 4 tittel-forbindelsen i et utbytte på 1,6 g = 48,6% av det teoretiske og med et smeltepunkt på 88°C (metanol-vann).

Eksempel 10(-)-5,9α-dimetyl-2'-hydroksy-2-(1-metoksy-1-cyklopentyl)-metyl-6,7-benzomorfan

Ved å gå ut fra 2,17 g (0,01 mol) (-)-5,9α-dimetyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan og 1,8 g (0,011 mol) 1-metoksy-1-cyklopentan-1-karboksylysyreklorid får man analogt med eksempel 4 tittelforbindelsen i et utbytte på 1,8 g = 54,6% av det teoretiske og med et smeltepunkt på 88-90°C (metanol-vann).

Eksempel 11(±)-5,9α-dimetyl-2-(1-etoksy-1-cyklopentyl)-metyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan-hydroklorid

Ved å gå ut fra 2,17 g (0,01 mol) (±)-5,9α-dimetyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan og 1,94 g (0,011 mol) 1-etoksy-1-cyklopentan-1-karboksylysyreklorid får man analogt med eksempel 1 tittelforbindelsen i et utbytte på 1,7 g = 44,7% og med et smeltepunkt på 200-202°C.

149888

10

Eksempel 12

(+)-5,9 α -dimetyl-2'-hydroksy-2-(1-metoksy-1-cykloheksyl)-metyl-6,7-benzomorfan-hydroklorid

Ved å gå ut fra 2,17 g (0,01 mol) (+)-5,9 α -dimetyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan og 1,94 g (0,011 mol) 1-metoksy-cykloheksan-1-karboksytsyreklorid får man analogt med eksempel 1 tittelforbindelsen i et utbytte på 1,3 g = 21,0% og med et smeltepunkt på 220°C.

Eksempel 13

(-)-(1R, 5R, 9R, 2'R)-5,9-dimetyl-2'-hydroksy-2-(2-metyl-tetrahydrofurfuryl)-6,7-benzomorfan-hydroklorid

og

(-)-(1R, 5R, 9R, 2'S)-5,9-dimetyl-2'-hydroksy-2-(2-metyl-tetrahydrofurfuryl)-6,7-benzomorfan

a) Blanding av de to diastereomerer (-)-5,9 α -dimetyl-2'-hydroksy-2-(2-metyl-tetrahydro-2-furoyl)-6,7-benzomorfan (amid-mellomtrinn)

En blanding av 10,87 g (0,05 mol) (-)-5,9 α -dimetyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan og 7,81 g (0,06 mol) racemisk 2-metyl-tetrahydrofuran-2-karboksytsyre oppløses i 50 ml metanol under oppvarming. Oppløsningen inndampes ved 60°C i oljebad i en nitrogenstrøm. Mens en tørr nitrogenstrøm fortsatt ledes over oppløsningen, heves bad-temperaturen og holdes i 8 timer ved 240°C. Etter avkjøling oppløses reaksjonsproduktet i kloroform, og oppløsningen vaskes etterhverandre med 2N HCl og to ganger med vann. Inndampning av kloroformoppløsningen som er tørret med natriumsulfat, gir et inndampningsresiduum som består av en blanding av de diastereomere amidmellomprodukter.

b) (-)-(1R, 5R, 9R, 2'R)-5,9-dimetyl-2'-hydroksy-2-(2-metyl-tetrahydrofurfuryl)-6,7-benzomorfan-hydroklorid

Den i det foregående reaksjonstrinn erholdte amid-blanding reduseres analogt med eksempel 1 b) med LiAlH₄. Man får et reduksjonsprodukt som man oppløser i 25 ml etanol og 25 ml 2N etanolisk HCl. Oppløsningen tilsettes eter inntil begynnende uklarhet. Fra oppløsningen skilles tittelforbindelsen ut i krystallinsk form. Etter 15 timer ved 0°C avsuges den, vaskes med etanol-eter og tørres ved 80°C. Utbytte 1,8 g

(10,2%, basert på anvendt benzomorfan), smeltepunkt 245°C (spaltn.). Etter omkrystallisering fra 20 ml metanol og 80 ml eter smelter forbindelsen ved 276° (ytterligere omkrystallisering endrer ikke smeltepunktet mer).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -77,1^{\circ} \quad (c = 1,0, \text{H}_2\text{O})$$

c) (-)-(1R, 5R, 9R, 2"S)-5,9-dimetyl-2'-hydroksy-2-(2-metyl-tetrahydrofurfuryl)-6,7-benzomorfan

Moderluten fra den første krystallisasjon av 2"R-diastereomeren inndampes i vakuum, og residuet ristes med 100 ml kloroform, 100 ml vann og 5 ml kons. ammoniakk. Etter fra-skillelse av kloroformfasen vaskes denne med vann, tørres med natriumsulfat og inndampes i vakuum. En oppløsning av inndampnings-residuet i 20 ml toluen, som man fortynner med petroleter (ca. 60 ml), gir utskillelse av krystaller som etter henstand natten over i kjøleskap avsuges, vaskes med toluen-petroleter og tørres ved 80°C . Man får tittelforbindelsen i et utbytte på 3,0 g = 19,0% av det teoretiske (basert på anvendt benzomorfan-utgangsmateriale) og med et smeltepunkt på $140-141^{\circ}\text{C}$, som etter omkrystallisering fra toluen-petroleter øker til 142°C . $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -72,7^{\circ}$ (hydroklorid, $c = 1,0$, vann, fremstilt fra ekvivalente mengder av base og HCl).

Eksempel 14

(-)-(1R, 5R, 9R, 2"R)-5,9-dimetyl-2'-hydroksy-2-(2-metyl-tetrahydrofurfuryl)-6,7-benzomorfan-hydroklorid

Ved å gå ut fra 1,09 g (0,005 mol) (-)-5,9 α -dimetyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan og 0,78 g (0,006 mol) R-2-metyl-tetrahydrofuran-2-karboksytsyre får man analogt med eksempel 13 tittelforbindelsen i et ubytte på 0,37 g = 21,0% av det teoretiske og med et smeltepunkt på 276°C (spaltn.).

Eksempel 15

(-)-(1R, 5R, 9R, 2"S)-5,9-dimetyl-2'-hydroksy-2-(2-metyl-tetrahydrofurfuryl)-6,7-benzomorfan

Ved å gå ut fra 1,09 g (0,005 mol) (-)-5,9 α -dimetyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan og 0,78 g (0,006 mol) S-2-metyl-tetrahydrofuran-2-karboksytsyre får man ved omsetning analogt med eksempel 13 og krystallisasjon av reaksjonsproduktet fra toluen-petroleter tittelforbindelsen i et utbytte på 0,3 g =

149888

12

19,0% av det teoretiske og med et smeltepunkt på 142°C.

Eksempel 16

(+)-(1R/S, 5R/S, 9R/S, 2''R/S)-5,9-dimetyl-2'-hydroksy-2-
(2-metyl-tetrahydrofurfuryl)-6,7-benzomorfan-hydroklorid

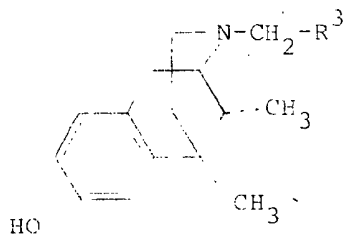
og

(+)-(1R/S, 5R/S, 9R/S, 2''S/R)-5,9-dimetyl-2'-hydroksy-2-
(2-metyl-tetrahydrofurfuryl)-6,7-benzomorfan

Ved omsetning av 10,87 g (0,05 mol) (+)-5,9 α -dimetyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfan med 7,81 g (0,06 mol) racemisk 2-metyl-tetrahydrofuran-2-karboxylsyre får man analogt med eksempel 13 a) en blanding av de diastereomere amidmellomprodukter som reduseres analogt med eksempel 13 b). Derved får man en blanding av den diastereomere tittelforbindelse som separeres analogt med eksempel 13 b), c). Man får derved den første av de to tittelforbindelser i et utbytte på 1,9 g (10,8% av det teoretiske, basert på anvendt benzomorfan), smeltepunkt 257°C, og den annen av tittelforbindelsene i et utbytte på 2,0 g (12,7%, basert på anvendt benzomorfan, smeltepunkt 120-122°C, efter omkrystallisering 128°C).

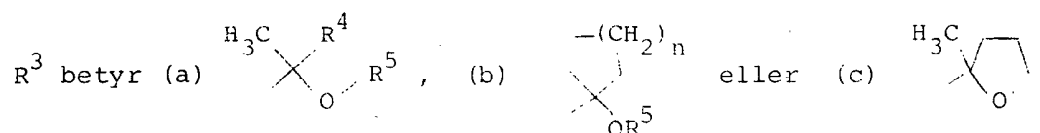
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 2-substituerte-2'-hydroksy-6,7-benzomorfaner med den generelle formel

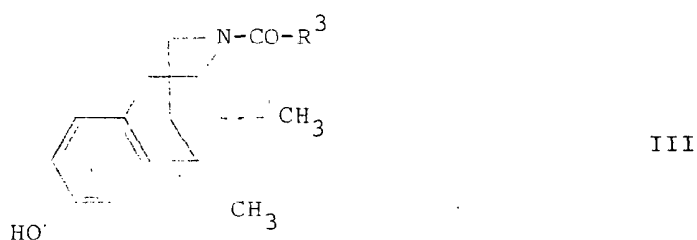


I

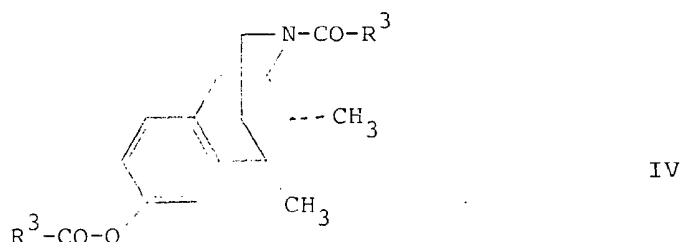
hvor



idet R^4 er hydrogen eller metyl, R^5 er metyl, etyl eller propyl, og n er tallet 1 eller 2, racemater eller racemiske blandinger eller optisk aktive former derav og syreaddisjonssalter derav, karakterisert ved at 2-acyl-2'-hydroksy-6,7-benzomorfaner med den generelle formel



eller 2-acyl-2'-acyloksy-6,7-benzomorfaner med den generelle formel



hvor R^3 har de ovenfor angitte betydninger, reduseres med komplekse metallhydrider, eventuelt idet man anvender racemater eller racemiske blandinger eller optisk aktive former av utgangsforbindelsene med formel III eller IV, og de erholdte forbindelser, eventuelt efter separering av de optisk aktive former, overføres om ønsket til sine syreaddisjonssalter.