



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

232329

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 489/02

(22) Prihlášené 08 03 83
(21) (PV 1589-83)

(40) Zverejnené 15 03 84

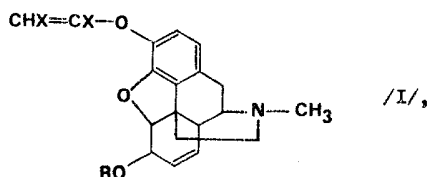
(45) Vydané 15 07 86

(75)
Autor vynálezu

PROKSA BOHUMIL ing. CSc., ČERNÝ JOZEF ing., HLOHOVEC

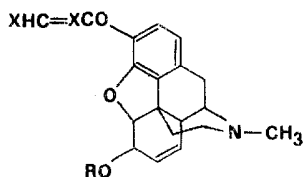
(54) Spôsob prípravy derivátov 3-O-(1,2-dihalogénvinyl)morfínu

Vynález sa týka spôsobu prípravy derivátov 3-O-(1,2-dihalogénvinyl)morfínu vzorca I



kdě X značí atom chlóru alebo brómu a R značí atom vodíka alebo acetylovú skupinu, reakciou morfinu s trichlor- alebo tribrometylénom v prítomnosti silnej organickej alebo anorganickej bázy. Oblasť použitia - farmaceutický priemysel.

Vynález sa týka spôsobu prípravy derivátov 3-O-(1,2-dihalogénvinyl)morfínu vzorca I



/I/

kde X značí atóm chlóru alebo brómu a R značí atóm vodíka alebo acetylovú skupinu.

Deriváty 3-O-(1,2-dihalogénvinyl)morfínu vzorca I sú nové, doteraz neopísané látky, s potenciálnymi farmakodynamickými účinkami.

Pri spôsobe prípravy derivátov 3-O-(1,2-dihalogénvinyl)morfínu sa podľa vynálezu postupuje tak, že k morfiínu zmiešanému s trichlór- alebo tribrometylénom a organickými rozpúšťadlami, napríklad toluénom alebo etylalkoholom pri teplote 60 až 90 °C sa pridá silná organická alebo anorganická báza, napríklad trimetylfenylamónium hydroxid, tetrametylamónium hydroxid, hydroxid sodný alebo draselný, organické rozpúšťadlá sa oddestilujú, zvyšok sa zmieša s vodou, vzniknutá suspenzia sa extrahuje organickým rozpúšťadlom, napríklad chloroformom alebo trichlóretylénom, extrakt sa zahustí a zvyšok sa kryštalizuje zo zmesi organického rozpúšťadla s vodou, alebo zvyšok sa acetyluje acetanhydridom v prítomnosti pyridínu.

Bližšie podrobnosti spôsobu prípravy derivátov 3-O-(1,2-dihalogénvinyl)morfínu sú zrejme z príkladov prevedenia.

Pr í k l a d 1

30 g morfiínu v zmesi 80 ml toluénu a 30 ml trichlóretylénu sa zahreje na teplotu 70 °C, k suspenzii sa pomaly, za miešania pridáva roztok trimetylfenylamónium hydroxidu (38 g v 200 ml zmesi metanolu s vodou), reakčná zmes sa varí 30 minút pod spätným chladičom, organické rozpúšťadlá sa oddestilujú za vákuu, k zvyšku sa pridá 100 ml vody, suspenzia sa extrahuje 3-krát po 50 ml chloroformu, chloroformové extrakty sa spoja, zahustia a zvyšok sa kryštalizuje zo zmesi metanol - voda (1:1). Získa sa 20 g 3-O-(1,2-dichlórvinyl)morfínu, t.t. 143-144,5 °C, pre $C_{19}H_{19}NO_3Cl_2$ (380,38) vypočítané C 60,01 %, H 3,68 %, N 5,03 %, Cl 18,65 %, nájdené C 59,83 %, H 3,73 %, N 5,01 %, Cl 18,14 %. $U F \lambda_{EtOH}^{max}$ (log ϵ) 282 (3,28), 287 (3,32); I_C (CHCl₃) 3 580, 3 040, 1 660, 1 620, 1 489, 1 450 cm^{-1} ; MS 383 (10%), 381 (62%), 379 (100%); ^1H-NMR (CDCl₃) 5,73 (s, 1H) -OCCl=CHCl.

Pr í k l a d 2

K roztoku obsahujúcemu v 20 ml etylalkohólu 1 g morfiínu a 0,5 g hydroxidu sodného sa pridá trichlóretylén (3 ml), reakčná zmes sa refluxuje 30 min, vo vákuu sa oddestilujú organické rozpúšťadlá, zvyšok sa zmieša s 10 ml vody, suspenzia sa extrahuje 3-krát po 10 ml chloroformu, extrakt sa zahustí a zvyšok sa kryštalizuje zo zmesi metanol - voda (1:1). Týmto postupom sa získa 0,82 g 3-O-(1,2-dichlórvinyl)morfínu.

Pr í k l a d 3

1 g morfiínu v zmesi 25 ml etylalkohólu a 3 ml tribrometylénu sa zahreje na 65 °C, k suspenzii sa pomaly, za miešania pridá roztok tetrametylamónium hydroxidu (2 g v 10 ml vody), zmes sa pretrepáva 30 min, prídavkom kyseliny octovej sa upraví pH na hodnotu 8, rozpúšťadlá sa oddestilujú za zníženého tlaku, k zvyšku po destilácii sa pridá 20 ml vody, suspenzia sa extrahuje 3-krát po 10 ml chloroformu, chloroformové extrakty sa spoja, extra-

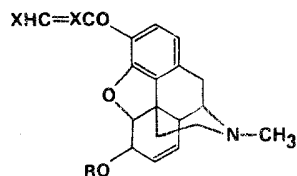
hujú 3-krát po 10 ml 1M HCl, kyslé extrakty sa spoja, úpravou pH na hodnotu 9 prídavkom konc. amoniaku sa vylúči surový produkt, ktorý sa kryštalizuje zo zmesi metanolu s vodou (1:1). Týmto postupom sa získa 0,13 g 3-O-(1,2-dibromovinyl)morfínu, t.t. 158-163 °C, pre $C_{19}H_{19}NO_3Br_2$ (469,12) vypočítané C 48,63 %, H 4,08 %, N 2,98 %, Br 34,08 %, nájdené C 48,44 %, H 3,92 %, N 2,87 %, Br 34,00 %.

Pr í k l a d 4

K 10 g surového 3-O-(1,2-dichlórvinyl)morfínu v 50 ml pyridínu sa pridá 15 ml acetanhydridu, zmes sa zahrieva pri teplote 90 °C 1 h, reakčná zmes sa zahustí vo vákuu, zvyšok po ochladení sa rozpustí v 100 ml vody, prídavkom konc. amoniaku sa vyzráža surový produkt, ktorý sa kryštalizuje zo zmesi metanol - voda. Týmto postupom sa získa 9,8 g 3-O-(1,2-dichlórvinyl)-6-O-acetylmorfínu, t.t. 131-132,5 °C, pre $C_{21}H_{21}NO_4Cl_2$ (422,3) vypočítané C 59,73 %, H 5,01 %, N 3,32 %, Cl 16,78 %, nájdené C 59,64 %, H 5,08 %, N 3,22 %, Cl 16,42 %.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. Spôsob prípravy derivátov 3-O-(1,2-dihalogénvinyl)morfínu vzorca I



kde X značí atóm chlóru alebo brómu a R značí atóm vodíka alebo acetylovú skupinu vyznačujúci sa tým, že k morfinu v zmesi trichlór- alebo tribrometylénu s organickým rozpúšťadlom pri teplote 60 až 90 °C sa pridá silná organická alebo anorganická báza, reakčná zmes sa refluxuje 0,5 až 1 h, zahustí sa, zvyšok sa zmieša s vodou, vzniknutá suspenzia sa extrahuje organickým rozpúšťadlom, extrakt sa zahustí a zvyšok sa kryštalizuje zo zmesi organického rozpúšťadla s vodou, alebo sa popripade acetyluje acetanhydridom v prítomnosti pyridínu.

2. Spôsob podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že ako organické rozpúšťadlo v zmesi s trichlór- alebo tribrometylénom sa použije toluén alebo etylalkohol.

3. Spôsob podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že ako anorganická alebo organická báza sa použije trimetylfenylamónium hydroxid, tetrametylamónium hydroxid, hydroxid sodný alebo hydroxid draselný.

4. Spôsob podľa bodu 1 vyznačujúci sa tým, že ako rozpúšťadlo na extrakciu reakčnej zmesi zmiešanej s vodou sa použije trichlóretylén alebo chloroform.