



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 142620

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 221/28



(21) Ansøgning nr. 3299/77 (22) Indleveret den 20. jul. 1977

(24) Løbedag 6. sep. 1972

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggeskriftet offentliggjort den 1. dec. 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(30) Prioritet begæret fra den
8. sep. 1971, 178837, US
13. jan. 1972, 217633, US

-
- (71) BRISTOL-MYERS COMPANY, 345 Park Avenue, New York, N.Y. 10022, US.
- (72) Opfinder: Irwin J. Pachter, 101 Woodberry Lane, Fayetteville, N.Y.,
US: Bernard R. Belléau, 1076 Chelsea Drive, Ottawa, CA: Ivo Monkovic, 44
des Acacias, Candiac, Quebec, CA.

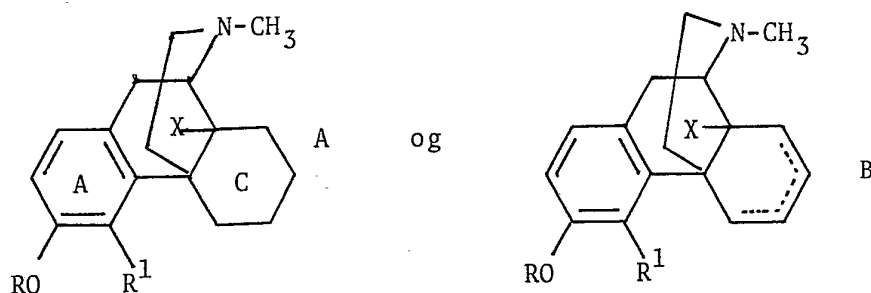
- (74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Th. Ostenfeld Patentbureau A/S.
-

- (54) Fremgangsmåde til fremstilling af morphinanderivater.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte morphinanderivater, der er nyttige som analgetika og/eller narkotiske antagonist med formindsket tilvænningspotential.

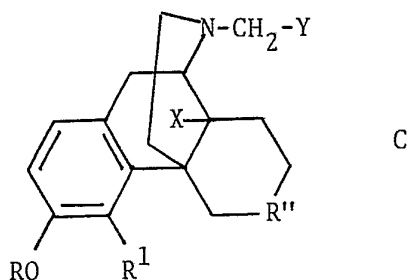
(-)-14-hydroxy-3-methoxy-N-methylmorphinan og derivater deraf er omtalt af Y.K. Sawa og H. Tada i Tetrahedron, 24, pp. 6185-6196. I dette skrift angives forbindelsen 14-hydroxy-3-methoxy-N-methylmorphinan at være fremstillet ud fra 14-hydroxydehydrothebainon, et opium alkaloid.

Beskrivelsen til U.S.A. patent nr. 3.166.559 omhandler forbindelser med den almene formel:



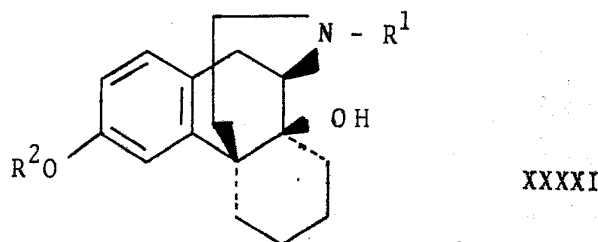
hvor R betegner et hydrogenatom eller en (lavere) alkylgruppe (f.eks. methyl, ethyl, propyl), R^1 betegner et hydrogenatom, en aryloxygruppe (f.eks. phenyloxy, naphthyloxy) eller substitueret phenyloxy eller substitueret naphthyloxy, hvor substituenten er (lavere) alkyl (f.eks. methyl, ethyl, propyl), (lavere) alkoxy (f.eks. methoxy, ethoxy, propoxy), nitro eller amino, X betegner et hydrogenatom eller en hydroxylgruppe, og hvor der i formel B findes en eller to dobbeltbindinger i C-ringen.

I beskrivelsen til britisk patent nr. 1.028.407 omtales forbindelser med den generiske formel



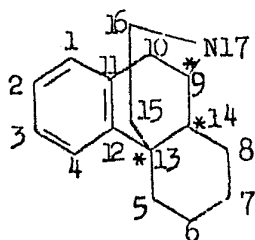
hvor R betegner en alkylgruppe, som ikke indeholder mere end 5 carbonatomer (f.eks. methyl, ethyl, propyl), R^1 betegner et hydrogenatom eller en aryloxygruppe (f.eks. phenyloxy eller naphthyloxy), R'' betegner en methylengruppe, en carbonylgruppe eller en ketaliseret carbonylgruppe (f.eks. ethylendioxymethylen eller diethoxymethylen), X betegner et hydrogenatom eller en hydroxylgruppe, og Y betegner en alkylgruppe med ikke mere end 5 carbonatomer (f.eks. methyl, ethyl eller propyl), en arylgruppe (f.eks. phenyl eller naphthyl) eller en aralkylgruppe, hvor alkylbestanddelen ikke indeholder mere end 5 carbonatomer (f.eks. benzyl eller phenethyl), hvilke forbindelser udviser forskellige farmakologiske aktiviteter, såsom analgesisk aktivitet, antitussiv aktivitet og anti-inflammatorisk aktivitet.

De i henhold til den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser er N-substituerede-14-hydroxy-3-substituerede morfinan-derivater med formlen



hvor R^1 betegner $-\text{CH}_2-\triangle-R^4$, $-\text{CH}_2-\square-R^4$ eller $-\text{CH}_2-\triangle(\text{CH}_3)-R^4$, hvor R^4 betegner H eller CH_3 og R^2 betegner H, eller alkyl med 1-6 carbonatomer eller et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt deraf.

De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser indeholder morfinanbasiskernen, som nummereres og angives ved følgende planformel:



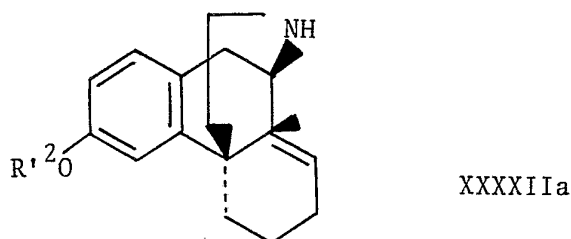
Skønt der er tre asymmetriske carbonatomer (markeret med stjerner) i morfinanmolekylet, er kun to diastereoisomere (racemiske) former mulige, fordi iminoethanosystemet knyttet til stilling 9 og 13, geometrisk er bundet til en cis-(1,3-diaksial)-fusion. Disse racemater kan derfor kun afvige ved ringenes B og C samlingspunkt med andre ord ved konfigurationen af carbonatom 14. Den eneste variable vil være cis- og trans-forbindelsen imellem 5 (13)- og 8 (14)-bindingerne (Analgetics, Ed. George de Stevens, Academic Press, New York, side 137 (1965).

Når 5 (13)- og 8 (14)-bindingerne indbyrdes er i transstilling, har man forbindelser, der almindeligvis betegnes som "isomorphinaner". På den anden side har man, når 5 (13)- og 8 (14)-bindingerne indbyrdes er i cisstilling, forbindelser der almindeligvis betegnes som "morphinaner". Anvendelsen af en grafisk angivelse har til hensigt at indbefatte den dl racemiske blanding og de adskilte d og l-isomere deraf.

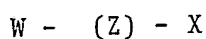
Betegnelsen "farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt" har til hensigt at indbefatte alle de uorganiske og organiske syresalte af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser, hvilke salte almindeligvis anvendes til fremstilling af ikke-toxiske salte af farmaceutiske præparater indeholdende aminfunktioner. Belysende eksempler på sådanne salte er salte dannet ved at blande forbindelsen med formel I med saltsyre, svovlsyre, salpetersyre, phosphorsyre, phosphorsyring, hydrogenbromidsyre, maleinsyre, æblesyre, ascorbinsyre, citronsyre eller vinsyre, pamoinsyre (pamoic acid), laurinsyre, stearinsyre, palmitinsyre, oliesyre, myristinsyre, laurylsvovlsyre, naphthalinsulfonsyre, linolsyre eller linolensyre og lignende.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man

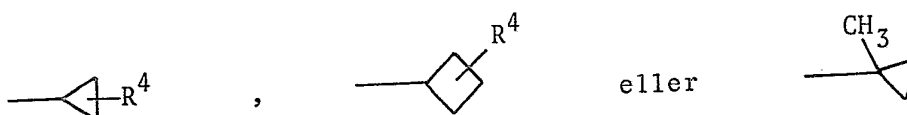
A) omsætter en forbindelse med den almene formel:



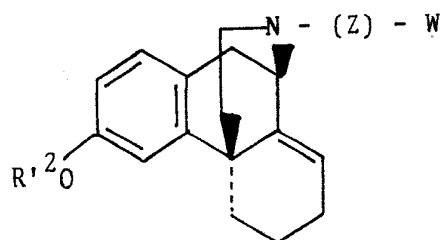
hvor R'^2 betegner alkyl med 1-6 carbonatomer, med et alkylerings- eller acyleringsmiddel med formelen:



hvor W betegner en gruppe med formelen:

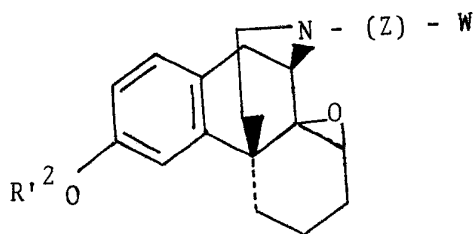


hvor R^4 har den ovenfor anførte betydning, Z betegner carbonyl eller $-CH_2-$, og X betegner chlor, brom eller iod, i et inert opløsningsmiddel i nærværelse af en organisk tertiær amin til dannelse af en forbindelse med den almene formel:



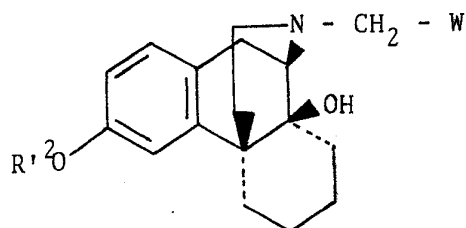
hvor R'^2 , W og Z har den ovennævnte betydning,

B) epoxiderer den opnåede forbindelse med en perbenzoesyre i et inert organisk opløsningsmiddel til dannelselse af et epoxid med den almene formel:



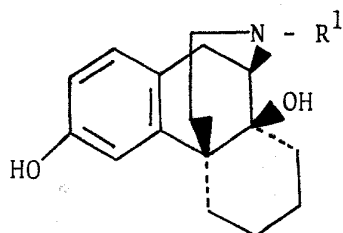
hvor R'^2 , Z og W har den ovennævnte betydning,

C) omsætter det opnåede epoxid med lithiumaluminiumhydrid ved forhøjet temperatur i et inert organisk opløsningsmiddel til dannelselse af en forbindelse med den almene formel:



XXXXIIIc

hvor R'^2 og W har den ovennævnte betydning, hvorefter man om ønsket spalter etherfunktionen i forbindelse XXXXIIIc ved behandling med hydrogenbromidsyre, borttribromid eller pyridinhydrochlorid til dannelselse af forbindelsen med formelen:

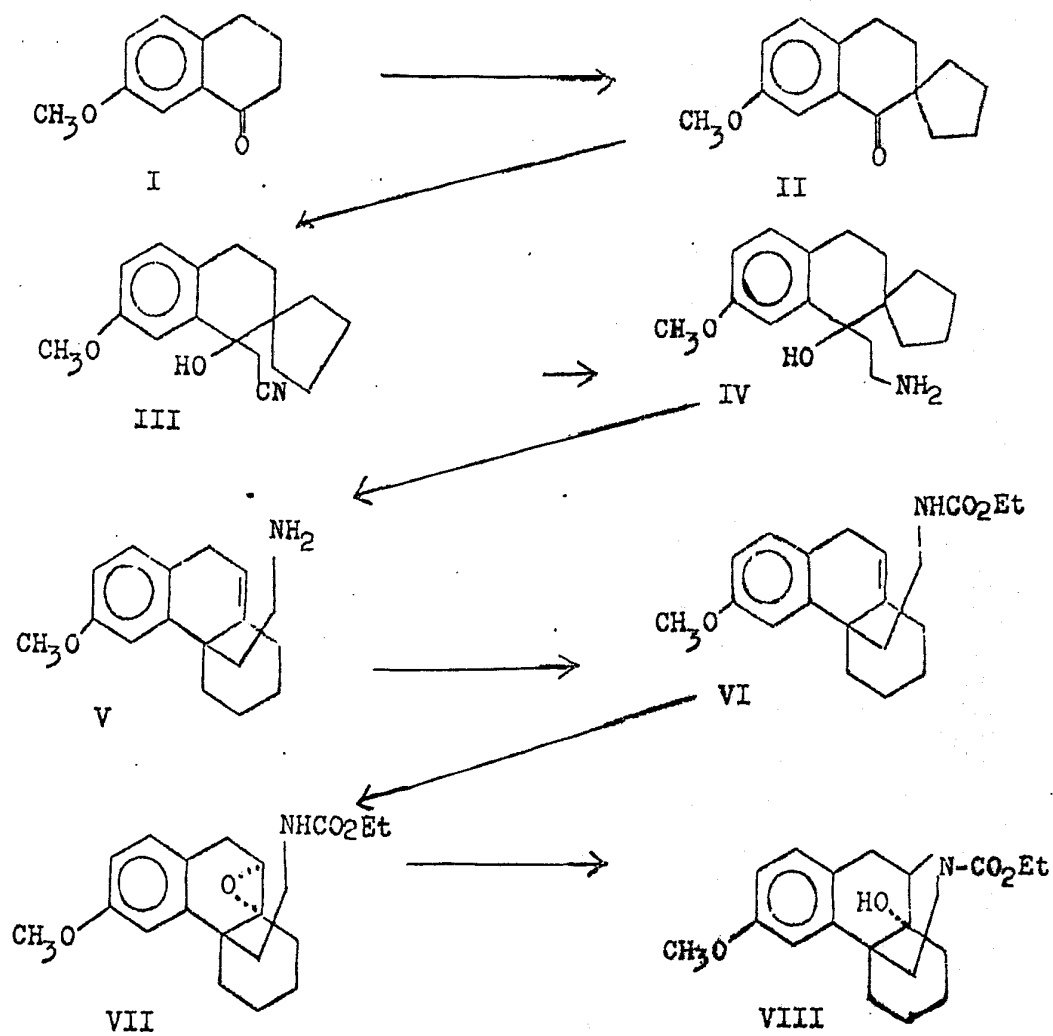


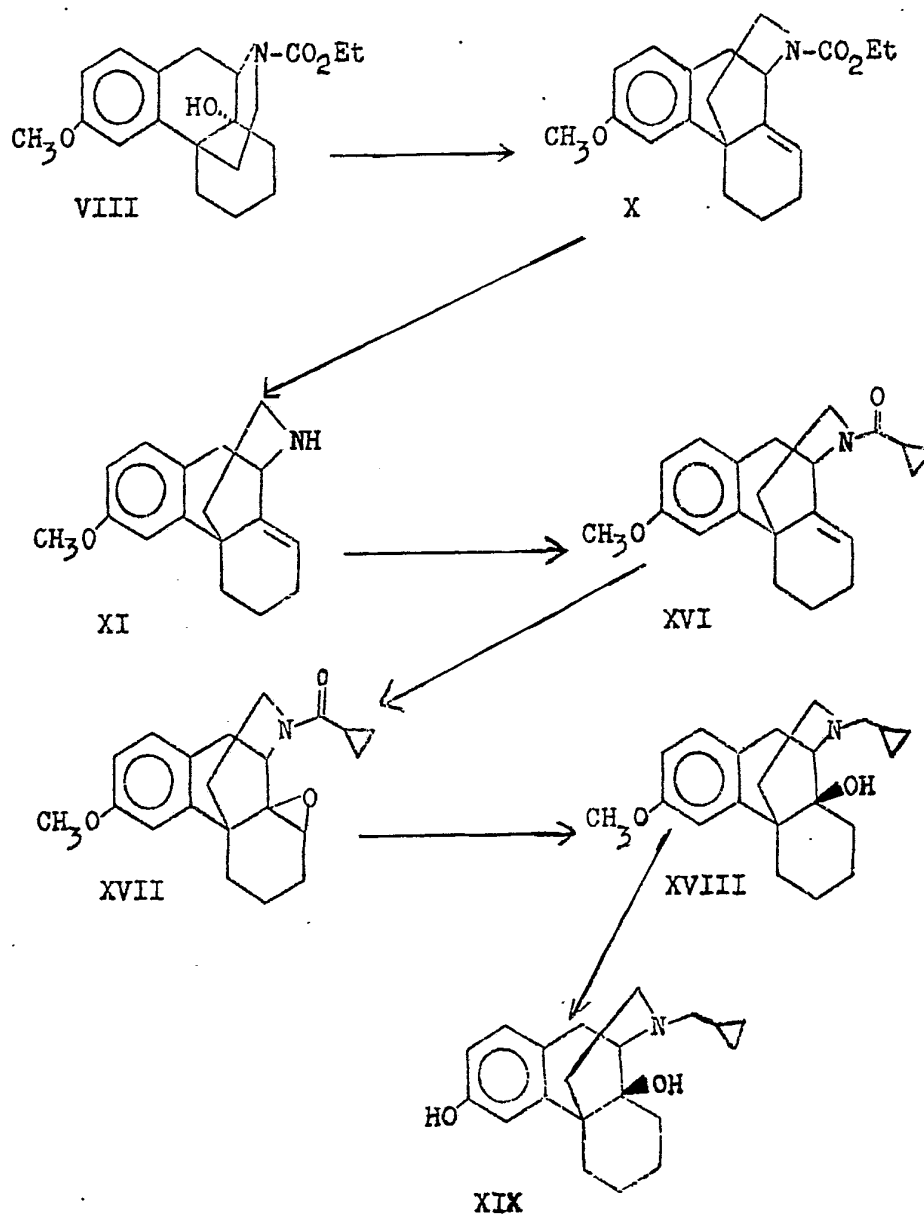
XXXXIa

hvor R^1 har den ovennævnte betydning, eller et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt deraf.

Det har overraskende vist sig, at syntesen er effektiv og kommercielt gennemførlig. Det er endvidere en fordel, at udgangsmaterialet for fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan fremstilles ud fra den let tilgængelige 7-methoxy-3,4-dihydro-1[2H]-naphthalenon, mens man tidligere har været afhængig af opiumsalkaloider som udgangsmaterialer til fremstilling af narkotiske analgetika.

Den totale fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne N-cyclopropylmethyl-14-hydroxy-3-methoxymorphinan og 3-14-dihydroxy-N-cyclopropylmethylnorphinan ud fra 7-methoxy-3,4-dihydro-1[2H]-naphthalenon er nedenfor skitseret i skema I og II.

SKEMA I

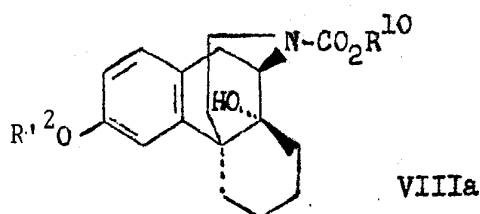
SKEMA II

De mest foretrukne forbindelser, som fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er:

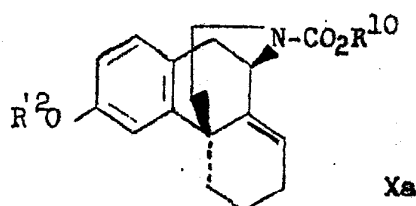
1. Forbindelserne med formel XXXXI, hvor R^2 betegner H og R^1 betegner $-\text{CH}_2-\triangle$, eller hydrogenchloridsaltet deraf.
2. Forbindelsen med formel XXXXI, hvor R^2 betegner H og R^1 betegner $-\text{CH}_2-\diamond$, eller hydrogenchloridsaltet deraf.

I det foreliggende betyder betegnelsen "inert organisk opløsningsmiddel" et organisk opløsningsmiddel, som ikke deltager i reaktionen, således at det fremkommer uomdannet fra reaktionen. Sådanne opløsningsmidler er methylenchlorid, chloroform, dichlorethan, tetrachlormethan, benzen, toluen, ether, ethylacetat, xylen, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylacetamid, dimethylforamid og lignende, når der anvendes et syrehalogenid. Når der udføres en alkyleringsreaktion kan det benyttede inerte opløsningsmiddel også indbefatte (lavere)alkanoler, såsom methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol og lignende. Betegnelsen "organisk tertiær amin" betyder en som protonacceptor ved alkylerings- og acyleringsreaktioner almindeligt anvendt tertiær amin. Sådanne aminer er tri(lavere)alkylaminer, f.eks. trimethylamin, triethylamin og lignende, pyridin, dimethylanilin, N-methylpiperidin og lignende.

De ovennævnte udgangsmaterialer med formel XXXXIIa kan fremstilles ved at man dehydrerer en forbindelse med formel VIIIA



hvor R^2 har den ovenfor anførte betydning og R^{10} betegner lavere alkyl med et dehydreringsmiddel til dannelsen af en forbindelse med formlen



hvor R^2 og R^{10} har den oven nævnte betydning og hydrolyserer forbindelse Xa ved behandling med et alkalimetallhydroxid i en højt kogende alkohol med 6-12 carbonatomer ved en temperatur omkring tilbagesvalingstemperaturen.

Det er i teknikken velkendt, at det er muligt for nogle narkotiske analgetica forbindelser at besidde både agonistiske og antagonistiske egenskaber. En agonist er en forbindelse, som efterligner et narkotisk analgeticum og besidder analgetiske egenskaber. En antagonist er en forbindelse, som modvirker de analgetiske og euphoriske egenskaber hos et narkotisk analgeticum. Det er muligt for en forbindelse at besidde begge egenskaber. Et godt eksempel på en sådan forbindelse er cyclazocin.

Hydrogenchloridsaltene af dl-3,14-dihydroxy-N-cyklopropylmethylmorphinan (XIX), den tilsvarende l-isomer (XIXa) og den tilsvarende d-isomer (XIXb) afprøvedes in vivo til bestemmelse af deres agonistiske og/eller antagonistiske egenskaber. Af den efterfølgende tabel fremgår resultaterne af afprøvningsresultaterne. Sammenligningsforbindelserne er pentazocin: 2-dimethylalkyl-5,9-dimethyl-2'-hydroxybenzomorphan, nalorphin: 7,8-didehydro-4,5-epoxy-17-(2-propenyl)morphinan-3,6-diol, levallorphan: 17-allylmorphinan-3-ol, cyclazocin: 2-cyclopropylmethyl-5,9-dimethyl-2'-hydroxybenzomorphan og naloxon: 17-allyl-4,5 α -epoxy-3-14-dihydroxymorphinan-6-on. De angivne talværdier er det antal mg/kg legemsvægt af forbindelsen, som frembringer en agonistisk eller antagonistisk virkning hos 50% af de mus og rotter, som anvendtes ved afprøvningen (ED_{50}).

TABEL

ED₅₀ (mg./kg.)

Prøveforbindelse	Agonistisk virkning		Antagonistisk virkning				
	s.c.	p.o.	Oxymorphon 2 Straub hale ²	s.c.	p.o.	Oxymorphon narkose ³	Morfinantagonist rottehaleslag ⁴
XIX	≈5 (dårligt bestemt dosis- reaktion)	22	0,44	0,15	≈0,75	0,017	2,6
XIXa	≈9 (dårligt bestemt)	-	0,21	0,02	≈0,2	0,008	1,2
XIXb	≈40	-	740	-	-	720	-
Pentazocin	5,2	64	18	15	-	15	11
Nalorphin	0,8	17	1,25	0,60	-	0,35	≈25
Levallorphan	≈15 (dårligt bestemt dosis- reaktion)	-	0,5	0,2	6	0,09	≈14
Cyclazocin	0,041	4,1	1	0,12	3	0,037	4,6
Naloxon	>40	-	0,22	0,04	1	0,009	2,7

1. En 50% formindskelse i antallet af phenylquinonfremkaldte vridninger [Siegmond, E.A. et al., Proc.Soc. Biol. & Med 95, side 729 (1957)].

2. Antagonisme overfor Straub hale fremkaldt med oxymorphon (2 mg/kg s.c.) hos 50% af musene.

3. Antagonisme overfor stabilitetsreflekstab fremkaldt med oxymorphon (1,5 mg/kg s.c.) hos 50% af rotterne.

4. En 50% formindskelse af den analgesiske virkning fremkaldt af morphin (15 mg/kg s.c.) målt ved rottehaletagsmetoden. [Harris L.S. og Person, A.K., J. Pharmacol. & Exptl. Therap. 143, side 141, (1964)].

142620

Det fremgår tydeligt af afprøvningen, at forbindelserne XIX og XIXa besidder svag subkutan analgetisk virkning, men er relativt kraftige parenterale antagonist. Den kraftigste narkotiske antagonist er ifølge tabellen *l*-3,14-dihydroxy-N-cyclopropylmethylnorphinan (XIXa). Forbindelsen er aktiv både oralt og parenteralt. Det normale parenterale dosisinterval for voksne mennesker ligger fra ca. 0,25 til 10 mg tre til fire gange pr. dag. Oralt ligger dosen i intervallet fra ca. 2 til ca. 50 mg tre eller fire gange pr. dag.

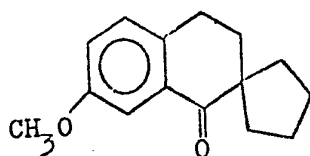
Det har været angivet i litteraturen, at forbindelsen haloperidol, 4[4-(p-chlorphenyl)-4-hydroxypiperidino]-4'-fluorbutyrophenon (Merck Index, 8th Edition, side 515) har fundet nogen experimentel anvendelse ved afbødningen af narkotikamisbrug-abstinenssymptomer. Det kan derfor være ønskværdigt at kombinere haloperidol med de ifølge opfindelsen fremstillede narkotiske antagonist, især *l*-3,14-dihydroxy-N-cyclopropylmethylnorphinan til dannelsen af et produkt, som ikke kun modvirker narkotikamisbrug, men samtidig tilvejebringer støttet terapi i fravær af opiater.

Haloperidol indgives almindeligvis oralt i en mængde på fra 0,5 til 5,0 mg to eller tre gange daglig afhængende af sygdomsgraden. En dosis haloperidol i dette interval vil blive indgivet samtidig med en effektiv dosis af den narkotiske antagonist til frembringelse af det ønskede resultat.

Andre kombinationer vil indbefatte de narkotiske antagonist i kombination med beroligende midler, såsom chlordiazepoxid og diazepam, eller phenathiaziner, som chlorpromazin, primazin eller methotrimeprazin.

Fremstillingen af udgangsmaterialer:

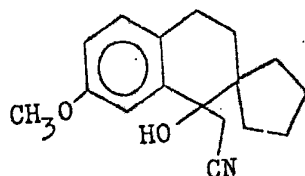
3,4-Dihydro-7-methoxy-2,2-tetramethylen-1(2H)-naphthalenon (II)



En nitrogenatmosfære opretholdtes under hele den følgende omsætning. Til en omrørt og til tilbagesvaling opvarmet suspension af 12 g (0,5 mol) natriumhydrid i 100 ml tør benzen sættes i løbet af 30 minutter 16,6 g (0,2 mol) vandfri t-amylalkohol. Reaktionsblandingen omrørtes og tilbagesvaledes i 15 minutter og derpå tilsattes dråbevis en opløsning af 35,2 g (0,2 mol) 7-methoxy-3,4-dihydro-1(2H)-naphthalenon (I) i 100 ml tør benzen. Efter yderligere 15 minutter, tilsattes 54,0 g (0,25 mol) 1,4-dibrombutan i løbet af et tidsrum på 15 minutter efterfulgt af 100 ml tør benzen. Den resulterende reaktionsblanding omrørtes og tilbagesvaledes i 50 timer. Den afkøledes så, vaskedes to gange med vand, tørredes over vandfri natriumsulfat og koncentreredes ved formindsket tryk. Den residuale gule olie opløstes i 400 ml petroleumsether (kogepunkt 30-60°C), behandledes med trækul, filtreredes, og opløsningsmidlet afdampedes. Den resulterende klare lysegule olie (45,7 g) destilleredes ved formindsket tryk, og fraktionen kogende ved 120-123°C/0,05 mm Hg opsamledes. Denne fremgangsmåde gav 29,4 g (65%) farveløs spiroketon II. Det infrarøde spektrum (IR) og det kernemagnetiske resonansspektrum (NMR) stemte overens med strukturen.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{18}O_2$: C. 78,22; H. 7,88.
Fundet: C. 77,96; H. 7,93.

1-Hydroxy-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2,2-tetramethylen-1-naphthalenacetonitril (III)



Til en omrørt opløsning af 13,8 ml (0,022 mol) 1,6 M n-butyllithium i hexan ved -80°C under nitrogen sættes hurtigt 13,8 ml vandfri tetrahydrofuran (THF) øjeblikkeligt efterfulgt af en opløsning af 0,82 g (0,02 mol) acetonitril i 20 ml THF, som tilsattes i løbet af 7 minutter. Efter omrøring i 1 time ved -80°C, behandledes den resulterende hvide suspension i løbet af 5 minutter med en opløsning af 4,60 g (0,02 mol) spiroketon II i 20 ml THF. Kuldebadet fjernedes, og opløsningen omrørtes i 10 minutter, før den udhældtes i isvand syrnede med saltsyre.

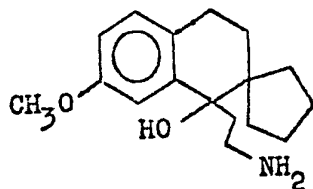
Lagene adskiltes, og det vandige lag ekstraheredes med tre 25 ml portioner benzen.

Efter tørring over vandfri natriumsulfat, opnåedes ved afdampning af opløsningsmidlet og rekrystallisation af det resterende faststof i chloroform 4,4 g (80%) hvidt faststof III, smeltepunkt 140-142°C IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

Analyse beregnet for $C_{17}H_{21}NO_2$: C. 75,24; H. 7,80; N. 5,16.

Fundet: C. 75,12; H. 7,91; N. 4,89.

1-(2-Aminoethyl)-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2,2-tetramethylen-1-naphthol (IV).



Til en omrørt suspension af 0,57 g (0,015 mol) lithiumaluminiumhydrid i 20 ml vandfri tetrahydrofuran (THF) under nitrogenatmosfære sættes en opløsning af 2,71 g (0,01 mol) forbindelse III i 20 ml tetrahydrofuran. Reaktionsblandingen omrørtes i 4 timer ved stuetemperatur (r.t.). Den afkølede så og behandlede med 0,6 ml vand efterfulgt af 0,6 ml 5N natriumhydroxid og til slut 1,8 ml vand. Det uorganiske materiale frafiltreredes og vaskedes grundigt med ether. Filtratet ekstraheredes med to 15 ml portioner 1N saltsyre. Ekstrakten blev gjort basisk med vandig ammoniak, og den frie base optoges i ether. Efter tørring over vandfrit natriumsulfat og afdampning af opløsningsmidlet, opnåedes 2,2 g lysegul olie IV. Den omdannedes til oxalatsaltet i acetone og rekrystalliseredes i methanol. Denne fremgangsmåde gav 2,9 g (76%) hvidt faststof indeholdende 1 mol krystallisationsmethanol, smeltepunkt 178-180.

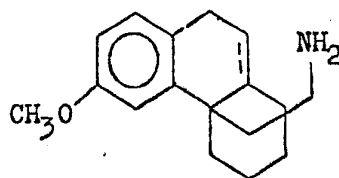
Ved et andet eksperiment opnåedes forbindelse IV ud fra forbindelse II uden isolering af forbindelse III, som følger:

4,6 (0,02 mol) spiroketon II i 20 ml tetrahydrofuran omdannedes til nitrilen III i overensstemmelse med den ovenfor beskrevne fremgangsmåde. Til den resulterende kolde opløsning (-80°C) af forbindelse

III sættes 1,14 g (0,03 mol) lithiumaluminiumhydrid i små portioner. Efter fuldførelse af tilsætningen, omrørtes reaktionsblandingen ved stuetemperatur i 4 timer. Efter oparbejdning som ovenfor, opnåedes 5,7 g (75% total) af oxalatsaltet af forbindelse IV, smeltepunkt $179-180^{\circ}\text{C}$. Ved begge fremgangsmåder stemte IR- og NMR-spektrene overens med det ønskede produkt.

Analyse beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$: C. 63,31; H. 7,70; N. 3,69.
Fundet: C. 63,41; H. 7,43; N. 3,79.

4a-(2-Aminoethyl)-1,2,3,4,4a,9-hexahydro-6-methoxyphenanthren (V).



Metode A:

Forbindelse IV $\overline{[1,50 \text{ g (0,00548)]}}$ (fri base frigjort fra 2 g oxalatsalt) i 5 ml ether behandlede med 1,5 ml koncentreret HCl under nitrogenatmosfære ved $55^{\circ}-60^{\circ}\text{C}$ i 5 timer. Til den afkølede blanding sættes i rækkefølge 10 ml ether og 10 ml vand. Efter omrystning, adskiltes de to lag. Det sure lag blev gjort alkalisk med vandig ammoniak og ekstraheredes med ether. Etherlaget tørredes (K_2CO_3) og koncentreredes til dannelse af 1,30 g lysegul olie V. Den omdannedes til et oxalatsalt i acetone. Krystallerne frafiltreredes og vaskedes med en lille mængde methylenchlorid. IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

Udbytte 1,7 g (96%) hvidt faststof, smeltepunkt $187-13^{\circ}\text{C}$.

Analyse beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: C. 65,69; H. 7,25; N. 4,03.
Fundet: C. 64,44; H. 7,47; N. 4,43.

Metode B:

120 g af oxalatsaltet af forbindelse IV opslæmmedes i 700 ml vand og dertil sættes 400 ml benzen og 60 ml koncentreret ammoniak. Blandingen omrørtes, indtil al faststoffet var forsvundet (ca. 15 minutter), og derpå adskiltes lagene. Det vandige lag ekstraheredes med

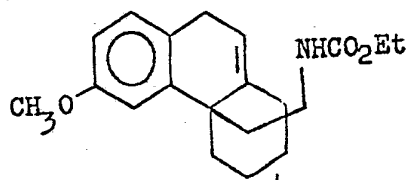
yderligere 100 ml benzen, og de kombinerede benzenlag rystedes med 200 ml mættet natriumchloridopløsning, filtreredes over K_2CO_3 og koncentreredes i vakuum. Den residuale olie (ca. 90 g) opløstes i 300 ml ether i en 1 liter rund kolbe, og under afkøling med et is-vandbad og omskvulping tilsattes omhyggeligt 90 ml koncentreret HCl og derpå tilbagesvaledes forsigtigt på dampbad i 3 timer i et lukket system under anvendelse af en oliebobler. Lagene adskiltes så, og til det vandige lag sattes 150 ml vand. Efter afkøling frafiltreredes faststoffet og vaskedes med 50 ml acetonitril til dannelse af 80-85 g af HCl-saltet. Fra moderluden kan en yderligere høst af produktet opnås ved frigørelse af den frie base og gentagelse af den ovenstående HCl-behandling. Produktet rekrystalliseredes som hydrochloridet i methanol-ether, smeltepunkt $135^{\circ}C$ (dekomponering).

Analyse beregnet for $C_{17}H_{23}NO \cdot HCl \cdot CH_3OH$: C. 66,34; H. 8,66; N. 4,29.

Fundet:

C. 66,34; H. 8,02; N. 4,46.

4a-[2-Ethoxycarbonylamino)-ethyl]-1,2,3,4,4a,9-hexahydro-6-methoxy-phenanthren (VI).



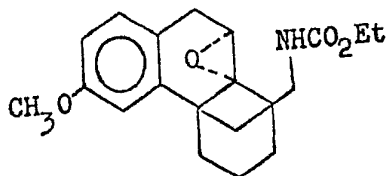
Til en omrørt opløsning af 51,4 g (0,2 mol) amin V og 19,75 g (0,25 mol) pyridin i 200 ml methylenchlorid sattes dråbevis 27,125 g (0,25 mol) ethylchlorformiat ved is-vandbadtemperatur ($5-10^{\circ}C$). Efter omrøring i 10 minutter ekstraheredes opløsningen med 100 ml fortyndet saltsyre efterfulgt af 100 ml vand. Methylenchloridopløsningen tørredes over vandfri natriumsulfat og indampedes til dannelse af en olie, som opløstes i en ether-petroleumsetherblanding og filtreredes igennem en celit-trækulblanding til dannelse af en lysegul olie i kvantitativt udbytte (65,8 g). IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

Analyse beregnet for $C_{20}H_{27}NO_3$: C. 72,9; H. 8,26; N. 4,25.

Fundet:

C. 72,71; H. 8,27; N. 4,25.

10. 10a- α -Epoxy-4a[2-(ethoxycarbonylamino)-ethyl]-1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-6-methoxyphenanthren (VII).



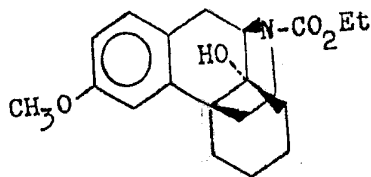
Til en omrørt og afkølet (5-10°C) opløsning af 65,8 g (0,2 mol) af forbindelse VI i 150 ml methylenchlorid sættes i små portioner 25 g (0,22 mol) 85% m-chlorperbenzoesyre. Den resulterende blanding fik lov at stå ved stuetemperatur i fem timer. Efter filtrering vaskedes filtratet med en 10% natriumsulfitopløsning, indtil en prøve for peroxider med iod-stivelsespapir var negativ. Opløsningen vaskedes så med en 5% vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og til slut med vand og en mættet natriumchloridopløsning. Efter tørring over vandfri natriumsulfat, inddampedes methylenchloridopløsningen i vakuum. Den residuale gule olie optoges i ether, og den resulterende opløsning fortyndedes med petroleumsether. Den tågede blanding filtreredes igen nem en celit-trækulblanding og inddampedes til tørhed til dannelse af en olie i en mængde på 65,8 g (95,4%). IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

Analyse beregnet for $C_{20}H_{27}NO_4$: C. 69,50; H. 7,88; N. 4,05.

Fundet:

C. 70,10; H. 7,97; N. 3,97.

N-Ethoxycarbonyl-14-hydroxy-3-methoxyisomorphinan (VIII).

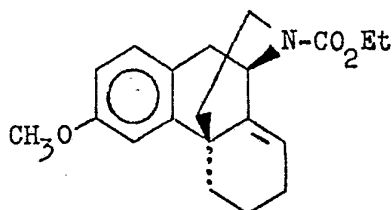


Den følgende omsætning udførtes under en nitrogenatmosfære. Til en omrørt og til tilbagesvaling opvarmet suspension af 1,76 g (73,34 mmol) natriumhydrid i 200 ml tør benzen sættes en opløsning af 5,87 g (66,67 mmol) tør t-amylalkohol i 50 ml tør benzen. Da hydrogenudviklingen var taget af (ca. 15 minutter) tilsattes i løbet af 4 timer dråbevis en opløsning af 23,0 g (66,67 mmol) epoxid VII i 500 ml tør benzen. Efter fuldendelse af tilsætningen, omrørtes reaktionsblandingen og tilbagesvaledes i 18 timer. Efter afkøling tilsattes 400 ml isvand, og benzenlaget vaskedes med vand og derpå med en mættet natriumchloridopløsning. Efter tørring over vandfri natriumsulfat og indampning ved formindsket tryk, opløstes den residuale olie i ether, og den resulterende opløsning fortyndedes med petroleumsether. Den uklare opløsning filtreredes gennem en celit-trækulblanding og indampedes til dannelsen af 20,0 g (87%) af en gul olie. En prøve destilleret ved 160°C/0,05 mm tryk gav en olie, som størknede ved henstand, smeltepunkt 50°C. IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

Analyse beregnet for: $C_{20}H_{27}NO_4$: C. 69,54; H. 7,88; N. 4,05.

Fundet: C. 69,21; H. 8,01; N. 3,95.

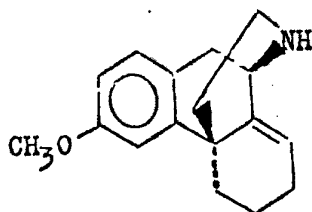
N-Ethoxycarbonyl-3-methoxy- Δ^8 -morphinan (X).



Til en afkølet og omrørt opløsning af 48,0 g (0,139 mol) af den rå VIII-förbindelse i 96 ml tør pyridin sættes dråbevis 48 ml $POCl_3$ under nitrogenatmosfære. Reaktionsblandingen fik lov at stå ved stuetemperatur i 7 dage, fortyndedes med 200 ml benzen og hældtes derpå omhyggeligt ud i isvand. Vandlaget ekstraheredes med 100 ml benzen. De kombinerede benzenekstrakter vaskedes med mættet natriumchloridopløsning og tørredes så over vandfri natriumsulfat. Fjernelsen af opløsningsmidlet gav en brun olie, som opløstes i ether. Den resulterende opløsning fortyndedes først med petroleumsether (kogepunkt 30-60°C), indtil den blev klar og filtreredes så igennem en celit-trækulblanding. Afdampning af opløsningsmidlet gav 36,0 g (79%) farveløs olie. IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

Analyse beregnet for $C_{20}H_{25}NO_3$: C. 73,37; H. 7,70; N. 4,28.
 Fundet: C. 73,22; H. 8,33; N. 4,12.

3-Methoxy- $\Delta^{8,14}$ -morphinan (XI).



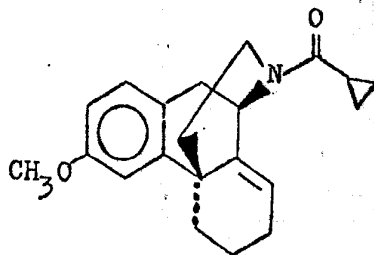
En blanding af 32,7 g (0,1 mol) rå X-forbindelse, 160 ml n-octanol og 28,0 g KOH-perler tilbagesvales under nitrogenatmosfære i 45 minutter. Efter afkøling behandles blandingen med vand og ether (600 ml). Vandlaget bortkastedes, og det organiske lag ekstraheredes med 300 ml 2N HCl og 2 x 300 ml vand. De kombinerede vandige ekstrakter gjordes basiske med vandig ammoniak, og den frie base optoges i ether til dannelse af 20 g rå produkt efter tørring over K_2CO_3 og inddampning. Produktet omdannedes til et oxalatsalt i vandfri ether. Det resulterende salt rekrystalliseredes i en acetone-methanolblanding til dannelse af 12 g produkt (34,8%), smeltepunkt 180-182°C. Rekrystallisation i en methanol-acetoneblanding gav en prøve smeltende ved 187-189°C. IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

Analyse beregnet for $C_{17}H_{21}NO \cdot C_2H_2O_4$: C. 66,07; H. 6,71; N. 4,06.
 Fundet: C. 66,28; H. 6,72; N. 4,11.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler.

Eksempel 1

N-cyclopropylcarbonyl-3-methoxy- $\Delta^{8,14}$ -morphinan (XVI).

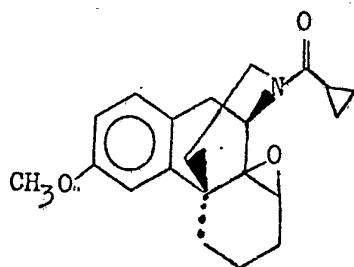


Syrechloridet af cyclopropylcarboxylsyren (3,0 g, 28,7 mmol) sættes til en afkølet og omrørt opløsning af 6,4 g (25 mmol) XI-forbindelse og 2,5 g (31,3 mmol) pyridin i 30 ml methylenchlorid i løbet af 10 minutter. Efter omrøring i yderligere 10 minutter vaskedes opløsningen successivt med vand, 15 ml 0,2 N NaOH, 10 ml 1N HCl og atter med vand. Efter tørring over Na_2SO_4 indampedes opløsningsmidlet, og resten udkrystalliseredes i 15 ml ether. En samlet mængde på 7,73 g (95,7%), smeltepunkt $125-128^\circ\text{C}$, opnåedes). Rekrystallisation i methanol forøgede smeltepunktet til $133-135^\circ\text{C}$. IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

Analyse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2$: C. 77,98; H. 7,79; N. 4,33.

Fundet: C. 77,86; H. 7,87; N. 4,30.

N-Cyclopropylcarbonyl-8,14-epoxy-3-methoxymorphinan (XVII).



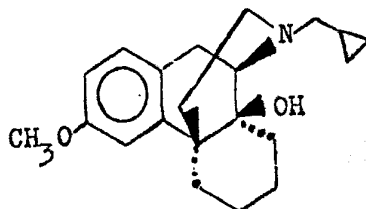
Til en opløsning af 3,33 g (10,3 mmol) XVI-forbindelse i 35 ml CH_2Cl_2 ved 0°C sættes 2,31 g 85% m-chlorperbenzoesyre (11,3 mmol). Blandingen omrørtes ved $0-5^\circ\text{C}$, indtil al persyren var opløst. Blandingen fik lov at stå ved stuetemperatur i 6 timer. Oparbejdning på sædvanlig måde gav en olie, som opløstes i 10 ml ether og fik lov at stå i 24 timer ved 5°C . Faststoffet frafiltreredes, hvilket gav 2,3 g produkt (66%), smeltepunkt $134-136^\circ\text{C}$.

Rekrystallisation i en CH_2Cl_2 -etherblanding gav en prøve smeltende ved $140-142^\circ\text{C}$. IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

Analyse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_3$: C. 74,31; H. 7,42; N. 4,13.

Fundet: C. 74,13; H. 7,39; N. 4,13.

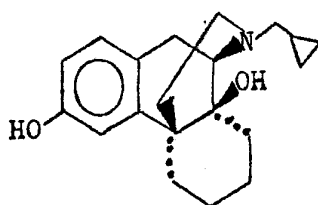
N-cyclopropylmethyl-14-hydroxy-3-methoxymorphinan (XVIII).



Til en omrørt suspension af 1,8 g LiAlH_4 i 50 ml vandfri THF sattes dråbevis i løbet af 5 minutter en opløsning af 6,0 g (17 mmol) XVII-forbindelse i 10 ml THF. Blandingen tilbagesvales i 1 time og oparbejdedes så på sædvanlig måde. Produktet opløstes i petroleums-ether (kogepunkt $40-60^\circ\text{C}$) og filtreredes igennem celit-trækul til dannelse af 5,73 g af en olie. Behandling med vandfri HCl i ether gav 6,15 g (95,5%) af hydrochloridsaltet, smeltepunkt $223-225^\circ\text{C}$. Rekrystallisation i methanol-ether forøgede smeltepunktet til $259-260^\circ\text{C}$. IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

Analyse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: C. 67,67; H. 8,37; N. 3,76.
Fundet: C. 67,70; H. 8,02; N. 3,72.

Eksempel 2



3,14-Dihydroxy-N-cyclopropylmethylmorphinan (XIX).

Metode A:

En blanding af 4,1 g (11,7 mmol) af hydrochloridsaltet af forbindelse XVIII opnået som beskrevet i eksempel 1 og 13,4 g vandfrit pyridinhydrochlorid opvarmedes under nitrogenatmosfære ved $187-195^\circ\text{C}$ i 1 time. Den afkølede blanding opløstes i 40 ml vand, blev gjort basisk med vandig ammoniak og ekstraheredes

med 2 x 40 ml ether. Tørring og afdampning af opløsningsmidlet gav 3,0 g halvfast produkt, som opløstes i ether. Efter behandling med trækul krystalliseredes produktet til dannelse af 2,54 g (69,4%) fri base, smeltepunkt $157-159^{\circ}\text{C}$. Hydrochloridsaltet rekrystalliseret i methanol-acetone besad et smeltepunkt på $179-181^{\circ}\text{C}$ i forbindelse med svind, som begyndte ved 163°C . Produktet viste sig ved analyse at indeholde 1/2 molekyle krystallisationsmethanol. IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

Analyse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2\text{CH}_3\text{OH}$: C. 67,32; H. 8,37; N. 3,83.
Fundet: C. 67,56; H. 8,20; N. 3,90.

Metode B:

I en afkølet (tør is-acetone) tre liter tre-halset kolbe forsynet med en mekanisk omrører, tildrypningstragt og en gasfælde anbragtes en opløsning af 133,1 g (0,5312 mol) BBr_3 i 250 ml tør methylenchlorid. Derpå tilsattes dråbevis under nitrogenatmosfære i løbet af 1 time en opløsning af 58 g (0,177 mol) af den fri base XVIII opnået som beskrevet i eksempel 1 i 1,2 liter tør methylenchlorid.

Efter at tilsætningen var tilendebragt, omrørtes reaktionsblandingen i kulden i 1 time og derpå ved stuetemperatur i 3 timer. 1) Reaktionsblandingen afkøledes (isbad) og dekomponeredes omhyggeligt med 350 ml koldt vand. 2) Reaktionsblandingen overførtes til en fire liter Erlenmeyer kolbe og behandledes omhyggeligt med 200 ml koncentreret ammoniumhydroxid under afkøling og omrøring. Lagene adskiltes, og det vandige lag ekstraheredes med 200 ml methylenchlorid. De forenede organiske ekstrakter tørredes (MgSO_4) og indampedes i vakuum til dannelse af en olie i kvantitativt udbytte.

Olien optoges i 250 ml acetonereagens, afkøledes og behandledes med 17 ml koncentreret saltsyre. Efter henstand i kulden i 18 timer samledes faststoffet ved filtrering og vaskedes med 2 x 60 ml kold acetone. Produktet rekrystalliseredes i 90% ethylalkohol. IR- og NMR-spektrene stemte overens med strukturen.

Udbytte: 55,0 g (86,3%), smeltepunkt $275-277^{\circ}\text{C}$ (dekomponering).

Analyse beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$: C. 68,65; H. 8,07; N. 4,00.
Fundet: C. 68,01; H. 8,17; N. 3,88.

1). I løbet af en time ved -70°C størknede borkomplekset og omrøring blev meget vanskelig. Kuldebadet fjernedes og omrøringen genoptoges efter blødgøring af massen. Reaktionsblandingen omrørtes så i tre timer ved stuetemperatur.

Eksempel 3

Spaltning af dl-3,14-Dihydroxy-N-cyclopropylmethyilmorphinan
i dens optiske d og l-isomere.

A). l-3,14-Dihydroxy-N-cyclopropylmethyilmorphinan (XIXa).

dl-3,14-dihydroxy-N-cyclopropylmethyilmorphinan (7,835 g, 25 mmol) i form af den frie base opløstes i 15 ml varm methanol. Hertil sættes en opløsning af 3,75 g (25 mmol) l-vinsyre i 15 ml varm methanol. Den resulterende opløsning fortyndedes med 30 ml acetone og fik lov at stå ved 5°C i 60 timer til krystallisering. Opløsningen filtreredes, hvilket gav 3,2 g af et krystallinsk faststof (A). Moderluden ind-dampedes til tørhed og gjordes basisk med vandig ammoniak, hvilket gav ca. 5,0 g fri base (B).

Faststoffet (A) rekrystalliseredes ni gange i methanol-acetone til dannelse af 500 mg tartratsalt; $[\alpha]_D^{22} = -63,2375$ (C. 0,4; MeOH).

Den frie base frigjordes med ammoniak og rekrystalliseredes fra CH_2Cl_2 , smeltepunkt 178-180°C, vægt 300 mg; $[\alpha]_D^{22} = -91,26$ (C., 0,4408; CHCl_3). Dette er l-isomeren (XIXa).

B). d-3,14-Dihydroxy-N-cyclopropylmethyilmorphinan (XIXb).

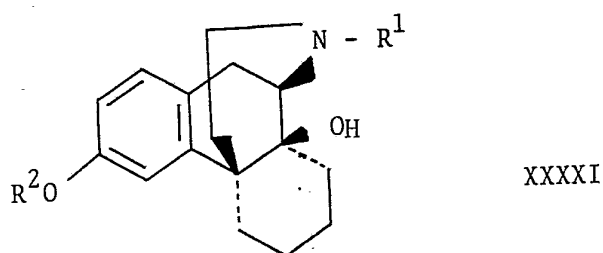
Den frie base (B), 5,0 g, opnået i trin A ovenfor, opløstes i varm methanol og en ækvivalent mængde d-vinsyre opløst i varm methanol tilsattes. Herved fremkom 5,0 g tartratsalt, som rekrystalliseredes syv gange i methanol-acetone; $[\alpha]_D^{22} = +63,679$ (C. 0,4028, MeOH).

Den frie base frigjordes fra tartratsaltet, og basen rekrystalliseredes i CHCl_3 , smeltepunkt 178-179°C; vægt 650 mg; $[\alpha]_D^{22} = +91,83^\circ\text{C}$. (C. 0,4168, CHCl_3).

Dette er d-isomerforbindelsen (XIXb).

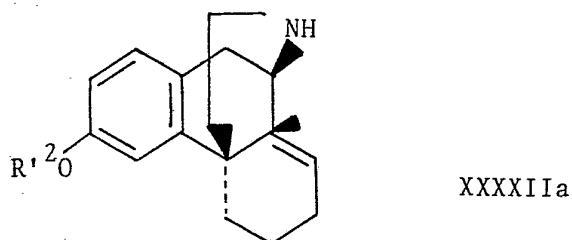
P a t e n t k r a v

Fremgangsmåde til fremstilling af morphinanderivater med den almene formel:

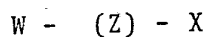


hvor R^1 betegner $-\text{CH}_2-$  R^4 , $-\text{CH}_2-$  R^4 eller $-\text{CH}_2-$ 
hvor R^4 betegner H eller CH_3 og R^2 betegner H eller alkyl med 1-6 carbonatomer, eller farmaceutisk anvendelige syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man

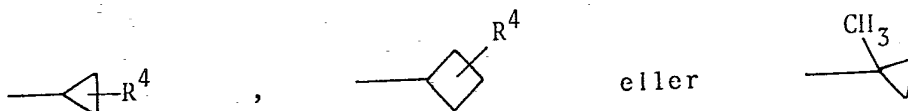
A) omsætter en forbindelse med den almene formel:



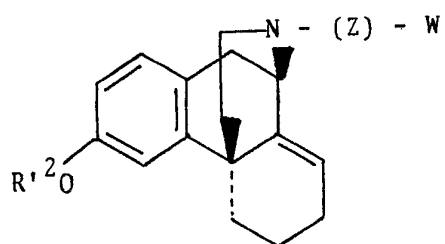
hvor R'^2 betegner alkyl med 1-6 carbonatomer, med et alkylerings- eller acyleringsmiddel med formlen:



hvor W betegner en gruppe med formlen:

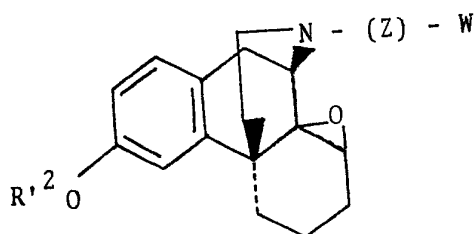


hvor R^4 har den ovenfor anførte betydning, Z betegner carbonyl eller $-\text{CH}_2-$, og X betegner chlor, brom eller iod, i et inert opløsningsmiddel i nærværelse af en organisk tertiær amin til dannelse af en forbindelse med den almene formel:



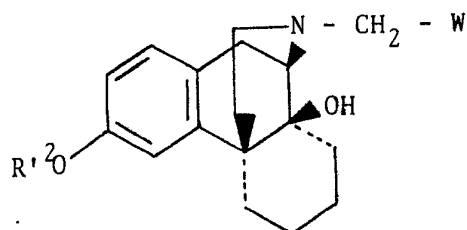
hvor R'^2 , W og Z har den ovennævnte betydning,

B) epoxiderer den opnåede forbindelse med en perbenzoesyre i et inert organisk opløsningsmiddel til dannelse af et epoxid med den almene formel:



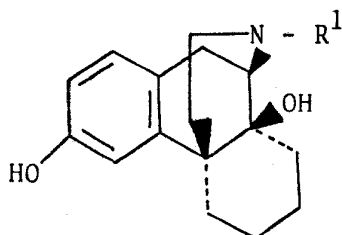
hvor R'^2 , Z og W har den ovennævnte betydning,

C) omsætter det opnåede epoxid med lithiumaluminiumhydrid ved forhøjet temperatur i et inert organisk opløsningsmiddel til dannelse af en forbindelse med den almene formel:



XXXXIIIc

hvor R'^2 og W har den ovennævnte betydning, hvorefter man om ønsket spalter etherfunktionen i forbindelse XXXXIIIc ved behandling med hydrogenbromidsyre, borttribromid eller pyridinhydrochlorid til dannelse af forbindelsen med formelen:



XXXXIa

hvor R^1 har den ovennævnte betydning, eller et farmaceutisk anvendeligt syreadditionssalt deraf.

Fremdragne publikationer:
