



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

83215

C Patentti myönnetty
Patent meddelat 10 06 1991
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 221/28, 489/00

(21) Patentihakemus - Patentansökning	852659
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	04.07.85
(24) Alkuperä - Löpdag	04.07.85
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	06.01.86
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	28.02.91
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
05.07.84 US 627923 P	14.05.85 US 733464 P

(71) Hakija - Sökande

1. E.I. Du Pont De Nemours And Company, Wilmington, Del., USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Shami, Elie Gabriel, 2 Gloria Lane, Huntington, N.Y., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

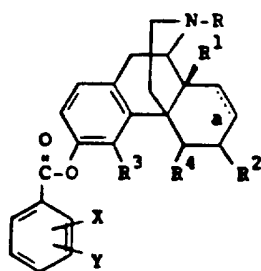
Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten morfinaaniesterien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara morfinanestrar

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

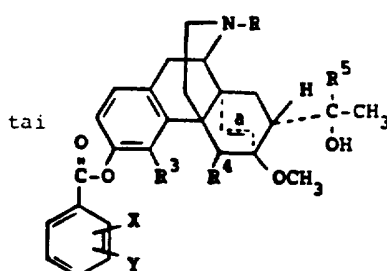
DE A 2323192 (A 61k 27/00), DE A 1795193 (C 07d 43/32), DE C 224197 (12 p 14),
FR A 3195, SE C 398877 (C 07D 221/28), US A 4161597 (C 07D 489/08),
Chemical Abstracts vol. 53 (1959) 105611 ja/och vol. 70 (1969) 88011h

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksintö koskee morfinaaniestereitä, joilla on kaava I tai kaava II

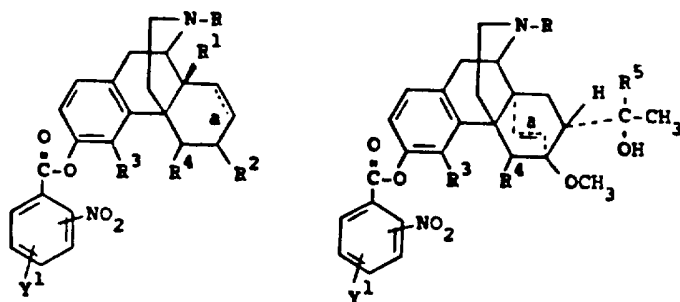


(I)



(II)

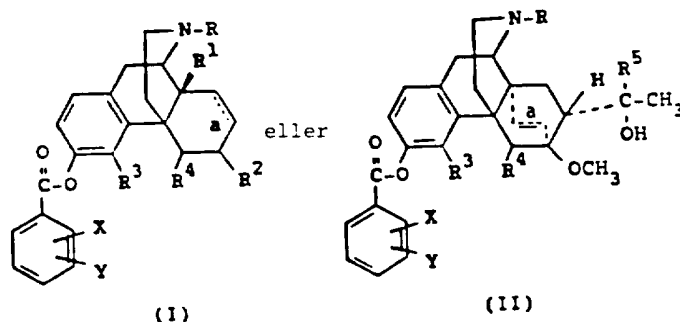
joissa a on yksinkertainen sidos tai kaksoissidos; R on metyyli, al-
lyyli, metyyliallyyli, syklopropyylimetyyli tai syklobutyylimetyyli;
R¹ on H tai OH; R² on H, OH tai =O; R³ ja R⁴ on H tai yhdessä —O---;
R⁵ on t-butyylitai n-propyyli; X ja Y ovat toisistaan riippumatta H,
OR⁶, NHR⁶ tai NR⁶R⁷, edellyttäen että ainakin toinen ryhmistä X ja Y on OR⁶,
NHR⁶ tai NR⁶R⁷; R⁶ on H, C₁-C₄-alkyyli tai COR⁸; R⁷ on C₁-C₄-alkyy-
li tai COR²; ja R⁸ on H tai C₁-C₄-alkyyli sekä näiden esterien farma-
seuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ja näiden yhdisteiden
valmistusmenetelmää. Keksintö koskee myös näiden yhdisteiden valmis-
tuksessa käytettävää välituotetta, jolla on kaava:



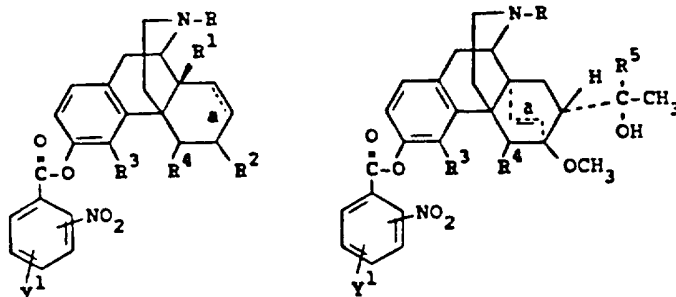
sekä tämän välituotteen valmistusmenetelmää.

Kaavan I tai II mukaiset yhdisteet ja niiden farmaceuttisesti hyväksyttävät happoadditiosuolat ovat 3-hydroksimorfinaanien esiasteita ja ne ovat käyttökelpoisia analgeetteina tai narkoottisten aineiden antagonisteina.

Uppfinningen avser morfinanestrar med formeln I eller II,



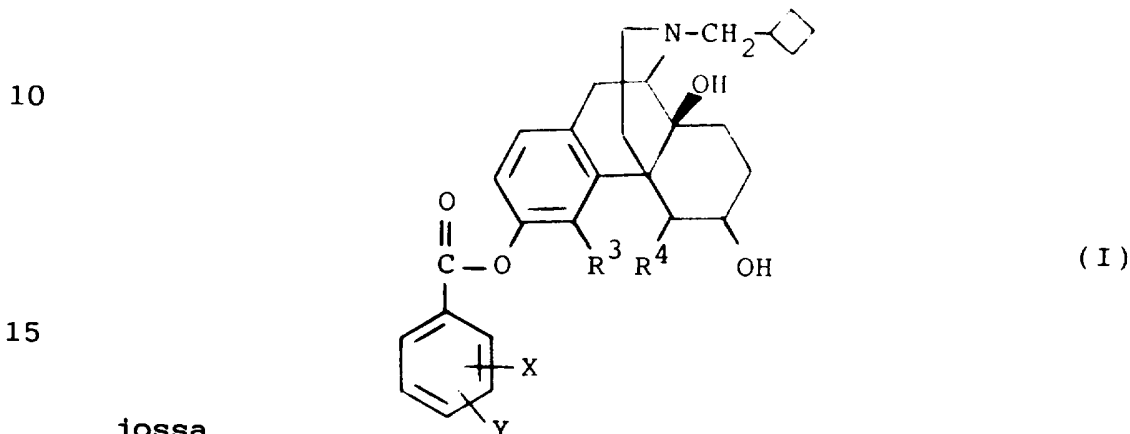
vari *a* är en enkel- eller dubbelbindning; *R* är metyl, allyl, metylallyl, cyklopropylmetyl eller cyklobutylmetyl; *R*¹ är H eller OH; *R*² är H, OH eller =O; *R*³ och *R*⁴ är H eller betecknar tillsammans -O-; *R*⁵ är t-butyl eller n-propyl; X och Y är oberoende av varandra H, OR⁶, NHR⁶ eller NR⁶R⁷, under förutsättning att åtminstone den ena av grupperna X eller Y är OR⁶, NHR⁶ eller NR⁶R⁷; *R*⁶ är H, C₁-C₄-alkyl eller COR⁸; *R*⁷ är C₁-C₄-alkyl eller COR⁸; och *R*⁸ är H eller C₁-C₄-alkyl, samt farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalt av dessa estrar och förfaranden för framställning av dessa föreningen. Uppfinningen avser även vid framställningen av dessa föreningar användbara mellanprodukter med formeln:



och ett förfarande för framställning av denna mellanprodukt. Föreningarna med formeln I eller II och deras farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter är prekursorer för 3-hydroksimorfinaer och de är användbara såsom analgeter eller antagonist för narkotiska medel.

Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten morfi-
naaniesterien valmistamiseksi

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä uusien, tera-
peuttisesti käyttökelpoisten kaavan I mukaisten morfinaa-
niesterien sekä näiden farmaseuttisesti hyväksyttävien
happoadditiosuolojen valmistamiseksi



jossa

R^3 ja R^4 ovat yhdessä ---O---,

X on 2-asemassa oleva OR^6 tai NHR^6 ,

20 Y on 4-asemassa oleva H tai OCH_3 ,

R^6 on H, (C_1-C_4) -alkyyli tai COR^8 ja

R^8 on (C_1-C_4) -alkyyli.

Termillä "alkyyli" tarkoitetaan suoraketjuista tai
haarautunutta alkyyliä.

25 Termillä "farmaseuttisesti hyväksyttävä happoaddi-
tiosuola" tarkoitetaan mitä tahansa myrkytöntä farmaseut-
tisesti hyväksyttävää kaavan I mukaisen yhdisteen suolaa,
jolla on analgeettinen, narkoottisten aineiden antagonis-
tinen tai antagonistis-analgeettinen vaikutus nisäkkäi-
30 siin. Tällaisten suolojen valmistus on hyvin tuttua far-
maseuttisiin aineisiin perehtyneelle. Kaavan I mukaisten
yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviin happoadditio-
suoloihin kuuluvat hydrokloridi, hydrobromidi, hydrojodi-
di, sulfaatti, bisulfaatti, nitraatti, sitraatti, tart-
35 raatti, bitartraatti, laktaatti, fosfaatti, malaatti, ma-
leaatti, fumaraatti, sukkinaatti, asetaatti ja pamoatti.

US-patenttijulkaisussa 3 393 197, myönnetty 16. heinäkuuta 1968, Pachter ja Matossian kuvaavat N-substituoitu-14-hydroksidihydronormorfiineja, mukaan lukien N-syklobutyylimetyylijohdannainen, jota tavallisesti kutsutaan nalbufiiniksi. Näissä yhdisteissä yhdistyvät sekä narkoottisten aineiden antagonistiset että analgeettiset ominaisuudet.

Morfiini, oksimorfiini, hydromorfiini ja levorfanoli tunnetaan hyvin voimakkaina narkoottisina analgeetteina, jotka voivat valitettavasti olla huumavia ja/tai euforisia ja ovat alttiita väärinkäytölle annostelemalla niitä parenteraalisesti.

Tähän mennessä on valmistettu monia yhdisteitä, joissa on 3-hydroksimorfinaanirengas ytimenä, mukaan lukien useita johdannaisia, joissa on erilaisia substituentteja tyypiatomissa. On havaittu, että näillä yhdisteillä ei ole ainoastaan analgeettisia ominaisuuksia, vaan joillakin on narkoottisten aineiden antagonistisia ominaisuuksia.

US-patenttijulkaisussa 3 254 088, myönnetty 31. toukokuuta 1966, Lewenstein kuvaa N-allyyli-7,8-dihydro-14-hydroksinormorfinonin, jota tavallisesti kutsutaan naloksoniksi.

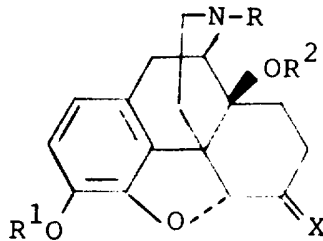
US-patenttijulkaisussa 3 332 950, myönnetty 25. heinäkuuta 1967, Pachter ja Matossian kuvaavat N-substituoitu-14-hydroksidihydronormorfinoneja, joihin sisältyy N-syklopropyylimetyylianalogi, joka yleisesti tunnetaan nimellä naltreksoni.

Näiden kahden patenttijulkaisun mukaiset yhdisteet ovat narkoottisten aineiden antagonistteja.

Esillä olevassa keksinnössä käytetty määritelmä narkoottisen aineen antagonistille on sama, jota Archer ja Harris käyttävät tätä asiaa käsittelevässä osuudessa julkaisussa Progress in Drug Research, Vol. 8, 1965, ss. 261 - 320, jossa narkoottisen aineen antagonistit määritellään yhdisteiksi, joilla "on huomattava kyky kumota nar-

koottisten aineiden pääasialliset farmakodynaamiset vaikutukset. Tarkkaan ottaen pidämme ainetta narkoottisen aineen antagonistina, jos se voi kumota morfiinin huomattavammat ominaisuudet, kuten analgesian, sedaation, hengityselinten toiminnan laskun ja myosiksen".

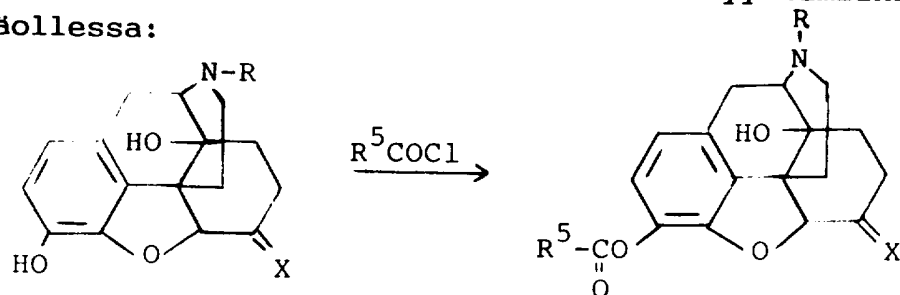
DE-patenttijulkaisussa 2 323 192, myönnetty 26. huhtikuuta 1973 Endo Labs. Inc.:lle, kuvataan pitkävaikutteisia injektoitavia narkoottisten aineiden antagonistien valmisteita, jotka pääasiallisesti sisältävät yhdistettä, jolla on kaava



jossa

R on allyyli tai syklopropyyylimetyyli,
R¹ on bentsoyyli tai substituoitu bentsoyyli,
R² on H tai R, ja
X on O tai ketaali,

ja kasviöljyä, joka on sopivaa ihonalaiseen tai lihaksensisäiseen annosteluun. Tässä patenttijulkaisussa kuvataan edelleen, että narkoottisen aineen antagonistisen vaikutuksen kesto valmisteilla, jotka ovat kasvisöljyssä, on pidempi kuin vastaavilla vesipitoisilla valmisteilla. Tässä patenttijulkaisussa kuvataan myös N-substituoitu-7,8-dihydro-17-hydroksinormorfinonien reaktio yhden ekvivalentin kanssa happokloridia (R⁵COCl) emäksen, kuten alkalikarbonaatin tai -bikarbonaatin läsnäollessa, tai tertiäärin amiinin, kuten pyridiinin tai trietyyliamiinin läsnäollessa:



Venuti, Synthesis, (1982), ss. 266 - 268, kuvaa isatoiinianhydridin reaktiota erilaisten yksinkertaisten amiinien ja alkoholien kanssa 4-dimetyyliaminopyridiinin läsnäollessa antraniiniamidien ja antranilaattiesterien valmistamiseksi. Vain monofunktionaalisia alkoholeja ja amiineja käytetään, eikä substituoitujen isatoiinianhydri-

dien käyttöä reaktiossa ole kuvattu.

Monilla lääkeaineilla saadaan oraalisesti annettuna esiin oleellisesti pienempi vaste kuin vastaavalla annoksella annettuna parenteraalisesti. Tämä tehon väheneminen useimmiten johtuu lääkeaineen laajasta metaboliasta sen kulkeutuessa ruoansulatuskanavan alueelta yleiseen verenkiertoon. Esimerkiksi maksa ja suoliston limakalvo, jonka läpi oraalisesti annettu lääkeaine kulkee ennen kuin se saapuu verenkiertojärjestelmään, ovat erittäin aktiivisia entsyymaattisesti ja voivat täten metabolisoida lääkeainetta monilla tavoilla.

Kun oraalisesti annettu lääkeaine metabolisoituu nopeasti ruoansulatussynteemissä tai maksassa ennen saapumista verenkiertojärjestelmään, sen biosaatavuus on alhainen. Tietyissä tapauksissa tämä ongelma voidaan kiertää antamalla lääkeaine toisella tavalla. Esimerkkejä tällaisista vaihtoehtoisista antotavoista ovat nasaalinen (propanaloli), kielen alle laittaminen (nitroglyseriini) ja inhalaatio (kromolynnatrimum). Näillä tavoilla annetut lääkeaineet välttävät hepatiittisen ja suolen seinämissä tapahtuvan metabolismin matkallaan systeemiseen verenkiertoon.

Joissain tapauksissa tiettyjen oraalisesti annettavien lääkeaineiden esisysteeminen metabolismi voidaan voittaa muodostamalla johdannainen molekyylin funktionaalisesta ryhmästä, joka on altis suolistonseudun hepatiittiselle metabolismille. Tämä muunnos suojaa ryhmää metaboliselta hyökkäykseltä absorptioprosessin aikana tai kun lääkeaine kulkee ensimmäisen kerran maksan läpi. Kuitenkin ryhmän naamiointi täytyy lopulta poistaa, jotta lääkeai-

neesta saataisiin mahdollisimman suuri teho. Tämä muutos voi tapahtua veressä tai kudoksessa. Tämänäntyyppisiä naamioituja lääkeaineita kutsutaan tavallisesti lääkeaineiden esiasteiksi.

5 Lääkeaineen esiasteen toivottu ominaisuus on, että se on farmakologisesti ja toksikologisesti inertti, kunnes se lohkeaa kahdeksi komponenttikseen. Myös on tärkeää, että kemiallinen ryhmä, jota käytetään muuttamaan varsinaista
10 lääkeainetta, on suhteellisen myrkytön, koska se lopulta vapautuu ruumiissa.

Kirjallisuudessa on lukuisia esimerkkejä, jotka havainnollistavat lääkeaineen esiasteen käsitteen toteutettavuutta. Kuitenkin näistä julkaistuista tutkimuksista ilmenee, että kutakin lääkeaineen ryhmää on tarkasteltava
15 itsekseen. Ei ole mitään keinoa tarkalleen ennustaa, mikä lääkeaineen esiasteen rakenne olisi sopiva tietylle lääkeaineelle. Johdannainen, joka toimii hyvin yhdellä lääkeaineella, ei mahdollisesti toimi samalla tavalla toisella. Erot imeytymisessä, metaboliassa, jakautumisessa ja erittymisessä eivät salli tehtävän yleistyksiä lääkeaineen
20 esiasteen suunnittelussa.

Monet edellä mainituista 3-hydroksimorfinaaneista ovat tehokkaita narkoottisten aineiden antagonistejä ja/-tai analgeetteja, joissa tapahtuu laajaa suolistonseudun
25 ja/tai ensimmäisen läpimenon metaboliaa annettaessa oraalisesti ja täten niillä on alentunut biosaatavuus. Missään esitetyistä viitteistä, eikä missään tunnetuista viitteistä, ei esitetä tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja uusia substituoituja 3-hydroksimorfinaanien bentsoaattistereitä tai niiden edullisuutta 3-hydroksimorfinaanien
30 esiasteina.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetuilla analgeeteina tai narkoottisten aineiden antagonisteina käyttökelpoisilla yhdisteillä saavutetaan parempi biosaatavuus
35 nosteltaessa yhdisteitä oraalisesti.

Edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat:

- nalbufiini-3-antranilaatti-hydrokloridi ($X = \text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$, $Y = \text{H}$);
- nalbufiini-3-(asetyyლისალისლაატი) ($X = 2\text{-CH}_3\text{CO}_2$, $Y = \text{H}$);
- 5 nalbufiini-3-(N-metyyli-antranilaatti)-hydrokloridi ($X = 2\text{-NHCH}_3 \cdot \text{HCl}$, $Y = \text{H}$);
- nalbufiini-3-(2,4-dimetoksibentsoaatti) ($X = 2\text{-CH}_3\text{O}$, $Y = 4\text{-CH}_3\text{O}$);
- nalbufiini-3-salisylaatti ($X = 2\text{-OH}$, $Y = \text{H}$);
- 10 naltreksoni-3-antranilaatti ($X = 2\text{-NH}_2$, $Y = \text{H}$);
- naloksoni-3-antranilaatti ($X = 2\text{-NH}_2$, $Y = \text{H}$);
- butorfanoli-3-antranilaatti ($X = 2\text{-NH}_2$, $Y = \text{H}$);
- buprenorfiini-3-antranilaatti-hydrokloridi ($X = 2\text{-NH}_2 \cdot \text{HCl}$, $Y = \text{H}$);
- 15 buprenorfiini-3-(asetyyლისალისლაატი) ($X = 2\text{-CH}_3\text{CO}_2$, $Y = \text{H}$); ja
- buprenorfiini-3-salisylaatti-hydrokloridi ($X = 2\text{-OH}$, $Y = \text{H}$).

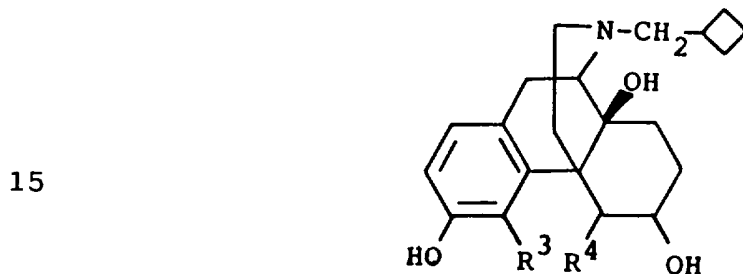
Tässä käytettynä:

- 20 Nalbufiini tarkoittaa (-)-17-(syklobutyylimetyyli)-4,5a-epoksimorfiinaani-3,5a,14-triolia tai sen suolaa.
- Naltreksoni tarkoittaa (-)-17-(syklopropyylimetyyli)-4,5a-epoksi-3,14-dihydroksimorfinan-6-onia tai sen suolaa.
- Naloksoni tarkoittaa (-)-17-allyyli-4,5a-epoksi-3,4-dihydroksimorfinan-6-onia tai sen suolaa.
- 25 Butorfanoli tarkoittaa (-)-17-(syklobutyylimetyyli)morfiinaani-3,14-diolia tai sen suolaa.
- Oksimorfonin tarkoittaa (-)-4,5a-epoksi-3,14-dihydroksi-17-metyylimorfinan-6-onia tai sen suolaa.
- 30 Morfiini tarkoittaa (-)-7,8-didehydro-4,5a-epoksi-17-metyylimorfiinaani-3,6-diolia tai sen suolaa.
- Hydromorfonin tarkoittaa (-)-4,5a-epoksi-3-hydroksi-17-metyylimorfinan-6-onia tai sen suolaa.
- Levorfanonin tarkoittaa (-)-17-metyylimorfinan-3-olia tai
- 35 sen suolaa.

Buprenorfiini tarkoittaa (-)-17-(syklopropyyli-metyyli)- α -(1,1-dimetyylietyyli)-4,5-epoksi-18,19-dihydro-3-hydroksi-6-metoksi- α -metyyli-6,14-etenomorfinaani-7-metanolia tai sen suolaa.

- 5 Etorfiini tarkoittaa (-)-4,5 α -epoksi-3-hydroksi-6-metoksi- α 17-dimetyyli- α -propyyli-6,14-etenomorfinaani-7 α (R)-metanolia tai sen suolaa.

Esillä olevan keksinnön mukaiselle menetelmälle kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi on tunnus-
10 omaista, että 3-hydroksimorfinaani, jolla on kaava



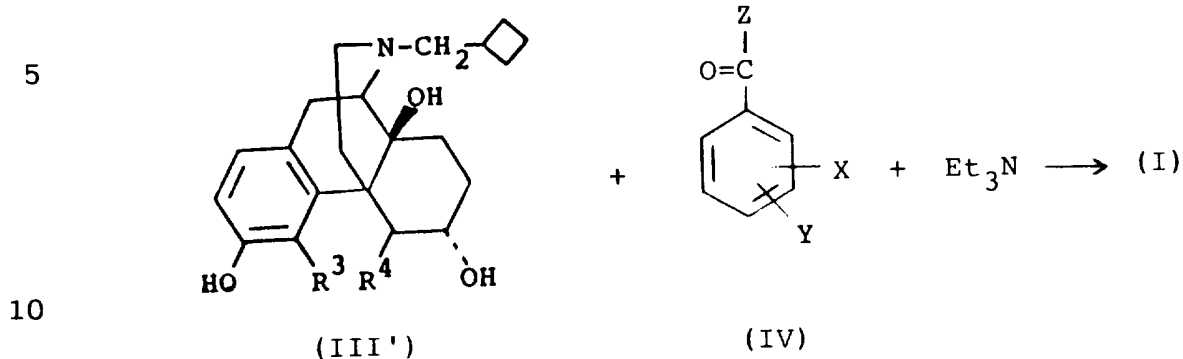
jossa R³ ja R⁴ merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan kosketukseen asyloivan aineen kanssa, joka on substituoitu bentsoyylihalogenidi, substituoitu bentsoeanhydridi tai
20 seka-anhydridi, tai kytkentäaineella, kuten karbodi-imidillä käsitelty substituoitu bentsoehappo tai X:n ollessa 2-NHR⁶ isatoiinianhydridi, mahdollisesti emäksen läsnäollessa.

25 Lähtöaineina kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistettaessa käytettävät asyloivat aineet ja katalyytit ovat tunnettuja.

Seuraavassa kuvataan menetelmiä A, B ja C, jolloin tässä termillä "menetelmä A" tarkoitetaan menetelmää kaa-
30 van I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa asyloiva aine on substituoitu bentsoyylihalogenidi, substituoitu bentsoeanhydridi tai sekoitettu anhydridi. Termillä "menetelmä B" tarkoitetaan menetelmää kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa asyloiva aine on isatoiini-
35 anhydridi. Termillä "menetelmä C" tarkoitetaan menetelmää

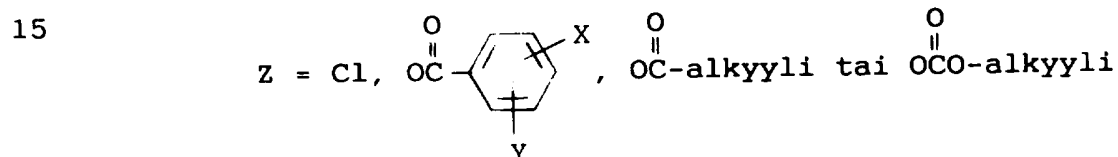
kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jossa asyloiva aine on substituoitu bentsoehappo.

Menetelmä A



(III') nalbufiini;

R^3 ja R^4 yhdessä ovat ---O---,



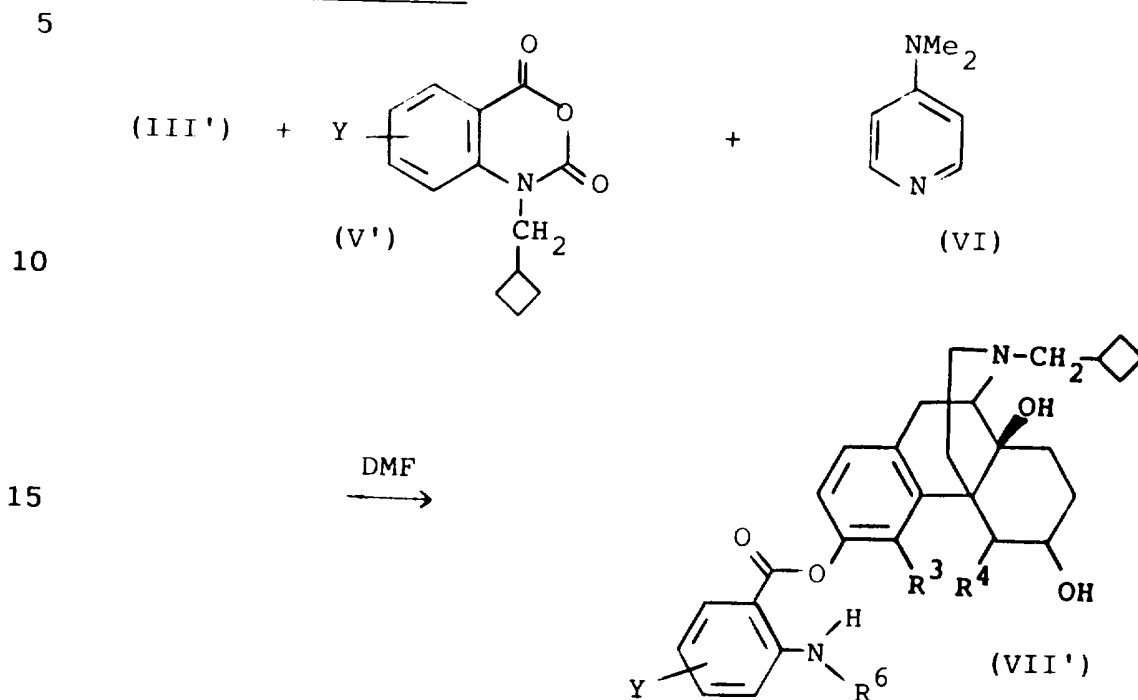
20 Menetelmällä A saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa X on 2-asemassa oleva OR^6 tai NHR^6 , Y on 4-asemassa oleva H tai OCH_3 , R^6 on H, (C_1-C_4) -alkyyli tai COR^8 .

Menetelmässä A kaavan III' mukaisen 3-hydroksimorfinaanin annetaan reagoida kaavan IV mukaisen asyloivan aineen kanssa, kuten substituoitua bentsoyylidikloridin, bentsoeanhydridin tai sekoitetun anhydridin kanssa, jolloin X ei ole OH tai NHR^6 , aproottisessa liuottimessa, kuten metyleenidikloridissa, tetrahydrofuraanissa tai 1,2-dimetoksietaanissa, orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin, N-metyylimorfoliinin tai pyridiinin tai epäorgaanisen emäksen, kuten natriumkarbonaatin läsnäollessa. Aktiivoidun bentsoaatin liuos reaktioliuottimessa lisätään liuokseen, joka sisältää 3-hydroksimorfinaania reaktioliuottimessa, joka sisältää emäksen, lämpötilassa, joka vaihtelee 0°C :n ja liuottimen kiehumispisteen välillä, yleensä 0°C :n ja huoneen lämpötilan välinen lämpötila on

35

edullinen. Reagoivia aineita pidetään kosketuksissa 0,5 - 24 tuntia, yleensä 5 - 20 tuntia.

Menetelmä B

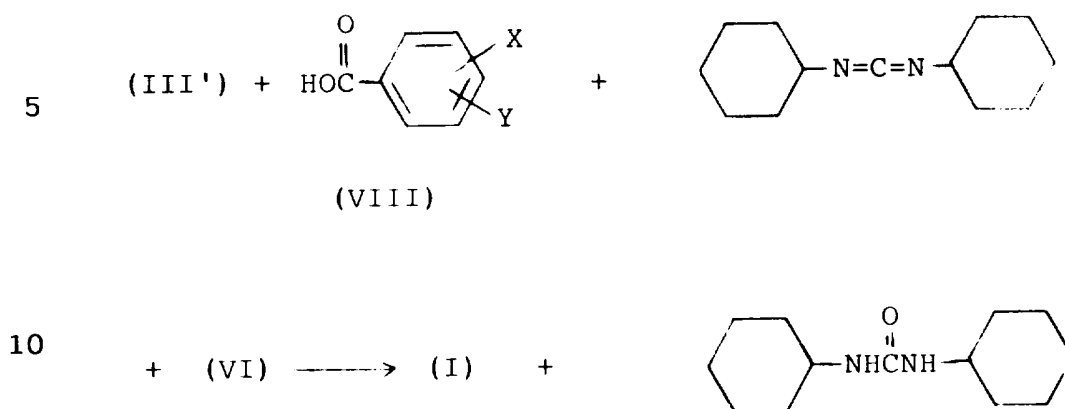


20 Menetelmällä B saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa X on 2-NHR⁶.

25 Menetelmässä B kaavan III' mukainen 3-hydroksimorfinaani liuotetaan dipolaariseen aproottiseen liuottimeen, kuten N,N-dimetyyliformamidiin (DMF), dimetyylisulfoksiidiin (DMSO), N-metyylipyrrolidoniin, N,N-dimetyyliasetamiidiin (DMAC) tai tripyrrolidinofosfiinioksidiin. Isatoiini-

30 anhydridiä V' lisätään, sitten katalyyttiä, kuten 4-dimetyyliaminopyridiiniä VI, 4-pyrrolidinopyridiiniä tai 4-piperidinopyridiiniä. Liuosta lämmitetään 50 - 150 °C:ssa 1 - 5 tuntia typpi-ilmakehässä.

35 Menetelmässä B kaavan VII' mukaisia yhdisteitä, joissa erilaisia ryhmiä edustaa substituentti R⁶, valmistetaan vastaavista substituoiduista isatoiinianhydrideistä V'. Niinpä N-metyyli-isatoiinianhydridin reaktiolla nalbufiinin kanssa saadaan taulukon 1 esimerkin 6 mukainen yhdiste (R⁶ = CH₃).

Menetelmä C

15 Menetelmällä C saadaan kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa X on 2-asemassa oleva OR^6 tai NHR^6 , Y on 4-asemassa oleva H tai OCH_3 , R^6 on H, (C_1-C_4) -alkyyli tai COR^8 .

Menetelmässä C substituoidun bentsoehapon VIII, jossa X ei ole OH tai NHR^6 , annetaan reagoida kytkentäaineen, kuten karbodiimidin, kuten disykloheksyylikarbodiimidin kanssa katalyytin, kuten 4-dimetyyliaminopyridiinin VI, 4-pyrrolidinopyridiinin tai 4-piperidinopyridiinin läsnäollessa, liuotettuna aproottiseen liuottimeen, kuten tolueeniin, metyleenikloridiin, tetrahydrofuraaniin tai 1,2-dimetoksietaaniin. Kaavan III' mukaista 3-hydroksimorfinaania lisätään ja reagoivien aineiden annetaan reagoida 1 - 24 tuntia 0°C :n ja liuottimen kiehumispisteen välisessä lämpötilassa.

30 Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan myös valmistaa (a) saattamalla 3-hydroksimorfinaani kosketuksiin nitrobentsoylikloridin tai nitrobentsoehapon kanssa happoa sitovan aineen läsnäollessa, jolloin muodostuu nitrobentsoaattia; ja (b) hydrataa tai pelkistetään nitrobentsoaatti.

Menetelmää A voidaan käyttää annettaessa 3-hydroksimorfinaanien III' reagoida nitrobentsoyylikloridin kanssa 3-hydroksimorfinaaninitrobentsoaattien valmistamiseksi. Myös menetelmää C voidaan käyttää annettaessa kaavan III' mukaisten 3-hydroksimorfinaanien reagoida nitrobentsoehapon kanssa valmistettaessa nitrobentsoaatteja. Nitrobentsoaattien valmistuksessa lähtöaineina käytettävät nitrobentsyylikloridi ja nitrobentsoehappo ovat tunnettuja yhdisteitä.

3-hydroksimorfinaanien oraalisen biosaatavuuden mittauksissa rotille ja koirille annettiin 3-hydroksimorfinaaneja suonensisäisesti ja suun kautta ja kaavan I mukaisia lääkeaineen esiasteita annettiin suun kautta. Tavallisesti annokset annettiin vesiliuoksina, jotka oli valmistettu juuri ennen annostelua, mutta jotkut koirat saivat lääkeaineen tai lääkeaineen esiasteen kiinteässä muodossa. Plasmaa kerättiin ja jäädytettiin, kunnes 3-hydroksimorfinaanin pitoisuus analysoitiin.

Käyrän, joka kuvaa plasman 3-hydroksimorfinaanipitoisuutta ajan funktiona, alle jäävä alue (AUC) laskettiin kullekin eläimelle. 3-hydroksimorfinaanin biosaatavuus (F) arvioitiin kaavasta:

$$F = \frac{AUC^{po} \times Annos^{iv}}{AUC^{iv} \times Annos^{po}} \times 100 \%$$

F kuvaa sitä, kuinka monta prosenttia annetusta annoksesta absorboituu plasmaan. Suhteellinen biosaatavuus (RB) määritettiin vertaamalla 3-hydroksimorfinaanin biosaatavuutta oraalisesti annetusta lääkeaineen esiasteesta (F_{pro}) biosaatavuuteen oraalisesti annetusta lääkeaineesta (F_{drug}).

$$RB = \frac{F_{pro}}{F_{drug}}$$

Mitä tulee sekä nalbufiinin oraaliseen biosaatavuuteen että nopeuksiin lääkeaineen esiasteen hydrolyysissä plasmassa in vitro, koirat olivat enemmän ihmisen kaltaisia kuin rotta ja apina.

5 Taulukossa I on esitetty oraalisen nalbufiinin biosaatavuus erilaisissa lajeissa prosentteina. Nalbufiinin oraalisessa biosaatavuudessa koira (5,4 %) muistuttaa eniten ihmistä (14 %) tutkituista lajeista.

10

Taulukko I

Oraalisen nalbufiinin biosaatavuus
(% annos keskiarvo $\pm$ SE)

15

Rotta	2,7 $\pm$ 0,4	^(a)
Koira	5,4 $\pm$ 0,9	^(b)
Apina	0,9, 1,6	^(b)
Ihminen	14	^(c)

a) 20 mg nalbufiinia/kg

20

b) 4 mg nalbufiinia/kg

c) 45 mg, tabletti tai liuos

25

Taulukko II osoittaa kahden nalbufiinin esiasteen puoliintumisajan hydrolyysissä plasmassa eri lajeilla. Sekä nalbufiini-asetyylisalisylaatin (esimerkki 1) että nalbufiini-antranilaatin (esimerkki 2) puoliintumisaika koirien plasmassa muistutti läheisimmin puoliintumisaikaa ihmisen plasmassa.

Taulukko II

Nalbufiinin esiasteen puoliintumisaika hydrolyysis-
sä plasmassa t 1/2 (tuntia)

5		Nalbufiini-asetyyli- salisylaatti (esim. 1)	Nalbufiini-antra- nilaatti (esim. 2)
	Rotta	0,2	1,5
	Koira	2,8	14,6
10	Apina	0,6	3,3
	Ihminen	6,2	45,0

15 Perustuen taulukoiden I ja II tuloksiin, tärkein
esikliininen kriteeri arvioitaessa lääkeaineiden esiastei-
ta, on oraalinen biosaatavuus koirilla.

Taulukossa III on esitetty muutamien esillä olevan
keksinnön mukaisesti valmistettujen 3-hydroksimorfinaanin
20 esiasteen suhteellinen biosaatavuus (RB) koirilla.

Taulukko III

3-hydroksimorfinaanin suhteellinen biosaatavuus
annettaessa esiasteina

25

		RB koirilla
	Esim. n:o	(oraalinen 3-hydroksimorfinaani = 1)
	1	3,9
30	2	9,5
	4	7,6
	5	5,9

35

Esimerkki 1 - Menetelmä A

Nalbufiini-3-(asetyyllisalisylaatti) ($X = 2\text{-CH}_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CO}$,
 $Y = \text{H}$)

Pyöreäpohjaiseen pulloon, joka sisälsi 35 ml mety-
 5 leenikloridia, lisättiin ja liuotettiin 3,57 g (0,01 mol)
 nalbufiinia. Sitten lisättiin 1,11 g (0,011 mol) trietyy-
 liamiinia ja liuos jäähdytettiin 0 - 5 °C:seen. Liuos, joka
 sisälsi 2,18 g (0,011 mol) asetyyllisalisyylikloridia III'
 25 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin tipoittain samalla
 10 voimakkaasti sekoittaen typpi-ilmakehässä 0 - 5 °C:ssa. Li-
 säyksen loputtua jäähaude poistettiin ja reaktiota sekoi-
 tettiin normaalissa lämpötilassa 5 tuntia. TLC (silikagee-
 li, (3:1) etyyliasetaatti/heksaani) osoitti, että kyseessä
 oli haluttu tuote, jossa oli jälkiä jääneestä nalbufiinis-
 15 ta. Reaktioseos pestiin kerran vedellä, kuivattiin nat-
 riumsulfaattilla, suodatettiin ja haihdutettiin. Jäljelle
 jäänyttä kiinteää ainetta trituroitiin eetterissä, suoda-
 tettiin ja kuivattiin ilmassa, jolloin saatiin 4,6 g nal-
 bufiini-3-(asetyyllisalisylaattia); sp. 165 - 168 °C.
 20 TLC:ssä näkyi tuote R_f -arvolla 0,22 ja epäpuhtauksia R_f -
 arvoilla 0,01 ja 0,09.

Tämä tuote puhdistettiin keskipaineisella LC:llä
 käyttäen 15 - 25 mikronin silikageeliä kolonnissa, jonka
 halkaisija oli 50 mm ja pituus 300 mm. Tuote liuotettiin
 25 metyleenikloridiin ja kaadettiin kolonniin. Eluoimalla
 (70:30) heksaani/asetoni-seoksella saatiin 3,6 g puhdasta
 tuotetta; sp. 172 - 173 °C. TLC:ssä oli yksi täplä, R_f
 0,22. Analyytinen HPLC osoitti puhtautta > 99 %.

Esimerkki 2 - Menetelmä B

30 Nalbufiini-3-antranilaatti-hydrokloridi
 ($X = 2\text{-NH}_2\cdot\text{HCl}$, $Y = \text{H}$)

50 ml:n pyöreäpohjaiseen pulloon lisättiin 3,57 g
 (0,01 mol) nalbufiinia (kaava III'), 1,96 g (0,012 mol)
 isatoiinianhydridiä (V), 0,12 g (0,001 mol) 4-dimetyyli-
 35 aminopyridiiniä ja 25 ml DMF. Sitten reaktioseosta kuumen-
 nettiin typpi-ilmakehässä öljyhauteella 55 - 60 °C:ssa 5

tuntia. Pullo poistettiin öljyhauteelta ja 25 ml vettä lisättiin. Tuote saostettiin tiiviinä kiteinä. Kun seos oli seissyt huoneen lämpötilassa 1 tunnin, tuote otettiin talteen, pestiin vedellä ja kuivattiin ilmassa. Saanto 5 4,2 g; sp. 199 - 202 °C. TLC (silikageeli, (3:1) etyyliasettaatti/heksaani) osoitti, että tuote oli R_f -arvossa 0,6 ja epäpuhtaus R_f -arvossa 0,16. Tuote liuotettiin metyleenikloridiin ja sitä käsiteltiin hiilellä kyllänsä värein poistamiseksi. Haihduttamalla metyleenikloridi saatiin 10 valkoisia kiteitä. Uudelleenkiteyttämällä etyyliasettaattista saatiin 4,0 g nalbufiini-3-antranilaattia; sp. 205 - 206 °C. TLC:ssa tuotteella oli R_f -arvo 0,6. Analyttinen HPLC osoitti, että tuotteen puhtaus oli 99 %.

Emäs muutettiin hydrokloridiksi liuottamalla se 15 ml:aan tetrahydrofuraania ja lisäämällä 2,0 g 20-%:ista HCl:n etanoliliuosta tipoittain. Monohydrokloridi saostui valkoisina kiteinä. Se otettiin talteen suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivattiin ilmassa. Saanto 4,1 g; sp. 254 °C.

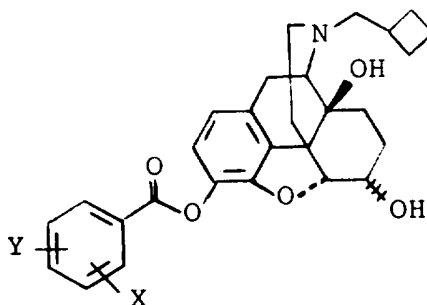
20 Viite-esimerkki 3 - Menetelmä C O
Nalbufiini-3-(4-asetamidobentsoaatti) ($X = 4\text{-CH}_3\text{CNH}$,
 (Y = H) ||

75 ml:aan metyleenikloridia lisättiin ja liuotettiin 1,79 g (0,01 mol) 4-asetamidobentsoehappoa (VIII), 25 2,27 g (0,011 mol) disykloheksyylikarbodi-imidiä ja 0,2 g 4-dimetyyliaminopyridiiniä. Sitten lisättiin 3,57 g (0,01 mol) nalbufiinia ja reaktioseosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Saostunut disykloheksyyliurea suodatettiin pois ja suodos haihdutettiin, jolloin saatiin 30 öljy. Tämä liuotettiin 10 ml:aan 1-propanolia ja sen annettiin kiteytyä. Uudelleenkiteyttämällä etyyliasettaattista saatiin 3,5 g nalbufiini-3-(4-asetamidobentsoaattia); sp. 212 - 214 °C.

Esimerkki 6 - Menetelmä BNalbufiini-3-(N-metyyli-antranilaatti)(X = 2-NHCH₃.HCl, Y = H)

5 Liuosta, joka sisälsi 7,14 g (0,02 mol) nalbufiiniä, 5,38 g (0,03 mol) N-metyyli-isatoinianhydridiä, ja 600 mg (0,005 mol) 4-dimetyyliaminopyridiiniä 35 ml:ssa DMF, kuumennettiin öljyhauteella 55 - 60 °C:ssa 4 tuntia. Lisättäessä 35 ml vettä kiteytyi kiinteä aine, joka suodatettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin, jolloin saatiin 10 8,0 g tuotetta. Tätä trituroitiin 30 ml:ssa eetteriä, sitten uudelleenkiteytettiin kahdesti 1-propanolista, jolloin saatiin 3,65 g tuotetta; sp. 145 - 146 °C. Tuote muutettiin monohydrokloridiksi liuottamalla se THF:iin ja lisäämällä 1 ekvivalentti HCl-kaasua eetterissä. Saostunut otsikkoyhdiste suodatettiin, pestiin eetterillä ja kuivattiin. 15 Saanto 3,4 g; sp. 202 °C (vaahto).

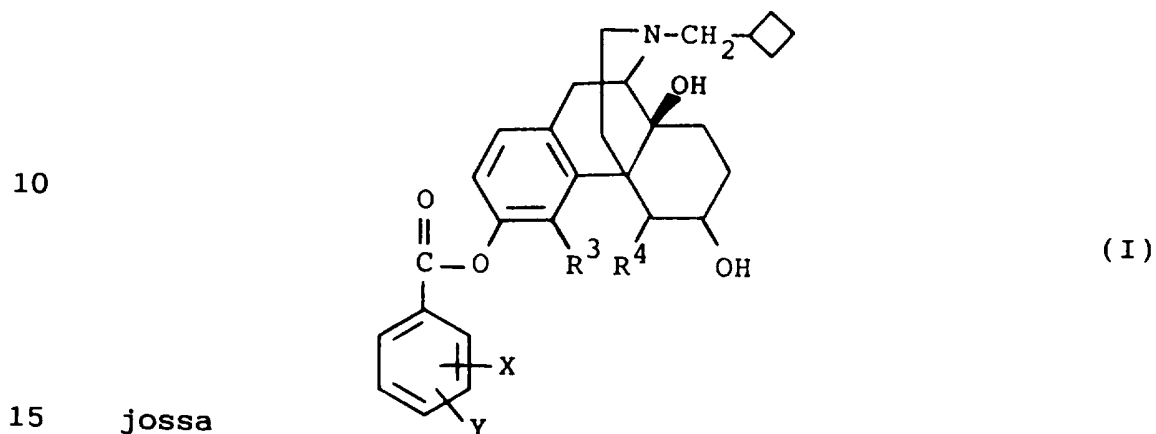
Esimerkkien 1 - 3 ja 6 mukaiset yhdisteet, sekä esimerkkien 4 ja 5 mukaiset yhdisteet, jotka on valmistettu käyttäen edellä kuvattuja synteesimenetelmiä, on esitetty taulukossa 1. 20

Taulukko 1

Esim. n:o	X	Y	Valmistus- menetelmä	Emäs/ HCl-suola	Sp. (°C)
1	2-CH ₃ CO ₂	H	A	emäs	172-173
2	2-NH ₂	H	B	HCl-suola	254
3	4-CH ₃ CONH	H	C	emäs	212-214
4	2-CH ₃ O	4-CH ₃ O	A	emäs	162-164
5	2-OH	H	C	emäs	158-159
6	2-CH ₃ NH	H	B	HCl-suola	202 (d)

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten kaavan I mukaisten morfinaaniesterien sekä näiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi



15 jossa

R^3 ja R^4 ovat yhdessä ---O---

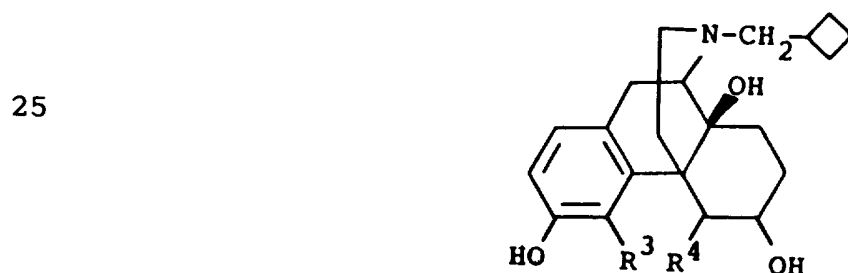
X on 2-asemassa oleva OR^6 tai NHR^6 ,

Y on 4-asemassa oleva H tai OCH_3 ,

R^6 on H, (C_1-C_4) -alkyyli tai COR^8 ja

20 R^8 on (C_1-C_4) -alkyyli,

t u n n e t t u siitä, että 3-hydroksimorfinaani, jolla on kaava



30 jossa R^3 ja R^4 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan kosketukseen asyloivan aineen kanssa, joka on substituoitu bentsoyylihalogenidi, substituoitu bentsoeanhydridi tai seka-anhydridi, tai kytkentäaineella, kuten karbodi-imidillä käsitelty substituoitu bentsoehappo tai X:n ollessa 35 2- NHR^6 isatoiinianhydridi, mahdollisesti emäksen läsnäollessa.

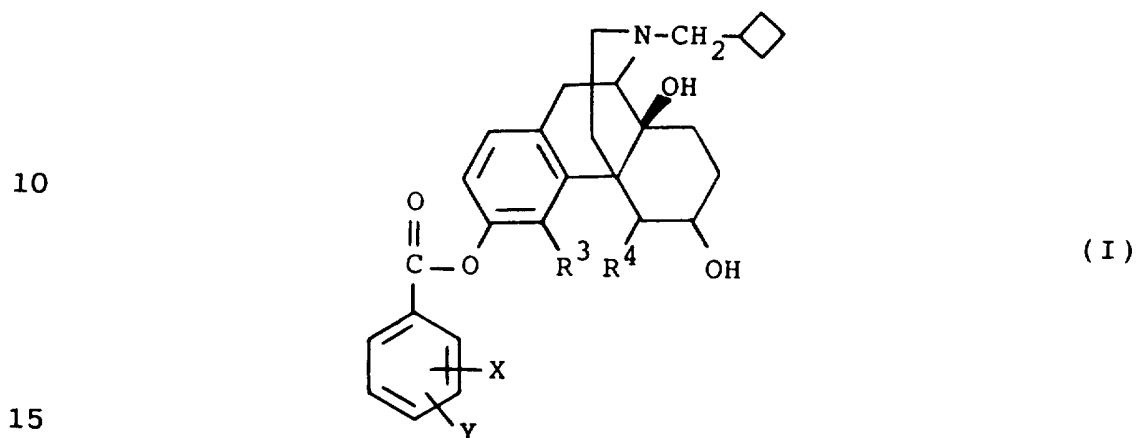
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että 3-hydroksimorfinaani on liuo-
tettu aproottiseen liuottimeen, mahdollisesti dipolaari-
seen aproottiseen liuottimeen, ja että emäs on trietyyli-
5 amiini, N-metyylimorfoliini, pyridiini, natriumkarbonaat-
ti, 4-dimetyyliaminopyridiini, 4-pyrrolidinopyridiini tai
4-piperidinopyridiini.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että valmistetaan

- 10 a) nalbufiini-3-(asetyyლისალისლაatti) tai
b) nalbufiini-3-antranilaatti-hydrokloridi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara morfinanestrar med formeln I samt deras farmaceutiskt godtagbara salter



där

R^3 och R^4 tillsammans betecknar ---O---,

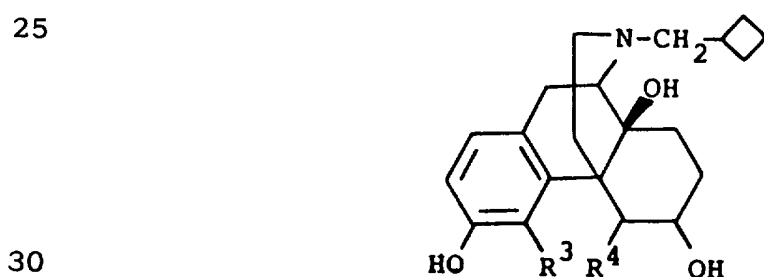
X är OR^6 eller NHR^6 i 2-position,

Y är H eller OCH_3 i 4-position,

20 R^6 är H, (C_1-C_4) -alkyl eller COR^8 ,

och R^8 är (C_1-C_4) -alkyl,

k ä n n e t e c k n a t därav, att 3-hydroximorfinan med formeln



där R^3 och R^4 betecknar samma som ovan, bringas i kontakt med ett acylerande medel, som är en substituerad bensoylhalogenid, en substituerad bensoeanhydrid eller en blandningsanhydrid eller med ett kopplingsmedel såsom en med

35

karbodiimid substituerad bensoesyra eller, då X är 2-NHR⁶, isatoinanhydrid, eventuellt i närvaro av en bas.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att 3-hydroximorfinan är upplöst i
5 ett aprotiskt lösningsmedel, eventuellt i ett dipolart
aprotiskt lösningsmedel, och att basen är trietylamin, N-
metylmorfolin, pyridin, natriumkarbonat, 4-dimetylamino-
pyridin, 4-pyrrolidinopyridin eller 4-piperidinopyridin.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
10 t e c k n a t därav, att
a) nalbufin-3-(acetylsalicylat) eller
b) nalbufin-3-antranilat-hydroklorid
framställs.