

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 144678 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

- (21) Ansøgning nr. 1635/78 (51) Int.Cl.³ C 07 D 413/06
(22) Indleveringsdag 14. apr. 1978
(24) Løbedag 14. apr. 1978
(41) Alm. tilgængelig 16. okt. 1978
(44) Fremlagt 10. maj 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 15. apr. 1977, 2716687, DE

(71) Ansøger C.H. BOEHRINGER SOHN, D-6507 Ingelheim am Rhein, DE.

(72) Opfinder Herbert Merz, DE: Klaus Stockhaus, DE.

(74) Fuldmægtig Internationalt Patent-Bureau.

- (54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphaner eller syreadditionssalte heraf.

Fra BE-PS 779.058 er 2'-hydroxy-2-(furylmethyl)-6,7-benzomorphaner velkendte som værende i besiddelse af værdifulde farmakologiske egenskaber. De hidtil kendte forbindelser er specielt analgetisk og/eller morphinantagonistisk virksomme. På grund af deres forholdsvis høje toksicitet har de hidtil kendte forbindelser kun en forholdsvis ringe terapeutisk bredde.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte benzomorphaner, der udviser samme virkningsspektrum, men som dog er mindre toksiske.

De ved den omhandlede fremgangsmåde fremstillede 2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphaner har den almene formel I (se patentkravet), hvori R¹ betegner methyl, ethyl eller propyl, og

DK 144678 B

R^2 betegner hydrogen eller en methyl- eller ethylgruppe i cis-stilling til R^1 , og fremgangsmåden omfatter tillige fremstilling af syreadditionssalte af disse.

Dersom R^2 betegner en methyl- eller ethylgruppe, må der skelnes mellem to diastereomere rækker. I α -rækken er grupperne R^1 og R^2 cis-beliggende, i β -rækken derimod trans-beliggende. Genstand for den foreliggende opfindelse er kun fremstillingen af de med formlen I betegnede forbindelser, der udviser en α -række.

Forbindelserne med formlen I kan foreligge i form af racemater eller højre- eller venstredrejende optiske antipoder.

Foretrukne forbindelser er 5,9- α -dialkyl-2'-hydroxy-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphaner som defineret ovenfor og deres syreadditionssalte. Særligt foretrukne er 5,9- α -dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphan og syreadditionssalte heraf. Af de sidst nævnte forbindelser er specielt de venstredrejende derivater særligt foretrukne.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er kendetegnet ved det i patentkravet angivne, nemlig følgende omsætninger:

a) Omsætning af en norbenzomorphan med formlen II (se patentkravet), hvori R^1 og R^2 har den ovenfor angivne betydning, med et 5-isoxazolylmethylderivat med formlen III (se patentkravet), hvori X betegner en reaktionsdygtig esterrest, f.eks. et halogenatom, fortrinsvis et chlor-, brom- eller iodatom, en aarylsulfonyloxy- eller alkylsulfonyloxygruppe.

På grund af den lette tilgængelighed foretrækkes 5-brommethylisoxazol som 5-oxazolylmethylderivat.

For at udnytte det relativt dyre udgangsmateriale med formlen II så godt som muligt, anvender man forbindelser med formlen III fortrinsvis i beregnede mængder eller i et overskud, idet man sædvanligvis opnår de ønskede resultater med et 10% molært overskud. Dersom surhedsgraden af den ved reaktionen dannede syre H-X fører til saltdannelse med norbenzomorphan med formlen II, er det fordelagtigt for at opnå en fuldstændig omsætning at foretage reaktionen i nærværelse af et syrebindende middel. Til dette formål egner forskellige uorganiske og organiske baser sig. Velegnede er f.eks. carbonater, hydrogencarbonater, oxider, hydroxider eller aminer. Det foretrækkes at anvende tertiære aminer som triethylamin, dicyclohexylethylamin og uorganiske forbindelser specielt natriumhydrogencarbonat. Skønt anvendelsen af et opløsningsmiddel ikke er absolut nødvendig, er det bekvemt og fordelagtigt at foretage omsætningen i et inert opløsnings-

middel. Velegnede opløsningsmidler er f.eks. carbonhydrider og visse halogenerede carbonhydrider samt alkoholer, ketoner, ethere og aprotiske opløsningsmidler, som dimethylformamid og dimethylsulfoxid. Man foretrækker opløsningsmidler, hvis kogepunktområde ligger ved en gunstig reaktionstemperatur, således at man kan gennemføre omsætningen ved tilbagesvalingstemperatur. Særlig egnede har blandinger af dimethylformamid og tetrahydrofuran vist sig. Reaktionstemperaturen kan variere inden for vide grænser, idet man under denne får en mindre omsætningshastighed og over denne overhåndtagende forstyrrende bi-reaktioner. Temperaturer mellem 50°C og 150°C foretrækkes.

b) Forsæbning henholdsvis hydrolyse af en benzomorphan med formelen IV (se patentkravet), hvori R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, og R^3 betegner en acylgruppe, der kan være uorganisk eller fortrinsvis af organisk art.

Af praktiske grunde betegner R^3 fortrinsvis en af de simple acylgrupper, fortrinsvis acetyl eller benzoyl.

Esterfraspaltningen kan gennemføres på en række forskellige måder. Den simpleste er en alkalisk eller fortrinsvis sur hydrolyse af phenolestergruppen. Den gennemføres fortrinsvis i vandig eller vandig-alkoholisk opløsning. Reaktionstemperaturen, der kan variere inden for vide grænser, ligger hensigtsmæssigt mellem 20°C og 100°C.

c) Udsættelse af en benzomorphan med formelen V (se patentkravet), hvori R^1 og R^2 har den ovenfor anførte betydning, og R^4 betegner en eventuelt substitueret alkylgruppe, fortrinsvis methyl, benzyl eller methoxymethyl, for en etherspaltning med syrer eller Lewis-syrer.

Etherspaltningen med syrer eller Lewis-syrer varierer efter gruppen R^4 's natur og vælges således, at isoxazolringen forbliver i slutproduktet. Methoxymethylgrupperne kan f.eks. allerede fraspaltes med fortyndet mineralsyre. Methylgrupperne fraspaltes først med koncentreret mineralsyre, f.eks. hydrogenbromidsyre. Særlig egnet til etherspaltning med en Lewis-syre er borttribromid.

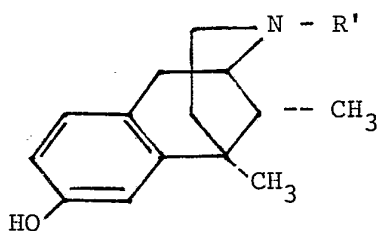
De ved fremgangsmåderne a) til c) opnåede reaktionsprodukter isoleres ved hjælp af i og for sig kendte metoder, renses og krystalliseres i form af baserne eller saltene heraf.

Udgangsforbindelserne med formlerne II og III er kendte. Udgangsforbindelserne med formelen IV og V kan fås ved alkylering af en O-acyl-norbenzomorphan eller O-alkyl-norbenzomorphan med en forbindelse med formelen III.

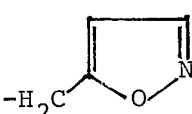
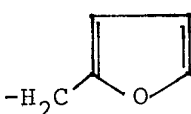
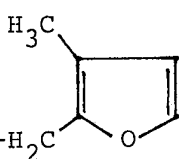
De omhandlede forbindelser med den almene formel I er baser og kan overføres på i og for sig kendt måde i deres fysiologisk ac-

ceptable syreadditionssalte. Til saltdannelse egnede syrer er f.eks. mineralsyrer, som saltsyre, hydrogenbromidsyre, hydrogeniodidsyre, hydrogenfluoridsyre, svovlsyre, phosphorsyre, salpetersyre eller organiske syrer, som eddikesyre, propionsyre, smørsyre, valerianesyre, oxalsyre, malonsyre, ravsyre, maleinsyre, fumarsyre, mælkesyre, pyrodruesyre, vinsyre, citronsyre, æblesyre, benzoesyre, p-hydroxybenzoesyre, salicylsyre, p-aminobenzoesyre, phthalsyre, kanel-syre, ascorbinsyre, 8-chlortheophyllin, methansulfonsyre eller ethan-phosphonsyre.

De omhandlede forbindelser med formlen I og syreadditionssaltene heraf udviser en terapeutisk nyttig virkning på det centrale nervesystem. Særligt skal fremhæves den analgetiske såvel som den morphinantagonistiske virkning, således som det f.eks. kan demonstreres på mus i "Writhing"-testen og ved "Haffner"-testen. Et sådant antagonistisk virkningsbillede tyder ifølge den fremherskende opfattelse på et manglende eller meget lavt misbrugspotential. I samme retning tyder den iagttagelse, at 5,9- α -dimethyl-2'-hydroxy-2-(isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphan ikke formår at undertrykke abstinenssymptomerne hos morphinafhængige rotter og aber. Den ovenfor nævnte forbindelse er den strukturelt nærmeststående 2-furfuryl-2'-hydroxy-5,9- α -dimethyl-6,7-benzomorphan overlegen med hensyn til analgetisk virkningsstyrke og terapeutisk bredde. Dette gælder ligeledes ved en sammenligning af den omhandlede forbindelse med den tidligere kendte 2-(3-methylfurfuryl)-2'-hydroxy-5,9- α -dimethyl-6,7-benzomorphan, som ydermere ikke er i besiddelse af de ønskede antagonistiske komponenter. Af de analgetika, der befinder sig på markedet, kommer pentazozin på tale som sammenligningsforbindelse. Den er i besiddelse af de samme benzomorphangrundopbygningsenheder som de omhandlede forbindelser og har et lignende agonistisk antagonistisk virkningsbillede, men er de sidstnævnte overlegne med hensyn til terapeutisk bredde. I de følgende tabeller er de relevante farmakologiske data sammenstillet til påvisning af de her omhandlede forbindelsers overlegenhed.



som methansulfonat $R' =$

				Penta-zocin
Analgesi				
Wrighting-test	0,6	18	0,6	1,4
Mus s.c.				
ED ₅₀ , mg/kg				
Morphinantago-				
nisme	0,1	1	inaktiv	0,025
Mus				
(Nalorphin=1)				
Toxicitet				
Mus, s.c.	1080	292	305	220
LD ₅₀ , mg/kg				
Index				
LD ₅₀ /ED ₅₀	1800	16	508	157

De omhandlede forbindelser med den almene formel I samt deres syreadditionssalte kan anvendes enteralt eller også parenteralt. Doseringen til enteral og parenteral anvendelse ligger på ca. 0,5 til ca. 100 mg, fortrinsvis mellem 1 og 20 mg.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen forklares nærmere i de efterfølgende eksempler.

Eksempel 1

5,9- α -Dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphan. (Hydrobromid, base, methansulfonat og hydrochlorid).

19,6 g (0,09 mol) 5,9- α -dimethyl-2'-hydroxy-6,7-benzomorphan, 11,8 g (0,135 mol) natriumhydrogencarbonat og 16,2 g (0,10 mol) 5-brommethyl-isoxazol kogtes i en blanding bestående af 120 ml dimethylformamid og 200 ml tetrahydrofuran i 3 1/2 time under tilbagesvaling og omrøring. Herefter indampedes opløsningsmidlet i vakuum fra en vandstrålepumpe, tilsidst ved en badtemperatur på 80-90°C. Inddampningsresten udrystedes med 250 ml chloroform og 150 ml vand. Efter adskillelse i skilletragt vaskedes chloroformfasen endnu 2 gange med 150 ml vand pr. gang, tørredes med natriumsulfat og behandledes med 5 g aktivt kul. Herefter filtrerede man og indampede som beskrevet ovenfor i vakuum. Herved fik man en brunlig sirupsagtig indampningsrest (38 g), der opløstes med 35 ml ethanol og 7,0 ml 60% ig hydro-

genbromidsyre. Under udkrystallisationen af titelforbindelsens hydrobromid, der startede øjeblikkeligt, omrørtes indtil man fik en tyk grød af krystaller, der opbevarede natten over ved 0°C . Herefter frasugede man krystallerne, vaskede med en smule iskoldt ethanol og tørrede først i luften, herefter i tørreskab med luftomrøring ved 80°C . Man opnåede 31,7 g (92,9%) 5,9- α -dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphanhydrobromid med et smeltepunkt på 166°C . Man omkrystalliserede med 100 ml ethanol og 20 ml vand (opbevaring natten over ved -20°C , frasugning og tørring som ovenfor), hvorved man opnåede 28,8 g substans med et smeltepunkt på 167°C .

Hydrobromidet (28,8 g, 0,076 mol) opløstes i en blanding bestående af 120 ml methanol og 30 ml vand. Opløsningen tilsattes under omrøring lidt efter lidt (i begyndelsen dråbevis) 10,5 ml koncentreret ammoniak, hvorved basen udfældede i krystallinsk form. Herefter tilsatte man under fortsat omrøring yderligere 90 ml vand og lod henstå natten over ved 0°C . Der frasugedes og vaskedes først grundigt med vand, derpå med 50%ig methanol. Efter omhyggelig frasugning tørredes i tørreskab med luftomrøring ved 80°C . Man fik 21,4 g (94,4% udregnet på det anvendte hydrobromid) 5,9- α -dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphan med et smeltepunkt på $145-147^{\circ}\text{C}$, der ikke ændrede sig efter omkrystallisation.

Basen (21,4 g, 0,072 mol) opløstes i 48 ml ethanol under tilsætning af 7,2 g (0,075 mol) methansulfonsyre. Methansulfonatet udkrystalliseredes øjeblikkeligt af opløsningen. Man omrørte, indtil man fik en tyk krystalgrød, som man herefter opbevarede natten over ved 0°C . Herefter frasugede man, vaskede med ethanol/ether 1:1 og tørrede herefter i luften, derefter i tørreskab med luftomrøring ved 80°C . Man fik 28,0 g (98,6%, udregnet på den anvendte base) 5,9- α -dimethyl-2'-hydroxy-2-(isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphan-methansulfonat med et smeltepunkt på $190-192^{\circ}\text{C}$, der ikke ændrede sig ved omkrystallisation.

Basen (1,5 g, 0,005 mol) opløstes i 5 ml ethanol under tilsætning af 2,5 ml 2,5 N ethanolisk HCl. Opløsningen tilsattes absolut ether, til der lige netop indtræder uklarhed. 5,9- α -Dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphan-hydrochloridet udkrystalliserede af opløsningen, der herefter isoleredes således som beskrevet for methansulfonatet. Udbytte 1,5 g (89,5%, udregnet på den anvendte base), smeltepunkt 214°C , der var uforandret efter omkrystallisation med ethanol/ether.

Eksempel 1a

5,9- α -Dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphanhydrobromid.

Ud fra 2,17 g (0,01 mol) 5,9- α -dimethyl-2'-hydroxy-6,7-benzomorphan fik man analogt med eksempel 1 under anvendelse af 1,29 g (0,011 mol) 5-chlormethyl-isoxazol titelforbindelse i et udbytte på 3,3 g (87,0%) og med smeltepunktet 166°C.

Eksempel 1b

5,9- α -Dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphanhydrobromid.

Ud fra 2,17 g (0,01 mol) 5,9- α -dimethyl-2'-hydroxy-6,7-benzomorphan fik man analogt med eksempel 1 under anvendelse af ethanol som reaktionsmedium titelforbindelsen i et udbytte på 3,1 g (81,9%) og smeltepunktet 160°C, der efter omkrystallisation steg til 167°C.

Eksempel 1c

5,9- α -Dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphanhydrobromid.

Ud fra 2,17 g (0,01 mol) 5,9- α -dimethyl-2'-hydroxy-6,7-benzomorphan fik man analogt med eksempel 1 under anvendelse af 0,8 g natriumcarbonat (i stedet for natriumhydrogencarbonat) titelforbindelsen i et udbytte på 3,3 g (87,2%) og med smeltepunktet 159-160°C, der efter omkrystallisation steg til 166-167°C.

Eksempel 2

(-)-5,9- α -Dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphanmethansulfonat.

13,9 g (0,064 mol) (-)-5,9- α -dimethyl-2'-hydroxy-6,7-benzomorphan, 8,1 g (0,096 mol) natriumhydrogencarbonat og 11,4 g (0,070 mol) 5-brommethyl-isoxazol omsattes analogt med eksempel 1. Reaktionsproduktet isoleredes således som angivet dér. Den sirupagtige inddampningsrest fra chloroformekstrakten (25 g) opløstes med 40 ml ethanol under tilsætning af 6,8 g (0,07 mol) methansulfonsyre, og opløsningen tilsattes 50 ml ether. Der indtraf øjeblikkelig udkrystallisation af methansulfonen, som man understøttede ved omrøring og fuldendte ved henstan af krystalsuspensionen natten over ved 0°C. Herefter fræsugede man, vaskede med ethanol/ether 1:1 og tørrede først i luften,

herefter i tørreskab ved 80°C. Man fik 19,8 g (78,4%) (-)-5,9- α -dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphanmethansulfonat med et smeltepunkt på 188-190°C. Efter omkrystallisation med 40 ml ethanol og 30 ml ether smelter forbindelsen (17,8 g) ved 189-190°C. $[\alpha]_D^{25} = -95,0^\circ\text{C}$ (c = 1, MeOH).

Eksempel 3

9- α -Ethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-5-methyl-6,7-benzomorphanmethansulfonat.

1,74 g (0,0075 mol) 9- α -ethyl-2'-hydroxy-5-methyl-6,7-benzomorphan, 0,95 g (0,0113 mol) natriumhydrogencarbonat og 1,34 g (0,0083 mol) 5-brommethylisoxazol omsattes analogt med eksempel 1. Reaktionsproduktet isoleredes således som beskrevet dér. Den sirupsagtige indampningsrest af chloroformekstrakten behandledes med 50 ml ether, og etheropløsningen afdekanteredes fra de uopløselige biprodukter. Etheropløsningen indampedes, og resten udkrystalliseredes analogt med eksempel 2 som methansulfonatet. Man fik 2,0 g (65,4%) 9- α -ethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-5-methyl-6,7-benzomorphanmethansulfonat med et smeltepunkt på 188-190°C. Efter omkrystallisation med methanol/ether smelter forbindelsen (1,7 g) ved 188-191°C.

Eksempel 4

5-Ethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-9- α -methyl-6,7-benzomorphanmethansulfonat.

1,74 g (0,0075 mol) 5-ethyl-2'-hydroxy-9- α -methyl-6,7-benzomorphan, 0,95 g (0,0113 mol) natriumhydrogencarbonat og 1,34 g (0,0083 mol) 5-brommethylisoxazol omsattes analogt med eksempel 3. Reaktionsproduktet isoleredes således som beskrevet dér, og man udkrystalliserede det som methansulfonatet. Man fik 2,2 g (71,9%) 5-ethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphanmethansulfonat med et smeltepunkt på 211-213°C. Efter omkrystallisation med methanol/ether smelter forbindelsen (2,0 g) uforandret ved 211-213°C.

Eksempel 5

5,9- α -Diethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphanmethansulfonat.

1,84 g (0,0075 mol) 5,9- α -diethyl-2'-hydroxy-6,7-benzomorphan, 0,95 g (0,0113 mol) natriumhydrogencarbonat og 1,34 g (0,0083 mol)

5-brommethylisoxazol omsattes analogt med eksempel 3. Reaktionsproduktet isoleredes således som beskrevet dér, og man udkrystalliserede forbindelsen som methansulfonatet. Man fik 2,0 g (63,1%) 5,9- α -diethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphanmethansulfonat med et smeltepunkt på 180-182°C, der ikke forandrede sig efter omkrystallisation med methanol/ether.

Eksempel 6

2'-Hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-5-methyl-6,7-benzomorphanhydrochlorid.

1,53 g (0,0075 mol) 2'-hydroxy-5-methyl-6,7-benzomorphan, 0,95 g (0,0113 mol) natriumhydrogencarbonat og 1,34 g (0,0083 mol) 5-brommethylisoxazol omsattes analogt med eksempel 1. Reaktionsproduktet isoleredes således som beskrevet dér. Den sirupagtige indampningsrest af chloroformekstrakten opløstes med 5 ml ethanol under tilsætning af 3 ml 2,5 N ethanolisk HCl, og opløsningen tilsattes ether netop indtil uklarhed. Ud af opløsningen udkrystalliserede 2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-5-methyl-6,7-benzomorphanhydrochloridet (1,7 g = 94,4%) med et smeltepunkt på 211°C, der ikke forandrede sig efter omkrystallisation.

Eksempel 7

5-Ethyl-2'-hydroxy-2-(isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphan.

1,63 g (0,0075 mol) 5-ethyl-2'-hydroxy-6,7-benzomorphan, 0,95 g (0,0113 mol) natriumhydrogencarbonat og 1,34 g (0,0083 mol) 5-brommethylisoxazol omsattes analogt med eksempel 1. Reaktionsproduktet isoleredes således som beskrevet dér. Inddampningsresten fra chloroformekstrakten udkrystalliseredes med 10 ml ether + 1 ml acetone. Man opnåede efter tørring af krystalmassen ved 80°C 1,5 g 5-ethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphan. Forbindelsen opløstes for yderligere at blive rensat i ca. 80 ml eddikeester, hvorefter man behandlede opløsningen med aktivt kul. Efter affiltrering af kullet inddampedes filtratet til ca. 10 ml. Af den koncentrerede opløsning udkrystalliserede den rene forbindelse (1,15 g, 54,0%) med smeltepunktet 186-188°C.

Eksempel 8

2'-Hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-5-(n-propyl)-6,7-benzomorphan.

Ud fra 1,74 g (0,0075 mol) 2'-hydroxy-5-(n-propyl)-6,7-benzo-

morphan, 0,95 g (0,0113 mol) natriumhydrogencarbonat og 1,34 g (0,0083 mol) 5-brommethylisoxazol fik man analogt med eksempel 6 2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-5-(n-propyl)-6,7-benzomorphan (1,2 g, 53,8%) med et smeltepunkt på 178°C.

Eksempel 9

5,9- α -Dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphan-methansulfonat.

a) 2'-Benzoyloxy-5,9- α -dimethyl-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphan.

Ved omsætning af 2'-benzoyloxy-5,9- α -dimethyl-6,7-benzomorphan med 5-brommethylisoxazol analogt med eksempel 1 fik man titelforbindelsen, der udkrystalliseredes på den dér beskrevne måde af chloroform-ekstraktens indampningsrest og omkrystalliseredes med acetone/petroleumsether, hvorefter det smeltede ved 138°C.

b) 5,9- α -Dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphan-methansulfonat.

0,4 g 2'-benzoyloxy-5,9- α -dimethyl-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphan (1,0 mmol) opløstes i 30 ml methanol. Opløsningen tilsattes 0,75 ml 2 N NaOH og kogtes i 30 minutter under tilbagesvaling. Herefter indampedes i vakuum, og resten udrystedes med 25 ml vand, 5 ml 2 N ammoniumchlorid og 25 ml chloroform. Efter adskillelse af faserne i skilletragt ekstraheredes den vandige opløsning endnu engang med 10 ml chloroform. De forenede chloroformekstrakter vaskedes med vand, tørredes over natriumsulfat og indampedes i vakuum. Indampningsresten udkrystalliseredes som methansulfonatet analogt med eksempel 2. Man fik titelforbindelsen i et udbytte på 0,21 g (53,3%) og med smeltepunktet 188,5°C.

Eksempel 10

5,9- α -Dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphan.

a) 2'-Acetox-5,9- α -dimethyl-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphan-methansulfonat.

Ved omsætning af 2'-acetox-5,9- α -dimethyl-6,7-benzomorphan med 5-brommethylisoxazol og udkrystallisation af reaktionsproduktet fik man analogt med eksempel 2 titelforbindelsen med et smeltepunkt på 220°C.

b) 5,9- α -Dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphan.

0,2 g (0,46 mmol) 2'-acetoxy-5,9- α -dimethyl-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphanmethansulfonat kogtes med 10 ml 2 N HCl i 30 minutter med tilbagesvaling. Efter afkøling fortyndedes med 8 ml methanol, og man tilsatte under omrøring dråbevis koncentreret ammoniak. Herved udkrystalliserede titelforbindelsen. Efter henstand natten over ved 0°C frasugedes og vaskedes med vand og tørredes ved 80°C. Man fik 0,12 g (87,6%) 5,9- α -dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphan med smeltepunktet 144°C, der efter omkrystallisation med vandig methanol steg til 145-146°C.

Eksempel 11

5,9- α -Dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphanmethansulfonat.

a) 5,9- α -Dimethyl-2-(5-isoxazolylmethyl)-2'-methoxy-6,7-benzomorphanhydrochlorid.

Ved omsætning af 5,9- α -dimethyl-2'-methoxy-6,7-benzomorphan med 5-brommethyllisoxazol analogt med eksempel 1 fik man titelforbindelsen, der udkrystalliseredes som hydrochloridet og efter omkrystallisation med methanol/vand/ether smeltede ved 192°C.

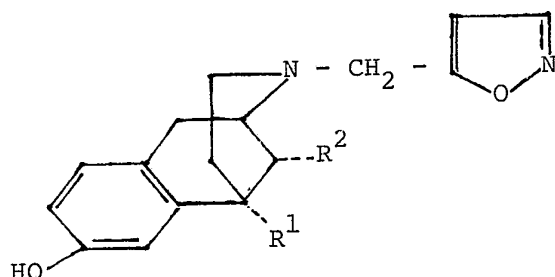
b) 5,9- α -dimethyl-2'-hydroxy-2-(5-isoxazolylmethyl)-6,7-benzomorphanhydrobromid.

0,2 g (0,58 mmol) 5,9- α -dimethyl-2-(5-isoxazolylmethyl)-2'-methoxy-6,7-benzomorphanhydrochlorid opløstes i 2,5 ml chloroform. Opløsningen tilsattes ved 20°C under omrøring 1,0 g borttribromid, og reaktionsblandingen henstod ved stuetemperatur i 15 minutter. Herefter tilsattes 20 g is og 2 ml koncentreret ammoniak samt 25 ml koncentreret ammoniak, og efter omrystning skiltes i skilletragt. Den vandige fase ekstraheredes yderligere med 10 ml chloroform. Efter vaskning med vand og tørring med natriumsulfat inddampedes de forenede chloroformekstrakter i vakuum. Resten udkrystalliseredes således som beskrevet i eksempel 1 som hydrobromid.

Udbytte 0,16 g = 72,7%, smp. 167°C.

P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2'-hydroxy-2-(5-isoxazolymethyl)-6,7-benzomorphaner med den almene formel I



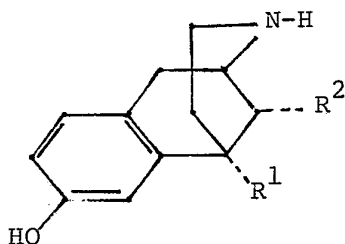
I

hvor

R^1 betegner methyl, ethyl eller propyl og

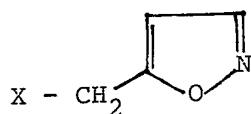
R^2 betegner hydrogen eller en methyl- eller ethylgruppe i cis-stilling til R^1 , eller syreadditionssalte heraf, kendt og tegnet ved, at man

a) omsætter en norbenzomorphan med formelen



II

hvor R^1 og R^2 har den ovenfor angivne betydning, med et 5-oxazolymethylderivat med formelen

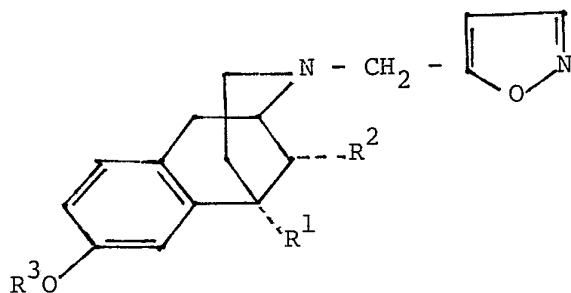


III

hvor

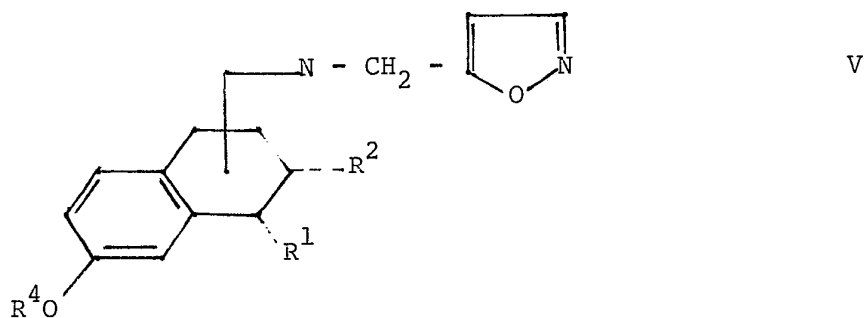
X betegner en reaktionsdygtig esterrest eller

b) forsæber henholdsvis hydrolyserer en benzomorphan med formelen



IV

hvor R^1 og R^2 har den ovenfor angivne betydning, og
 R^3 betegner en acylgruppe, fortrinsvis acetyl eller benzoyl, eller
 c) underkaster en benzomorphan med formelen



hvor R^1 og R^2 har den ovenfor angivne betydning, og
 R^4 betegner en eventuelt substitueret alkylgruppe, fortrinsvis
 methyl, benzyl eller methoxymethyl, en etherspaltning med syrer
 eller Lewis-syrer,
 og at man eventuelt overfører forbindelserne med den almene formel
 I i deres fysiologisk acceptable syreadditionssalte.

Fremdragne publikationer:
