



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C07D 489/08



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENTSCHRIFT A5

(11)

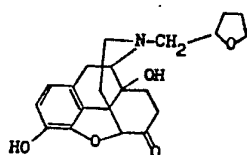
624 114

(21) Gesuchsnummer:	6993/80	(73) Inhaber:	C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim a.Rh. (DE)
(62) Teilgesuch von:	10796/76		
(22) Anmeldungsdatum:	25.08.1976	(72) Erfinder:	Dr. Herbert Merz, Ingelheim a.Rh. (DE) Dr. Gerhard Walther, Bingen (DE) Dr. Adolf Langbein, Ingelheim a.Rh. (DE) Dr. Klaus Stockhaus, Bingen (DE) Dr. Helmut Wick, Ingelheim a.Rh. (DE)
(30) Priorität(en):	27.08.1975 DE 2538075		
(24) Patent erteilt:	15.07.1981		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	15.07.1981	(74) Vertreter:	Brühwiler & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung neuer N-Tetrahydrofurfuryl-noroxymorphone und deren Säureadditionssalzen.

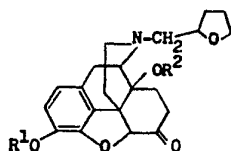
(57) Neue diastereomere N-Tetrahydrofurfuryl-noroxymorphone der Formel Ia und Ib werden durch alkalische Hydrolyse einer Verbindung der Formel III hergestellt.

Die erhaltenen Verbindungen und ihre Säureadditionssalze haben eine analgetische und eine morphinan-antagonistische Wirkungskomponente.



(Ia)

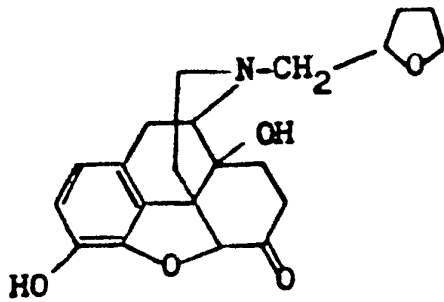
(Ib)



(III),

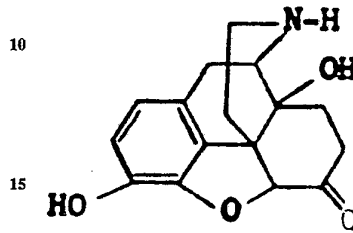
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuem N-(R-Tetrahydrofurfuryl)-noroxymorphon und N-(S-Tetrahydrofurfuryl)-noroxymorphon der Formel



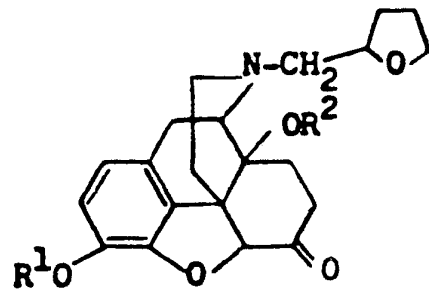
(Ia) 10

(Ib)



(II)

sowie deren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel III



(III),

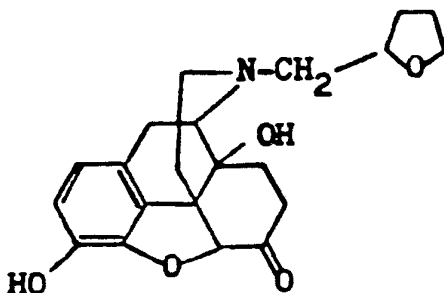
worin R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, jedoch nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten dürfen, ein Wasserstoffatom, eine aliphatische, aromatische oder heterocyclische Acylgruppe bedeuten, alkalisch hydrolysiert und gegebenenfalls die Verbindungen der Formel I in ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung bei einer Temperatur von 20°C bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches durchführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel III verwendet, in der R¹ und/oder R² den Acetyl-, Benzoyl- oder Tetrahydro-2-furylrest bedeuten.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer diastereomerer N-Tetrahydrofurfuryl-noroxymorphe der Formel Ia und Ib



(Ia)

(Ib), 65

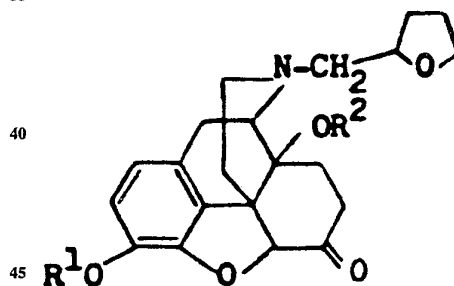
wobei die Formel Ia das Diastereomere mit dem N-(R-Tetrahydrofurfuryl)-Rest und die Formel Ib das Diastereomere mit dem (S-Tetrahydrofurfuryl)-Rest bezeichnet sowie von deren Säureadditionssalzen.

5 Die Verbindungen der Formeln Ia und Ib leiten sich vom Grundkörper Noroxymorphon ab. Letzteres ist eines der zur Strukturformel II

gehörenden Stereoisomeren, das man aus Thebain in sterisch einheitlicher Form erhalten kann. Mit der Bezeichnung Noroxymorphon ist dieses linksdrehende Stereoisomere eindeutig gekennzeichnet.

Mit dem N-(Tetrahydrofurfuryl)-Rest wird ein neues Asymmetriezentrum in das Molekül des Noroxymorphons eingeführt. Zur N-(Tetrahydrofurfuryl)-noroxymorphon-Struktur gibt es demnach zwei Diastereomere der Formel Ia und Ib, die sich nur in der Konfiguration am C-Atom 2' des N-Tetrahydrofurfuryl-Restes unterscheiden. Die sterische Zuordnung folgt aus der unten näher beschriebenen Synthese aus Noroxymorphon und (+)-R- bzw. (-)-S-Tetrahydrofurfuryl-Abkömmlingen.

Gegenstand der Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia und Ib durch alkalische Hydrolyse einer Verbindung der Formel III



(III),

worin R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, jedoch nicht gleichzeitig beide Wasserstoff bedeuten dürfen, ein Wasserstoffatom, eine aliphatische, aromatische oder heterocyclische Acylgruppe, insbesondere den Acetyl-, Benzoyl- oder Tetrahydro-2-furyl-Rest, bedeuten.

Die Spaltung kann nach verschiedenen bekannten Methoden durchgeführt werden. Am einfachsten ist die alkalische Hydrolyse, die vorzugsweise in wässriger oder alkoholischer Lösung vorgenommen wird. Die in weiten Grenzen variable Reaktionstemperatur liegt zweckmässig zwischen 20 und 100°C.

Die nach dem Verfahren erhaltenen Reaktionsprodukte werden im allgemeinen mit Hilfe bekannter Labormethoden isoliert. Gegebenenfalls können die so erhaltenen Rohprodukte bekannten Reinigungsoperationen unterworfen werden, ehe sie in Form der Basen oder ihrer Salze kristallisiert werden.

Verbindungen der Formel III erhält man im allgemeinen durch Umsetzung entsprechender Norverbindungen mit Tetrahydrofurfurylbromid. Die als Ausgangsverbindungen der Formel III verwendbaren optisch aktiven Tetrahydro-

furfurylbromide können aus den bekannten optisch aktiven Alkoholen (F. C. Harman und R. Barker, J. Org. Chem. 29 [1964] 873 bis 877) durch Bromierung mit Phosphortribromid (Org. Synth. 23, 88) hergestellt werden:

- (+)-R-Tetrahydrofurfurylbromid: Kp 66 bis 67°C/16 mm Hg
 $[\alpha]_D^{25} = +3,9^\circ\text{C}$
 (c = 5, Nitromethan) .
 (-)-S-Tetrahydrofurfurylbromid: Kp 67°C/16 mm Hg
 $[\alpha]_D^{25} = +3,8^\circ\text{C}$ (c = 5, Nitromethan)

Die diastereomeren (+)-Campher- β -sulfonsäure-tetrahydrofurfurylester der Formel III werden im allgemeinen als Reaktionsprodukte der Umsetzung von (+)-Campher- β -sulfonsäurechlorid mit racemischem Tetrahydrofurfurylalkohol in Pyridin erhalten. Durch Kristallisation des Diastereomerengemisches aus Tetrachlorkohlenstoff/Petroläther werden (+)-Campher- β -sulfonsäure-R-tetrahydrofurfurylester und (+)-Campher- β -sulfonsäure-S-tetrahydrofurfurylester getrennt. Das letztere besitzt nach Umkristallisieren aus Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther einen Schmelzpunkt von 66 bis 67°C.

Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen der Formel Ia und Ib sind Basen und können auf übliche Weise in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, oder organische Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Pivalinsäure, Capronsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Weinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, p-Aminobenzoesäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Ascorbinsäure, 8-Chlortheophyllin, Methansulfonsäure oder Äthanphosphonsäure.

Die beiden erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen besitzen eine analgetische und eine morphinantagonistische Wirkungskomponente. Bei N-(R-Tetrahydrofurfuryl)-noroxymorphon steht die Analgesie im Vordergrund, die die 50fache Stärke von Morphin erreicht, wie im Writhing-Test an der Maus bei subkutaner Applikation festgestellt wurde. Hinsichtlich der antagonistischen Wirkung besitzt diese Substanz 1/5 bis 1/3 der Wirkungsstärke von Nalorphin. Demgegenüber tritt bei N-(S-Tetrahydrofurfuryl)-noroxymorphon bei etwa gleicher antagonistischer Wirkung die analgetische Wirkung ganz zurück. Wie aufgrund der antagonistischen Wirkungskomponente zu erwarten ist, besitzen die Verbindungen der Formel Ia und Ib kein morphinartiges Wir-

kungsbild, wie Straubsches-Schwanz-Phänomen und Manegetrieb bei der Maus. Nach der herrschenden Lehrmeinung ist anzunehmen, dass solche Verbindungen beim Menschen keine Sucht hervorrufen.

- 5 Auch in den höchsten untersuchten Dosisbereichen bis zum 10 000fachen der ED₅₀ der Anagesie konnten keinerlei Nebenwirkungen irgendwelcher Art beobachtet werden, was auf eine hohe therapeutische Breite hindeutet, wie sie bei anderen starken Analgetica nicht vorhanden ist.
 10 Die erfindungsgemäss erhaltenen Verbindungen der Formel I sowie deren Säureadditionssalze können enteral oder auch parenteral angewandt werden. Die Dosierung für die enterale und parenterale Anwendung liegt bei etwa 0,5 bis 100 mg, vorzugsweise zwischen 1 und 20 mg. Die Verbindungen
 15 der Formel I bzw. deren Säureadditionssalze können mit anderen schmerzstillenden Mitteln oder mit andersartigen Wirkstoffen, z. B. Sedativa, Tranquilizer, Hypnotica, kombiniert werden. Geeignete galenische Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen,
 20 Suspensionen, Pulver oder Emulsionen; hierbei können zu deren Herstellung die üblicherweise verwendeten galenischen Hilfs-, Träger-, Spreng- oder Schmiermittel oder Substanzen zur Erzielung einer Depotwirkung Verwendung finden. Die Herstellung derartiger galenischer Darreichungsformen
 25 erfolgt auf übliche Weise nach den bekannten Fertigungsverfahren.

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung.

Beispiel

- 30 Diastereomerengemisch aus N-(R-Tetrahydrofurfuryl)-noroxymorphon und N-(S-Tetrahydrofurfuryl)-noroxymorphon
 a) 0³,0¹⁴-Diacetyl-N-tetrahydrofurfuryl-noroxymorphon (Diastereomerengemisch)
 35 Das Diastereomerengemisch kann man z. B. durch N-Alkylierung von 0³,0¹⁴-Diacetyl-noroxymorphon erhalten. Es kristallisiert aus Isopropanol mit einem Schmelzpunkt 160 bis 161°C.
 b) Abspaltung der Acetyl-Reste
 40 0,35 g der Diacetyl-Verbindung (Diastereomerengemisch) werden mit 7 ml Methanol und 7 ml 2n NaOH 20 Minuten unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wird abgekühlt, mit 20 ml Wasser verdünnt und mit 20 ml 2n Ammoniumchloridlösung versetzt. Man extrahiert dreimal mit je 20 ml
 45 Chloroform, wäscht die vereinigten Chloroformlösungen mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft i. V. ein. Es hinterbleibt ein Rückstand von 250 mg. Im Dünnschichtchromatogramm erkennt man die Flecken von N-(R-Tetrahydrofurfuryl)-noroxymorphon und N-(S-Tetrahydrofurfuryl)-
 50 noroxymorphon bei R_f = 0,3 und R_f = 0,4.