



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 61486

C (45) Patentti myönnetty 10.03.1982
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 221/28

SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	770865
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	18.03.77
(23) Alkuperäinen — Giltighetsdag	18.03.77
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	24.09.77
(44) Nähtävääksipanon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.04.82
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	23.03.76
17.02.77 USA(US) 669795, 769808	

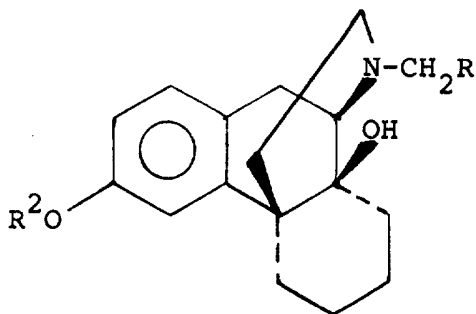
(71) Bristol-Myers Company, 345 Park Avenue, New York, New York 10022, USA(US)

(72) Ivo Monkovic, Candiac, Quebec, Carol Bachand, Cote Ste. Catherine, Quebec, Henry Wong, Candiac, Quebec, Gary Lim, Candiac, Quebec, Kanada(CA)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Uusi menetelmä 14-hydroksimorfinaanijohdannaisten valmistamiseksi -
Nytt förfarande för framställning av 14-hydroximorfinanderivat

Tämä keksintö koskee menetelmää 14-hydroksimorfinaanijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



L

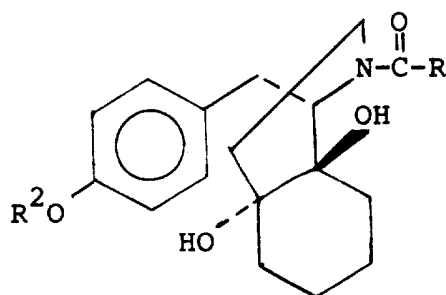
jossa kaavassa R on syklobutyylili tai syklopropyyli ja R² on vety tai

alempi alkyyli.

Jännitystä etsivän muorison ja arkitodellisuutta pakenevien ihmisten lääkkeiden väärinkäyttö on nyky-yhteiskunnassamme tullut yhä yleisemmäksi. Laajalti väärin käytetyn lääkeryhmän muodostavat huumaavat, kipua lievittävät aineet, kuten kodeiini, morfiini ja meperidiini. Koska nämä aineet aiheuttavat huomattavaa riippuvuutta ovat lääketeollisuus ja viranomaiset uhranneet paljon aikaa ja rahaa uusien riippuvuutta aiheuttamattomien, kipua lievittävien aineiden ja/tai huumeiden vasta-aineiden keksimiseksi ja kehittämiseksi.

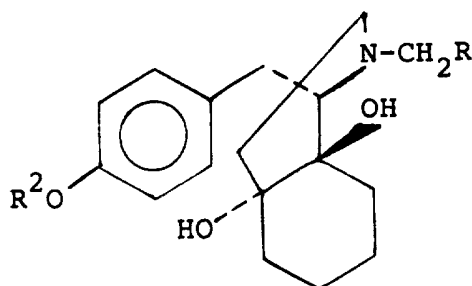
Nyt on kehitetty uusi menetelmä yllä kuvattujen kaavan L mukaisten yhdisteiden syntetisoimiseksi, helposti saatavissa olevista 2-(p-alkoksibentsyyli)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroisokiniiniinilähtöaineista, esim. 2-(metoksibentsyyli)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroisokinoliinista.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että
a) pelkistetään yhdiste V



V

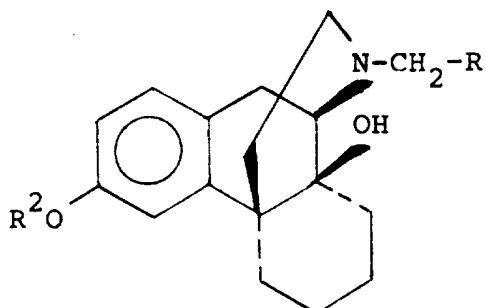
jossa R on syklobutyyli tai syklopropyyli ja R² on alempi alkyyli, boraanilla inertissä orgaanisessa liuottimessa kaavan VII



VII

mukaisen yhdisteen boorikompleksin saamiseksi, jossa kaavassa R on syklobutyyli tai syklopropyyli ja R² on alempi alkyyli,

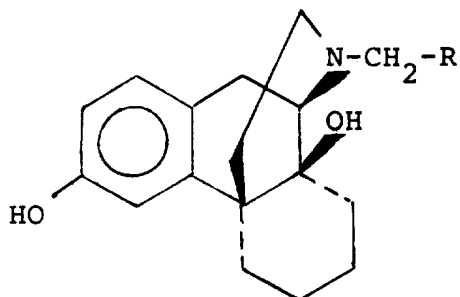
b) käsitellään yhdisteen VII boorikompleksia hapolla, yhdisteen LV



LV

saamiseksi, jossa R on syklobutyyli tai syklopropyyli ja R^2 on alempi alkyyli, ja haluttaessa

c) pilkotaan yhdisteen LV R^2O -eetterifunktio käsittelemällä yhdistettä $NaSC_2H_5$:lla, bromivetyhapolla, booritribromidilla tai pyridiinihydrokloridilla yhdisteen LX



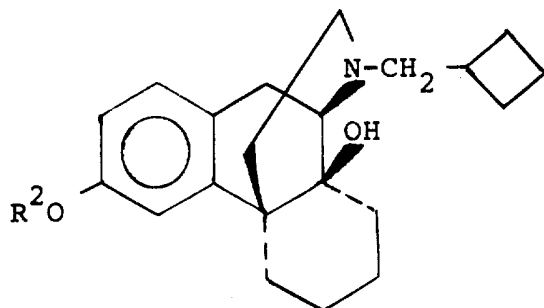
LX

saamiseksi, jossa R on syklobutyyli tai syklopropyyli.

Kaavan L mukaisten yhdisteiden yllä mainitun valmistusmenetelmän suositeltavissa toteuttamismuodoissa:

- 1) vaihe c) suoritetaan lämpötilassa $70 - 90^{\circ}C$, ja
- 2) vaihe c) suoritetaan vedettömällä fosforihapolla lämpötilassa $80 - 85^{\circ}C$.

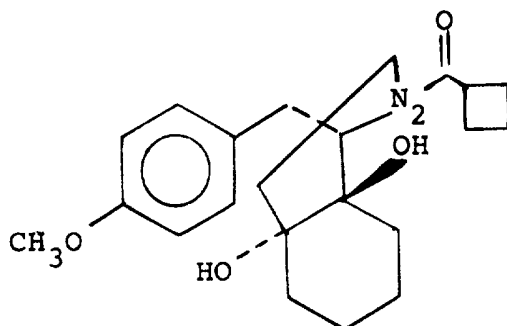
Käsiteltävänä olevan keksinnön suositeltavin toteuttamis-
muoto on menetelmä kaavaa L'



L'

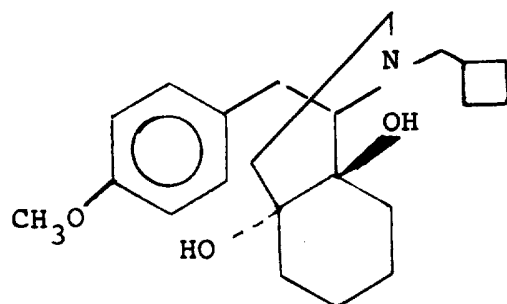
olevan yhdisteen valmistamiseksi, jossa R^2 on vety tai metyyli,
tunnettu peräkkäisistä vaiheista:

a) pelkistetään kaavaa Va



Va

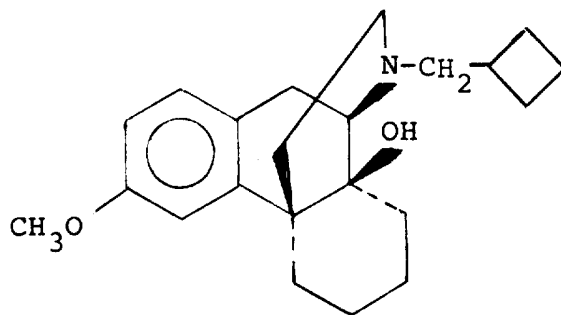
oleva yhdiste boraanilla moolisuhteessa n. 1,75 moolia bora-
nia ja n. 1 mooli yhdistettä Va tolueenissa lämpötilassa n.
50 - 115°C kaavaa VIIa



VIIa

olevan yhdisteen boorikompleksin saamiseksi

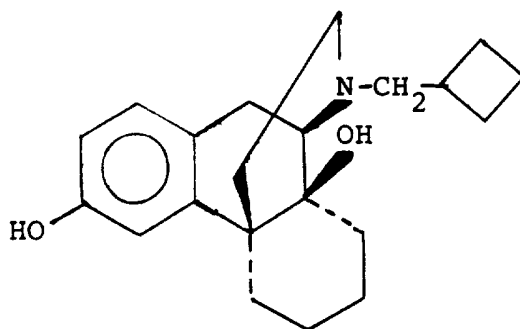
b) käsitellään yhdisteen VIIa boorikompleksia suurella ylimäärällä vedettömän fosforihapon ja fosforipentoksidin 6,4:1-seosta lämpötilassa 70 - 75°C kunnes syklisointi on lähes täysin päättynyt ja saadaan kaavaa LVa



LVa

oleva yhdiste, ja haluttaessa

c) demetyloidaan yhdiste LVa NaSC_2H_3 :lla, bromivetyhapolla, booritribromidilla tai pyridiinihydrokloridilla kaavaa LXa



LXa

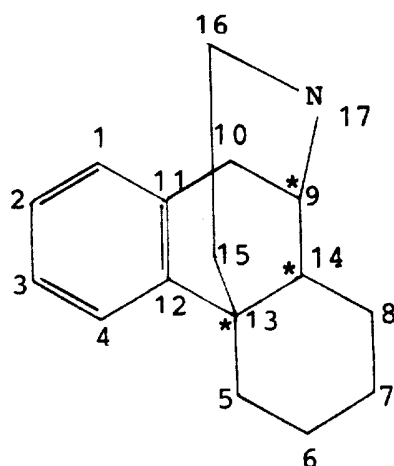
olevaksi yhdisteeksi, ja haluttaessa

d) muutetaan yhdiste LXa myrkyttömäksi, farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolakseen alan tuntemin menetelmin.

Yhdisteet N-syklopropyyylimetyyli-14/ β -hydroksi-3-metoksimorfinaani, N-syklobutyyylimetyyli-14/ β -hydroksi-3-metoksimorfinaani, N-syklopropyyylimetyyli-3,14/ β -dihydroksimorfinaani ja N-syklobutyyylimetyyli-3,14/ β -dihydroksimorfinaani ovat tunnettuja ja kuvattu US-patentissa 3 819 635.

Tässä patenttiselityksessä sanonnalla "reagoimaton orgaaninen liuotin" tarkoitetaan orgaanista liuotinta, joka reaktioon osallistumattomana poistuu muuttumattomana. Tällaisia liuottimia ovat esim. metyleenikloridi, kloroformi, dikloorietaani, tetrakloorimetaani, bentseeni, tolueni, eetteri, etyyliasetatti, ksyleeni, tetrahydrofuraani, dioksaani ja dimetyyliasetamidi.

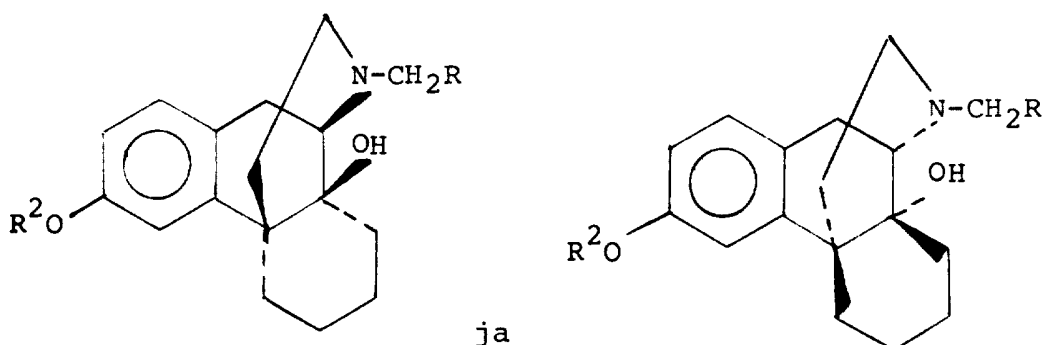
Keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on morfiinaanin perusydin, joka numeroidaan seuraavalla tavalla:



Joskin morfiinaanimolekyylissä on kolme asymmetristä hiiliatomia, vain kaksi diastereoisomeeristä (raseemista) muotoa on mahdollista, koska 9- ja 13-asemassa oleva iminoetanorakenne on geometrisista syistä aina cis-(1,3)-diaksaalinen. Siten nämä rasemaatit voivat erota vain renkaiden B ja C liittymäkohdassa eli 14-hiiliatomin rakenteena. Ainoa muuttuja on 5(13)- ja 8(14)-sidosten välinen cis- ja trans-suhde (Analgetics, Ed. George de Stevens, Academic Press, New York, s. 137 (1965)). Kun 5(13)- ja 8(14)-sidokset ovat toistensa suhteen cis-asemassa, yhdistettä kutsutaan yleisesti "morfiinaaneiksi". "Morfiinaanien" graafiseen esitykseen kuuluvat dl-raseeminen seos ja sen erotetut d- ja l-isomeerit.

Keksinnön mukaisestivalmistetut "morfinaani"yhdisteet voivat esiintyä kahtena optisena isomeerinä eli vasemmalle ja oikealle kiertävänä isomeerinä. Optiset isomeerit voidaan graafisesti esittää seuraavasti:

Morfinaanit



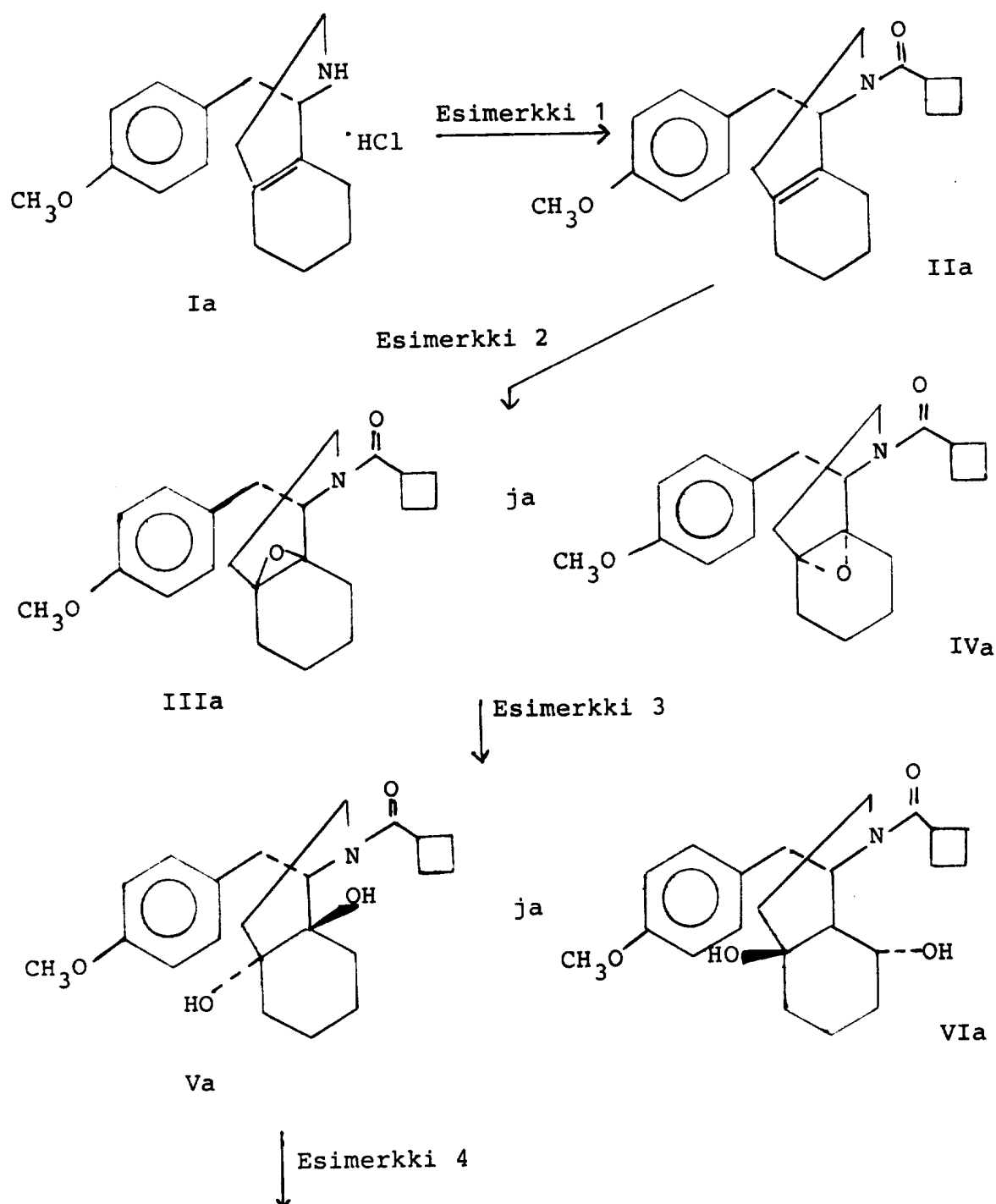
Optiset isomeerit voidaan erottaa fraktiokiteyttämällä muodostuneita diastereoisomeerisiä suoloja esim. d- tai l-viinihapolla tai D-(+)- α -bromokamferisulfonihapolla. Käsiteltävänä olevan keksinnön yhdisteiden vasemmalle kiertävät isomeerit ovat suositeltavimmat toteuttamismuodot.

Tässä selityksessä sanonnalla "alempi alkyyli" tarkoitetaan 1 - 6 hiiliatomia sisältävää alkyyli ryhmää, esim. metyyliä, etyyliä, propyyliä, isopropyyliä, n-butyylä, isobutyylä ja sek.-butyylä. Sanonnalla "farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola" tarkoitetaan epäorgaanisia ja orgaanisia happosuoloja, joita tavallisesti käytetään valmistettaessa amiinifunktioita sisältävien lääkeaineiden myrkyttömiä suoloja. Valaisevia esimerkkejä ovat suolat, jotka muodostuvat sekoitettaessa kaavan I mukaisia yhdisteitä ja esim. kloorivety-, rikki-, typpi-, fosfori-, bromivety-, maleiini-, omena-, askorbiini-, sitruuna-, viini-, pamiini-, lauriini-, steariini-, palmitiini-, öljy-, myristiini-, lauryylirikki-, naftaleenisulfony-, linoli-, tai linoleenihappoa tai fosforihapoketta.

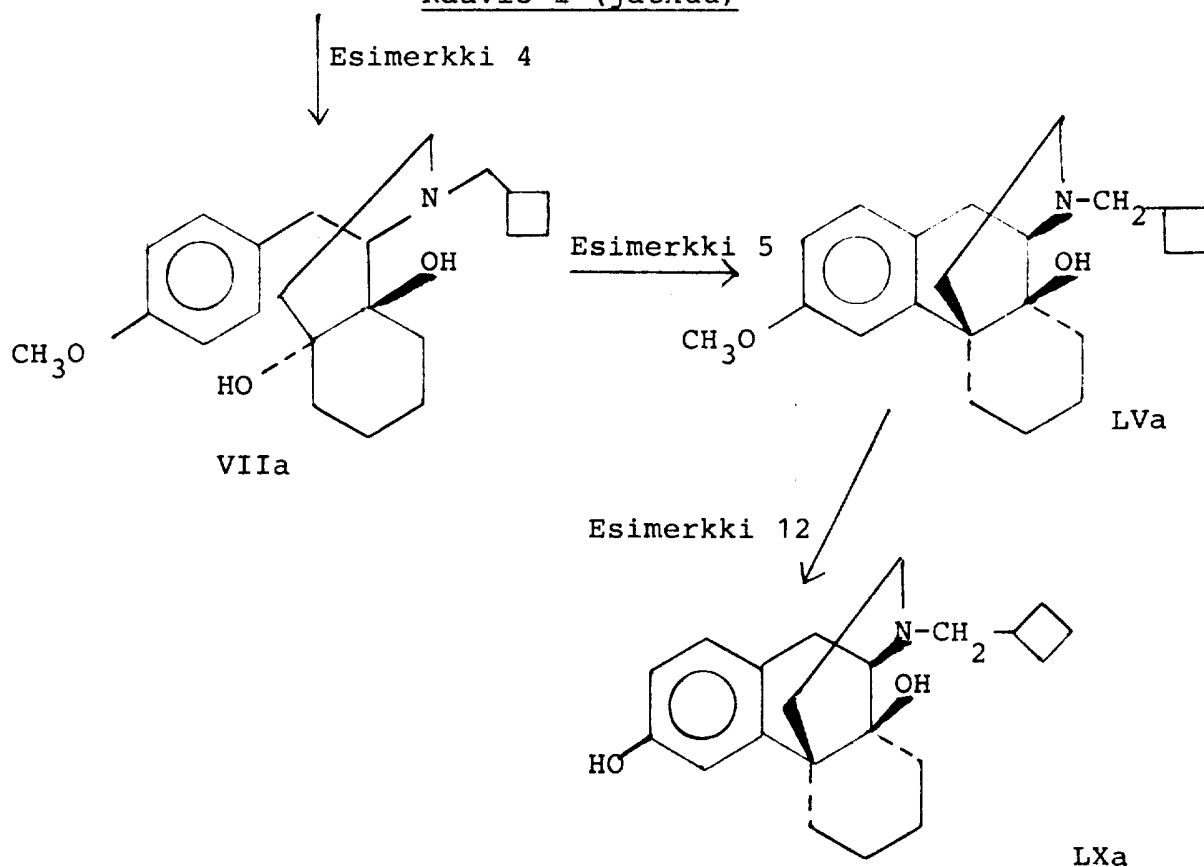
Keksinnön mukaisesti morfinaaniyhdisteet LV (joissa R on syklopropyyli tai syklobutyylä ja R² on alempi alkyyli) ja LX (joissa R on syklopropyyli tai syklobutyylä) valmistetaan 4 - 6 vaihetta käsittävän kokonaissynteesin avulla, jonka kokonais-

saanto on hyvä. Kaavioista I ilmenee N-syklobutyylimetyyli-3,14-dihydroksimorfinaanin (LXa) valmistusmenetelmä käyttäen N-syklobutyylimetyyli-14-hydroksi-3-metoksi-morfinaania (LVa).

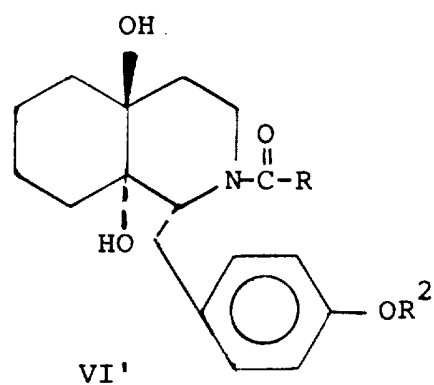
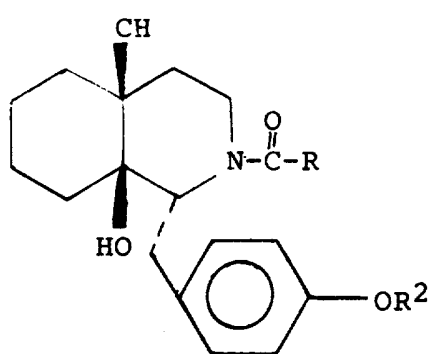
Kaavio I



Kaavio I (jatkuu)

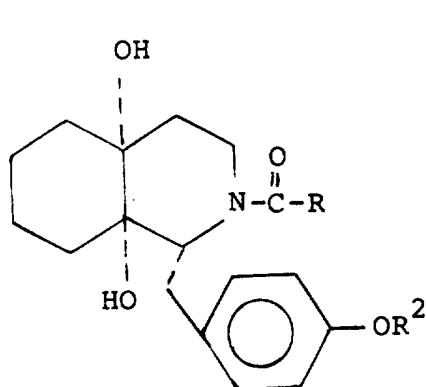


Avattaessa esim. yhdisteiden IIIa ja IVa 9,10-epoksiryhmä esimerkin 3 menetelmä mukaan saadaan 9,10-dioliyhdisteitä, joiden kaavat ovat

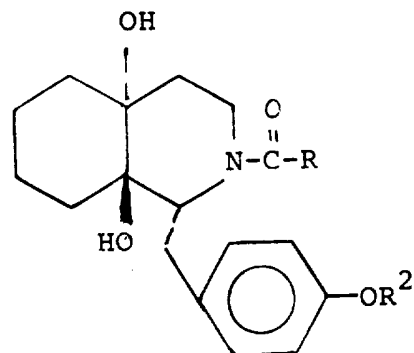


(trans-dioli)

(jatkuu)



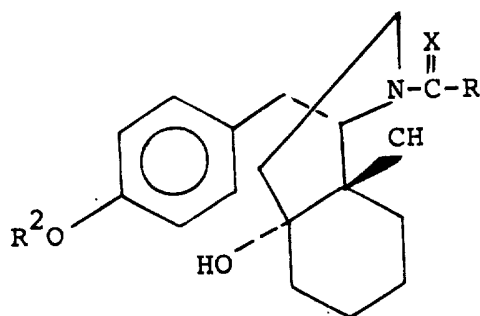
(cis-dioli)

V'
(trans-dioli)

joissa kaavoissa R on syklobutyylili tai syklopropyyli ja R² on alempi alkyyli.

Yhdisteiden IIIa ja IVa 9,10-epoksidiryhmän avaamisella saadun tuotteen pääosa on yhdisteen Va trans-9β, 10α-dioli-muodossa (ja vastaavana peilikuvana); muodostuu vain jälkiä vähemmän toivottua diolia VIa.

Keksinnön mukaisessa menetelmässä käytetyt lähtöaineyhdisteet, joiden kaava on



jossa X on karbonyyli (=O) tai H₂, R on syklopropyyli tai syklobutyylili ja R² on alempi alkyyli, mieluiten metyyli, ovat uusia yhdisteitä.

Keksintöä valaisevissa seuraavissa esimerkeissä kaikki lämpötilat ovat celsiusasteina.

Esimerkki 1

2-syklobutyylilikarbonyyli-1-(p-metoksibentsyyli)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroisokinoliini (IIa)

Lisättiin hitaasti jäähauteessa jäähdyttäen ja sekoittaen

22,2 g (0,22 moolia) trietyylamiinia liuokseen, jossa oli 29,4 g (0,1 moolia) 1-(p-metoksibentsyyli)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroisokinoliinihydrokloridia Ia 200 ml:ssa metyleenikloridia. Sitten seokseen lisättiin tiputtaen ja sekoittaen 13 g (0,107 moolia) syklobutyylidikarbonyylikloridia 30 ml:ssa metyleenikloridia pitäen lämpötila 0 - 5°C:ssa. Kun reaktioseosta oli sekoitettu tunti huoneenlämpötilassa lisättiin 100 ml vettä, seos hapotettiin lisäämällä 50 ml 10-% rikkihappoa ja metyleenikloridikerros eristettiin. Haluttaessa yhdistettä IIa sisältävä metyleenikloridiliuos voidaan välittömästi käyttää seuraavassa vaiheessa tai haihduttaa öljyksi, joka kiteytyy seisoessaan. Kiteyttämällä uudelleen kiintoaineksen näyte asetonista saatiin kiteinen tuote IIa, sp. 89 - 91°C.

Esimerkki 2

2-syklobutyylidikarbonyyli-9,10-epoksi-1-(p-metoksibentsyyli)perhydroisokinoliinit (IIIa ja IVa)

Menetelmä A - Peretikkahappohapetus

Liuokseen, jossa oli 0,1 moolia 2-syklobutyylidikarbonyyli-1-(p-metoksibentsyyli)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroisokinoliinia (IIa) 230 ml:ssa metyleenikloridia lisättiin 23,8 g (0,12 moolia) 40-% peretikkahappoa sellaisella nopeudella, että lämpötila pysyi 30 - 35°C:ssa. Kun muodostunutta liuosta oli sekoitettu tunti huoneenlämpötilassa lisättiin 200 ml vettä ja peretikkahapon ylimäärä hävitettiin lisäämällä 100 ml 10-% natriumbisulfaattiliuosta. Metyleenikloridifaasi erotettiin ja haihdutettiin vakuumissa, jolloin saatiin jäännös, joka sisälsi isomeeriset epoksidit trans-IIIa ja cis-IVa suhteessa 23:78 (kaasukromatografinen analyysi).

Haluttaessa molemmat epoksidit voidaan erottaa pylväskromatografioimalla käyttäen alumiinioksidi- tai piidioksidipylvästä (eluoidaan dietvylieetterillä).

Epoksidikomponentilla trans-IIIa, sp. 118°C, on "trans-rakenne" ja epoksidikomponentilla cis-IVa, sp. 82 - 84°C, on "cis-rakenne" steerisessä suhteessa p-metoksibentsyyli-ryhmään ja oksiraaniryhmään.

Menetelmä B - Pertrifluorietikkahappohapetus

Liuokseen, jossa oli 0,05 moolia 2-syklobutyylidikarbonyyli-1-(p-metoksibentsyyli)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroisokinoliinia (IIa) 125 ml:ssa metyleenikloridia lisättiin 20 g (0,19 moolia)

natriumkarbonaattia ja seos jäähdytettiin 0°C :een. Valmistettiin pertrifluorietikkahappoliuos sekoittamalla 0°C :ssa 16,6 g (0,077 moolia) trifluoriasetanhydridia ja 2,94 g (0,077 moolia) 90-% vetyperoksidia 35 ml:ssa metyleenikloridia. Perhappoliuos lisättiin tiputtaen yhdistettä IIIa sisältävään reaktioseokseen sellaisella nopeudella, että reaktiolämpötila pysyi $0 - 5^{\circ}\text{C}$:ssa. Lisäyksen päätyttyä reaktioseosta sekoitettiin puoli tuntia $0 - 5^{\circ}\text{C}$:ssa ja sitten perhapon ylimäärä hävitettiin lisäämällä sekoittaen 10-% natriumsulfiittiliuosta, kunnes hiilidioksidin kehittyminen päättyi. Metyleenikloridifaasia pestiin vedellä, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin vaakuumissa öljymäiseksi jäännökseksi, joka muodostui isomeerisistä epoksidoista IIIa ja IVa trans-cissuhteessa 35:65 (kaasukromatografinen analyysi).

Esimerkki 3

2-syklobutyylidikarbyyli-9,10-dihydroksi-1-(p-metoksibentsyyli)-perhydroisokinoliini (Va ja VIa).

Esimerkin 2 peretikkahappohapetuksesta saatujen isomeeristen epoksidiin IIIa ja IVa seos liuotettiin 300 ml:aan asetonia ja jäähdytettiin 0°C :een. Tähän liuokseen lisättiin ensin 30 ml vettä ja sitten 30 ml väkevää rikkihappoa sellaisella nopeudella, että lämpötila pysyi alle 25°C . Reaktioseosta sekoitettiin puolituntoa 25°C :ssa ja lisättiin 150 ml vettä ja 300 ml tolueenia. Muodostunut kaksifaasinen seos tehtiin emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella, tolueenikerros erotettiin ja haihdutettiin; saatua öljymäistä jäännöstä sekoitettiin 300 ml:ssa sykloheksaania, jolloin muodostui valkoisen kiintoaineen suspensio; ja kiintoaine erotettiin suodattamalla. Kaasukromatografisen analyysin mukaan valkoinen kiintoaine muodostui pääosaltaan halutusta trans-diolist Va ja epäpuhtautena oli isomeeristä trans-diolia VIa. Lähtöamiinista Ia laskettuna yhdisteen Va saanto oli 75 %. Sykloheksaanisuodosta käsiteltiin uudelleen rikkihapolla, jolloin saatiin vielä 10 % trans-diolia. Valkoista kiintoainetta puhdistettiin edelleen kiteyttämällä asetonitriilistä ja saadun aineksen sulamispiste oli $145 - 147^{\circ}\text{C}$.

Hydrolysoimalla saatu puhdas trans-epoksidi IIIa saadaan vain haluttua trans-diolia Va ja hydrolysoimalla pääkomponentti eli cis-epoksidi IVa saadaan haluttu trans-dioli Va ja hieman

isomeeristä trans-diolia VIa, Va/VIa-suhteessa 86:14.

Esimerkki 4

2-syklobutyylimetyyli-9,10-dihydro-1-(p-metoksibentsyyli)-perhydroisokinoliini (VIIa)

Liuokseen, jossa oli 30 g (0,08 moolia) 2-syklobutyylimetyyli-9,10-dihydroksi-1-(p-metoksibentsyyli)-perhydroisokinoliinia Va 300 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin 14 ml (0,14 moolia) boraanidimetyylisulfidin puhdasta liuosta ruisku-neulan läpi typpisuojausessa. Muodostunutta seosta kuumennettiin palautusjäähdyttämällä kaksi tuntia ja haihdutettiin vakuumissa liuottimen poistamiseksi. Syklobutyylimetyyliamiinin VIIa muodostunutta boraanikompleksia voidaan käyttää välittömästi seuraavassa reaktiossa tai se voidaan hydrolysoida hapon, kuten kloorivetyhapon vesiliuoksella yhdisteeksi VIa, sp. 120 - 122°C.

Esimerkki 5

N-syklobutyylimetyyli-14 β -hydroksi-3-metoksimorfinaani (LVa)

Lisättiin 0,08 mooliin esimerkin 4 boraanipelkistysreaktion boraanikompleksijäännöstä 320 g vedetöntä fosforihappoa (valmistettiin 85-% fosforihaposta ja fosforipentoksidista) ja 50 g fosforipentoksidia. Seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa puoli tuntia ja sitten neljä tuntia 70 - 75°C:ssa. Reaktiososta laimennettiin 200 ml:lla vettä ja kaadettiin seokseen, jossa oli 600 ml väkevää ammoniumhydroksidiliuosta ja 1 l jäämurskaa. Seosta uutettiin 400 ml:lla heptaania ja heptaanuute kuivattiin natriumsulfaatilla. Haihduttamalla kuivattu heptaanuute saatiin 23,1 g tuotetta LVa öljynä (saanto 85 %). Tämä öljy liuotettiin asetoniin ja käsiteltiin vedettömällä kloorivetykaasulla, jolloin saatiin tuotteen LVa kiteinen hydrokloridi, sp. 248 - 250°C.

Esimerkki 6

Vasemmalle kiertävä N-syklobutyylimetyyli-14 β -hydroksi-3-metoksimorfinaani (LVa')

Korvaamalla esimerkin 1 menetelmän oikealle kiertävä 1-(p-metoksibentsyyli)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroisokinoliinihydrokloridi raseemisella yhdisteellä Ia ja käyttäen esimerkkien 2 - 5 menetelmiä saatiin vasemmalle kiertävä tuote LVa'.

Esimerkkien 4 ja 5 mukaiset menetelmät suoritettiin seuraavasti. Liuokseen, jossa oli 10 g (0,0267 moolia) vasemmalle

kiertävää 2-syklobutyylidikarbonyyli-9,10-dihydroksi-2-(p-metoksibentsyyli)-perhydroisokinoliinia 100 ml:ssa tolueenia lisättiin 6 ml (0,057 moolia) boraanimetyylisulfidin puhdasta liuosta ruiskuneulan läpi typpisuoja-kaasussa. Muodostunutta liuosta kuumentettiin pystyjäähdyttämällä kolme tuntia, haihdutettiin vakuumissa poistaen n. 40 ml liuotinta ja vasemmalle kiertävän syklobutyylimetyyliamiinin VIIa' boraanikompleksi käytettiin välittömästi sykklisointireaktiossa.

Vasemmalle kiertävän syklobutyylimetyyliamiinin VIIa' sykklisointi suoritettiin lisäämällä annoksittain yllä mainittua tolueeniboraanikompleksiseosta 200 g:aan vedetöntä fosforihappoa ja 35 g:aan fosforipentoksidia sekoittaen ja pitäen lämpötila $0 - 25^{\circ}\text{C}$:ssa. Lisäyksen päätyttyä seosta kuumentettiin sekoittaen viisi tuntia 70°C :ssa ja kaadettiin seokseen, jossa oli 400 ml väkevää ammoniumhydroksidiliuosta ja riittävästi jäätä lämpötilan pitämiseksi n. 25°C :ssa. Seosta uutettiin tolueenilla, tolueeniute pestiin vedellä ja haihdutettiin vakuumissa, jolloin saatiin vasemmalle kiertävä N-syklobutyylimetyyli-14 β -hydroksi-3-metoksimorfinaaniemäs (LVa'). Öljymäinen emäs muutettiin sulfaatiksi käsittelemällä rikkihapolla, jolloin saatiin 7,2 g (saanto 61 %) vasemmalle kiertävää N-syklobutyylimetyyli-14 β -hydroksi-3-metoksimorfinaania, sp. $232 - 237^{\circ}\text{C}$ (hajoaa), $[\alpha]_D = 55,4^{\circ}$ (c = 0,56, CH_3OH).

Esimerkki 7

2-syklopropyylikarbonyyli-1-(p-metoksibentsyyli)-1,2,3,4,5,6,7,8-oktahydroisokinoliini (IIb)

Korvaamalla esimerkin 1 menetelmässä syklobutyylidikarbonyylikloridi ekvimolaarisella määrällä syklopropyylikarbonyylikloridia saatiin otsikkoaine IIb.

Esimerkki 8

2-syklopropyylikarbonyyli-9,10-epoksi-1-(p-metoksibentsyyli)-perhydroisokinoliinit (IIIb ja IVb)

Korvaamalla esimerkin 2 menetelmässä raseeminen IIa ekvimolaarisella määrällä yhdistettä IIb saatiin otsikkoyhdisteet IIIb ja IVb.

Esimerkki 9

2-syklopropyylikarbonyyli-9,10-dihydro-1-(p-metoksibentsyyli)-perhydroisokinoliini (Vb, VIb)

Korvaamalla esimerkin 3 menetelmässä raseemiset IIIa ja

IVa ekvimolaarisella määrällä yhdistettä IIIb ja IVb saatiin otsikkoyhdisteet Vb ja VIb.

Esimerkki 10

2- syklopropyyylimetyyli-9,10-dihydroksi-1-(p-metoksibent-syyli)-perhydroisokinoliini (VIIb)

Korvaamalla esimerkin 4 menetelmässä raseeminen Va ekvimo-laarisella määrällä yhdistettä Vb saatiin otsikkoyhdiste VIIb.

Esimerkki 11

N-syklopropyyylimetyyli-14/ β -hydroksi-metoksimorfinaani (LVb)

Korvaamalla esimerkin 5 menetelmässä raseeminen VIIa ekvi-molaarisella määrällä yhdistettä VIIb saatiin otsikkoyhdiste LVb.

Esimerkki 12

N-syklobutyylimetyyli-3,14-dihydroksimorfinaani (LXa)

Seosta, jossa oli 1,0 g (2,58 mmoolia) N-syklobutyylimetyyli-14/ β -hydroksi-3-metoksimorfinaania (LVa) ja 10 ml 48-% bromivetyhappoa kuumennettiin pystyjäähdyttären viisi minuuttia typpisuojauskaasussa. Jäähdytymisen jälkeen reaktioseosta laimennettiin vedellä ja tehtiin emäksiseksi ammoniumhydroksidivesiliuoksella. Emäksistä vesiseosta uutettiin monella annoksella kloroformia ja yhdistetyt kloroformiuutteet kuivatettiin vedettömällä natriumsulfaattilla. Liuottimen haihduttamisen jälkeen saatiin 730 mg öljyä, joka liuotettiin kuivaan eetteriin ja muodostunut liuos suodatettiin piimaan ja aktiivihiilen läpi. Suodosta käsiteltiin kloorivedyn kyllästetyllä vesiliuoksella kuivassa eetterissä, näin saatu hydrokloridi eristettiin ja kiteytettiin metanoli-asetonista, jolloin saatiin 565 mg (56,5 %) N-syklobutyylimetyyli-3,14-dihydroksimorfinaanihydrokloridia (LXa), sp. 272 - 274°C (hajoaa). IR- ja NMR-spektrit olivat rakenteen mukaisia.

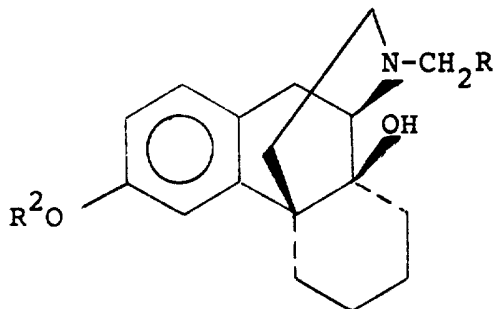
Analyysi $C_{21}H_{29}NO_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}CH_3OH$

Laskettu: C 67,97 H 8,49 N 3,49 %

Saatu: C 68,10 H 8,14 N 3,80

Patenttivaatimukset:

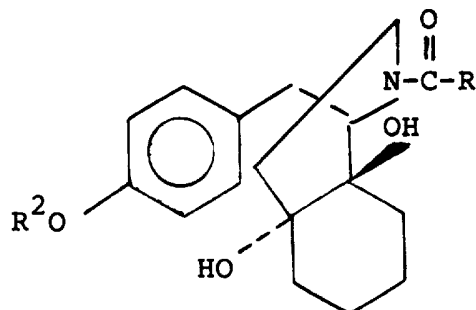
1. Menetelmä 14-hydroksimorfinaanijohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



L

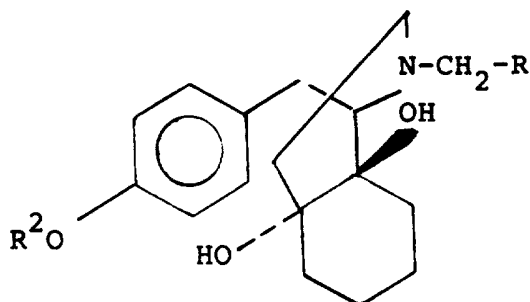
jossa kaavassa R on syklobutyylili tai syklopropyyli ja R^2 on vety tai alempi alkyyli, tunnettu siitä, että

a) pelkistetään yhdiste V



V

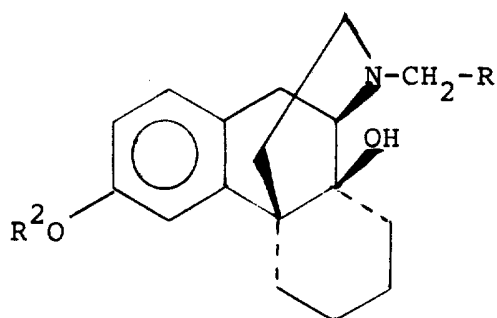
jossa R on syklobutyylili tai syklopropyyli ja R^2 on alempi alkyyli, boraanilla inertissä orgaanisessa liuottimessa kaavan VII



VII

mukaisen yhdisteen boorikompleksin saamiseksi, jossa kaavassa R on syklobutyylili tai syklopropyyli ja R^2 on alempi alkyyli,

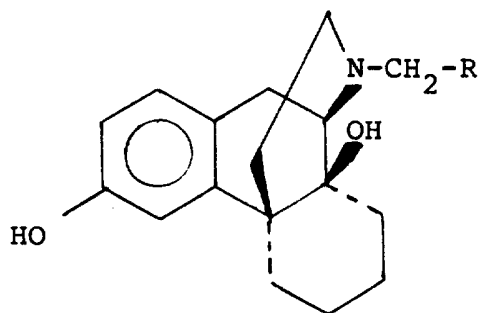
b) käsitellään yhdisteen VII boorikompleksia hapolla yhdisteen, LV



LV

saamiseksi, jossa R on syklobutyylili tai syklopropyyli ja R^2 on alempi alkyyli, ja haluttaessa

c) pilkotaan yhdisteen LV R^2O -eetterifunktio käsittelemällä $NaSC_2H_5$:lla, bromivetyhapolla, booritribromilla tai pyridiinihydrokloridilla yhdisteen LX



LX

saamiseksi, jossa R on syklobutyylili tai syklopropyyli.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että vaiheessa a) kaavan V mukainen yhdiste pelkistetään boraanidimetyylisulfidilla.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t - t u siitä, että vaiheessa a) kaavan V mukainen yhdiste pelkistetään reaktion aikana synnytetyllä boraanilla antamalla reagoida

keskenään natriumborohydridi ja booritrifluoridi tai natriumborohydridi ja booritrifluoriditetrahydrofuraanikompleksi tai natriumborohydridi ja booritrifluoridialkyylieteraatti.

4. Jonkun patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa a) boraania käytetään suhteessa n. 1 mooli yhdistettä V ja 1,33 - 2,0 moolia boraania.

5. Jonkun patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaihe a) suoritetaan kuumentamalla n. 50 - 115°C:ssa.

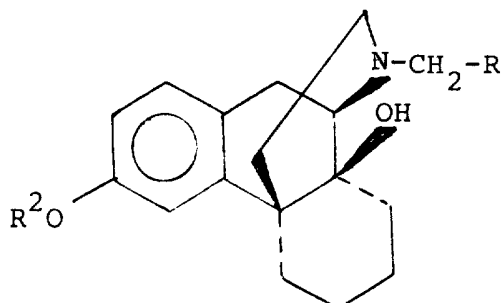
6. Jonkun patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa b) yhdisteen VII boorikompleksia käsitellään fosfori-, ortofosfori-, pyrofosfori- tai polyfosforihapolla.

7. Jonkun patenttivaatimuksen 1 - 5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaiheessa b) yhdisteen VII boorikompleksia käsitellään vedettömällä fosforihapolla ja fosforipentaoksidilla.

8. Jonkun patenttivaatimuksen 1 - 7 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että vaihe b) suoritetaan lämpötilassa 50 - 100°C.

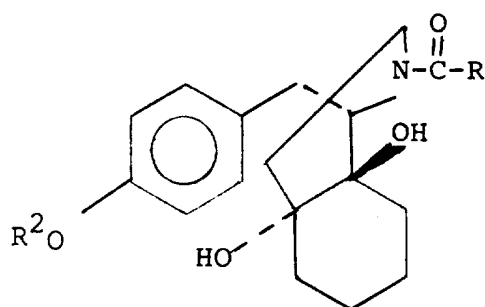
Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av 14-hydroximorfinanderivat med formeln

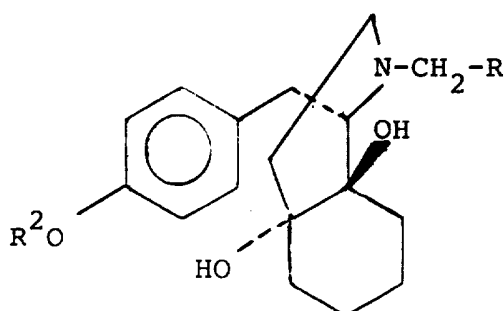


vari R är cyklobutyl eller cyklopropyl och R² är väte eller lägre alkyl, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med formelm V

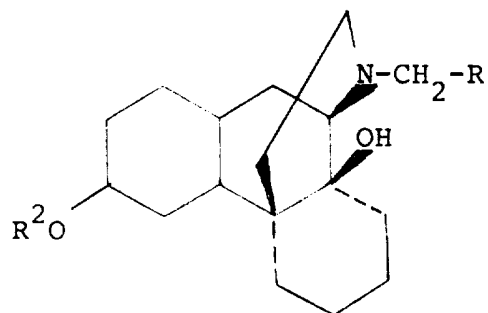


vari R är cyklobutyl eller cyklopropyl och R² är lägre alkyl, reduceras med boran i ett inert organiskt lösningsmedel för framställning av ett borkomplex av föreningen med formeln VII



vari R är cyklobutyl eller cyklopropyl och R^2 är lägre alkyl,

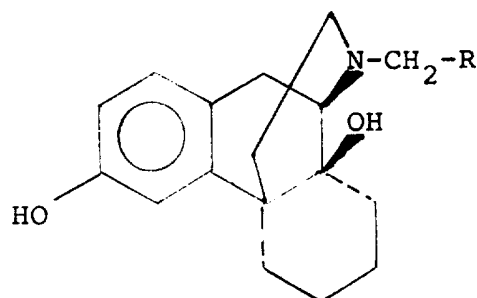
b) borkomplexet av föreningen VII behandlas med syra för framställning av en förening med formeln LV



LV

vari R är cyklobutyl eller cyklopropyl och R^2 är lägre alkyl, och om så önskas

c) spjälkas R^2O -eterfunktionen i föreningen LV genom behandling med $NaSC_2H_5$, bromvätesyra, borttribromid eller pyridinhydroklorid för framställning av en förening med formeln LX



LX

vari R är cyklobutyl eller cyklopropyl.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att i steg a) föreningen med formeln V reduceras med borandimetylsulfid.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att i steg a) föreningen med formeln V reduceras med bor, som har alstrats in situ genom omsättning av natriumborhydrid och bortrifluorid eller natriumborhydrid och bortrifluorid-tetrahydrofurankomplex eller natriumborhydrid och bortrifluorid-alkyleterat.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att i steg a) boranen användes i ett

förhållande av ca 1 mol av förening V per 1,33 - 2,0 mol boran.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 4, k ä n - n e t e c k n a t därav, att steg a) utförs vid en temperatur av ca 50 - 115°C.

6. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 5, k ä n - n e t e c k n a t därav, att man i steg b) behandlar borkomplexet av föreningen VII med fosfor-, ortofosfor-, pyrofosfor- eller polyfosforsyra.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 5, k ä n - n e t e c k n a t därav, att i steg b) borkomplexet av förening VII behandlas med vattenfri fosforsyra och fosforpentoxid.

8. Förfarande enligt något av patentkraven 1 - 7, k ä n - n e t e c k n a t därav, att steg b) utförs vid en temperatur av 50 - 100°C.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 634 429 (C 07 d 43/28), 3 919 237 (C 07 D 469/08).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer: Fieser, L.F., Fieser, M., Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Inc., London 1967, p. 202.