(19) DANMARK

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **149858 B**

(21) Patentansøgning nr.: **1300/78**

(51) Int.Cl.[4]: **C 07 D 489/06**

(22) Indleveringsdag: **22 mar 1978**

(41) Alm. tilgængelig: **24 sep 1978**

(44) Fremlagt: **13 okt 1986**

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: **23 mar 1977 GB 12325/77**

(71) Ansøger: ***RECKITT & COLMAN PRODUCTS LIMITED; London, GB.**

(72) Opfinder: **Ryszard Jurek *Kobylecki; GB, Ian Geoffrey *Guest; GB, John William *Lewis; GB, Gordon William *Kirby; Skotland GB.**

(74) Fuldmægtig: **Patentbureauet Hofman–Bang & Boutard**

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af morfin-derivater**

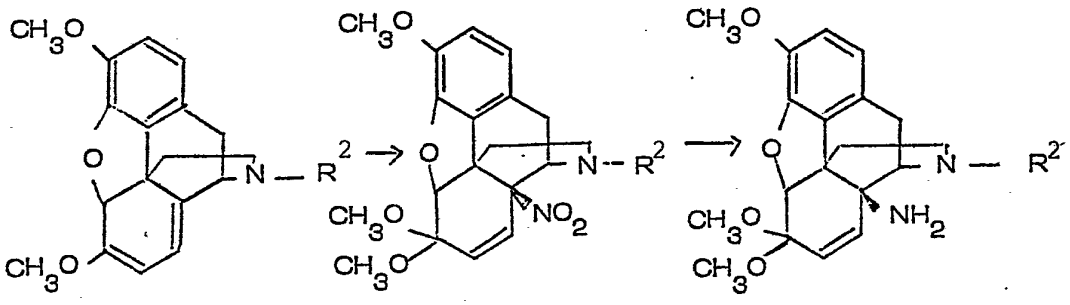
DK 149858 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af morfinderivater med den i kravets indledning anførte formel I.

De omhandlede forbindelser kan fås i fri baseform eller omdannes til farmaceutisk acceptable ikke-toxiske syreadditionssalte ved behandling med en passende syre, f.eks. en uorganisk syre, såsom saltsyre, svovlsyre eller phosphorsyre, eller en organisk syre, såsom eddikesyre, propionsyre, malonsyre, ravsyre, fumarsyre, vinsyre, citronsyre, benzoesyre eller kanelsyre.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede hidtil ukendte 14-amino-morfino-derivater med den almene formel I udmærker sig ved at have to basiske centrer, nemlig piperidino-N-gruppen i morfinskelettet og 14-amino-gruppen. Forbindelserne udviser ved dyreforsøg en aktivitet overfor centralnervesystemet og især en morfin-antagonistaktivitet. Endvidere udviser de i mere eller mindre grad en agonistaktivitet, idet de er delvis agonist/antagonister.

De som udgangspunkt anvendte forbindelser med den almene formel II, hvori R^3 og R^4 betyder hydrogen, $R^{5'}$ og $R^{6'}$ begge betyder methoxy, og hvori den valgfrie binding er til stede. kan fremstilles ved at omsætte en N-substitueret northebain med den almene formel III, med tetranitromethan i methanol efterfulgt af reduktion af den således dannede forbindelse med formlen IV ved hjælp af ammoniumchlorid og zinkpulver i methanol:



III IV V

Forbindelser med formel II, hvori R^3 og/eller R^4 er forskellige fra hydrogen, kan fremstilles ud fra de analoge forbindelser med formel II, hvori R^3 og/eller R^4 er hydrogen ved standard-fremgangsmåder til alkylering med et organisk halogenid med formlen R^8X (hvori R^8 har de samme værdier som R^3, undtagen hydrogen, og hvori X betyder chlor, brom eller iod), eller ved acylering med f.eks. et acylanhydrid $(R^7CO)_2O$ eller et acylchlorid R^7COCl (hvor R^7 har den ovenfor anførte betydning).

Forbindelser med formlen II, hvori R^2 betyder cyclopropylmethyl eller cyclobutylmethyl kan fremstilles ud fra de analoge forbindelser med formel II, hvori R^2 betyder hydrogen, ved behandling med et cyclopropylmethyl- eller cyclobutylmethylhalogenid.

Forbindelser med formel II, hvori R^5 betyder hydrogen, og R^6 betyder hydroxy, kan fremstilles ud fra de analoge forbindelser med formel I eller II, hvori R^5 og R^6 tilsammen betyder oxygen, ved behandling med natriumborhydrid i en lavere alkohol, såsom methanol eller ethanol.

Forbindelser med formel I eller II, hvori den valgfrie binding ikke er tilstede, kan fremstilles ud fra analoge forbindelser med formel I eller II, hvori den valgfrie binding er til stede, ved hydrogenering i nærvær af en katalysator, såsom en platinkatalysator eller fortrinsvis en palladium-katalysator, såsom 10 pct. palladium-på-kulstof, idet man udfører reduktionen i et opløsningsmiddel, såsom ethylacetat, methylenchlorid eller en lavere alkohol, såsom methanol, ethanol eller isopropanol.

Den foreliggende opfindelse illustreres ved følgende eksempler, idet der i eksemplerne 1-58 beskrives fremstillingen af nogle mellemprodukter, såsom codeinoner, medens fremstillingen af slutproduktet, såsom morphinoner, er genstand for eksempler 59-110.

EKSEMPEL 1

14-β-nitro-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal

En opløsning af N-cyclopropylmethylnorthebain (1,48 g) i absolut methanol (150 ml) blev gennemboblet med tørt nitrogen i 15 minutter. Der blev tilsat en opløsning af tørt ammoniak i absolut methanol (3 ml) efterfulgt af tetranitromethan (1,2 ml). Opløsningen blev holdt under omrøring i mørket natten over (15 timer). Methanolen blev fjernet under vakuum, og det derved fremkomne halvfaste materiale blev triturerert med chloroform. Det faste stof blev opsamlet ved filtrering, vasket grundigt med chloroform og bortkastet. Inddampning af filtratet førte til en orangefarvet olie, som blev tilsat toppen af en kort kolonne bestående af grade III aluminiumoxid og elueret med chloroform. De samlede eluater blev inddampet, hvilket førte til 14-β-nitro-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal i form af et lysegult fast stof, som blev omkrystalliseret ud fra ethanol i form af glinsende plader (1,21 g, 67 pct.), smeltepunkt 215 - 216°C.

EKSEMPEL 2

14-β-nitro-N-cyclobutylmethylnorcodeinondimethylketal

Denne forbindelse blev fremstillet ved den i eksempel 1 anførte almene metode og fremstod som lysegule, glinsende plader efter omkrystallisation ud fra ethanol, smeltepunkt 213 - 214°C.

EKSEMPEL 3

14-β-nitro-N-benzyloxycarbonylnorcodeinondimethylketal

Denne forbindelse blev fremstillet ved den i eksempel 1 angivne almene metode, og fremstod som farveløse plader efter omkrystallisation ud fra diisopropylether, smeltepunkt 163 - 164°C.

EKSEMPEL 4

14-β-amino-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal

En varm opløsning af 14-β-nitro-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal (2,5 g) i absolut methanol (250 ml) blev behandlet med zinkstøv (4,0 g) og ammoniumchlorid (4,0 g) og opvarmet til tilbagesvaling under omrøring i 1,5 timer. Methanolet blev fjernet fra den nedkølede reaktionsblanding under vakuum, og inddampningsresten blev tritureret med chloroform, de faste bestanddele blev fjernet ved filtrering og vasket grundigt med chloroform. De organiske ekstrakter blev rystet med vandig 2n natriumhydroxid til bortfjernelse af zinksaltene, og chloroformlaget fraseparereredes, vasket med vand, tørret og inddampet, hvilket førte til en farveløs olie. Olien blev ført igennem en kort kolonne af grade III aluminiumoxid i chloroform til bortfjernelse af polære urenheder, og eluaterne blev inddampet under vakuum. Den olieagtige inddampningsrest krystalliserede efter triturering med en blanding af petroleumether og diethylether, det dannede faste stof blev omkrystalliseret fra petroleumether (kogepunkt 60 - 80°C), hvilket førte til 14-β-amino-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal i form af farveløse krystalklumper (1,47 g, 66%), smeltepunkt 153,5 - 155°C.

EKSEMPEL 5

14-β-amino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon

En opløsning af 14-β-amino-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal (1,0 g) i 2n HCl (20 ml) fik lov til at henstå ved stuetemperatur i 2 timer. pH-værdien blev justeret til 7,0 med natriumhydrogencarbonat, og den derved fremkomne opløsning ekstraheredes med chloroform, de samlede ekstrakter blev vasket med vand, tørret og inddampet, hvilket førte til et farveløst fast stof, som efter omkrystallisation ud fra petroleumether (kogepunkt 60 - 80°C) ved -30° førte til 14-β-amino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon i form af et farveløst krystallinsk pulver (0,55 g, 70%), smeltepunkt 122 - 125°C.

EKSEMPEL 6

14-β-methylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon

(a) En opløsning af 14-β-amino-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal (2,0 g) i 10 pct. vandig acetone (100 ml) blev behandlet med natriumhydrogencarbonat (5 g) og methyliodid (1,07 g) og opvarmet til tilbagesvaling i 45 minutter. Opløsningsmidlerne blev bortfjernet under vakuum, den olieagtige inddampningsrest opløst i 2n HCl (20 ml) og holdt ved stuetemperatur i 2 timer. pH-værdien blev justeret til 7,0 med natriumhydrogencarbonat, og opløsningen blev ekstraheret med chloroform. De samlede ekstrakter blev vasket, tørret og inddampet under vakuum, hvilket førte til en olie. Den ønskede forbindelse blev adskilt fra blandingen af reaktionsprodukter ved kromatografering på silica-gel (chloroform/10% methanol). 14-β-methylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon (0,23 g) blev fremstillet i form af gule

nåle ved omkrystallisation ud fra petroleumether (60-80°C, smeltepunkt 128 - 129°C.

(b) En opløsning af 14-β-amino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon-dimethylketal (4,0 g) i chloroform (60 ml) blev afkølet til 0°C, behandlet med triethylamin (4 ml) og ethylchlorformiat (1,2 g) og holdt under omrøring ved stuetemperatur i 1 time. Opløsningsmidlerne blev fjernet under vakuum, inddampningsresten titreret med diethylether, de ioniske salte fjernet ved filtrering, vasket grundigt med chloroform, og filtraterne blev inddampet. Det således dannede faste stof blev sat til en iskold suspension af lithiumaluminiumhydrid (2 g) i tetrahydrofuran (60 ml), og den derved dannede blanding blev holdt under omrøring ved stuetemperatur i 24 timer. Overskuddet af lithiumaluminiumhydrid blev nedbrudt ved tilsætning af en mættet vandig opløsning af natriumsulfat, aluminiumsaltene blev fjernet ved filtrering og vasket grundigt med chloroform. De samlede ekstrakter blev inddampet, og inddampningsresten opløst i en blanding af chloroform og 2N HCl og holdt ved stuetemperatur i 2 timer. pH-værdien blev justeret til 7,0 med natriumhydrogencarbonat, og blandingen blev ekstraheret med chloroform, de samlede ekstrakter blev vasket med vand, tørret og inddampet. Den således dannede olie blev hældt igennem en kort kolonne af grade III aluminiumoxid til bortfjernelse af polært materiale, og eluaterne blev inddampet. Den således fremkomne olie krystalliserede efter triturering med diethylether, og førte til 14-β-methylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon i form af gule nåle ud fra petroleumether (kogeünkt 60-80°C), smeltepunkt 128-129°C, identisk med det oven for under (a) fremstillede

EKSEMPEL 7

14-β-ethylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon

En opløsning af 14-β-amino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon-dimethylketal (5,0 g) i chloroform (60 ml) blev nedkølet til

0°C, behandlet med triethylamin (5 ml) og acetylchlorid (1,1 g) og holdt under omrøring i 1 time ved stuetemperatur. Chloroformen blev fjernet under vakuum, og det derved dannede halvfaste stof tritureret med diethylether, de ioniske salte blev fjernet ved filtrering og vasket grundigt med diethylether. Filtraterne blev inddampet, og det derved dannede faste stof reduceret ved at blive tilsat i små portioner til en iskold under omrøring værende suspension af lithiumaluminiumhydrid (3 g) i tetrahydrofuran (60 ml) igennem 5 minutter, den således dannede blanding blev derpå holdt under omrøring ved stuetemperatur i 20 timer. Overskuddet af lithiumaluminiumhydrid blev nedbrudt ved tilsætning af en mættet vandig opløsning af natriumsulfat, aluminiumsaltene blev fjernet ved filtrering, vasket grundigt med chloroform, og de samlede ekstrakter blev inddampet. Inddampningsresten blev opløst i en blanding af chloroform og 2n HCl og holdt ved stuetemperatur i 2 timer. pH-værdien blev justeret til 7,0 med natriumhydrogencarbonat, blandingen blev ekstraheret med chloroform, de samlede ekstrakter blev vasket med vand, tørret og inddampet, hvilket førte til en olie. Olien blev ført igennem en kort kolonne af grade III aluminiumoxid i chloroform til bortfjernelse af polære urenheder, og eluaterne blev inddampet, hvilket førte til en olie, som krystalliserede ved triturering med diethylether, hvilket førte til 14-β-ethylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon (2,18 g) i form af farveløse rosetter ud fra petroleumether (kogepunkt 60-80°C), smeltepunkt 166 - 169,5°C.

EKSEMPEL 8

14-β-cyclopropylmethylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon

En opløsning af 14-β-amino-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal (2,5 g) i pyridin (6 ml) blev nedkølet til 0°, behandlet med cyclopropylcarbonylchlorid (0,65 g), og blandingen blev holdt under omrøring i 1 time ved stuetemperatur. Blandingen blev hældt ud i vand, ekstraheret med chloroform, ekstrakterne vasket med

mættet natriumbicarbonatopløsning, vasket grundigt med vand, tørret og inddampet under vakuum, hvilket førte til en olie. Denne olie blev opløst i tetrahydrofuran (10 ml) og blev reduceret ved dråbevis tilsætning gennem 5 minutter til en under omrøring værende suspension af lithiumaluminiumhydrid (1,3 g) i tetrahydrofuran (60 ml), suspensionen blev derpå opvarmet til tilbagesvaling 2 timer. Overskuddet af lithiumaluminiumhydrid i den nedkølede reaktionsblanding blev nedbrudt ved tilsætning af en mættet vandig opløsning af natriumsulfat, aluminiumsaltene blev fjernet ved filtrering og vasket grundigt med chloroform. De samlede filtrater blev fortyndet med vand (100 ml), ekstraheret med chloroform, de samlede ekstrakter blev vasket med vand, tørret og inddampet under vakuum, hvilket førte til en olie. Olien blev opløst i en blanding af 2n HCl og chloroform og holdt i 2 timer ved stuetemperatur. pH-værdien blev justeret til 7,0 med natriumhydrogencarbonat, blandingen blev ekstraheret med chloroform, de samlede ekstrakter blev vasket med vand, tørret og inddampet. Den derved fremkomne olie blev ført igennem en kort kolonne af grade III aluminiumoxid i chloroform, og eluaterne blev inddampet. Den således dannede olie krystalliserede ved triturering med diethylether, og blev omkrystalliseret fra en blanding af ether/petroleumether (kogepunkt 60-80°C), hvilket førte til 14-β-cyclopropylmethylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon (1,19 g, 47%) i form af farveløse plader, smeltepunkt 105 - 106°C.

EKSEMPEL 9

14-β-formylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon

En opløsning af 14-β-amino-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal (2,0 g) i 90 %'ig myresyre (15 ml) blev opvarmet til 50-55°C i 5 timer. Den nedkølede opløsning blev neutraliseret med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, ekstraheret i methylen-

chlorid, de samlede ekstrakter blev vasket med vand, tørret og inddampet. Det fremkomne faste stof blev omkrystalliseret ud fra en blanding af diethylether/dichlormethan/petroleumether (kogepunkt 60-80°C), hvilket førte til 14-β-formylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon (1,15 g, 60%) i form af lange farveløse nåle, smeltepunkt 227 - 230°C.

EKSEMPEL 10

14-β-acetylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon

En opløsning af 14-β-amino-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal (1,0 g) i pyridin (6 ml) blev afkølet til 0°C, behandlet med eddikesyreanhydrid (3 ml) og holdt under omrøring ved stuetemperatur i 3 timer. Pyridinen blev fjernet under vakuum, og den olieagtige inddampningsrest opløst i 2n HCl, og opløsningen henstod i 2 timer ved stuetemperatur. pH-værdien blev justeret til 7,0 med natriumhydrogencarbonat, blandingen blev ekstraheret med methylenchlorid, de samlede ekstrakter blev vasket med vand, tørret og inddampet under vakuum. Den således dannede olie blev ført igennem en kort kolonne af grade III aluminiumoxid til bortfjernelse af polære urenheder, og eluaterne inddampet. Trituration med ether af den derved dannede olie førte til krystallisation, og man fremstillede 14-β-acetylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon (0,63 g, 64%) ved omkrystallisation ud fra diethylether/petroleumether (kogepunkt 40-60°C) i form af lange farveløse nåle, smeltepunkt 189 - 189,5°C.

EKSEMPEL 11

14-β-propionylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon

En opløsning af 14-β-amino-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal (2,5 g) i chloroform (60 ml) blev nedkølet til 0°C, behandlet med triethylamin (2,5 ml), propionylchlorid (1,0 g) og holdt under omrøring i 1 time. Opløsningen blev behandlet med 2n HCl (50 ml) og holdt under omrøring i 2 timer. Blandingen blev neutraliseret med natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med chloroform. De samlede ekstrakter blev vasket med vand, tørret og inddampet, hvilket førte til en olie, som krystalliserede ved triturering i diethylether. Det faste stof blev omkrystalliseret ud fra en blanding af acetone/di-iso-propylether, hvilket førte til 14-β-propionylamino-N-cyclopropylmethylnorcordeinon (2,48 g) i form af farveløse, glinsende plader, smeltepunkt 221 - 224°C.

EKSEMPEL 12

14-β-cinnamoylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal

En opløsning af 14-β-amino-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal (2,0 g) i pyridin (10 ml) blev nedkølet til 0°C, behandlet med cinnamoylchlorid (0,90 g) og holdt under omrøring ved stuetemperatur natten over. Pyridinen blev fjernet under vakuum, inddampningsresten opløst i chloroform, vasket med natriumhydrogencarbonatopløsning, vand, tørret og inddampet under vakuum. Inddampningsresten i form af olie blev hældt gennem en kort grade I aluminiumoxidsøjle i chloroform, eluaterne blev inddampet, hvilket førte til en olie, som krystalliserede ved triturering med en ether/dioxan-blanding. Det således dannede faste stof blev opsamlet ved filtrering, og blev omkrystalliseret fra dioxan, hvilket førte til 14-β-cinnamoylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal (1,32 g, 55%) i form af farveløse nåle, smeltepunkt 126 - 128°C.

EKSEMPEL 13

14-β-cinnamoylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon

(a) En opløsning af 14-β-amino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon-dimethylketal (4,0 g) i 2n HCl (10 ml) blev holdt ved stuetemperatur i 2 timer. Denne opløsning neutraliseredes med et stort overskud af natriumhydrogencarbonat, nedkølet til 0°C, behandlet med vand (50 ml), chloroform (100 ml), frisk fremstillet cinnamoylchlorid (ud fra kanelsyre [2,04 g]) og omrørt kraftigt ved stuetemperatur gennem 30 minutter. Chloroformlaget blev fraspareret, det vandige lag ekstraheret med chloroform, de samlede ekstrakter blev vasket med vand, tørret og inddampet. Den derved fremkomne olie blev hældt gennem en kort kolonne af grade I aluminiumoxid i chloroform, og eluaterne blev inddampet. Den således fremkomne olie krystalliserede efter triturering med diethylether/ethanol, det faste stof blev opsamlet ved filtrering og omkrystalliseret ud fra diethylether, hvilket førte til 14-β-cinnamoylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon (2,79 g) i form af farveløse nåleformede krystaller med smeltepunkt 127°C

En ny syntese under anvendelse af samme fremgangsmåde førte til et produkt med forskellig krystalform, smeltepunkt 180-181°C, men identisk ved TLC, IR, NMR samt ved elementæranalyse.

(b) Forbindelsen, nævnt i overskriften, kan ligeledes fremstilles ved langvarig syrehydrolyse af 14-β-cinnamaoylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal.

EKSEMPEL 14

14-β-dimethylamino-N-benzyloxycarbonylnorcodeinondimethylketal

14-β-nitro-N-benzyloxycarbonylnorcodeinondimethylketal blev reduceret til 14-β-amino-N-benzyloxycarbonylnorcodeinondimethylketal. En opløsning af 14-β-amino-N-benzyloxycarbonylnorcodeinondimethylketal (2,27 g) i acetone (80 ml) blev behandlet med vandfrit kaliumcarbonat (5,0 g), vand (10 ml), methyliodid (50 ml), og blandingen blev opvarmet til tilbagesvaling i 20 timer. (Efter 15 minutter iagttog man en ændring i farven [fra dyb gul til grågul], og tyndtlagskromatografi afslørede omdannelsen til monomethyl-derivatet). Acetonen blev fjernet under vakuum, inddampningsresten opløst i vand, ekstraheret med chloroform, de samlede ekstrakter blev vasket med vand, tørret og inddampet, hvilket førte til stoffet i form af et krystallinsk fast stof (2,2 g).

EKSEMPEL 15

14-β-dimethylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon

En opløsning af 14-β-dimethylamino-N-benzyloxycarbonylnorcodeinondimethylketal (2,35 g) i diethylether blev behandlet ved 0°C med HBr/eddikesyre (20 ml) og omrørt ved stuetemperatur i 1,5 timer. Blandingen blev opløst i isvand, ekstraheret med petroleumether (kogepunkt 40-60°C) (3x) til bortfjernelse af benzylbromid, pH-værdien blev justeret til 7,0 med natriumhydrogencarbonat, og opløsningen blev derpå ekstraheret med chloroform. De samlede chloroformekstrakter blev tørret og inddampet under vakuum, hvilket førte til et farveløst skum (1,50 g). Dette skum blev opløst i acetone (50 ml), behandlet med vand (5 ml), kaliumcarbonat (5 g), kaliumiodid (5 g), cyclopropylmethylbromid (0,75 g) og derpå opvarmet under tilbagesvaling i 1,5 timer. Acetonen blev fjernet under vakuum, inddampningsresten opløst i vand, ekstraheret med chloroform, de samlede ekstrakter blev vasket, tørret og inddampet. Den derved fremkomne olie blev hældt igennem en kort kolonne af grade III aluminiumoxid i ethylacetat,

og eluaterne blev inddampet. Den derved fremkomne olie krystalliserede ved henstand og blev omkrystalliseret ud fra cyclohexan, hvilket førte til 14-β-dimethylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon (1,01 g) i form af svagt gule plader, smeltepunkt 185 - 186,5°C.

EKSEMPEL 16

14-β-amino-7,8-dihydro-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal

En opløsning af 14-β-amino-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal (2,0 g) i methanol (100 ml) blev hydrogeneret ved atmosfæretryk over Pd/C 10% (400 mg), indtil optagelsen af hydrogen ophørte. Katalysatoren blev fjernet ved filtrering, filtratet inddampet til tørhed, den således dannede olie krystalliseret ud fra petroleumether (kogepunkt 40 - 60°C) ved -60°C. Det faste stof blev omkrystalliseret ud fra petroleumether (kogepunkt 40 - 60°C) ved -60°C, hvilket førte til 14-β-amino-7,8-dihydro-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal (1,59 g, 76%) i form af et farveløst, mikrokrystallinsk fast stof, smeltepunkt 108 - 112°C.

EKSEMPEL 17

14-β-formylamino-7,8-dihydro-N-cyclopropylmethylnorcordeinon

(a) En opløsning af 14-β-amino-7,8-dihydro-N-cyclopropylmethylnorcodeinondimethylketal (1,50 g) i 90% myresyre (15 ml) blev opvarmet til 80°C i 15 timer. Den nedkølede reaktionsblanding blev neutraliseret med mættet natriumhydrogencarbonatopløsning, ekstraheret med chloroform, de samlede ekstrakter blev vasket med vand, tørret og inddampet. Den således dannede olie krystalliserede efter triturering med diethylether, og den blev omkrystalliseret ud fra en blanding af acetone/diisopropylether, hvilket førte til 14-β-formylamino-7,8-dihydro-N-cyclopropylmethylnorcodeinon (1,10 g, 79%) i form af farveløse nåle, smeltepunkt 210 - 213°C.

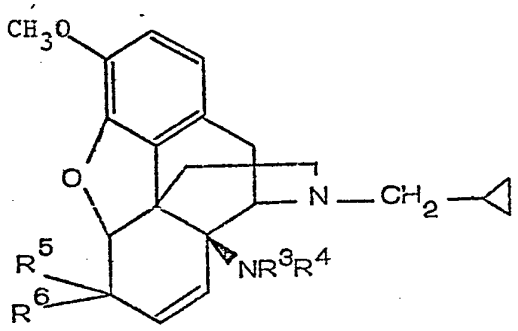
(b) Katalytisk reduktion af en ethylacetatopløsning af 14-β-formylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon under anvendelse af Pd/C 10% ved atmosfæretryk førte ligeledes til 14-β-formylamino-7,8-dihydro-N-cyclopropylmethylnorcodeinon, som var identisk med det ovenfor under (a) fremstillede.

EKSEMPEL 18

14-β-amino-N-cyclobutylmethylnorcodeinon

Denne forbindelse blev fremstillet ved den i eksempel 5 anførte almene metode og fremstod som farveløse nåle ved omkrystallisation ud fra petroleumether (kogepunkt 60-80°C), smeltepunkt 173-176°C.

Den efterfølgende tabel beskriver fremstillingen af forbindelser med formlen:



ved fremgangsmåden i de ovennævnte eksempler, idet den sidste kolonne i tabellen viser det til omkrystallisationen anvendte opløsningsmiddel.

Eks.	R^3	R^4	R^5	R^6	Metode	°C	Opløsnings-middel
19	$n\text{-}C_3H_7$	H	=	O	7	115-118.5	P
20	$n\text{-}C_4H_9$	H	=	O	7	110-113.5	P
21	$n\text{-}C_5H_{11}$	H	=	O	7	89.5-90	P
22	$n\text{-}C_6H_{13}$	H	=	O	7	43-45	P ≠
23	$n\text{-}C_7H_{15}$	H	=	O	7	195-196*	A/M/E
24	COC_3H_7	H	=	O	11	203-205.5	DIPE/A/H
25	COC_4H_9	H	=	O	11	176.5-178.5	DIPE/A
26	COC_5H_{11}	H	=	O	11	119.5-120	E/P
27	COC_6H_{13}	H	=	O	11	63-66	E/P

Eks.	R^3	R^4	R^5	R^6	Metode	°C	Opløsningsmiddel
28	$n\text{-}C_8H_{17}$	H	=	O	7	166-169*	M/E
29	$CH_2CH_2\text{-}c\text{-}C_3H_5$	H	=	O	7	124-127	P
30	$CH_2\text{-}c\text{-}C_8H_{15}$	H	=	O	7	126-128.5	P
31	$CH_2\text{-}c\text{-}C_7H_{13}$	H	=	O	7	106-109	E/P
32	$CH_2CH{=}CH_2$	H	=	O	6a	130-132	CH

Eks.	R^3	R^4	R^5	R^6	Metode	°C	Opløsningsmiddel
33	$(CH_2)_3CH=CHCH_3$	H	=	O	7	143-145*	M/E
34	CH_2Ph	H	=	O	6a	123-125	P
35	$(CH_2)_2Ph$	H	=	O	6a	115-120	E/P
36	$(CH_2)_4Ph$	H	=	O	7	91-93	P
37	$(CH_2)_3-C_6H_4(4-OMe)$	H	=	O	7	84.5-86	P
38	$(CH_2)_3-C_6H_4(4-Cl)$	H	=	O	7	96-97.5	P
39	$(CH_2)_3-C_6H_4(4-Me)$	H	=	O	7	120-121	P
40	$CH_2CH=CH$ Ph	H	=	O	6a	114-116.6	E/P
41	$CO-C_7H_{15}$	H	=	O	11	56-59	E/P
42	$CO-c-C_3H_5$	H	=	O	11	232-235	Et
43	$COCH_2-c-C_3H_5$	H	=	O	11	198.5-200.5	Et
44	$CO-c-C_7H_{13}$	H	=	O	11	106-109	E/P
45	$COCH=CH_2$	H	=	O	11	196-198	E/P

Eks.	R^3	R^4	R^5	R^6	Metode	°C	Opløsningsmid del
46	$COCH=CHCH_3$	H	=	O	11	180-183	E/P
47	$COCH=C(CH_3)_2$	H	=	O	11	148-150	E/P
48	$CO(CH_2)_2CH=CH_2$	H	=	O	11	157-158	E/P
49	$CO(CH_2)_2CH=CHCH_3$	H	=	O	11	93-95	Et/W
50	$COCH=CHCH_2CH_3$	H	=	O	11	124-128	E/P
51	CO Ph	H	=	O	11	265-267	Et
52	$COCH_2Ph$	H	=	O	11	186-187	E/P
53	$CO(CH_2)_3Ph$	H	=	O	11	110.5-115	Et/W
54	$CO(CH_2)_2-C_6H_4(4-Me)$	H	=	O	11	87-88.5	DIPE/P
55	$COCH=CH-C_6H_4(4-OMe)$	H	=	O	11	235-242	DIPE
56	$COCH=CH-C_6H_4(4-Cl)$	H	=	O	11	201-206	DIPE
57	$COCH=CHC_6H_4(4-Me)$	H	=	O	11	175.5-177	DIPE
58	$COCH=CH-C_6H_3(3,4-Cl)$	H	=	O	11	221-223.5	E/P

EKSEMPEL 59

14-β-acetylamino-7,8-dihydro-N-cyclopropylmethylnormorphinon

Denne forbindelse blev fremstillet ud fra 14-β-acetylamino-N-cyclopropylmethylnormorphinon, fremstillet ifølge eksempel 71 nedenfor, ved katalytisk hydrogenering med Pd/C 10% i methanolisk opløsning. Forbindelsen 14-β-acetylamino-7,8-dihydro-N-cyclopropylmethylnormorphinon fremstod som lange, farveløse nåle efter omkrystallisation fra en blanding af dichlormethan/petroleumether (kogepunkt 40-60°C), smeltepunkt 219 - 220°C.

EKSEMPEL 60

14-β-acetylamino-N-cyclopropylmethylnormorphin

En opløsning af 14-β-acetylamino-N-cyclopropylmethylnormorphinon (1,1 g) i methanol (200 ml) blev behandlet med natriumborhydrid (0,30 g) og holdt under omrøring ved stuetemperatur i 1 time. Opløsningen blev gjort sur med iseddikesyre, neutraliseret med natriumhydrogencarbonat og inddampet til tørhed under vakuum. Den faste inddampningsrest blev tritureret med dichlormethan, og ioniske salte fjernet ved filtrering, inddampning af filtratet og triturering af petroleumether førte til et farveløst fast stof. Dette stof førte til 14-β-acetylamino-N-cyclopropylmethylnormorphin (0,57 g) ved omkrystallisation ud fra dichlormethan/petroleumether (kogepunkt 40-60°C), idet stoffet smeltede langsomt gennem området 193 - 200°C.

EKSEMPEL 61

14-β-amino-N-cyclopropylmethylnormorphinon

(a) En opløsning af 14-β-amino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon-dimethylketal (2,0 g) i dichlormethan (60 ml) blev nedkølet til -60°C, behandlet med bortribromid (3,0 ml), og blandingen holdtes under omrøring ved -20 - -30°C igennem en time. Reaktionsblandingen blev fortyndet med methanol (10 ml), gjort basisk ved dråbevis tilsætning af 2n natriumhydroxidopløsning til pH 13, fik lov til at henstå i 5 minutter og blev derpå neutraliseret ved gennembobling af gasformig CO_2. Reaktionsblandingen blev ekstraheret med chloroform/methanol (4:1), ekstrakterne blev tørret og inddampet, hvilket førte til en brun olieagtig masse. Denne blev sat til en kort søjle af grade III aluminiumoxid i chloroform, og elueret med chloroform/10% methanol. De lysegule eluater blev inddampet, hvilket førte til et gult fast stof, som blev omkrystalliseret fra en blanding af diethylether/petroleumether (kogepunkt 40-60°C), hvilket førte til 14-β-amino-N-cyclopropylmethylnormorphinon (0,56 g, 33%) i form af lysegule nåle, smeltepunkt 138 - 141°C.

EKSEMPEL 62

14-β-methylamino-N-cyclopropylmethylnormorphinon

En opløsning af 14-β-methylamino-N-cyclopropylmethylnorcodeinon (1,0 g) i dichlormethan (60 ml) blev nedkølet til -60°C, behandlet med bortribromid (1,5 ml) og holdt under omrøring ved -20° - -30°C gennem 1 time. Blandingen blev fortyndet med methanol (5 ml), hældt ud i fortyndet natriumhydroxidopløsning, blandingen henstod i 5 minutter og blev derpå neutraliseret ved gennembobling af gasformig CO_2, og den således fremkomne blanding blev ekstraheret med chloroform/methanol (4:1). De samlede ekstrakter blev tørret, inddampet under vakuum, og den således fremkomne olie blev hældt på en kort kolonne af grade III aluminiumoxid, elueret med chloroform til bortfjernelse af ikke-polære urenheder, og derpå med chloroform/10% methanol, og eluaterne blev inddampet, hvilket førte til et fast stof, som blev omkrystalliseret fra en blanding af diethylether/petroleumether (kogepunkt 40 - 60°C), hvilket førte til 14-β-methylamino-N-cyclopropylmethylnormorphi-

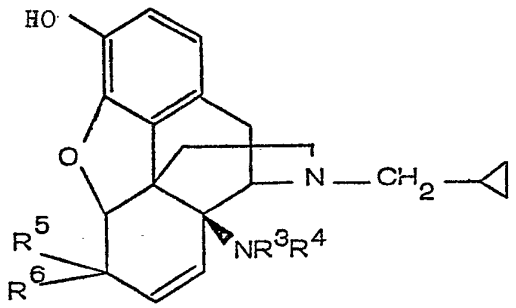
non (0,44 g, 46%) i form af et lysegult, krystallinsk fast stof, smeltepunkt over 155°C, under dekomponering.

EKSEMPEL 63

14-β-amino-N-cyclobutylmethylnormorphinon

Denne forbindelse blev fremstillet ved den i eksempel 61 angivne almene metode og fremstod som fine farveløse nåle efter omkrystallisation fra en blanding af diethylether/petroleumether (kogepunkt 40 - 60°C), smeltepunkt 135 - 138°C (førende til en glasagtig smelte).

Den efterfølgende tabel beskriver fremstillingen af slutprodukter med formlen:



ved fremgangsmåderne i de ovennævnte eksempler, idet den sidste kolonne i tabellen viser det til omkrystallisationen anvendte opbygningsmiddel.

Eks.	R^3	R^4	R^5	R^6	Metode	°C	Opløsningsmiddel
64	$n-C_4H_9$	H	=	O	62	110-113.5	E/P
65	$n-C_5H_{11}$	H	=	O	62	216-218	CH
66	$n-C_6H_{13}$	H	=	O	62	219-224	E/P
67	$n-C_7H_{15}$	H	=	O	62	168-170	C/P
68	$CH_2-c-C_3H_5$	H	=	O	62	174-176	CH

Eks.	R^3	R^4	R^5	R^6	Metode	°C	Opløsningsmiddel
69	CHO	H	=	O	62	219-221	A/P
70	$COCH_3$	H	=	O	62	156-157	E/P
71	COC_2H_5	H	=	O	62	208-213	E/P
72	COC_3H_7	H	=	O	62	116-118	E/P
73	COC_4H_9	H	=	O	62	114-115	E/P
74	COC_5H_{11}	H	=	O	62	94-96	E/P
75	COC_6H_{13}	H	=	O	62	126-128	E/P
76	COCH=CH Ph	H	=	O	62	223-224	E/A/P
77	$COCH_3$	H	H	OH Δ	60	212-214	DCM/P
78	$n\text{-}C_8H_{17}$	H	=	O	62	147-148	CH

Eks.	R^3	R^4	R^5	R^6	Metode	°C	Opløsningsmiddel
79	CH_2CH_2-c-C_3H_5	H	=	O	62	107.5-109	CH
80	CH_2-c-C_7H_{13}	H	=	O	62	169-173	E/P
81	CH_2-c-C_8H_{15}	H	=	O	62	122-125	CH
82	$CH_2CH{=}CH_2$	H	=	O	62	185-186	CH
83	$(CH_2)_3CH{=}CHCH_3$	H	=	O	62	174-177*	M/E
84	CH_2Ph	H	=	O	62	196-197	CH
85	$(CH_2)_2Ph$	H	=	O	62	212-214	E/P
86	$(CH_2)_4Ph$	H	=	O	62	154-156	CH
87	$(CH_2)_3$-C_6H_4(4-OH)	H	=	O	62	83-85	E/P
88	$(CH_2)_3$-C_6H_4(4-Cl)	H	=	O	62	190-194	CH
89	$(CH_2)_3$-C_6H_4(4-Me)	H	=	O	62	97-101	CH
90	$CH_2CH{=}CH$ Ph	H	=	O	62	120-122	E/P
91	CHO	H	=	O	62	244-245	E/P
92	CO-C_7H_{15}	H	=	O	62	136-138	E/P

Eks.	R^3	R^4	R^5	R^6	Metode	°C	Opløsningsmiddel
93	$CO\text{-}c\text{-}C_3H_5$	H	=	O	62	245-246	Et/W
94	$COCH_2\text{-}c\text{-}C_3H_5$	H	=	O	62	215-217	E/P
95	$CO\text{-}c\text{-}C_7H_{13}$	H	=	O	62	122-124	E/P
96	$COCH{=}CH_2$	H	=	O	62	122-126	E/P
97	$COCH{=}CHCH_3$	H	=	O	62	115-120	E/P
98	$COCH{=}C(CH_3)_2$	H	=	O	62	152-155.5	E/P
99	$CO(CH_2)_2CH{=}CH_2$	H	=	O	62	131-133	E/P
100	$CO(CH_2)_2CH{=}CHCH_3$	H	=	O	62	170-174	E/P
101	$COCH{=}CHCH_2CH_3$	H	=	O	62	122-124	E/P
102	COPh	H	=	O	62	180-183	E/P
103	$COCH_2Ph$	H	=	O	62	220-222.5	E/P
104	$CO(CH_2)_3Ph$	H	=	O	62	163-167	CH
105	$CO(CH_2)_2\text{-}C_6H_4(4\text{-}Me)$	H	=	O	62	208-209	Et/W
106	$COCH{=}CH\text{-}C_6H_4(4\text{-}OH)$	H	=	O	62	163-165	E/P

149858

Eks.	R^3	R^4	R^5	R^6	Metode	°C	Opløsningsmiddel
107	$COCH=CH-C_6H_4(4-Cl)$	H	=	O	62	279-281.5	Et
108	$COCH=CHC_6H_4(4-Me)$	H	=	O	62	263.5-266	Et
109	$COCH=CH-C_6H_3(3,4-Cl)$	H	=	O	62	198-201*	M/E
110	CH_3	CH_3	=	O	62	116-117d	CH

FODNOTER TIL TABELLEN

▲ = 7,8-dihydro

* = hydrochlorid

≠ = lavtemperaturkrystallisation

(d) = dekomponering

OPLØSNINGSMIDLER TIL OMKRYSTALLISATION

A = acetone

C = chloroform

D = dioxan

E = diethylether

H = hexan

M = methanol

P = petroleumether (60-80°)

DCM = dichlormethan

DIPE = di-iso-propylether

CH = cyclohexan

Et = ethanol

W = vand

De ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser udviser pharmakologiske virkninger, som modvirkes af opiat-receptorer. De udviser aktivitet, når de afprøves i nærvær af og/eller fravær af en standardagonist (etorphin) i det af Henderson G., Hughes J., Kosterlitz, H., (Brit. J. Pharmacol. 46, 764. [1]72]).beskrevne musevasdeferens-præparat, når dette stimuleres transmuralt.

Ved Hendersons et al. ovenfor omtalte afprøvningsmetode dræbes albino-hanmus (OLA MFI stamme) ved et slag på hovedet, og deres vasadeferentia bortfjernes og anbringes i et isoleret organ/bad på 2 1/2 ml rumfang. En sammentrækningsrespons fremkaldes ved lavfrekvente (0,1 Hz) stimuleringer med rectilineære pulseringer på 0,1 msec. Responsen undertrykkes af et stort antal forskellige pharmakologisk aktive midler (lokal anæstetica, glatmusculaturdepressiva, midler, der blokerer adrenergeniske neuroner, stimuleringsmidler for presynaptiske α-receptorer, β-stimulanter samt narkotiserende agonister), men det er muligt at differentiere mellem den undertrykning af sammentrækningen, der fremkaldes af narkotiserende agonister, og den undertrykning, der fremkaldes af andre mekanismer, ved at gentage afprøvningen i nærvær af det narkotiske antagonnaloxon (denne prøve har vist sig at være en særdeles specifik fremgangsmåde til konstatering af narkotiserende agonist-samt antagonist-virkning. [Huges J., Kosterlitz H., Leslie F.M., Brit. J. Pharmacol. 51, 139-140]).

Den narkotiske antagonist-virkning af forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen blev bestemt ved disse forbindelsers evne til at modvirke den opiat-receptor - modvirket virkning, som fremkaldtes af stoffet etorphin i dette væv.

Forbindelserne er blevet afprøvet for agonistvirkning hos rotter under anvendelse af pres udøvet på halen som den nociceptime stimulus, således som det er beskrevet af Green, H.F., and Young, P.A., Br. J. Parmac. Chemother., 6, 572 (1951), samt for morphinantagonistvirkning hos rotter under anvendelse af en halebevægelsesprøve, der er modificeret ud fra den for mus anførte metode hos Ben Bassat et al., (Arch Int. Pharmacoldyn. 122, 434 (1959]). Den ved denne prøve anvendte nociceptive stimulus er et varmt vandbad (55°C).

Sådanne forbindelser, som udviser virkning i den ovenfor beskrevne antinociceptive afprøvning, er agonister eller delvis agonister blandt opiat,receptor-gruppen, og de kan have klinisk anvendelse, bl.a. som analgetiske eller anti-diarrhoe-midler. Ved den ovenfor anførte in vivo agonistafprøvning havde forbindelsen fremstillet ifølge eksempel 74, når den blev indgivet subcutant, en ED_{50} på 0,0036 mg/kg, og den ifølge eksempel 75 fremstillede forbindelse, når den blev indgivet subcutant, havde et ED_{50} på 0,0049 mg/kg. (ved denne afprøvning havde morphin[subcutan]en ED_{50} på 0,66 mg/kg.

Sådanne forbindelser, som udviser virkning i den ovenfor nævnte morphin-antagonist-afprøvning, er antagonister eller partielle antagonister blandt opiat-receptorernes gruppe, og de kan finde klinisk anvendelse, blandt andet som analgetica, som antagonister til anvendelse i tilfælde af opita-beruselse, som antagonister til bekæmpelse af opiat-virkninger og som vedligeholdelsesmidler ved anvendelse af opiat tilvænning. Et antal ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser blev prøvet ved de ovenfor beskrevne antagonistprøver in vitro og in vivo i sammenligning med Naloxone. Resultaterne fremgår af efterfølgende tabel, hvori kolonnen med overskriften "MVD antagonisme" er fremkommet ved musevasdeferensprøven på mus, idet værdien for Naloxone er sat til 1, d.v.s. Nal = 1. Tallene i kolonnen med overskriften RTF er målt ved halebevægelsesprøven på rotter ved subcutan indgift og udtrykker antagonistvirkningen AD_{50}.

TABEL

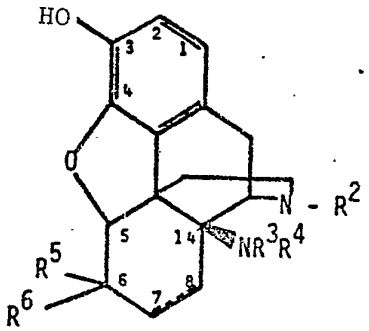
	MVD antagonisme (Nal = 1)	RTF mg AD_{50} kg s.c)
14β-cyclopropylmethylamino-N-Cpm-normorphinon	0,7	0,0027
14β-3(4-methylphenyl)propylamino-N-Cpm-normorphinon	1,0	0,032
14β-3(4-methylphenyl)propionylamino-N-Cpm-normorphinon	2,8	0,032
14β-pentylamino-N-Cpm-normorphinon	0,5	0,033
14β-octylamino-N-Cpm-normorphinon	1,3	0,08
14β-amino-N-Cpm-normorphinon	3	0,142
14β-acetylamino-N-Cpm-normorphinon	1	0,27
14β-formylamino-N-Cpm-normorphinon	20	0,132
14β-formylamino-N-Cpm-dihydronormorphinon	3	0,16
Naloxone	1	0,0056

Cpm = cyclopropylmethyl-Naloxone

De terapeutiske præparater kan være i en sædvanlig form, der er egnet til peroral, rectal eller parenteral indgift. Sådanne perorale præparater kan være i form af kapsler, tabletter, granulater eller flydende præparater, såsom elixirer, sirupper eller suspensioner.

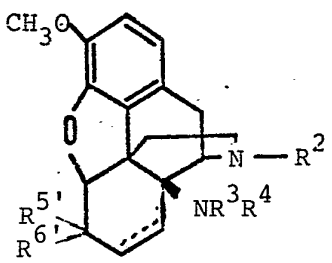
P a t e n t k r a v:

Analogifremgangsmåde til fremstilling af morfinderivater med den almene formel:



(I)

hvori R^2 er cyclopropylmethyl eller cyclobutylmethyl, R^3 er hydrogen, alkyl med 1-12 carbonatomer, alkenyl med 3-6 carbonatomer, cycloalkylalkyl med 3-8 carbonatomer i cycloalkyldelen og 1 eller 2 carbonatomer i alkyldelen, Ar-alkyl med 1-5 carbonatomer i alkyldelen eller Ar-alkenyl med 3-5 carbonatomer i alkenyldelen, idet dog R^3 ikke indeholder kæden - CH = CH - knyttet til nitrogenatomet i 14-stillingen, eller gruppen COR^7, hvori R^7 er hydrogen, alkyl med 1-11 carbonatomer, alkenyl med 2-5 carbonatomer, Ar, Ar-alkyl med 1-5 carbonatomer i alkyldelen, Ar-alkenyl med 2-5 carbonatomer i alkenyldelen, cycloalkyl med 3-8 carbonatomer eller cyclopropylalkyl med 1-3 carbonatomer i alkyldelen; Ar er phenyl eller phenyl substitueret med chlor, alkyl med 1-3 carbonatomer eller hydroxy; R^4 er hydrogen eller alkyl med 1-3 carbonatomer, R^5 er hydrogen og R^6 er hydroxy, eller R^5 og R^6 tilsammen er oxygen, og den punkterede linie repræsenterer en fakultativ binding, eller farmaceutisk acceptabelt salt deraf, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med den almene formel



II

hvori R^2, R^3, R^4 og den punkterede linie har den ovennævnte betydning, $R^{5'}$ og $R^{6'}$ har samme betydning som R^5 og R^6, eller $R^{5'}$ og $R^{6'}$ begge er methoxy, behandles med bortribromid ved en temperatur i området fra -30°C til -10°C, hvorefter produktet eventuelt viderebehandles ved en eller flere af følgende reaktioner.

a) omsætning af en dannet forbindelse med formel I, der indeholder en dobbeltbinding i 7,8-stillingen, med hydrogen i nærværelse af en katalysator, eller

b) omsætning af en dannet forbindelse med formel I, hvori R^5 og R^6 tilsammen er oxygen, med natriumborhydrid, hvorpå reaktionsproduktet om ønsket overføres i et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

Fremdragne publikationer:
DK patent nr. 115631.