

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

# 92086

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

MKP C07d 43/32

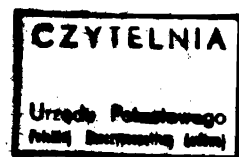
Zgłoszono: 26.10.74 (P. 175144)

Pierwszeństwo: 27.10.73  
Republika Federalna Niemiec

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D 221/26  
C07D 221/28

Zgłoszenie ogłoszono: 01.09.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977



Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem  
(Republika Federalna Niemiec)

## Sposób wytwarzania nowych N-/metoksymetylofurylometylo/-6,7-benzomorfanów i -morfinań

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych N-/metoksymetylofurylometylo/-6,7-benzomorfanów i -morfinań o ogólnym wzorze 1, w którym  $R^1$  i  $R^2$  stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają atom wodoru lub rodniki alkilowe o 1–3 atomach węgla, a  $R^3$  oznacza atom wodoru lub grupę metylową (w benzomorfanie), albo  $R^1$  i  $R^2$  razem tworzą łańcuch 1,4-butyleny a  $R^3$  oznacza atom wodoru (w morfianie),  $R^4$  oznacza rodnik metoksymetylofurylowy o cząstkowym wzorze 4 lub 5, a  $R^5$  oznacza atom wodoru, grupę metylową lub acetylową, oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Korzystnymi są związki o wzorze 1, w którym  $R^5$  oznacza atom wodoru a rodniki  $R^1$ – $R^4$  mają wyżej podane znaczenie. W benzomorfanach grupy  $R^1$  i  $R^2$ , jeżeli oznaczają one grupy alkilowe, zajmują położenia –cis; a zatem są to  $\alpha$ -benzomorfan.

Związki o wzorze 1 występują w postaciach stereoizomerycznych. Sposób według wynalazku dotyczy wytwarzania zarówno racematów jak i optycznie czynnych enancjomerów, korzystnie (–) odmian związku o wzorze 1.

Sposób wytwarzania nowych związków o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, polega według wynalazku na tym, że norbenzomorfan lub normorfinań o ogólnym wzorze 2, w którym  $R^1$ – $R^3$  i  $R^5$  mają wyżej podane znaczenie, alkiluje się związkiem o wzorze 3, w którym  $R^4$  ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę dającą się odszczepić nukleofilowo, zwłaszcza chlor, brom lub jod, grupę arylosulfonyloksylową, aralkilosulfonyloksylową, alkilosulfonyloksylową lub grupę trójalkiloamoniową.

Stosuje się teoretycznie obliczoną ilość lub nadmiar środka alkilującego o wzorze 3 a reakcję prowadzi się skutecznie w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak trójetyloamina, dwucykloheksyloamina, węglan sodowy lub potasowy, tlenek wapnia lub korzystnie wodorowęglan sodowy. Korzystne jest prowadzenie reakcji w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak chloroform, chlorek metylenu, benzen, aceton, dioksan, czterowodorofuran lub dwumetyloformamid. Korzystnie stosuje się jako rozpuszczalnik mieszaninę czterowodorofuranu i dwumetyloformamidu. Reakcję można prowadzić w szerokim przedziale temperaturowym. Korzystnie utrzymuje się temperaturę od 0°C do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników.

Przeważająca część substratów, stosowanych w wyżej omówionym sposobie, jest znana. I tak np. wielokrotnie opisano w literaturze nor-związki o ogólnym wzorze 2.

Niezbędne do alkilowania środki alkilujące o ogólnym wzorze 3 są nowe. Można je wytwarzać np. w sposób omówiony niżej. Jako związek wyjściowy stosuje się 2-metylo-3-etoksykarbonylofuran o wzorze 6, opisany w *Organic Synthesis, Collectiv Volume IV*, na stronie 649 i prowadzi według schematu przedstawionego na rysunku reakcję kilkietapowej syntezy 2-metoksymetylo-3-chlorometylofuranu o wzorze 3a, przy czym w schemacie podany skrót NBS oznacza N-bromosukcynimid, a produkty w poszczególnych etapach otrzymuje się z wydajnością podaną w tablicy I.

Tablica I

Związek o wzorze	Wydajność (%)	Temperatura topnienia (°C)	Temperatura wrzenia (°C) pod ciśnieniem (mm Hg)
7	80		94–96°/0,3 mm Hg
8	85		106–109°/14 mm Hg
9	90	80–83°	
10	75		122–124°/14 mm Hg
3a	59		96–103°/14 mm Hg

Stosując jako substrat 2-etoksykarbonylo-3-metylofuran o wzorze 11, którego wytwarzanie opisano w *J. Amer. Chem. Soc.* 82, 1433 (1950) i postępując analogicznie jak podano w schemacie przedstawionym na rysunku, otrzymuje się odpowiedni 2-chlorometylo-3-metoksymetylofuran.

Odpowiednie związki chlorometylowe można na drodze reakcji Finkelstein'a przekształcić w odpowiednie związki bromometylowe. Na drodze reakcji związków chlorowcometylowych z solami kwasów sulfonowych są dostępne odpowiednie estry kwasu sulfonowego. Nadto można na drodze reakcji związków chlorowcometylowych z trzeciorzędowymi aminami wytwarzać odpowiednie czwartorzędowe sole amoniowe.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 są zasadami i mogą być w znany sposób przekształcane w ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. W celu otrzymania soli odpowiednimi kwasami są np. kwasy mineralne, takie jak kwas solny, bromowodorowy, jodowodorowy, fluorowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy albo kwasy organiczne, takie jak kwas octowy, propionowy, masłowy, walerianowy, piwalinowy, kapronowy, szczawiowy, malonowy, bursztynowy, maleinowy, furmarowy, mlekowy, pirogronowy, winowy, cytrynowy, jabłkowy, benzoesowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy, p-aminohenzoesowy, ftalowy, cynamonowy, askorbinowy, nadto 8-chloroteofilina, kwas metanosulfonowy, etanofsulfonowy itp.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 oraz ich sole addycyjne z kwasami wywierają terapeutycznie pożyteczne oddziaływanie na centralny układ nerwowy. Nowe związki stanowią silne środki przeciwbólne, a ich większość w rozmaitych testach farmakologicznych (test Haffner'a, test Hot-plate, test Writhing'a na myszach) osiąga lub nawet przewyższa moc działania morfiny. Od morfiny różnią się one jednak nie daniem typowego obrazu działania morfiny (takiego jak morfinowy objaw ogonowy według Straube'go, ruch maneżowy u myszy). Brak tych ubocznych działań morfinowych pozwala również wnioskować o braku innych niepożądanych działań właściwych morfinie, takich jak wywoływanie nałogu narkotycznego u ludzi. Zależność między ogonowym objawem według Straube'go u myszy a potencjałem nałogu jest opisana w literaturze, np. przez I. Schemano i H. Wendel: *A Rapid Screening Test for Potential Addiction Liability of New Analgesic Agents*; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 6, 334–339. (1964).

Wytworzone sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 oraz ich sole addycyjne z kwasami mogą być podawane dojelitowo i pozajelitowo. Dawkowanie w podawaniu dojelitowym i pozajelitowym wynosi około 10–300 mg, korzystnie 25–75 mg. Związki o wzorze 1 lub ich sole addycyjne z kwasami można mieszać z innymi środkami uśmierzającymi lub z substancjami czynnymi innego rodzaju, takimi jak środki kojące, uspokajające lub nasenne. Odpowiednimi postaciami preparatów farmaceutycznych są np. tabletki, kapsułki, czopki, roztwory, zawiesiny, zasyпки i emulsje, przy czym do ich sporządzania można stosować znane farmaceutyczne substancje pomocnicze, nośniki, środki rozkruszające, smarujące lub substancje umożliwiające osiągnięcie zdeponowanego działania. Otrzymywanie tego rodzaju postaci preparatów farmaceutycznych następuje w znany sposób według znanych metod sporządzania.

Tabletki mogą składać się z kilku warstw. Odpowiednio można też sporządzać drażetki powlekające, wytworzone analogicznie jak tabletki, rdzenie drażetek znanymi środkami stosowanymi w otoczkach drażetek, takimi jak poliwinylpirolidon, szelak, guma arabska, talk, dwutlenek tytanu lub cukier.

W celu osiągnięcia efektu zdeponowanego działania albo w celu uniknięcia niezgodności składników może rdzeń składać się również z kilku warstw. Podobnie do tego i otoczki drażetek w celu osiągnięcia efektu zdeponowanego działania mogą być zbudowane z kilku warstw, przy czym można stosować substancje pomocnicze wspomniane przy omawianiu tabletek.

Syropy zawierające substancję czynną, wytworzoną sposobem według wynalazku, lub kompozycje substancji czynnych, mogą dodatkowo zawierać jeszcze środki słodzące, takie jak sacharyna, cyklammat, gliceryna lub cukier oraz środki polepszające smak, takie jak substancje aromatyzujące, np. wanilina lub ekstrakt pomarańczowy. Nadto mogą one zawierać substancje ułatwiające sporządzanie zawiesin lub środki zagęszczające, takie jak sól sodowa karboksymetylocelulozy, dalej środki zwilżające, np. produkty kondensacji wyższych alkoholi alifatycznych z tlenkiem etylenu, lub środki zabezpieczające, takie jak p-hydroksybenzoesany.

Roztwory do wstrzykiwań sporządza się w znany sposób, np. dodając środki konserwujące, takie jak p-hydroksybenzoesany, albo stabilizatory, takie jak kompleksy (związki organiczne tworzące z jonami metali związki zespolone), i napełnia się nimi flakony do wstrzykiwań lub ampułki.

Kapsułki zawierające substancje czynne lub kompozycje substancji czynnych można sporządzić w ten sposób, że substancję czynną miesza się z nośnikami obojętnymi, takimi jak laktoza lub sorbit i kapsułkuje mieszaninę w kapsułkach żelatynowych.

Odpowiednie czopki sporządza się np. mieszając przeznaczone do tego celu substancje czynne lub kompozycje substancji czynnych ze znanymi nośnikami, takimi jak obojętne tłuszcze, glikol polietylenowy lub jego pochodne.

**Przykład I.** Metanosulfonian 5,9- $\alpha$ -dwumetylo-2-[2-metoksymetylofurylo-(3)-metylo]-2'-hydroksy-6,7-benzomorfanu.

1,63 g (7,5 mmoli) 5,9- $\alpha$ -dwumetylo-2'-hydroksy-6,7-benzomorfanu ogrzewa się z 1 g wodorowęglanu sodowego i 1,31 g (8,25 mmoli) 2-chlorometylo-2-metoksymetylofuranu w 10 ml absolutnego dwumetyloformamidu i 15 ml absolutnego czterowodorofuranu w ciągu 4 godzin mieszając w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Całość zatęża się następnie w wyparce obrotowej pod próżnią a pozostałość wytrząsa się z 31 ml chloroformu i 35 ml wody. Po oddzieleniu warstwy chloroformowej, roztwór wodny ekstrahuje się jeszcze dwukrotnie porcjami po 15 ml chloroformu. Połączone ekstrakty chloroformowe przemywa się 30 ml wody, suszy nad siarczanem sodowym i zatęża pod próżnią. Pozostałość po odparowaniu składa się z surowej zasady produktu reakcji, którą za pomocą kwasu metanosulfonowego przeprowadza się w odpowiedni metanosulfonian. W tym celu pozostałość zawierającą zasadę rozpuszcza się w około 10 ml metanolu i zakwasza roztwór 0,72 g (7,5 mmoli) kwasu metanosulfonowego. Po zadaniu roztworu absolutnym eterem do pojawienia się zmętnienia krystalizuje związek nazwany w tytule.

W celu doprowadzenia krystalizacji do końca pozostawia się całość w ciągu nocy w lodówce. Następnie kryształy odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem i przemywa najpierw około 5 ml układu metanol/eter = 1 : 2 a później 10 ml eteru. Produkt krystaliczny suszy się najpierw na powietrzu a później w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 2,9 g (88,5% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 220–225°C. Po przekrystalizowaniu produktu z układu metanol/eter wykazuje on temperaturę topnienia 224–225°C.

**Przykład II.** Chlorowodorek 5,9- $\alpha$ -dwumetylo-2-[2-metoksymetylofurylo-(3)-metylo]-2'-metoksy-6,7-benzomorfanu.

2,68 g (0,01 mola) chlorowodoru 5,9- $\alpha$ -dwumetylo-2'-metoksy-6,7-benzomorfanu mieszając poddaje się reakcji z 1,75 g (0,011 mola) 3-chlorometylo-2-metoksymetylofuranu i 2,1 g wodorowęglanu sodowego w 15 ml dwumetyloformamidu i 25 ml czterowodorofuranu w ciągu 4 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną poddaje się analogicznej obróbce jak w przykładzie I a produkt reakcji krystalizuje się w postaci chlorowodoru. W tym celu pozostałość po odparowaniu ekstraktów chloroformowych rozpuszcza się w niewielkiej ilości (około 10–15 ml) absolutnego etanolu, roztwór zakwasza się 4 ml 2,5n etanolowego roztworu kwasu solnego i zadaje go absolutnym eterem do pojawienia się zmętnienia. Rozpoczętą krystalizację chlorowodoru doprowadza się do zakończenia pozostawiając całość w ciągu nocy w lodówce. Następnie kryształy odsąca się pod zmniejszonym ciśnieniem i przemywa najpierw układem etanol/eter (1 : 2) a później eterem. Po wysuszeniu na powietrzu a następnie w suszarce w temperaturze 80°C otrzymuje się związek nazwany w tytule, z wydajnością 2,5 g (66% wydajności teoretycznej) i o temperaturze 140–142°C. Po przekrystalizowaniu z układu etanol/eter produkt wykazuje temperaturę topnienia 142–144°C.

Przykład III. Metanosulfonian 5,9 $\alpha$ -dwuetylo-2'-hydroksy-2-[2-metoksymetylofurylo- (3)-metylo]-6,7-benzomorfanu.

Z 1,83 g (7,5 mmoli) 5,9 $\alpha$ -dwuetylo-2'-hydroksy-6,7-benzomorfanu, analogicznie jak w przykładzie I na drodze reakcji z 1,32 g 2-metoksymetylo-3-chlorometylofuranu, otrzymuje się związek nazwany w tytule, o temperaturze topnienia 172–174°C z wydajnością 2,8 g (80% wydajności teoretycznej). Po przekrystalizowaniu z układu 90% metanol/eter produkt wykazuje temperaturę topnienia 173–175°C.

Przykład IV. Metanosulfonian 2'-hydroksy-2-[2-metoksymetylofurylo-(3)-metylo]-5-metylo-6,7-benzomorfanu.

Z 1,52 g 2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfanu, analogicznie jak w przykładzie I na drodze reakcji z 1,32 g 2-metoksymetylo-3-chlorometylofuranu, otrzymuje się 1,8 g (57% wydajności teoretycznej) tytułowego związku o temperaturze topnienia 160–163°C, nie zmieniającej się po przekrystalizowaniu produktu z układu etanol/eter.

Przykład V. Metanosulfonian 2'-hydroksy-2-[2-metoksymetylofurylo-(3)-metylo]-5-n-propylo-6,7-benzomorfanu.

Z 1,73 g (7,5 mmoli) 2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfanu, analogicznie jak w przykładzie I na drodze reakcji z 1,32 g 2-metoksymetylo-3-chlorometylofuranu, otrzymuje się 2,8 g (82,5% wydajności teoretycznej) nazwanego w tytule związku o temperaturze topnienia 187–190°C. Po przekrystalizowaniu z układu etanol/eter produkt wykazuje temperaturę topnienia 189–191°C.

Analogicznie jak w przykładach I–V można wytwarzać związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w tablicy II.

Tablica II

Przykład	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Temperatura topnienia (°C)
1	2	3	4	5	6	7
V	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	wzór 4	H	161
VI	(-)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	wzór 4	H	158 chlorowodorek [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -95° (c = 1, w metanolu)
VII	(+)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	wzór 4	H	158 chlorowodorek [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +95° (c = 1, metanol)
VIII	(-)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	wzór 5	H	220–221 chlorowodorek [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = -72,2° (c = 1, metanol)
IX	(+)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	wzór 5	H	220–221 chlorowodorek [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> = +72° (c = 1, w metanolu)
X	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	wzór 4	H	224 chlorowodorek
XI	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	wzór 4	H	128–129
XII	CH <sub>3</sub>	H	H	wzór 4	H	186–187 chlorowodorek
XIII	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	wzór 4	H	197–198 chlorowodorek
XIV	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	wzór 4	H	212 szczawian
XV	-CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	wzór 4	H	163
XVI	(-)-CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	wzór 4	H	138–139 lewoskrętny
XVII	(+)-CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	wzór 4	H	138–139 prawoskrętny
XVIII	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	wzór 5	H	236–238 chlorowodorek
XIX	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	H	wzór 5	H	104–106 chlorowodorek
XX	-CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	wzór 5	H	128–130
XXI	(-)-CH <sub>2</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		H	wzór 5	H	116–118 lewoskrętny
XXII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	wzór 5	H	202–204
XXIII	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	wzór 4	CH <sub>3</sub>	163 chlorowodorek
XXIV	(+)-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	wzór 5	COCH <sub>3</sub>	86–88 szczawian prawoskrętny

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych N-(metoksymetylo-furylometylo)-6,7-benzomorfanów i-morfinanów o ogólnym wzorze 1, w którym  $R^1$  i  $R^2$  stanowią jednakowe lub różne podstawniki i oznaczają atom wodoru lub rodniki alkilowe o 1-3 atomach węgla, a  $R^3$  oznacza atom wodoru lub grupę metylową (w benzomorfanie), albo  $R^1$  i  $R^2$  razem tworzą łańcuch 1,4-butylenu a  $R^3$  oznacza atom wodoru (w morfinanie),  $R^4$  oznacza rodnik metoksymetylofurylowy o cząstkowym wzorze 4 lub 5, a  $R^5$  oznacza atom wodoru, grupę metylową lub acetylową, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że norbenzomorfan lub normorfinan o ogólnym wzorze 2, w którym  $R^1-R^3$  i  $R^5$  mają wyżej podane znaczenie, alkiluje się związkiem o wzorze 3, w którym  $R^4$  ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę dającą się odszczepić nukleofilowo, zwłaszcza chlor, brom lub jod, grupę arylosulfonyloksylową, aralkilosulfonyloksylową, alkilosulfonyloksylową lub grupę trójalkiloamoniową, a otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję przeprowadza się w obecności rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników.

3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, z n a m i e n n y t y m, że N-alkilowanie przeprowadza się w obecności środka wiążącego kwas.

