



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

MKP C07d 43/32  
C07d 5/22

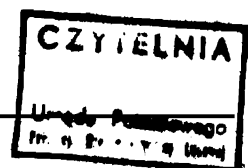
Zgłoszono: 08.03.75 (P. 178582)

Pierwszeństwo: 09.03.74 Republika  
Federalna Niemiec

Int. Cl.<sup>2</sup>  
C07D 221/26  
C07D 307/48

Zgłoszenie ogłoszono: 28.02.76

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1977



Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

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

### Sposób wytwarzania nowych 2-tetrahydrofurylo-6,7- -benzomorfanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 2-tetrahydrofurfurylo-6,7-benzomorfanów o wzorze ogólnym 1, w którym R<sup>1</sup> oznacza grupę metylową, etylową, propylową, R<sup>2</sup> oznacza atom wodoru, grupę metylową, etylową, R<sup>3</sup> oznacza atom wodoru, grupę metylową, R<sup>4</sup> oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub niższą grupę acylową o 2—5 atomach węgla, o właściwościach farmakologicznych.

Wynalazek obejmuje sposób wytwarzania związków o wzorze 1, w którym podstawniki R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> znajdują się w odniesieniu do karbocyklicznego pierścienia w pozycji cis. To znaczy, że gdy R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> oznaczają grupy alkilowe i R<sup>2</sup> nie ma takiego samego znaczenia jak R<sup>3</sup> wynalazek obejmuje tylko wytwarzanie związków szeregu α ze znajdującymi się w pozycji cis grupami alkilowymi R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup>.

Szczególnie korzystnymi pod względem farmakologicznym są związki o wzorze 1, w którym R<sup>4</sup> oznacza atom wodoru, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie. Wyróżniającymi się korzystnie są związki o wzorze 1, w którym R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> oznaczają grupę metylową, R<sup>3</sup> i R<sup>4</sup> oznaczają atomy wodoru (2-tetrahydrofurfurylo-2'-hydrokso-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan).

Przy wyżej podanej definicji związków o wzorze 1, występuje w odniesieniu do stereochemii następująca sytuacja. Stanowiący podstawę zwią-

2

ków norbenzomorfan o wzorze 2 posiada 2 centra asymetrii, gdy R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> względnie 3 centra asymetrii, gdy R<sup>2</sup> nie jest identyczny z R<sup>3</sup>. Wskutek nieruchomego wbudowania centrów asymetrii C-1 i C-5 w przerzucony przez mostek układ pierścieniowy i wskutek unieruchomienia centrum asymetrii C-9 (ograniczenie do szeregu α) leżące u podstawy związków o wzorze 1 związki nor o wzorze 2 egzystują jednakże tylko w jednej racemicznej postaci i w postaci przynależnych do niej optycznych antypodów.

Oznaczenie	Postać związków o wzorze 2	Konfiguracja
(+)-związek o wzorze 2	racemiczny	—
(-)-związek o wzorze 2	lewoskrętny	1R, 5R, 9R
(+)-związek o wzorze 2	prawoskrętny	1S, 5S, 9S

Z podstawieniem tetrahydrofurfurylu występuje dodatkowe centrum asymetrii w cząsteczce (w C-2'' w pierścieniu tetrahydrofuranowym). Należy przeto oczekiwać, że pod wyżej zdefiniowanym wzorem 1 ukrywają się dwa szeregi (I,1) i (I,2) racemicznych diastereomerów i przynależnych do nich op-

tycznych antypodów, które swoje istnienie zawdzięczają możliwości następujących kombinacji.

Oznaczenie	Konfiguracja		
	benzomorfan	reszta N-tetrahydrofurfurylowa	
I,1	1R, 5R, 9R—(—)	D—(—)	racemiczne diastereomery 1
	1S, 5S, 9S—(+)	L—(+)	
I,2	1R, 5R, 9R—(—)	L—(+)	racemiczne diastereomery 2
	1S, 5S, 9S—(+)	D—(—)	

Który z należących do (I,1) względnie (I,2) optycznych antypodów jest lewoskrętny, a który prawoskrętny zasadniczo nie można wskazać na samej podstawie konfiguracji, wykazać to tylko może pomiar w polarymetrze.

Dla niektórych z bliżej badanych 2-tetrahydrofurfurylo-2'-hydroksy-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanów (wzór 1,  $R^1 = R^2 = CH_3$  i  $R^3 = R^4 = H$ ) okazało się, że kierunek skręcania substancji o wzorze 2 nie zmienia się przez wprowadzenie reszty D—(—) lub L—(+)-tetrahydrofurfurylowej. Prawdopodobnym jest, lecz w żadnym razie nie można tego z całą pewnością z góry powiedzieć, że to dotyczy również związków o wzorze 1 o innej kombinacji  $R^3-R^4$ .

Co się tyczy nomenklatury związków o wzorze 1 to nie nastęca ona dla optycznie czynnych przedstawicieli żadnej trudności, jak to jest oczywistym z podanej wyżej tablicy. Jeżeli stosuje się oznaczenia 1R, 5R, 9R względnie 1S, 5S, 9S to jest jednoznacznym z ustaleniem konfiguracji C-9 i jako chemiczne oznaczenie można stosować „a”. Przy racemicznych związkach nie można natomiast z góry powiedzieć, jaki z obu możliwych diastereomerów występuje. W opisie wynalazku obydwie racemiczne diastereomery oznacza się przez ( $\pm$ ) i odróżnia jeden od drugiego przez dodanie „diastereomer 1” względnie „diastereomer 2”, przy czym 1 i 2 oznacza kolejność wyodrębniania.

Według wynalazku nowe związki wytwarza się przez alkilowanie norbenzomorfanu o wzorze 2, w którym  $R^1-R^4$  mają wyżej podane znaczenie, związkiem o wzorze 3, w którym X oznacza nukleofilową zdolną do wymiany grupę, zwłaszcza atom chlorowca, w szczególności chloru, bromu lub jodu oraz grupę arylosulfonyloksylową, aralkil-sulfonyloksylową, alkil-sulfonyloksylową.

Stosuje się obliczoną ilość środka alkilującego o wzorze 3, a zwłaszcza jego nadmiar i reakcję prowadzi się w obecności związku wiążącego kwas, np. trójetyloaminy, dwucykloheksyloetyloaminy, węgla sodowego, węgla potasowego i tlenku wapnia lub zwłaszcza wodorowęglanu sodowego. Aczkolwiek można zrezygnować z rozpuszczalni-

ka, prowadzenie reakcji w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak chloroform, toluen, etanol, nitrometan, tetrahydrofuran, sulfotlenek dwumetylu i zwłaszcza dwumetyloformamid, jest skuteczniejsze.

Można również stosować mieszaniny tych rozpuszczalników. Wreszcie również nadmiar środka alkilującego, np. nadmiar bromku tetrahydrofurfurylowego, może służyć jako rozpuszczalnik. Temperatura reakcji może być różna w szerokich granicach, określonych od dołu zbyt małą prędkością reakcji, a od góry zwiększonym występowaniem ubocznych reakcji. Skutecznie stosuje się temperaturę 50—150°C, zwłaszcza 100°C. Jeżeli reakcję prowadzi się z mniej reaktywnym środkiem alkilującym, np. z chlorkiem tetrahydrofurfurylu, można ją przyspieszyć przez dodanie katalitycznych lub molowych ilości jodku potasu lub sodu.

Otrzymane produkty reakcji wyodrębnia się w znany sposób. Otrzymane surowe produkty ewentualnie oczyszcza się, np. za pomocą chromatografii kolumnowej, zanim się je krystalizuje w postaci zasady lub odpowiedniej soli addycyjnej z kwasem.

W zależności od warunków reakcji i partnerów reakcji otrzymane produkty reakcji są albo przestrzenie jednorodnymi związkami lub mieszaninami racemicznych względnie optycznie czynnych diastereomerów.

Diastereomery można rozdzielić na podstawie ich różnych chemicznych i fizycznych właściwości znanymi sposobami, np. przez frakcjonowaną krystalizację. Racemiczne związki można rozdzielić za pomocą znanych metod rozszczepiania, racematów na odpowiednie optyczne antypody.

Duża część związków wyjściowych, stosowanych w wyżej opisanych sposobach, jest znana, np. norbenzomorfan o wzorze ogólnym 2 są obszernie w literaturze opisane.

Optycznie czynne halogenki tetrahydrofurfurylu o wzorze 3 można otrzymać ze znanych optycznie czynnych alkoholi (F. C. Hartmann i R. Barker, J. Org. Chem. 29, 873—877 (1964), przez chlorowanie, np. pięciochlorkiem fosforu lub pięciobromkiem fosforu (Org. Synth. 23, 88):

alkohol L-(+)-tetrahydrofurfurylowy:  $[\alpha]_D^{25} = +15,3^\circ$  (c = 5, nitrometan), temperatura wrzenia 76°C/16 mm Hg

alkohol D-(—)-tetrahydrofurfurylowy:  $[\alpha]_D^{25} = -15,7^\circ$  (c = 5, nitrometan), temperatura wrzenia: 76°C/16 mm Hg

bromek L-(+)-tetrahydrofurfurylu:  $[\alpha]_D^{25} = +3,9^\circ$  (c = 5, nitrometan), temperatura wrzenia: 66—67°C/16 mm Hg

bromek D-(—)-tetrahydrofurfurylu:  $[\alpha]_D^{25} = -38^\circ$ , c = 5, nitrometan), temperatura wrzenia: 67°C/16 mm Hg

Przez reakcję alkoholi z halogenkami kwasu sulfonowego wytwarza się odpowiednie estry kwasu sulfonowego.

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 są zasadami i można je znanymi sposobami przeprowadzić w ich fizjologi-

cznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Odpowiednimi do tworzenia soli kwasami są, np. kwasy mineralne, jak kwas solny, bromowodorowy, jodowodorowy, fluorowodorowy, siarkowy fosforowy, azotowy lub kwasy organiczne, jak kwas octowy, propionowy, masłowy, walerianowy, piwalinowy, kapronowy, szczawiowy, malonowy, bursztynowy, maleinowy, fumarowy, mlekowy, gronowy, winowy, cytrynowy, jabłkowy, benzoesowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy, p-aminobenzoesowy, ftalowy, cynamonowy, askorbinowy, 8-chloroteofilina, kwas metanosulfonowy, etanosulfonowy itp.

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami wykazują terapeutycznie pożyteczne działanie na centralny układ nerwowy. W szczególności wyróżnia się ich działanie analgetyczne, które można wykazać np. na myszach w teście Writhing'a, teście gorącej płyty i teście Haffner'a H. Najaktywniejsi przedstawiciele osiągają przy podskórnych iniekcjach, w zależności od testu 10—30-krotną moc morfiny. Pomimo tak wysokiej aktywności nie wykazują one typowych działań ubocznych morfiny, np. Straub'a zjawiska ogonowego i popędu Manege'go. Brak tych, szczególnie dla związków aktywnych, typowych w teście Haffner'a ubocznych działań, pozwala wnosić o niewystępowaniu innych niepożądanych właściwości morfiny, w szczególności choroby narkomanii. Związek pomiędzy zjawiskiem ogonowym Straub'a i potencjałem chorobowym jest udokumentowany w literaturze (I. Shemano i H. Wendel): A Rapid Screening Test for Potential Liability of New Analgesic Agents, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 6, 334—339 (1964). Nowe związki w porównaniu z morfiną wykazują znacznie większy terapeutycznie zakres. Otrzymywane sposobem według wynalazku związki nie wykazują zupełnie na morfinizowanych szczurach działania podobnego do morfiny.

Otrzymywane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 oraz ich sole addycyjne z kwasami można stosować dojelitowo i pozajelitowo. Dawka do stosowania dojelitowego i pozajelitowego wynosi od około 0,5—100 mg, zwłaszcza 1—20 mg. Związki o wzorze 1 względnie ich sole addycyjne z kwasami można łączyć z innymi usmierzającymi środkami lub innego rodzaju substancjami czynnymi, np. uspokajającymi, znieczulającymi. Odpowiednimi galenowymi formami użytkowymi są, np. tabletki, kapsułki, czopki, roztwory, zawiesiny, proszki lub emulsje. Do wytworzenia tych postaci użytkowych stosuje się zwykle stosowane galenowe środki pomocnicze, nośniki, środki rozkruszające lub poślizgowe lub substancje powodujące efekt przedłużonego działania. Wytwarzanie form użytkowych prowadzi się znanymi metodami.

Tabletki mogą składać się z kilku warstw. Drazetki wytwarza się przez powlekanie w znany sposób rdzeni, wytworzonych analogicznie jak tabletki, zwykle używanymi powłok drażowych, środkami, takimi jak, np. poliwinylpirolidon lub szelak, guma arabska, talk, dwutlenek tytanu lub cukier.

Dla osiągnięcia efektu przedłużonego działania lub uniknięcia niezgodności, rdzeń drażetki może układać się również z kilku warstw, podobnie jak dla tego samego celu powłoka może być również

5 kilkuwarstwowa, przy czym stosuje się wyżej wymienione środki pomocnicze.

Soki zawierające substancję czynną względnie kombinacje substancji czynnych mogą zawierać dodatek środka słodzącego, jak sacharyna, cyklamian, gliceryna lub cukier oraz środka poprawiającego smak, jak substancja aromatyzująca, jak wanilina lub ekstrakt pomarańczowy. Poza tym można dodawać substancje ułatwiające powstawanie zawiesiny lub zagęszczające, jak sól sodowa karboksymetylocelulozy, środek zwilżający, np. produkt kondensacji alkoholu tłuszczowych z dwutlenkiem etylenu lub substancje konserwujące, jak p-hydroksybenzoesan.

Roztwory iniekcyjne wytwarza się w znany sposób, z dodatkiem, np. środka konserwującego, jak p-hydroksybenzoesan lub stabilizatora, jak komplekson. Roztworem tym napełnia się fiołki iniekcyjne lub ampułki.

Kapsułki zawierające substancję czynną lub substancje czynne wytwarza się, np. przez zmieszanie substancji czynnej z obojętnymi nośnikami, takimi jak cukier mlekowy lub sorbit i napełnia się tą mieszaniną żelatynowe kapsułki.

Czopki sporządza się, np. przez zmieszanie substancji czynnej względnie substancji czynnych ze znanymi nośnikami, takimi jak tłuszcze obojętne lub glikol polietylenowy względnie jego pochodne i podgrzaną mieszaniną wypełnia się formy.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wyłazek, nie ograniczając jego zakresu.

a) Reakcja optycznie czynnych związków z optycznie czynnymi związkami tetrahydrofurfurylowymi

Przykład I. (Sposób A). Metanosulfonian (—)-2-(D-tetrahydrofurfurylo)-[(1R, 5R, 9R)-2'-hydroksy-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu].

2,17 g (0,01 mola) (1R, 5R, 9R)-(—)-2'-hydroksy-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu, 1,26 g wodorowęglanu sodowego i 1,82 g (0,011 mola) bromku D-(—)-tetrahydrofurfurylu ogrzewa się do wrzenia w mieszaninie 15 ml dwumetyloformamidu i 25 ml tetrahydrofuranu podczas mieszania przez 75 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni i pozostałość wytrząsa z 35 ml chloroformu i 35 ml wody. Po oddzieleniu fazy chloroformowej w rozdzielaczu wodny roztwór ekstrahuje się jeszcze 2 razy chloroformem (2×15 ml). Połączone roztwory chloroformowe przemywa się 30 ml wody, suszy siarczanem sodowym i odparowuje w próżni. Otrzymany jako pozostałość surowy produkt reakcji można bezpośrednio, lecz lepiej po oczyszczeniu za pomocą chromatografii kolumnowej na tlenku glinu, krystalizować. Do chromatografii kolumnowej rozpuszcza się surowy produkt w 25 ml chloroformu i przenosi roztwór na kolumnę chromatograficzną z 50 g tlenku glinu (stopień aktywności III, obojętny) w chloroformie. Eluuje się mieszaniną 99 części objętościowych chloroformu i 1 części metanolu i eluat zbiera się w frakcjach po 10—20 ml. Po badaniu za

pomocą cienkowsarstwowej chromatografii, frakcje z czystą substancją łączy się i odparowuje pod próżnią. Pozostałość krystalizuje się z mieszaniny 10 ml metanolu i 6 ml wody. Po pozostawieniu przez noc w temperaturze 2°C krystalizat odciąga się i przemywa małą ilością wodnego roztworu metanolu. Po wysuszeniu w temperaturze 80°C otrzymuje się 2,3 g (76,5% wydajności teoretycznej) krystalicznej zasady o temperaturze topnienia 197°C, która po przekrystalizowaniu z wodnego metanolu podnosi się do 201°C i po dodatkowym przekrystalizowaniu pozostaje już bez zmiany. Skręcalność właściwa substancji wynosi  $[\alpha]_D^{25} = -108,5^\circ$  ( $c = 1$ , metanol).

W celu przeprowadzenia w metanosulfonian 1,55 g (0,005 mola) krystalicznej zasady rozpuszcza się w 8 ml etanolu dodając 0,47 g kwasu metanosulfonowego i roztwór zadaje do powstania zmętnienia absolutnym eterem (140 ml). Po kilkudniowym pozostawieniu w zamkniętym naczyniu w temperaturze 2°C wydziela się sól w postaci grubych kryształów. Krystalizat odciąga się, przemywa mieszaniną etanolu i eteru 1:1, a następnie eterem i suszy w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 1,4 g (70,5% wydajności teoretycznej) związku tytułowego, o temperaturze topnienia 70°C z rozkładem. Hygroskopijna substancja nie zmienia po przekrystalizowaniu z etanolu/eteru i wysuszeniu w temperaturze 50°C w wysokiej próżni, swej temperatury topnienia.

Przykład II. (Sposób A). (+)-2-(L-tetrahydrofurfurylo)-[(1S, 5S, 9S)-2'-hydroksy-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan].

Wychodząc z 2,17 g (0,01 mola) (1S, 5S, 9S)-(+)-2'-hydroksy-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu, 1,26 g wodorowęglanu sodowego i 1,82 g (0,011 mola) bromku L-(+)-tetrahydrofurfurylu otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I jako pierwszy krystalizat z wodnego roztworu metanolu 2,2 g (72,5% wydajności teoretycznej) związku tytułowego, o temperaturze topnienia 199°C, która po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu metanolu podnosi się do 200°C. Skręcalność właściwa substancji wynosi  $[\alpha]_D^{25} = +109,3$  ( $c = 1$ , metanol).

Przykład III. (Sposób A). (—)-2-(L-tetrahydrofurfurylo)-[(1R, 5R, 9R)-2'-hydroksy-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan].

Z 2,17 g (0,01 mola) (1R, 5R, 9R)-(—)-2'-hydroksy-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu, 1,26 g wodorowęglanu sodowego i 1,82 g (0,011 mola) bromku L-(+)-tetrahydrofurfurylu otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I jako pierwszy krystalizat z wodnego roztworu metanolu 2,3 g (76,5% wydajności teoretycznej) związku tytułowego o temperaturze topnienia 133°C, która po przekrystalizowaniu z wodnego roztworu podnosi się do 137°C. Substancja wykazuje skręcalność właściwą  $[\alpha]_D^{25} = 98,5^\circ$  ( $c = 1$ , metanol).

Przykład IV. (Sposób A). (+)-2-(D-tetrahydrofurfurylo)-[(1S, 5S, 9S)-2'-hydroksy-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan].

Z 2,17 g (0,01 mola) (1S, 5S, 9S)-(+)-2'-hydroksy-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu, 1,26 g wodorowęglanu sodowego i 1,82 g (0,011 mola) bromku

D-(—)-tetrahydrofurfurylu otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I jako pierwszy krystalizat z wodnego roztworu metanolu 2,1 g (69,5% wydajności teoretycznej) związku tytułowego, o temperaturze topnienia 133°C, która po przekrystalizowaniu podnosi się do 137°C. Skręcalność właściwa substancji wynosi  $[\alpha]_D^{25} = +98,2^\circ$ .

b) Reakcja optycznie czynnych związków z racemicznymi pochodnymi tetrahydrofurfuryłowymi.

Przykład V. (Sposób A). (—)-2-(D-tetrahydrofurfurylo)-[(1R, 5R, 9R)-2'-hydroksy-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan] i (—)-2-(L-tetrahydrofurfurylo)-[(1R, 5R, 9R)-2'-hydroksy-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfan].

21,7 g (0,1 mola) (1R, 5R, 9R)-(—)-2'-hydroksy-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu, 12,6 g wodorowęglanu sodowego, 18,2 g (0,11 mola) bromku (±)-tetrahydrofurfurylu i 2 g jodku potasowego ogrzewa się w 200 ml dwumetyloformamidu, podczas mieszania, przez 18 godzin do temperatury 100°C. Następnie oziębia się i zadaje w ciągu 30 minut, mieszając, 400 ml wody, wytrącony przy tym krystalizat miesza się dalej przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie odciąga się go, przemywa kilkoma porcjami wody starannie i po ostatnim ostrym odciągnięciu, suszy do temperatury 80°C do stałej wagi. Otrzymuje się 21,0 g mieszaniny diastereomerów związku tytułowego. Ług macierzysty zachowuje się.

Dla rozdzielenia diastereomerów krystalizat przekrystalizowuje się z 220 ml metyloetyloketonu. Po oziębieniu przez noc w temperaturze 2°C, kryształ odśadcza się i suszy w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 11,7 g kryształów o temperaturze topnienia 197°C, które po przekrystalizowaniu z 270 ml metanolu i 135 ml wody dają 10,6 g czystego (—)-2-(D-tetrahydrofurfurylo)-[(1R, 5R, 9R)-2'-hydroksy-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu], o temperaturze topnienia 201°C.

Drugi diastereomer otrzymuje się z ługu macierzystego dwumetyloformamidowego i metyloetyloketonowego: ług macierzysty dwumetyloformamidowy odparowuje się w próżni i pozostałość przekrystalizowuje się z 50 ml dwumetyloformamidu i 200 ml wody. Po dwudniowym pozostawieniu w temperaturze pokojowej, odciągnięciu, przemyciu wodą i wysuszeniu w temperaturze 80°C otrzymuje się 4,1 g pożądanego drugiego diastereomeru w dość czystej postaci. Dalszą substancję wyodrębnia się z ługu macierzystego metyloetyloketonowego, który odparowuje się i pozostałość przekrystalizowuje się z 30 ml metyloetyloketonu.

Po pozostawieniu przez noc w temperaturze pokojowej, krystalizat odciąga się, przy czym otrzymuje się ług macierzysty metyloetyloketonowy 2 i 4,4 g wysuszonego w temperaturze 80°C krystalizatu. Krystalizat przekrystalizowuje się z 35 ml metyloetyloketonu, przy czym otrzymuje się ług macierzysty metyloetyloketonowy 3 i 1,4 g krystalizatu. Ten ostatni składa się z mieszaniny obu diastereomerów w stosunku około 1:1, którą można na nowo poddać opisanemu rozdzieleniu. Ługi macierzyste 2 i 3 łączy się i odparowuje w próżni. Pozostałość składa się jak wyodrębniony z lu-

gu macierzystego dwumetyloformamidowego kryształizat (4,1 g) z drugiego diastereomeru, które razem przekryształizowuje się z mieszaniny toluenu i benzyny (60—80°C) w stosunku objętościowym 70:30. Po pozostawieniu przez noc w temperaturze pokojowej kryształizat odciąga się i przemywa benzyną. Po wysuszeniu w temperaturze 80°C otrzymuje się 6,5 g (—)-2-(L-tetrahydrofurfurylo)--(1R, 5R, 9R)-2'-hydroksy-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu, o temperaturze topnienia 137°C. Z pozostałości po odparowaniu ługu macierzystego otrzymuje się przez krystalizację z 50 ml mieszaniny toluenu/benzyny 2,7 g dalszej substancji, o takiej samej temperaturze topnienia. Wydajność drugiego diastereomeru wynosi więc razem 9,2 g.

Przykład VI. (Sposób A). Metanosulfonian (—)-2-tetrahydrofurfurylo)-2'-hydroksy-5,9,9-trójmetylo-6,7-benzomorfanu.

Wychodząc z 1,16 g (0,005 mola) (±)-2'-hydroksy-5,9,9-trójmetylo-6,7-benzomorfanu i 0,91 g bromku D-(—)-tetrahydrofurfurylowego otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I związek tytułowy, o temperaturze topnienia 182°C, która po przekryształizowaniu z mieszaniny etanolu/eteru nie zmienia się. Rozchodzi się tu o jeden z dwóch optycznie czynnych diastereomerów. Drugi z nich można wyodrębnić z ługów macierzystych.

c) Reakcja racemicznych związków z racemicznymi pochodnymi tetrahydrofurfurylowymi

Przykład VII. (Sposób A). (±)-2-tetrahydrofurfurylo-2'-hydroksy-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu (racemiczne diastereomery I i II).

21,7 g (0,1 mola) (±)-2'-hydroksy-5,9α-dwumetylo-6,7-benzomorfanu, 13,7 g wodorowęglanu sodowego, 19,9 g (0,12 mola) bromku (±)-tetrahydrofurfurylu i 2 g jodku potasowego ogrzewa się w 200 ml dwumetyloformamidu przez 18 godzin do temperatury 100°C, energicznie mieszając. Następnie oziębia się i zadaje w ciągu 2 godzin 400 ml wody, odciąga i pozostałość przemywa kilkakrotnie wodą. Po ostatnim mocnym odciągnięciu i wysuszeniu w temperaturze 80°C otrzymuje się 25,4 g kryształizatu, składającego się z obu racemicznych diastereomerów I i II. Ług macierzysty odrzuca się.

Racemiczne diastereomery I i II rozdziela się w postaci ich chlorowodorków. W tym celu mieszaninę diastereomerów rozpuszcza się w 100 ml etanolu dodając 7,3 stężonego kwasu solnego. Krystalizacja występuje przy tym bardzo szybko. Po pozostawieniu przez noc kryształizat odciąga się, przemywa mieszaniną etanolu i eteru 1:1, po czym eterem i suszy na powietrzu, a następnie w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 13,5 g jeszcze nie zupełnie czystego chlorowodorku diastereomerów I i ług macierzysty 1. Przekryształizowanie z 350 ml etanolu daje 8,1 g czystej substancji, o temperaturze topnienia 294°C i ług macierzysty 2. Odparowanie ługu macierzystego 2 do 100 ml prowadzi od otrzymania 2,6 g następnego kryształizatu, o temperaturze topnienia 287—288° i ługu macierzystego 3. Ten ostatni odparowuje się razem z ługiem macierzystym 1 w próżni i pozostałość przekryształizowuje się z 50 ml etanolu, przy czym otrzymuje się dalszych 1,5 g substancji o tempe-

raturze topnienia 287—288°C i ług macierzysty 4. Kryształizaty o temperaturze topnienia 287—288°C łączy się razem (4,1 g) i przekryształizowuje z 40 ml etanolu. Otrzymuje się przy tym jeszcze raz 2,9 g czystego chlorowodorku diastereomerów I o temperaturze topnienia 294°C i ług macierzysty 5. Całkowita wydajność czystej substancji o temperaturze topnienia 294°C wynosi 11,0 g.

Diastereomer II wyodrębnia się z ługów macierzystych 3, 4 i 5 w następujący sposób: ługi macierzyste odparowuje się pod próżnią i pozostałość wytrząsa się z 75 ml chloroformu, 75 ml wody i 10 ml stężonego amoniaku. Po oddzieleniu fazy chloroformowej w rozdzielaczu, fazę wodną jeszcze raz się ekstrahuje 25 ml chloroformu. Połączone ekstrakty chloroformowe przemywa się wodą, suszy siarczkiem sodowym i odparowuje w próżni. Pozostałość składa się z surowej zasady drugiego diastereomeru, którą przekryształizowuje się z 100 ml mieszaniny toluenu i benzyny (60—80°C) w stosunku objętościowym 70:30. Po pozostawieniu przez noc w temperaturze pokojowej osad odciąga się, przemywa małą ilością zimnej mieszaniny toluenu i benzyny, po czym benzyną i suszy w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 10,6 g czystego diastereomeru II, o temperaturze topnienia 166°C. Odparowany ług macierzysty daje 3,5 g pozostałości, składającej się z mieszaniny obu diastereomerów, którą można na nowo poddać rozdzielaniu, opisanemu wyżej.

Według przykładu VII otrzymuje się więc 11,0 chlorowodorku (+)-2-tetrahydrofurfurylo-2'-hydroksy-5,9α-dwumetylo-6,7-benzomorfanu (diastereomer I) i 10,6 g (±)-2-tetrahydrofurfurylo-2'-hydroksy-5,9α-dwumetylo-6,7-benzomorfanu (diastereomer II).

Przez rozszczepienie racematu otrzymuje się jako optyczne antypody z diastereomeru I, opisane w przykładzie I i II związki, a z diastereomeru II opisane w przykładzie III i IV związki.

Przykład VIII. (Sposób A). (±)-2-tetrahydrofurfurylo-2'-hydroksy-5,9α-dwumetylo-6,7-benzomorfan (racemiczny diastereomer I).

2,17 g (0,01 mola) 2'-hydroksy-5,9α-dwumetylo-6,7-benzomorfanu, 1,26 g wodorowęglanu sodowego i 2,82 g (0,011 mola) estru tetrahydrofurfurylowego kwasu p-toluenosulfonowego w mieszaninie 20 ml dwumetyloformamidu i 25 ml tetrahydrofuranu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną podczas mieszania, przez 6 godzin. Następnie sący się na gorąco i przesącza uwalnia w próżni w temperaturze około 50°C od tetrahydrofuranu. Po dodaniu 40 ml wody krystalizuje opisana w przykładzie VII mieszanina diastereomerów, którą rozdziela się w sposób tam opisany i otrzymuje 1,0 g chlorowodorku diastereomeru I, o temperaturze topnienia 294°C. Celem przeprowadzenia w zasadę chlorowodorek rozpuszcza się w 10 ml wody i roztwór alkalinizuje przez wkraplanie podczas mieszania 1 n amoniaku. Po pozostawieniu przez noc w temperaturze pokojowej, odciąga się wytrąconą zasadę, przemywa wodą i po ostatnim nocnym odciągnięciu przekryształizowuje z 20 ml metanolu i 7 ml wody. Otrzymuje się 0,75 g substancji o temperaturze topnienia

175—176°C, która nie zmienia się po dalszym przekrystalizowaniu z wodnego roztworu metanolu.

Przykład IX. Metanosulfonian (±)-tetrahydrofurfurylo-2'-hydroksy-5,9,9-trójmetylo-6,7-benzomorfanu (racemiczny diastereomer I).

Wychodząc z 1,16 g (0,005 mola) (±)-2'-hydroksy-5,9,9-trójmetylo-6,7-benzomorfanu i 0,01 g (0,0055 mola) bromku (±)-tetrahydrofurfurylu, otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I związek tytułowy, o temperaturze topnienia 207—210°C, która po przekrystalizowaniu z etanolu/eteru podnosi się do 210°C. Występuje tu jeden z obu diastereomerów. Drugi można wyodrębnić z ługu macierzystego.

Przykład X. (±)-2-tetrahydrofurfurylo-2'-hydroksy-5-metylo-9α-etylo-6,7-benzomorfan.

2,31 g (0,01 mola) (±)-2'-hydroksy-5-metylo-9α-etylo-6,7-benzomorfanu, 1,3 g wodorowęglanu sodowego, 1,97 g (0,012 mola) bromku (±)-tetrahydrofurfurylu i 0,2 g jodku sodowego w mieszaninie 15 ml dwumetyloformamidu i 25 ml tetrahydrofuranu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przez 60 godzin. Produkt reakcji wyodrębnia się analogicznie jak w przykładzie I, oczyszcza za pomocą chromatografii na 75 g tlenku glinu i krystalizuje z wodnego roztworu metanolu. Wydajność 1,2 g. Temperatura topnienia 171°, nie zmienia się po przekrystalizowaniu z 20 ml metanolu i 5 ml wody. Tak otrzymana substancja stanowi jeden z obu powstających racemicznych diastereomerów. Drugi można wyodrębnić z ługu macierzystego.

Przykład XI. (Sposób A). (±)-tetrahydrofurfurylo-2'-hydroksy-5-etylo-9α-metylo-6,7-benzomorfan.

Wychodząc z 2,31 g (0,01 mola) (±)-2'-hydroksy-5-etylo-9α-metylo-6,7-benzomorfanu i 1,97 g (0,012 mola) bromku (±)-tetrahydrofurfurylowego otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie X 1,3 g związku tytułowego, o temperaturze topnienia 170°C, która po przekrystalizowaniu z 30 ml metanolu i 10 ml wody nie zmienia się. Tak otrzymana krystaliczna substancja stanowi jeden z obu powstających w reakcji racemicznych diastereomerów. Drugi można z ługu macierzystego wyodrębnić.

Przykład XII. (Sposób A). Chlorowodorek (±)-2-tetrahydrofurfurylo-2'-hydroksy-5,9α-dwumetylo-6,7-benzomorfanu.

Wychodząc z 2,45 g (0,01 mola) (±)-2'-hydroksy-5,9α-dwumetylo-6,7-benzomorfanu i 1,97 g (0,012 mola) bromku (±)-tetrahydrofurfurylu otrzymuje się produkt reakcji, który analogicznie jak w przykładzie X oczyszcza się za pomocą chromatografii na tlenku glinu. Otrzymaną przy tym zasadę rozpuszcza się w 10 ml absolutnego etanolu i roztwór po zakwaszeniu 2n etanolem roztworem HCl zadaje się absolutnym eterem aż do zmętnienia. Krystalizuje chlorowodorek, który po pozostawieniu przez noc odciąża się i przemywa etanolem/eterem 1:1, a następnie eterem i suszy w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 1,0 g związku tytułowego, o temperaturze topnienia 239°C, która po przekrystalizowaniu z etanolu/eteru nie zmienia się. Otrzymana substancja stanowi chlorowo-

dorek jednego z obu powstających w reakcji racemicznych diastereomerów. Drugi można wyodrębnić z ługu macierzystego.

Przykład XIII. Metanosulfonian (±)-2-tetrahydrofurfurylo-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfan.

Wychodząc z 2,03 g (0,01 mola) (±)-2'-hydroksy-5-metylo-6,7-benzomorfanu i 1,97 g (0,012 mola) bromku (±)-tetrahydrofurfurylu otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie I, 2,1 g związku tytułowego, o temperaturze topnienia 171—172°C, która nie zmienia się po przekrystalizowaniu z 5 ml etanolu i eteru etylowego. Tak otrzymana substancja stanowi jeden z obu powstających w reakcji racemicznych diastereomerów. Drugi można wyodrębnić z ługu macierzystego.

Przykład XIV. (±)-2-tetrahydrofurfurylo-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfan.

Wychodząc z 2,17 g (0,01 mola) (±)-2'-hydroksy-5-etylo-6,7-benzomorfanu i 1,97 g (0,012 mola) bromku (±)-tetrahydrofurfurylu otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie X 2,0 g związku tytułowego, o temperaturze topnienia 150—151°C, która nie zmienia się po przekrystalizowaniu z 40 ml acetonu i 30 ml wody. Otrzymana substancja stanowi jeden z obu powstających w reakcji racemicznych diastereomerów. Drugi można wyodrębnić z ługu macierzystego.

Przykład XV. (±)-2-tetrahydrofurfurylo-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfan.

Wychodząc z 2,31 g (0,01 mola) (±)-2'-hydroksy-5-n-propylo-6,7-benzomorfanu i 1,97 g (0,012 mola) bromku (±)-tetrahydrofurfurylu otrzymuje się analogicznie jak w przykładzie X 2,1 g związku tytułowego o temperaturze topnienia 152°C, która nie zmienia się po przekrystalizowaniu z 30 ml metanolu i 40 ml wody. Tak otrzymana substancja stanowi jeden z obu powstających w reakcji racemicznych diastereomerów. Drugi można wyodrębnić z ługu macierzystego.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 2-tetrahydrofurfurylo-6,7-benzomorfanów o wzorze ogólnym 1, w którym R<sup>1</sup> oznacza grupę metylową, etylową, propylową, R<sup>2</sup> oznacza atom wodoru, grupę metylową, etylową, R<sup>3</sup> oznacza atom wodoru, grupę metylową, R<sup>4</sup> oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla lub niższą grupę acylową o 2—5 atomach węgla, znamienny tym, że norbenzomorfan o wzorze 2, w którym R<sup>1</sup>—R<sup>4</sup> mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym X oznacza zdolną do usunięcia nukleofilową grupę, zwłaszcza atom chlorowca, w szczególności chloru, bromu lub jodu oraz grupę arylosulfonyloksylową, aralkilosulfonyloksylową lub grupę alkilosulfonyloksylową i otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako związki wyjściowe o wzorze 3 stosuje się racematy względnie racemiczne mieszaniny lub optycznie czynne związki.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako związki o wzorze 3 stosuje się związki o racemicznych lub optycznie czynnych grupach tetrahydrofurfurylowych.

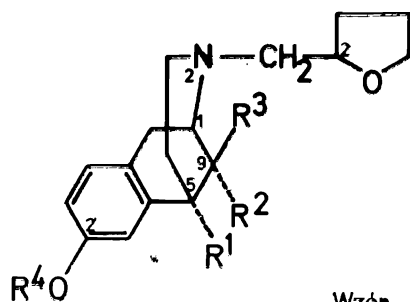
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności organicznego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze od  $-10^{\circ}$  do

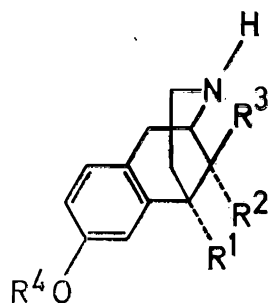
temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika lub mieszaniny rozpuszczalników.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że N-alkilowanie prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas.

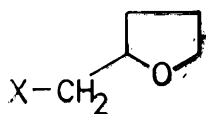
7. Sposób według zastrz. 6, **znamienny tym**, że jako środek wiążący kwas stosuje się aminę, węgiel metalu, wodorowęgiel metalu, wodorotlenek metalu lub tlenek metalu.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

Cena 10 zł

LZG Z-d Nr 2 zam. 1006/77 110 egz. A4