

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

196376

Bejelentés napja: (22) 1986.05.09. (21) (1934/86)

Elsőbbsége: (32) 1985.05.23.

(31) (P 3518525.2)

(33) DE

Közzététel napja: (41) (42) 1987.05.28.

Megjelent: (45) 1989.05.05.

Nemzetközi
osztályozás:

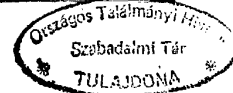
(51) NSZO

C 07 D 221/28

C 07 D 489/00

C 07 D 489/02

A 61 K 31/485



Feltaláló: (72)

dr. Révész László, Riehen,
CH

Szabadalmas: (73)

Sandoz AG., Bazel, CH

(54) ELJÁRÁS MORFINÁN-SZÁRMAZÉKOK ÉS A VE- GYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍT- MÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy savaddíciós sók előállítására. A képletben

- X és Y jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt -O-t képeznek,
- R₁ jelentése ciklopropilmetilcsoport,
- R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 5-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy adott esetben OH-csoporttal szubsztituált fenilcsoport,
- R₃ jelentése hidrogénatom,
- R₄ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,

R₃ α-helyzetű, és R₄ β-helyzetű, vagy R₃ β-helyzetű és

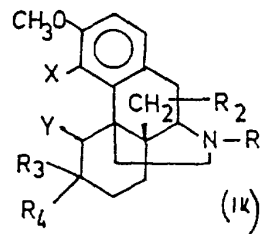
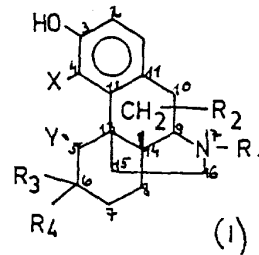
R₄ α-helyzetű, vagy

- R₃ és R₄ együtt =O-t jelent és azzal a megkötéssel, hogy X és Y együttes jelentése nem lehet, -O-, ha R₂ jelentése hidrogénatom, R₄ jelentése α-helyzetű hidroxilcsoport és R₃ jelentése hidrogénatom, illetve

R₂, R₃ és R₄ jelentése nem lehet egyidejűleg hidrogénatom, melynek jellemzője, hogy egy (Ik) általános képletű vegyületet éterhasításnak vetnek alá, R₁-R₄, X és Y jelentése a

2

fenti, majd adott esetben savaddíciós sók képzünk.



196376

A találmány tárgya eljárás új morfinán-származékok és a származékokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Ismeretes a 17-ciklopropilmetil-14-metil-morfinán-3-ol az R. Belleau Special Publication - Royal Society of Chemistry London 1982, 200-221. irodalmi helyről.

Az új morfinán-származékok az (I) általános képlettel jellemezhetők, ahol

- X és Y jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt -O-t képeznek,
- R₁ jelentése ciklopropil-metilcsoport,
- R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 5-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy adott esetben HO-csoporttal szubsztituált fenilcsoport,
- R₃ jelentése hidrogénatom,
- R₄ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport,

R₃ α-helyzetű, és R₄ β-helyzetű, vagy R₃ β-helyzetű és

R₄ α-helyzetű, vagy

- R₃ és R₄ együtt =O-t jelent és azzal a megkötéssel, hogy X és Y együttes jelentése nem lehet -O-, ha

R₂ jelentése hidrogénatom, R₄ jelentése α-helyzetű hidroxilcsoport és R₃ jelentése hidrogénatom, illetve

R₂, R₃ és R₄ jelentése nem lehet egyidejűleg hidrogénatom.

Az (I) általános képletű vegyületeket szabad bázis formájában vagy savaddíciós só formájában állíthatjuk elő.

A találmány szerinti vegyületek tehát szabad bázis formában, vagy savaddíciós formában létezhetnek, és ezek egymásba szokott módon átalakíthatók. A savaddíciós sókra példaképpen megemlíthetők a hidrokloridok, hidrobromidok, hidrogénmaleátok és hidrogénmalonátok

A találmány szerint az (I) általános képletű vegyületeket a következőképpen állíthatjuk elő:

egy (I) általános képletű vegyület előállítására egy (Ik) általános képletű vegyületet éterhasításnak vetünk alá.

A fenti képletben, a leírásban és a példákban a közbenső- és végtermékeknek az aszimmetrikus szénatomok konfigurációja megfelel a semleges (balra forgató) morfinán-sorozatnak, azaz a 9-es helyzetben R, 13-as helyzetben R és 14-es helyzetben S. A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületek például epimerjeikkel képzett elegyének, a racém-elegyek előállítására is.

A fenti képletben előnyös, ha

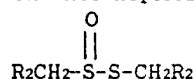
- R₂ alkil- különösen metil- vagy etilcsoport cikloalkil-, különösen ciklohexilcsoport, vagy fenil- vagy para-HO-fenilcsoport
- R₃ jelentése hidrogénatom,
- R₄ jelentése hidroxilcsoport vagy hidrogénatom, különösen hidroxilcsoport vagy
- R₃ és R₄ együtt -O-.

Előnyös, ha R₃ és R₄ együtt oxigént képez, előnyös az is, ha X és Y hidrogénatomot jelent. Előnyös, ha R₄ hidroxilcsoportot jelent és α-helyzetű.

Az éterhasítást szokásos reagensekkel hajthatjuk végre, például hidrogénbromiddal, bórtribromiddal, vagy piridinhidrokloriddal.

Az eljárásnál a kiindulási anyagokat [(Ik) képlet] az 1. reakcióvázlat segítségével állíthatjuk elő.

A (III) általános képletű vegyületeket [(a') eljárás] úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű vegyületet



tioszulfínáttal reagáltatjuk (Diels-Adler-reakció), a reagenseket inert oldószerben, például toluolban visszafolyató hűtő alatt melegítjük.

A furángyűrű nyitását az S atom egyidejű helyzetváltoztatásával [(b') eljárás], például hidrogénbromidos kezeléssel hajthatjuk végre.

Az S gyűrű nyitását az (V) általános képletű vegyületek előállítására [(c') eljárás] a (IV) általános képletű vegyületek redukálásával, valamint a kettőskötés egyidejű telítésével és az oxocsoport redukálásával, például lítiummal folyékony ammóniában, hajthatjuk végre.

Az (V) általános képletű vegyületekből a HS-csoport eltávolítását [(d') eljárás] például Raney-nikkellel végezhetjük metanolban.

A (VI) általános képletű vegyületekben a 6-hidroxilcsoportot ismert módon alakíthatjuk oxocsoporttá [(e') eljárás], például úgy, hogy oxalildikloriddal és dimetilszulfoxidral reagáltatunk.

Az R₂ helyén fenilcsoportot tartalmazó (VII) általános képletű vegyületeket közvetlenül a (III) általános képletű vegyületekből állíthatjuk elő, Raney-nikkellel történő reagáltatással metanolban.

A (VII) általános képletű vegyületeket ezután brómozunk, például brómmal jégecetben, majd HBr lehasítást végzünk lúgos közegben, például nátriumhidroxid-oldatban, végül a brómatomokat, amelyek még jelen vannak és amelyeket bevezettünk, például az 1. helyzetbe és a 7. helyzetbe az első lépés során végrehajtott brómozás alatt, redukcióval eltávolítjuk. Ez a redukciós eltávolítás például hidrogénezéssel történhet palládium-csontszén-katalizátor jelenlétében.

Az X és Y helyén hidrogénatomot tartalmazó és R₃ és R₄ helyén oxocsoportot tartalmazó kiindulási anyagokat a (VII) általános képletű vegyületekből a 2. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő.

A (VIII) általános képletű vegyületeket a 4-hidroxilcsoport ismert éterezésével állíthatjuk elő, például halogénbenzollal, bázis és réz jelenlétében (f') eljárás.

Az így kapott (VIII) általános képletű vegyületekben 6-oxo-csoport ketálcsoporttá alakítható [(g') eljárás], ismert módon, alkohollal vagy glikollal.

Az így kapott (IX) általános képletű vegyületekből a 4-fenoxicsoportot redukálással távolíthatjuk el [(h') eljárás], például nátrium-segítségével folyékony ammóniában.

A (X) általános képletű vegyületeket - ahol Z és Z' 1-3 szénatomos alkilcsoportot jelent vagy együtt -(CH₂)₂- vagy -(CH₂)₃-csoportot képez, oxocsoporttá hidrolizáljuk savas közegben, például sósavoldatban.

Azokat az (Ik) képletű vegyületeket - ahol R₃ és R₄ közül az egyik hidrogénatom és a másik hidroxicsoport, olyan (Ik) képletű vegyületek redukálásával állíthatjuk elő, ahol R₃ és R₄ együtt oxocsoportot képeznek és X és Y hidrogénatom.

Az oxocsoport hidroxicsoporttá történő redukcióját ismert módon, például nátrium-bórhidriddel végezhetjük mint redukáló-szerrel.

Az R₃ és R₄ helyén hidrogént tartalmazó (Ik) képletű vegyületeket a (XII) képletű vegyületek redukációjával állíthatjuk elő a ketós kötések redukálására szokásos hidrogénezéssel, például palládium/csontszén katalizátor segítségével.

A (XII) általános képletű kiindulási anyagokat úgy kaphatjuk, hogy ha az (Ik) általános képletű vegyületeket - ahol R₃ és R₄ közül az egyik hidroxilcsoport - dehidráljuk. A dehidrogénezés szokott módon megy végbe, például savas közegben történő melegítéssel, például sósavas oldatban vagy piridin-hidrokloridban. Ily módon az 5,6- és 6,7-didehidro-vegyületek elegyét kapjuk.

A fent felsorolt reakciók során, hogyha olyan vegyületeket kapunk, amelyekben R₃ és R₄ jelentése különböző, a termékek rendszerint 6 α -R₃, 6 β -R₄ és 6 α -R₄, 6 β -R₃ izomerek elegyei formájában jönnek létre és ezeket ismert módon, például kromatográfiásan választjuk külön.

Amennyiben a kiindulási anyagok valamelyikének előállítását részletesen nem irtuk le, akkor ez a módszer ismert, vagy a példákban leírt eljárások analógiájára megvalósítható.

A (II) általános képletű vegyületek ismertek. Tebainból állíthatók elő ismert módon.

A találmány további részleteit a következő példákkal szemléltetjük.

1. példa

17-Ciklopropilmetil-4,5 α -epoxi-3-metoxi-14 β -etil-morfinán-6-on (Ik képletű vegyület)

a) 6,14-endo-eteno-6,7,8,14-tetrahidro-7-tia-8 α -metil-N-ciklopropilmetil-nortebain

46,4 g (0,132 mól) N-ciklopropilmetil-nortebaint és 17,6 g (0,128 mól) S-etil-etán-tioszulfínátot 1 óra hosszat 1000 ml toluolban melegítünk visszafolyató hűtő alatt, majd hűtés után kétszer mossuk vízzel. A szerves fázist nátriumsulfát felett szárítjuk, bepároljuk és szilikagélen gyors-kromatografáljuk, metilénklorid/metanol/koncentrált ammónia 99,5:5:0,1 arányú elegyével eluáljuk. A cím szerinti terméket halványsárga kristályok formájában izoláljuk.

b) N-ciklopropilmetil-5,14-etán-O-17 α -metil-18-tianortebain-6-on

40,6 g (0,099 mól) 1a) pont szerinti vegyületet szobahőmérsékleten összekeverünk 150 ml 48%-os hidrogénbromiddal, ezáltal a kiindulási anyag teljesen feloldódik. Ahogy a termék elkezd kristályosodni, hozzáadunk 60 ml metanol és 1 óra hosszat 0 °C hőmérsékleten keverjük. A cím szerinti vegyület hidrogénbromidját leszűrjük és metanol és éter elegyével mossuk. Op.: 256-258 °C.

c) N-ciklopropilmetil-4,6 α -dihidroxil-14 β -(1-merkaptó-etil)-3-metoxi-morfinán

4,3 g (0,02 mól) lítiumot feloldunk -45 °C hőmérsékleten 1,8 liter folyékony ammóniában és az 1b) pont szerinti vegyület 22,5 grammját (56,7 mmól) 500 ml tetrahydrofuranban feloldva hozzáadjuk a mély kék színű oldathoz. 20 perc múlva -40 °C hőmérsékleten az oldatot szilárd ammóniumkloriddal kezeljük, az ammóniát ledesztilláljuk és a maradékot vízben felvesszük, háromszor extraháljuk éterben. Szárítás, koncentráció és etilacetát és hexán 1:4-1:2 arányú elegyével végzett gyors-kromatografálás után a szerves fázisokból szintelen olaj formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

d) N-ciklopropilmetil-14 β -etil-4,6 α -dihidroxil-3-metoxi-morfinán

130 g Raney-nikkelt hozzáadunk 1,5 liter metanolhoz és gyorsan hozzáadunk egy

1c) pont szerint előállított vegyületből 13,4 g-ot (33,3 mmól), 250 ml metanolban oldva, reakcióelegyet leszűrjük és bepároljuk. A maradékot metilénkloriddal felvesszük, nátriumsulfát felett szárítjuk és ismét bepároljuk, a cím szerinti vegyületet halványpiros hab formájában kapjuk.

e) N-ciklopropilmetil-14 β -etil-4-hidroxi-3-metoxi-morfinán-6-on

4,35 ml (50,4 mmól) oxalilkloridot -60 °C hőmérsékleten 500 ml metilénkloridhoz adagolunk és összekeverjük 7,2 ml (100,7 mmól) dimetilszulfoxid 85 ml metilénkloriddal készített oldatával. Ezután 17 g (45,8 mmól) 1d) pont szerinti vegyület 100 ml metilénkloriddal készített oldatát -78 °C hőmérsékleten gyorsan hozzáadjuk, majd 32 ml (229 mmól) trietilamint adunk hozzá -60 - -50 °C hőmérsékleten és 15 perc múlva -78 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet lassan szobahőmérsékletre melegítjük, vizet adunk hozzá és az elegyet háromszor extraháljuk metilénkloriddal. Szárítás után bepároljuk, etilacetát és hexán 1:3-1:1 arányú elegyével gyors-kromatografáljuk és a szerves fázisokból szintelen olaj formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

f) 17-ciklopropilmetil-4,5 α -epoxi-3-metoxi-14 β -etil-morfinán-6-on

14,6 g (39,6 mmól) 1e) pont szerinti vegyületet hozzáadunk 430 ml jégcecthez és hozzácepegtetünk 19 g (119 mmól) brómot 200 ml jégcectben, mialatt szobahőmérsékleten 30 percig keverjük az elegyet. 90 perc múlva a reakcióelegyet bepároljuk, 1 liter metilénkloridban felvesszük, és keverés és hűtés közben 300 ml 1 n nátriumhidroxid-oldatba öntjük. A metilénkloridos fázist elkülönítjük, vízzel mossuk, kevés 10%-os pH=7 értékű borkósavval mossuk, majd nátriumsulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 170 ml jégcectben feloldjuk és 130 ml víz és 3 g 10%-os palládium-csontszén-katalizátor hozzáadása után az elegyet 15 óra hosszat szobahőmérsékleten és 1 atm nyomáson hidrogénezzük. A palládium-csontszén-katalizátort leszűrjük, a jégcectet ledesztilláljuk, a maradékot jégben 2 n nátriumkarbonátban felvesszük és háromszor extraháljuk metilénkloriddal. A szerves fázist nátriumsulfát felett szárítjuk, koncentrálnak, etilacetát és hexán 1:5 arányú elegyével gyors-kromatografáljuk és a cím szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában kapjuk. Termelés: 80-90%.

2. példa

17-ciklopropilmetil-4,5 α -epoxi-14 β -etil-3-hidroxi-morfinán-6-on [(I) képletű vegyület]

3,25 g (8,9 mmól) 1. példa szerinti vegyületet és 10 g piridin-hidrokloridot 3 óra hosszat 190 °C hőmérsékletre melegítünk, majd hűtés után vízben felvesszük és koncentrált ammóniával meglúgosítjuk. Háromszor extraháljuk metilénkloriddal. Etilacetát és hexán 1:5 arányú elegyével gyors-kromatografálva a cím szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában kapjuk. Éter és pentán elegyből átkristályosítva analitikailag tiszta terméket kapunk. Op.: 157-158 °C.

3. példa

14 β -benzil-17-ciklopropilmetil-4,5 α -epoxi-3-metoxi-morfinán-6-on (Ik képletű vegyület)

a) 6,14-endo-eteno-6,7,8,14-tetrahidro-7-tia-8 α -fenil-N-ciklopropilmetil-nortebain

Az 1a) példában leírt módon járunk el. Op.: 148-150 °C.

b) N-ciklopropilmetil-3-metoxi-4-hidroxi-14 β -benzil-morfinán-6-on

20 g (42,3 mmól) 3a) pont szerinti vegyületet és 200 g Raney-nikkelt 1,3 liter metanolban 4 óra hosszat melegítünk visszafolyató hűtő alatt és további 70 g Raney-nikkelt adunk hozzá és továbbmelegítjük 3 óra hosszat. A Raney-nikkelt leszűrjük és metanollal jól mossuk. Az egyesített metanolos fázisokat bepároljuk, a maradékot éterben felvesszük, nátriumsulfát felett szárítjuk, bepároljuk és szintelen olajat kapunk. 350 g szilikagélen gyors-kromatografáljuk, etilacetát és hexán 1:8 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában kapjuk. Op.: 122-124 °C.

c) 14 β -benzil-17-ciklopropilmetil-4,5 α -epoxi-3-metoxi-morfinán-6-on

2,2 g (5,1 mmól) 3b) pont szerinti vegyületet hozzáadunk 70 ml jégcecthez, összekeverjük, 2,45 g (15,3 mmól) brómmal, 30 ml jégcectben 4 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük és bepároljuk. A maradékot metilénkloridban felvesszük, 100 ml 1 n nátrium-

hidroxiddal kirázzuk, miközben jéggel hűtjük, majd a szerves fázist elkülönítjük, vízzel kirázzuk és 10%-os borkósavat adunk addig hozzá, amíg a pH-érték 6-ot el nem éri. A szerves fázist nátriumszulfát felett szárítjuk, bepároljuk és 200 ml víz és jéget 1:1 arányú elegyével összekeverjük, majd hozzáadunk 4,2 g nátriumacetátot és 0,75 g 10%-os palládium-csontszénét, és az elegyet 3 atm nyomáson hidrogénezzük szobahőmérsékleten. Az elegyet leszűrjük, bepároljuk, metilénkloridban felvesszük és 2 n nátriumkarbonáttal mossuk. A szerves fázist szárítjuk, bepároljuk és gyors-kromatografálással éter és hexán 1:3 arányú elegyével a cím szerinti vegyületet kapjuk szintelen olaj formájában.

4. példa

14 β -benzil-17-ciklopropilmetil-4,5 α -epoxi-3-hidroxi-morfinán-6-on-hirdoklorid [(I) képletű vegyület]

A 2. példával analóg módon állítjuk elő, a cím szerinti vegyületet, majd éter, etanol és sósav elegyével hidrokloriddá alakítjuk. Op.: 260 °C.

5. példa

N-ciklopropilmetil-14 β -benzil-3-metoxi-morfinán-6-on [(Ik) képletű vegyület]

a) N-ciklopropilmetil-14 β -benzil-3-metoxi-4-fenoxi-morfinán-6-on

8,9 g (19 mmól) 3b) példa szerinti vegyületet, 5 ml (48 mmól) brómbenzolt és 8 g (58 mmól) káliumkarbonátot 100 ml piridinben oldunk, hozzáadunk 2 g Venus-rezet és 16 óra hosszat melegítjük argon-áramban 140 °C-ig. A sötét reakcióelegyhez jeges vizet adunk, majd háromszor éterrel extraháljuk. A szerves fázisokat nátriumszulfát felett szárítjuk, bepároljuk, és a cím szerinti terméket sötét olaj formájában kapjuk, amelyet tisztítás nélkül reagáltatunk tovább.

b) N-ciklopropilmetil-14 β -benzil-3-metoxi-4-fenoxi-6,6-etiléndioxi-morfinán

9,2 g (18 mmól) 5a) pont szerinti vegyületet, 30 ml (0,54 mól) etilén-glikolt és 9,4 g (50 mmól) paratoluol-szulfonsav-monohidrátot 4 óra hosszat melegítünk visszafolyató hűtő alatt vízelválasztóban 1 liter benzolban. A reakcióelegyet 2 n nátriumkarbonáttal, majd egyszer vízzel mossuk, nátriumszulfát felett szárítjuk, bepároljuk és a cím szerinti vegyületet sötétbarna olaj formájában kapjuk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a következő reakcióban.

c) N-ciklopropilmetil-14 β -benzil-3-metoxi-6,6-etilén-dioxi-morfinán

9,7 g (17,6 mmól) 5b) példa szerinti vegyületet 250 ml toluolban hozzácsepegtetünk 500 ml cseppfolyós ammóniához, amelyet -50 °C hőmérsékleten állítottunk elő, majd hozzáadunk 2,5 g (109 mmól) nátriumot. A reakcióelegyet 4 óra hosszat -55 - -35 °C hőmérsékleten keverjük, majd szilárd ammóniumkloriddal a reakciót befagyasztjuk és az ammóniát ledesztilláljuk. A maradékot vízben felvesszük és háromszor extraháljuk éterrel. Az éteres fázisokat kétszer mossuk 1 n nátriumhidroxidban, majd egyszer vízzel, nátriumszulfát felett szárítjuk, bepároljuk és gyors-kromatografálás után a cím szerinti vegyületet szintelen kristályok formájában kapjuk. (α)_D²⁰ = -28,8° (CH₃OH).

d) N-ciklopropilmetil-14 β -benzil-3-metoxi-morfinán-6-on

5,8 g (12,6 mmól) 5c) példa szerinti vegyületet 4 óra hosszat melegítünk visszafolyató hűtő alatt 750 ml 1 n sósavban, majd összekeverjük jég és koncentrált ammónia elegyével hűtés után és háromszor extraháljuk éterrel. Szárítás és a szerves fázis bepárlása után éterből átkristályosítjuk és így a cím szerinti terméket kapjuk, amely 165-167 °C-on olvad. Termelés: 80-90%.

6. példa

N-ciklopropilmetil-14 β -benzil-3-hidroxi-morfinán-6-on [(I) képletű vegyület]

1,65 g (4 mmól) 5. példa szerinti terméket és 8,6 g piridin-hidrokloridot 180 °C hőmérsékletre melegítünk, 1 óra múlva 8,6 g piridin-hidrokloridot adunk hozzá és a hőmérsékletet további 1 óra hosszat 180 °C-on tartjuk. A reakcióelegyhez jéget és koncentrált ammóniát adagolunk, és háromszor extraháljuk metilénkloriddal. Szárítás és koncentráció után flash-kromatografáljuk (etilacetát és hexán 1:8 arányú elegyével) és az egyesített szerves fázisokból a cím szerinti vegyület hidrokloridját kapjuk. Op.: 290 °C. A hidrogénbromid olvadáspontja 280 °C felett. (α)_D²⁰ (szabad bázis) = -69,6° (CH₃OH). Termelés: 20-45%.

7. példa

14 β -benzil-N-ciklopropilmetil-6 β -hidroxil-3-metoxi-morfinán és 14 β -benzil-N-ciklopropilmetil-6 α -hidroxil-3-metoxi-morfinán [(Ik) képletű vegyületek]

2,7 mmól 5. példa szerinti N-ciklopropilmetil-14 β -benzil-3-metoxi-morfinán-6-on

70 ml etanolban oldunk, majd hozzáadunk 0,53 g nátrium-bórhidridet (0,14 mól) és az elegyet 3 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. A reakciót 20 ml víz hozzáadásával leállítjuk és még 30 percig keverjük. Az etanolt ledesztilláljuk és a maradékot 3-szor extraháljuk metilén-kloriddal. Szárítás és bepárlás után a szerves fázisból szintelen olaj lesz, melyet szilikagél oszlopon kromatográfiásan tisztítunk. [metilén-klorid (metanol) koncentrált ammónia 99:1:0,1]. A két vegyületet szintelen olajként izoláljuk.

8. példa

14 β -benzil-N-ciklopropilmetil-3,6 β -dihidroximorfinán [(I) képletű vegyület]

Az előállítás a 2. példa szerint történik. Op.: 280 °C felett. (hidroklorid).

A következő (I) általános képletű vegyületeket a fenti példák szerint állítottuk elő a megfelelő kiindulási anyagokból. A táblázatban malonát=hidrogénmalonát.

Példa száma	R ₂	R ₃	R ₄	X Y	Op (°C)	Só forma	Az előállítás pld. sz. szerint
9.	-C ₂ H ₅	=O		-O-	>280	HCl	1 és 2
10.	H	=O		-O-	150-151	bázis	1 és 2
11.	-CH ₃	=O		H H	>280	HCl	5 és 6
12.	-CH ₃	H	β -OH	H H	250 (boml.)	HCl	
13.	-CH ₃	H	α -OH	H H	233-235	bázis	
14.	para HO-fenil	=O		H H	>230	HCl	2, 6
15.	ciklohexil	=O		H H	>265	HCl	1 és 2

Az (I) általános képletű vegyületek gyógyászati hatást mutatnak, és ezért a gyógyászatban hatóanyagként alkalmazhatók. A vegyületek különösen morfinantagonista vagy vegyes morfinagonista és a morfinantagonista hatást mutatnak.

A fájdalomcsökkentő hatás következtében a vegyületeket különböző eredetű fájdalmak kezelésére alkalmazhatjuk.

Az (I) általános képletű vegyületek, amelyek morfinantagonista hatást mutatnak, különösen azok, ahol R₄ jelentése hidrogénatom vagy hidroxicsoport, vagy ahol R₃ és R₄ együtt oxigénatomot képez, ezek a lutein-hormon kiválasztását is fokozzák (LH). Az R₂ helyén fenilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek különösen erős LH-stimuláló hatással rendelkeznek.

Ennélfogva a vegyületeket opiátagonistaként és antagonistaként használhatjuk, különösen azokat a vegyületeket, amelyeknél R₄ jelentése hidrogénatom vagy hidroxilcsoport, vagy ahol R₃ és R₄ együtt oxigént képez, luteinizáló hormonstimulálóként alkalmazhatjuk. A luteinizáló hormonstimuláló hatású vegyületeket például hipofthalmiás LHRH-működés javítására, például az anovulációs szindróma, amenorrea, meddőség, spontán hipogonatotrop csökkent ivarmirigyműködés, szekunder hipotalmiás csökkent ivarmirigyműködés, Kallman-féle szindróma, késleltetett pubertás, menstruális rendellenességek, például kamazkor alatt, valamint ideges eredetű étvágytalanság kezelésére alkalmazhatjuk. Az opiátantagonista hatáson alapuló vegyületeket alkalmazhatjuk kövérés ellen is, kábítószeres betegeknek, alkohol-intoxikálásra, mozgatózom-betegségek ellen, szívfejlődési és en-

totoxinok sokk ellen, mentális betegségek, például Alzheimer-féle betegség ellen és az immunrendszer modulációjára. Az LH-stimuláló hatás a legkedvezőbb hatás, ezért a 6. példa szerinti vegyület az előnyös vegyület.

Az opiátantagonista és agonista, az analgetikus és előnyösen az LH-stimuláló hatás esetében az előnyös napi dózis 10-100 mg/nap, és ezt előnyösen egységdózisokban, maximum 4 alkalommal adagoljuk naponta és az egyes dózisok 2-50 mg hatóanyagot tartalmaznak.

A találmány szerint előállított hatóanyagokat szabad bázis formájában vagy gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós só formájában adagolhatjuk. A sókat ismert módon állítjuk elő, és ezek hatása ugyanolyan nagyságrendű, mint a szabad bázis-formaé. A találmány szerint tehát gyógyászati készítményeket is előállítunk, amelyek szabad bázis-formában vagy gyógyászatiilag elfogadható savaddíciós sók formájában tartalmaznak hatóanyagot gyógyászatiilag elfogadható hordozóval vagy hígítóval együtt. A készítmények előállítása ismert módon történik. A készítményeket ismert módon, különösen enterálisan, előnyösen orálisan, például tablettá vagy kapszula formájában, vagy parenterálisan, például injekálható oldat vagy szuszpenzió formájában adagoljuk.

Előnyösek azok a vegyületek, ahol R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport és R₃ és R₄ jelentése a fenti, azzal a megkötéssel, hogy R₃ és R₄ együtt oxocsoportot képeznek, szabad bázis vagy savaddíciós só formájában.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek vagy savaddíciós sóik előállítására - ahol - X és Y jelentése külön-külön hidrogénatom vagy együtt -O-t képeznek,
- R₁ jelentése ciklopropilmetilcsoport,
 - R₂ jelentése hidrogénatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport, 5-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy adott esetben OH-csoporttal szubsztituált fenilcsoport,
 - R₃ jelentése hidrogénatom,
 - R₄ jelentése hidrogénatom, vagy hidroxilcsoport,
- R₃ α-helyzetű, és R₄ β-helyzetű, vagy R₃ β-helyzetű és R₄ α-helyzetű, vagy
- R₃ és R₄ együtt =O-t jelent és azzal a megkötéssel, hogy X és Y együttes jelentése nem lehet -O-, ha R₂ jelentése hidrogénatom, R₄ jelentése α-helyzetű hidroxilcsoport, és R₃ jelentése hidrogénatom, illetve R₂, R₃ és R₄ jelentése nem lehet egyidejűleg hidrogénatom, azzal jellemezve, hogy egy (Ik) általános képletű vegyületet éterhasításnak vetünk alá, a képletben R₁-R₄, X és Y jelentése a fenti, majd adott esetben savaddíciós sőt képezünk.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás N-30 -ciklopropil-metil-14β-benzil-3-hidroxi-morfi-

nán-6-on előállítására, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

3. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű vegyületeket - ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott - a szokásos gyógyászatiilag elfogadható hordozókkal összekeverjük és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 17-ciklopropilmetil-4,5α-epoxi-14β-etil-3-hidroxi-morfinán-6-ont szabad bázis formájában vagy savaddíciós só formájában alkalmazunk.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 14β-benzil-17-ciklopropilmetil-4,5α-epoxi-3-hidroxi-morfinán-6-ont szabad bázis formájában vagy savaddíciós só formájában alkalmazunk.

6. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 17-ciklopropilmetil-14β-benzil-3-hidroxi-morfinán-6-ont szabad bázis formájában vagy savaddíciós só formájában alkalmazunk.

7. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 14β-benzil-17-ciklopropilmetil-3,6β-dihidroxi-morfinánt szabad bázis formájában vagy savaddíciós só formájában alkalmazunk.

3 lap képletekkel

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

89.1244.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkó István vezérigazgató

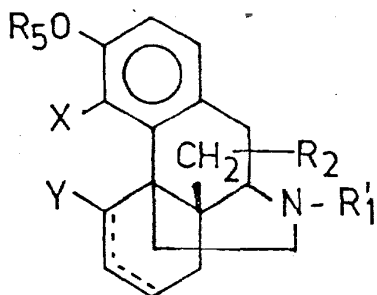
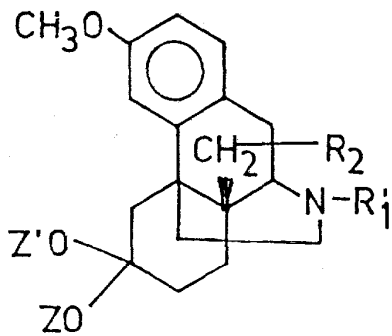
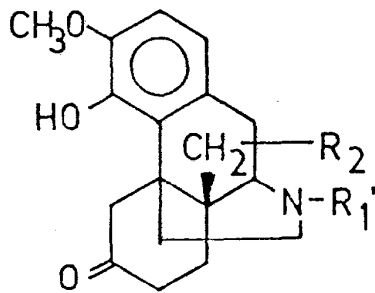
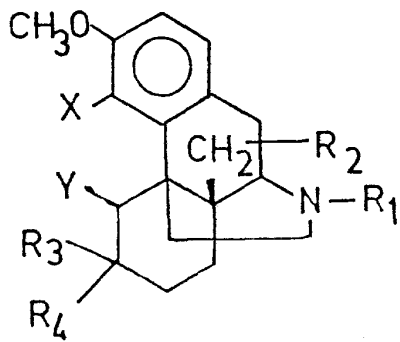
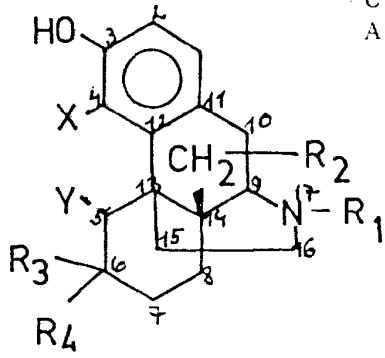
Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 221/28

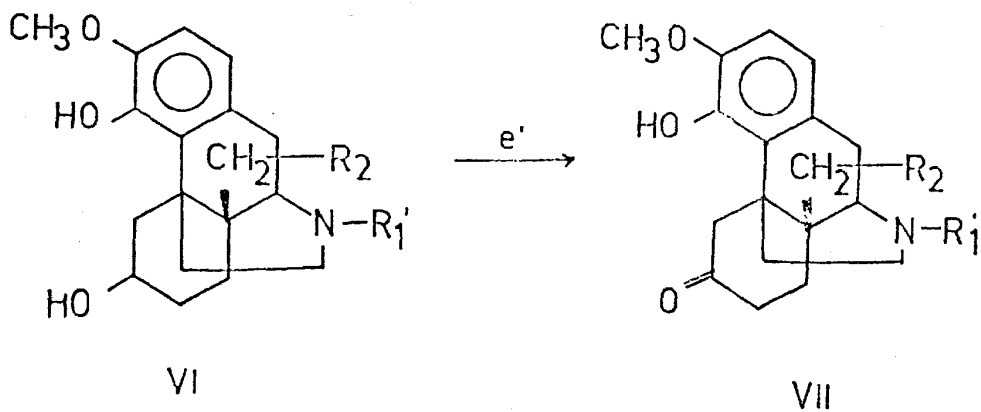
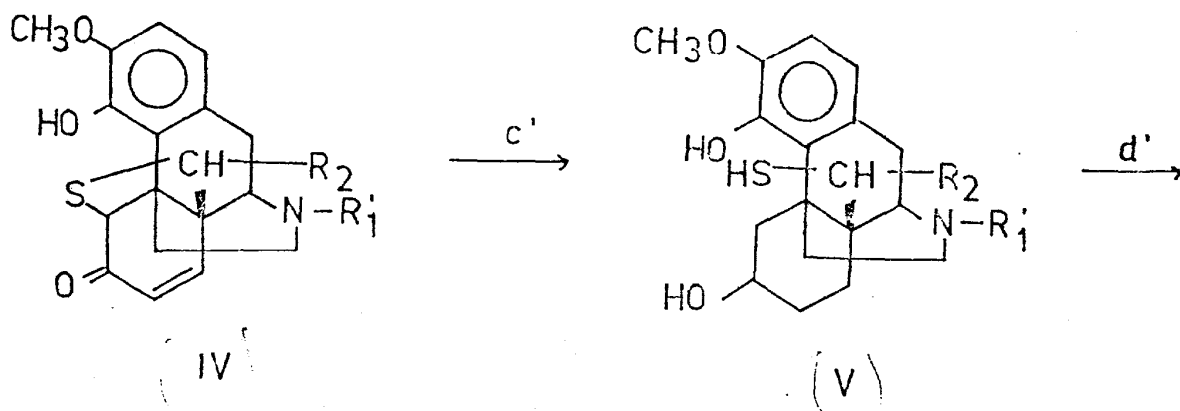
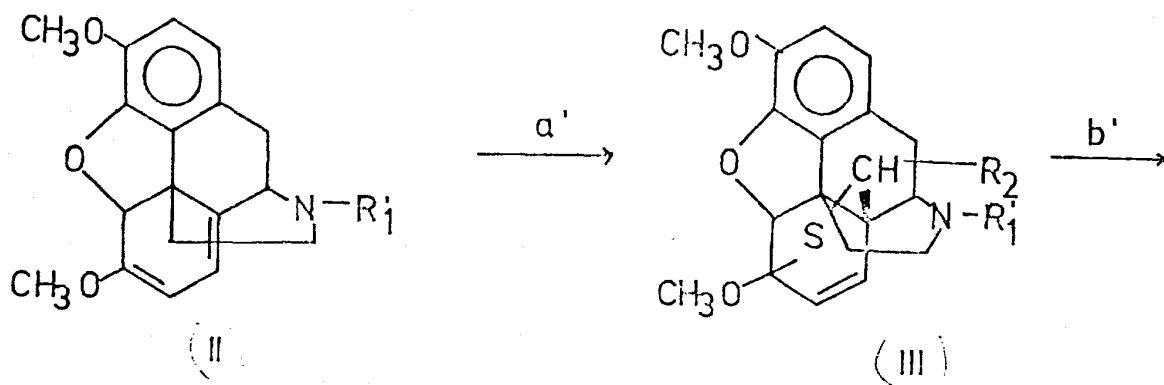
C 07 D 489/00

C 07 D 489/02

A 61 K 31/485



1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat

