



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

51 Int. Cl. 3: C 07 D 221/26
C 07 D 405/06

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



12 **PATENTSCHRIFT** A5

11

620 681

21 Gesuchsnummer: 3848/79

62 Teilgesuch von: 2802/75

22 Anmeldungsdatum: 05.03.1975

30 Priorität(en): 09.03.1974 DE 2411382

24 Patent erteilt: 15.12.1980

45 Patentschrift veröffentlicht: 15.12.1980

73 Inhaber:
C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim a.Rh. (DE)

72 Erfinder:
Dr. Herbert Merz, Ingelheim a.Rh. (DE)
Dr. Adolf Langbein, Ingelheim a.Rh. (DE)
Dr. Gerhard Walther, Bingen a.Rh. (DE)
Dr. Klaus Stockhaus, Bingen a.Rh. (DE)

74 Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

54 **Verfahren zur Herstellung neuer 2-Tetrahydrofurfuryl-6,7-benzomorphone.**

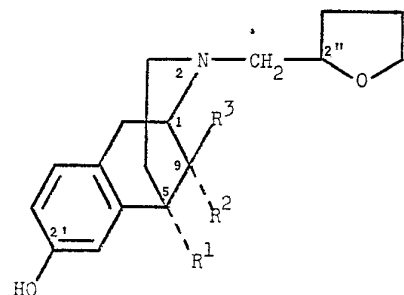
57 Neue 2-Tetrahydrofurfuryl-6,7-benzomorphone der Formel I, worin

R¹ Methyl, Aethyl oder Propyl;
R² Wasserstoff, Methyl oder Aethyl; und
R³ Wasserstoff oder Methyl

bedeuten, werden hergestellt, indem man eine entsprechend substituierte 2'-Alkoxy- oder 2'-Aralkoxyverbindung der Aetherspaltung unterwirft.

Die erhaltenen Basen der Formel I können anschliessend in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden.

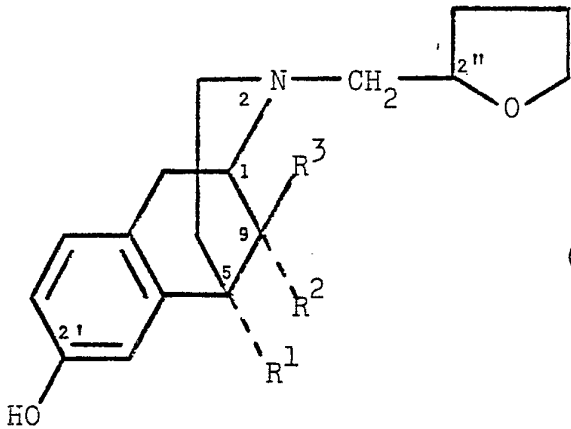
Die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze zeichnen sich durch eine therapeutisch nutzbare Wirkung auf das Zentralnervensystem aus. Besonders hervorzuheben ist ihre analgetische Wirkung, welche diejenige des Morphins häufig übertrifft, ohne die unerwünschten Nebenwirkungen des Morphins, z.B. die Suchtwirkung, zu zeigen.



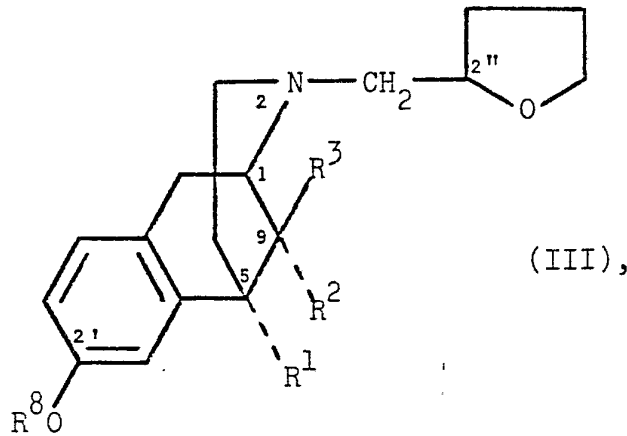
(I),

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von neuen 2-Tetrahydrofurfuryl-6,7-benzomorphanen der Formel I



worin
 R^1 Methyl Äthyl oder Propyl;
 R^2 Wasserstoff, Methyl oder Äthyl; und
 R^3 Wasserstoff oder Methyl
 bedeuten, sowie von deren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel III



worin
 R^8 eine Alkyl- oder Aralkylgruppe
 bedeutet, der Ätherspaltung unterwirft und die Verfahrensprodukte gegebenenfalls in ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen der Formel III in Form der Racemate einsetzt.

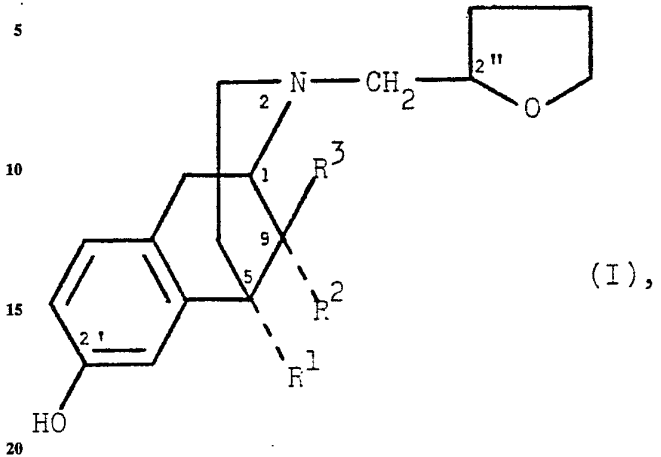
3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindungen der Formel III in Form der optisch aktiven Verbindungen einsetzt.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der Formel III mit racemischem Tetrahydrofurfurylrest ausgeht.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung der Formel III mit optisch aktivem Tetrahydrofurfurylrest ausgeht.

6. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches durchführt.

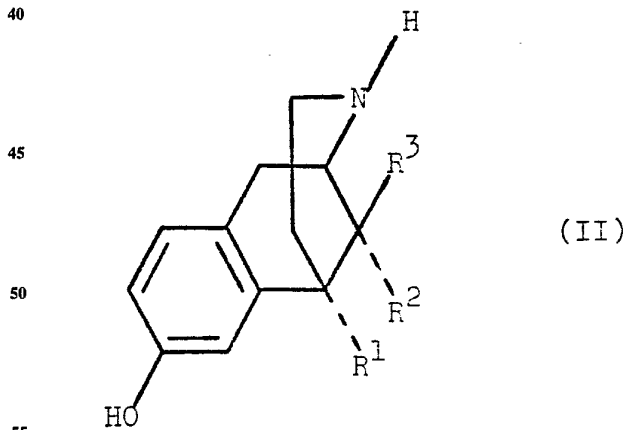
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen 2-Tetrahydrofurfuryl-6,7-benzomorphanen der Formel I



worin
 R^1 Methyl, Äthyl oder Propyl;
 R^2 Wasserstoff, Methyl oder Äthyl; und
 R^3 Wasserstoff oder Methyl
 bedeuten, sowie von deren Säureadditionssalzen.

In den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel I sind die Reste R^1 und R^2 bezüglich des carbocyclischen Ringes cis-ständig angeordnet. Daraus folgt, dass, sofern R^1 und R^2 die genannten Alkylgruppen bedeuten und R^2 von R^3 verschieden ist, nur Verbindungen der α -Reihe mit cis-ständigen Alkylresten R^1 und R^2 erhalten werden. Bevorzugt werden Verbindungen der Formel I, worin R^1 und R^2 Methyl und R^3 Wasserstoff bezeichnen (2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan) hergestellt.

Bei der oben gegebenen Definition der Verbindungen der Formel I ergibt sich bezüglich der Stereochemie folgende Situation: Das den Verbindungen zugrundeliegende Norbenzomorphan der Formel II



besitzt 2 Asymmetriezentren, wenn $R^2 = R^3$ ist bzw. 3 Asymmetriezentren, wenn R^2 mit R^3 nicht identisch ist.

Wegen des starren Einbaus der Asymmetriezentren C-1 und C-5 in ein überbrücktes Ringsystem und wegen der Festlegung des Asymmetriezentrums C-9 (Beschränkung auf die α -Reihe) existieren die der Formel I zugrundeliegenden Norverbindungen der Formel II jedoch nur in einer einzigen racemischen Form und den zugehörigen optischen Antipoden.

Bezeichnung	Form von II	Konfiguration
(±)-II	racemisch	-
(-)-II	linksdrehend	1 R, 5 R, 9 R
(+)-II	rechtsdrehend	1 S, 5 S, 9 S

Mit der N-Tetrahydrofurfuryl-Substitution tritt ein zusätzliches Asymmetriezentrum im Molekül auf (am C-2'' im Tetrahydrofuran-Ring). Es ist daher zu erwarten, dass sich unter der oben definierten Formel I zwei Reihen (I,1) und (I,2) von racemischen Diastereomeren und die zugehörigen optischen Antipoden verbergen, die ihre Existenz folgenden Kombinationsmöglichkeiten verdanken:

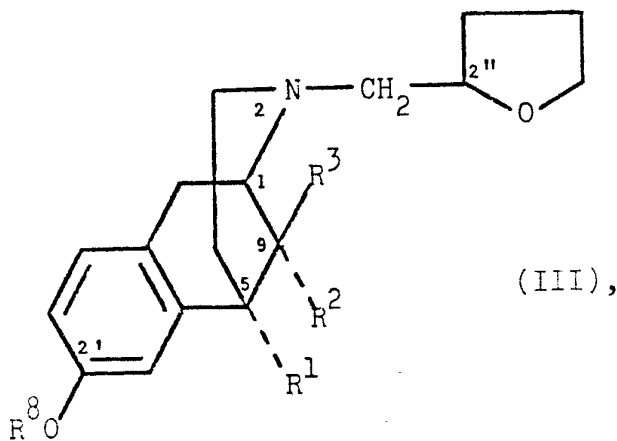
Bezeichnung	Konfiguration		
	Benzomorphan	N-Tetrahydrofurfuryl-Rest	
I,1	1 R, 5 R, 9 R-(−)	D-(−)	} racemisches Diastereomeres 1
	1 S, 5 S, 9 S-(+)	L-(+)	
I,2	1 R, 5 R, 9 R-(−)	L-(+)	} racemisches Diastereomeres 2
	1 S, 5 S, 9 S-(+)	D-(−)	

Welche der zu (I,1) bzw. zu (I,2) gehörenden optischen Antipoden die linksdrehende und welche die rechtsdrehende Form ist, lässt sich grundsätzlich nicht allein aufgrund der Konfiguration angeben, sondern ergibt sich nur aus der Messung im Polarimeter.

Für einige der näher untersuchten erfindungsgemäss erhältlichen 2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9 α -dimethyl-6,7-benzomorphan (Formel I, R¹ = R² = CH₃ und R³ = H) hat sich gezeigt, dass die Drehrichtung des Grundkörpers der Formel II durch Einführung des D-(−)- oder L-(+)-Tetrahydrofurfuryl-Restes nicht verändert wird. Es ist wahrscheinlich, aber keineswegs sicher vorauszusagen, dass dieser Zusammenhang auch für Verbindungen der Formel I mit anderen Kombinationen von R¹ bis R³ gilt.

Bezüglich der Nomenklatur der Verbindungen der Formel I ergibt sich bei den optisch aktiven Vertretern keine Schwierigkeit, wie aus der oben angeführten Tabelle ersichtlich ist. Verwendet man die Kennzeichnung 1R, 5R, 9R bzw. 1S, 5S, 9S, so ist damit eindeutig die Konfiguration am C-9 festgelegt und in der chemischen Bezeichnung kann das « α » entfallen. Bei den racemischen Verbindungen kann man dagegen nicht vorhersagen, welches der beiden möglichen Diastereomeren vorliegt. In der Beschreibung werden beide racemischen Diastereomeren durch (\pm) gekennzeichnet und voneinander durch den Zusatz «Diastereomeres 1» bzw. «Diastereomeres 2» unterschieden, wobei 1 und 2 die Reihenfolge der Isolierung bedeutet.

Die Verbindungen werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel III



worin R⁸ eine Alkyl- oder Aralkylgruppe bedeutet, der Ätherspaltung unterwirft und die Verfahrensprodukte gegebenen-

falls in ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze überführt.

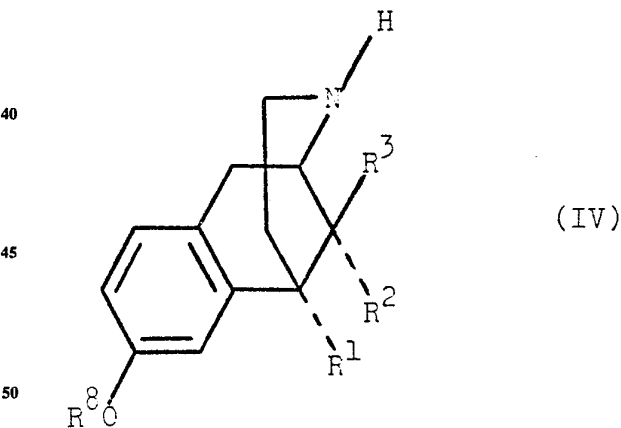
Die Ätherspaltung kann nach verschiedenen Methoden durchgeführt werden. Die jeweils anzuwendende Methode richtet sich nach der Natur des Restes R⁸, wobei darauf zu achten ist, dass der Tetrahydrofuran-Ring erhalten bleibt.

Eine geeignete Methode ist beispielsweise die selektive Spaltung der Phenoläther-Gruppierung mit Ätznatron und Ätzkali in hochsiedenden Lösungsmitteln, wie Diäthylenglykol oder Triäthylenglykol. Man arbeitet dabei zweckmässig bei Temperaturen zwischen 150°C und den Siedepunkten der Lösungsmittel mit überschüssigem Alkalihydroxyd. Benzyläther lassen sich auch durch katalytische Hydrierung spalten. Methoxymethyläther sind sehr säurelabil und können schon unter milden Bedingungen mit verdünnten Mineralsäuren gespalten werden.

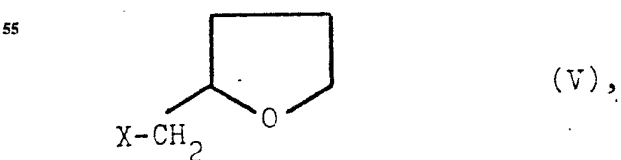
Die erhaltenen Reaktionsprodukte können aus den Ansätzen mit Hilfe üblicher Methoden isoliert werden. Gegebenenfalls können die erhaltenen Rohprodukte unter Anwendung besonderer Verfahren, z. B. der Säulenchromatographie, gereinigt werden, ehe man sie in Form der Basen oder geeigneter Säureadditionsverbindungen kristallisiert.

Je nach der Wahl der Reaktionsbedingungen und Reaktionspartner sind die gewonnenen Reaktionsprodukte entweder sterisch einheitliche Verbindungen oder Gemische aus racemisch bzw. optisch aktiven Diastereomeren. Diastereomere können aufgrund ihrer unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften nach bekannten Verfahren, z. B. durch fraktionierte Kristallisation, getrennt werden. Racemische Verbindungen können mit Hilfe üblicher Methoden zur Racematspaltung in die entsprechenden optischen Antipoden aufgetrennt werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel III können hergestellt werden, indem man ein Norbenzomorphan der Formel IV



mit einer Verbindung der Formel V



worin X eine nucleophil entfernbare Gruppe, vorzugsweise ein Halogenatom, insbesondere Chlor, Brom oder Jod, oder eine Arylsulfonyloxy-, Aralkylsulfonyloxy- oder eine Alkylsulfonyloxygruppe, bedeutet, umgesetzt.

Die optisch aktiven Tetrahydrofurfurylhalogenide der Formel V können aus den bekannten optisch aktiven Alkoholen (F. C. Hartmann und R. Barker, J. Org. Chem. 29 (1964)

873–877) durch Halogenierung, z. B. mit Phosphorpentachlorid oder Phosphorpentabromid (Org. Synth. 23, 88) hergestellt werden:

L-(+)-Tetrahydrofurfurylalkohol:

$[\alpha]_D^{25} = +15,3^\circ$ (c = 5, Nitromethan)

Kp. $76^\circ / 16$ mm Hg

D-(–)-Tetrahydrofurfurylalkohol:

$[\alpha]_D^{25} = -15,7^\circ$ (c = 5, Nitromethan)

Kp. $76^\circ / 16$ mm Hg

L-(+)-Tetrahydrofurfurylbromid:

$[\alpha]_D^{25} = +3,9^\circ$ (c = 5, Nitromethan)

Kp. $66-67^\circ / 16$ mm Hg

D-(–)-Tetrahydrofurfurylbromid:

$[\alpha]_D^{25} = -3,8^\circ$ (c = 5, Nitromethan)

Kp. $67^\circ / 16$ mm Hg.

Durch Umsetzung der Tetrahydrofurfurylalkohole mit Sulfonsäurehalogeniden sind entsprechende Sulfonsäureester darstellbar.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formel I sind Basen und können auf übliche Weise in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, oder organische Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Pivalinsäure, Capronsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Weinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, p-Aminobenzoessäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Ascorbinsäure, 8-Chlortheophyllin, Methansulfonsäure und Äthanphosphonsäure.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze üben eine therapeutisch nutzbare Wirkung auf das Zentralnervensystem aus. Besonders ausgeprägt ist die analgetische Wirkung, die z. B. an der Maus im Writhing-Test, Hot-Plate-Test und Haffner-Test demonstriert werden kann. Die wirksamsten Vertreter erreichen bei subkutaner Injektion je nach Test das Zehn- bis Deissigfache der Stärke des Morphins. Trotz dieser hohen Wirksamkeit fehlen die typischen Nebenwirkungen des Morphins, z. B. das Straub'sche Schwanzphänomen und der Manegtrieb. Das Fehlen dieser, insbesondere für Verbindungen mit Aktivität im Haffner-Test typischen Nebenwirkungen lässt auf Abwesenheit anderer unerwünschter Eigenschaften des Morphins, insbesondere auf das Fehlen der Suchtwirkung schliessen. Der Zusammenhang zwischen Straub-schwanz und Suchtpotential ist in der Literatur dokumentiert; vergl. hierzu I. Shemano und H. Wendel: A Rapid Screening Test for Potential Addiction Liability of New Analgesic Agents, Toxicol. Appl. Pharmacol. 6 (1964) 334–339. Die neuen Verbindungen zeichnen sich weiterhin durch eine im Vergleich zu Morphin grössere therapeutische Breite aus. Die Verbindungen zeigen darüber hinaus an der morphinsüchtigen Ratte keine morphinähnliche Wirkung.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formel I sowie deren Säureadditionssalze können enteral oder auch parenteral angewandt werden. Die Dosierung für die enterale und parenterale Anwendung liegt bei etwa 0,5 bis 100 mg, vorzugsweise zwischen 1 und 20 mg. Die Verbindung der Formel I bzw. deren Säureadditionssalze können mit anderen schmerzstillenden Mitteln oder mit andersartigen Wirkstoffen, z. B. Sedativa, Tranquillizer, Hypnotika, kombiniert werden. Geeignete galenische Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Suspensionen, Pulver oder Emulsionen; hierbei können zu deren Herstellung die üblicherweise verwendeten galenischen Hilfs-

Träger-, Spreng- oder Schmiermittel oder Substanzen zur Erzielung einer Depot-Wirkung Verwendung finden. Die Herstellung der Präparate kann nach den in der Galenik üblichen Methode erfolgen.

Die Tabletten können aus mehreren Schichten bestehen. Entsprechend können Dragées durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Dragéeüberzügen verwendeten Mitteln hergestellt werden.

Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Dragée-hülle zur Erzielung einer Depotwirkung aus mehreren Schichten aufgebaut sein.

Säfte, welche die Verbindungen der Formel I und gegebenenfalls noch andere Wirkstoffe enthalten, können zusätzlich noch Süssungsmittel, geschmacksverbessernde Mittel, z. B. Aromastoffe, enthalten. Sie können ausserdem Suspensierhilfsstoffe, Dichtungsmittel, Netzmittel und/oder Schutzstoffe enthalten.

Injektionslösungen können in üblicher Weise, z. B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln oder Stabilisatoren hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt werden.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit üblichen Trägerstoffen, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. dessen Derivaten, herstellen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung in nicht beschränkender Weise.

Beispiel 1

(±)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9α-dimethyl-6,7-benzomorphan (racemisches Diastereomeres I) 2,0 g (0,0062 Mol) (±)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-methoxy-5,9α-di-methyl-6,7-benzomorphan (O-Methyl-Derivat oder Titolverbindung) werden mit 2 g fein pulverisiertem Kaliumhydroxid in 20 ml Diäthylenglykol 4 Stunden auf 210°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wird nach Abkühlen mit 100 ml Wasser verdünnt, mit konz. HCl angesäuert, mit konz. Ammoniak ammoniakalisch gestellt und mit 50 ml Chloroform geschüttelt. Die im Scheidetrichter abgetrennte wässrige Phase wird noch zweimal mit je 25 ml Chloroform extrahiert. Man vereinigt die drei Chloroform-Extrakte, wäscht mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft i. V. ein. Der Rückstand gibt nach Kristallisation aus wässrigem Methanol 1,7 g = 89% d. Th. der Titolverbindung mit einem Schmelzpunkt von 173 bis 175°C , der sich nach Umkristallisieren aus wässrigem Methanol auf 176°C erhöht.

Beispiel 2

(±)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9α-dimethyl-6,7-benzomorphan (racemisches Diastereomeres I) 2,0 g (0,0062 Mol) (±)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-methoxy-5,9α-dimethyl-6,7-benzomorphan (O-Methyl-Derivat der Titolverbindung) werden mit 20 g wasserfreiem Pyridin-hydrochlorid 30 Minuten auf 190°C erhitzt. Nach Abkühlen wird die Schmelze mit 20 ml Wasser und 12,5 g Natriumcarbonat versetzt und das Pyridin mit Wasserdampf abdestilliert. Der Rückstand wird mit 50 ml Chloroform geschüttelt und die im Scheidetrichter abgetrennte wässrige Phase noch einmal mit 25 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Der Rückstand wird aus wässrigem Methanol kristallisiert. Man erhält 0,9 g der Titolverbindung, was einer Ausbeute von 47% der Theorie entspricht. Die Substanz schmilzt bei 171 bis 174°C und nach Umkristallisieren aus wässrigem Methanol bei 176°C .

Aus Ausgangsverbindungen werden wie folgt hergestellt: 21,7 g (0,1 Mol) (±)-2'-Methoxy-5,9α-dimethyl-6,7-benzo-

morphan, 13,7 g Natriumhydrogencarbonat, 19,9 g (0,12 Mol) (\pm)-Tetrahydrofurfurylbromid und 2 g Kaliumjodid werden unter kräftigem Rühren in 200 ml Dimethylformamid 18 Stunden auf 100°C erhitzt.

Anschliessend wird abgekühlt und innerhalb von 2 Stunden mit 400 ml Wasser versetzt, abgesaugt und der Rückstand mehrmals mit Wasser gewaschen. Nach letztem scharfem Absaugen und Trocknen bei 80°C erhält man 25,4 g eines Kristallisats, das aus den beiden racemischen Diastereomeren I und II des (\pm)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-methoxy-5,9 α -dimethyl-6,7-benzomorphan besteht.

Die racemischen Diastereomeren I und II können in Form ihrer Hydrochloride getrennt werden.

Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(-)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1R,5R,9R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]

Base: Fp.: 201°C

$[\alpha]_D^{25} = -108,5^\circ$ (c = 1, Methanol)

(+)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1S,5S,9S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan] Base: Fp: 200°C

$[\alpha]_D^{25} = +109,3^\circ$ (c = 1, Methanol)

(-)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1R,5R,9R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]

Base: Fp.: 137°C

$[\alpha]_D^{25} = -98,5^\circ$ (c = 1, Methanol)

(+)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1S,5S,9S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]

Base: Fp.: 137°C

$[\alpha]_D^{25} = +98,2^\circ$ (c = 1, Methanol)

(-)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan

5 Fp.: 182°C

(\pm)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9 β -dimethyl-6,7-benzomorphan

(\pm)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan

10 racemisches Diastereomeres I

Fp.: 210°C

(\pm)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5-methyl-9 α -äthyl-6,7-benzomorphan

Fp.: 171°C

15 (\pm)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5-äthyl-9 α -methyl-6,7-benzomorphan

Fp.: 170°C

(\pm)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9 α -diäthyl-6,7-benzomorphan

20 Fp.: 239°C (Hydrochlorid)

(\pm)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5-methyl-6,7-benzomorphan

Fp.: 171–172°C (Methansulfonat)

25 (\pm)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5-äthyl-6,7-benzomorphan

Fp.: 150–151°C

(\pm)-2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5-n-propyl-6,7-benzomorphan

Fp.: 152°C