



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (II) UTEGNINGSSKRIFT Nr. 135143

(51) Int. Cl.² C 07 D 405/06

(21) Patentsøknad nr. 1605/72

(22) Inngitt 05.05.72

(23) Løpedag 05.05.72

(61) Tillegg til patent nr. 134054

(41) Alment tilgjengelig fra 06.11.73

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 08.11.76

(30) Prioritet begjært Ingen.

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive benzomorfaner.

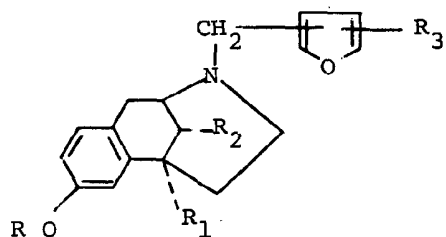
(71)(73) Søker/Patenthaver C.H. BOEHRINGER SOHN,
D-6507 Ingelheim/Rhein,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner HERBERT MERZ, Ingelheim,
ADOLF LANGBEIN, Ingelheim,
HELMUT WICK, Ingelheim,
KLAUS STOCKHAUS, Ingelheim,
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig Cand. mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

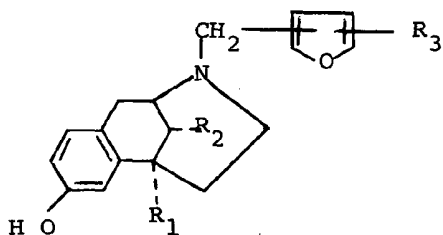
(56) Anførte publikasjoner Ingen.

I hovedpatentet er beskrevet en fremgangsmåte for fremstilling av 2-(furyl-metyl)-6,7-benzomorfaner med den generelle formel



I

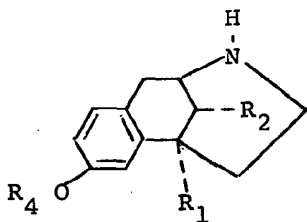
og syreaddisjonssalter derav. Fremstilling av forbindelser med den generelle formel



Ia

er særlig foretrukket. I formlene I og Ia betyr R hydrogen, metyl eller acetyl, R₁ hydrogen eller alkyl med 1 - 4 karbonatomer, og R₂ og R₃ hydrogen, metyl eller etyl.

Det er nu funnet at de angitte forbindelser med formel I og Ia kan fremstilles ved å gå ut fra et nor-6,7-benzomorfan med den generelle formel



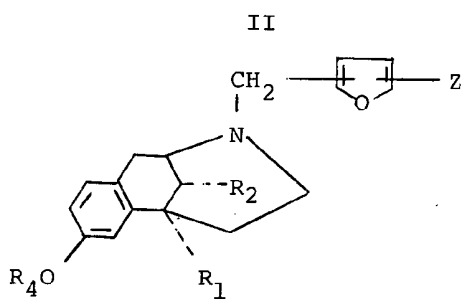
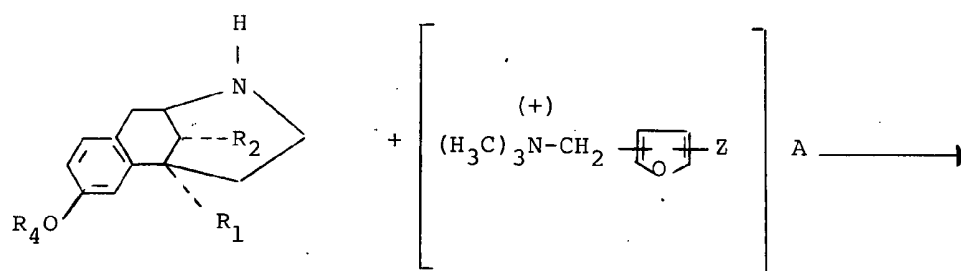
II

hvor R₄ betyr hydrogen, alkyl, aralkyl eller acyl, og

R₁ og R₂ er som ovenfor angitt, ved følgende ytterligere fremgangsmåter:

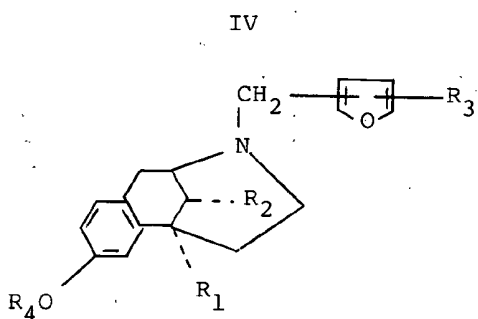
135143

2
(a)

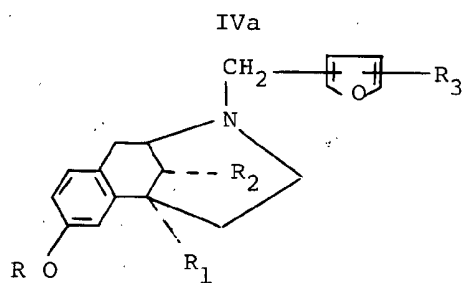


IX

når $Z \neq R_3$ →



når $R_4 \neq R$ →



I

135143

Symbolenes betydning:

R = H, CH₃, CH₃CO

R₁ = CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, i-C₃H₇, C₄H₉, H

R₂ = CH₃, C₂H₅, H

R₃ = H, CH₃, C₂H₅

R₄ = H, alkyl, aralkyl, acyl

Z = H, CH₃, C₂H₅ eller substituent som kan overføres til H, CH₃
eller C₂H₅

A = anion av en uorganisk eller organisk syre.

Fremstillingen i henhold til fremgangsmåte (a) foretas ved omsetning av et 6,7-benzomorfan med formel II med et ammonium-salt med formel IX til en forbindelse med formel IV og, hvis man får en forbindelse med formel IV hvor Z ikke har den for R₃ angitte betydning, omdannes substituenten Z ved kjemisk reaksjon til et hydrogenatom eller en metyl- eller etylgruppe, og eventuelt, for fremstilling av en forbindelse med formel I hvor R betyr et hydrogenatom, dealkyleres eller deacyleres en forbindelse med formel IVa, hvor R₄ ikke betyr hydrogen, eventuelt, for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor R betyr en metyl- eller acetylrest, metyleres eller acetyleres en forbindelse med formel IVa, hvor R₄ betyr et hydrogenatom.

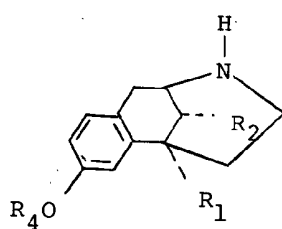
Omsetningen utføres hensiktsmessig i et inert oppløsningsmiddel, f.eks. dimetylformamid ved forhøyet temperatur, f.eks. mellom romtemperatur og 250°C, fortrinnsvis mellom 100 og 200°C. Det kvartære ammoniumsalt (resp. den likeledes anvendelige kvartære ammoniumbase) anvendes i den beregnede mengde eller i et overskudd, fortrinnsvis opptil 3 mol pr. mol benzomorfan med formel II. Opparbeidelsen av reaksjonsblandingen og isoleringen og rensningen av reaksjonsproduktet utføres efter vanlige metoder.

135143

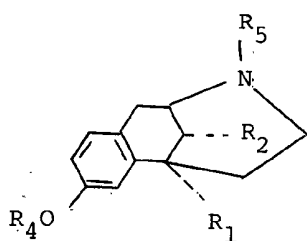
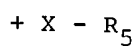
I

4

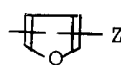
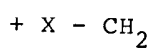
(b)



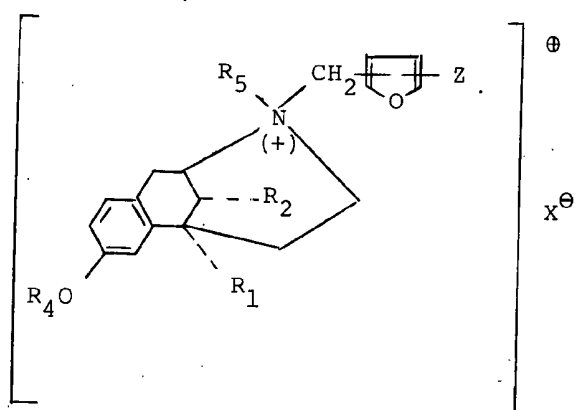
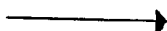
II



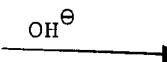
X



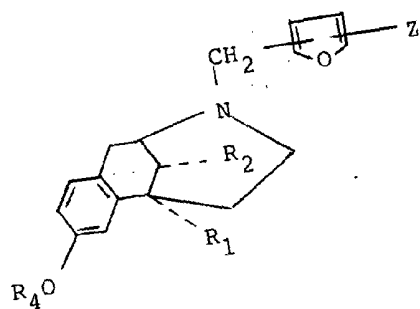
III



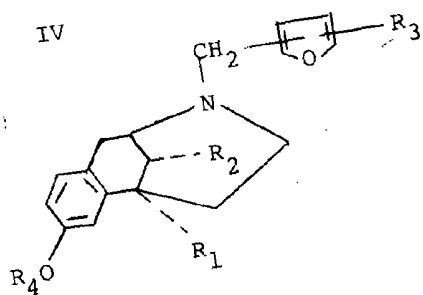
XI



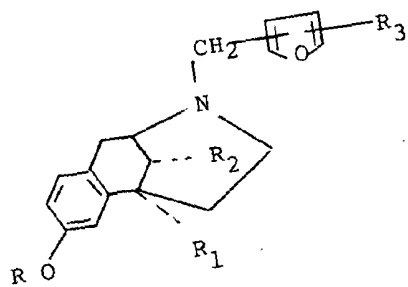
135143

når $Z \neq R_3$

IV

når $R_4 \neq R$

IVa



I

Symbolenes betydning:

R = H, CH₃, CH₃CO

R₁ = CH₃, C₂H₅, n-C₃H₇, i-C₃H₇, C₄H₉, H

R₂ = CH₃, C₂H₅, H

R₃ = H, CH₃, C₂H₅

R₄ = H, alkyl, aralkyl, acyl

R₅ = en gruppe som lett kan fjernes ved Hofmann-eliminering, f.eks. fenetyl, naftyletyl eller 1,2-difenyletyl

Z = H, CH₃, C₂H₅ eller substituent som kan overføres til H, CH₃ eller C₂H₅

X = halogen, fortrinnsvis Cl eller Br, eller Alk-SO₂O, Ar-SO₂O.

Fremstillingen i henhold til fremgangsmåte (b) utføres ved behandling av kvartært salt med formel XI med sterk alkali for fremstilling av en forbindelse med formel IV, og - hvis man får en forbindelse med formel IV, hvor Z ikke har den for R₃ angitte betydning, - omdannes substituenten Z ved kjemisk reaksjon til et hydrogenatom eller en metyl- eller etylgruppe, og eventuelt, for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor R betyr et hydrogenatom, dealkyleres eller deacyleres en forbindelse med formel IVa, hvor R₄ ikke betyr hydrogen, og eventuelt, for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor R betyr en metyl- eller acetylrest, metyleres eller acetyleres en forbindelse med formel IVa, hvor R₄ betyr et hydrogenatom.

Omdannelsen av det kvartære salt med formel XI til det tertiære amin med formel IV foretas ved den såkalte Hofmann-eliminering, ved at det kvartære ammoniumsalt med formel XI behandles med sterk alkali. Omsetningen utføres hensiktsmessig i nærvær av et oppløsningsmiddel ved forhøyet temperatur. Isoleringen av mellomproduktene og sluttproduktene foretas etter vanlige metoder.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

EKSEMPEL 1

2-(furfuryl)-2'-hydroksy-5,9α-dimetyl-6,7-benzomorfan-metansulfonat

2,17 g (0,01 mol) 2'-hydroksy-5,9α-dimetyl-6,7-benzomorfan oppvarmes til 150°C i 5 ml dimetylformamid med 8,0 g (0,03 mol) furfuryltrimetylammoniumjodid i 1 1/2 time under omrøring på oljebad. Derefter avdestilleres dimetylformamidet i vakuum, og residuet rystes med 50 ml kloroform og 25 ml 2 n ammoniakk. Kloroformfasen fraskilles,

vaskes med vann, tørres med natriumsulfat og inndampes i vakuum. Residuet oppløses i ca. 10 ml absolutt etanol, og etter surgjøring av oppløsningen med metansulfonsyre tilsettes absolutt eter inntil oppløsningen blir uklar. Derved utkrystalliserer metansulfonatet som for fullførelse av krystallasjonen får stå natten over i kjøleskap, avsuges derefter, og vaskes først med etanol/eter 1:1, og derefter med eter og tørres ved 80°C. Utbytte 1,5 g = 39% av det teoretiske, sm.p. 158 - 162°C, etter omkrystallisering fra etanol/eter 163-165°C.

EKSEMPEL 2

2-(furfuryl)-2'-hydroksy-5,9 α -dimetyl-6,7-benzomorfan-metansulfonata) 2-(2- α -naftyl-etyl)-2-furfuryl-2'-hydroksy-5,9 α -dimetyl-benzomorfanium-klorid

1,86 g (5,0 m mol) 2-(2 α -naftyl-etyl)-2'-hydroksy-5,9 α -dimetyl-6,7-benzomorfan suspenderes i 30 ml absolutt aceton, tilsettes 0,64 g (5,5 m mol) furfurylklorid, og reaksjonsblandingen kokes i 3 dager under tilbakeløpskjøling. Derefter avkjøles, det dannede kvartære salt avsuges, vaskes med aceton og tørres ved 80°C. Utbytte 0,4 g = 16,4% av det teoretiske, sm.p. 208°C.

b) 2-(furfuryl)-2'-hydroksy-5,9 α -dimetyl-6,7-benzomorfanmetansulfonat

0,35 g (0,715 m mol) av det kvartære salt kokes med 10 ml 3 n NaOH i 2 timer under tilbakeløpskjøling. Derefter avkjøles, 2 g NH₄Cl tilsettes, og ekstraksjon foretas 3 ganger med 25 ml eter hver gang. De samlede eterfaser utrystes 3 ganger med 10 ml 1 n HCl hver gang. De sure ekstrakter samles, vaskes med eter og tilsettes overskudd av ammoniakk. Den frigjorte base isoleres ved 3 gangers ekstraksjon med kloroform. Kloroformekstraktene samles, vaskes med vann, tørres med natriumsulfat og inndampes i vakuum. Residuet oppløses i litt etanol, oppløsningen surgjøres med metansulfonsyre og tilsettes eter inntil den blir uklar. Derved utkrystalliserer metansulfonatet, som avsuges, vaskes med etanol/eter og derefter med eter og tørres ved 80°C. Utbytte 0,90 g = 32% av det teoretiske, sm.p. 163-164°C, etter omkrystallisasjon 163-165°C.

EKSEMPEL 3

2-(3-furylmetyl)-2'-hydroksy-5,9 α -dimetyl-6,7-benzomorfanmetansulfonata) 2-(2-fenyletyl)-2-(3-furylmetyl)-2'-hydroksy-5,9 α -dimetyl-6,7-benzomorfanium-klorid

1,6 g (5,0 m mol) 2-(2-fenyletyl)-2'-hydroksy-5,9 α -dimetyl-

135143

6,7-benzomorfan kokes med 0,64 g (5,5 m mol) 3-klormetylfuran i 30 ml nitrometan i 70 timer under tilbakeløpskjøling. Nitrometanet avdestilleres i vakuum, og residuet oppsluttes med 30 ml aceton. Derved utkrystalliserer det kvartære salt, som avsuges, vaskes med aceton og tørres ved 80°C. Utbytte 0,7 g = 32% av det teoretiske, sm.p. 165-166°C.

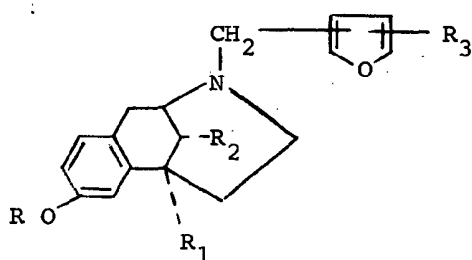
b) 2-(3-furylmetyl)-2'-hydroksy-5,9 α -dimetyl-6,7-benzomorfan-
metansulfonat

0,7 g (1,6 m mol) av det kvartære salt kokes på samme måte som i eksempel 2 med 20 ml 3 n NaOH i 2 timer under tilbakeløpskjøling. Etter avkjøling surgjøres reaksjonsblandingen med 2 n HCl og gjøres derefter ammoniakal med konsentrert NH₃. Reaksjonsblandingen ekstraheres 3 ganger med kloroform, de samlede kloroform-ekstrakter vaskes med vann, tørres med natriumsulfat og inndampes i vakuum. Residuet oppløses i 10 ml kloroform, og oppløsningen kromatograferes på en kolonne med 10 g aluminiumoksyd (aktivitet III, nøytral). Først elueres med kloroform og derefter med kloroform + 1% metanol. Eluatfraksjonene med den rene forbindelse samles og inndampes i vakuum. Residuet krystalliseres som metansulfonat på samme måte som i eksempel 2. Utbytte 0,35 g = 73,5% av det teoretiske, sm.p. 199-200°C, uforandret etter omkrystallisasjon fra etanol/eter.

135143

P A T E N T K R A V :

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive
2-(furyl-metyl)-6,7-benzomorfaner med den generelle formel:



I

hvor

R betyr et hydrogenatom eller en metyl- eller acetylgruppe,

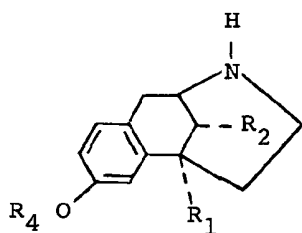
R₁ betyr et hydrogenatom, en metyl-, etyl-, n-propyl-, isopropyl- eller butylgruppe,

R₂ betyr et hydrogenatom, en metyl- eller etylgruppe, og

R₃ betyr et hydrogenatom eller en metyl- eller etylgruppe, og syreaddisjonssalter derav, i henhold til patent 134 054

karakterisert ved at

(a) et benzomorfan med formelen

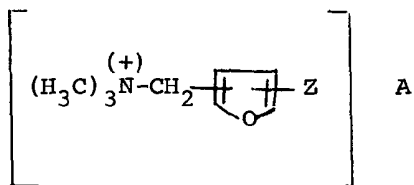


II

hvor

R₁ og R₂ er som ovenfor angitt, og

R₄ betyr et hydrogenatom, en alkyl-, aralkyl- eller acylgruppe, omsettes med et kvartært ammoniumsalt med formel

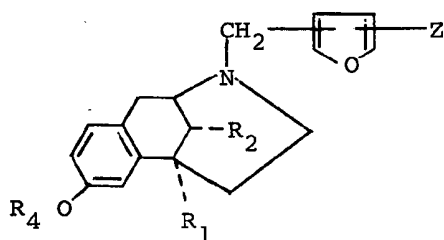


A

IX

135143

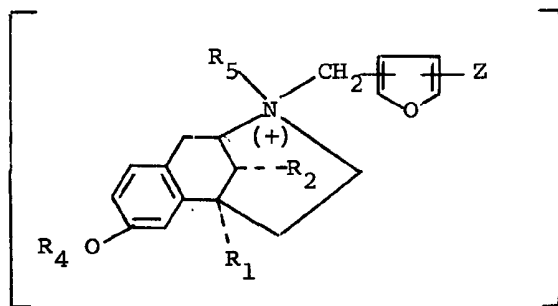
hvor Z betyr et hydrogenatom, en metyl- eller etylgruppe, eller en substituent som ved kjemisk reaksjon kan overføres til et hydrogenatom eller en metyl- eller etylgruppe og A betyr et anion av en uorganisk eller organisk syre, til en forbindelse med formelen



IV

hvor R_1 , R_2 , R_4 og Z har de ovenfor angitte betydninger, eller

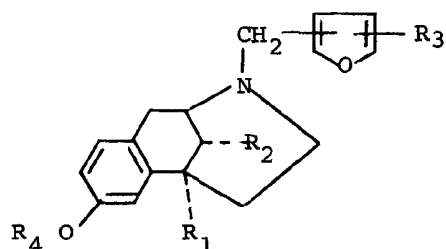
(b) et kvartært ammoniumsalt med formelen



X XI

hvor R_1 , R_2 , R_4 og Z er som ovenfor angitt, og R_5 betyr en gruppe som lett kan fjernes ved Hofmann-eliminering, fortrinnsvis en fenetyl-, naftyletyl- eller 1,2-difenyletylgruppe, og X betyr et halogenid- eller sulfonatanion, omsettes til en forbindelse med formel IV ved behandling med alkali, og, hvis man får forbindelser med formel IV hvor Z ikke har den for R_3 angitte betydning, omdannes substituenten Z ved kjemisk reaksjon til et hydrogenatom eller en metyl- eller etylgruppe; og eventuelt, forfremstilling av en forbindelse med formel I, hvor R betyr et hydrogenatom, dealkyleres eller deacyleres en forbindelse med formelen

135143



IVa

hvor R_1 , R_2 og R_3 har de ovenfor angitte betydninger, og R_4 betyr en alkyl-, aralkyl- eller acylgruppe; og eventuelt, for fremstilling av en forbindelse med formel I, hvor R betyr en metyl- eller acetylgruppe, metyleres eller acetyleres en forbindelse med formel IVa, hvor R_1 og R_2 har de ovenfor angitte betydninger og R_4 betyr et hydrogenatom; og eventuelt overføres forbindelsene med den generelle formel I til sine fysiologisk godtagbare syre-addisjonssalter.