

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

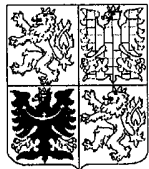
**2000 - 4323**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 D 221/26**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07.05.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/19822822**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**  
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP99/03142**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/59976**

(71) Přihlašovatel:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,  
Ingelheim, DE;

(72) Původce:

Grauert Matthias, Ingelheim, DE;  
Baltes Hanfried, Wöllstein, DE;  
Schnaubelt Jürgen, Biberach, DE;

(74) Zástupce:

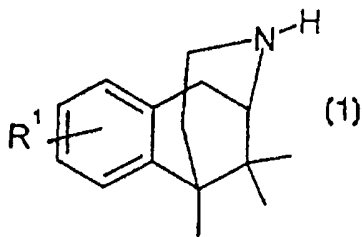
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob výroby R- a S- norbenzomorfanů**

(57) Anotace:

Nový způsob výroby norbenzomorfanových derivátů  
obecného vzorce 1.

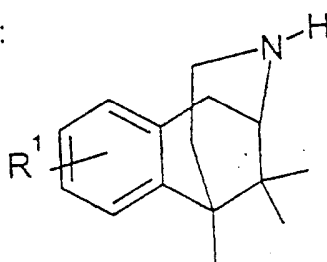


## Způsob výroby R- a S-norbenzomorfanů

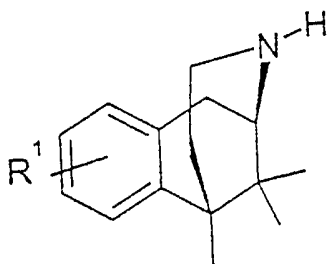
2000-4323

Oblast techniky

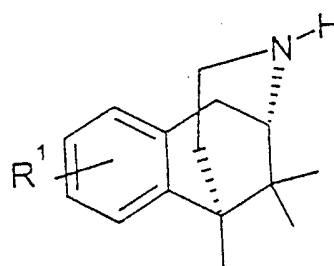
Předkládaný vynález se týká nového způsobu výroby norbenzomorfanových derivátů obecného vzorce 1 (v zobrazeních 1a a 1b jsou znázorněny odpovídající stereoisomery; popis se omezuje pouze na výrobu R-enantiomerů; S-enantiomery jsou vyrobitelné analogickým způsobem):



1



kde 1a



1b

$R^1$  může znamenat H,  $C_1$ - $C_8$ -alkyl,  $C_1$ - $C_8$ -alkoxy, hydroxy nebo halogen.

Pokud se v jednotlivých případech neuvádějí odlišné údaje, používají se společné definice s následujícím smyslem:

$C_1$ - $C_8$ -alkyl obecně znamená rozvětvený nebo nerozvětvený uhlovodíkový zbytek s 1 až 8 atomy uhlíku, který může být popřípadě substituován jedním nebo více atomy halogenu, s výhodou fluoru, které mohou být stejné nebo různé. Jako příklady je možno uvést následující uhlovodíkové zbytky:

methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl (isopropyl), butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-1-methylpropyl a 1-ethyl-2-methylpropyl. Výhodné jsou - pokud není uvedeno jinak - nižší alkylové zbytky s 1 až 3 atomy uhlíku, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl.

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy obecně znamená rozvětvený nebo nerozvětvený uhlovodíkový zbytek navázaný přes atom kyslíku obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, který může popřípadě být substituován jedním nebo více atomy halogenu - s výhodou fluoru - které mohou být stejné nebo různé. Jako příklady je možno uvést následující uhlovodíkové zbytky:

methoxy, ethoxy, propoxy, 1-methylethyl (isopropyl), butoxy, 1-methylpropoxy, 2-methylpropoxy, 1,1-dimethylethoxy, pentoxy, 1-methylbutoxy, 2-methylbutoxy, 3-methylbutoxy, 1,1-dimethylpropoxy, 1,2-dimethylpropoxy, 2,2-dimethylpropoxy, 1-ethylpropoxy, hexoxy, 1-methylpentoxy, 2-methylpentoxy, 3-methylpentoxy, 4-methylpentoxy, 1,1-dimethylbutoxy, 1,2-dimethylbutoxy, 1,3-dimethylbutoxy, 2,2-dimethylbutoxy, 2,3-dimethylbutoxy, 3,3-dimethylbutoxy, 1-ethylbutoxy, 2-ethylbutoxy, 1,1,2-trimethylpropoxy, 1,2,2-trimethylpropoxy, 1-ethyl-1-methylpropoxy a 1-ethyl-2-methylpropoxy. Výhodné jsou - pokud není uvedeno jinak - nižší alkoxylové zbytky s 1 až 3 atomy uhlíku, jako je methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy.

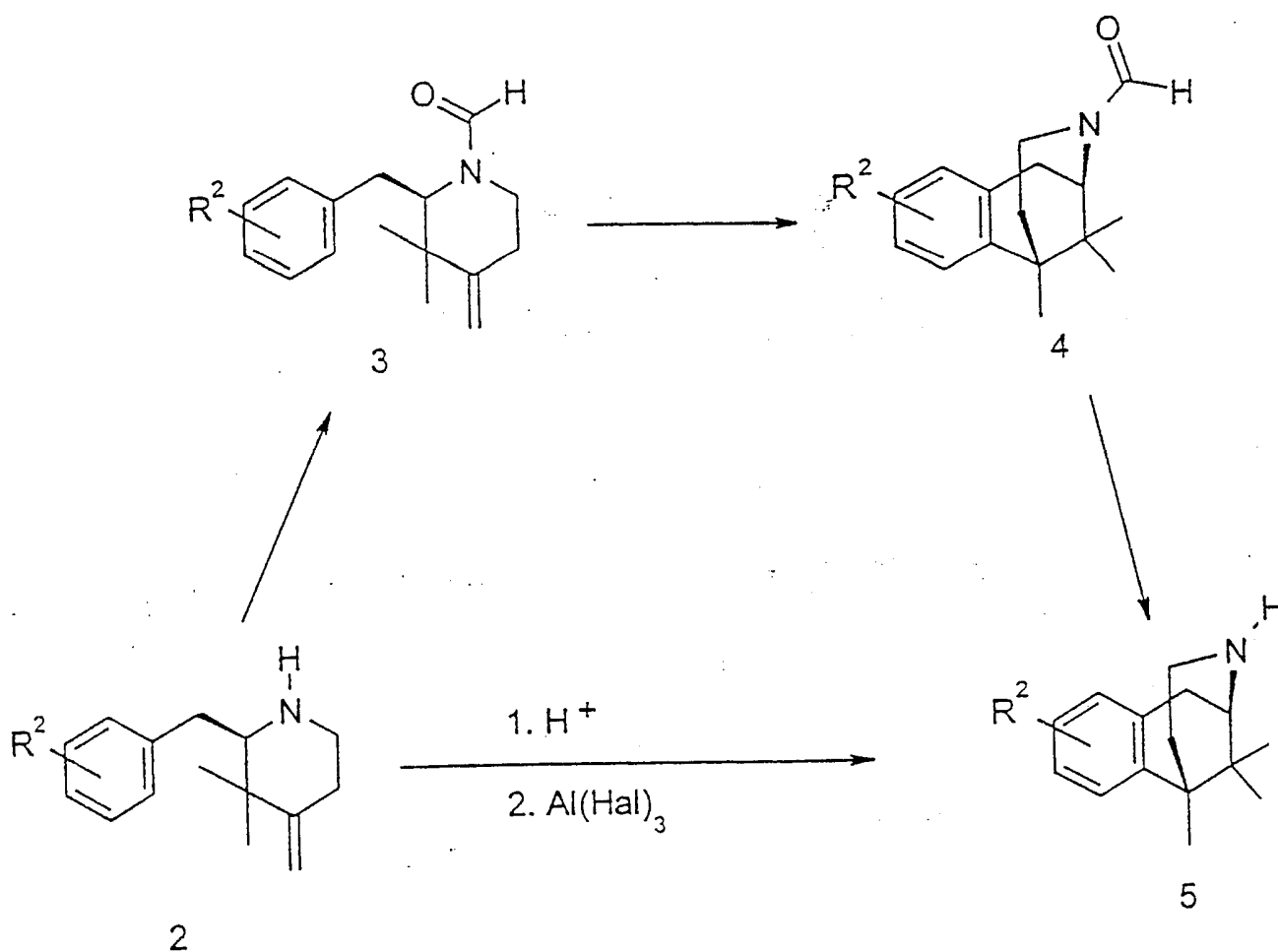
Halogen znamená ve smyslu předkládané sloučeniny fluor, chlor, brom a jod, přičemž fluor a chlor jsou jako substituenty výhodné. Jako anionty v hlinitých sloučeninách se výhodně používají brom a chlor, zvláště chlor.

Předkládaný způsob může být použit pro syntézu racemických sloučenin stejně jako pro syntézu odpovídajících enantiomerně čistých sloučenin. Proti způsobu popsanému v německé zveřejněné přihlášce 195 28 472 má způsob podle předkládaného vynálezu tu výhodu, že se ušetří dva stupně, totiž zavedení a následující odstranění N-formylové ochranné skupiny. V případě 4'-methoxysubstituovaného norbenzomorfanu ( $R^1 = 4'\text{-OMe}$ ), který je cenným meziproduktem pro farmaceuticky účinné norbenzomorfanové deriváty, se navíc získají výrazně lepší výtěžky požadované sloučeniny. Ve stavu techniky uváděném v úvodní části se popisuje způsob, při kterém se cyklizují odpovídající 4-methylenpiperidinové deriváty 2 po zavedení N-formylové ochranné skupiny 3 na odpovídající benzomorfanové deriváty 4. Aby však bylo možno získat odpovídající norbenzomorfanu 5, musí se v dalším kroku opět odštěpit zavedená formylová ochranná skupina.

Navíc je možno v případě potřeby známým způsobem modifikovat substituent  $R^2$  na skupinu  $R^1$  podle cílové sloučeniny 1. Tak je možno, pokud má skupina  $R^2$  význam alkoxylové skupiny, jako je například skupina methoxy, ethoxy, n-propoxy nebo isopropoxy, vytvořit etherovým štěpením, například reakcí s halogenovodíkovou kyselinou jako je HBr, odpovídající hydroxyskupinu ( $R^1 = \text{OH}$ ).

Nyní bylo překvapivě zjištěno, že při způsobu podle předkládaného vynálezu je navíc možno vynechat zavedení formylové ochranné skupiny. Podle vynálezu je možno cyklizovat piperidinový derivát 2 v protonované formě přímo pomocí  $\text{AlCl}_3$  na benzomorfanový derivát 5. Syntéza je znázorněna na schématu 1 pro odpovídající 1R-enantiomer. Analogicky však může být prováděna s odpovídajícími 1S-enantiomery nebo s racemickými výchozími sloučeninami.

Schéma 1



Způsobem popsaným ve stavu techniky se získá v případě 2-(2-methoxyfenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylenpiperidinu 2a (R<sup>2</sup> = 2-OMe) požadovaný benzomorfanový derivát s výtěžkem pouze 20 %. Naproti tomu nový způsob poskytuje požadovaný benzomorfanový derivát typu 5 - v příkladu se skupinou R<sup>2</sup> = OCH<sub>3</sub> - s izolovaným výtěžkem více než 80 %. Změny experimentálních podmínek (tabulka 1) ukazují, že pro úspěšnou cyklizaci musí být 4-methylenpiperidin 2 nejprve pouze převeden na sůl, protože cyklizace volné báze převážně poskytuje rozkladné produkty neznámé povahy.

Způsob podle vynálezu se vhodně provádí v reakčním prostředí. Jako reakční prostředí jsou přitom vhodné halogenované alifatické

nebo aromatické uhlovodíky nebo také amidy kyselin, přičemž zvláště vhodné jsou mono- nebo polychlorované alkany s 1 až 3 atomy uhlíku nebo chlorovaný benzen nebo jeho deriváty nebo amidy kyselin odvozené od karboxylových kyselin s 1 až 3 atomy uhlíku v karboxylové části. Zcela zvláště výhodné jsou dichlormethan (metylenchlorid), 1,2-dichlorethan, chlorbenzen a dimethylacetamid. Mohou se však použít také směsi uvedených rozpouštědel.

Reakční teplota není pro reakci podle vynálezu v širokém rozmezí kritická. Řídí se v první řadě podle reaktivity sloučenin, které se účastní reakce, zatímco horní hranice je určena teplotou varu rozpouštědla - pokud se reakce neprovádí v autoklávu. Tak může být reakce podle vynálezu prováděna v závislosti na použitém rozpouštědle v rozmezí teplot od 0 do 150 °C. S výhodou se používá rozmezí od 20 do 100 °C, přičemž zvláště výhodný je interval od 40 do 70 °C.

Použité množství halogenidu hlinitého - s výhodou bromidu hlinitého a zvláště výhodně chloridu hlinitého - lze rovněž měnit v širokých mezích. Toto množství je typicky v rozmezí od 2 do 12 ekvivalentů chloridu hlinitého, vztaženo na edukt. Zvláště výhodný je poměr v rozmezí od 3 do 10 ekvivalentů, přičemž poměr rozmezí od 3 do 5 ekvivalentů je nejvýhodnější.

Forma soli vhodná pro použití není rovněž z hlediska výhodnosti provedení reakce podle vynálezu kritická. Výhodně se používají soli piperidinových derivátů typu 2 s anorganickými kyselinami - zvláště minerálními kyselinami. S výhodou se používají neutrální soli s halogenovodíkovými kyselinami nebo kyselinou sírovou. Vedle neutrálních sulfátů (v tabulce 1 zkracovány jako „SU1“) lze použít zvláště výhodně hydrochloridů (Cl) nebo hydrobromidů (Br).

Popsaný vynález bude blíže osvětlen na způsobech popsaných v následujících příkladech. Odborníkovi v oboru budou zřejmá různá jiná možná provedení způsobu podle vynálezu. Výslovně se však

poukazuje na to, že příklady a popis slouží výlučně pro osvětlení a nemá na ně být pohlíženo jako na omezení vynálezu.

### Příklady provedení vynálezu

#### Příklad 1

#### (-)-4'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfantartrát ((-)-5a TA)

4,9 g (20 mmol) (+)-2-(2-methoxyfenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylenpiperidinu (**2a**) se rozpustí ve 20 ml acetonu a přidá se 1 g konc. kyseliny sírové. Vytvořené krystaly se odsají a suspendují v 6 ml dichlormethanu<sup>1),2)</sup> (<sup>1)</sup> Alternativní použití 1,2-dichlorethanu poskytuje po inverzním přidavku  $\text{AlCl}_3$  po 30 min při 55 °C 78% benzomorfan. <sup>2)</sup> Reakce s dichlormethanem při 55 °C za tlaku poskytuje po 1,5 hod benzomorfan s výtěžkem 82 %.) Ke směsi se za chlazení na 10 až 20 °C přidá 9 g (68 mmol)  $\text{AlCl}_3$ . Vznikne čirý roztok, který se ještě potom 2 hod vaří (vnitřní teplota 46 °C). Červenohnědá reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, zředí 25 ml dichlormetanu a vloží na přibližně 100 g ledu. Za chlazení se při 20 až 25 °C přikapává do směsi 100 ml 20% NaOH, organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 25 ml dichlormethanu. Spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu. Zbytek se převede do 10 ml methanolu a přidá se 3,1 g kyseliny L-(+)-vinné<sup>3)</sup> (<sup>3)</sup> Alternativně může být pro krystalizaci použita 62% HBr. Odpovídající hydrobromid se izoluje s výtěžkem 77 %.) ve 2 ml  $\text{H}_2\text{O}$ . Směs se nechá 10 min krystalovat ve vodné lázni, zředí se přibližně 40 ml acetonu a odsaje se.

Výtěžek: 6,5 g (82,3 %), teplota tání: 236 °C

Tabulka 1

Sůl	Rozpouštědlo	AlCl <sub>3</sub>	Teplota	Čas	Výtěžek
Cl	chlorbenzen	4,0 ekv.	90 °C	15 min	58,0 %
Cl	chlorbenzen	4,0 ekv.	75-80 °C	2 hod	61,7 %
Cl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4,0 ekv.	20-25 °C	48 hod	44,4 %
Cl	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3,2 ekv.	20-25 °C	64 hod	54,4 %
Cl	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	4,0 ekv.	55-60 °C	6 hod	42,0 %
Cl	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	3,2 ekv.	42 °C	5 hod	78,8 %
Br	chlorbenzen	4,0 ekv.	60 °C	2 hod	63,6 %
SU1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	3,4 ekv.	60-65 °C	2 hod	85,3 %
SU1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	3,4 ekv.	55-60 °C	30 min	91,1 %
SU1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	3,4 ekv.	50-55 °C	30 min	90,5 %
SU1	C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	3,4 ekv.	55 °C autokláv	1,5 hod	82,0 %
SU1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3,4 ekv.	46-47 °C kaše	2 hod	90,3 %
SU1	DMAA	8,0 ekv.	80-90 °C	3 hod	60 %

## Příklad 2

(-)-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorfantartrát ((-)-5bTA)

8,6 g (35 mmol) (+)-2-(3-methoxyfenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylenpiperidinu (**2b**) se rozpustí ve 35 ml acetonu a přidá se 1,8 g konc. kyseliny sírové. Vytvořené krystaly se odsají a suspendují v 10,5 ml 1,2-dichlorethanu. Ke směsi se za chlazení při 20 až 30 °C přidá 16 g (120 mmol) AlCl<sub>3</sub>. Směs se rychle ohřeje na 55 až 70 °C. Po 30 min se nechá ochladit na teplotu laboratoře, zředí se 100 ml dichlormethanu a přidá se 200 g ledové vody. Za chlazení se při 20 až

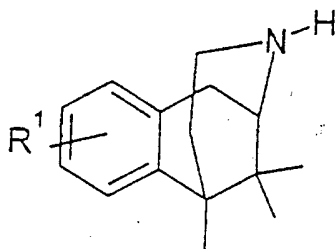
25 °C přikapává 300 ml 20% NaOH, organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 150 ml dichlormethanu. Spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu. Zbytek se převede do 20 ml methanolu a smíchá s 5,4 g kyseliny L-(+)vinné ve 3 ml H<sub>2</sub>O. Směs se nechá krystalovat 10 min v ledové lázni, zředí se přibližně 40 ml acetonu a odsaje se.

Výtěžek: 10,9 g (79 %), teplota tání: 186 °C.

**Zastupuje:**

### PATENTOVÉ NÁROKY

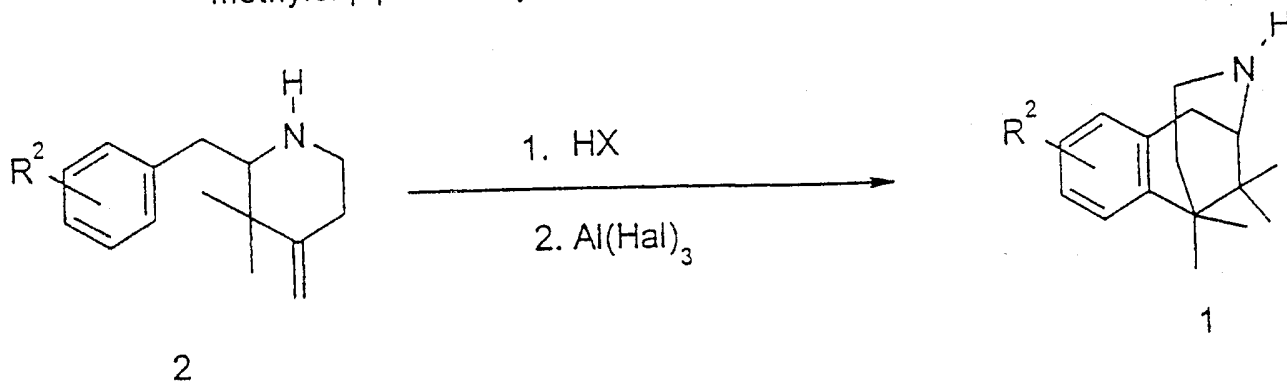
1. Způsob výroby R-, popřípadě S-norbenzomorfanů obecného vzorce 1,



1

kde

R<sup>1</sup> může znamenat H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkoxy, hydroxy, halogen, vyznačující se tím, že se 4-methylenpiperidinový derivát obecného vzorce 2



převede kyselinou na odpovídající adiční sůl s kyselinou, a sůl se ponechá reagovat v reakčním prostředí s halogenidem hlinitým, s výhodou bromidem hlinitým nebo chloridem hlinitým, při teplotě v rozmezí od 8 do 150 °C, a reakční produkt se po proběhnutí reakce izoluje.

2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že se jako reakční prostředí používá halogenovaný alifatický nebo aromatický uhlovodík nebo amid kyseliny nebo směsi uvedených rozpouštědel.
3. Způsob podle nároku 2, vyznačující se tím, že se jako reakční prostředí používá mono- nebo polychlorovaný alkan s 1 až 3 atomy uhlíku, chlorovaný benzen nebo benzenový derivát nebo amid karboxylové kyseliny s 1 až 3 atomy uhlíku v karboxylovém zbytku nebo směsi uvedených rozpouštědel.
4. Způsob podle nároku 3, vyznačující se tím, že se jako reakční prostředí používá dichlormethan, 1,2-dichlorethan, chlorbenzen nebo dimethylacetamid, nebo směsi uvedených rozpouštědel.
5. Způsob podle některého z nároků 1 až 4, vyznačující se tím, že se reakce provádí v rozmezí teplot od 20 do 150 °C.
6. Způsob podle nároku 5, vyznačující se tím, že se reakce provádí v rozmezí teplot od 40 do 70 °C.
7. Způsob podle některého z nároků 1 až 6, vyznačující se tím, že se použije 2 až 12 ekvivalentů halogenidu hlinitého, vztaženo na edukt.

8. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že se použije 3 až 10 ekvivalentů halogenidu hlinitého, vztaženo na edukt.
9. Způsob podle nároku 8, vyznačující se tím, že se použije 3 až 5 ekvivalentů bromidu hlinitého nebo chloridu hlinitého, vztaženo na edukt.
10. Způsob podle některého z nároků 1 až 9, vyznačující se tím, že jako piperidinový derivát se použije (+)-2-(3-methoxyfenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylenpiperidin.
11. Způsob podle některého z nároků 1 až 9, vyznačující se tím, že jako výchozí báze se použije (-)-2-(3-methoxyfenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylenpiperidin.
12. Způsob podle některého z nároků 1 až 10, vyznačující se tím, že piperidinový derivát se použije ve formě adiční soli s minerální kyselinou.
13. Způsob podle nároku 12, vyznačující se tím, že piperidinový derivát se použije ve formě adiční soli s halogenovodíkovou kyselinou nebo kyselinou sírovou.
14. Způsob podle nároku 13, vyznačující se tím, že piperidinový derivát se použije ve formě adiční soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou nebo sírovou.

**Zastupuje:**