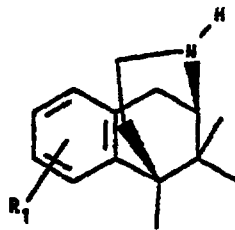


Neues Verfahren zur Herstellung von Norbenzomorphan einer Zwischenstufe bei Herstellung von pharmazeutisch wertvollen Benzomorphanderivaten, insbesondere von (-)-(1R,5S,2''R)-3'-Hydroxy-2-(2-methoxypropyl)-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Norbenzomorphan - der zentralen Zwischenstufe bei der Herstellung von pharmazeutisch wertvollen Benzomorphanderivaten der allgemeinen Formel 1, insbesondere von (-)-(1R,5S,2''R)-3'-Hydroxy-2-(2-methoxypropyl)-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan bzw. [(-)-(2R,6S,2'R)-3-(2-Methoxypropyl)-6,11,11-trimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methano-benzo[α]oxacin-9-ol] (BIII 277).



worin

R_1 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkoxy, einen über ein Sauerstoff gebundenen Benzoylrest oder einen Alkylcarboxylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann -

Nitro, Cyano, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_8-Alkyl)$, $-N(C_1-C_8-Alkyl)_2$, wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können, $-NH-Acyl-(C_1-C_8-Alkyl)$, worin Acyl für Benzoyl oder einen Alkylcarbonylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en), wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

bedeuten kann.

- 2 -

Soweit nicht im einzelnen abweichende Angaben gemacht werden, werden die allgemeinen Definitionen im folgenden Sinn gebraucht:

C₁-C₆-Alkyl bzw. C₁-C₈-Alkyl steht im allgemeinen für einen verzweigten oder unverzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 bzw. 8 Kohlenstoffatom(en), der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en) - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Als Beispiele seien folgende Kohlenwasserstoffreste genannt:

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 und 1-Ethyl-2-methylpropyl. Bevorzugt sind - sofern nicht anders angegeben - Niederalkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl.

Acyl steht im allgemeinen für Benzoyl oder für Alkylcarbonylreste - wie geradkettiges oder verzweigtes Niederalkyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenwasserstoffatom(en) - die über eine Carbonylgruppe gebunden sind, wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann. Bevorzugt sind Alkylreste mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen. Als Beispiele seien genannt: Acetyl, Trifluoracetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl sowie Isobutylcarbonyl. Besonders bevorzugt ist der Acetylrest.

Die eingangs erwähnten Benzomorphanderivate verkörpern vielversprechende Wirkstoffe zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen sowie Gehirnschlämrien verschiedener Genese. Beispielsweise seien genannt: Status Epilepticus, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, amorphe laterale Sklerose, Huntington's Disease, Morbus Alzheimer, Hypotonie, Herzinfarkt, Gehirn-Schlaganfall und perinatale Asphyxie. Das Benzomorphanderivat mit der Chiffre BIII 277 sowie verwandte Benzomorphane sind u.a. in der Deutschen Offenlegungsschrift DE-OS 41 21 821 eingehend beschrieben.

- 3 -

Daneben sind weitere Synthesestrategien zum Aufbau von Benzomorphanderivaten aus dem Stand der Technik bekannt [Deutsche Offenlegungsschrift 2 027 077, Europäische Offenlegungsschrift 0 004 960]. Allerdings werden - mit Ausnahme der DE-OS 41 21 821 - in diesen Publikationen lediglich Synthesen für die Racemate beschrieben, bei deren Aufspaltung letztendlich 50% des nicht gewünschten Isomeren verworfen werden müssen. Daneben besteht u. a. bei einzelnen Reaktionsschritten die Gefahr der Bildung von Regioisomeren.

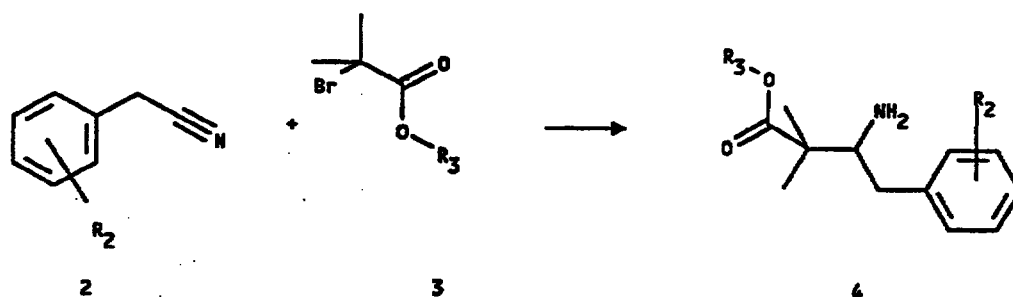
Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die Nachteile der aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren zu überwinden und einen Herstellungsweg bereitzustellen, bei dem zum einen die Bildung von - gegebenenfalls auftretenden - Regioisomeren beim Aufbau des Benzomorphan-Grundgerüsts vermieden wird und das es zum anderen ermöglicht, das pharmakologisch wirksamere Stereoisomere in höheren Ausbeuten zu gewinnen.

Diese Aufgabe wird durch das im folgenden beschriebene Verfahren und insbesondere durch die in den Beispielen wiedergegebene Verfahrensschritte gelöst. Verschiedenartige, andere und weitere Merkmale, Ausgestaltungen des Verfahrens und dergleichen, die der vorliegenden Erfindung zugeordnet sind, werden für den Fachmann aus der vorliegenden Beschreibung ersichtlich und in Verbindung mit den Beispielen, in welchen die gegenwärtig bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung beispielhaft dargestellt sind, noch besser verständlich. - Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die Beispiele und die diesen zugeordnete Beschreibung lediglich zum Zwecke der Erläuterung und Beschreibung vorgesehen und nicht als Einschränkung der Erfindung - insbesondere auf die Herstellung von (-)-(2R,6S,2'R)-3-(2-Methoxypropyl)-6,11,11-trimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methano-benzo[α]-oxacin-9-ol (BIII 277) - anzusehen sind.

Im Gegensatz zu den aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren wird durch die vorliegende Erfindung ein verbesserter Herstellungsweg vorgeschlagen, bei dem in der ersten Stufe ein geeignet substituiertes Benzylcyanidderivat 2, - bei der Herstellung von BIII 277 beispielsweise m-Methoxybenzylcyanid -, in dem R₂ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Halogen, Hydroxy, C₁-C₈-Alkoxy, einen über ein Sauerstoff gebundenen Benzoylrest oder einen Alkylcarboxylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en) substituiert sein kann, bedeutet, mit einem Bromisobuttersäureester vom Typ 3 in

- 4 -

dem R_3 C_1 - C_8 -Alkyl oder Benzyl und bevorzugt C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet und besonders bevorzugt mit Bromisobuttersäureethylester ($R_3 = C_2H_5$) - zum entsprechend substituierten 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat 4 - bei der Herstellung von BIII 277: 3-Amino-4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutansäureethylester - umgesetzt wird:



So ermöglicht das erfindungsgemäß vorgeschlagene Verfahren den Aufbau der aus der DE OS 20 27 077 bekannten 3-Aminodimethylbutansäure-Vorstufe in einem Reaktionsschritt - ausgehend von wohlfeilen Ausgangsmaterialien -, wofür im genannten Stand der Technik 4. Stufen erforderlich sind.

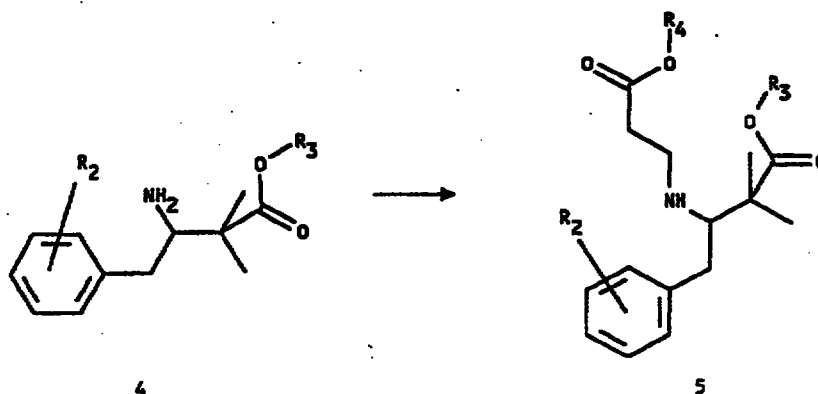
Zur Durchführung dieser Umsetzung vom Typ einer Reformatsky-Reaktion wird ein Alkylhalogensilan - vorzugsweise ein Trialkylchlorsilan, besonders bevorzugt Trimethylchlorsilan - und Zinkpulver in einem unter den gewählten Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel - vorzugsweise einem Ether oder in einem Halogenkohlenwasserstoff, besonders bevorzugt Dichlormethan - vorgelegt. Nach dem Verdünnen dieser Mischung mit einem polaren - inerten - Lösungsmittel, vorzugsweise einem cyclischen Ether, besonders bevorzugt Tetrahydrofuran - wird die Reaktionsmischung - vorzugsweise auf Rückflußtemperatur - erwärmt und mit einer Mischung des Bromisobuttersäureesters der allgemeinen Formel 3 mit dem geeignet substituierten Benzylcyanid der allgemeinen Formel 2 versetzt und weiter - vorzugsweise auf Rückflußtemperatur - erwärmt. Nach dem Abkühlen und dem Abfiltrieren des Zinkpulvers wird das Reaktionsgemisch mit einem hinsichtlich der Reduktion von Iminofunktionen selektiven Reduktionsmittel - vorzugsweise einem komplexen Alkaliborhydridderivat, besonders bevorzugt Natriumcyanoborhydrid - und anschließend mit einem Alkanol - vorzugsweise einem geradkettigen oder verzweigten C_1 - C_4 -Alkohol, besonders bevorzugt Ethanol - versetzt. Danach wird mit einer wässrigen Lösung einer basisch reagierenden Verbindung - vorzugsweise mit Ammoniaklösung, besonders bevorzugt mit konzentrierter Ammoniaklösung - versetzt und die organische Phase des Reaktionsgemisches isoliert. Nach dem

- 5 -

Trocknen und dem Einengen i. Vak. wird der verbliebene Rückstand in einem inerten Lösungsmittel - vorzugsweise in einem aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, besonders bevorzugt in Toluol - aufgenommen und mit der wässrigen Lösung einer Säure - vorzugsweise einer Mineralsäure, besonders bevorzugt 2N Salzsäure - extrahiert. Abschließend wird die wässrige Phase mit der wässrigen Lösung einer basisch reagierenden Verbindung - vorzugsweise Ammoniaklösung, besonders bevorzugt mit konzentrierter Ammoniaklösung - alkalisch gestellt und danach mit einem organischen, mit Wasser nicht mischbaren Extraktionsmittel - vorzugsweise mit einem Halogenkohlenwasserstoff, besonders bevorzugt mit Dichlormethan - extrahiert. Der so erhaltene Extrakt wird nach dem Trocknen eingeeengt und das 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 4 isoliert.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß auf dieser Reaktionsstufe die C-C-Kupplungsreaktion und die Reduktion der Iminogruppe zum Amin in einer Stufe durchgeführt werden kann, ohne - wie bei katalytischen Hydrierungen gemeinhin notwendig - zunächst das Imin isolieren und reinigen zu müssen. Hierdurch kann die Bildung von Hydrolyseprodukten vermieden werden, deren Auftreten bei der gewöhnlichen wässrigen Aufarbeitung zu einer Ausbeuteminderung führt.

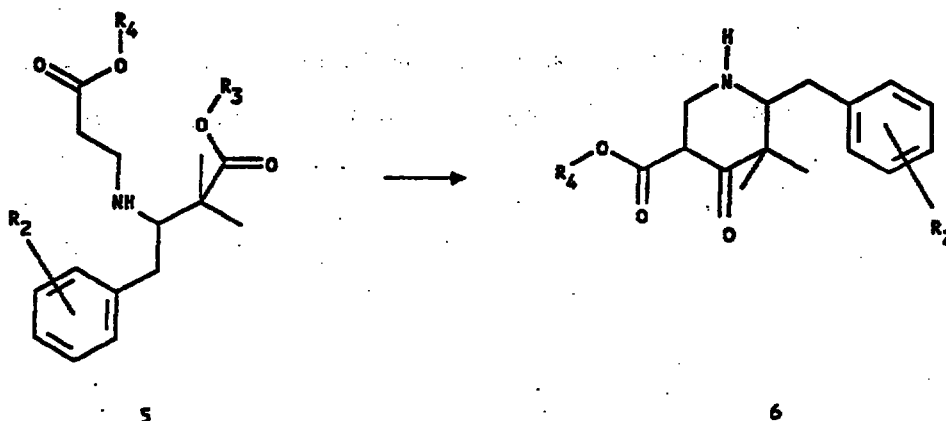
In der zweiten Reaktionsstufe wird das so gewonnene 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureethylesterderivat 4 mit einem Acrylsäureester ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOR}_4$, $\text{R}_4 = \text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl}$ oder Benzyl - vorzugsweise $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ und besonders bevorzugt Ethyl) zu dem entsprechenden 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureethylesterderivat 5 - bei der Herstellung von Bill 277 beispielsweise: 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutansäureethylester ($\text{R}_2 = \text{CH}_3\text{O-}$) - umgesetzt:



-6-

Zur Durchführung dieser Michael-Additionsreaktion wird das 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureethylesterderivat 4 mit dem Acrylsäureester in einem unter den gewählten Reaktionsbedingungen inerten Reaktionsmedium - vorzugsweise in einem geradkettigen oder verzweigten C₁-C₄-Alkanol, besonders bevorzugt Ethanol - gelöst und - vorzugsweise auf Rückflußtemperatur - erwärmt. Nach erfolgter Reaktion wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und das resultierende 3-(2-Ethoxycarbonyl)amino-2,2-dimethylbutansäureethylesterderivat 5 isoliert.

In der anschließenden dritten Reaktionsstufe wird das aus der vorangegangenen Reaktionsstufe resultierende 3-(2-Ethoxycarbonyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat 5 - bei der Synthese von Bill 277: 3-(2-Ethoxycarbonyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutansäureester - zum entsprechenden Piperidon - im Falle der Herstellung des Bill 277: 5-Carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidon - 6 cyclisiert:

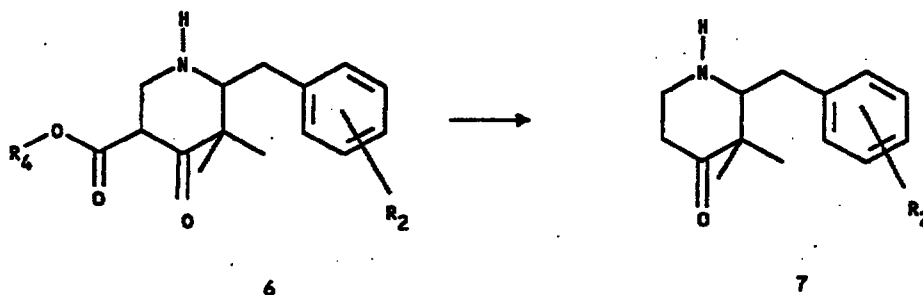


Zur Durchführung des Cyclisierungsschritts vom Typ einer Dieckmann'schen Esterkondensation wird das 3-(2-Ethoxycarbonyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat 5 in einem unter den Cyclisierungsbedingungen inerten Lösungsmittel - vorzugsweise in einem aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, besonders bevorzugt in Toluol - gelöst und in Gegenwart einer basisch reagierenden Verbindung, vorzugsweise einem Alkalialkoholat eines verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkohols, besonders bevorzugt Kalium-*tert.*-butylat - auf Rückflußtemperatur erhitzt und die bei diesen Temperaturen flüchtigen Bestandteile der Reaktionsmischung destillativ - beispielsweise im Rahmen einer azeotropen Reaktion - entfernt. Nach beendeter Reaktion, wird das

- 7 -

Reaktionsgemisch hydrolysiert und mit der wässrigen Lösung einer sauer reagierenden Verbindung - vorzugsweise mit wässrigen Mineralsäuren, besonders bevorzugt mit konzentrierter Salzsäure - versetzt. Danach wird ein unter diesen Bedingungen inertes, mit Wasser nicht mischbares Extraktionsmittel - bevorzugt ein Dialkylether, besonders bevorzugt Diethylether - zugefügt und mit der wässrigen Lösung einer basisch reagierenden Verbindung, bevorzugt mit wässriger Ammoniaklösung, besonders bevorzugt mit konzentrierter Ammoniaklösung - versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase sowie dem erschöpfenden Extrahieren der wässrigen Phase werden die vereinigten organischen Extrakte nach dem Waschen mit Wasser sowie Trocknen i. Vak. eingeeengt und das resultierende Piperidon vom Typ 6 - im Falle der Herstellung des BIII 277 das 5-Carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidon - isoliert. - Alternativ kann die oben beschriebene Dieckmann-Kondensation auch mittels Titantetrachlorid in einem halogenierten Kohlenwasserstoff - vorzugsweise Dichlormethan - durchgeführt werden [M.N. Deshmukh et al., Synth. Commun. 25 (1995) 177]

In der vierten Reaktionsstufe wird das Piperidonderivat 6 unter alkalischen oder sauren Bedingungen zu dem entsprechenden 3,3-Dimethyl-4-piperidonderivat 7 verseift und decarboxyliert. Dabei richtet sich die Wahl der Reaktionsbedingungen nach der chemischen Natur des Ausgangsstoffes; so wird beispielsweise im Falle der Herstellung des BIII 277 unter den Bedingungen einer alkalischen Verseifung gearbeitet, woraus das 2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon resultiert, welches in Form eines Säureadditionsalzes - bevorzugt in Form seines Hydrohalogenids - isoliert werden kann:

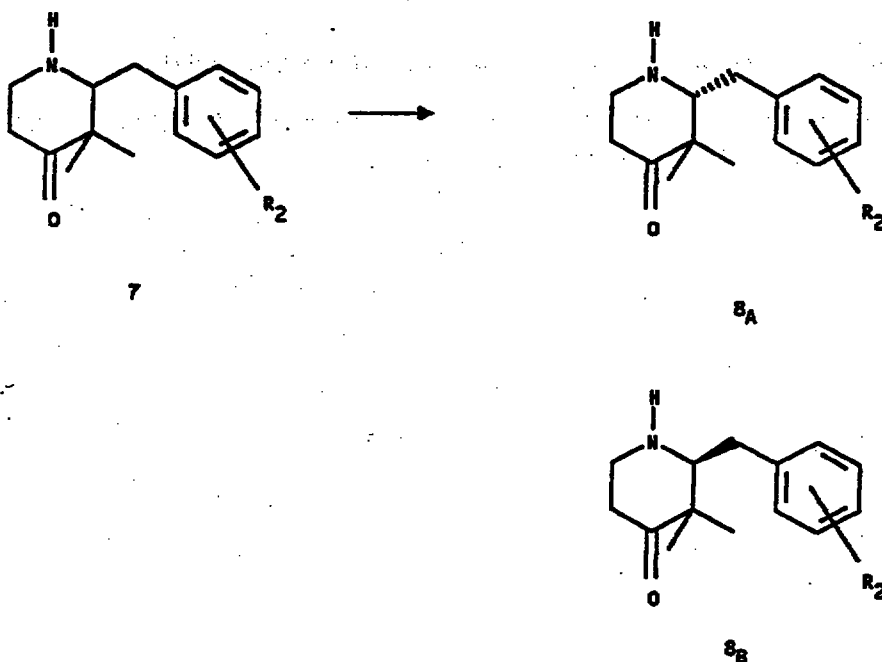


Dazu wird das Piperidonesterderivat 6 in einem polaren, wasserhaltigen Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelgemisch - bevorzugt in einer Mischung aus einem geradkettigen oder verzweigten C₁-C₄-Alkohol und Wasser, besonders bevorzugt in einem Ethanol/Wasser-Gemisch - mit einer basisch oder sauer reagierenden

- 8 -

Verbindung - bevorzugt mit einem Alkalihydroxyd oder einer Mineralsäure, besonders bevorzugt mit Natriumhydroxyd oder im Falle des Einsatzes einer Säure beispielsweise in Gegenwart von Salzsäure oder Schwefelsäure - erhitzt; bevorzugt wird auf Rückflußtemperatur erwärmt. Nach erfolgter Verseifung wird das Reaktionsmedium i. Vak. entfernt und der Rückstand in einem für die anschließende Salzbildung geeigneten Lösungsmittel - bevorzugt einem polaren organischen Lösungsmittel, besonders bevorzugt in Aceton - aufgenommen und das Säureadditionssalz gefällt.

Die anschließende Aufspaltung des so erhaltenen Gemisches der enantiomeren 3,3-Dimethyl-4-piperidone - im Fall des BIII 277 des 2-(3-Methoxyphenyl)-methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon-hydrochlorids - vom Typ 7 gelingt auf den bekannten Wegen zur Enantiomerentrennung - beispielsweise durch Umsetzung mit Äpfelsäure, Weinsäure, Mandelsäure oder Campfersulfonsäure, worunter Weinsäure bevorzugt wird:



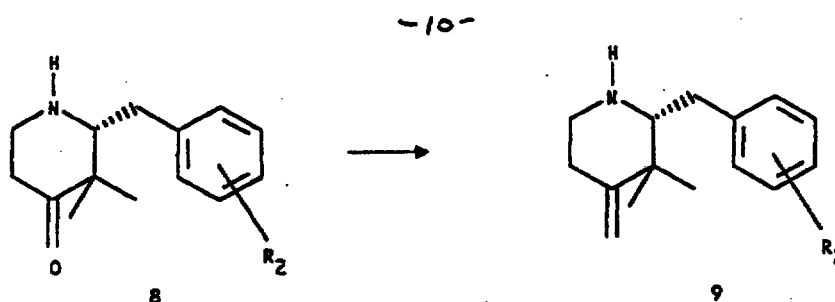
So liefert beispielsweise die Umsetzung mit D-(-)-Weinsäure das entsprechende enantiomerenreine 3,3-Dimethyl-4-piperidonderivat vom Typ 8A oder 8B in Form seines Hydrogentartrates, im Falle des BIII 277 z. B. das (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidonium-Hydrogentartrat (R₂ = meta-Methoxy).

- 9 -

Zur Isomerentrennung - beispielsweise über die entsprechenden Tartrate - wird das Piperidonderivat 7 in Form seines Säureadditionssalzes - beispielsweise als Hydrochlorid - in Wasser gelöst und mit einer basisch reagierenden Verbindung oder - vorzugsweise - deren wässrigen Lösung versetzt; besonders bevorzugt wird konzentrierte wässrige Ammoniaklösung eingesetzt. Die wässrige Phase wird mit einem organischen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel - bevorzugt mit einem Halogenalkan, besonders bevorzugt Dichlormethan - extrahiert. Nach dem Trocknen und dem Einengen i. Vak. wird der Rückstand in einem unter den für die Salzbildung angewandten Reaktionsbedingungen inerten Reaktionsmedium, bevorzugt in einem verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkanol, besonders bevorzugt in Ethanol - gelöst und mit dem geeigneten Stereoisomeren einer der genannten Säuren - beispielsweise D-(-)-Weinsäure - versetzt. Gegebenenfalls wird eine ausreichende Menge eines Nichtlösemittels bezüglich des gewünschten Salzes - vorzugsweise des entsprechenden Hydrogentartrates, vorzugsweise ein verzweigtes oder unverzweigtes C₃-C₈-Alkanol, besonders bevorzugt Isopropanol - zugefügt, worauf das enantiomerenreine Isomere des Piperidons als Piperidonium-Hydrogentartrat kristallisiert; das ist bei der Herstellung des BIII 277 das entsprechende (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidoniumhydrogentartrat (R₂ = meta-Methoxy).

Überraschenderweise wurde nun festgestellt, daß nach dem Erhitzen der überwiegend das andere Enantiomere enthaltenden Mutterlauge bei einem neuen Kristallisationsversuch unter analogen Bedingungen erneut ein großer Anteil des gewünschten Enantiomeren - beispielsweise in Form seines Hydrogentartrats - gewonnen werden kann. Die thermische Racemisierung des nicht gewünschten Enantiomeren und die anschließende Gewinnung des gewünschten Stereoisomeren kann durchaus mehrmals durchgeführt werden. Auf diese Weise kann im Falle des (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidoniumhydrogentartrats die Gesamtausbeute an dem gewünschten Isomeren auf über 75 % gesteigert werden.

Die nachfolgende Wittig-Reaktion mit Methyltriphenylphosphoniumbromid führt auf der nächsten Stufe zum entsprechenden 4-Methylen-piperidinderivat 9 - im Falle des BIII 277 das (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin (R₂ = meta-Methoxy) - das in Form seines Säureadditionssalzes - vorzugsweise in Form eines Hydrohalogenids, besonders bevorzugt in Form seines Hydrochlorids - isoliert werden kann.

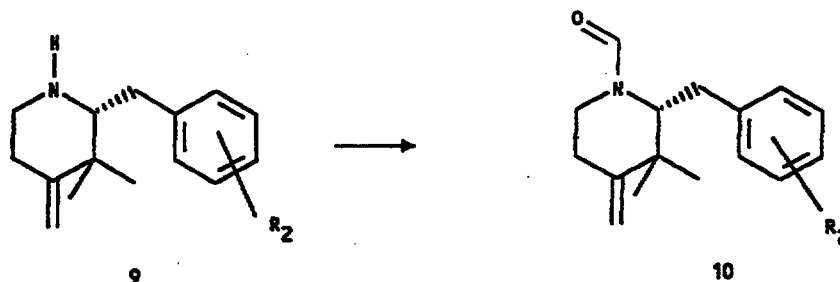


Zur Durchführung der Wittig-Reaktion wird das 3,3-Dimethylpiperidonderivat 8 in Form seines Säureadditionssalzes - beispielsweise als Hydrochlorid - in Wasser gelöst und mit einer basisch reagierenden Verbindung oder - vorzugsweise - deren wässrigen Lösung versetzt; besonders bevorzugt wird konzentrierte wässrige Ammoniaklösung eingesetzt. Die wässrige Phase wird einem organischen, mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel - bevorzugt mit einem Halogenalkan, besonders bevorzugt mit Dichlormethan - extrahiert. Nach dem Trocknen und dem Einengen i. Vak. wird der Rückstand in einem unter den für die Wittig-Reaktion angewandten Reaktionsbedingungen inerten Reaktionsmedium - bevorzugt in einem cyclischen Ether, besonders bevorzugt in Tetrahydrofuran - aufgenommen und mit einer eine Methylengruppe generierenden Wittig-Reagenz - bevorzugt einem Methyltriphenylphosphoniumhalogenid, besonders bevorzugt mit Methyltriphenylphosphoniumbromid - in Gegenwart einer basisch reagierenden Verbindung, bevorzugt einem Alkalialkoholat, besonders bevorzugt Kalium-*tert*-butanolat versetzt und - in Abhängigkeit von der Reaktionsfähigkeit der jeweils eingesetzten Edukte - bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 80 °C - bevorzugt in einem Bereich von 20 bis 60 °C und besonders bevorzugt bei ca. 40 °C - umgesetzt. Nach erfolgter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel - bevorzugt mit einem Halogenalkan, besonders bevorzugt Dichlormethan - versetzt und die organische Phase separiert. Nach erschöpfender Extraktion der wässrigen Phase und dem Trocknen der vereinigten Extrakte wird das Extraktionsmittel entfernt, der Rückstand mit einem für die Bildung eines Säureadditionssalzes geeigneten Lösungsmittels, bevorzugt in einem verzweigten oder unverzweigten C₁-C₄-Alkanol, besonders bevorzugt in Isopropanol, gelöst und mit einer geeigneten Säure, bevorzugt einer Mineralsäure - wie z.B. einer Halogenwasserstoffsäure, besonders bevorzugt mit konzentrierter Salzsäure - versetzt und das auskristallisierte Säureadditionssalz des Wittig-Produktes 9 isoliert.

In der anschließenden 7. Reaktionsstufe erfolgt die Formylierung des Piperidin-Stickstoffs - beispielsweise mit *n*-Butylformiat - woraus das entsprechende enantiomerenreine N-Formyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidinderivat - bei der

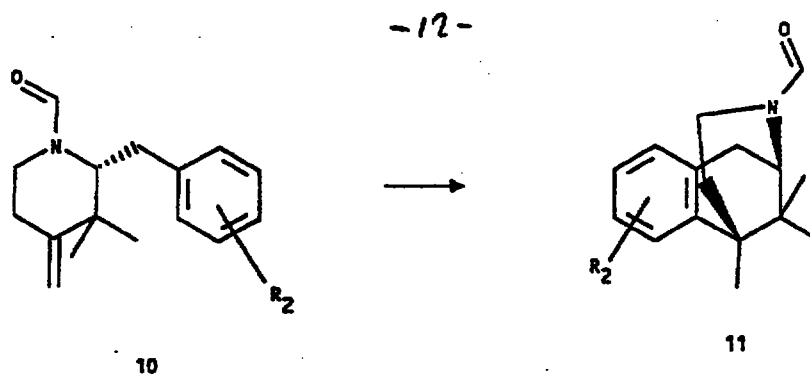
- II -

Herstellung des BIII 277 das entsprechende (+)-N-Formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin (R_2 = meta-Methoxy) - vom Typ 10 resultiert:



Hierzu wird das Piperidinderivat vom Typ 9, das auf der vorangegangenen Stufe als Hydrohalogenid isolierte wurde, zunächst in die entsprechende freie Base überführt, indem beispielsweise das Piperidinderivat 9 in Form seines Hydrohalogenids in Wasser gelöst wird und mit einer basisch reagierenden Verbindung - vorzugsweise mit der wässrigen Lösung einer basisch reagierenden Verbindung und besonders bevorzugt mit konzentrierter Ammoniaklösung - versetzt, das freie Piperidin mit einem organischen Lösungsmittel, bevorzugt mit einem halogenierten Kohlenwasserstoff und besonders bevorzugt mit Dichlormethan, extrahiert. Nach dem Trocknen des Extraktes und dem Abdestillieren des Extraktionsmittels wird die freie Base in einem organischen Lösungsmittel - wie z.B. einem Kohlenwasserstoff, bevorzugt in einem Alkylaromaten, besonders bevorzugt in Toluol - aufgenommen und mit einem Formylierungsmittel - bevorzugt mit einem Alkylformiat, besonders bevorzugt mit n-Butylformiat - zur Reaktion gebracht und das Reaktionsprodukt isoliert.

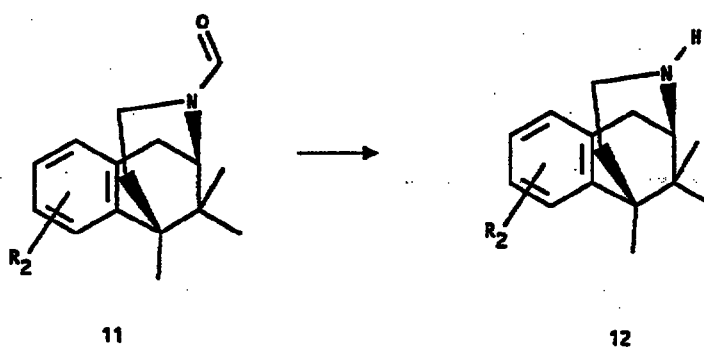
In der darauf folgenden Cyclisierungsreaktion erfolgt in Gegenwart entsprechend reaktiver Lewis-Säuren - wie beispielsweise Mineralsäuren, insbesondere Bromwasserstoffsäure und bevorzugt mit Sulfonsäuren und besonders bevorzugt in Gegenwart von Aluminium(III)halogeniden, ganz besonders bevorzugt in Gegenwart von Aluminiumtrichlorid - auf der achten Reaktionsstufe letztendlich der Aufbau des Benzomorphangerüsts, der im Fall der Herstellung von BIII 277 zum entsprechenden (-)-2-Formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (11) (R_2 =m-OCH₃) führt.



Hierzu wird das Piperidinderivat 10 einer Suspension der erwähnten Lewis-Säure - beispielsweise in Gegenwart von von Aluminium(III)chlorid - in einem unter den gewählten Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel - vorzugsweise in einem halogenierten Kohlenwasserstoff, besonders bevorzugt in Dichlormethan - zugefügt. Nach dem Abschluß der Cyclisierungsreaktion wird die Reaktionsmischung vorsichtig hydrolysiert. Danach wird die wässrige Phase abgetrennt und extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nach dem Trocknen eingeeengt, und das Benzomorphanderivat vom Typ 11 isoliert.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß bei der Durchführung der Cyclisierungsreaktion - im Gegensatz zu den im Stand der Technik bereits etablierten Verfahren - unter Verwendung von AlCl_3 das Cyclisierungsprodukt in fast quantitativer Ausbeute erhalten wird. - Im Falle der meta-Substitution des Phenylsystems weist das erfindungsgemäße Verfahren ferner denjenigen Vorteil auf, daß die Cyclisierung selektiv in der para-Position - bezogen auf die Stellung von R_2 - stattfindet.

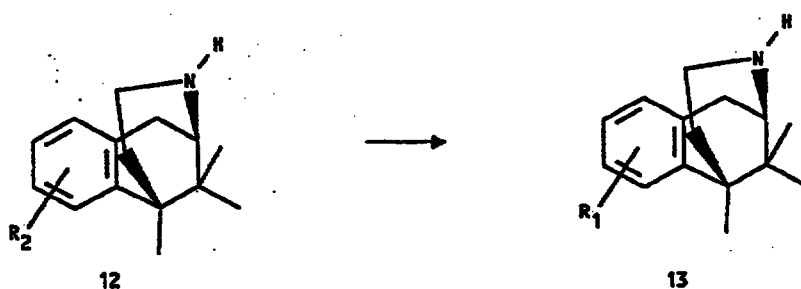
Die sich anschließende neunte Reaktionsstufe resultiert in der Abspaltung der Formylgruppe und führt somit zum entsprechenden 3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan 12.



-13-

Hierzu wird das Formylbenzomorphan 11 in einem polaren Lösungsmittel - bevorzugt in einem Alkanol, besonders bevorzugt in n-Propanol - gelöst und mit einer sauer reagierenden Verbindung - bevorzugt mit der wässrigen Lösung einer Mineralsäure, besonders bevorzugt mit konzentrierter Salzsäure - versetzt und anschließend erwärmt. Nach erfolgter Abspaltung der Formylgruppe wird die Reaktionsmischung nach dem Einengen mit Wasser versetzt und mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel - bevorzugt mit einem Ester einer Carbonsäure, besonders bevorzugt Essigsäureethylester - extrahiert. Die so gereinigte wässrige Phase wird bevorzugt mit konzentrierter Ammoniaklösung basisch gestellt und mit einem organischen Lösungsmittel - bevorzugt mit einem Halogenkohlenwasserstoff, besonders bevorzugt mit Dichlormethan - extrahiert. Nach dem Trocknen und Einengen der vereinigten organischen Extrakte kann auf diese Weise zum Beispiel das entsprechende (-)-3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan ($R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$) isoliert werden.

Auf dieser Stufe kann jetzt - falls gewünscht - eine chemische Modifizierung des Substituenten (R_2) an der Phenylstruktur erfolgen - erfolgt sie nicht, erlangt R_2 die Bedeutung von R_1 , wie in den Ansprüchen angegeben. So kann das aus der vorangegangenen Reaktionsstufe resultierende Benzomorphan-Derivat 12 in der anschließenden Synthesestufe unter sauren Bedingungen - vorzugsweise mit einer Mineralsäure, wie zum Beispiel mit Halogenwasserstoffsäure und besonders bevorzugt mit Bromwasserstoffsäure - einer Etherspaltung unterworfen werden, woraus die entsprechende freie Phenolteilstruktur resultiert.



Die Etherspaltung erfolgt dabei unter sauren Bedingungen - wobei sich die Verwendung von Mineralsäuren als vorteilhaft erwiesen hat. Besonders vorteilhaft hat sich - im Falle des (-)-3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphans - die Verwendung von Bromwasserstoffsäure herausgestellt. Das aus dieser Verseifungsreaktion resultierende Verseifungsprodukt kann auf diese Weise in Form seines Hydrobromids [(-)-3'-Hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan-hydrobromid] in kristalliner Modifikation gewonnen werden.

-14-

Beispiele**1. Reaktionsstufe**

3-Amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutansäureethylester (4) [$R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$].

229,3 g (3,5 mol) Zink in 3,0 l Dichlormethan werden unter Stickstoff mit 230 ml Trimethylchlorsilan versetzt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 1,1 l absolutes Tetrahydrofuran hinzugefügt und auf Rückfluß erwärmt. Zu dieser Vorlage läßt man eine Mischung aus 500 g (2,6 mol) Bromisobuttersäureethylester (1) und 226,4 g (1,5 mol) m-Methoxybenzylcyanid (2) zutropfen und erwärmt anschließend noch 1,5 h unter Rückfluß. Man läßt abkühlen, dekantiert vom überschüssigem Zink ab und versetzt nach Kühlung auf ca. 10° C mit 96,7 g (1,5 mol) Natriumcyanoborhydrid. Anschließend werden 300 ml Ethanol langsam zugetropft (Gasentwicklung). Man läßt 20 min nachreagieren, versetzt mit 1,0 l konz. Ammoniaklösung, trennt die Phasen und wäscht die organische Phase noch einmal mit einer Mischung aus 500 ml konz. Ammoniaklösung und 500 ml Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in 2,3 l Toluol aufgenommen und zweimal mit je 1,8 l 2 n Salzsäure ausgeschüttelt. Anschließend wird die Wasserphase mit 700 ml konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und zweimal mit 2,2 l Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird im Vakuum eingeeengt. Man isoliert den 3-Amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutansäureethylester (4) in einer Ausbeute von 322,5 g (81 % d.Th.) als gelbes Öl.

2. Reaktionsstufe:

3-(2-Ethoxycarbonylethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutansäureethylester (5) [$R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$]

382,2 g (1,4 mol) 3-Amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutansäureethylester (4) und 195,4 ml (1,8 mol) Acrylsäureethylester werden in 570 ml abs. Ethanol gelöst und 7 d unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum vollständig eingeeengt. Man isoliert den 3-(2-Ethoxycarbonylethylamino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutansäureethylester (5) in einer Ausbeute von 469,2 g (89,2 % d.Th.) als rotbraunes Öl.

3. Reaktionsstufe:

5-Carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidon (6)

[R₂ = m-CH₃O]

469,2 g (1,3 mol) 3-(2-Etoxycarbonyl-ethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethyl-butansäureethylester (5) [R₂ = m-CH₃O] werden in 7,8 l Toluol gelöst und zunächst ca. 100 ml eines Lösungsmittel/Wasser-Gemisches abgeschleppt. Man läßt auf ca. 70°C abkühlen, versetzt mit 158,3 g (1,4 mol) Kalium-tert.-butylat und erwärmt 40 min auf 105°C, wobei das sich bildende Ethanol abdestilliert wird. Anschließend kühlt man auf 5°C ab und versetzt mit 1,2 l Eiswasser und 280 ml konz. Salzsäure. Man versetzt mit 1,2 l Ether und 220 ml konz. Ammoniaklösung, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wässrige Phase noch zweimal mit je 600 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phase werden zweimal mit je 600 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeeengt. Man isoliert das 5-Carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)-methyl-4-piperidon (6) in einer Ausbeute von 390,1 g (95,1 % d. Th.) als rotbraunes Öl.

4. Reaktionsstufe:

2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon-hydrochlorid (7)

[R₂ = m-CH₃O]

390,1 g (1,22 mol) 5-Carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidon (6) [R₂ = m-CH₃O] werden in einer Mischung aus 204,8 g (5,1 mol) Natriumhydroxyd, 680 ml Ethanol und 680 ml Wasser gelöst und 20 min unter Rückfluß erhitzt. Man zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab, nimmt den Rückstand in Aceton auf und fällt das Hydrochlorid mit etherischer Salzsäure. Man isoliert das 2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon-hydrochlorid (7) in einer Ausbeute von 311,9 g (90,1 % d.Th.) in Form weißer Kristalle vom Schmp.: 224 - 225°C.

-16-

5. Reaktionsstufe:**Enantiomerentrennung des Piperidons****(+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3,-dimethyl-4-piperidoniumhydrogentartrat (8)****[R₂ = m-CH₃O]**

28,7 g (101 mmol) 2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3,dimethyl-4-piperidon-hydrochlorid (7) werden in 57 ml Wasser gelöst. Die wässrige Phase wird dreimal mit je 35 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 25 ml Wasser gewaschen, anschließend mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel danach im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird bei 80° C im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (24,7 g). Anschließend wird der Rückstand in 200 ml Ethanol mit 15 g (100 mmol) D-(-)-Weinsäure warm gelöst und unter Rühren werden 50 ml Isopropanol und eine kleine Menge Impfkristalle zugefügt. Man läßt 24 h bei Raumtemperatur kristallisieren und saugt von den Kristallen ab (15 g, Schmp.: 142° C; $[\alpha]_D^{25} = + 31,7^\circ$ (c=1 in MeOH)). Die Mutterlauge wird im Vakuum bis zur Trockne eingedampft, mit 150 ml einer Mischung aus Ethanol und Isopropanol (80 : 20) versetzt und 20 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Lösung wieder mit einer geringen Menge Impfkristalle versetzt und 6 Tage stehen gelassen. Anschließend wird erneut abgesaugt (6,65 g, Schmp. 142°C; $[\alpha]_D^{25} = + 32,2^\circ$ (C=1 in Methanol)) und die Mutterlauge weitere 20 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend bis zur Trockenheit eingedampft. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser aufgenommen, 10 ml 2N Salzsäure zugefügt und dreimal mit je 25 ml Diethylether extrahiert. Die etherische Phase wird verworfen (nichtbasische Verunreinigungen) und die wässrige Phase mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gestellt und erneut dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt (10,35 g Rückstand). Der Rückstand wird zusammen mit 6,28 g (42 mmol) D-(+)-Weinsäure in 104 ml einer Mischung aus Ethanol und Isopropanol (80 : 20) warm gelöst. Man versetzt mit Impfkristallen und läßt 1 d bei Raumtemperatur kristallisieren. Die Kristalle werden abgesaugt (5,8 g, Schmp.: 142°C; $[\alpha]_D^{25} = + 31,6^\circ$ (c=1 in Methanol)). Die Mutterlauge wird eingedampft und der Rückstand (11,5 g) in 72 ml einer Mischung aus Ethanol und Isopropanol (80 : 20) gelöst und 20 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend versetzt man mit Impfkristallen und läßt 6 d bei Raumtemperatur stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt (2,66 g Schmp.: 140° C; $[\alpha]_D^{25} = + 31,8^\circ$ (c=1 in Methanol) und mit den vorherigen Fraktionen vereinigt. Auf diese Weise gewinnt man das

-19-

(+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidoniumhydrogentartrat (8) in einer Gesamtausbeute von 30,11 g (75 % d.Th.).

6. Reaktionsstufe:

(+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidinhydrochlorid (9)

24,0 g (60,3 mmol) (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidoniumhydrogentartrat (8) werden in 50 ml Wasser gelöst und mit 15 ml konz. Ammoniaklösung und 50 ml Dichlormethan versetzt. Man trennt die Phasen, extrahiert die wässrige Phase zweimal mit 25 ml Dichlormethan und trocknet die vereinigte organische Phase über Magnesiumsulfat. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand in 30 ml abs. Tetrahydrofuran aufgenommen.

25,7 g (720 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid werden in 205 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und unter Stickstoff mit 8,1 g (720 mmol) Kalium-*tert*-butylat bei Raumtemperatur versetzt. Man läßt 30 min. bei 40° C rühren, kühlt wieder auf Raumtemperatur ab und versetzt innerhalb von 10 min. mit der oben hergestellten Lösung des Piperidons in 30 ml Tetrahydrofuran. Man läßt 1 h bei Raumtemperatur nachreagieren, kühlt auf 10 °C und versetzt innerhalb von 15 min mit 66 ml Wasser. Anschließend wird das Tetrahydrofuran im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 46 ml Dichlormethan und 30 ml Eiswasser versetzt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte noch einmal mit 40 ml Wasser ausgeschüttelt. Anschließend wird über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 85 ml Isopropanol gelöst und unter Eiskühlung mit 5,7 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach 1 h wird abgesaugt (8,5 g), die Mutterlauge zur erneuten Kristallisation mit 150 ml Diethylether versetzt und nach 1 h erneut abgesaugt (5,2 g). Die Mutterlauge wird i. Vakuum eingedampft, der Rückstand wieder in 30 ml Isopropanol aufgenommen und mit 200 ml Diethylether versetzt. Nach dreistündigem Kristallisieren bei Raumtemperatur wird abgesaugt (2,1 g) und anschließend alle Kristallisationsfraktionen bei 60° C getrocknet. Alle drei Fraktionen erweisen sich im Dünnschichtchromatogramm (Dichlormethan: Methanol: konz. Ammoniak = 95 : 5 : 0,1) identisch.

-18-

Man isoliert auf diese Weise das (+)-2-(3-Methoxyphenyl)-methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin (9) in Form seines Hydrochlorids in einer Ausbeute von 15,8 g (93,2% d. Th.) vom Schmp.: 199 - 200° C; $[\alpha]_D^{25} = + 59,9$ (c=1 in Methanol).

7. Reaktionsstufe:

(+)-N-Formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin (10)
[R₂ = 3-CH₃O]]

12,7 g (45 mmol) (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3,-dimethyl-4-methylen-piperidin-hydrochlorid (9) werden in 50 ml Wasser gelöst und mit 8 ml konz. Ammoniak versetzt. Man extrahiert dreimal mit je 20 ml Dichlormethan, trocknet über Magnesiumsulfat und zieht das Lösungsmittel i. Vakuum ab. Der Rückstand wird in 15 ml Toluol aufgenommen und erneut eingedampft, erneut in 75 ml Toluol aufgenommen und mit 23,1 g (22g mmol) n-Butylformiat 4 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird i. Vakuum eingedampft, wonach 12,2 g (99,5 % d. Th.) des (+)-N-Formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylenpiperidins (10) als Öl verbleiben $[\alpha]_D^{25} = + 52,0^\circ$ (c=1 in Methanol).

8. Reaktionsstufe:

(-)-2-Formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (11) [R₂ = 3'-CH₃O]

Man legt 16 g (120 mmol) Aluminiumchlorid in 140 ml Dichlormethan bei einer Temperatur von -10°C vor und tropft 10,9 g (40 mmol) (+)-N-Formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3,-dimethyl-4-methylenpiperidin - gelöst in 35 ml Dichlormethan - so langsam zu, daß die Temperatur nicht über -5° steigt (ca. 45 min.). Anschließend läßt man 30 min bei 0°C nachreagieren, gießt auf 100 g Eis und läßt kräftig rühren. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase noch zweimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen.

Man erhält so das (-)-2-Formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (11) in einer Ausbeute von 10,9 g (99,6 % d.Th. als Öl; $[\alpha]_D^{25} = - 198,4^\circ$ (c=1 in Methanol)).

-19-

9. Reaktionsstufe:**(-)-3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (12)****[R₂ = 3'-CH₃O]**

9,57 g (35 mmol) (-)-2-Formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (11) werden in 75 ml n-Propanol gelöst und mit 25 ml konz. Salzsäure und 14,3 ml Wasser 14 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird i. Vakkum eingedampft, der Rückstand in 50 ml Eiswasser aufgenommen und dreimal mit je 20 ml Essigsäureethylester extrahiert (wird verworfen). Die wässrige Phase wird mit 55 ml konz. Ammoniak versetzt und dreimal mit 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man isoliert auf diese Weise das (-)-3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (11) in einer Ausbeute von 7,9 g (92,0 % d. Th.) als Öl; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -66,0^{\circ}$ (c=1 in Methanol).

10. Reaktionsstufe:**(-)-3'-Hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan-hydrobromid (13) [R₁ = 3'-OH]**

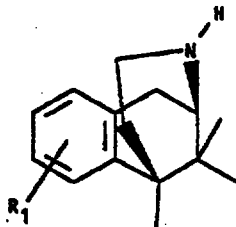
10 g (41 mmol) (-)-3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (12) werden mit 22,5 ml Wasser und 77,5 ml 62 %iger Bromwasserstoffsäure 2 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus ca. 80 ml Aceton umkristallisiert, wonach 11,8 g (92,8 %) d.Th.) des (-)-3'-Hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan-hydrobromids (13) in Form von Kristallen vom Schmp.: $>290^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -55,8^{\circ}$ (c=1 in Methanol) erhalten werden.



- 20 -

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Norbenzomorphanen der allgemeinen Formel 1



1

worin

R_1 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkoxy, einen über ein Sauerstoff gebundenen Benzoylrest oder einen

- 1 Alkylcarboxylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann -

Nitro, Cyano, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_8-Alkyl)$, $-N(C_1-C_8-Alkyl)_2$, wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können, $-NH-Acyl-(C_1-C_8-Alkyl)$, worin Acyl für Benzoyl oder einen Alkylcarbonylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en), wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

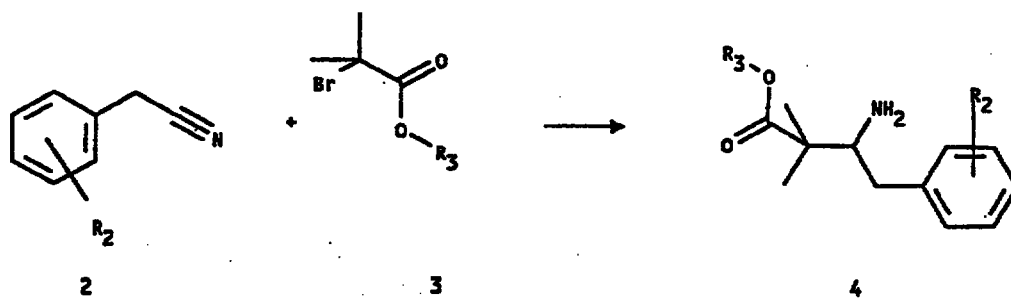
bedeuten kann,

dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) ein Benzylcyanid der allgemeinen Formel 2, in der R_2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkoxy, einen über ein Sauerstoff gebundenen Benzoylrest oder einen Alkylcarboxylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die

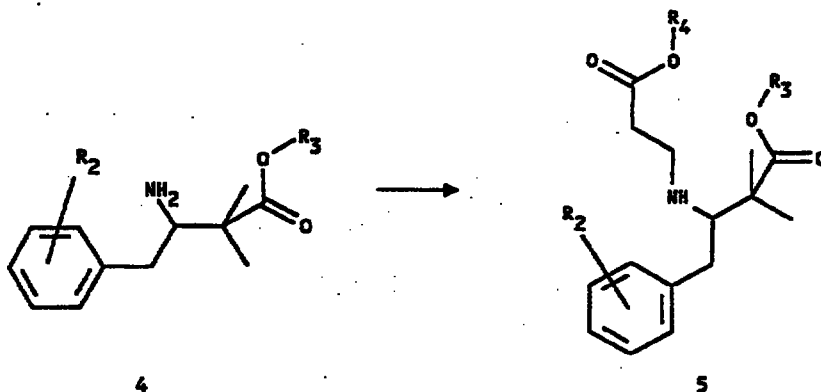


untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann
- mit einem Bromisobuttersäureester der allgemeinen Formel 3, in der R₃
C₁-C₈ -Alkyl oder Benzyl bedeutet, in Gegenwart eines Alkylhalogensilans
und Zinkpulver in einem inerten Lösungsmittel und in Gegenwart eines
hinsichtlich der Reduktion von Iminofunktionen selektiven
Reduktionsmittels den Bedingungen einer Reformatsky-Reaktion unterwirft
und das resultierende 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureethylesterderivat
der allgemeinen Formel 4 isoliert



und

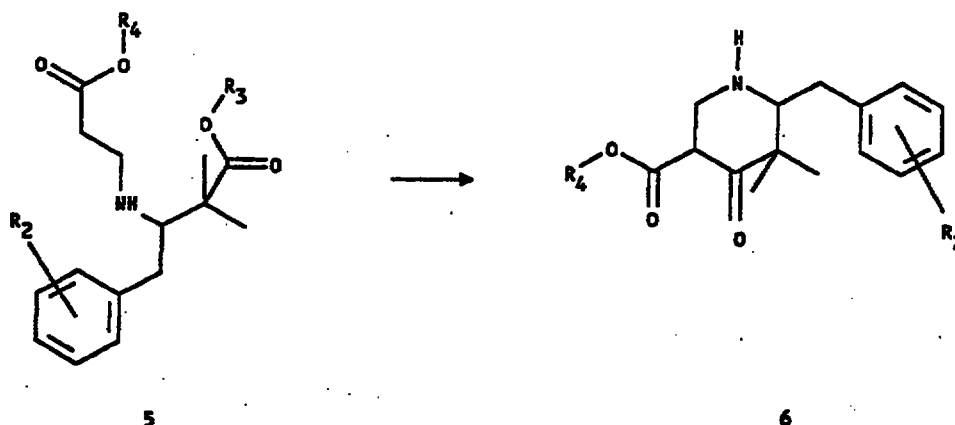
- b) das 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 4 mit einem Acrylsäureester, in dem die Alkoholkomponente R₄ die Bedeutung einer C₁-C₈-Alkylgruppe oder einer Benzylgruppe hat, den Bedingungen einer Michael-Additionsreaktion unterwirft und das resultierende 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 5 isoliert



und

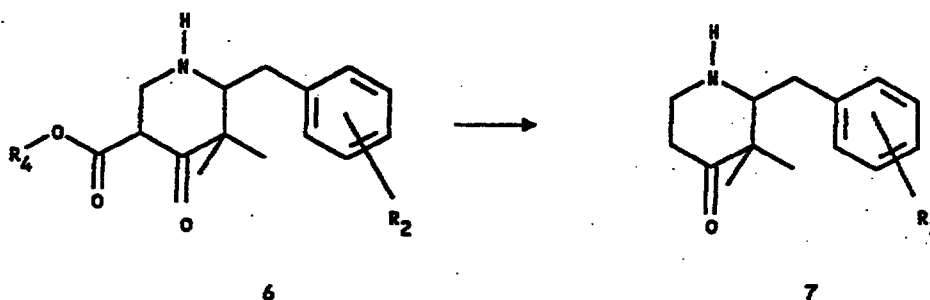


- c) das so hergestellte 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 5 in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer basisch reagierenden Verbindung den Bedingungen einer Dieckmann'schen Esterkondensation unterwirft und das resultierende Piperidonderivat der allgemeinen Formel 6 isoliert



und

- d) das Piperidonderivat 6 unter sauren oder alkalischen Bedingungen in einem polaren Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch unter Erhitzen zum entsprechenden 3,3-Dimethylpiperidonderivat der allgemeinen Formel 7 verseift und decarboxyliert, isoliert und gegebenenfalls mit einer Säure das entsprechende Säureadditionssalz herstellt und isoliert

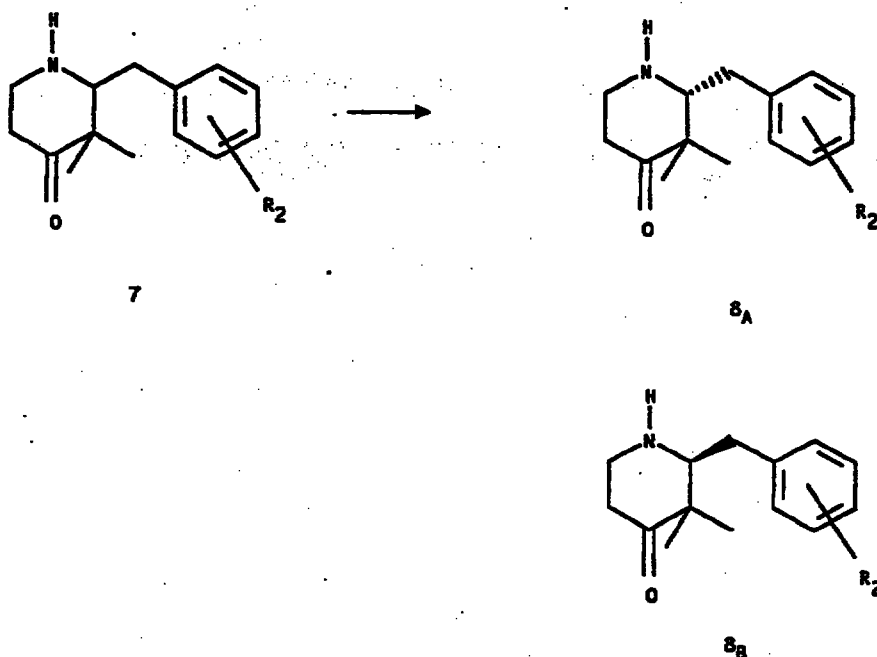


und



- 23 -

- e) das so erhaltene Stereoisomerengemisch gegebenenfalls nach Freisetzung der jeweiligen enantiomeren freien Basen in einem - hinsichtlich der Enantiomertrennung - inerten Reaktionsmedium löst, mit einem geeigneten Stereoisomeren einer zur Salzbildung mit einem Stereoisomeren der Enantiomerenmischung geeigneten organischen Säure versetzt, das gewünschte Stereoisomere in Form seines Additionssalzes mit der optisch aktiven Säure isoliert, die das nicht gewünschte Isomere enthaltende Mutterlauge erhitzt und dabei das nicht gewünschte Enantiomere thermisch in das gewünschte Stereoisomere überführt, mit einer optisch aktiven enantiomerenreinen, zur Bildung eines Säureadditionssalzes befähigten organischen Säure versetzt und das so als Säureadditionssalz vorliegende gewünschte Stereoisomere gegebenenfalls unter Zugabe eines sich bezüglich des gewünschten Salzes als Nichtlösemittels verhaltenden Mediums zufügt und isoliert und diesen Vorgang gegebenenfalls wiederholt

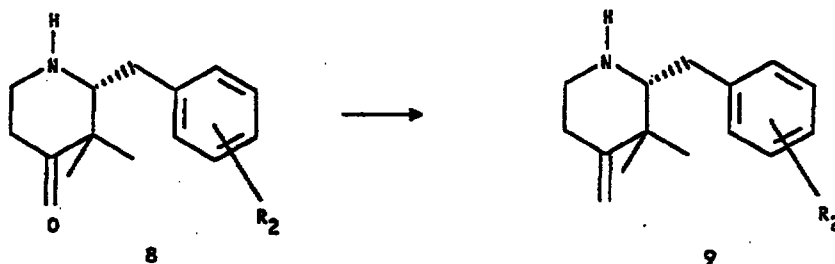


und

- f) das so erhaltene reine Stereoisomere nach dem Freisetzen aus dem enantiomerenreinen Säureadditionssalz in einem inerten Lösungsmittel mit einem eine Methylengruppe generierenden Wittig-Reagenz in Gegenwart einer basischen reagierenden Verbindung unterwirft und das Reaktionsprodukt vom Typ 9 oder das entsprechende Stereoisomere gegebenenfalls in Form seines Säureadditionssalzes isoliert

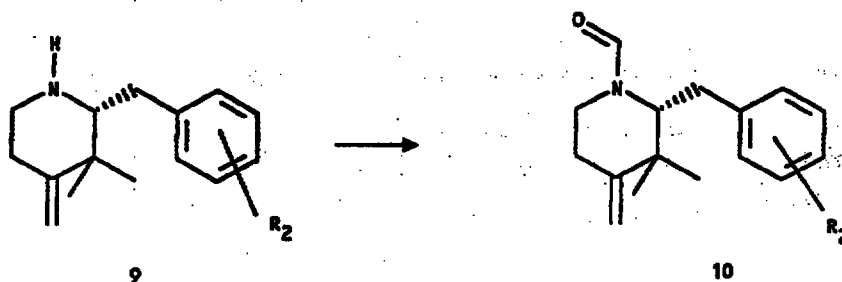


-24-



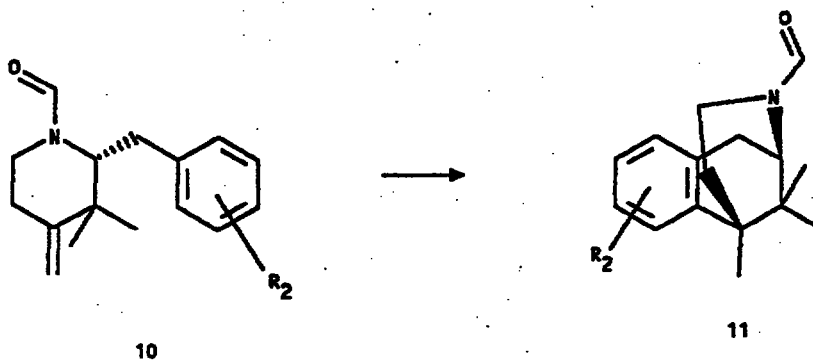
und

- g) das aus der Wittig-Reaktion hervorgegangene Alken 9 gegebenenfalls zunächst aus seinem Säureadditionssalz freisetzt und die freie Base vom Typ 9 in einem organischen Lösungsmittel löst und mit einem Formylierungsmittel einer Formylierungsreaktion am Piperidinstickstoff unterwirft und das Reaktionsprodukt vom Typ 10 oder dessen entsprechende Stereoisomere isoliert



und

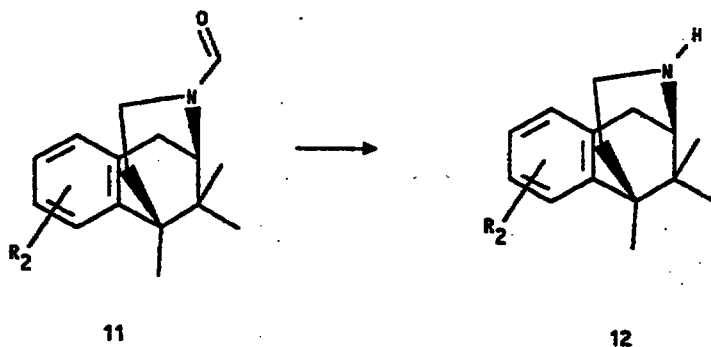
- h) die so gewonnene Formylverbindung 10 - bzw. das entsprechende Stereoisomere - in einem inerten Lösungsmittel löst und mit einer Lewis-Säure umsetzt und das aus dieser Umsetzung resultierende Cyclisierungsprodukt vom Typ 11 isoliert





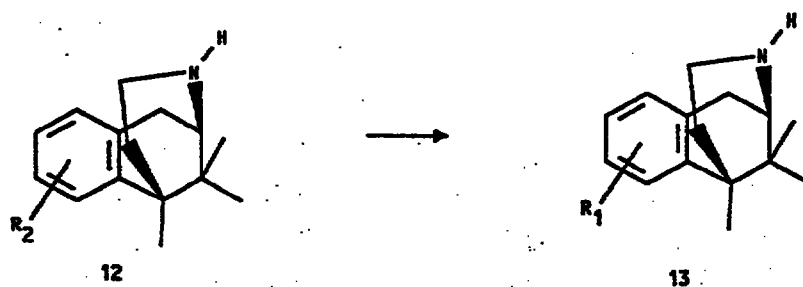
und

- i) das aus der Cyclisierungsreaktion resultierende Benzomorphan-derivat in einem polaren Lösungsmittel löst und mit einer sauer reagierenden Verbindung zur Reaktion bringt und das aus dieser Umsetzung resultierende deformylierte Norbenzomorphan vom Typ 12 gegebenenfalls in Form seines Säureadditionssalzes isoliert



und

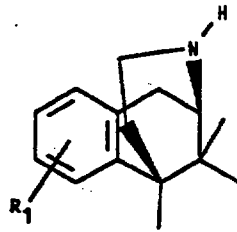
- j) falls gewünscht nach Freisetzung der freien Benzomorphan-Base den Substituenten R_2 - im Falle dieser eine Alkoxygruppe verkörpert - auf dem Wege einer Esterspaltung in eine freie Hydroxyfunktion überführt und das Reaktionsprodukt - gegebenenfalls in Form seines Säureadditionssalzes vom Typ 13, wobei die Base der allgemeinen Formel 1 entspricht, isoliert.





-26-

2. Verfahren zur Herstellung von Norbenzomorphan der allgemeinen Formel 1 nach Anspruch 1



1

worin

R_1 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkoxy, einen über ein Sauerstoff gebundenen Benzoylrest oder einen

- 1 Alkylcarboxylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann -

Nitro, Cyano, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_8\text{-Alkyl})$, $-N(C_1-C_8\text{-Alkyl})_2$, wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können, $-NH\text{-Acyl-(}C_1-C_8\text{-Alkyl)}$, worin Acyl für Benzoyl oder einen Alkylcarbonylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en), wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

bedeuten kann,

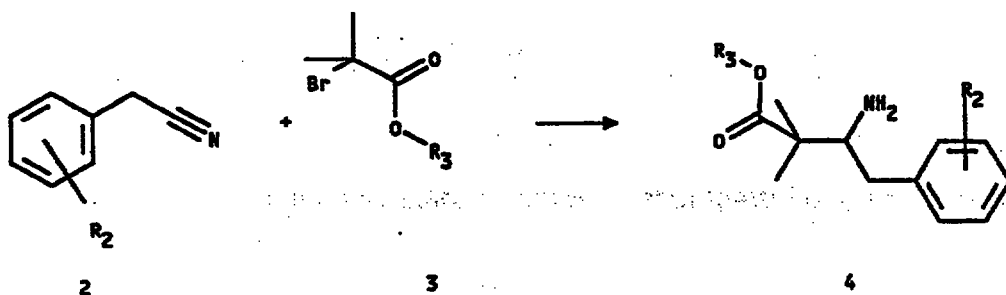
dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) ein Benzylcyanid der allgemeinen Formel 2, in der R_2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkoxy, einen über ein Sauerstoff gebundenen Benzoylrest oder einen Alkylcarboxylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann - mit einem Bromisobuttersäureester der allgemeinen Formel 3, in der R_3 C_1 - C_8 -Alkyl



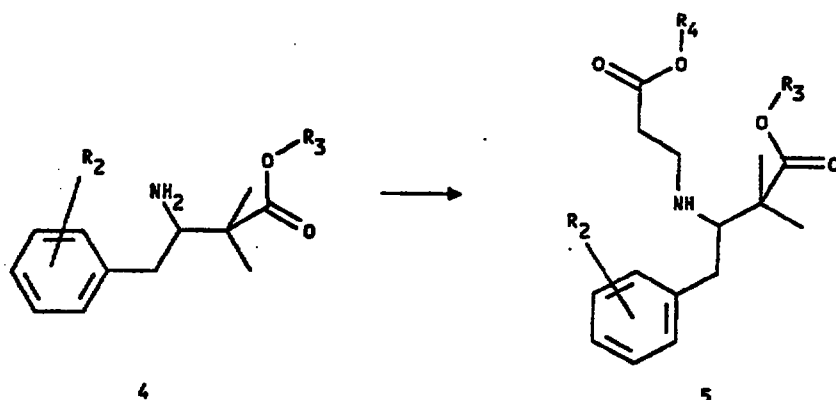
- 27 -

oder Benzyl bedeutet, in Gegenwart eines Alkylhalogensilans und Zinkpulver in einem inerten Lösungsmittel umgesetzt, die Reaktionsmischung erwärmt, nach erfolgter Reaktion abkühlen läßt, das Zinkpulver abtrennt und das Reaktionsgemisch mit einem hinsichtlich der Reduktion von Iminofunktionen selektiven Reduktionsmittel versetzt und das Reaktionsgemisch mit einem Alkanol verdünnt und danach mit einer wässrigen Lösung einer basisch reagierenden Verbindung versetzt, die organische Phase abtrennt und einengt, den Rückstand in einem inerten Lösungsmittel aufnimmt, die erhaltene Lösung mit der wässrigen Lösung einer Säure extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit einer basisch reagierenden Verbindung alkalisch stellt, diese alkalische Lösung mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel extrahiert und das resultierende 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 4 isoliert



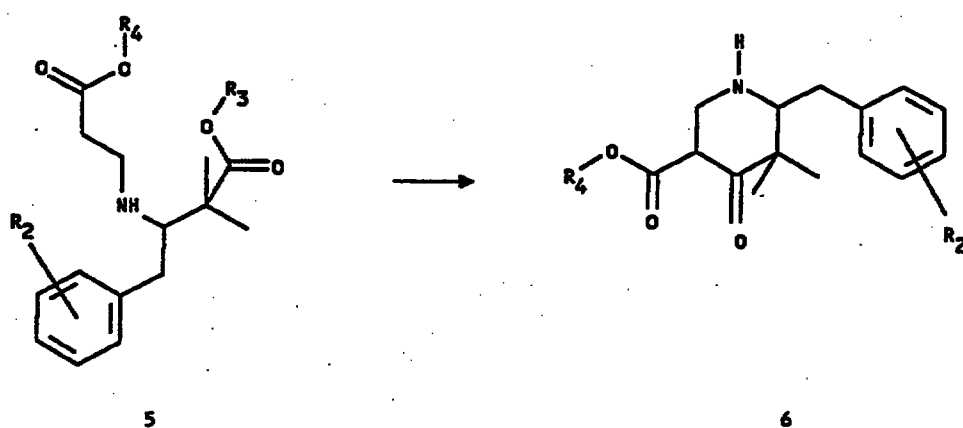
und

- b) das 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 4 mit einem Acrylsäureester, in dem die Alkoholkomponente R₄ die Bedeutung einer C₁-C₈-Alkylgruppe oder einer Benzylgruppe hat, einer Michael-Additionsreaktion in einem inerten Lösungsmittel unterwirft, das Reaktionsmedium nach erfolgter Reaktion entfernt und das resultierende 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureethylesterderivat der allgemeinen Formel 5 isoliert



und

- c) das so hergestellte 3-(2-Ethoxycarbonylethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 5 in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer basisch reagierenden Verbindung den Bedingungen einer Dieckmann'schen Esterkondensation unterwirft, die flüchtigen Bestandteile der aus der Cyclisierungsreaktion resultierenden Reaktionsmischung destillativ entfernt, danach das Gemisch hydrolysiert und mit der wässrigen Lösung einer sauer reagierenden Verbindung versetzt, die resultierende Mischung mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel und einer wässrigen Lösung einer basisch reagierenden Verbindung versetzt, die vereinigten organischen Extrakte einengt und das resultierende Piperidinderivat der allgemeinen Formel 6 isoliert

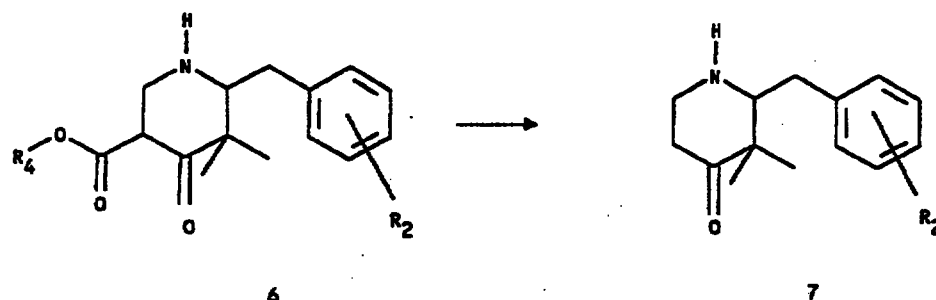


und



- 29 -

- d) das Piperidonderivat 6 unter sauren oder alkalischen Bedingungen in einem polaren Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch unter Erhitzen zum entsprechenden 3,3-Dimethylpiperidonderivat der allgemeinen Formel 7 verseift und decarboxyliert, isoliert und gegebenenfalls mit einer Säure das entsprechende Säureadditionssalz herstellt und isoliert

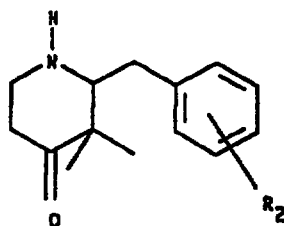


und

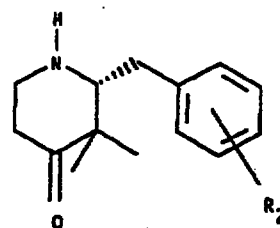
- e) das so erhaltene Stereoisomerengemisch gegebenenfalls nach Freisetzung der jeweiligen enantiomeren freien Basen in einem - hinsichtlich der Enantiomerentrennung - inerten Reaktionsmedium löst, mit einem geeigneten Stereoisomeren einer zur Salzbildung mit einem Stereoisomeren der Enantiomerenmischung geeigneten organischen Säure versetzt, das gewünschte Stereoisomere in Form seines Säureadditionssalzes mit der optisch aktiven Säure isoliert, die das nicht gewünschte Isomere enthaltende Mutterlauge erhitzt und dabei das nicht gewünschte Enantiomere thermisch in das gewünschte Stereoisomere überführt, mit einer optisch aktiven enantiomerenreinen, zur Bildung eines Säureadditionssalzes befähigten organischen Säure versetzt und das so als Säureadditionssalz vorliegende gewünschte Stereoisomere gegebenenfalls unter Zugabe eines sich bezüglich des gewünschten Salzes als Nichtlösemittels verhaltendes Medium zufügt und das Salz isoliert und gegebenenfalls diesen Vorgang wiederholt



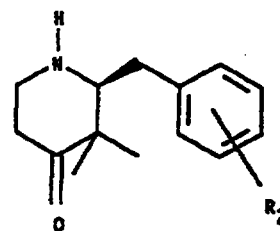
-30-



7



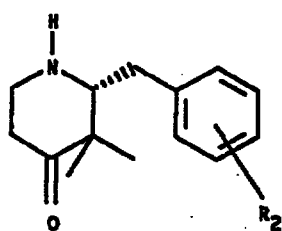
8A



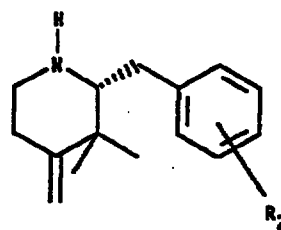
8B

und

- f) das so erhaltene reine Stereoisomere nach dem Freisetzen aus dem enantiomerenreinen Säureadditionssalz in einem inerten Lösungsmittel mit einem eine Methylengruppe generierenden Wittig-Reagenz in Gegenwart einer basischen reagierenden Verbindung in einem Temperaturintervall von 0 bis 80 °C einer Wittig-Reaktion unterwirft, das Reaktionsgemisch nach erfolgter Umsetzung mit Wasser sowie mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel versetzt, die wässrige Phase erschöpfend extrahiert, das Reaktionsprodukt vom Typ 9, oder nach Zugabe einer Protonensäure, das entsprechende Stereoisomere in Form seines Säureadditionssalzes isoliert



8



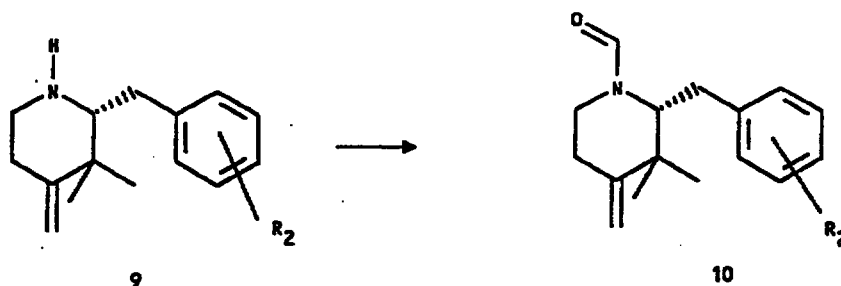
9

und

- g) das aus der Wittig-Reaktion hervorgegangene Alken 9 ggf. zunächst aus seinem Säureadditionssalz freisetzt und die freie Base vom Typ 9 in einem organischen Lösungsmittel löst und mit einem Formylierungsmittel einer

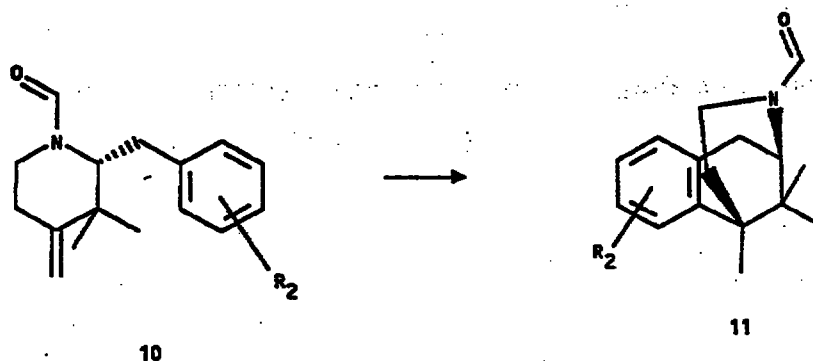
- 31 -

Formylierungsreaktion am Piperidinstickstoff unterwirft und das Reaktionsprodukt vom Typ 10 oder dessen entsprechendes Stereoisomere isoliert



und

- h) die so gewonnene Formylverbindung 10 - bzw. das entsprechende Stereoisomere - in einem inerten Lösungsmittel löst und mit einer Lewis-Säure umsetzt und das aus dieser Umsetzung resultierende Cyclisierungsprodukt vom Typ 11 isoliert

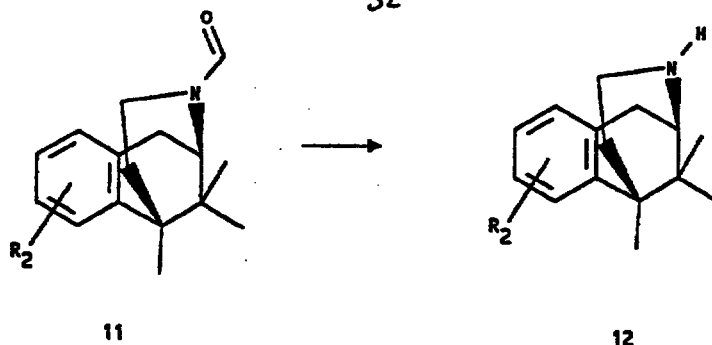


und

- i) das aus der Cyclisierungsreaktion resultierende Benzomorphanderivat in einem polaren Lösungsmittel löst und mit einer sauer reagierenden Verbindung zur Reaktion bringt und das aus dieser Umsetzung resultierende deformylierte Norbenzomorphan vom Typ 12 nach Zugabe der Mineralsäure in Form seines Säureadditionssalzes isoliert

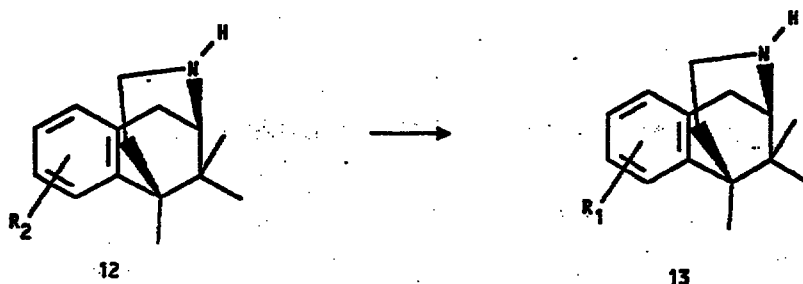


- 32 -



und

- j) falls gewünscht nach Freisetzung der freien Benzomorphan-Base den Substituenten R_2 - im Falle dieser eine Alkoxygruppe verkörpert - auf dem Wege einer Esterspaltung in eine freie Hydroxyfunktion überführt und das Reaktionsprodukt - gegebenenfalls in Form seines Säureadditionssalzes vom Typ 13, wobei die Base der allgemeinen Formel 1 entspricht, isoliert.

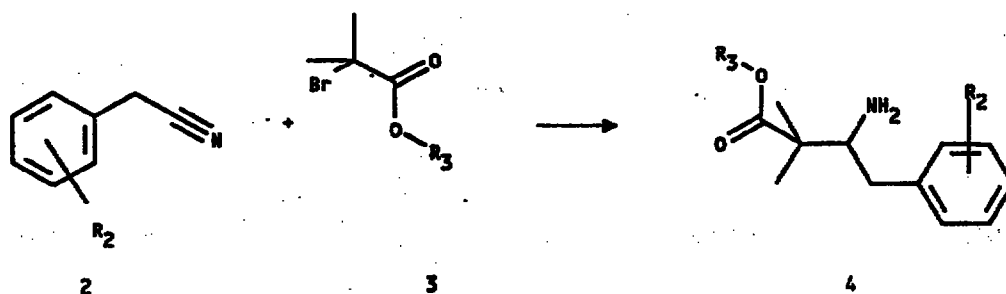


3. Verfahren zur Herstellung von Norbenzomorphan der allgemeinen Formel 1, in der R_1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) ein Benzylcyanid der allgemeinen Formel 2, in der R_2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkoxy, einen über ein Sauerstoff gebundenen Benzoylrest oder einen Alkylcarboxylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann - mit einem Bromisobutylbuttersäureester der allgemeinen Formel 3, in der R_3 C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet, in Gegenwart eines Trialkylhalogensilans und Zinkpulver in



-33-

einem Ether und einem Halogenalkan umgesetzt, die Reaktionsmischung erwärmt, nach erfolgter Reaktion abkühlen läßt, das Zinkpulver abtrennt und das Reaktionsgemisch mit einem hinsichtlich der Reduktion von Iminofunktionen selektiven komplexen Alkaliborhydridderivat versetzt und das Reaktionsgemisch mit einem C₁-C₄-Alkohol verdünnt und danach mit einer wässrigen Ammoniaklösung versetzt, die organische Phase abtrennt und einengt, den Rückstand in einem aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff aufnimmt, die erhaltene Lösung mit der wässrigen Lösung einer Mineralsäure extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit wässriger Ammoniaklösung alkalisch stellt, diese alkalische Lösung mit einem Halogenkohlenwasserstoff extrahiert und das resultierende 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureethylester-Derivat der allgemeinen Formel 4 isoliert

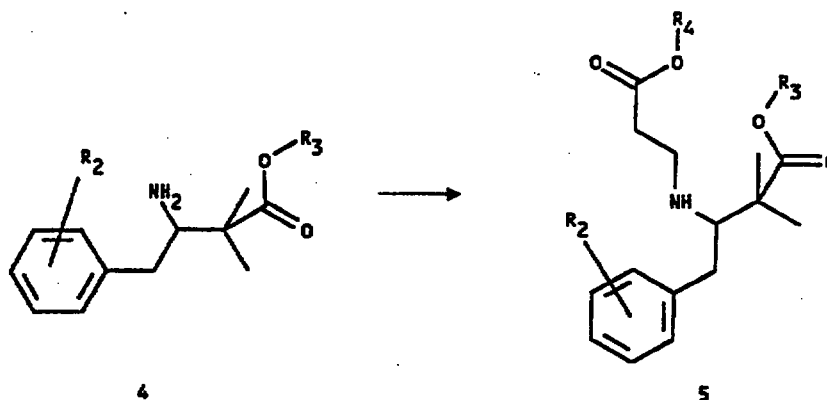


und

- b) das 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 4 mit einem Acrylsäureester, in dem die Alkoholkomponente R₄ die Bedeutung einer C₁-C₈-Alkylgruppe oder einer Benzylgruppe hat, einer Michael-Additionsreaktion in einem geradkettigen oder verzweigten C₁-C₄-Alkohol unterwirft, das Reaktionsmedium nach erfolgter Reaktion entfernt und das resultierende 3-(2-Ethoxycarbonylethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 5 isoliert

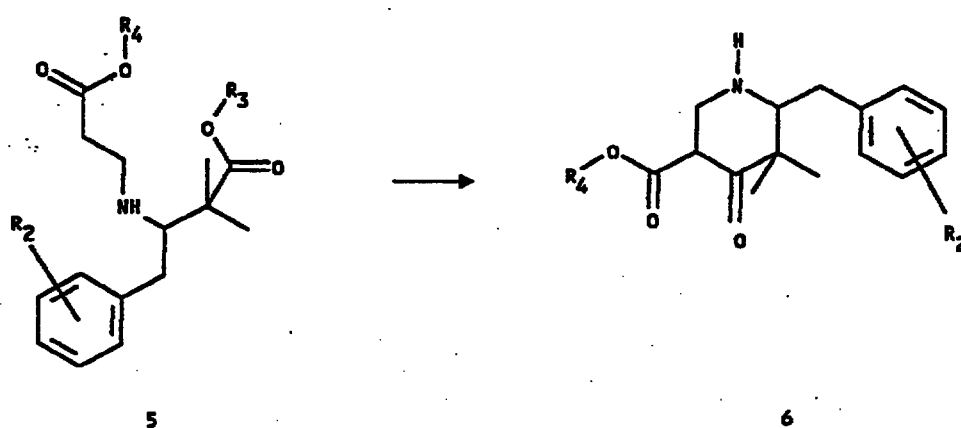


- 34 -



und

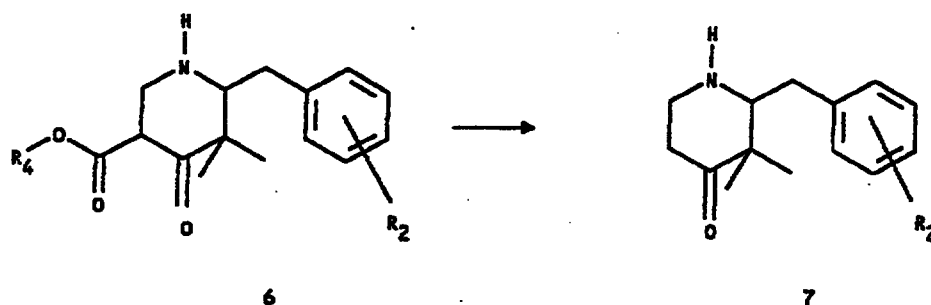
- c) das so hergestellte 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 5 in einem aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff in Gegenwart eines Alkalialkoholats eines geradkettigen oder verzweigten C₁-C₄-Alkohols den Bedingungen einer Dieckmann'schen Esterkondensation unterwirft, die flüchtigen Bestandteile der aus der Cyclisierungsreaktion resultierenden Reaktionsmischung destillativ entfernt, danach das Gemisch hydrolysiert und mit der wässrigen Lösung einer Mineralsäure versetzt, die resultierende Mischung mit einem mit Wasser nicht mischbaren Dialkylether und mit wässriger Ammoniaklösung versetzt, die vereinigten organischen Extrakte einengt und das resultierende Piperidinderivat der allgemeinen Formel 6 isoliert



und



- d) das Piperidonderivat 6 in einer Mischung aus einem geradkettigen oder verzweigten C₁-C₄-Alkohol und Wasser in Gegenwart eines Alkalihydroxyds oder einer Mineralsäure unter Erhitzen zum entsprechenden 3,3-Dimethylpiperidonderivat der allgemeinen Formel 7 verseift und decarboxyliert, das Produkt isoliert und gegebenenfalls mit einer Protonensäure das entsprechende Säureadditionssalz herstellt

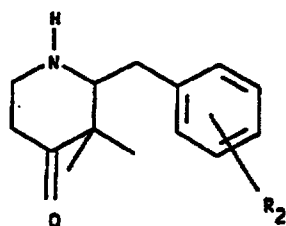


und

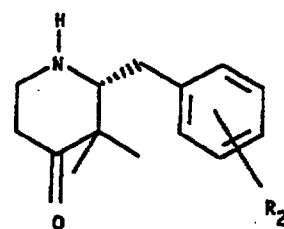
- e) das so erhaltene Stereoisomerengemisch gegebenenfalls nach Freisetzung der jeweiligen enantiomeren freien Basen in einem geradkettigen oder verzweigten C₁-C₄-Alkohol löst, mit dem entsprechenden Enantiomeren der Äpfelsäure, Weinsäure, Mandelsäure oder Campfersulfonsäure versetzt, das gewünschte Stereoisomere in Form seines Additionssalzes mit der optisch aktiven Säure isoliert, die das nicht gewünschte Isomere enthaltende Mutterlauge erhitzt und dabei das nicht gewünschte Enantiomere thermisch in das gewünschte Stereoisomere überführt, mit einer optisch aktiven, enantiomerenreinen, zur Bildung eines Säureadditionssalzes befähigten, organischen Säure versetzt und das so als Säureadditionssalz vorliegende gewünschte Stereoisomere gegebenenfalls durch Zugabe eines C₃-C₈-Alkohols kristallisiert und isoliert und diesen Vorgang gegebenenfalls wiederholt



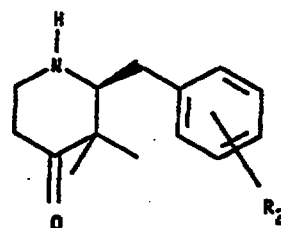
- 36 -



7



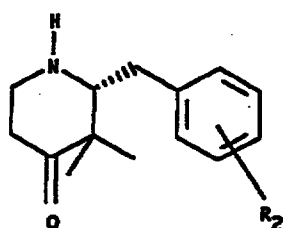
8A



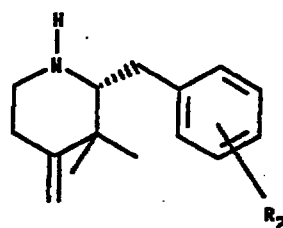
8B

und

- f) das so erhaltene reine Stereoisomere nach dem Freisetzen aus dem enantiomerenreinen Säureadditionssalz in einem - gegebenenfalls cyclischen - Ether mit einem Methyltriphenylphosphoniumhalogenid in Gegenwart eines Alkalialkoholats in einem Temperaturintervall von 20 bis 60 °C einer Wittig-Reaktion unterwirft, das Reaktionsgemisch nach erfolgter Umsetzung mit Wasser sowie mit einem Halogenalkan versetzt, die wässrige Phase erschöpfend extrahiert, das Reaktionsprodukt vom Typ 9 oder gegebenenfalls das entsprechende Stereoisomere nach Zugabe einer Protonensäure in Form seines Säureadditionssalzes isoliert



8



9

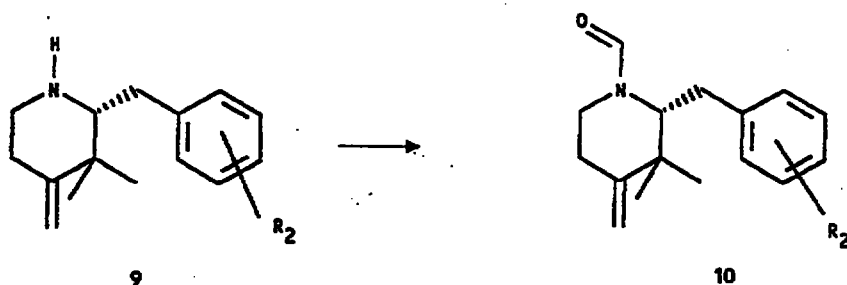
und

- g) das aus der Wittig-Reaktion hervorgegangene Alken 9 gegebenenfalls zunächst aus seinem Säureadditionssalz freisetzt und die freie Base vom Typ 9 in einem Alkylaromaten als Lösungsmittel löst und mit einem



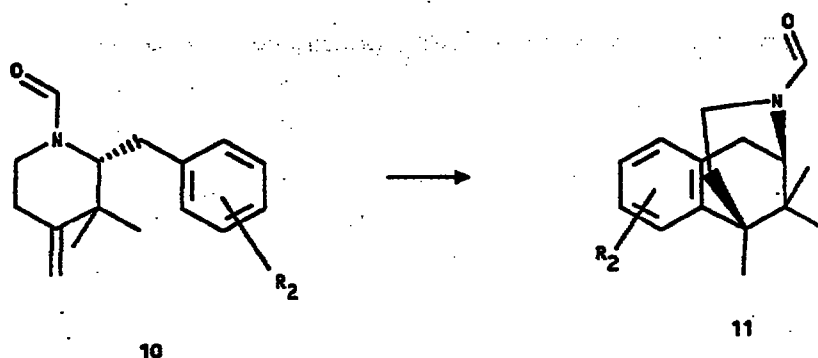
- 37 -

Alkylformiat einer Formylierungsreaktion am Piperidinstickstoff unterwirft und das Reaktionsprodukt vom Typ 10 oder dessen entsprechendes Stereoisomere isoliert



und

- h) die so gewonnene Formylverbindung 10 - bzw. das entsprechende Stereoisomere - in einem halogenierten Kohlenwasserstoff löst und mit einem Aluminium(III)halogenid umsetzt und das aus dieser Umsetzung resultierende Cyclisierungsprodukt vom Typ 11 isoliert

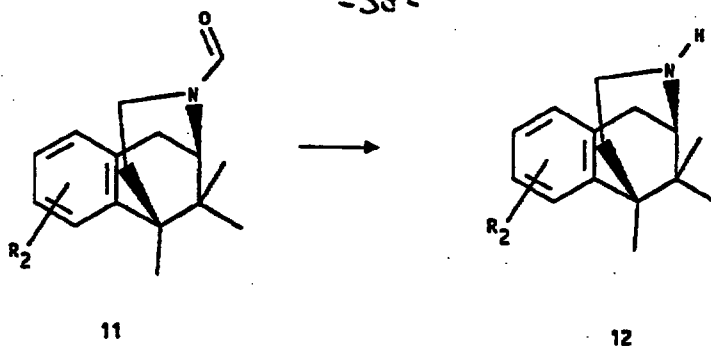


und

- i) das aus der Cyclisierungsreaktion resultierende Benzomorphanderivat 11 in einem Alkanol löst und mit der wässrigen Lösung einer Halogenwasserstoffsäure zur Reaktion bringt und das aus dieser Umsetzung resultierende deformylierte Norbenzomorphan vom Typ 12 gegebenenfalls, nach Zugabe einer Protonensäure in Form seines Säureadditionssalzes isoliert

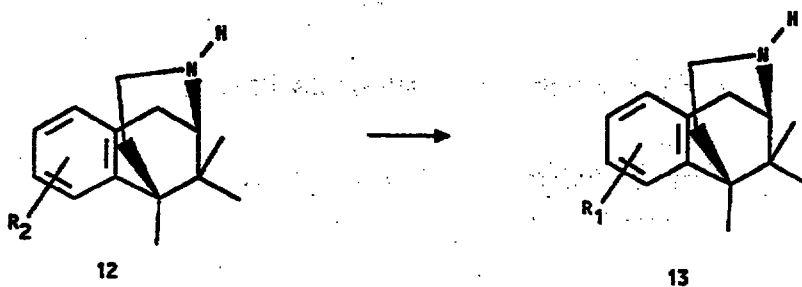


-38-



und

- j) falls gewünscht, nach Freisetzung der freien Benzomorphan-Base den Substituenten R_2 - im Falle dieser eine Alkoxygruppe verkörpert - auf dem Wege einer Esherspaltung in eine freie Hydroxyfunktion überführt und das Reaktionsprodukt - gegebenenfalls in Form seines Säureadditionssalzes vom Typ 13, in dem die Base allgemeinen Formel 1 entspricht, isoliert

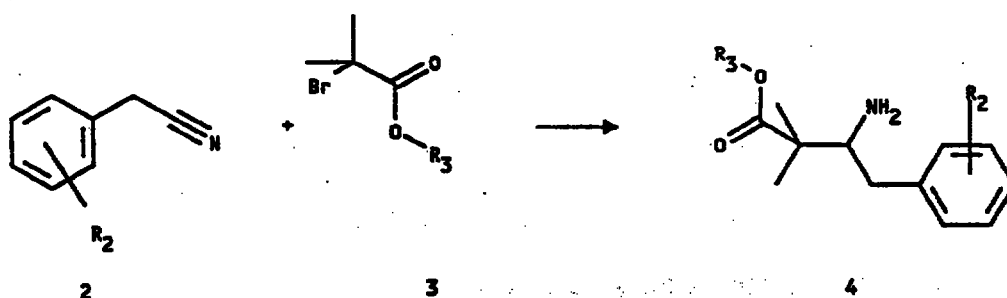


4. Verfahren zur Herstellung von Norbenzomorphan der allgemeinen Formel 1, in der R_1 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) ein Benzylcyanid der allgemeinen Formel 2, in der R_2 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Halogen, Hydroxy, C_1 - C_8 -Alkoxy, einen über ein Sauerstoff gebundenen Benzoylrest oder einen Alkylcarboxylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen - wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann - mit einem Bromisobutylbuttersäureester der allgemeinen Formel 3, in der R_3 C_1 - C_6 -



-39-

Alkyl bedeutet, in Gegenwart von Chlortrimethylsilan und Zinkpulver in Dichlormethan nach dem Verdünnen mit Tetrahydrofuran umgesetzt, die Reaktionsmischung erwärmt, nach erfolgter Reaktion abkühlen läßt, das Zinkpulver abtrennt und das Reaktionsgemisch mit Natriumcyanoborhydrid versetzt und das Reaktionsgemisch mit Ethanol verdünnt und danach mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung versetzt, die organische Phase abtrennt und einengt, den Rückstand in Toluol aufnimmt, die erhaltene Lösung mit 2N Salzsäure extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung alkalisch stellt, diese alkalische Lösung mit Dichlormethan extrahiert und das resultierende 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureester-Derivat der allgemeinen Formel 4 isoliert



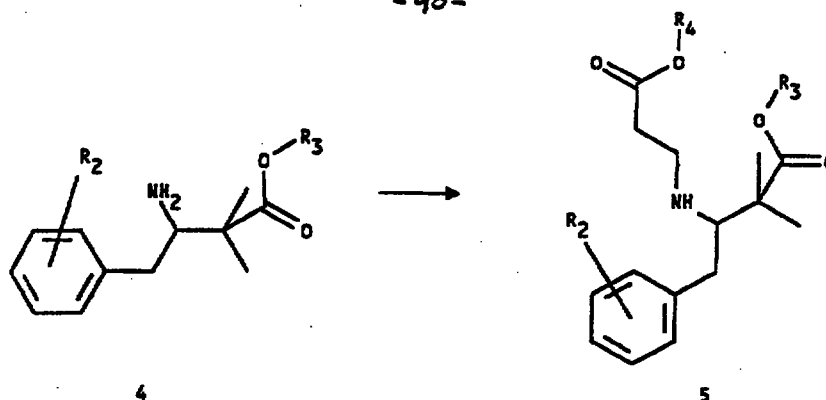
und

- b) das 3-Amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 4 mit einem Acrylsäureester, in dem die Alkoholkomponente R₄ die Bedeutung einer C₁-C₆-Alkylgruppe hat, einer Michael-Additionsreaktion in Ethanol als Lösungsmittel unterwirft, das Reaktionsmedium nach erfolgter Reaktion entfernt und das resultierende 3-(2-Ethoxycarbonylethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 5 isoliert



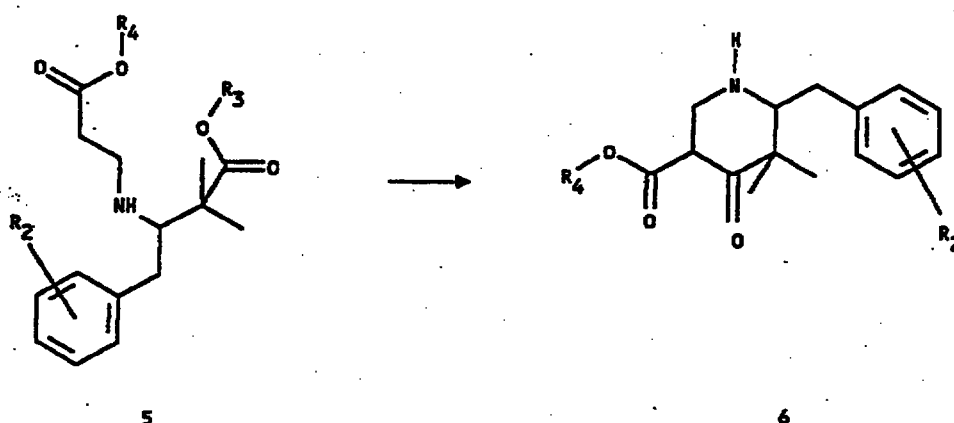
* C L N S *

- 40 -



und

- c) das so hergestellte 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)amino-2,2-dimethylbutansäureesterderivat der allgemeinen Formel 5 in Toluol in Gegenwart von Kalium-*tert.*-butanolat den Bedingungen einer Dieckmann'schen Esterkondensation unterwirft, die flüchtigen Bestandteile der aus der Cyclisierungsreaktion resultierenden Reaktionsmischung destillativ entfernt, danach das Gemisch hydrolysiert und mit konzentrierter Salzsäure versetzt, die resultierende Mischung mit Diethylether und mit konzentrierter Ammoniaklösung versetzt, die vereinigten organischen Extrakte einengt und das resultierende Piperidinderivat der allgemeinen Formel 6 isoliert

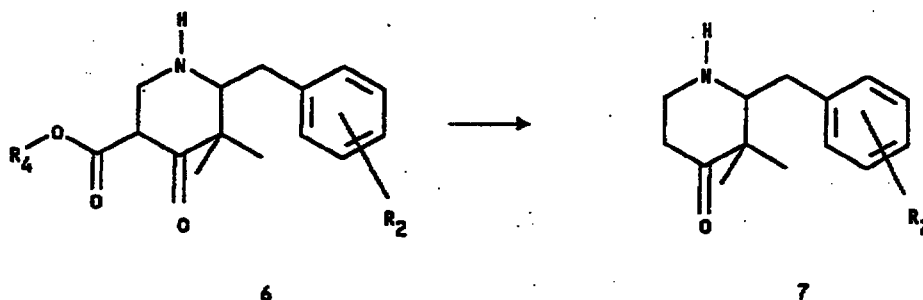


und



- 41 -

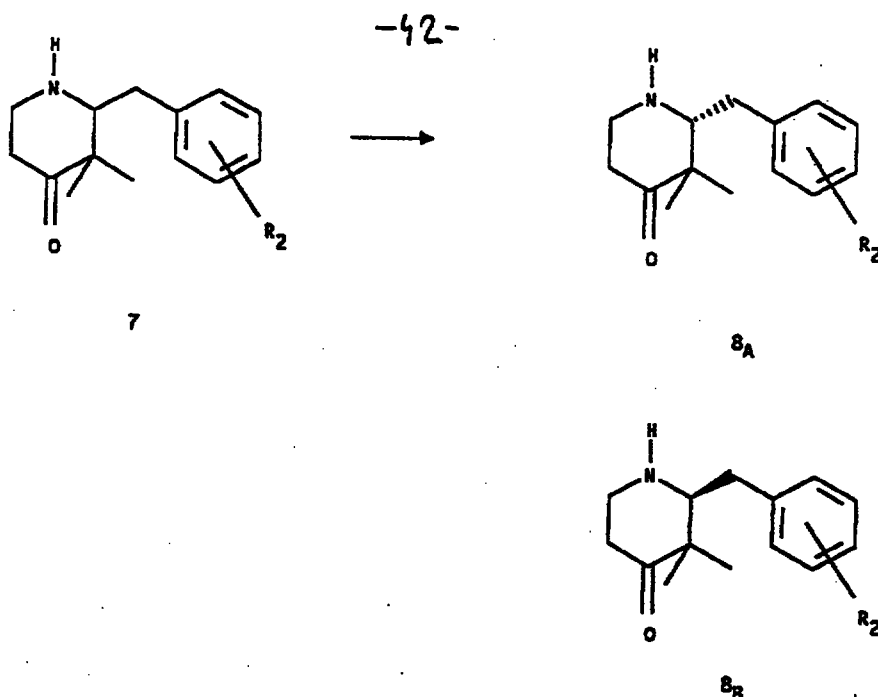
- d) das Piperidonderivat 6 in einer Ethanol/Wasser-Mischung in Gegenwart von Natriumhydroxyd bzw. Salzsäure oder Schwefelsäure unter Erhitzen auf Rückflußtemperatur zum entsprechenden 3,3-Dimethylpiperidonderivat der allgemeinen Formel 7 verseift und decarboxyliert, das Reaktionsprodukt isoliert und gegebenenfalls mit Chlor- oder Bromwasserstoffsäure das entsprechende Hydrohalogenid herstellt



und

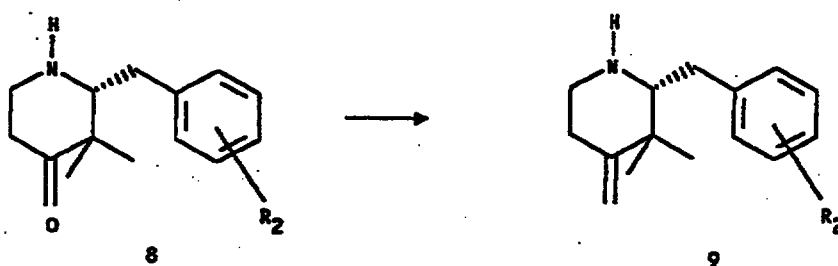
- e) das so erhaltene Stereoisomerengemisch gegebenenfalls nach Freisetzung der jeweiligen enantiomeren freien Basen in Ethanol löst, mit dem entsprechenden Enantiomeren (D- oder L-Form) der Weinsäure versetzt, das gewünschte Stereoisomere in Form des entsprechenden Tartrates isoliert, die das nicht gewünschte Isomere enthaltende Mutterlauge erhitzt und dabei das nicht gewünschte Enantiomere thermisch in das gewünschte Stereoisomere überführt, mit D- oder L-Weinsäure versetzt und das so als entsprechendes Tartrat vorliegende gewünschte Stereoisomere gegebenenfalls durch Zugabe von Isopropanol kristallisiert und den Niederschlag isoliert und diesen Vorgang gegebenenfalls wiederholt





und

- f) das so erhaltene reine Stereoisomere nach dem Freisetzen aus dem enantiomerereinen Säureadditionssalz in Tetrahydrofuran mit Methyltriphenylphosphoniumbromid in Gegenwart von Kalium-*tert*-butanolat bei einer Temperatur von 40 °C einer Wittig-Reaktion unterwirft, das Reaktionsgemisch nach erfolgter Umsetzung mit Wasser sowie mit Dichlormethan versetzt, die wässrige Phase erschöpfend extrahiert, das Reaktionsprodukt vom Typ 9 oder das entsprechende Stereoisomere in Form seines Hydrohalogenids isoliert



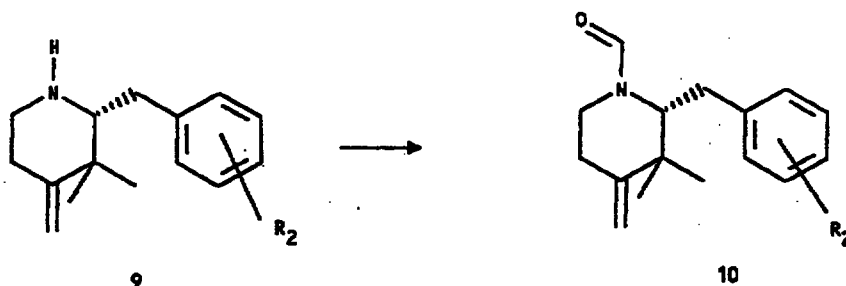
und

- g) das aus der Wittig-Reaktion hervorgegangene Alken 9 gegebenenfalls zunächst aus seinem Säureadditionssalz freisetzt und die freie Base vom Typ 9 in Toluol löst und mit *n*-Butylformiat einer Formylierungsreaktion am



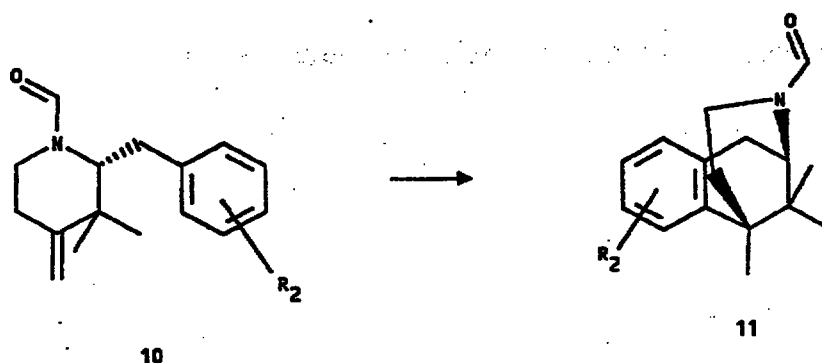
- 43 -

Piperidinstickstoff unterwirft und das Reaktionsprodukt vom Typ 10 oder dessen entsprechendes Stereoisomere isoliert



und

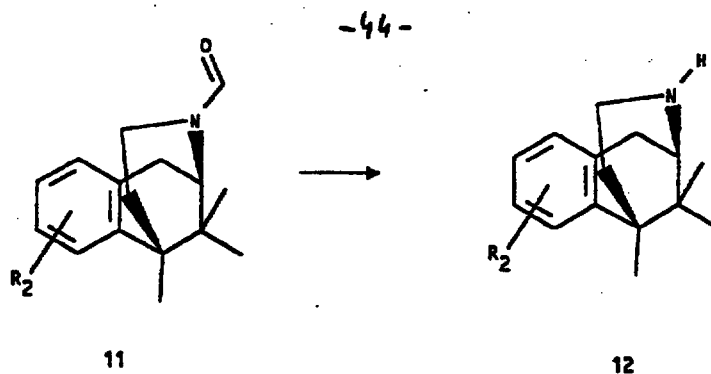
- h) die so gewonnene Formylverbindung 10 - bzw. das entsprechende Stereoisomere - in Dichlormethan löst und bei einer Temperatur von nicht größer als -5°C mit Aluminium(III)chlorid umsetzt und das aus dieser Umsetzung resultierende Cyclisierungsprodukt vom Typ 11 isoliert



und

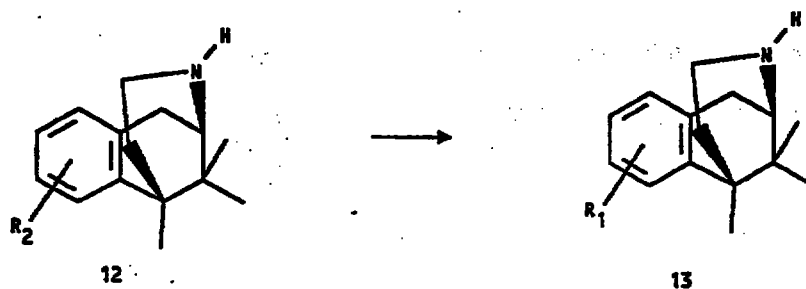
- i) das aus der Cyclisierungsreaktion resultierende Benzomorphanderivat 11 in n-Propanol löst und mit konzentrierter Salzsäure zur Reaktion bringt und das aus dieser Umsetzung resultierende deformylierte Norbenzomorphan vom Typ 12 in Form seines Hydrochlorids isoliert





und

- j) falls gewünscht nach Freisetzung der freien Benzomorphan-Base den Substituenten R_2 - im Falle dieser eine Alkoxygruppe verkörpert - auf dem Wege einer Etherspaltung in eine freie Hydroxyfunktion überführt und das Reaktionsprodukt - gegebenenfalls nach Zugabe von Chlor- oder Bromwasserstoffsäure in Form seines Hydrohalogenids der allgemeinen Formel 13, wobei die Base der allgemeinen Formel 1 entspricht, isoliert.

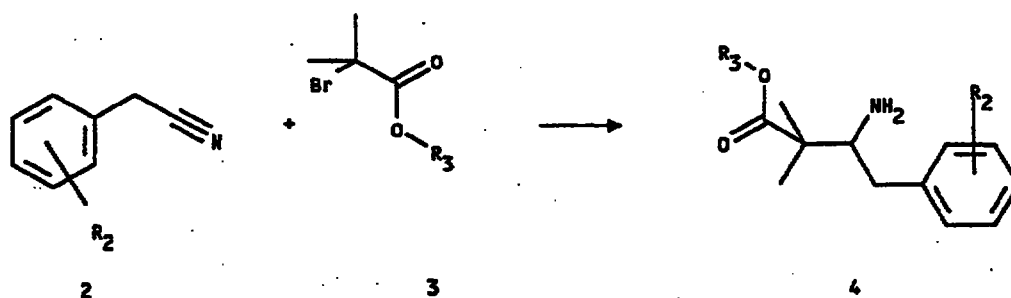


5. Verfahren zur Herstellung von Norbenzomorphan der allgemeinen Formel 1, in der R_1 eine Hydroxylgruppe bedeutet, die sich in 3'-Stellung befindet, nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) ein Benzylcyanid der allgemeinen Formel 2, in der R_2 die Bedeutung einer Methoxygruppe hat, die sich in 3-Stellung befindet, mit Bromisobutylbutter-säureethylester (3) ($R_3 = C_2H_5$) in Gegenwart von Chlortrimethylsilan und Zinkpulver in Dichlormethan nach dem Verdünnen mit Tetrahydrofuran umsetzt, die Reaktionsmischung erwärmt, nach erfolgter Reaktion abkühlen läßt, das Zinkpulver abtrennt und das Reaktionsgemisch mit Natriumcyanoborhydrid versetzt und das Reaktionsgemisch mit Ethanol verdünnt und danach mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung



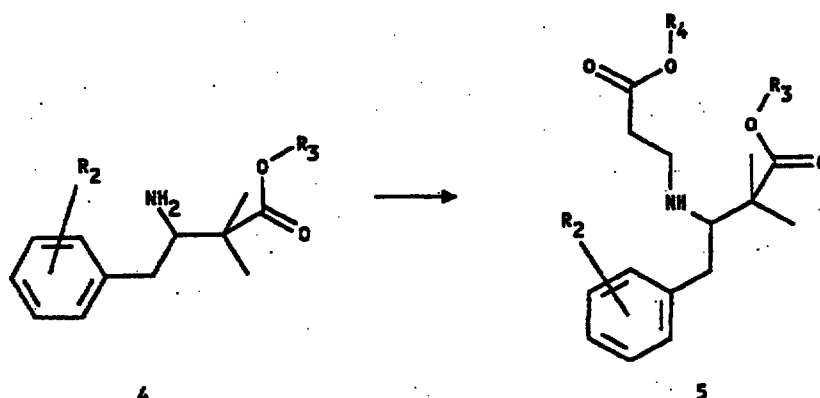
-45-

versetzt, die organische Phase abtrennt und einengt, den Rückstand in Toluol aufnimmt, die erhaltene Lösung mit 2N Salzsäure extrahiert, die vereinigten wässrigen Extrakte mit konzentrierter wässriger Ammoniaklösung alkalisch stellt, diese alkalische Lösung mit Dichlormethan extrahiert und den resultierenden 3-Amino-4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutansäureethylester (4, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$) isoliert



und

- b) den 3-Amino-4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutansäureethylester (4, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$) mit Acrylsäureethylester ($R_4 = \text{C}_2\text{H}_5$) einer Michael-Additionsreaktion in Ethanol als Lösungsmittel unterwirft, das Reaktionsmedium nach erfolgter Reaktion entfernt und den 3-(2-Ethoxycarbonyl-ethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutansäureethylester (5, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$) isoliert

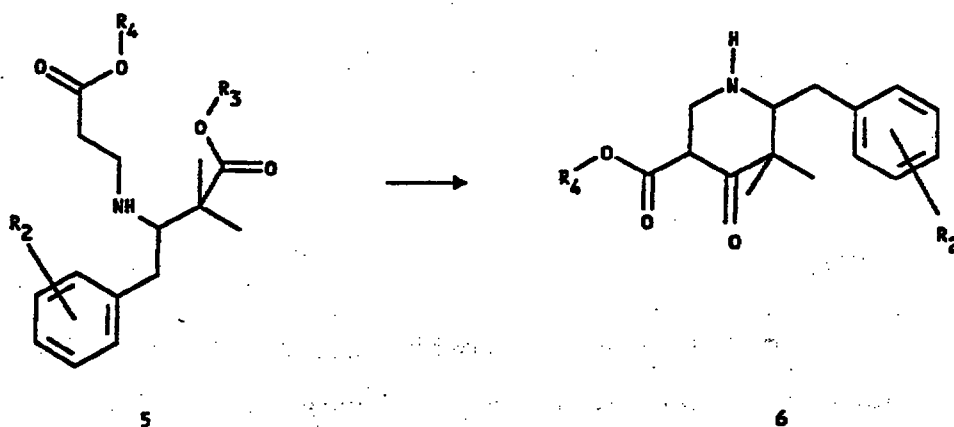


und



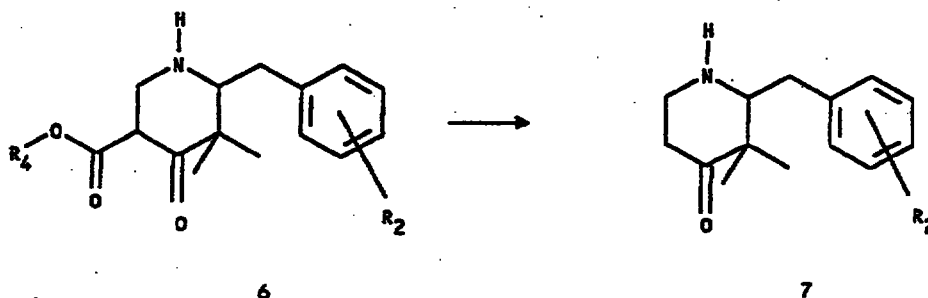
-46-

- c) den 3-(2-Ethoxycarbonylethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutansäureethylester (5, $R_2=3\text{-OCH}_3$) in Toluol in Gegenwart von Kalium-*tert.*-butanolat den Bedingungen einer Dieckmann'schen Esterkondensation unterwirft, die flüchtigen Bestandteile der aus der Cyclisierungsreaktion resultierenden Reaktionsmischung destillativ entfernt, danach das Gemisch hydrolysiert und mit konzentrierter Salzsäure versetzt, die resultierende Mischung mit Diethylether und mit konzentrierter Ammoniaklösung versetzt, die vereinigten organischen Extrakte einengt und das 5-Carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidon (6, $R_2=3\text{-OCH}_3$) isoliert



und

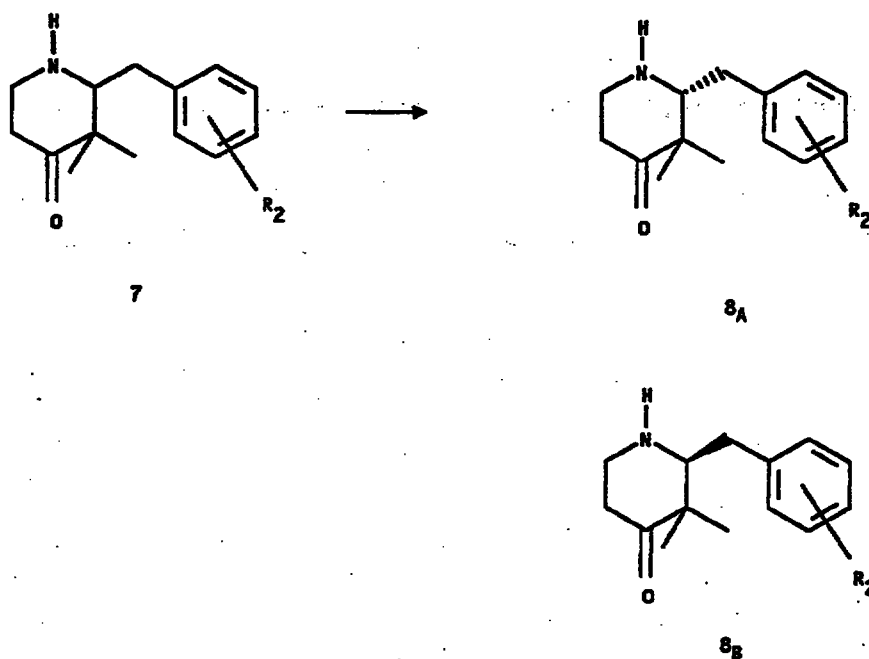
- d) das 5-Carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidon (6, $R_2=3\text{-OCH}_3$) in einer Ethanol/Wasser-Mischung in Gegenwart von Natriumhydroxyd bzw. Salzsäure oder Schwefelsäure unter Erhitzen auf Rückflußtemperatur zum 2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon-hydrochlorid (7, $R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$) verseift und decarboxyliert, das Reaktionsprodukt isoliert und mit Chlorwasserstoffsäure das entsprechende 2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon-hydrochlorid fällt



-47-

und

- e) das so erhaltene Stereoisomerengemisch des 2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon-hydrochlorids vom Typ 7 ($R_2=3\text{-OCH}_3$) nach Freisetzung der jeweiligen enantiomeren freien Basen in Ethanol löst, mit D-(-)-Weinsäure versetzt, das gewünschte (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidoniumhydrogentartrat vom Typ 8A ($R_2=3\text{-OCH}_3$) isoliert, die das nicht gewünschte Isomere enthaltende Mutterlauge erhitzt und dabei das nicht gewünschte (-)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon (8B, $R_2=3\text{-OCH}_3$) thermisch in das gewünschte (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidon (8A) überführt, mit D-(-)-Weinsäure versetzt und das gewünschte (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidoniumhydrogentartrat vom Typ 8A ($R_2=3\text{-OCH}_3$) durch Zugabe von Isopropanol kristallisiert und den Niederschlag isoliert und diesen Vorgang wiederholt



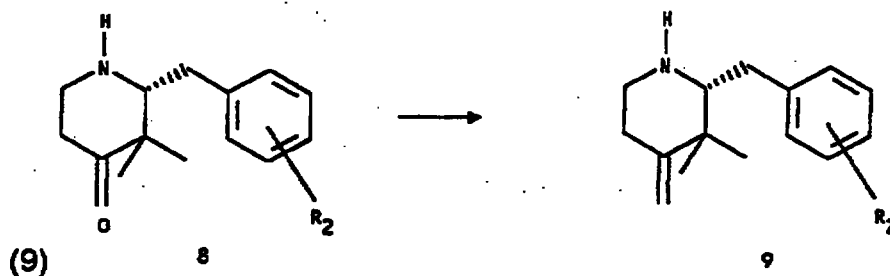
und

- f) das so erhaltene reine (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidoniumhydrogentartrat vom Typ 8A ($R_2=3\text{-OCH}_3$) nach dem Freisetzen aus dem enantiomereinen Säureadditionssalz in Tetrahydrofuran mit Methyltriphenylphosphoniumbromid in Gegenwart von Kalium-*tert.*-butanolat bei einer Temperatur von 40 °C einer Wittig-Reaktion unterwirft, das



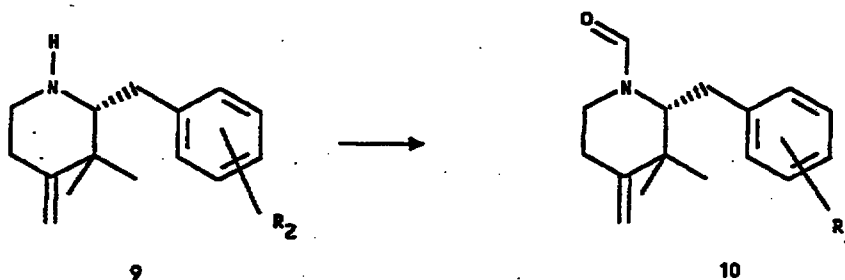
-48-

Reaktionsgemisch nach erfolgter Umsetzung mit Wasser sowie mit Dichlormethan versetzt, die wässrige Phase erschöpfend extrahiert, das (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin (9) isoliert und mit Chlorwasserstoffsäure in das (+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidinhydrochlorid vom Typ 9 ($R_2=3\text{-OCH}_3$) überführt



und

- g) das aus der Wittig-Reaktion hervorgegangene (3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin (9) ($R_2=3\text{-OCH}_3$) aus seinem Hydrochlorid freisetzt und die freie Base in Toluol löst und mit n-Butylformiat einer Formylierungsreaktion am Piperidinstickstoff unterwirft und das (+)-N-Formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin vom Typ 10 ($R_2=3\text{-OCH}_3$) isoliert

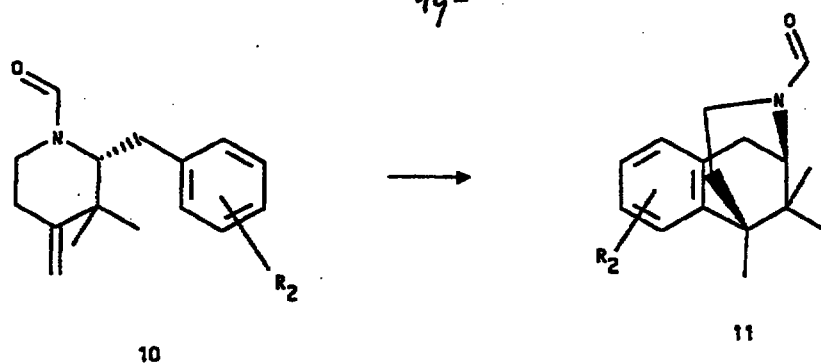


und

- h) das (+)-N-Formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylen-piperidin vom Typ 10 ($R_2=3\text{-OCH}_3$) in Dichlormethan löst und mit Aluminium(III)chlorid umsetzt und das aus dieser Umsetzung resultierende (-)-2-Formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan vom Typ 11 ($R_2 = 3'\text{-CH}_3\text{O}$) isoliert

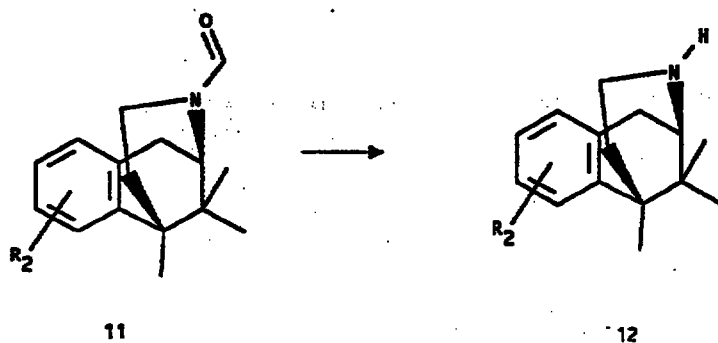


-49-



und

- i) das aus der Cyclisierungsreaktion resultierende (-)-2-Formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan vom Typ 11 (R₂ = 3'-CH₃O) in n-Propanol löst und mit konzentrierter Salzsäure zur Reaktion bringt und das aus dieser Umsetzung resultierende (-)-3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan vom Typ 12 (R₂ = 3'-CH₃O) mit Chlorwasserstoffsäure in das Hydrochlorid überführt

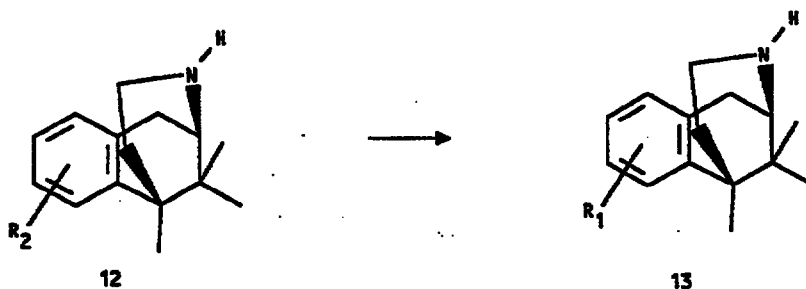


und



-50-

- j) nach Freisetzung des freien (-)-3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan vom Typ 12 ($R_2 = 3'\text{-CH}_3\text{O}$) aus dem Hydrochlorid die 3'-Methoxyfunktion mit wässriger Bromwasserstoffsäure unter Rückflußbedingungen in eine freie Hydroxyfunktion überführt und das (-)-3'-Hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan vom Typ 1 mit Bromwasserstoffsäure in das entsprechende (-)-3'-Hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan-hydrobromid der allgemeinen Formel 13, ($R_2 = 3'\text{-OH}$), die der allgemeinen Formel 1 entspricht, überführt.



6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß im Falle R_1 die Bedeutung von

Nitro, Cyano, -NH_2 , $\text{-NH}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl})$, $\text{-N}(\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl})_2$, wobei die Alkylreste gleich oder verschieden sein können, $\text{-NH-Acyl-(C}_1\text{-C}_8\text{-Alkyl)}$, worin Acyl für Benzoyl oder einen Alkylcarbonylrest mit einem geradkettigen oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en), wobei der Alkylrest gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en), die untereinander gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

hat,

eine Verbindung der allgemeinen Formel 12, in der R_2 Wasserstoff bedeutet, auf an sich bekannte Weise in die entsprechend funktionalisierte Verbindung der allgemeinen Formel 13 übergeführt wird.



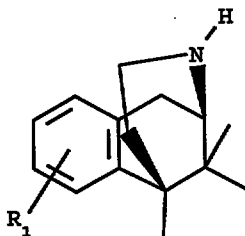
67361J.65

WO 97/06146

PCT/EP96/03401

**Method of preparing norbenzomorphan as an
intermediate in the preparation of pharmaceutically
useful benzomorphan derivatives, in particular
(-)-(1R,5S,2'R)-3'-hydroxy-2-(2-methoxypropyl)-
5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan**

The present invention relates to a new process for preparing norbenzomorphan - the central intermediate in the preparation of pharmaceutically useful benzomorphan derivatives of general formula 1, particularly (-)-(1R,5S,2'R)-3'-hydroxy-2-(2-methoxypropyl)-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan and [(-)-(2R,6S,2'R)-3-(2-methoxypropyl)-6,11,11-trimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methano-benzo[α]oxacin-9-ol] (BIII 277).



wherein

R₁ denotes hydrogen, C₁₋₆-alkyl, halogen, hydroxy, C₁₋₈-alkoxy, a benzoyl group bound via an oxygen or an alkylcarboxyl group having a straight-chained or branched C₁₋₆-lower alkyl group - wherein the alkyl group may optionally be substituted by one or more halogen atoms which may be identical or different - nitro, cyano, NH₂, NH(C₁₋₈-alkyl), N(C₁₋₈-alkyl)₂,

wherein the alkyl groups may be identical or different, NH-acyl-(C₁₋₈-alkyl), wherein acyl denotes benzoyl or an alkylcarbonyl group having a straight-chained or branched C₁₋₆-lower alkyl group, whilst the alkyl group may optionally be substituted by one or more halogen atoms which may be the same as one another or different from one another.

Unless otherwise specifically stated, the general definitions are used as follows:

C₁₋₆-alkyl or C₁₋₈-alkyl generally denotes a branched or unbranched hydrocarbon group having 1 to 6 or 1 to 8 carbon atoms, which may optionally be substituted by one or more halogen atoms, preferably fluorine, which may be the same as or different from one another. The following hydrocarbon groups are mentioned by way of example:

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 and 1-ethyl-2-methylpropyl. Unless otherwise stated, lower alkyl groups having 1 to 3 carbon atoms such as methyl, ethyl, propyl and isopropyl are preferred.

Acyl generally denotes benzoyl or alkylcarbonyl groups - such as straight-chained or branched lower alkyl having 1 to about 6 carbon atoms, which are bound via a carbonyl group, the alkyl group optionally being



substituted by one or more halogen atoms which may be the same as or different from one another. Alkyl groups having up to 4 carbon atoms are preferred. Examples include: acetyl, trifluoroacetyl, ethylcarbonyl, propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, butylcarbonyl and isobutylcarbonyl. The acetyl group is particularly preferred.

The benzomorphan derivatives mentioned hereinbefore constitute highly promising active substances for treating neurodegenerative disorders as well as cerebroischaemias of various origins. The following may be mentioned by way of example: status epilepticus, hypoglycaemia, hypoxia, anoxia, cerebral trauma, cerebral oedema, amorphous lateral sclerosis, Huntington's disease, Alzheimer's disease, hypotonia, cardiac infarct, cerebral stroke and perinatal asphyxia. The benzomorphan derivative numbered BIII 277 and related benzomorphans are described in detail in German Offenlegungsschrift DE-OS 41 21 821, *inter alia*.

In addition, other methods of synthesis for producing benzomorphan derivatives are known from the prior art [German Offenlegungsschrift 2 027 077, published European Application 0 004 960]. However, with the exception of DE-OS 41 21 821, these publications merely describe methods of synthesising the racemates, which have to be cleaved and eventually 50% of unwanted isomer have to be discarded. Furthermore, in some reaction steps, there is the risk of the formation of regioisomers.

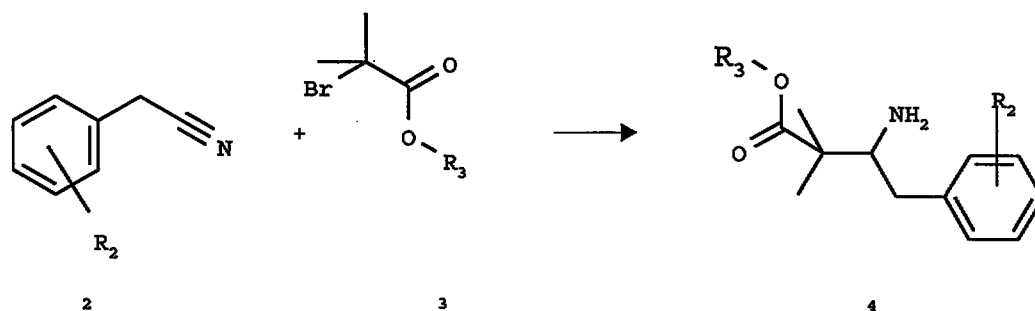
The objective of the present invention is therefore to overcome the disadvantages of the processes known from the prior art and to provide a method of production which on the one hand avoids the formation of any regioisomers during the synthesis of the basic

benzomorphan structure and on the other hand makes it possible to obtain the pharmacologically active stereoisomer in higher yields.

This objective is achieved by the process described below and, more particularly, by the process steps described in the Examples. Various other, additional features, embodiments of the process and the like associated with the invention will become apparent to those skilled in the art from the description which follows and will be more readily understood in conjunction with the Examples, which illustrate the currently preferred embodiments of the present invention by way of example. However, it is expressly pointed out that the Examples and the associated description are provided purely for the purposes of illustration and description and are not to be regarded as restricting the invention, particularly to the preparation of (-)-(2R,6S,2'R)-3-(2-methoxypropyl)-6,11,11-trimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methano-benzo[α]oxacin-9-ol (BIII 277).

In contrast to the processes known from the prior art, the present invention proposes an improved method of manufacture in which, in the first step, a suitably substituted benzylcyanide derivative (2) - m-methoxybenzylcyanide, for example, in the preparation of BIII 277 - wherein R_2 denotes hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, hydroxy, C_{1-8} -alkoxy, a benzoyl group bound via an oxygen or an alkylcarboxyl group having a straight-chained or branched lower alkyl group with 1 to 6 carbon atoms, where the alkyl group may optionally be substituted by one or more halogen atoms, is reacted with a bromoisobutyric acid ester of type (3) wherein R_3 denotes C_{1-8} -alkyl or benzyl and preferably C_{1-6} -alkyl and most preferably with bromoisobutyrate ($R_3 = C_2H_5$) - to obtain the correspondingly substituted 3-amino-2,2-

dimethylbutanoic acid ester derivative (4) - ethyl 3-amino-4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutanoate in the manufacture of BIII 277 -:



Thus, the process proposed according to the invention makes it possible to synthesise the 3-aminodimethylbutanoic acid precursor known from DE OS 20 27 077 in one reaction step, starting from cheap starting materials, whereas the prior art specified requires 4 steps.

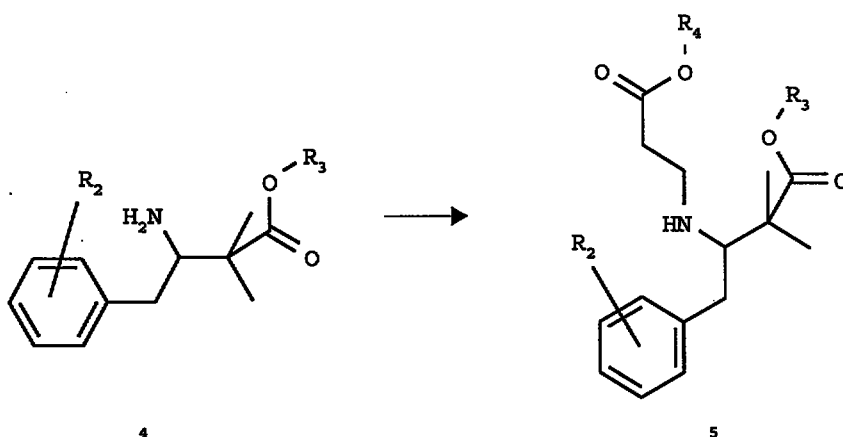
In order to carry out this reaction, which is a type of Reformatsky reaction, an alkylhalosilane, preferably a trialkylchlorosilane, most preferably trimethylchlorosilane, and zinc powder are placed in a solvent which is inert under the reaction conditions chosen, preferably an ether or in a halohydrocarbon, most preferably dichloromethane. After the mixture has been diluted with an inert polar solvent, preferably a cyclic ether, most preferably tetrahydrofuran, the reaction mixture is heated, preferably to reflux temperature, and mixed with a mixture of the bromoisobutyrate of general formula 3 and the suitably substituted benzylcyanide of general formula 2 and heated further, preferably to reflux temperature. After the reaction mixture has been cooled and the zinc powder has been filtered off, the mixture is combined with a reducing agent which is selective in

terms of the reduction of imino functions, preferably a complex alkali metal borohydride derivative, most preferably sodium cyanoborohydride, and then with an alkanol, preferably a straight-chained or branched C_{1-4} -alcohol, most preferably ethanol. Then an aqueous solution of a basically reacting compound, preferably ammonia solution, most preferably concentrated ammonia solution, is added and the organic phase of the reaction mixture is isolated. After drying and evaporation *in vacuo* the residue remaining is taken up in an inert solvent, preferably in an aliphatic or aromatic hydrocarbon, most preferably in toluene, and extracted with an aqueous solution of an acid, preferably an inorganic acid, most preferably 2N hydrochloric acid. Finally, the aqueous phase is made alkaline with an aqueous solution of a basically reacting compound, preferably ammonia solution, most preferably concentrated ammonia solution, and then extracted with an organic, water-immiscible extracting agent, preferably a halohydrocarbon, most preferably dichloromethane. The extract thus obtained is dried and evaporated down and the 3-amino-2,2-dimethylbutanoate derivative of general formula 4 is isolated.

It has now been found, surprisingly, that at this stage of the reaction the C-C coupling reaction and reduction of the imino group to the amine can be carried out in a single step, without first having to isolate and purify the imine, as is generally necessary in catalytic hydrogenation. This will avoid the formation of hydrolysis products, the occurrence of which leads to a reduction in yield during conventional aqueous working up.

In the second stage of the reaction, the ethyl 3-amino-2,2-dimethylbutanoate derivative 4 is reacted with an acrylic acid ester ($CH_2=CH-COOR_4$, $R_4 = C_{1-8}$ -alkyl or benzyl

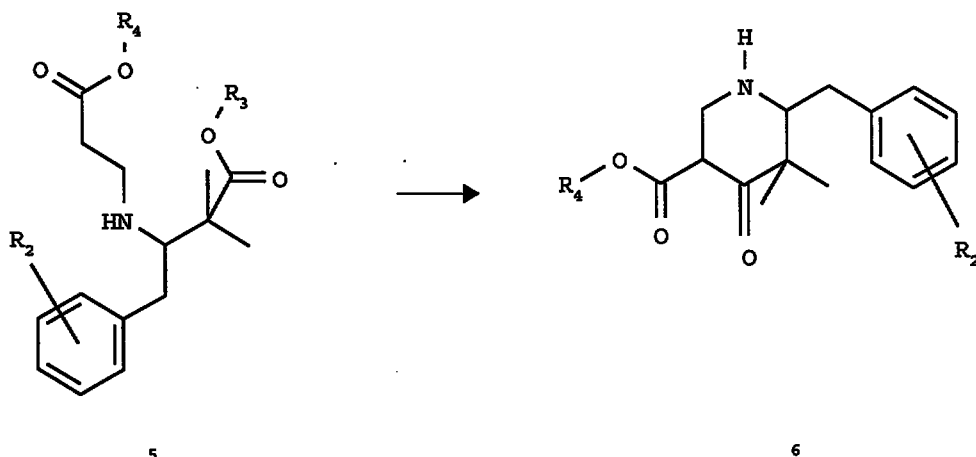
- preferably C_{1-6} -alkyl and most preferably ethyl) to obtain the corresponding ethyl 3-(2-ethoxycarbonylethyl)amino-2,2-dimethylbutanoate derivative 5 - which in the case of the preparation of BIII 277 might be, for example: ethyl 3-(2-ethoxycarbonylethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutanoate ($R_2 = CH_3O$):



In order to carry out this Michael addition, the ethyl 3-amino-2,2-dimethylbutanoate derivative 4 is dissolved with ethyl acrylate in a reaction medium which is inert under the reaction conditions chosen, preferably in a straight-chained or branched C_{1-4} -alkanol, most preferably ethanol, and heated, preferably to reflux temperature. After the reaction has taken place the solvent is eliminated *in vacuo* and the resulting ethyl 3-(2-ethoxycarbonylethyl)amino-2,2-dimethylbutanoate 5 is isolated.

In the subsequent, third reaction step, the 3-(2-ethoxycarbonylethyl)amino-2,2-dimethylbutanoic acid ester derivative 5 resulting from the preceding reaction step - e.g. 3-(2-ethoxycarbonylethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutanoic acid ester in the case of the synthesis of BIII 277 - is cyclised to form the corresponding piperidone - 5-carboethoxy-3,3-dimethyl-2-

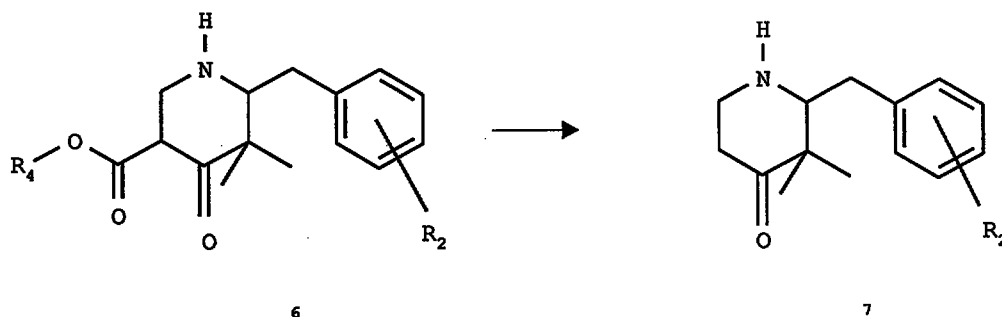
(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidone - 6 in the case of the preparation of BIII 277:



In order to carry out the cyclisation step, which is a type of Dieckmann ester condensation, the 3-(2-ethoxycarbonyl-2-methylbutyl)amino-2,2-dimethylbutanoic acid ester derivative 5 is dissolved in a solvent which is inert under the conditions of cyclisation - preferably in an aliphatic or aromatic hydrocarbon, most preferably in toluene - and heated to reflux temperature in the presence of a basically reacting compound, preferably an alkali metal alkoxide of a branched or unbranched C₁₋₄-alcohol, most preferably potassium tert.-butoxide, and the components of the reaction mixture which are volatile at these temperatures are eliminated by distillation, e.g. within the scope of an azeotropic reaction. After the reaction has ended, the reaction mixture is hydrolysed and combined with the aqueous solution of an acidically reacting compound, preferably with aqueous inorganic acids, most preferably with concentrated hydrochloric acid. Then an extracting agent which is inert under these conditions and immiscible with water, preferably a dialkylether, most preferably diethylether, is added and combined with the aqueous solution of a basically reacting compound,

preferably with aqueous ammonia solution, most preferably with concentrated ammonia solution. After the organic phase has been separated off and the aqueous phase has been extracted exhaustively, the combined organic extracts are washed with water and dried in vacuo and evaporated down and the resulting piperidone of type 6 (namely the 5-carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidone, in the case of the production of BIII 277 - is isolated. Alternatively, the Dieckmann condensation described above may also be carried out using titanium tetrachloride in a halogenated hydrocarbon, preferably dichloromethane [M.N. Deshmukh et al., Synth. Commun. 25 (1995) 177].

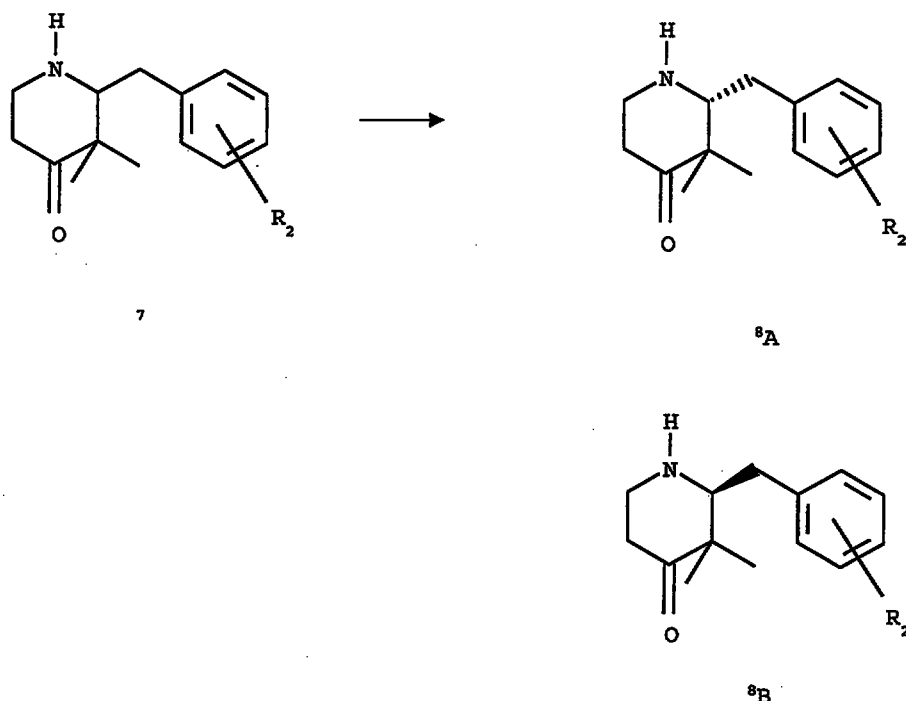
In the fourth reaction step, the piperidone derivative 6 is saponified under alkaline or acid conditions and decarboxylated to obtain the corresponding 3,3-dimethyl-4-piperidone derivative 7. The choice of reaction conditions will depend on the chemical nature of the starting material; thus, for example, when preparing BIII 277, the work is done under the conditions of alkaline saponification, resulting in 2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidone, which can be isolated in the form of an acid addition salt, preferably in the form of its hydrohalide:



For this purpose the piperidone ester derivative 6 is

heated in a polar, aqueous solvent or mixture of solvents - preferably in a mixture of straight-chained or branched C₁₋₄-alkanol and water, most preferably in an ethanol/water mixture - with a basically or acidically reacting compound - preferably with an alkali metal hydroxide or an inorganic acid, most preferably with sodium hydroxide or, if an acid is used, for example, in the presence of hydrochloric acid or sulphuric acid; preferably, the mixture is heated to reflux temperature. After saponification has occurred the reaction medium is eliminated *in vacuo* and the residue is taken up in a solvent which is suitable for subsequent salt formation, preferably a polar organic solvent, most preferably acetone, and the acid addition salt is precipitated.

The subsequent cleaving of the resulting mixture of the enantiomeric 3,3-dimethyl-4-piperidone - in the case of BIII 277, 2-(3-methoxyphenyl)-methyl-3,3-dimethyl-4-piperidone-hydrochloride - of type 7 is carried out by the known methods of enantiomer separation, e.g. by reacting with malic acid, tartaric acid, mandelic acid or camphor sulphonic acid, tartaric acid being preferred:



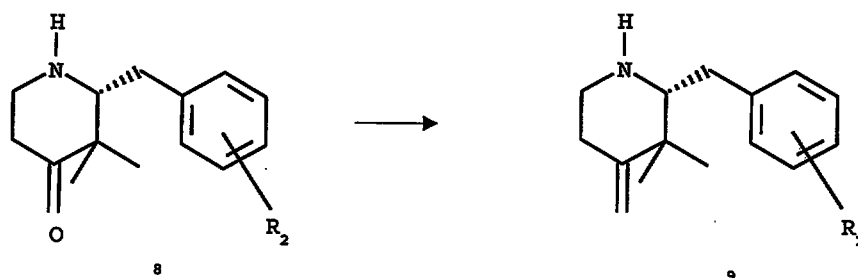
In this way, the reaction with D-(-)-tartaric acid, for example, yields the corresponding enantiomerically pure 3,3-dimethyl-4-piperidone derivative of type 8A or 8B in the form of the hydrogen tartrate thereof, and in the case of BIII 277, for example, (+)-2-(3-methoxyphenyl)-methyl-3,3-dimethyl-4-piperidonium hydrogen tartrate (R_2 = meta-methoxy).

In order to separate the isomers, for example via the corresponding tartrates, the piperidone derivative **7** in the form of its acid addition salt, e.g. the hydrochloride, is dissolved in water and mixed with a basically reacting compound or, preferably the aqueous solution thereof; it is particularly preferable to use concentrated aqueous ammonia solution. The aqueous phase is extracted with an organic, water-immiscible solvent, preferably with a haloalkane, most preferably dichloromethane. After drying and evaporation *in vacuo*, the residue is dissolved in a reaction medium which is

inert under the reaction conditions used for salt formation, preferably in a branched or unbranched C_{1-4} -alkanol, most preferably in ethanol, and mixed with the appropriate stereoisomer of one of the above-mentioned acids, such as D-(-)-tartaric acid. If desired, a sufficient quantity of a nonsolvent - preferably a branched or unbranched C_{3-8} -alkanol, most preferably isopropanol - with regard to the desired salt - preferably the corresponding hydrogen tartrate, is added, whereupon the enantiomerically pure isomer of the piperidone crystallises out as the piperidonium hydrogen tartrate; i.e. in the preparation of BIII 277, the corresponding (+)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidonium hydrogen tartrate (R_2 = meta-methoxy).

It has now, surprisingly, been found that after heating the mother liquor which predominantly contains the other enantiomer, a fresh attempt at crystallisation under analogous conditions will again yield a large amount of the desired enantiomer, e.g. in the form of its hydrogen tartrate. Thermal racemisation of the unwanted enantiomer and subsequent recovery of the desired stereoisomer can certainly be carried out several times. In this way, in the case of (+)-2-(3-methoxyphenyl)-methyl-3,3-dimethyl-4-piperidonium hydrogen tartrate, the total yield of desired isomer can be increased to more than 75%.

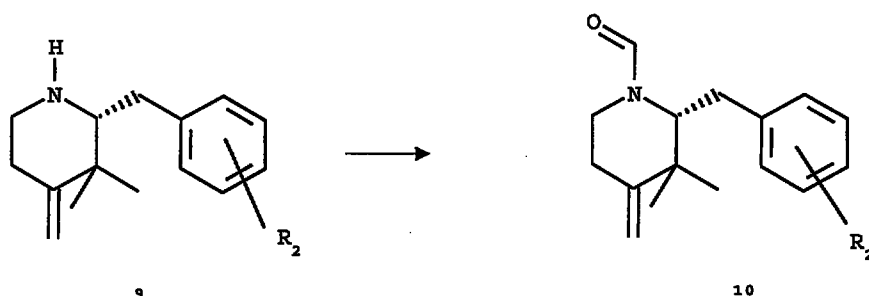
The subsequent Wittig reaction with methyltriphenylphosphonium bromide leads, in the next step, to the corresponding 4-methylene-piperidine derivative 9 - in the case of BIII 277, (+)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylene-piperidine (R_2 = meta-methoxy) - which may be isolated in the form of its acid addition salt, preferably in the form of a hydrohalide, most preferably in the form of its hydrochloride.



In order to carry out the Wittig reaction the 3,3-dimethylpiperidone derivative 8 is dissolved in water in the form of its acid addition salt, e.g. the hydrochloride, and mixed with a basically reacting compound or, preferably, an aqueous solution thereof; it is particularly preferable to use concentrated aqueous ammonia solution. The aqueous phase is extracted with an organic, water-immiscible solvent, preferably a haloalkane, most preferably dichloromethane. After drying and evaporation *in vacuo*, the residue is taken up in a reaction medium which is inert under the reaction conditions used for the Wittig reaction, preferably a cyclic ether, most preferably tetrahydrofuran, and mixed with a Wittig reagent which generates a methylene group - preferably a methyltriphenylphosphonium halide, most preferably methyltriphenylphosphonium bromide - in the presence of a basically reacting compound, preferably an alkali metal alkoxide, most preferably potassium tert.-butoxide, and reacted at a temperature in the range from 0 to 80°C - depending on the reactivity of the educts used - preferably in the range from 20 to 60°C and most preferably at about 40°C. After the reaction has ended the reaction mixture is mixed with water and a water-immiscible organic solvent, preferably a haloalkane, most preferably dichloromethane, and the organic phase is separated. After the aqueous phase has been extracted exhaustively and the combined extracts have

been dried, the extracting agent is eliminated, the residue is dissolved with a solvent suitable for forming an acid addition salt, preferably in a branched or unbranched C_{1-4} -alkanol, most preferably isopropanol, and mixed with a suitable acid, preferably an inorganic acid, such as a hydrohalic acid, most preferably concentrated hydrochloric acid, and the acid addition salt of the Wittig product 9 which crystallises out is isolated.

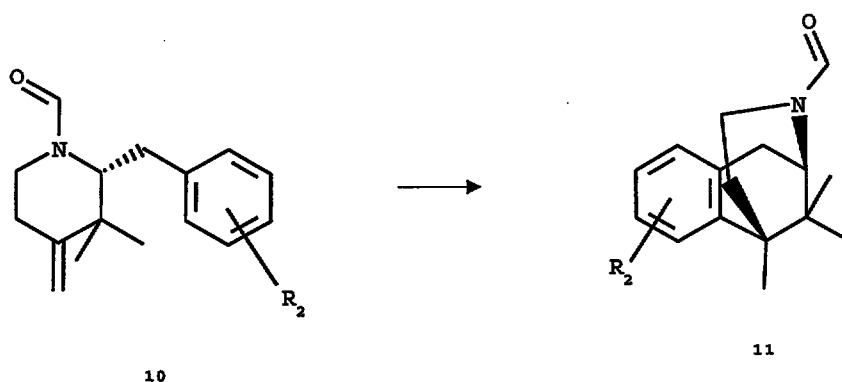
In the subsequent 7th stage of the reaction the piperidine nitrogen is formylated, e.g. with n-butylformate, resulting in the corresponding enantiomerically pure N-formyl-3,3-dimethyl-4-methylene-piperidine derivative of type 10 - in the manufacture of BIII 277, the corresponding (+)-N-formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylene-piperidine (R_2 = meta-methoxy):



To do this, the piperidine derivative of type 9 which was isolated as the hydrohalide in the proceeding stage, is first converted into the corresponding free base, for example by dissolving the piperidine derivative 9 in the form of its hydrohalide in water and mixing it with a basically reacting compound, preferably with the aqueous solution of a basically reacting compound and most preferably with concentrated ammonia solution, and extracting the free piperidine with an organic solvent,

preferably a halogenated hydrocarbon and most preferably with dichloromethane. After the extract has been dried and the extracting agent distilled off, the free base is taken up in an organic solvent such as a hydrocarbon, preferably in an alkyl aromatic compound, most preferably in toluene, and reacted with a formylating agent, preferably an alkylformate, most preferably n-butylformate, and the reaction product is isolated.

In the subsequent reaction of cyclisation, at the 8th stage of the reaction, the benzomorphan structure is finally synthesised, in the presence of correspondingly reactive Lewis acids, such as inorganic acids, especially hydrobromic acid and preferably with sulphonic acids and most preferably in the presence of aluminium(III)halides, and especially in the presence of aluminium trichloride, and in the case of the preparation of BIII 277 this leads to the corresponding (-)-2-formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (11) ($R_2 = m\text{-OCH}_3$).

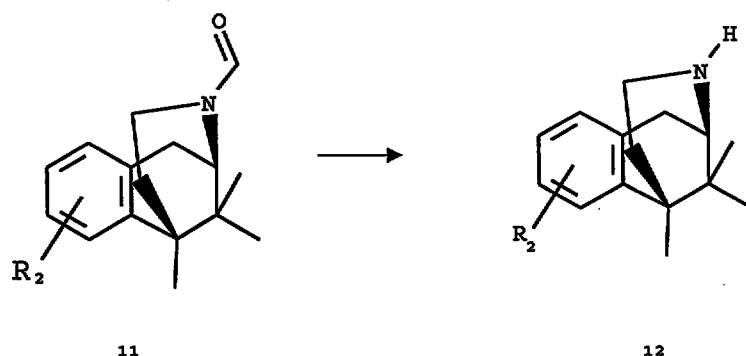


For this purpose the piperidine derivative 10 is added to a suspension of the above-mentioned Lewis acid, for example in the presence of aluminium(III)chloride, in a solvent which is inert under the reaction conditions chosen, preferably in a halogenated hydrocarbon, most

preferably in dichloromethane. After the cyclisation reaction has ended the reaction mixture is carefully hydrolysed. Then the aqueous phase is separated off and extracted. The combined organic phases are dried and evaporated down and the benzomorphan derivative of type 11 is isolated.

It has been found, surprisingly, that when the cyclisation reaction is carried out - by contrast to the established processes of the prior art - using AlCl_3 , the cyclisation product is obtained in a virtually quantitative yield. When the phenyl system is meta-substituted the process according to the invention also has the advantage that the cyclisation occurs selectively in the para-position, based on the position of R_2 .

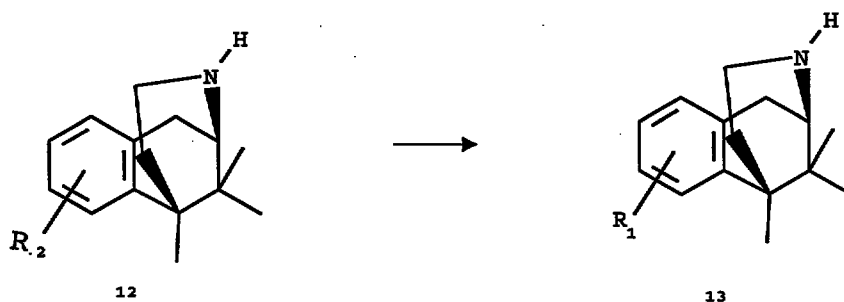
The ninth reaction step which follows results in the cleaving of the formyl group and thus leads to the corresponding 3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan 12.



For this, the formylbenzomorphan 11 is dissolved in a polar solvent, preferably in an alkanol, most preferably in n-propanol, and mixed with an acidically reacting compound, preferably with the aqueous solution of an inorganic acid, most preferably with concentrated

hydrochloric acid, and then warmed. After the formyl group has been cleaved the reaction mixture is evaporated down and mixed with water and extracted with a water-immiscible solvent, preferably with an ester of a carboxylic acid, most preferably ethyl acetate. The aqueous phase thus purified is preferably made basic with concentrated ammonia solution and extracted with an organic solvent, preferably with a halohydrocarbon, most preferably with dichloromethane. After the drying and evaporation of the combined organic extracts, the corresponding (-)-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan ($R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$) may be obtained in this way, for example.

At this stage, if desired, chemical modification of the substituent (R_2) at the phenyl structure may take place; if not, R_2 will have the same meaning as R_1 , as specified in the claims. Thus, the benzomorphan derivative 12 resulting from the preceding reaction step may be subjected to ether splitting under acid conditions, preferably with an inorganic acid such as hydrohalic acid and most preferably with hydrobromic acid, resulting in the corresponding free phenol partial structure.



Ether splitting is carried out under acid conditions, and the use of mineral acids has proved advantageous. It has proved particularly beneficial to use hydrobromic

acid, in the case of (-)-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan. The saponification product resulting from this reaction of saponification can thus be obtained in the form of its hydrobromide [(-)-3'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan-hydrobromide] in a crystalline modification.

Examples

1st Reaction step

Ethyl 3-amino-4(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutanoate (4)
[R₂ = m-CH₃O].

229.3 g (3.5 mol) of zinc in 3.0 litres of dichloromethane are mixed with 230 ml of trimethylchlorosilane under nitrogen and stirred for 20 minutes at ambient temperature. Then 1.1 litres of absolute tetrahydrofuran are added and the mixture is heated to reflux temperature. To this mixture is added dropwise a mixture of 500 g (2.6 mol) of ethyl bromoisobutyrate (1) and 226.4 g (1.5 mol) of m-methoxybenzylcyanide (2) and the resulting mixture is then refluxed for 1.5 hours. It is allowed to cool, decanted off from the excess zinc and after cooling to about 10°C mixed with 96.7 g (1.5 mol) of sodium cyanoborohydride. Then 300 ml of ethanol are slowly added dropwise (gas evolved). The reaction is allowed to continue for 20 minutes, 1.0 litre of conc. ammonia solution is added, the phases are separated and the organic phase is washed once more with a mixture of 500 ml of conc. ammonia solution and 500 ml of water. The organic phase is dried over sodium sulphate and evaporated down *in vacuo*. The residue is taken up in 2.3 litres of toluene and extracted twice with 1.8 litres of 2N hydrochloric acid. Then the aqueous phase is made alkaline with 700 ml of conc. ammonia solution and extracted twice with 2.2 litres of dichloromethane. After the organic phase has been dried over sodium sulphate it is evaporated down *in vacuo*. The ethyl 3-amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutanoate (4) is isolated in a yield of 322.5 g (81% of theory) as a yellow oil.

2nd Reaction step

Ethyl 3-(2-ethoxycarbonylethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutanoate (5) [$R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$]

382.2 g (1.4 mol) of ethyl 3-amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutanoate (4) and 195.4 ml (1.8 mol) of ethyl acrylate are dissolved in 570 ml of absolute ethanol and refluxed for 7 d. The mixture is then evaporated down completely *in vacuo*. The ethyl 3-(2-ethoxycarbonyl-ethylamino-4-(3-methoxyphenyl)-dimethylbutanoate (5) is isolated in a yield of 469.2 g (89.2% of theory) as a reddish-brown oil.

3rd Reaction step

5-Carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidone (6) [$R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$]

469.2 g (1.3 mol) of ethyl 3-(2-ethoxycarbonylethyl)-amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutanoate (5) [$R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$] are dissolved in 7.8 litres of toluene and first about 100 ml of a solvent/water mixture are distilled off. The residue is allowed to cool to about 70°C, mixed with 158.3 g (1.4 mol) of potassium tert.-butoxide and heated to 105°C for 40 minutes, whilst the ethanol formed is distilled off. It is then cooled to 5°C and mixed with 1.2 litres of ice water and 280 ml of conc. hydrochloric acid. 1.2 litres of ether and 220 ml of conc. ammonia solution are added, the organic phase is separated off and the aqueous phase is extracted twice more with 600 ml of diethylether. The combined organic phases are washed twice with 600 ml of water, dried over sodium sulphate and evaporated down *in vacuo*. The 5-carbethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)-methyl-4-piperidone (6) is isolated in a yield of 390.1 g (95.1% of theory) as a reddish-brown oil.

4th Reaction step

2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidone-hydrochloride (7) [$R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$]

390.1 g (1.22 mol) of 5-carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidone (6) [$R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$] are dissolved in a mixture of 204.8 g (5.1 mol) of sodium hydroxide, 680 ml of ethanol and 680 ml of water and refluxed for 20 minutes. The solvent is eliminated *in vacuo*, the residue is taken up in acetone and the hydrochloride is precipitated with ethereal hydrochloric acid. The 2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidone-hydrochloride (7) is isolated in a yield of 311.9 g (90.1% of theory) in the form of white crystals, m.p. 224 -225°C.

5th Reaction step

Enantiomer separation of the piperidone

(+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidonium hydrogen tartrate (8) [$R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$]

28.7 g (101 mmol) of 2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidone-hydrochloride (7) are dissolved in 57 ml of water. The aqueous phase is extracted three times with 35 ml of dichloromethane. The combined organic phases are washed with 25 ml of water, then dried with sodium sulphate and the solvent is removed *in vacuo*. The residue is dried at 80°C *in vacuo* until a constant weight is achieved (24.7 g). Then the residue is dissolved warm in 200 ml of ethanol with 15 g (100 mmol) of D-(-)-tartaric acid and 50 ml of isopropanol and a small amount of seed crystals are added with stirring. The mixture is left to crystallise for 24 hours at ambient temperature and suction filtered to remove the crystals (15 g, m.p. 142°C; $[\alpha]_D^{25} = +31.7^\circ$

($c=1$ in MeOH)). The mother liquor is evaporated to dryness *in vacuo*, combined with 150 ml of a mixture of ethanol and isopropanol (80:20) and refluxed for 20 hours. Then the solution is again mixed with a small amount of seed crystals and left to stand for 6 days. It is then suction filtered again (6.65 g, m.p. 142°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +32.2^{\circ}$ ($C=1$ in methanol)) and the mother liquor is refluxed for a further 20 hours and then evaporated to dryness. The residue is taken up in 100 ml of water, 10 ml of 2N hydrochloric acid are added and the mixture is extracted three times with 25 ml of diethylether. The ethereal phase is discarded (nonbasic impurities) and the aqueous phase is made alkaline with conc. ammonia solution and extracted three times more with 30 ml of diethylether. The combined ethereal phases are dried over magnesium sulphate and evaporated down *in vacuo* (10.35 g residue). The residue together with 6.28 g (42 mmol) of D-(+)-tartaric acid is dissolved warm in 104 ml of a mixture of ethanol and isopropanol (80:20). Seed crystals are added and the mixture is left to crystallise for 1 d at ambient temperature. The crystals are suction filtered (5.8 g, m.p. 142°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +31.6^{\circ}$ ($c=1$ in methanol)). The mother liquor is evaporated down and the residue (11.5 g) is dissolved in 72 ml of a mixture of ethanol and isopropanol (80:20) and refluxed for 20 hours. Then seed crystals are added and the mixture is allowed to stand for 6 days at ambient temperature. The crystals precipitated are suction filtered (2.66 g, m.p. 140°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +31.8^{\circ}$ ($c=1$ in methanol) and combined with the previous fractions. In this way (+)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidonium hydrogen tartrate (8) is obtained in a total yield of 30.11 g (75% of theory).

6th Reaction step

(+)-2-(3-Methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylene-piperidine hydrochloride (9)

24.0 g (60.3 mmol) of (+)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidonium hydrogen tartrate (8) are dissolved in 50 ml of water and combined with 15 ml of conc. ammonia solution and 50 ml of dichloromethane. The phases are separated, the aqueous phase is extracted twice with 25 ml of dichloromethane and the combined organic phase is dried over magnesium sulphate. Then the solvent is removed *in vacuo* and the residue is taken up in 30 ml of absolute tetrahydrofuran.

25.7 g (720 mmol) of methyltriphenylphosphonium bromide are suspended in 205 ml of absolute tetrahydrofuran and combined under nitrogen with 8.1 g (720 mmol) of potassium tert.-butoxide at ambient temperature. The mixture is stirred for 30 minutes at 40°C, cooled down to ambient temperature once more and within 10 minutes combined with the above prepared solution of the piperidone in 30 ml of tetrahydrofuran. The resulting mixture is left to react for 1 hour at ambient temperature, cooled to 10°C and then mixed with 66 ml of water within 15 minutes. The tetrahydrofuran is then eliminated *in vacuo* and the residue is mixed with 46 ml of dichloromethane and 30 ml of ice water. The phases are separated, the aqueous phase is extracted twice more with 15 ml of dichloromethane and the combined organic extracts are extracted once more with 40 ml of water. Then the mixture is dried over magnesium sulphate, the solvent is eliminated *in vacuo*, the residue is dissolved in 85 ml of isopropanol and 5.7 ml of conc. hydrochloric acid are added whilst cooling with ice. After 1 hour the mixture is suction filtered (8.5 g), the mother liquor is mixed with 150 ml of diethylether for

recrystallisation and after 1 hour it is suction filtered again (5.2 g). The mother liquor is evaporated down *in vacuo*, the residue is taken up in 30 ml of isopropanol once more and mixed with 200 ml of diethylether. After 3 hours' crystallisation at ambient temperature it is suction filtered (2.1 g) and subsequently all the crystallisation fractions are dried at 60°C. All three fractions proved to be identical according to thin layer chromatography (dichloromethane:methanol:conc. ammonia = 95:5:0.1).

In this way the (+)-2-(3-methoxyphenyl)-methyl-3,3-dimethyl-4-methylene-piperidine (9) is isolated in the form of its hydrochloride in a yield of 15.8 g (93.2% of theory), m.p. 199 - 200°; $[\alpha]_D^{25} = +59.9$ (c=1 in methanol).

7th Reaction step

(+)-N-Formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylene-piperidine (10) [$R_2 = 3-CH_3O$]

12.7 g (45 mmol) of (+)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylene-piperidine-hydrochloride (9) are dissolved in 50 ml of water and combined with 8 ml of conc. ammonia. The mixture is extracted three times with 20 ml of dichloromethane, dried over magnesium sulphate and the solvent is eliminated *in vacuo*. The residue is taken up in 15 ml of toluene and evaporated down once more, taken up again in 75 ml of toluene and refluxed for 4 hours with 23.1 g (22 g mmol) of n-butylformate. The mixture is then evaporated down *in vacuo*, after which 12.2 g (99.5% of theory) of (+)-N-formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylene piperidine (10) are left in the form of an oil $[\alpha]_D^{25} = +52.0^\circ$ (c=1 in methanol).

8th Reaction step

(-)-2-Formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan
(11) [$R_2 = 3'-CH_3O$]

16 g (120 mmol) of aluminium chloride are placed in 140 ml of dichloromethane at a temperature of -10°C and 10.9 g (40 mmol) of (+)-N-formyl-2-(3-methoxyphenyl)-methyl-3,3-dimethyl-4-methylene piperidine - dissolved in 35 ml of dichloromethane - are added dropwise so slowly that the temperature does not rise above -5° (about 45 min.). Then the mixture is left to react for 30 minutes at 0°C , poured onto 100 g of ice and stirred vigorously. The organic phase is separated off, the aqueous phase is extracted twice more with 30 ml of dichloromethane, the combined organic extracts are dried and the solvent is eliminated *in vacuo*.

In this way the (-)-2-formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (11) is obtained in a yield of 10.9 g (99.6% of theory in the form of an oil; $[\alpha]_D^{25} = -198.4^{\circ}$ ($c=1$ in methanol)).

9th Reaction step

(-)-3'-Methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (12)
[$R_2 = 3'-CH_3O$]

9.57 g (35 mmol) of (-)-2-formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (11) are dissolved in 75 ml of n-propanol and refluxed with 25 ml of conc. hydrochloric acid and 14.3 ml of water for 14 hours. The mixture is then evaporated down *in vacuo*, the residue is taken up in 50 ml of ice water and extracted three times with 20 ml of ethyl acetate (discarded). The aqueous phase is combined with 55 ml of conc. ammonia and extracted three times with 25 ml of

dichloromethane. The combined organic extracts are dried over magnesium sulphate and evaporated down *in vacuo*. In this way the (-)-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (11) is isolated in a yield of 7.9 g (92.0% of theory) as an oil; $[\alpha]_D^{25} = -66.0^\circ$ (c=1 in methanol).

10th Reaction step

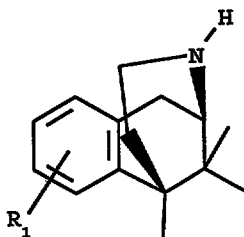
(-)-3'-Hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan-hydrobromide (13) [$R_1 = 3'-OH$]

10 g (41 mmol) of (-)-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan (12) are refluxed for 2 hours with 22.5 ml of water and 77.5 ml of 62% hydrobromic acid. Then the mixture is evaporated down *in vacuo* and the residue is recrystallised from about 80 ml of acetone, after which 11.8 g (92.8% of theory) of (-)-3'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan-hydrobromide (13) are obtained in the form of crystals, m.p. $>290^\circ C$; $[\alpha]_D^{25} = -55.8^\circ$ (c=1 in methanol).



Patent Claims

1. Process for preparing norbenzomorphans of general formula 1



1

wherein

R_1 denotes hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, hydroxy, C_{1-8} -alkoxy, a benzoyl group bound via an oxygen or an alkylcarboxyl group having a straight-chained or branched C_{1-6} -lower alkyl group - wherein the alkyl group may optionally be substituted by one or more halogen atoms which may be identical or different -

nitro, cyano, NH_2 , $NH(C_{1-8}\text{-alkyl})$, $N(C_{1-8}\text{-alkyl})_2$, wherein the alkyl groups may be identical or different, $NH\text{-acyl-}(C_{1-8}\text{-alkyl})$, wherein acyl denotes benzoyl or an alkylcarbonyl group having a straight-chained or branched C_{1-6} -lower alkyl group, whilst the alkyl group may optionally be substituted by one or more halogen atoms which may be the same as one another or different from one another,

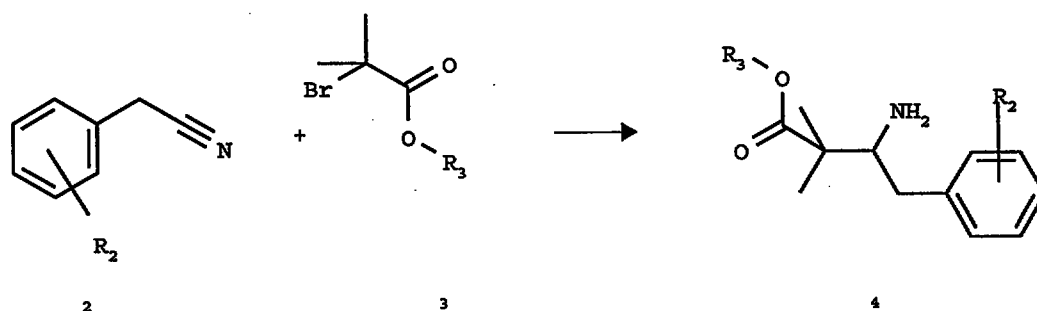
characterised in that

- a) a benzylcyanide of general formula 2 wherein R_2 denotes hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, hydroxy, C_{1-8} -alkoxy, a benzoyl group bound via an oxygen or an alkylcarboxyl group having a





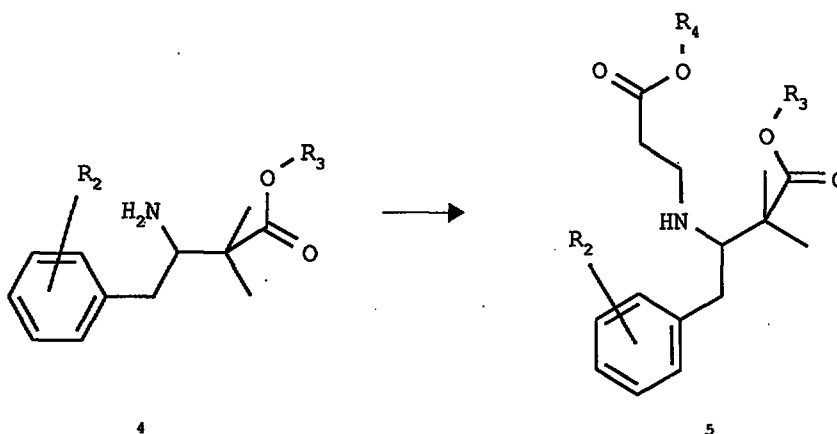
straight-chained or branched lower alkyl group having 1 to 6 carbon atoms - where the alkyl group may optionally be substituted by one or more halogen atoms, which may be identical or different, - is subjected to the conditions of a Reformatsky reaction with a bromoisobutyric acid ester of general formula 3 wherein R_3 denotes C_{1-8} -alkyl or benzyl, in the presence of an alkylhalosilane and zinc powder in an inert solvent in the presence of a reducing agent which is selective with regard to the reduction of imino functions, and the resulting ethyl 3-amino-2,2-dimethylbutanoate derivative of general formula 4 is isolated



and

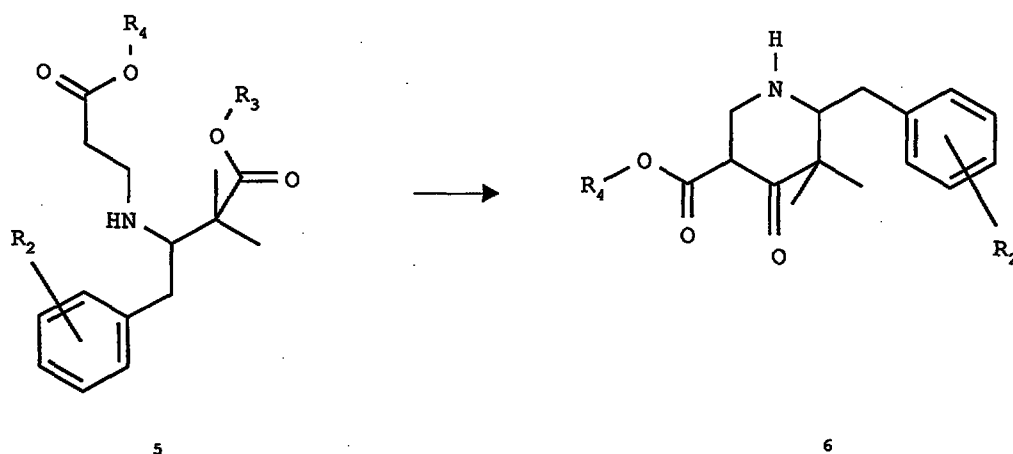
- b) the 3-amino-2,2-dimethylbutanoic acid ester derivative of general formula 4 is subjected to the conditions of a Michael addition reaction with an acrylic acid ester wherein the alcohol component R_4 denotes a C_{1-8} -alkyl group or a benzyl group, and the resulting 3-(2-ethoxycarbonylethyl)amino-2,2-dimethylbutanoic acid ester derivative of general formula 5 is isolated





and

- c) the 3-(2-ethoxycarbonylphenyl)amino-2,2-dimethylbutanoic acid ester derivative of general formula 5 thus prepared is subjected to the conditions of a Dieckmann ester condensation in an inert solvent in the presence of a basically reacting compound and the resulting piperidone derivative of general formula 6 is isolated



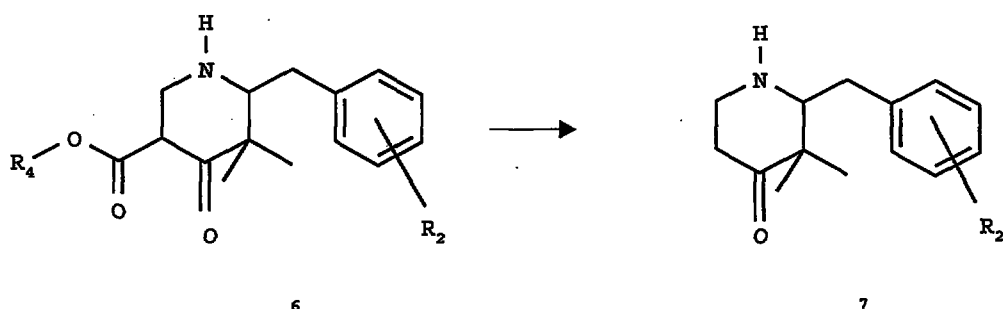
and

- d) the piperidone derivative 6 is saponified and





decarboxylated under acid or alkaline conditions in a polar solvent or solvent mixture, with heating, to obtain the corresponding 3,3-dimethylpiperidone derivative of general formula 7, isolated and if desired the corresponding acid addition salt is prepared using an acid and isolated



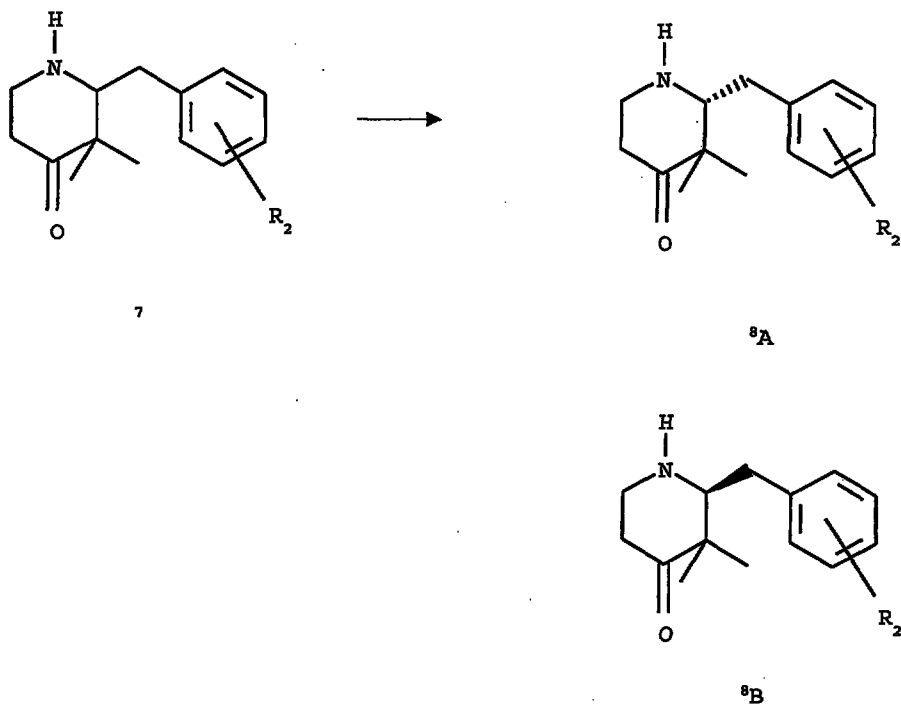
and

- e) the stereoisomer mixture thus obtained is dissolved, optionally after release of the enantiomeric free bases, in a reaction medium which is inert with respect to enantiomer separation, then combined with a suitable stereoisomer of an organic acid suitable for salt formation with a stereoisomer of the mixture of enantiomers, the desired stereoisomer is isolated in the form of its addition salt with the optically active acid, the mother liquor containing the unwanted isomer is heated and in this way the unwanted enantiomer is converted thermally into the desired stereoisomer; mixed with an optically active enantiomerically pure organic acid capable of forming an acid addition salt and the desired stereoisomer thus present as an acid addition salt is optionally added, with





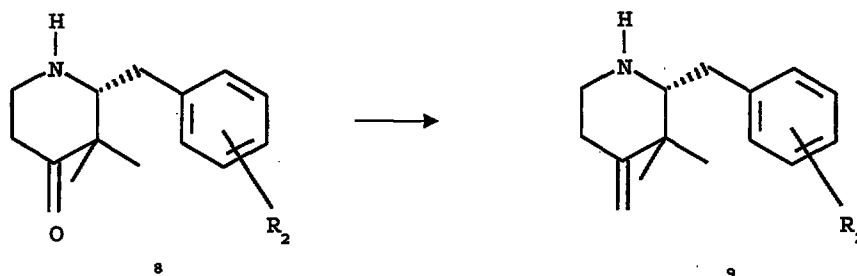
the addition of a medium which behaves as a nonsolvent relative to the desired salt, and then isolated and this process is repeated as necessary



and

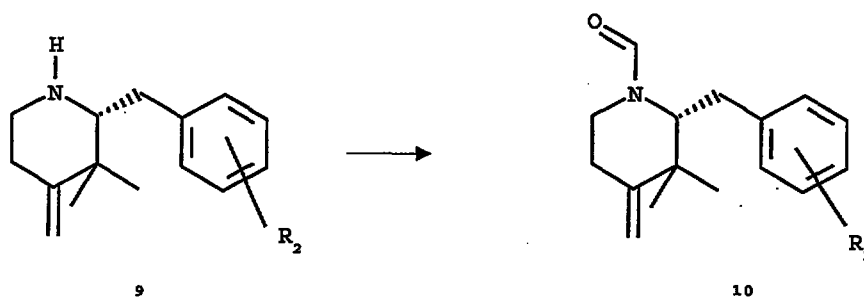
- f) the pure stereoisomer thus obtained, after release from the enantiomerically pure acid addition salt, is reacted in an inert solvent with a Wittig reagent generating a methylene group in the presence of a basically reacting compound and the reaction product of type 9 or the corresponding stereoisomer is isolated, optionally in the form of the acid addition salt thereof





and

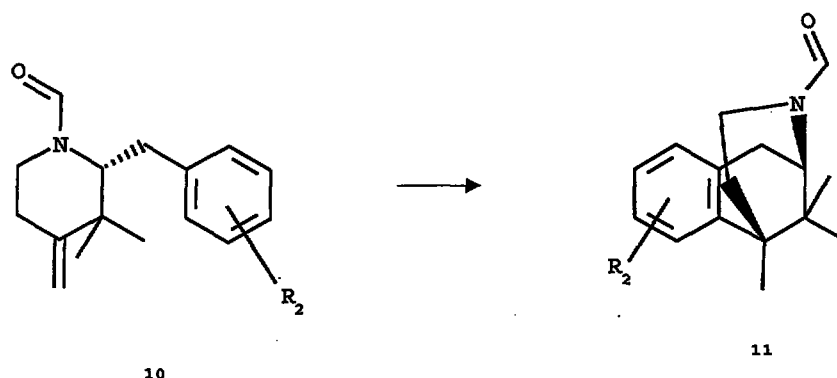
- g) the alkene 9 obtained from the Wittig reaction is optionally first freed from its acid addition salt and the free base of type 9 is dissolved in an organic solvent and subjected, with a formylating agent, to a formylating reaction at the piperidine nitrogen and the reaction product of type 10 or the corresponding stereoisomer thereof is isolated



and

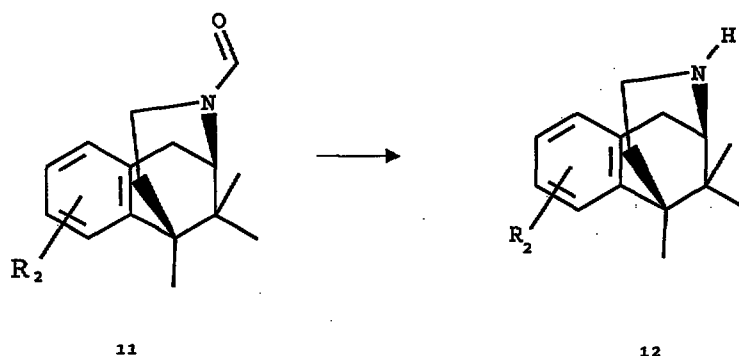
- h) the formyl compound 10 thus obtained, or the corresponding stereoisomer, is dissolved in an inert solvent and reacted with a Lewis acid and the cyclising product of type 11 resulting from this reaction is isolated





and

- i) the benzomorphan derivative resulting from the cyclising reaction is dissolved in a polar solvent and reacted with an acidically reacting compound and the deformed norbenzomorphan of type 12 resulting from this reaction is optionally isolated in the form of its acid addition salt



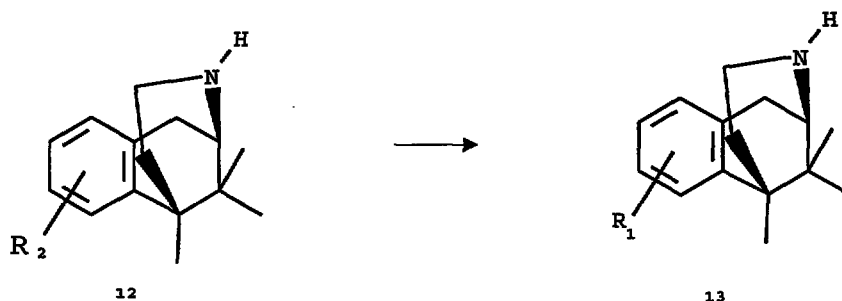
and

- j) if desired, after liberation of the free benzomorphan base, the substituent R_2 , if it constitutes an alkoxy group, is converted by ether splitting into a free hydroxy function and the reaction product is isolated,

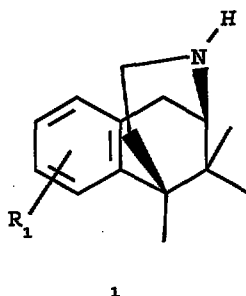




optionally in the form of the acid addition salt thereof of type 13, the base corresponding to general formula 1.



2. Process for preparing norbenzomorphan of general formula 1 according to claim 1



wherein

R_1 denotes hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, hydroxy, C_{1-8} -alkoxy, a benzoyl group bound via an oxygen or an alkylcarboxyl group having a straight-chained or branched C_{1-6} -lower alkyl group - wherein the alkyl group may optionally be substituted by one or more halogen atoms which may be identical or different -

nitro, cyano, NH_2 , $NH(C_{1-8}\text{-alkyl})$, $N(C_{1-8}\text{-alkyl})_2$, wherein the alkyl groups may be identical or different, $NH\text{-acyl-}(C_{1-8}\text{-alkyl})$, wherein acyl denotes benzoyl or an alkylcarbonyl group having a

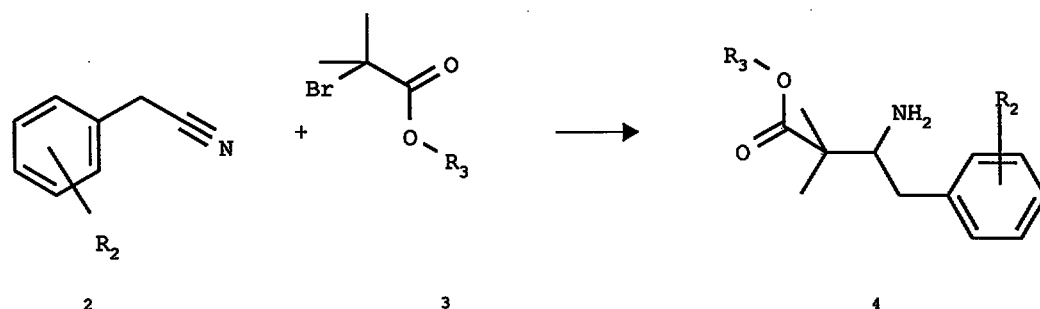




straight-chained or branched C_{1-6} -lower alkyl group, whilst the alkyl group may optionally be substituted by one or more halogen atoms which may be the same as one another or different from one another, characterised in that

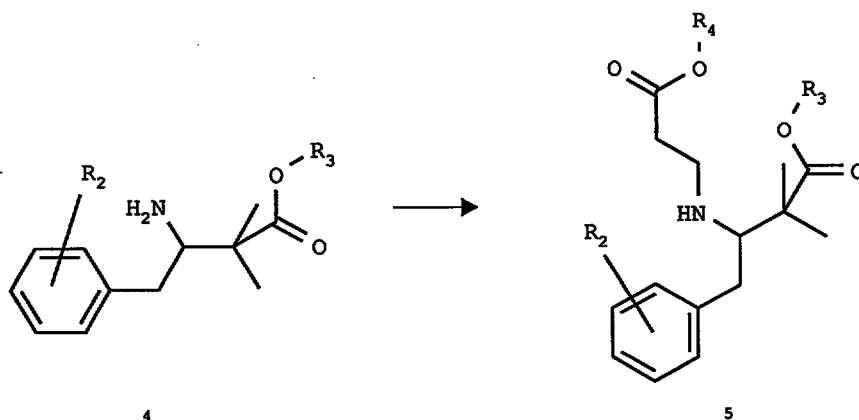
- a) a benzylcyanide of general formula 2 wherein R_2 denotes hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, hydroxy, C_{1-8} -alkoxy, a benzoyl group bound via an oxygen or an alkylcarboxyl group having a straight-chained or branched lower alkyl group having 1 to 6 carbon atoms - where the alkyl group may optionally be substituted by one or more halogen atoms, which may be identical or different, - is reacted with a bromoisobutyric acid ester of general formula 3 wherein R_3 denotes C_{1-8} -alkyl or benzyl, in the presence of an alkyl halosilane and zinc powder in an inert solvent, the reaction mixture is heated, allowed to cool after the reaction has ended, the zinc powder is separated off and the reaction mixture is mixed with a reducing agent which is selective with regard to the reduction of imino functions and the reaction mixture is diluted with an alkanol and then mixed with an aqueous solution of a basically reacting compound, the organic phase is removed and evaporated down, the residue is taken up in an inert solvent, the resulting solution is extracted with the aqueous solution of an acid, the combined aqueous extracts are made alkaline with a basically reacting compound, this alkaline solution is extracted with a water-immiscible organic solvent and the resulting 3-amino-2,2-dimethylbutanoic acid ester derivative of general formula 4 is isolated





and

- b) the 3-amino-2,2-dimethylbutanoic acid ester derivative of general formula 4 is subjected with an acrylic acid ester wherein the alcohol component R₄ denotes a C₁₋₈-alkyl group or a benzyl group, to a Michael addition reaction in an inert solvent, the reaction medium is eliminated once the reaction has ended and the resulting ethyl 3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl) amino-2,2-dimethylbutanoate derivative of general formula 5 is isolated



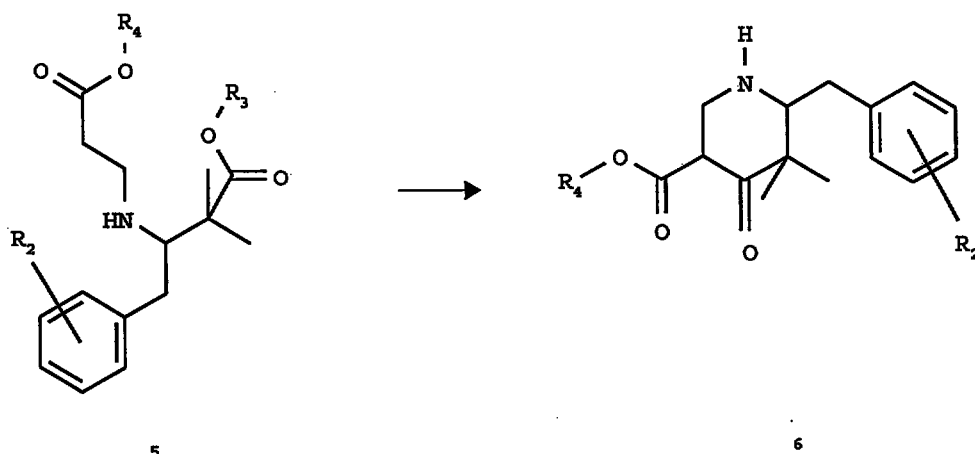
and





and

- c) the 3-(2-ethoxycarbonyl)ethyl)amino-2,2-dimethylbutanoic acid ester derivative of general formula 5 thus prepared is subjected to the conditions of a Dieckmann ester condensation in an inert solvent in the presence of a basically reacting compound, the volatile components of the reaction mixture resulting from the reaction of cyclisation are eliminated by distillation, then the mixture is hydrolysed and mixed with the aqueous solution of an acidically reacting compound, the resulting mixture is combined with a water-immiscible organic solvent and an aqueous solution of a basically reacting compound, the combined organic extracts are evaporated down and the resulting piperidone derivative of general formula 6 is isolated

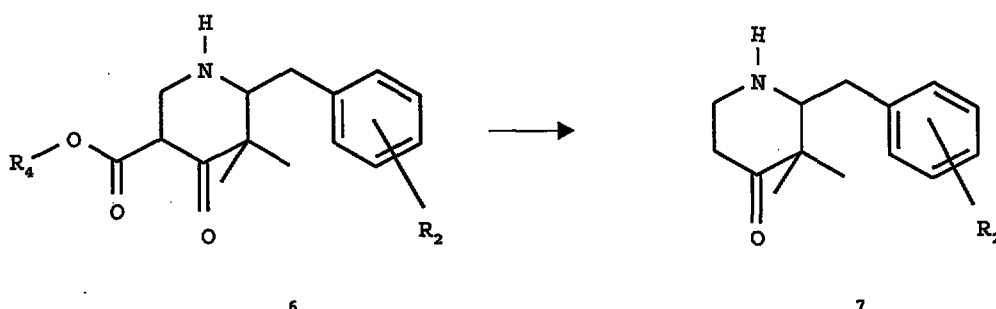


and

- d) the piperidone derivative 6 is saponified.



decarboxylated under acid or alkaline conditions in a polar solvent or mixture of solvents, with heating, to obtain the corresponding 3,3-dimethylpiperidone derivative of general formula 7 and isolated and if desired the corresponding acid addition salt is prepared using an acid and then isolated



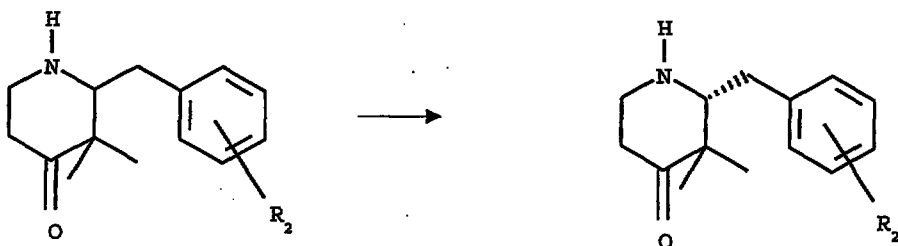
and

- e) the mixture of stereoisomers thus obtained is dissolved, optionally after liberation of the enantiomeric free bases, in a reaction medium which is inert relative to the enantiomer separation, mixed with a suitable stereoisomer of an organic acid which is suitable for salt formation with a stereoisomer of the enantiomer mixture, the desired stereoisomer is isolated in the form of the acid addition salt thereof with the optically active acid, the mother liquor containing the unwanted isomer is heated and the unwanted enantiomer is thereby converted thermally into the desired stereoisomer, mixed with an optically active, enantiomerically pure, organic acid capable of forming an acid addition salt and the desired stereoisomer, thus present as an acid addition salt, is optionally added, with



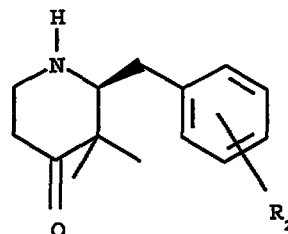


the addition of a medium which behaves as a nonsolvent relative to the desired salt, and the salt is isolated and this process is repeated as necessary



7

⁸A

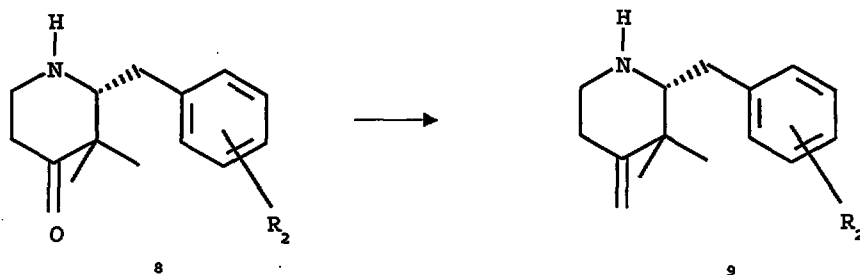


⁸B

and

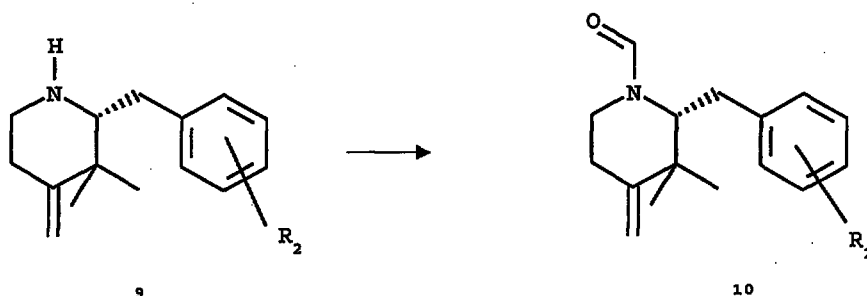
- f) the pure stereoisomer thus obtained, after liberation from the enantiomerically pure acid addition salt, is subjected to a Wittig reaction in an inert solvent with a Wittig reagent generating a methylene group in the presence of a basically reacting compound and in a temperature range from 0 to 80°C, after the reaction the mixture is combined with water and a water-immiscible organic solvent, the aqueous phase is extracted exhaustively, the reaction product of type 9 is isolated or, after the addition of a proton acid, the corresponding stereoisomer is isolated in the form of the acid addition salt thereof





and

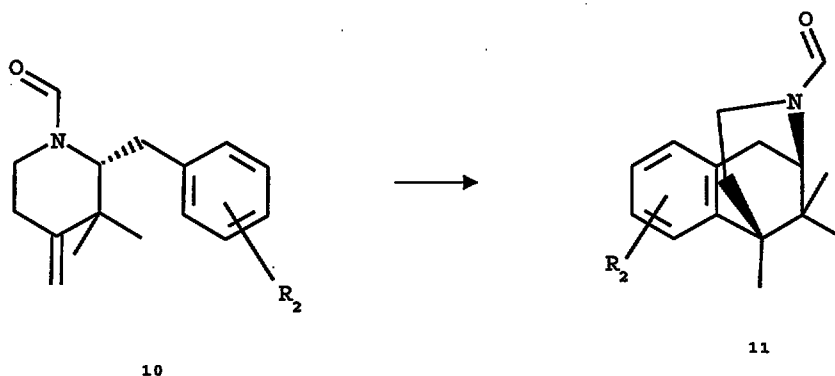
- g) the alkene 9 obtained from the Wittig reaction is optionally first freed from its acid addition salt and the free base of type 9 is dissolved in an organic solvent and subjected, with a formylating agent, to a formylating reaction at the piperidine nitrogen and the reaction product of type 10 or the corresponding stereoisomer thereof is isolated



and

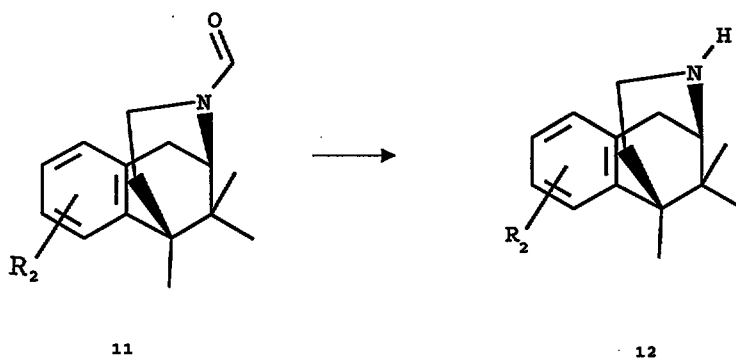
- h) the formyl compound 10 thus obtained, or the corresponding stereoisomer, is dissolved in an inert solvent and reacted with a Lewis acid and the cyclising product of type 11 resulting from this reaction is isolated





and

- i) the benzomorphan derivative resulting from the cyclising reaction is dissolved in a polar solvent and reacted with an acidically reacting compound and the deformed norbenzomorphan of type 12 resulting from this reaction is optionally isolated in the form of its acid addition salt, after the addition of the inorganic acid



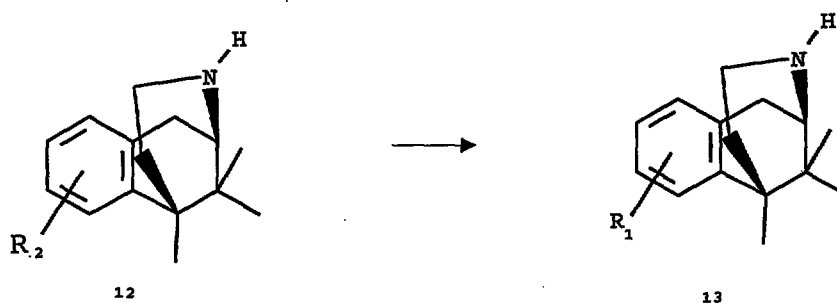
and

- j) if desired, after liberation of the free benzomorphan base, the substituent R_2 , if it constitutes an alkoxy group, is converted by





ether splitting into a free hydroxy function and the reaction product is isolated, optionally in the form of the acid addition salt thereof of type 13, the base corresponding to general formula 1.



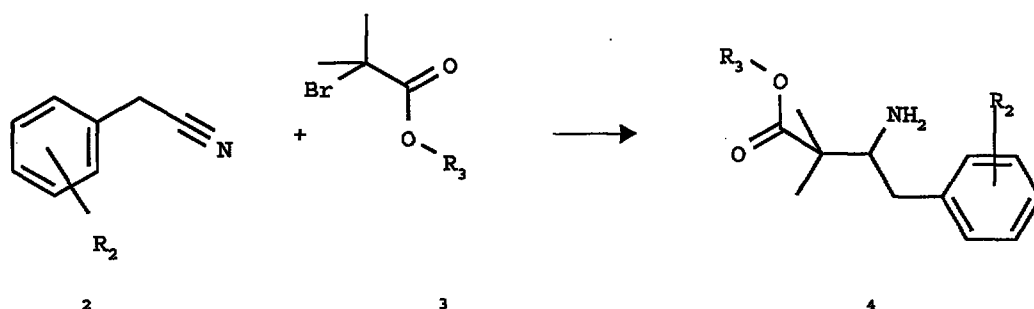
3. Process for preparing norbenzomorphan of general formula 1 wherein R_1 is defined as in claim 1, according to claim 2, characterised in that

- a) a benzylcyanide of general formula 2 wherein R_2 denotes hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, hydroxy, C_{1-8} -alkoxy, a benzoyl group bound via an oxygen or an alkylcarboxyl group having a straight-chained or branched lower alkyl group having 1 to 6 carbon atoms - where the alkyl group may optionally be substituted by one or more halogen atoms, which may be identical or different, - is reacted with a bromoisobutylbutyric acid ester of general formula 3 wherein R_3 denotes C_{1-6} -alkyl, in the presence of a trialkylhalosilane and zinc powder in an ether and a haloalkane, the reaction mixture is heated, allowed to cool once the reaction has ended, the zinc powder is removed and the reaction mixture is combined with a complex alkali metal borohydride derivative which is selective with





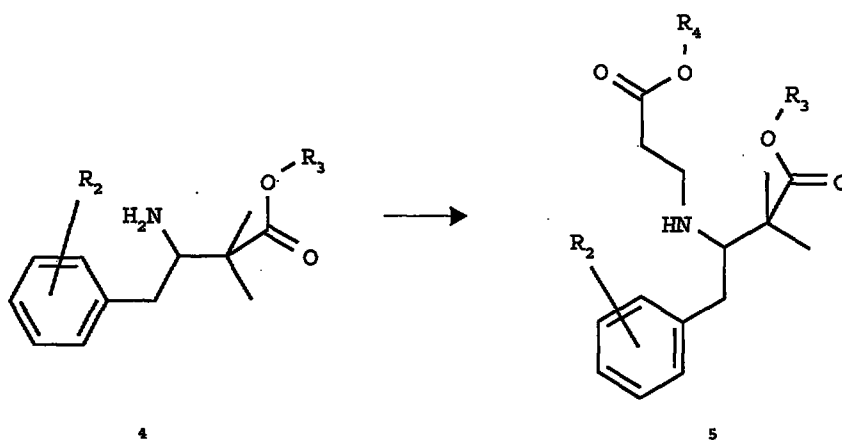
regard to the reduction of imino functions, and the reaction mixture is diluted with a C_{1-4} -alcohol and then with an aqueous ammonia solution, the organic phase is separated and evaporated down, the residue is taken up in an aliphatic or aromatic hydrocarbon, the solution obtained is extracted with the aqueous solution of an inorganic acid, the combined aqueous extracts are made alkaline with aqueous ammonia solution, this alkaline solution is extracted with a halohydrocarbon and the resulting ether 3-amino-2,2-dimethylbutanoate derivative of general formula 4 is isolated



and

- b) the 3-amino-2,2-dimethylbutanoate derivative of general formula 4 is subjected to a Michael addition reaction with an acrylic acid ester wherein the alcohol component R_4 denotes a C_{1-8} -alkyl group or a benzyl group, in a straight-chained or branched C_{1-4} -alcohol, after the reaction has ended the reaction medium is eliminated and the resulting 3-(2-ethoxycarbonylethyl)amino-2,2-dimethylbutanoic acid ester derivative of general formula 5 is isolated



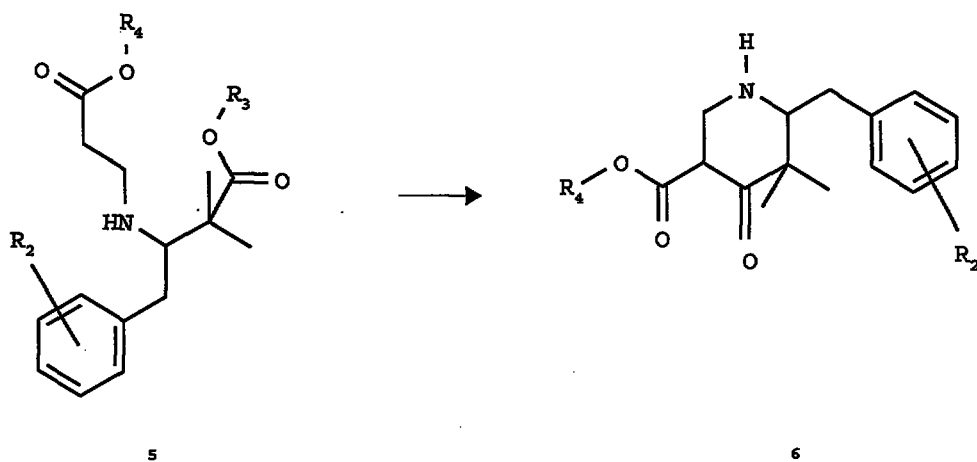


and

- c) the ethyl 3-(2-ethoxycarbonyl)amino-2,2-dimethylbutanoate derivative of general formula 5 thus prepared is subjected to the conditions of a Dieckmann ester condensation in an aliphatic or aromatic hydrocarbon in the presence of an alkali metal alkoxide of a straight-chained or branched C₁₋₄-alcohol, the volatile components of the reaction mixture resulting from the reaction of cyclisation are eliminated by distillation, then the mixture is hydrolysed and mixed with the aqueous solution of an inorganic acid, the resulting mixture is combined with a water-immiscible dialkylether and with aqueous ammonia solution, the combined organic extracts are evaporated down and the resulting piperidone derivative of general formula 6 is isolated

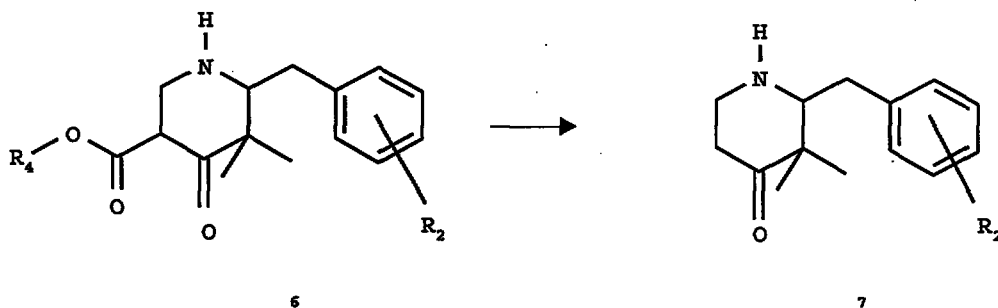
This Sheet Has Been Replaced





and

- d) the piperidone derivative 6 is saponified and decarboxylated in a mixture of a straight-chained or branched C₁₋₄-alcohol and water in the presence of an alkali metal hydroxide or an inorganic acid, with heating, to obtain the corresponding 3,3-dimethylpiperidone derivative of general formula 7, the product is isolated and optionally the corresponding acid addition salt is prepared with a proton acid

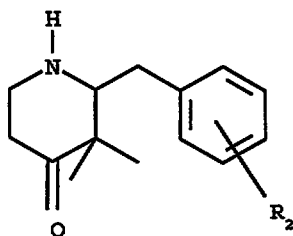


and

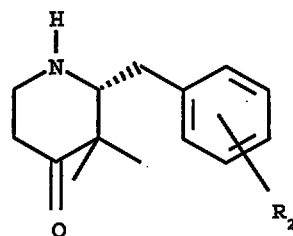




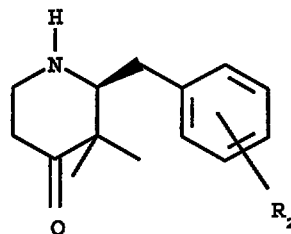
- e) the mixture of stereoisomers thus obtained is dissolved, optionally after liberation of the enantiomeric free bases, in a straight-chained or branched C_{1-4} -alcohol, mixed with the corresponding enantiomers of malic, tartaric, mandelic or camphor sulphonic acid, the desired stereoisomer is isolated in the form of its salt of addition with the optically active acid, the mother liquor containing the unwanted isomer is heated and in this way the unwanted enantiomer is thermally converted into the desired stereoisomer, mixed with an optically active, enantiomerically pure organic acid capable of forming an acid addition salt and the desired stereoisomer thus occurring as an acid addition salt is optionally crystallised by the addition of a C_{3-8} -alcohol and then isolated and this procedure is repeated as necessary



7



⁸A



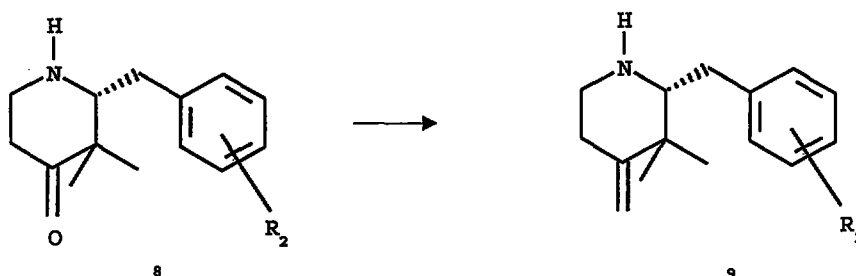
⁸B





and

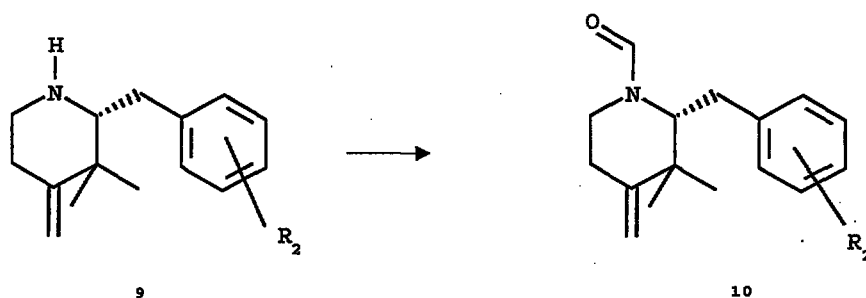
- f) the pure stereoisomer thus obtained is liberated from the enantiomerically pure acid addition salt and then subjected to a Wittig reaction, in an optionally cyclic ether with a methyl triphenylphosphonium halide in the presence of an alkali metal alkoxide in a temperature range from 20 to 60°C, then after the reaction has taken place the reaction mixture is mixed with water and with a haloalkane, the aqueous phase is extracted exhaustively, the reaction product of type 9 or optionally the corresponding stereoisomer is isolated in the form of its acid addition salt after the addition of a proton acid



and

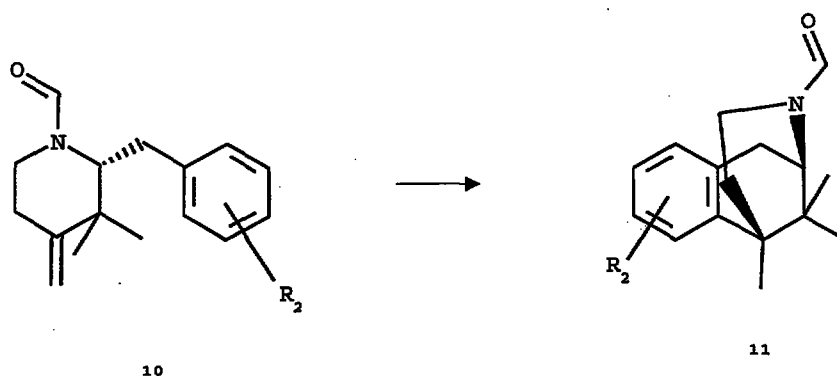
- g) the alkene 9 obtained from the Wittig reaction is optionally first liberated from its acid addition salt and the free base of type 9 is dissolved in an alkyl aromatic compound as solvent and subjected, with an alkyl formate, to a formylation reaction at the piperidine nitrogen and the reaction product of type 10 or the corresponding stereoisomer thereof is isolated





and

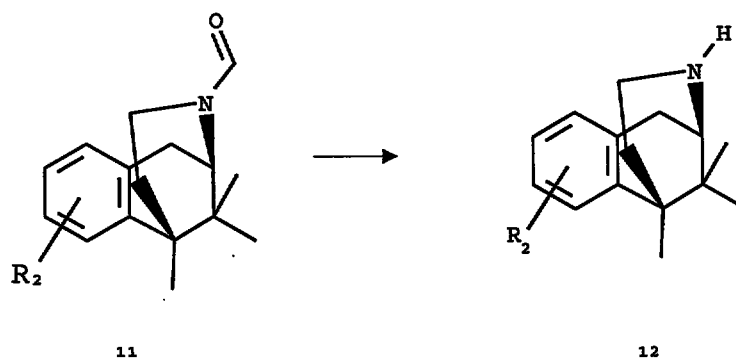
- h) the formyl compound 10 thus obtained, or the corresponding stereoisomer, is dissolved in a halogenated hydrocarbon and reacted with an aluminium(III)halide and the cyclisation product of type 11 resulting from this reaction is isolated



and

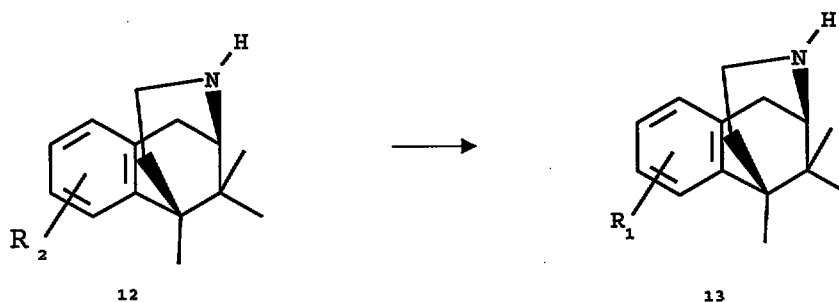
- i) the benzomorphan derivative 11 resulting from the reaction of cyclisation is dissolved in an alkanol and reacted with the aqueous solution of a hydrohalic acid and the deformylated norbenzomorphan of type 12 resulting from this reaction is isolated optionally after the addition of a proton acid, in the form of the acid addition salt thereof





and

- j) if desired, after liberation of the free benzomorphan base, the substituent R_2 , if it denotes an alkoxy group, is converted into a free hydroxy function by the method of ether splitting and the reaction product is isolated, optionally in the form of the acid addition salt thereof of type 13, in which the base corresponds to general formula 1



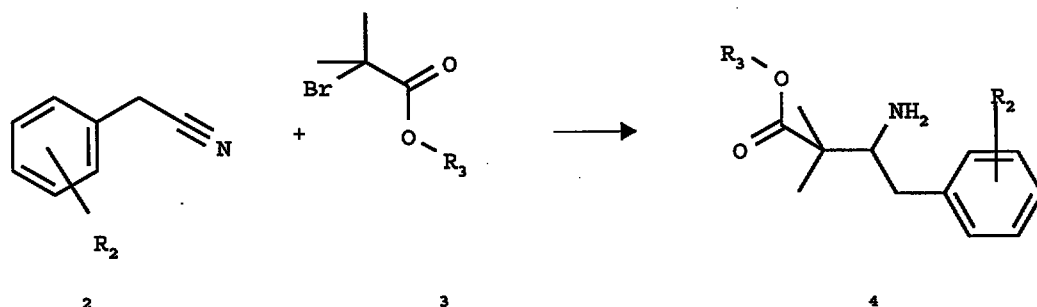
4. Process for preparing norbenzomorphan of general formula 1 wherein R_1 is defined as in claim 1, according to claim 3, characterised in that

- a) a benzylcyanide of general formula 2 wherein R_2 denotes hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, hydroxy, C_{1-8} -alkoxy, a benzoyl group bound via an oxygen or





an alkylcarboxyl group having a straight-chained or branched lower alkyl group having 1 to 6 carbon atoms - where the alkyl group may optionally be substituted by one or more halogen atoms, which may be identical or different, - is reacted with a bromoisobutylbutyric acid ester of general formula 3 wherein R₃ denotes C₁₋₆-alkyl, in the presence of chlorotrimethylsilane and zinc powder in dichloromethane after diluting with tetrahydrofuran, the reaction mixture is heated, then when the reaction has ended it is allowed to cool, the zinc powder is separated off and the reaction mixture is combined with sodium cyanoborohydride and the resulting mixture is diluted with ethanol and then mixed with concentrated aqueous ammonia solution, the organic phase is separated off and evaporated down, the residue is taken up in toluene, the solution obtained is extracted with 2N hydrochloric acid, the combined aqueous extracts are made alkaline with concentrated aqueous ammonia solution, this alkaline solution is extracted with dichloromethane and the resulting 3-amino-2,2-dimethylbutanoic acid ester derivative of general formula 4 is isolated

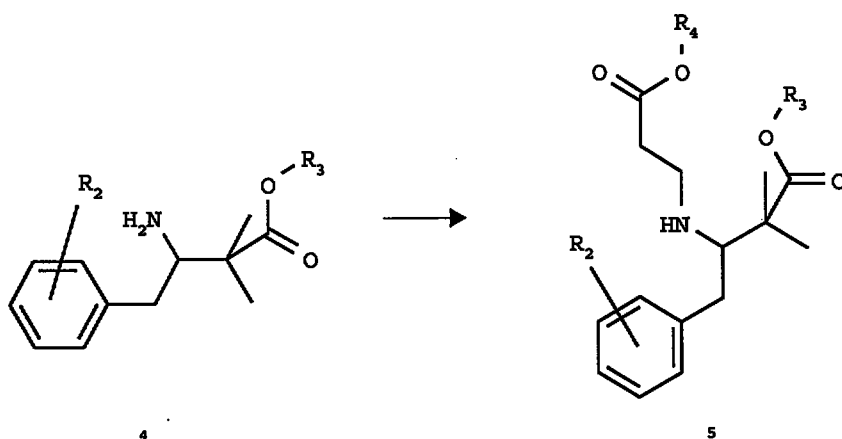


and





- b) the 3-amino-2,2-dimethylbutanoic acid ester derivative of general formula 4 is subjected to a Michael addition reaction with an acrylic acid ester, wherein the alcohol component R_4 denotes a C_{1-6} -alkyl group, in ethanol as solvent, the reaction medium is removed once the reaction has ended and the resulting 3-(2-ethoxycarbonylethyl)amino-2,2-dimethylbutanoic acid ester derivative of general formula 5 is isolated



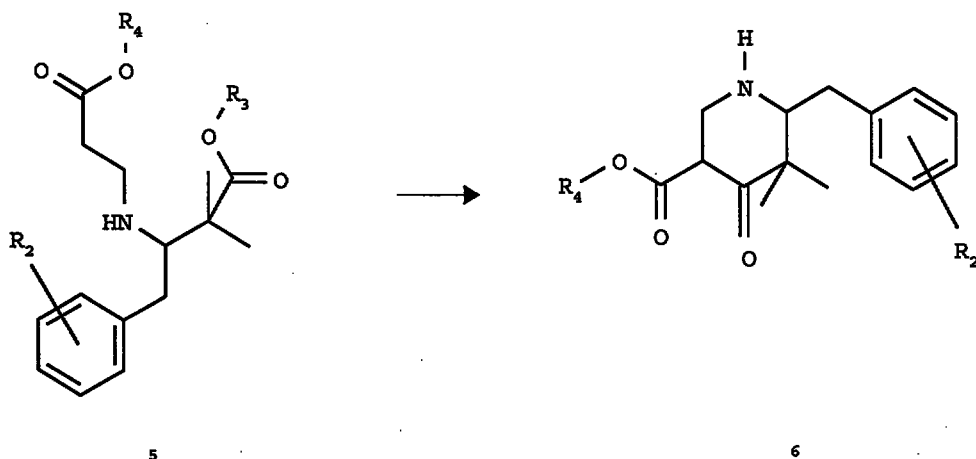
and

- c) the 3-(2-ethoxycarbonylethyl)amino-2,2-dimethylbutanoic acid ester derivative of general formula 5 thus obtained is subjected to the conditions of a Dieckmann ester condensation in toluene in the presence of potassium tert.-butoxide, the volatile components of the reaction mixture resulting from the reaction of cyclisation are eliminated by distillation, then the mixture is hydrolysed and combined with concentrated hydrochloric acid, the resulting mixture is combined with diethylether and concentrated



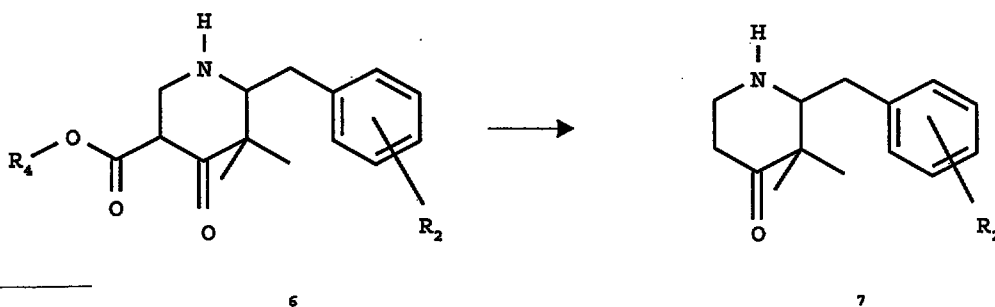


ammonia solution, the combined organic extracts are evaporated down and the resulting piperidone derivative of general formula 6 is isolated



and

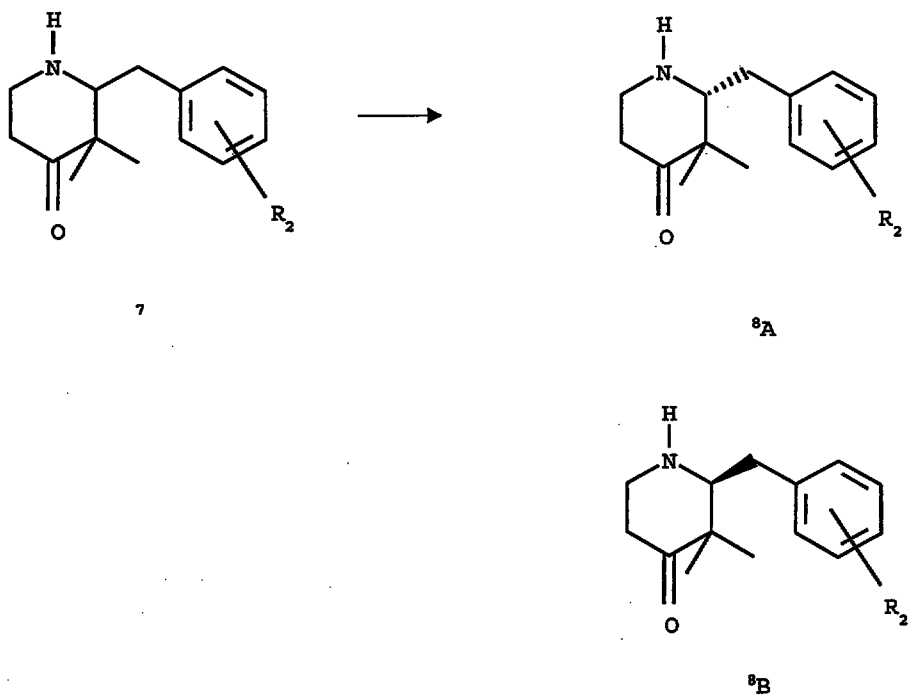
- d) the piperidone derivative 6 is saponified and decarboxylated in an ethanol/water mixture in the presence of sodium hydroxide or hydrochloric acid or sulphuric acid whilst heating to reflux temperature, to obtain the corresponding 3,3-dimethylpiperidone derivative of general formula 7, the reaction product is isolated and the corresponding hydrohalide is optionally prepared with hydrochloric or hydrobromic acid





and

- e) the mixture of stereoisomers thus obtained is dissolved in ethanol, optionally after liberation of the enantiomeric free bases, mixed with the corresponding enantiomer (D- or L-form) of tartaric acid, the desired stereoisomer is isolated in the form of the corresponding tartrate, the mother liquor containing the unwanted isomer is heated and in this way the unwanted enantiomer is converted thermally into the desired stereoisomer, then mixed with D- or L-tartaric acid and the desired stereoisomer thus present as the corresponding tartrate is optionally crystallised by the addition of isopropanol and the precipitate is isolated and this procedure is repeated as necessary



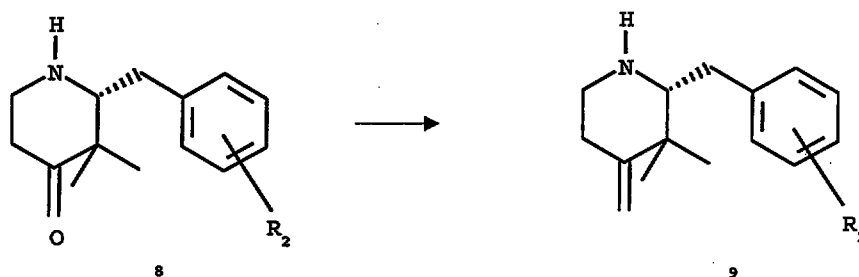
and

This Sheet Has Been Replaced





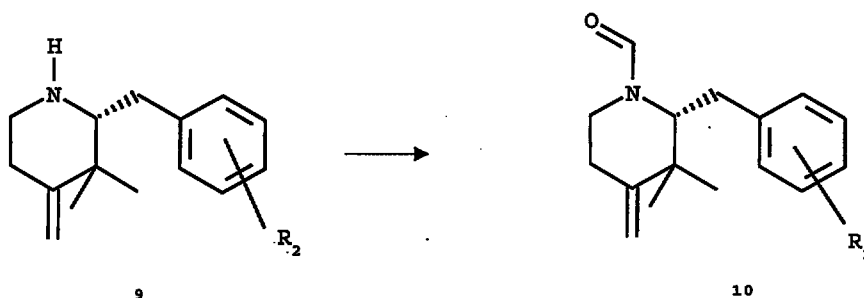
- f) the pure stereoisomer thus obtained, after liberation from the enantiomerically pure acid addition salt, is subjected to a Wittig reaction in tetrahydrofuran with methyl triphenylphosphonium bromide in the presence of potassium tert.-butoxide at a temperature of 40°C, then when the reaction has ended the mixture is combined with water and dichloromethane, the aqueous phase is extracted exhaustively, the reaction product of type 9 or the corresponding stereoisomer is isolated in the form of its hydrohalide



and

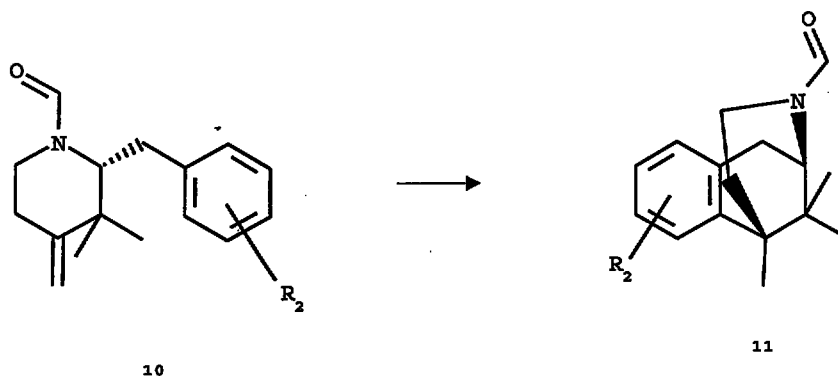
- g) the alkene 9 obtained from the Wittig reaction is optionally first liberated from its acid addition salt and the free base of type 9 is dissolved in toluene and subjected with n-butylformate to a reaction of formylation at the piperidine nitrogen and the reaction product of type 10 or the corresponding stereoisomer thereof is isolated





and

- h) the formyl compound 10 - or the corresponding stereoisomer - thus obtained is dissolved in dichloromethane and reacted with aluminium(III)chloride at a temperature of not more than -5°C and the cyclisation product of type 11 resulting from this reaction is isolated



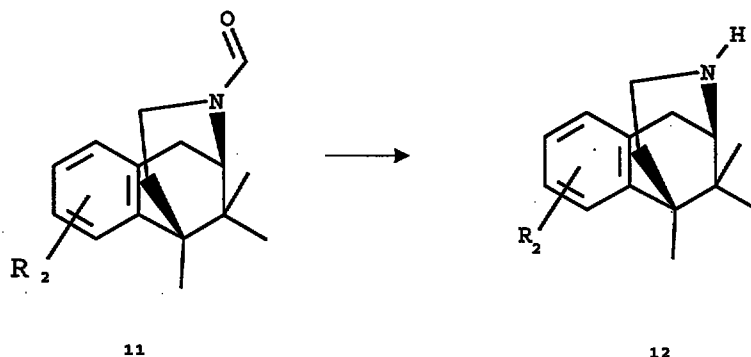
and

- i) the benzomorphan derivative 11 resulting from the reaction of cyclisation is dissolved in n-propanol and reacted with concentrated hydrochloric acid and the deformed norbenzomorphan of type 12 resulting from this



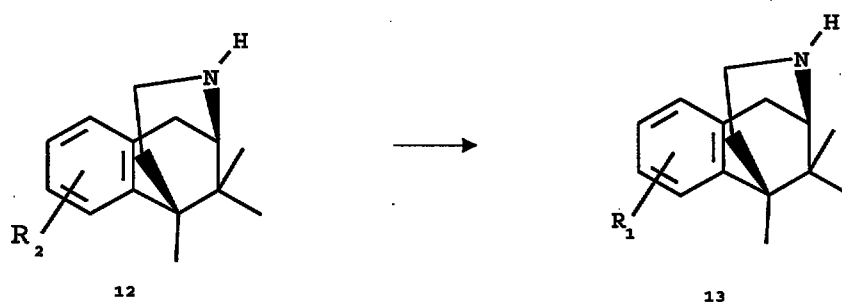


reaction is isolated in the form of its hydrochloride



and

- j) if desired, after liberation of the free benzomorphan base, the substituent R_2 , if it denotes an alkoxy group, is converted by ether splitting into a free hydroxy function and the reaction product is isolated, optionally after the addition of hydrochloric or hydrobromic acid, in the form of its hydrohalide of general formula 13, the base corresponding to general formula 1.

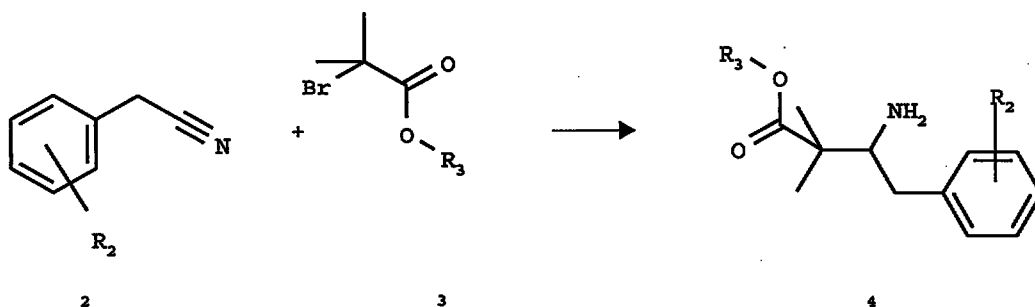


5. Process for preparing norbenzomorphan of general formula 1 wherein R_1 denotes a hydroxy group in the 3'-position, according to claim 4, characterised in that





- a) a benzylcyanide of general formula 2 wherein R_2 denotes a methoxy group in the 3-position is reacted with ethyl bromoisobutylbutyrate (3) ($R_3 = C_2H_5$) in the presence of chlorotrimethylsilane and zinc powder in dichloromethane after dilution with tetrahydrofuran, the reaction mixture is heated, left to cool after the reaction has ended, the zinc powder is separated off and the reaction mixture is combined with sodium cyanoborohydride and then diluted with ethanol and then mixed with concentrated aqueous ammonia solution, the organic phase is separated off and evaporated down, the residue is taken up in toluene, the solution obtained is extracted with 2N hydrochloric acid, the combined aqueous extracts are made alkaline with concentrated aqueous ammonia solution, this alkaline solution is extracted with dichloromethane and the resulting ethyl 3-amino-4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutanoate (4, $R_2 = 3-OCH_3$) is isolated



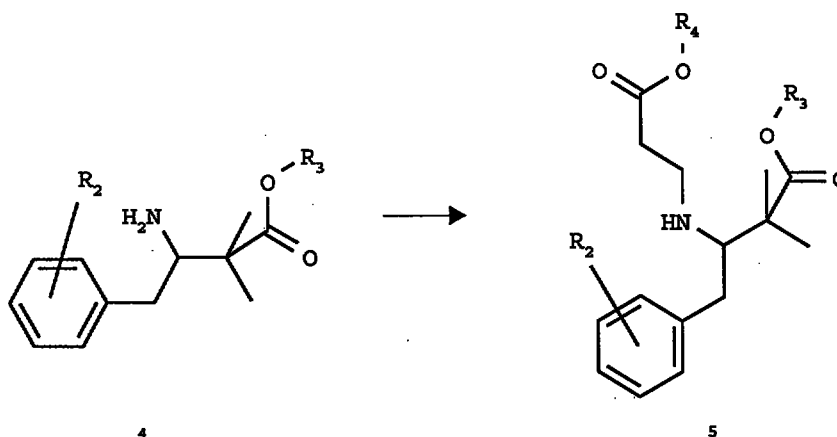
and

- b) the ethyl 3-amino-4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutanoate (4, $R_2 = 3-OCH_3$) is subjected with ethyl acrylate ($R_4 = C_2H_5$) to a Michael addition reaction in ethanol as solvent, then





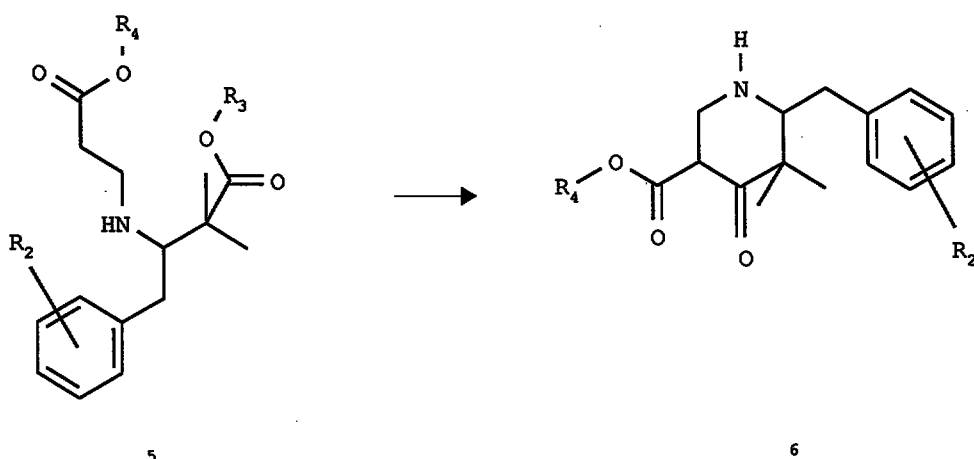
when the reaction has ended the reaction medium is eliminated and the ethyl 3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutanoate (5, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$) is isolated



and

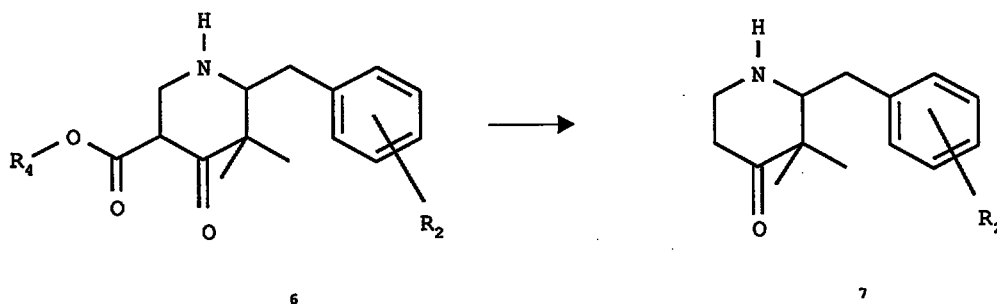
- c) the ethyl 3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutanoate (5, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$) is subjected to the conditions of a Dieckmann ester condensation in toluene in the presence of potassium tert.-butoxide, the volatile components of the reaction mixture resulting from the reaction of cyclisation are removed by distillation, after which the mixture is hydrolysed and mixed with concentrated hydrochloric acid, the resulting mixture is combined with diethylether and with concentrated ammonia solution, the combined organic extracts are evaporated down and the 5-carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidone (6, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$) is isolated



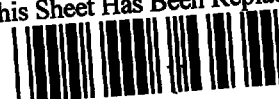


and

- d) the 5-carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidone (6, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$) is saponified and decarboxylated in an ethanol/water mixture in the presence of sodium hydroxide or hydrochloric acid or sulphuric acid, with heating to reflux temperature, to obtain the 2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidone-hydrochloride (7, $R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$), the reaction product is isolated and the corresponding 2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidone-hydrochloride is precipitated with hydrochloric acid



This Sheet Has Been Replaced

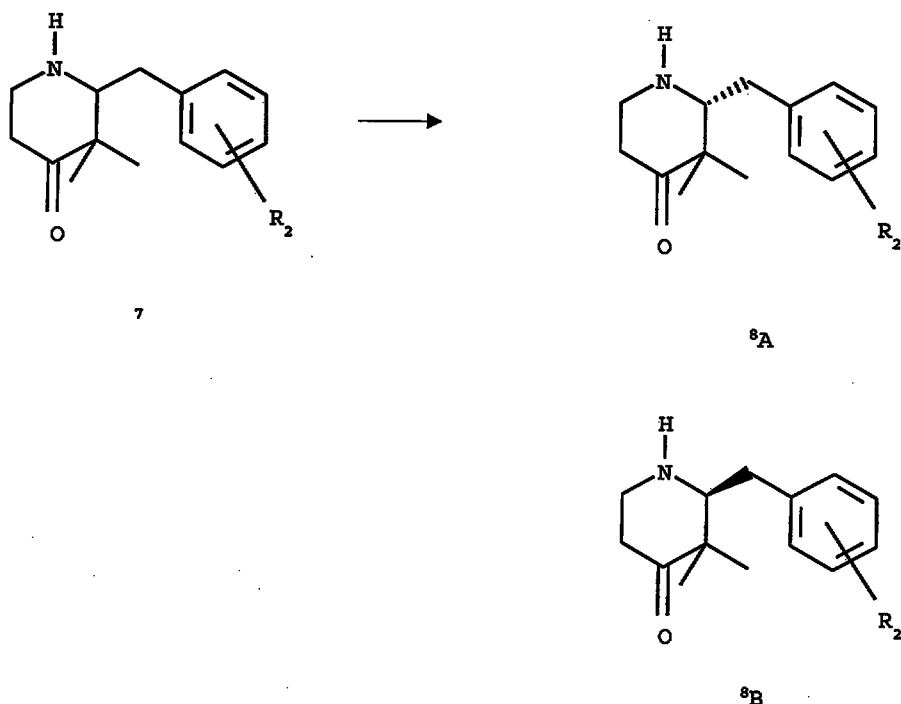




and

- e) the stereoisomer mixture of the 2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidone-hydrochloride of type 7 ($R_2 = 3-OCH_3$) thus obtained is dissolved in ethanol, after the enantiomeric free bases have been liberated, then mixed with D-(-)-tartaric acid, and the desired (+)-2-(3-methoxyphenyl)-methyl-3,3-dimethyl-4-piperidonium hydrogen tartrate of type 8A ($R_2 = 3-OCH_3$) is isolated, the mother liquor containing the unwanted isomer is heated and in this way the unwanted (-)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidone (8B, $R_2 = 3-OCH_3$) is thermally converted into the desired (+)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidone (8A), mixed with D-(-)-tartaric acid and the desired (+)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidonium hydrogen tartrate of type 8A ($R_2 = 3-OCH_3$) is crystallised by the addition of isopropanol and the precipitate is isolated and this procedure is repeated





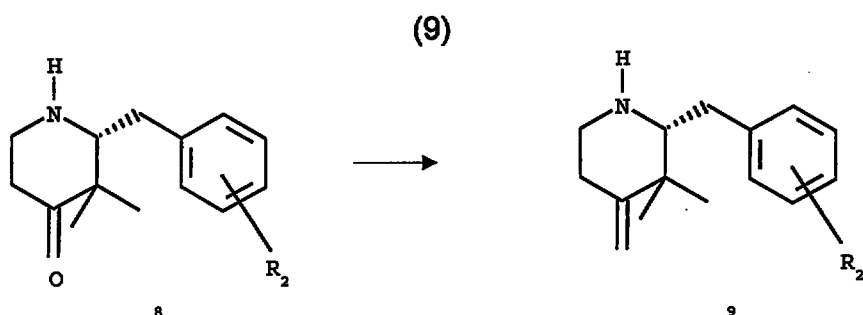
and

- f) the pure (+)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidonium hydrogen tartrate of type 8A ($R_2 = 3\text{-OCH}_3$) thus obtained is liberated from the enantiomerically pure acid addition salt and then subjected to a Wittig reaction in tetrahydrofuran with methyl triphenylphosphonium bromide in the presence of potassium tert.-butoxide at a temperature of 40°C , after the reaction is complete the mixture is combined with water and with dichloromethane, the aqueous phase is extracted exhaustively, the (+)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylene-piperidine (9) is isolated and converted with hydrochloric acid into the (+)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylene-piperidine hydrochloride of type 9 ($R_2 =$



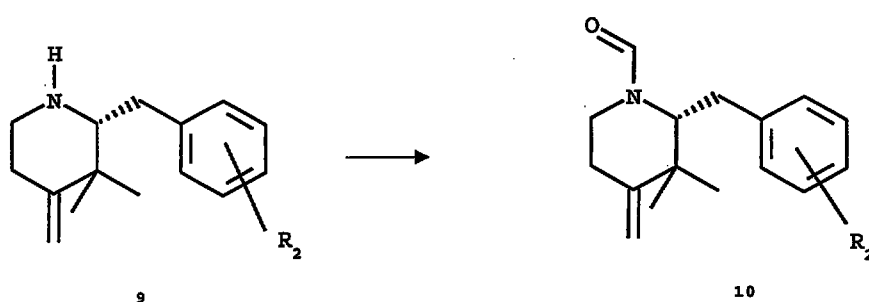


3-OCH₃)



and

- g) the (3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylene-piperidine (9) ($R_2 = 3\text{-OCH}_3$) obtained from the Wittig reaction is liberated from its hydrochloride and the free base is dissolved in toluene and subjected with n-butylformate to a formylation reaction at the piperidine nitrogen and the (+)-N-formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylene-piperidine of type 10 ($R_2 = 3\text{-OCH}_3$) is isolated



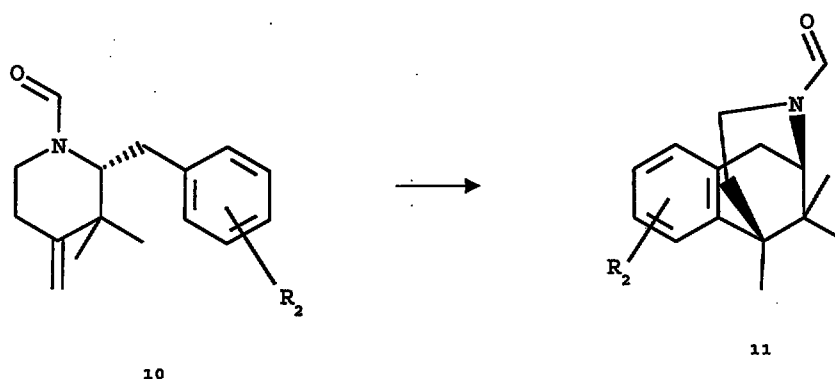
and

- h) the (+)-N-formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylene-piperidine of type 10 ($R_2 = 3\text{-OCH}_3$) is dissolved in dichloromethane and reacted with aluminium(III)chloride and



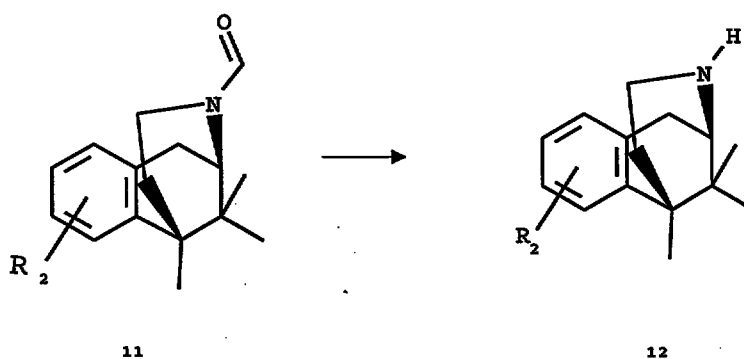


the (-)-2-formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan of type 11 ($R_2 = 3'-CH_3O$) resulting from this reaction is isolated



and

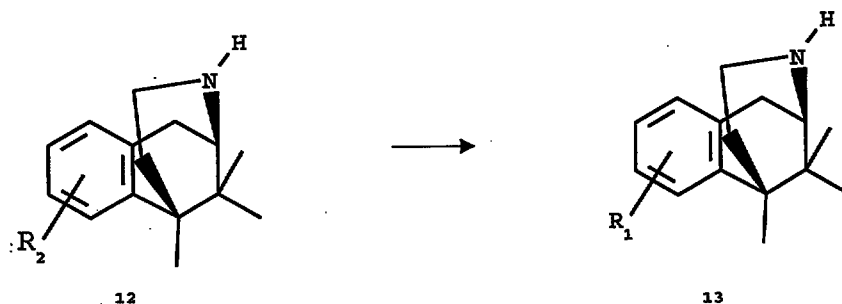
- i) the (-)-2-formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan of type 11 ($R_2 = 3'-CH_3O$) resulting from the cyclisation is dissolved in n-propanol and reacted with concentrated hydrochloric acid and the (-)-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan of type 12 ($R_2 = 3'-CH_3O$) resulting from this reaction is converted with hydrochloric acid into the hydrochloride





and

- j) after liberation of the free (-)-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan of type 12 ($R_2 = 3'-CH_3O$) from the hydrochloride, the 3'-methoxy function is converted with aqueous hydrobromic acid into a free hydroxy function under reflux conditions and the (-)-3'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan of type 1 is converted with hydrobromic acid into the corresponding (-)-3'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan-hydrobromide of general formula 13 ($R_2 = 3'-OH$) which corresponds to general formula 1.



6. Process according to one of claims 1 to 5, characterised in that, if R_1 denotes nitro, cyano, $-NH_2$, $-NH(C_{1-8}\text{-alkyl})$, $-N(C_{1-8}\text{-alkyl})_2$ wherein the alkyl radicals may be the same or different, $-NH\text{-acyl-(}C_{1-8}\text{-alkyl)}$, wherein acyl may also denote a benzoyl radical or an alkyl-carbonyl radical having a branched or unbranched lower alkyl radical having 1 to 6 carbon atom(s), wherein the alkyl radical may be substituted by one or more halogen atom(s) which may be the same or different,

a compound of general formula 12, wherein R_2 denotes hydrogen is processed by methods known *per se* to give a compound of general formula 13 which is functionalised correspondingly.



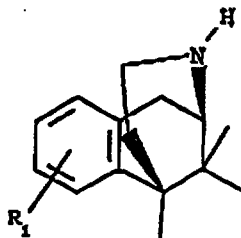


- 27 -

Patent Claims

New claims

1. A process for preparing norbenzomorphans of general formula (1)



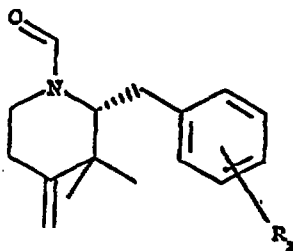
1

wherein R₁ denotes

hydrogen, C₁₋₆-alkyl, halogen, hydroxy, C₁₋₈-alkoxy, a benzoyl group bound via an oxygen or an alkylcarboxyl group having a straight-chained or branched C₁₋₆-lower alkyl group, wherein the alkyl group may optionally be substituted by one or more halogen atoms which may be identical or different,

nitro, cyano, NH₂, NH(C₁₋₈-alkyl), N(C₁₋₈-alkyl)₂, wherein the alkyl groups may be identical or different, NH-acyl-(C₁₋₈-alkyl), wherein acyl denotes benzoyl or an alkylcarbonyl group having a straight-chained or branched C₁₋₆-lower alkyl group, and the alkyl group may optionally be substituted by one or more halogen atoms which may be identical or different, or the corresponding stereoisomer

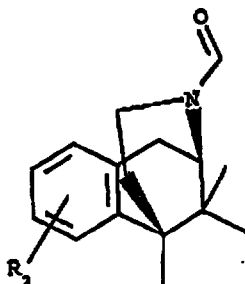
which comprises cyclising a compound of formula (10)



10

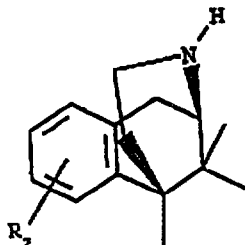


wherein R_2 denotes hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, C_{1-6} -alkoxy, a benzoyl group bound via an oxygen or an alkylcarboxyl group having a straight-chained or branched C_{1-6} -lower alkyl group - wherein the alkyl group may optionally be substituted by one or more halogen atoms which may be identical or different, in an inert solvent and in the presence of a Lewis acid to yield a compound of formula (11)



11

wherein R_2 is as defined above, followed by deformylation under acidic conditions to yield a compound of formula (12)



12

wherein R_2 is as defined above,

followed, if desired, and if R_2 represents the desired group R_1 by isolation of the compound of formula (1) in the form of its acid-addition salt and liberation of the free base of this if desired,

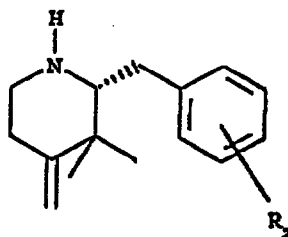
or, where it is desired to produce a compound of formula (1) in which R_1 is hydroxy and R_2 represents an alkoxy group, the free base of formula (12) in which R_2 is



alkoxy is converted by ether splitting into a compound of formula (1) in which R_1 is hydroxy, which may be isolated in the form of the acid-addition salt or free base,

and/or where it is desired to produce a compound of formula (1) in which R_1 is nitro, cyano, NH_2 , $NH(C_{1-8}\text{-alkyl})$, $N(C_{1-8}\text{-alkyl})_2$, wherein the alkyl groups may be identical or different, $NH\text{-acyl-(}C_{1-8}\text{-alkyl)}$, wherein acyl denotes benzoyl or an alkylcarbonyl group having a straight-chained or branched C_{1-6} -lower alkyl group, and the alkyl group may optionally be substituted by one or more halogen atoms which may be identical or different, or the corresponding stereoisomer, a compound of formula (12) in which R_2 is hydrogen is functionalised by reactions known per se in the art.

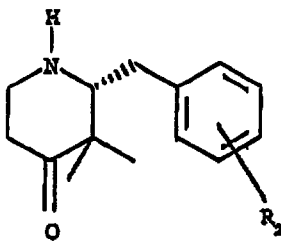
2. A process as claimed in claim 1 wherein the compound of formula (10) or the corresponding stereoisomer or an acid-addition salt of either thereof is prepared from a compound of formula (9)



9

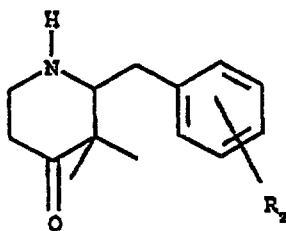
wherein R_2 is as defined in claim 1, by formylation with a formylating reagent in an organic solvent after liberation of the free base.

3. A process as claimed in claim 2 wherein the compound of formula (9) is prepared from a corresponding compound of formula (8)



wherein R_2 is as defined in claim 2, in an inert organic solvent by a Wittig reaction serving to introduce a methylene group in place of the carbonyl group, the free base of the compound of formula (8) being first liberated from any acid-addition salt by treatment with base.

4. A process as claimed in claim 3 wherein the desired stereoisomer of the compound of formula (8) is prepared from a stereoisomeric mixture of the compound of formula (7) in the form of its free base

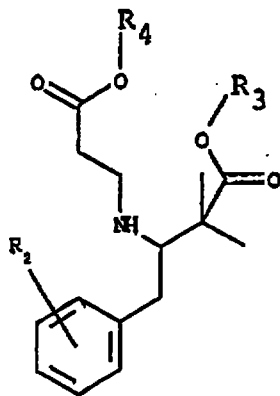


wherein R_2 is as defined in claim 3, by addition to the mixture of a stereoisomer of an optically active organic acid which forms an optically active acid-addition salt with the desired stereoisomer of the compound of formula (7) in a reaction medium inert to enantiomer separation, followed by isolation of the said salt and thermal conversion of remaining undesired stereoisomer of formula (7) into desired stereoisomer, followed by further addition to the resulting mixture of the said optically active organic acid to form further optically active acid-addition salt with the desired stereoisomer of the compound of formula (7) and isolation of this,



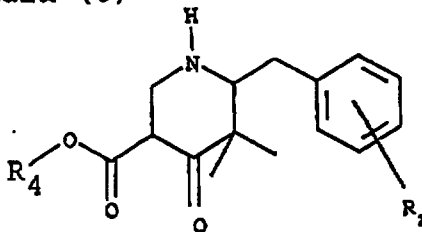
followed by repetition of the cycle as necessary and desired.

5. A process as claimed in claim 4 wherein the compound of formula (7) is prepared from a compound of formula (5)



5

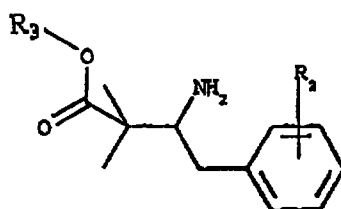
wherein R_2 is as defined in claim 4 and R_3 and R_4 may be the same or different and denote benzyl or lower alkyl, by a cyclisation under conditions of a Dieckmann ester condensation in the presence of a base, to form a compound of formula (6)



6

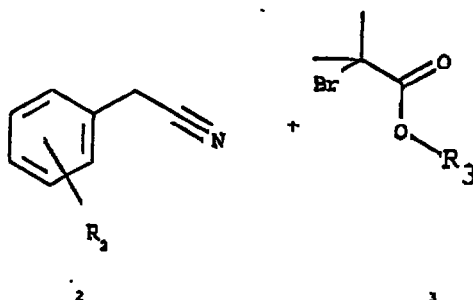
wherein R_2 and R_4 are as defined above, followed by saponification under acid or alkaline conditions in a polar solvent or solvent mixture and decarboxylation at elevated temperature to yield the compound of formula (7) or an acid-addition salt thereof.

6. A process as claimed in claim 5 wherein the compound of formula (5) is prepared from a compound of formula (4)



wherein R_2 and R_3 are as defined in claim 5, by a Michael addition reaction with a benzyl or lower alkyl acrylate.

7. A process as claimed in claim 6 wherein the compound of formula (4) is prepared by reaction of a benzyl cyanide of formula (2) wherein R_2 is as defined in claim 6 with a bromoisobutyl butyrate of formula (3) wherein R_3 is as defined in claim 6



under conditions of a Reformatsky reaction in the presence of an alkylhalosilane and zinc powder in an inert solvent in the presence of a reducing agent selective with regard to reduction of imino functions.

8. A process as claimed in any of claims 1 to 7 wherein the inert solvent in the cyclisation is a halohydrocarbon, the Lewis acid is an organic acid or an $Al(III)$ halide, the deformylation reaction takes place in an alkanol and the acid-addition salt formed is that of an inorganic acid.



9. A process as claimed in any of claims 1 to 8 wherein the inert solvent in the cyclisation is dichloromethane, the Lewis acid is methane sulphonic acid or aluminium(III) chloride, the cyclisation is effected at not higher than -5°C , the deformylation reaction takes place in n-propanol and the acid-addition salt formed is that of hydrochloric acid.
10. A process as claimed in any of claims 2 to 9 wherein the organic solvent in the formylation reaction is an alkyl aromatic compound and the formylating agent is an alkyl formate.
11. A process as claimed in any of claims 2 to 9 wherein the organic solvent in the formylation reaction is toluene and the formylating agent is n-butyl formate.
12. A process as claimed in any of claims 3 to 11 wherein in the Wittig reaction, reaction is carried out in a cyclic ether with a methyl triphenylphosphonium halide at a temperature of from 20 to 60°C in the presence of an alkali metal alkoxide, followed by mixing of the reaction mixture with water and a haloalkane and exhaustive extraction.
13. A process as claimed in any of claims 3 to 12 wherein in the Wittig reaction, reaction is carried out in tetrahydrofuran with methyl triphenyl phosphonium bromide at a temperature of 40°C in the presence of potassium t-butoxide, followed by mixing of the reaction mixture with water and dichloromethane and exhaustive extraction.
14. A process as claimed in any of claims 4 to 13 wherein the reaction medium inert to enantiomer separation is a C_{1-4} alkanol, the optically active organic acid is selected from malic, tartaric, mandelic



or camphor sulphonic acid, and a non-solvent comprising a C_{3-8} alkanol is used to assist isolation of the salt of the desired stereoisomer with the optically active organic acid.

15. A process as claimed in any of claims 4 to 14 wherein the reaction medium inert to enantiomer separation is ethanol, the optically active organic acid is D- or L-tartaric acid and a non-solvent which is used to assist isolation of the salt of the desired stereoisomer with the D- or L-tartaric acid is isopropanol.

16. A process as claimed in any of claims 5 to 15 wherein the cyclisation under Dieckmann ester condensation conditions is carried out in an aliphatic or aromatic hydrocarbon in the presence of an alkali metal alkoxide of a C_{1-4} alkanol, volatile components of the reaction mixture are eliminated by distillation followed by hydrolysis of the mixture and mixing with aqueous inorganic acid, and combination of the resulting mixture with a water-immiscible dialkyl ether and aqueous ammonia, and evaporation of organic extracts.

17. A process as claimed in any of claims 5 to 16 wherein the cyclisation under Dieckmann ester condensation conditions is carried out in toluene in the presence of potassium t-butoxide, volatile compounds are eliminated by distillation followed by hydrolysis of the mixture and mixing with hydrochloric acid, and combination of the mixture with diethyl ether and aqueous ammonia, and evaporation of organic solvents.

18. A process as claimed in claim 16 or claim 17 wherein saponification is carried out in a polar solvent comprising a mixture of C_{1-4} alkanol and water, acid conditions are provided by an inorganic acid, and



alkaline conditions are provided by an alkali metal hydroxide.

19. A process as claimed in claim 16 or claim 17 wherein saponification is carried out in a mixture of ethanol and water, in the presence of sulphuric or hydrochloric acid, or of sodium hydroxide.

20. A process as claimed in any of claims 6 to 19 wherein the Michael addition reaction is carried out in a C₁₋₄ alkanol followed by elimination of any solvent medium.

21. A process as claimed in any of claims 6 to 19 wherein the Michael addition reaction is carried out in ethanol as solvent, followed by elimination of any solvent medium.

22. A process as claimed in any of claims 7 to 21 wherein the reaction of the benzyl cyanide of formula (2) with a bromoisobutyl butyrate of formula (3) is carried out in the presence of a trialkylhalosilane and zinc powder in an ether and haloalkane at elevated temperature, followed by removal of the zinc powder, reduction with a complex alkali metal borohydride and extraction and isolation of the compound of formula (4).

23. A process as claimed in any of claims 7 to 21 wherein the reaction of the benzyl cyanide of formula (2) with a bromoisobutyl butyrate of formula (3) is carried out in dichloromethane diluted with tetrahydrofuran, the alkylhalosilane is chlorotrimethylsilane, the selective reducing agent is sodium cyanoborohydride, the zinc powder is removed after the reaction and prior to the selective reduction, and the compound of formula (4) is extracted and isolated.



24. A process as claimed in claim 22 or claim 23 wherein the extraction and isolation of the compound of formula (4) is carried out by diluting the mixture obtained after selective reduction with a C₁₋₄ alcohol and then with aqueous ammonia solution, separating and evaporating down the organic phase, taking up the residue in an aliphatic or aromatic hydrocarbon, extracting the solution obtained with an aqueous solution of an inorganic acid, making the combined aqueous extracts alkaline with aqueous ammonia solution, extracting the alkaline solution with a halohydrocarbon and evaporating down.

25. A process as claimed in claim 22 or 23 wherein the extraction and isolation of the compound of formula (4) is carried out by diluting the mixture obtained after selective reduction with ethanol, mixing with concentrated aqueous ammonia solution, separating and evaporating down the organic phase, taking up the residue in toluene, extracting the solution obtained with 2N hydrochloric acid, making the combined aqueous extracts alkaline with concentrated aqueous ammonia solution, extracting the alkaline solution with a dichloromethane and evaporating down.

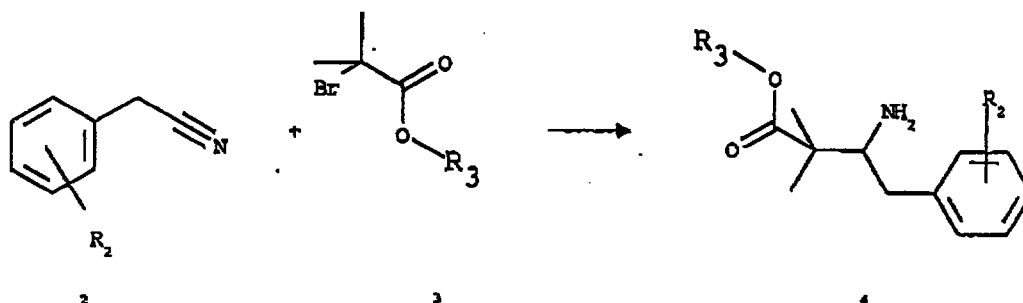
26. A process as claimed in any of claims 1 to 25 wherein the group R₂ represents a methoxy group.

27. Process for preparing norbenzomorphan of general formula 1 wherein R₁ denotes a hydroxy group in the 3'-position, according to claim 4, characterised in that

- a) a benzylcyanide of general formula 2 wherein R₂ denotes a methoxy group in the 3-position is reacted with ethyl bromoisobutylbutyrate (3) in the presence of chlorotrimethylsilane and zinc powder in dichloromethane after dilution



with tetrahydrofuran, the reaction mixture is heated, left to cool after the reaction has ended, the zinc powder is separated off and the reaction mixture is combined with sodium cyanoborohydride and then diluted with ethanol and then mixed with concentrated aqueous ammonia solution, the organic phase is separated off and evaporated down, the residue is taken up in toluene, the solution obtained is extracted with 2N hydrochloric acid, the combined aqueous extracts are made alkaline with concentrated aqueous ammonia solution, this alkaline solution is extracted with dichloromethane and the resulting ethyl 3-amino-4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutanoate (4, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$, $R_3 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{-}$) is isolated



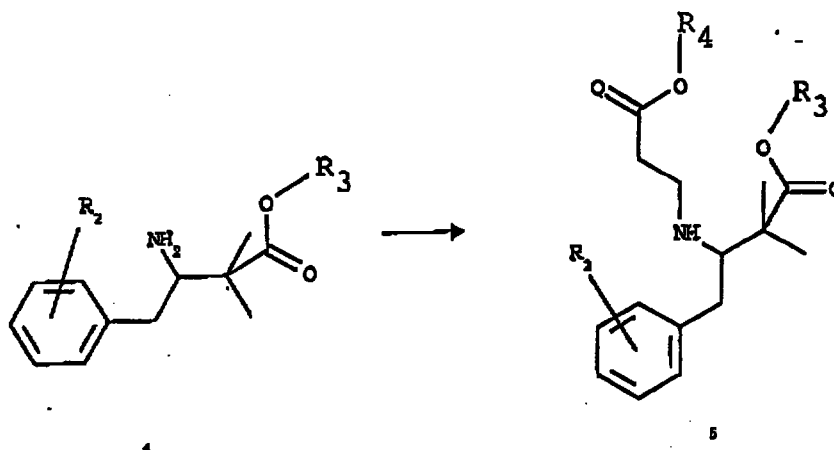
and

- b) the ethyl 3-amino-4-(3-methoxyphenyl)-2,2-dimethylbutanoate (4, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$, $R_3 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{-}$) is subjected with ethyl acrylate to a Michael addition reaction in ethanol as solvent, then when the reaction has ended the reaction medium is eliminated and the ethyl 3-(2-ethoxycarbonyl)ethylamino-4-(3-methoxyphenyl)-



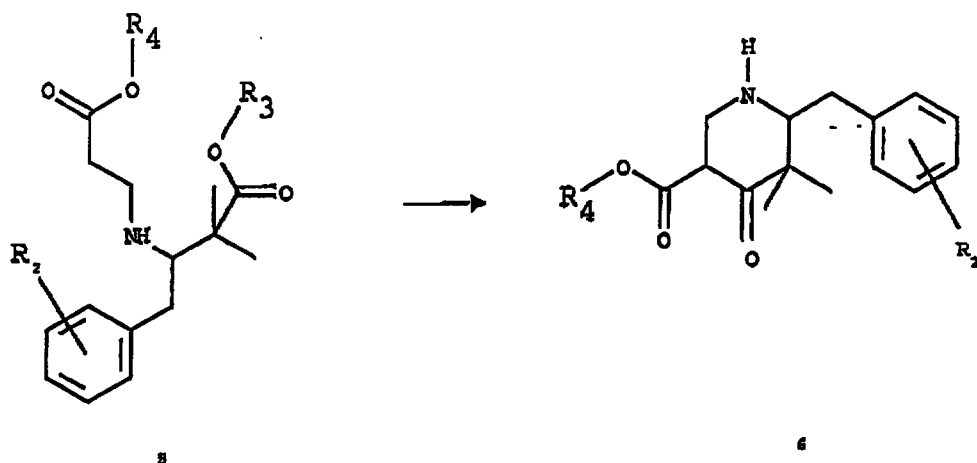
- 38 -

2-dimethylbutanoate (5, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$, $R_3 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, and $R_4 = \text{CH}_3\text{CH}_2$) is isolated



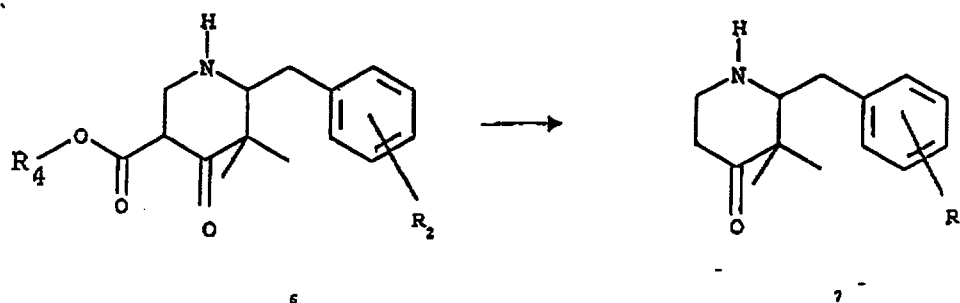
and

- c) the ethyl 3-(2-ethoxycarbonyl-ethyl)amino-4-(3-methoxyphenyl)-2-dimethylbutanoate (5, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$, $R_3 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R_4 = \text{CH}_3\text{CH}_2$) is subjected to the conditions of a Dieckmann ester condensation in toluene in the presence of potassium tert.-butoxide, the volatile components of the reaction mixture resulting from the reaction of cyclisation are removed by distillation, after which the mixture is hydrolysed and mixed with concentrated hydrochloric acid, the resulting mixture is combined with diethylether and with concentrated ammonia solution, the combined organic extracts are evaporated down and the 5-carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidone (6, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$, $R_4 = \text{CH}_3\text{CH}_2$) is isolated



and

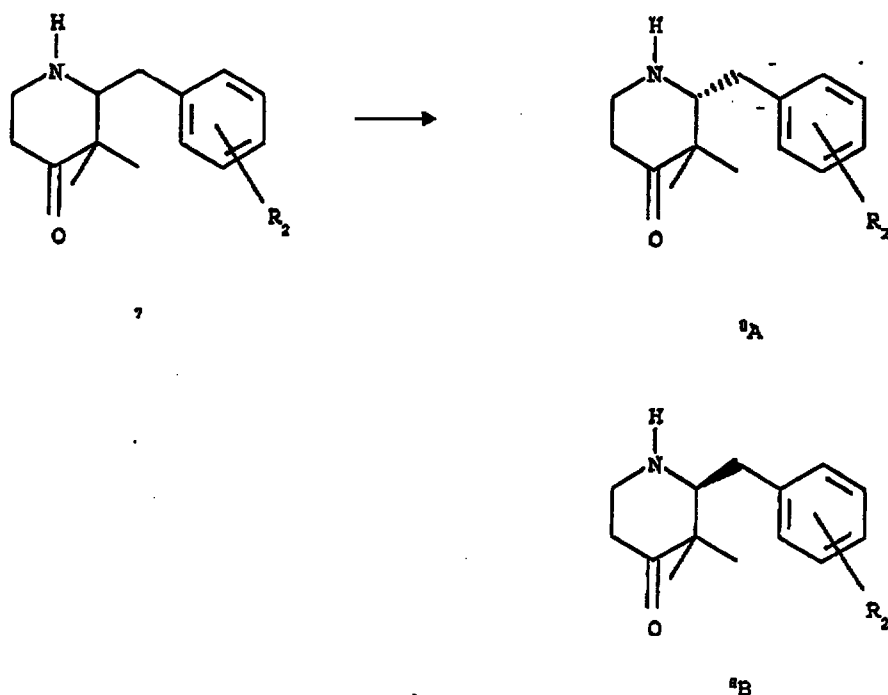
- d) the 5-carboethoxy-3,3-dimethyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-4-piperidone (6, $R_2 = 3\text{-OCH}_3$, $R_4 = \text{CH}_3\text{CH}_2$) is saponified in an ethanol/water mixture in the presence of sodium hydroxide or hydrochloric acid or sulphuric acid and decarboxylated with heating to reflux temperature, to obtain the 2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidone-hydrochloride (7, $R_2 = m\text{-CH}_3\text{O}$), the reaction product is isolated and the corresponding 2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidone-hydrochloride is precipitated with hydrochloric acid





and

- e) the stereoisomer mixture of the 2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidone-hydrochloride of type 7 ($R_2 = 3-OCH_3$) thus obtained is dissolved in ethanol, after the enantiomeric free bases have been liberated, then mixed with D-(-)-tartaric acid, the desired (+)-2-(3-methoxyphenyl)-methyl-3,3-dimethyl-4-piperidonium hydrogen tartrate of type 8A ($R_2 = 3-OCH_3$) is isolated, the mother liquor containing the unwanted isomer is heated and in this way the unwanted (-)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidone (8B, $R_2 = 3-OCH_3$) is thermally converted into the desired (+)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidone (8A), mixed with D-(-)-tartaric acid and the desired (+)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidonium hydrogen tartrate of type 8A ($R_2 = 3-OCH_3$) is crystallised by the addition of isopropanol and the precipitate is isolated and this procedure is repeated

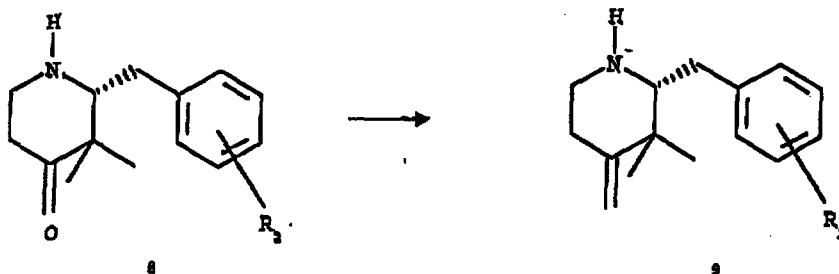


and

- f) the pure (+)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-piperidonium hydrogen tartrate of type 8A ($R_2 = 3\text{-OCH}_3$) thus obtained is liberated from the enantiomerically pure acid addition salt and then subjected to a Wittig reaction in tetrahydrofuran with methyl triphenylphosphonium bromide in the presence of potassium tert.-butoxide at a temperature of 40°C , after the reaction is complete the mixture is combined with water and with dichloromethane, the aqueous phase is extracted exhaustively, the (+)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylene-piperidine (9) is isolated and converted with hydrochloric acid into the (+)-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylene-

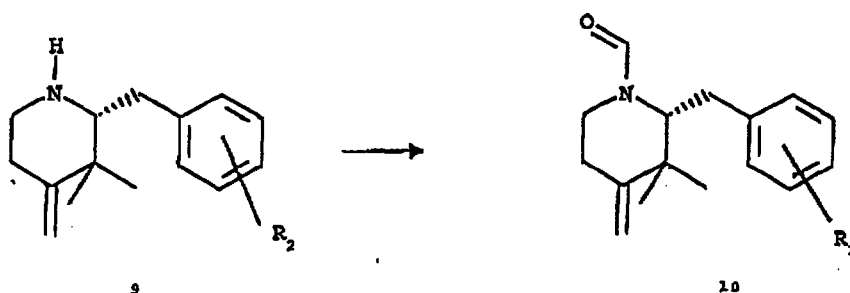


piperidine hydrochloride of type 9 ($R_2 = 3\text{-OCH}_3$)



and

- g) the (3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylene-piperidine (9) ($R_2 = 3\text{-OCH}_3$) obtained from the Wittig reaction is liberated from its hydrochloride by the addition of alkali and the free base is dissolved in toluene and subjected with n-butylformate to a reaction of formylation at the piperidine nitrogen and the (+)-N-formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylene-piperidine of type 10 ($R_2 = 3\text{-OCH}_3$) is isolated

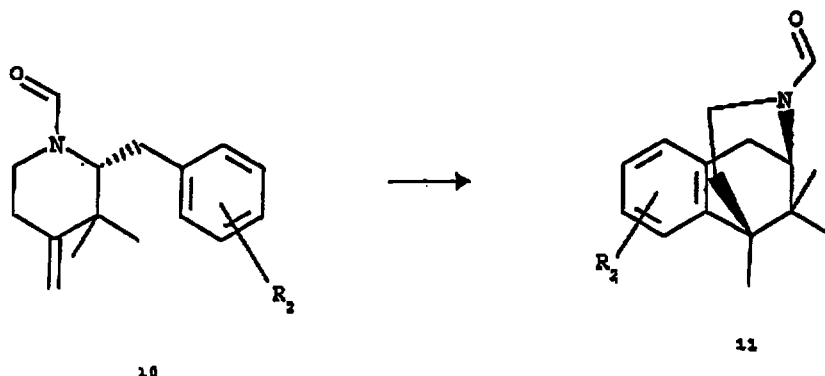


and

- h) the (+)-N-formyl-2-(3-methoxyphenyl)methyl-3,3-dimethyl-4-methylene-piperidine of type 10

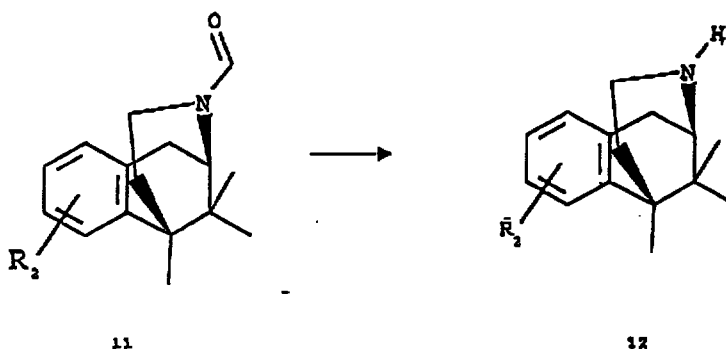


($R_2 = 3\text{-OCH}_3$) is dissolved in dichloromethane and reacted with aluminium(III) chloride and the (-)-2-formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan of type 11 ($R_2 = 3'\text{-CH}_3\text{O}$) resulting from this reaction is isolated



and

- i) the (-)-2-formyl-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan of type 11 ($R_2 = 3'\text{-CH}_3\text{O}$) resulting from the cyclisation is dissolved in n-propanol and reacted with concentrated hydrochloric acid and the (-)-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan of type 12 ($R_2 = 3'\text{-CH}_3\text{O}$) resulting from this reaction is converted with hydrochloric acid into the hydrochloride



- j) after liberation of the free (-)-3'-methoxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan of type 12 ($R_2 = 3'-CH_3O$) from the hydrochloride, the 3'-methoxy function is converted with aqueous hydrobromic acid into a free hydroxy function under reflux conditions and the (-)-3'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan of type 1 is converted with hydrobromic acid into the corresponding (-)-3'-hydroxy-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan-hydrobromide of general formula 13 ($R_2 = 3'-OH$) which corresponds to general formula 1.



wherein the alkyl groups may be identical or different, NH-acyl-(C₁₋₈-alkyl), wherein acyl denotes benzoyl or an alkylcarbonyl group having a straight-chained or branched C₁₋₆-lower alkyl group, whilst the alkyl group may optionally be substituted by one or more halogen atoms which may be the same as one another or different from one another.

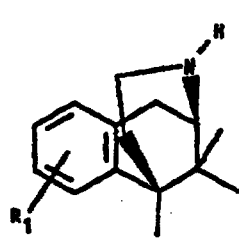
Unless otherwise specifically stated, the general definitions are used as follows:

C₁₋₆-alkyl or C₁₋₈-alkyl generally denotes a branched or unbranched hydrocarbon group having 1 to 6 or 1 to 8 carbon atoms, which may optionally be substituted by one or more halogen atoms, preferably fluorine, which may be the same as or different from one another. The following hydrocarbon groups are mentioned by way of example:

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 and 1-ethyl-2-methylpropyl. Unless otherwise stated, lower alkyl groups having 1 to 3 carbon atoms such as methyl, ethyl, propyl and isopropyl are preferred.

Acyl generally denotes benzoyl or alkylcarbonyl groups - such as straight-chained or branched lower alkyl having 1 to about 6 carbon atoms, which are bound via a carbonyl group, the alkyl group optionally being

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 221/26, 211/78, 211/70, C07C 229/34, C07D 211/74	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/06146 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. Februar 1997 (20.02.97)		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: ✓ PCT/EP96/03401 (22) Internationales Anmeldedatum: ✓ 2. August 1996 (02.08.96) (30) Prioritätsdaten: 195 28 472.0 ✓ 3. August 1995 (03.08.95) ✓ DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). PS SEE PCT/18/306 (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRAUERT, Matthias [DE/DE]; In der Dörrwiese 62, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). MERZ, Herbert [DE/DE]; Rotweinstrasse 53, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). BALTES, Hanfried [DE/DE]; An der Oberschanze 1, D-55597 Wöllstein (DE). </td><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, (SG), SI, TR, UA, US, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> </td></tr></table>			(21) Internationales Aktenzeichen: ✓ PCT/EP96/03401 (22) Internationales Anmeldedatum: ✓ 2. August 1996 (02.08.96) (30) Prioritätsdaten: 195 28 472.0 ✓ 3. August 1995 (03.08.95) ✓ DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). PS SEE PCT/18/306 (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRAUERT, Matthias [DE/DE]; In der Dörrwiese 62, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). MERZ, Herbert [DE/DE]; Rotweinstrasse 53, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). BALTES, Hanfried [DE/DE]; An der Oberschanze 1, D-55597 Wöllstein (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, (SG), SI, TR, UA, US, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: ✓ PCT/EP96/03401 (22) Internationales Anmeldedatum: ✓ 2. August 1996 (02.08.96) (30) Prioritätsdaten: 195 28 472.0 ✓ 3. August 1995 (03.08.95) ✓ DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). PS SEE PCT/18/306 (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GRAUERT, Matthias [DE/DE]; In der Dörrwiese 62, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). MERZ, Herbert [DE/DE]; Rotweinstrasse 53, D-55218 Ingelheim am Rhein (DE). BALTES, Hanfried [DE/DE]; An der Oberschanze 1, D-55597 Wöllstein (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RU, (SG), SI, TR, UA, US, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>			
(54) Title: METHOD OF PREPARING NORBENZOMORPHANE AS AN INTERMEDIATE IN THE PREPARATION OF PHARMACEUTICALLY USEFUL BENZOMORPHANE DERIVATIVES, IN PARTICULAR (-)-(1R,5S,2"R)-3'-HYDROXY-2-(2-METHOXYPROPYL)-5,9,9-TRIMETHYL-6,7-BENZOMORPHANE (54) Bezeichnung: NEUES VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NORBENZOMORPHAN EINER ZWISCHENSTUFE BEI HERSTELLUNG VON PHARMAZEUTISCH WERTVOLLEN BENZOMORPHANDERIVATEN, INSBESONDERE VON (-)-(1R,5S,2"R)-3'-HYDROXY-2-(2-METHOXYPROPYL)-5,9,9-TRIMETHYL-6,7-BENZOMORPHAN (57) Abstract The invention concerns a method of preparing norbenzomorphane in the central intermediate stage in the preparation of pharmaceutically useful benzomorphane derivatives of general formula (1), in particular (-)-(1R,5S,2"R)-3'-hydroxy-2-(2-methoxypropyl)-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphane or [(-)-(2R,6S,2'R)-3-(2-methoxypropyl)-6,11,11-trimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methanobenzo[α]oxacin-9-ol] (BIII 277).  (1) (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Norbenzomorphan - der zentralen Zwischenstufe bei der Herstellung von pharmazeutisch wertvollen Benzomorphanderivaten der allgemeinen Formel (1), insbesondere von (-)-(1R,5S,2"R)-3'-Hydroxy-2-(2-methoxypropyl)-5,9,9-trimethyl-6,7-benzomorphan bzw. [(-)-(2R,6S,2'R)-3-(2-Methoxypropyl)-6,11,11-trimethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methano-benzo[α]oxacin-9-ol] (BIII 277).				