



UTUD
TE 1
CIO

INDUSTRIA Y COMERCIO
Indicacion: 00000163 00000000 Folios: 145
Fecha (USD): 2000-11-24 16:58:32
Trasite: C32 PATENTES 9 1 REGISTRADO 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TRAMITE 02 EVENTO 01 ACTUACION 411

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG** ✓

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Alemania ✓

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

D-55216 Ingelheim am Rhein

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO ✓

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35 ✓

Ciudad

Bogotá. Colombia.

Teléfono 3-47-36-11

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es)

1- Dr. Matthias GRAUERT ✓

2- Dr. Adrian CARTER

3- Dr. Thomas WEISER

4- Dr. Helmut ENSINGER ✓

5- Dr. Wolfram GAIDA

6- Dr. Joachim MIERAU

Identificación

1- In der Doerrwiese 62, 55218 Ingelheim, Alemania

2- Pfarrer-Heberer-Str. 94a, 55411 Bingen, Alemania

Dirección

3- Sommer-Winter-Hohl 8b, 55268 Nieder-Olm, Alemania

4- Magdeburger St. 54, 55218 Ingelheim, Alemania

5- Selztalstr. 77b, 55218 Ingelheim, Alemania

Ciudad

6- An den Weiden 3, 55127 Mainz, Alemania

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

1, 2, 3, 4, 5, 6-HEXAHIDRO-2,6-METANO-8-BENZAZOCINAS
SUSTITUIDAS Y SU EMPLEO COMO MEDICAMENTOS ✓

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País

(32) Fecha

(31) No. Solicitud

DE.

27 de Noviembre de 1999

199 57 156.2

Convención de París

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 10903-801-059-0 RCB/ mrh-ID.812

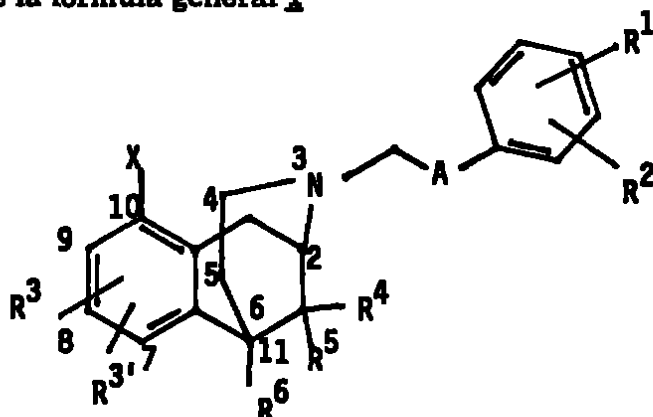
(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

: C07D 201/200

24 NOV. 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a 1, 2, 3, 4, 5, 6 hexahidro-2,6-metano 3 benzazocinas sustituidas de la fórmula general 1



1

en donde los radicales R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y A pueden presentar los significados indicados en la parte descriptiva y en las reivindicaciones, a procedimientos para su preparación, así como el empleo como medicamento

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|---|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☒ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva <i>por 1/1 de \$608 000.-</i> | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina | ☐ |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista | ☐ |
| Copia certificada de la primera solicitud <i>Alemania No. 199 57 156 2</i> | ☒ |
| Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☒ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE

EMILIO FERRERO

CC

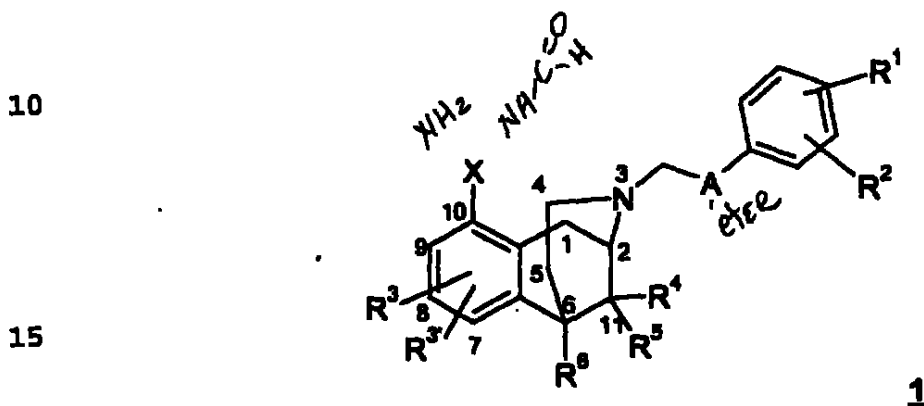
438 019 de Ueaquén

T.P. No. 31 929

- 1 -

**1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocinas sustituidas
y su empleo como medicamentos**

5 Son objeto de la presente invención 1,2,3,4,5,6-hexa-
hidro-2,6-metano-3-benzazocinas sustituidas de la fórmula
general 1



en donde

- 20 R^1 y R^2 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno,
alquilo C_1-C_4 , alquilo C_1-C_4 , OH, F, Cl o Br;
- R^3 y $R^{3'}$, iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno,
F, Cl, Br, metilo, etilo, OH, CF₃, metoxi o fenilo
que puede estar eventualmente sustituido con un
radical elegido del grupo F, Cl, Br, metilo,
25 etilo, OH, CF₃, y metoxi;
- R^4 , R^5 y R^6 , iguales o diferentes, pueden significar hidróge-
no, metilo o etilo,
- X puede significar NH₂, NH-(alquilo C_1-C_6), N(alquilo
 C_1-C_6)₂, pudiendo ser los dos grupos alquilo C_1-C_6
30 iguales o diferentes, NH-COH, NH-CO(alquilo C_1-C_6)
o F;
- A puede significar $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$,
 $-(CH_2)_4-$, $-CH(alquilo C_1-C_6)-O-CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$,
 $-(CH_2)_3-O-$, $-(CH_2)_2-$, $-CH_2-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$,
35 $-(CH_2)_3-O-CH_2-$, $-(CH_2)_4-O-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-$,

- 2 -



5 eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Se prefieren los compuestos de la fórmula general 1, en donde

- 10 R^1 y R^2 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, OH, F, Cl Br;
 R^3 y R^4 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno, F, Cl, Br, metilo, etilo, OH, CF_3 , metoxi o fenil que está sustituido con un radical elegido del grupo F, Cl, Br y, preferiblemente, metilo;
 15 R^5 , R^6 y R^7 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o metilo;
 X puede significar NH_2 , NH -(metilo), N (metilo), NH -(etilo), N (etilo), $NH-COH$, $NH-COMe$ o F;
 20 A puede significar $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH$ (metilo)- $O-CH_2-$, $-CH$ (etilo)- $O-CH_2-$, $-CH$ (iso-propilo)- $O-CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-O-CH_2-$, $-(CH_2)_4-O-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-$,

25



30 eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Son particularmente preferidos compuestos de la fórmula general 1,

35 en donde

R^1 y R^2 , iguales diferentes, pueden significar hidrógeno

o F;

R³ y R^{3'}, iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno, F, Cl, Br, CF₃ o metilo;

R⁴, R⁵ y R⁶, iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o metilo;

X puede significar NH₂, NH-(metilo), N(metilo)₂, NH-COH, NH-COMe o F;

A puede significar -CH(metilo)-O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂- o



eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

De particular importancia de acuerdo con la invención son compuestos de la fórmula general 1, en donde

R¹ y R², iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o F;

R³ y R^{3'}, iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno, F, Cl, Br, CF₃ o metilo;

R⁴, R⁵ y R⁶, iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o metilo;

X puede significar NH₂, NH-(metilo) o NH-COH;

A puede significar -CH(metilo)-O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂- o



eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

De acuerdo con la invención, de importancia del mismo rango son compuestos de la fórmula general 1, en donde

R^1 y R^2 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o F;

R^3 y $R^{3'}$ pueden significar hidrógeno;

5 R^4 , R^5 y R^6 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o metilo;

X puede significar F;

A puede significar $-\text{CH}(\text{metilo})-\text{O}-\text{CH}_2-$, eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, 10 sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

En los compuestos de la fórmula general 1 precedentemente mencionados, R^1 se encuentra, cuando es distinto de hidrógeno, preferiblemente en posición orto o para, de manera particularmente preferida en posición orto con relación al 15 puente A. En los compuestos de la fórmula general 1 precedentemente mencionados, R^2 se encuentra, cuando es distinto de hidrógeno, preferiblemente en posición orto con relación al puente A.

En los compuestos de la fórmula general 1 precedentemente mencionados, R^3 se encuentra, cuando es distinto de 20 hidrógeno, preferiblemente en posición 7, es decir en posición para con relación al grupo X. En los compuestos de la fórmula general 1 precedentemente mencionados, $R^{3'}$, cuando es distinto de hidrógeno, se encuentra preferiblemente en 25 posición 9, es decir en posición orto con relación al grupo X.

De acuerdo con la invención son particularmente preferidos compuestos de la fórmula 1, en los que $R^{3'}$ significa hidrógeno.

30 Son de particular interés compuestos de la fórmula general 1 elegidos del grupo consistente en:

- dihidrocloruro de $(2R,6S,2S')$ -10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- 35 - dihidrocloruro de $(2R,6S,2S')$ -10-amino-3-[2-(benciloxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metan -

- 5 -

- 3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R, 6S, 11R, 2"S) -10-amino-3- [2 (2, 6-difluorofenil-metoxi) -propil] -1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidro-6, 11-dimetil-2, 6-metano-3-benzazocina;
- 5 - dihidrocloruro de (2R, 6S, 11S, 2"S) -10-amino-3- [2 (2, 6-difluorofenil-metoxi) -propil] -1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidro-6, 11-dimetil-2, 6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R, 6S) -10-amino-3- [2 (2, 6-difluorofenil-metoxi) -etil] -1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidro-6, 11, 11-trimetil-
- 10 -2, 6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R, 6S, 2"S, 5"S) -10-amino-3- [5"-fenil-tetrahidrofuran-2"-il) metil] -1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidro-6, 11, 11-trimetil-2, 6-metano-3-benzazocina;
- hidroccloruro de (2R, 6S, 2"S) -10-acetamino-3- [2 (benciloxi) -
- 15 propil] -1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidro-6, 11, 11-trimetil-2, 6-metano-3-benzazocina;
- hidroccloruro de (2R, 6S, 2"S) -10-acetamino-3- [2 (2, 6-difluorofenil-metoxi) -propil] -1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidro-6, 11, 11-trimetil-2, 6-metano-3-benzazocina;
- 20 - hidroccloruro de (2R, 6S, 2"S) -10-formilamino-3- [2 (2, 6-difluorofenil-metoxi) -propil] -1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidro-6, 11, 11-trimetil-2, 6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R, 6S, 2"S) -10-metilamino-3- [2 (2, 6-difluorofenil-metoxi) -propil] -1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidro-6, 11, 11-
- 25 trimetil-2, 6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R, 6S, 2"S) -10-dimetilamino-3- [2 (2, 6-difluorofenil-metoxi) -propil] -1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidro-6, 11, 11-trimetil-2, 6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R, 6S, 2"S) -10-etilamino-3- [2 (2, 6-difluorofenil-metoxi) -propil] -1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidro-6, 11, 11-tri-
- 30 metil-2, 6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R, 6S, 2"S) -10-amino-7-metil-3- [2- (benciloxi) propil] -1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidro-6, 11, 11-trimetil-2, 6-metano-3-benzazocina;
- 35 - dihidrocloruro de (2R, 6S, 2"S) -10-amino-7-metil-3- [2- (2, 6-difluorofenil-metoxi) propil] -1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahidro-6, 11,

- 11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-7-cloro-3-[2(bencil-oxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- 5 - dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-7-cloro-3-[2-(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidr -6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-7-bromo-3-[2(bencil-oxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-me-
- 10 tano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-7-bromo-3-[2(2,6-di-fluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-7-fluoro-3-[2-(ben-
- 15 ciloxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R,6S,2"S;5"S)-10-amino-7-metil-3-[5"-fenil-tetrahidrofuran-2"-il)metil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- 20 - dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-7-trifluorometil-3-[2(benciloxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6-metil-2,6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-7-(4-metilfenil)-3-
- 25 - [2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6-metil-2,6-metano-3-benzazocina.

Alquilo C₁-C₆ representa un radical hidrocarbonado con 1 a 6 átomos de carbono, no ramificado o ramificado, que puede contener eventualmente también sistemas de anillo. Los sustituyentes alquilo pueden ser iguales o diferentes y

30 pueden estar sustituidos eventualmente con uno o varios átomos de halógeno, preferiblemente flúor. Como ejemplos se pueden mencionar metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. Eventual-

35 mente, para los grupos alquilo precedentemente mencionados se pueden utilizar también abreviaturas habituales tales como,

por ejemplo, Me para metilo, Et para etilo, Prop para propilo, etc.

Alquiloxi C₁-C₆ representa un radical hidrocarbonado con 1 a 6 átomos de carbono, no ramificado o ramificado, que está
5 enlazado a través de un átomo de oxígeno. Los sustituyentes alquiloxi pueden ser iguales o diferentes. Como ejemplos se pueden mencionar metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, ciclopropilmetiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi,
10 ciclohexiloxi. Eventualmente, para los grupos alquiloxi precedentemente mencionados se pueden utilizar también las denominaciones alcoxi. De manera correspondiente, como denominación pueden encontrar utilización, en lugar de metiloxi, también metoxi, en lugar de etiloxi también etoxi, en lugar de
15 propiloxi también propoxi, etc. Eventualmente, para los grupos alquiloxi precedentemente mencionados se utilizan también abreviaturas habituales tales como, por ejemplo, MeO para metiloxi, EtO para etiloxi, PropO para propiloxi, etc.

Los grupos de 2 enlaces que representan el grupo A
20 pueden estar enlazados con los radicales contiguos a ellos, de acuerdo con la invención, en las dos posibles orientaciones.

Eventualmente, los compuestos de la fórmula general (1) se pueden transformar en sus sales, en particular para la
25 aplicación farmacéutica en sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas con un ácido inorgánico u orgánico. Como ácidos entran en consideración para ello, por ejemplo, ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido láctico,
30 co, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico o ácido cítrico. Además, se pueden emplear mezclas de los ácidos antes mencionados.

Los compuestos de acuerdo con la invención son bloqueadores del canal del sodio dependiente de la tensión. Se trata
35 en este caso de compuestos que desplazan batracotoxina (BTX) con elevada afinidad ($K_i < 1000$ nM) de forma competitiva o no

- 8 -

competitiva del lugar de unión en el canal del sodio. Sustancias de este tipo muestran una "dependencia del us " en el bloqueo de los canales del sodio, es decir para la unión de las sustancias al canal del sodio los canales del sodio
5 deben ser primeramente activados. El bloqueo máximo de los canales del sodio se alcanza sólo después de una estimulación repetida de los canales del sodio. Por consiguiente, las sustancias se unen preferiblemente a canales del sodio que son activados de forma acrecentada.

10 Con ello, las sustancias están en condiciones de actuar preferiblemente en las regiones del cuerpo que están sobreestimuladas patológicamente. Entre ellas se encuentran enfermedades tales como arritmias, espasmos, isquemias cardíaca y cerebral, dolores, así como enfermedades neurodegenerativas
15 de distinta génesis. A título de ejemplo se pueden mencionar: epilepsia, hipoglicemia, hipoxia, anoxia, trauma cerebral, edema cerebral, apoplejía del cerebro, asfixia perinatal, degeneraciones del cerebelo, esclerosis lateral amiotropa, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad
20 de Parkinson, ciclofrenia, hipotonía, infarto de corazón, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, dolor crónico, dolor neuropático, así como anestesia local.

Otro aspecto de la invención se dirige, por consiguiente, a la utilización de compuestos de la fórmula general 1
25 como medicamentos, en particular como medicamentos en los que el bloqueo del canal del sodio dependiente de la tensión puede desplegar una utilidad terapéutica.

Se prefiere la utilización de los compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la invención para la
30 preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de arritmias, espasmos, isquemias cardíaca y cerebral, dolores, así como enfermedades neurodegenerativas.

Se prefiere particularmente la utilización de los compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la invención,
35 precedentemente mencionada, para la preparación de un medicamento para la prevención el tratamiento de epilepsia,

hipoglicemia, hipoxia, anoxia, trauma cerebral, edema cerebral, apoplejía del cerebro, asfixia perinatal, degeneraciones del cerebelo, esclerosis lateral amiotropa, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de
5 Parkinson, ciclofrenia, hipotonía, infarto de corazón, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, dolor crónico, dolor neuropático, así como anestesia local.

Como sistema de ensayo para la detección del efecto que bloquea el canal del sodio sirve la unión de BTX al canal del
10 sodio [S.W. Postma y W.A. Catterall, Mol. Pharmacol 25, 219-227 (1984)], así como experimentos de parche-grapa en los que se puede demostrar que los compuestos de acuerdo con la invención bloquean de una manera "dependiente del uso" el canal del sodio eléctricamente estimulado [W.A. Catterall,
15 Trends Pharmacol. Sci., 8, 57-65 (1987)]. Mediante la elección del sistema celular (por ejemplo células neuronales, del corazón, DRG) se puede investigar el efecto de las sustancias sobre distintos subtipos del canal del sodio.

La propiedad de los compuestos de acuerdo con la
20 invención de bloquear el canal del sodio puede detectarse mediante el bloqueo de la liberación de glutamato inducida por veratridina [S. Villauneva, P. Frenz, Y. Dragnic, F. Orrego, Brain Res. 461, 377-380 (1988)]. Veratridina es una toxina que abre de forma permanente el canal del sodio. Con
25 ello, se produce un aflujo incrementado de iones sodio en la célula. A través de la cascada antes descrita, este aflujo de sodio conduce en el tejido neuronal a una liberación incrementada de glutamato. Mediante los compuestos de acuerdo con la invención se puede antagonizar esta liberación de glutama-
30 to.

Propiedades anticonvulsivas de las sustancias de acuerdo con la invención se confirmaron mediante un efecto protector contra convulsiones que fueron desencadenadas por un electrochoque máximo en ratones [M.A. Rogawski y R.J. Porter,
35 Pharmacol. Rev. 42, 223-286 (1990)].

Propiedades neuroprotectoras se confirmaron mediante el

efecto protector en un modelo MCAO en ratas [U. Pschorn y A. J. Carter, J. Stroke Cerebrovascular Diseases, 6, 93-99 (1996)], un modelo de lesión inducida por malonato [M. F. Beal, Annals of Neurology, 38, 357-366 (1995) y J. B. Schulz, R.T. Matthews, D.R. Henshaw y M. F. Beal, Neuroscience, 71, 1043-1048 (1996)], así como como un modelo de degeneración inducida por MPTP [J.P. Steiner, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 94, 2019-2024 (1997)].

El efecto analgésico se confirmó en un modelo de dolor inducido por formalina [D. Dubuisson y S.G. Dennis, Pain, 4, 161-174 (1977)], así como un modelo de ligamiento [G. J. Bennett e Y.-K. Xie, Pain 33, 87-107 (1988)].

Además, se describió que bloqueadores del canal del sodio se pueden emplear para la terapia de la psicofrenia (enfermedad depresiva maniática) [J. R. Calabrese, C. Bowden, M.J. Woyshville; en: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress (Compiladores: D. E. Bloom y D. J. Kupfer) 1099-1111. Nueva York: Raven Press Ltd.].

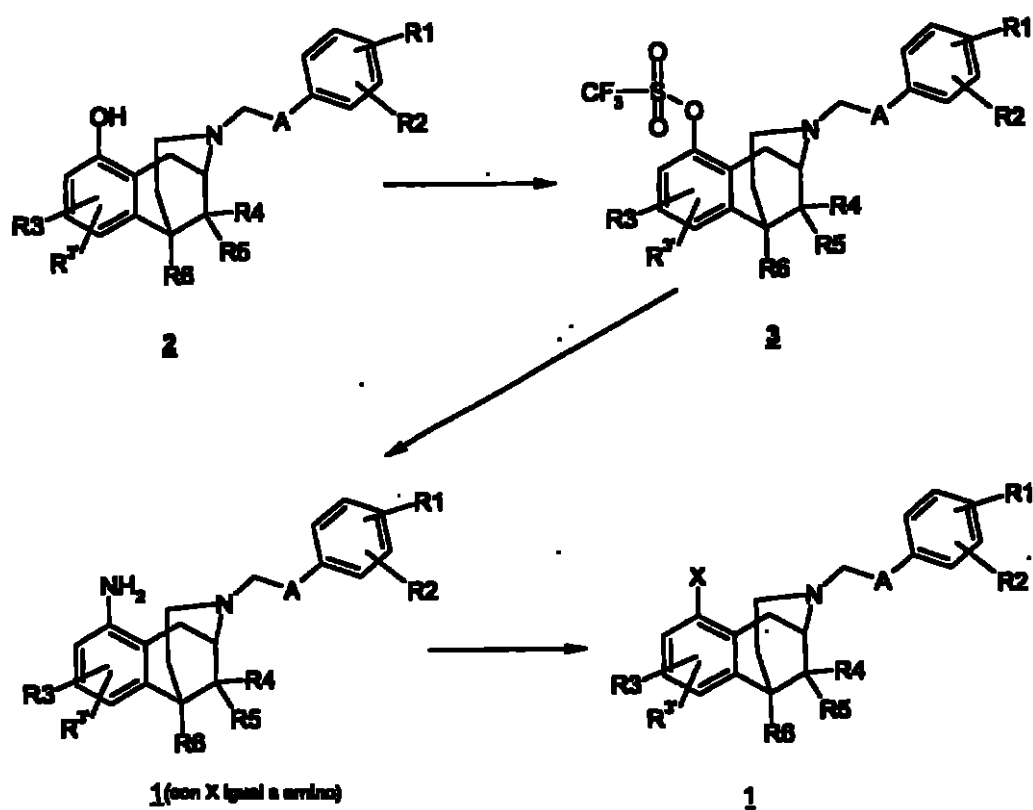
Los compuestos 1 de acuerdo con la invención se pueden preparar en analogía a métodos de síntesis en sí conocidos. Una posible vía de síntesis se representa en el Esquema 1.

25

30

35

- 11 -

**Esquema 1:**

La etapa clave es la transformación del fenol **2** en el compuesto de la fórmula **1**, en la que X significa NH₂, que se consigue a través de una reacción de Buchwald [J. P. Wolfe, J. Ahman, J. P. Sadighi, R.A. Singer, S. L. Buchwald, *THL* 1997, 6367-6370]. Los triflatos **3** requeridos para esta reacción se pueden preparar partiendo de los compuestos **2** con anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico en presencia de una base auxiliar. Como bases auxiliares entran en consideración, de acuerdo con la invención, aminas orgánicas tales como, por ejemplo, dimetilaminopiridina, piridina o también aminas terciarias tales como, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina o DBU (diazabicycloundeceno). De las aminas precedentemente mencionadas, se prefiere la utilización de las aminas terciarias, de manera particularmente preferida, como base auxiliar se emplea trietilamina. La reacción se lleva a cabo en disolventes orgánicos.

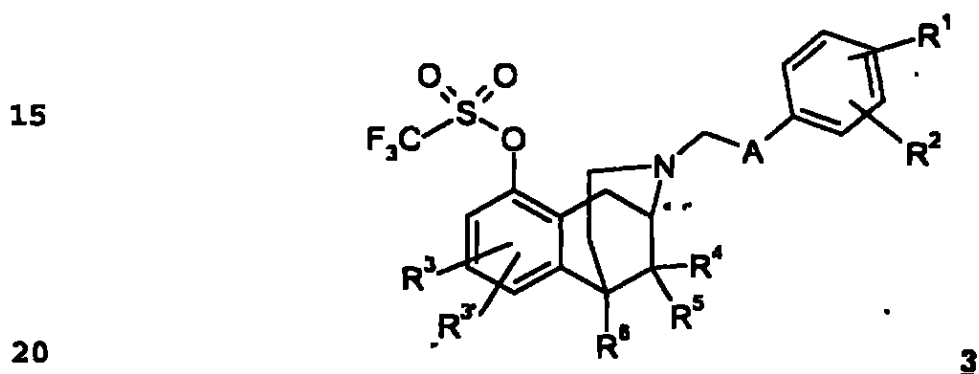
apróticos, preferiblemente en disolventes elegidos del grupo consistente en dimetilformamida, dimetilacetamida, cloruro de metileno, tolueno o, también, tetrahidrofurano. Como particularmente preferido se cita en este punto el cloruro de metileno. Preferiblemente, las reacciones para dar los triflatos **3** se llevan a cabo a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente, de manera particularmente preferida a -50°C - 0°C , de forma sumamente preferida entre -30°C y -5°C . Al cabo de 0,5 a 4 h se continúa agitando a la temperatura ambiente (aproximadamente 1-12 h) hasta la reacción completa. Después de la elaboración, los productos brutos **3**, así obtenidos, se hacen reaccionar, sin una purificación más amplia, en un disolvente orgánico aromático, elegido preferiblemente del grupo tolueno, benceno o xileno, de manera particularmente preferida tolueno, bajo catálisis con paladio, preferiblemente en presencia de un ligando de fosfina, con una fuente de nitrógeno, preferiblemente con cetiminas, de manera particularmente preferida con benzofenonimina. Como catalizadores de paladio entran en consideración, de acuerdo con la invención, tris(dibencilidenacetona)-dipaladio, acetato de paladio(II) o, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)-paladio. Como ligandos de fosfina pueden encontrar utilización, por ejemplo, ligandos elegidos del grupo DPPF, BINAP, p-tolBINAP, PPh_2 -CHMe-P(tBu)₂, ferroceno sustituido con fosfina o, también, trifenilfosfina. Preferiblemente, como sistema de catalizador se emplea tris(dibencilidenacetona)-dipaladio/BINAP. La reacción se realiza preferiblemente bajo la exclusión de humedad y oxígeno, preferiblemente a temperatura elevada. De manera preferida, la reacción se efectúa a reflujo del disolvente empleado.

El aducto de imina obtenido de forma intermedia se puede transformar en los compuestos **1** de acuerdo con la invención (con $\text{X} = \text{NH}_2$) mediante hidrólisis en condiciones ácidas, preferiblemente con ácidos minerales diluidos, de manera particularmente preferida con ácido clorhídrico diluido. La purificación de los productos se efectúa por cromatografía en

gel de sílice o por cristalización, preferiblemente por cristalización de las sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, por ejemplo de los hidrocloruros.

Como se puede observar por las realizaciones precedentemente mencionadas, a los triflatos de la fórmula general 3 se les otorga una importancia central en la síntesis de los compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la invención.

De manera correspondiente, otro aspecto de la presente invención se dirige a los compuestos intermedios de la fórmula general 3



en donde los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^3' , R^4 , R^5 , R^6 y A pueden presentar los significados precedentemente indicados.

Para la síntesis de los compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la invención con $X \neq NH_2$, se puede proceder como se describe a continuación.

Compuestos de la fórmula 1, en los que X significa NH alquilo C_1-C_4 o N(alquilo C_1-C_4), se pueden obtener según procedimientos en sí conocidos por alquilación de 1, en los que X significa NH_2 , por aminación reductora o por acilación, eventualmente en presencia de bases orgánicas, con subsiguiente reducción.

Para la alquilación se puede proceder como sigue. Un compuesto de la fórmula general 1 con $X = NH_2$, se disuelve en un disolvente orgánico polar tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, cloruro de metileno, tetrahidrofurano,

preferiblemente dimetilformamida o cloruro de metileno. La solución, así obtenida, se mezcla con una base de un correspondiente agente alquilante. Como bases entran en consideración hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, 5 preferiblemente hidruro de sodio. Como agentes alquilantes pueden encontrar utilización halogenuros de alquilo tales como cloruro de alquilo, bromuro de alquilo, en particular yoduro de alquilo, así como tosilatos, mesilatos, triflatos y dialquilsulfatos de alquilo. Después de una elaboración 10 habitual, los compuestos de la fórmula general 1 alquilados se pueden purificar por cromatografía en gel de sílice o por cristalización, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, preferiblemente en forma de hidrocloruros.

15 Para la preparación de los compuestos de la fórmula general 1 a través de aminación reductora, se mezclan las aminas 1 con $X = NH_2$, en condiciones de reacción por lo demás habituales y bajo enfriamiento, preferiblemente a $-50^\circ C$ hasta la temperatura ambiente, de manera particularmente preferida 20 entre $-30^\circ C$ y $0^\circ C$, en presencia de ácidos tales como ácido clorhídrico diluido, ácido acético diluido o también ácido sulfúrico diluido, con aldehídos o cetonas, y a continuación se reducen las bases de Schiff o las sales de iminio así formadas de manera intermedia. La reducción se efectúa con 25 utilización de hidruros de metales tales como, por ejemplo, borohidruro de sodio, $LiAlH_4$, alcoxihidruros de Li, $NaBH_4$, $NaBH(CN)_2$, $NaBH(OAc)_2$, pasando preferiblemente a utilizarse borohidruro de sodio. Después de una elaboración habitual, los compuestos de la fórmula general 1 alquilados se pueden 30 purificar mediante cromatografía en gel de sílice o mediante cristalización, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, preferiblemente como hidrocloruros.

Compuestos de la fórmula 1 con $X = NHCO(\text{alquilo } C_1-C_6)$ 35 se pueden obtener según procedimientos en sí conocidos, por acilación de 1 con $X = NH_2$, preferiblemente con cloruros de

- 15 -

ácido o anhídridos. Para ello, el compuesto amino de la fórmula 1 con $X = NH_2$ se suspende en un disolvente orgánico, se mezcla con una base orgánica y se añade el cloruro de ácido o anhídrido deseado. La mezcla se mantiene durante 40 a 60 minutos, preferiblemente durante 25 a 45 minutos a la temperatura ambiente. Disolventes orgánicos adecuados son dimetilformamida, dimetilacetamida, cloruro de metileno, tolueno o, también, tetrahidrofurano, prefiriéndose cloruro de metileno. Bases orgánicas adecuadas son dimetilaminopiridina, piridina, aminas terciarias, por ejemplo trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, DBU (diazabicycloundeceno). Después de la elaboración, los productos se purifican mediante cromatografía en gel de sílice o por cristalización, preferiblemente por cristalización de las sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, por ejemplo de los hidroclocloruros.

Partiendo de los compuestos de la fórmula 1 con $X = NHCO$ (alquilo C_1-C_6), obtenibles de acuerdo con el modo de proceder precedente, se pueden obtener asimismo compuestos de la fórmula 1, por ejemplo con $X = NH$ (alquilo C_1-C_6), por reducción con hidruros de metales tales como, por ejemplo, $LiAlH_4$, alcoxihiidruros de Li, $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, $NaBH(OAc)_3$, preferiblemente borohidruro de sodio. Estas reacciones se llevan a cabo preferiblemente en disolventes orgánicos etéreos, preferiblemente en tetrahidrofurano o dioxan, en presencia de ácidos de Lewis, preferiblemente trifluoruro-eterato de boro, a temperatura elevada, preferiblemente por encima de $50^\circ C$, de manera particularmente preferida a reflujo del disolvente empleado. Después de la elaboración, los productos se purifican mediante cromatografía en gel de sílice o por cristalización, preferiblemente por cristalización de las sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, por ejemplo de los hidroclocloruros.

Los compuestos formilados de la fórmula 1 ($X = NHCOH$) se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de los compuestos de la fórmula 1 con $X = NH_2$ con ácido fórmico a temperatura

elevada, preferiblemente a reflujo. Después de la elaboración, los productos se purifican mediante cromatografía en gel de sílice o por cristalización, preferiblemente por cristalización de las sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, por ejemplo de los hidroccloruros.

Los compuestos 1 sustituidos con flúor (con X = F) se pueden obtener según procedimientos conocidos, por diazotación de 1 con X = NH₂ y subsiguiente ebullición con BF₃⁻. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo con NOBF₄ como reactivo de diazotación y fluoración en disolventes etéreos, preferiblemente en tetrahidrofurano o dioxano, a temperatura elevada, preferiblemente por encima de 50°C, de manera particularmente preferida bajo reflujo del disolvente empleado. Después de la elaboración, los productos se purifican mediante cromatografía en gel de sílice o por cristalización, preferiblemente mediante cristalización de las sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, por ejemplo de los hidroccloruros.

Los 1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocin-10-oles (2), caracterizados en el Esquema 1 como compuestos de partida, se pueden obtener según procedimientos de síntesis conocidos por el estado de la técnica. A este respecto, se remite en este punto a la solicitud de patente europea EP 521422, así como a las solicitudes de patente internacionales WO 97/06146 y WO 99/14199. La preparación de los compuestos de la fórmula general 2, en los que R³ representa hidrógeno, se consigue partiendo de los compuestos de la fórmula general 4 en analogía a las vías de síntesis descritas en el documento WO 99/14199. Para la preparación de compuestos de la fórmula general 1, en los que R³ es distinto de hidrógeno, es necesaria previamente una modificación de los compuestos de la fórmula general 4. Ésta se efectúa bajo la aplicación análoga de prescripciones de síntesis en principio conocidas del modo descrito en los siguientes Esquemas.

La introducción de una sustitución p-metilo (R³ igual a metilo) se puede efectuar, por ejemplo, de acuerdo con la vía

orgánico, preferiblemente en un disolvente elegido del grupo diclorometano, dimetilformamida y dimetilacetamida, de manera particularmente preferida en dimetilacetamida. Para ello, los compuestos 5 se disuelven en un disolvente y se mezclan, en presencia de una base y a una temperatura de 0-50°C, de manera particularmente preferida a la temperatura ambiente (aproximadamente 23°C), con cloruro de bencilo. Como bases entran en consideración bases orgánicas o inorgánicas. Como base inorgánica entran en consideración los carbonatos de metales alcalinos o los carbonatos de metales alcalinotérreos del litio, sodio, potasio, calcio tales como carbonato de sodio, carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de calcio y, preferiblemente, carbonato de potasio. Como base orgánica entran preferiblemente en consideración aminas orgánicas, de manera particularmente preferida diisopropiletilamina, trietilamina, aminas cíclicas tales como DBU o piridina. Después de finalizada la adición del cloruro de bencilo, se agita todavía durante otras 1 a 6, preferiblemente 2 a 4 horas a temperatura elevada, preferiblemente a aproximadamente 50-120°C, de manera particularmente preferida a aproximadamente 100°C, pero como máximo a la temperatura de ebullición del respectivo disolvente. La elaboración se efectúa por vía habitual. La purificación de los productos se efectúa, en función de la tendencia a la cristalización de los compuestos 6, por cristalización o mediante cromatografía.

La preparación de los compuestos 7 se consigue a partir de los compuestos 6 por reacción con reactivos de formulación adecuados. Para ello, los compuestos 6 se disuelven en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente en un disolvente orgánico anhidro, preferiblemente en un disolvente etéreo elegido del grupo de dietiléter, tetrahydrofurano y dioxano, preferiblemente en dietiléter, y se mezclan a baja temperatura, preferiblemente a menos de -20°C, de manera particularmente preferida a una temperatura entre -50°C y -78°C con butil-litio, preferiblemente disuelto en n-hexano. Después de

aproximadamente 0,5 a 2 horas de agitación en el intervalo de temperaturas precedentemente mencionado, se añade el reactivo de formulación, preferiblemente dimetilformamida, y se agita durante otras 0,5 a 2 horas, eventualmente bajo temperatura
5 ligeramente elevada, preferiblemente a -30°C hasta 0°C , particularmente a aproximadamente -10°C . La elaboración se efectúa por vía habitual. La purificación de los productos se efectúa, en función de la tendencia a la cristalización de los compuestos 7, por cristalización o mediante cromatografía.
10

La reducción de los compuestos 7 conduce a los compuestos de metilo 8. Para ello, los compuestos 7 se disuelven en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente en un disolvente orgánico anhidro, preferiblemente en un disolvente
15 etéreo elegido del grupo dietiléter, tetrahidrofurano y dioxano, preferiblemente en tetrahidrofurano, y se mezclan con un agente reductor adecuado, preferiblemente un hidruro de sal metálica, de manera particularmente preferida con NaBH_4 o NaCNBH_3 , preferiblemente NaCNBH_3 . Además, se requiere la
20 adición de trifluoruro de boro, o bien de éterato de BF_3 . Después de la adición del agente reductor, se agita todavía durante 1 a 6 horas, preferiblemente de 2 a 4 horas a temperatura constante, preferiblemente a la temperatura ambiente. Después de la adición de un disolvente prótico, de
25 manera particularmente preferida de un alcohol inferior elegido del grupo metanol, etanol o isopropanol, de manera particularmente preferida metanol, y de la hidrólisis con un ácido acuoso, preferiblemente con ácido clorhídrico acuoso, se agita durante otras 0,5 a 4 horas, eventualmente a
30 temperatura elevada, preferiblemente a una temperatura por encima de 50°C , de manera particularmente preferida bajo reflujo del disolvente. La elaboración se efectúa por vía habitual. La purificación de los productos se efectúa, en función de la tendencia a la cristalización de los compuestos
35 8, por cristalización o mediante cromatografía.

La separación del grupo metoxi en 8 conduce a los com-

puestos hidroxí 9, y se consigue bajo la acción de ácidos fuertes tales como HI y HBr, de manera particularmente preferida HBr concentrado a temperatura elevada, preferiblemente a más de 50°C, de manera particularmente preferida bajo reflujo. La utilización de un disolvente no es necesaria en el caso de emplear, por ejemplo, HBr. La reacción se ha completado al cabo de aproximadamente 1 a 6, preferiblemente 2 a 4 horas. La elaboración se efectúa por vía habitual. La purificación de los productos se efectúa, en función de la tendencia a la cristalización de los compuestos 9, por cristalización o mediante cromatografía. La separación del grupo metoxi en 8 para dar los compuestos hidroxí 9 se puede efectuar alternativamente mediante BBr, en analogía al modo de proceder que se describe para la reacción de los compuestos 17 para dar los compuestos hidroxí 18.

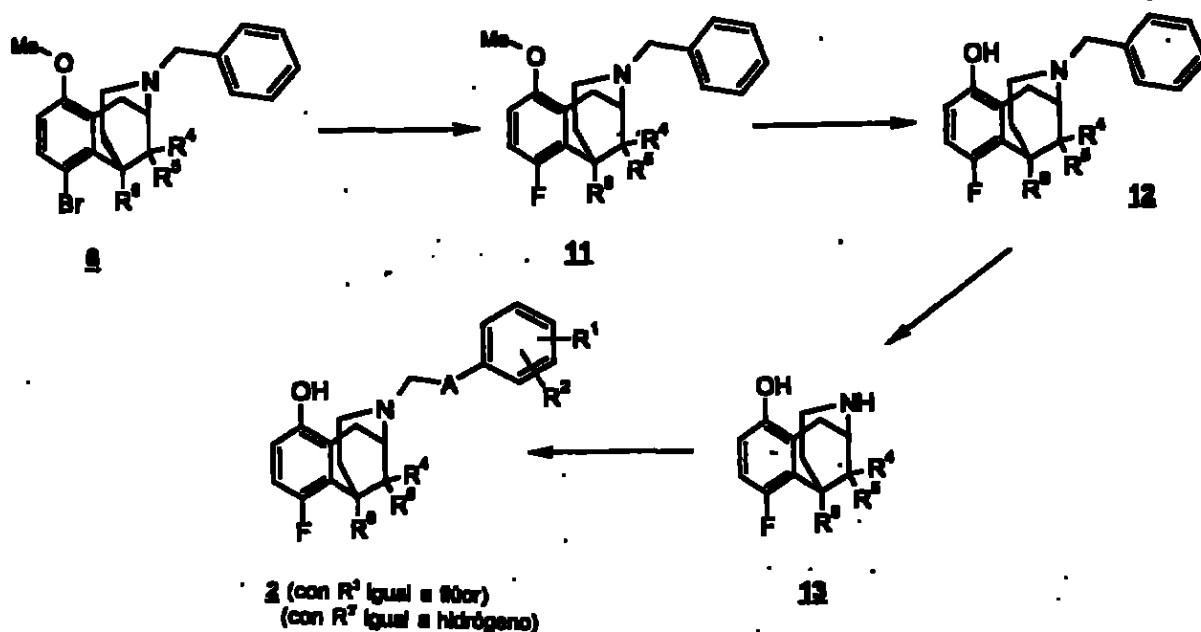
Mediante separación hidrogenolítica del grupo bencilo se pueden obtener, a partir de los compuestos 9, los compuestos 10. Esta reducción se efectúa preferiblemente por hidrogenación catalítica, preferiblemente en catalizadores de paladio o en níquel Raney, de manera particularmente preferida en catalizadores de paladio en disolventes alcohólicos, preferiblemente en metanol, a la temperatura ambiente. La elaboración se efectúa por vía habitual. La purificación de los productos se efectúa, en función de la tendencia a la cristalización, por cristalización o mediante métodos cromatográficos.

La preparación de los compuestos de la fórmula general 2 se consigue partiendo de los compuestos de la fórmula general 10 en analogía a las vías de síntesis descritas en el documento WO99/14199.

La introducción de una sustitución de p-flúor se efectúa según la vía indicada en el Esquema 3. Para ello, un compuesto de la fórmula 6 se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente en un disolvente orgánico anhidro, preferiblemente en un disolvente etéreo elegido del grupo dietiléter, tetrahidrofurano y dioxano, preferiblemente en

- 21 -

dietiléter, y se mezcla a baja temperatura, preferiblemente a menos de -20°C , de manera particularmente preferida a una temperatura entre -50°C y -78°C con butil-litio, preferiblemente disuelto en n-hexano. Después de aproximadamente 0,5 a 2 horas de agitación en el intervalo de temperaturas precedentemente mencionado, se añade lentamente un agente de fluoración adecuado, preferiblemente N-fluorobencenosulfonimida, disuelto en uno de los disolventes precedentemente mencionados, y se agita durante otras 0,5 a 2 horas a temperatura constante. La elaboración se efectúa por vía habitual. La purificación de los productos se efectúa, en función de la tendencia a la cristalización, por cristalización o mediante métodos cromatográficos.



15.

Esquema 3:

La transformación de los compuestos 11 en los compuestos hidroxí 12 se efectúa tal como se describe para la reacción de los compuestos 8 para dar los compuestos 9. La transformación de los compuestos 12 en los compuestos 13 desbencilados se efectúa tal como se describe para la reacción de los compuestos 9 para dar los compuestos 10.

La preparación de los compuestos de la fórmula general 2 se consigue partiendo de los compuestos de la fórmula general 13 en analogía a las vías de síntesis descritas en el documento WO99/14199.

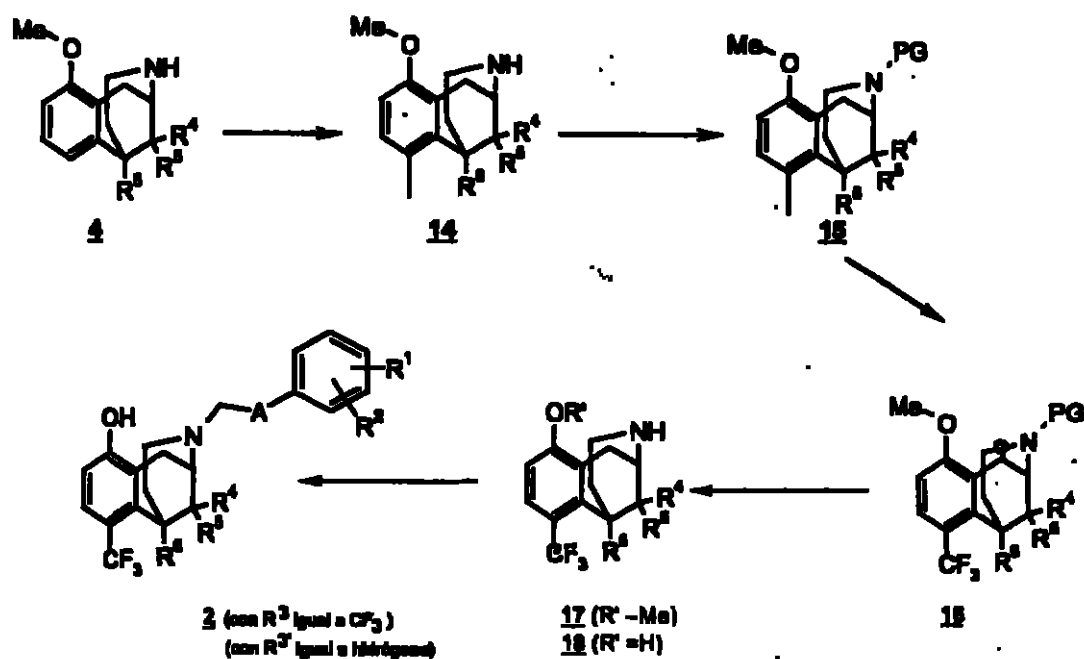
5 La introducción de una sustitución p-CF₃ se efectúa según la vía de síntesis representada en el Esquema 4.

En una primera etapa, se transforma para ello un compuesto de la fórmula 4 en un yoduro de la fórmula 14. Esta reacción se efectúa en analogía al modo de proceder descrito
10 para la reacción de 4 para dar 5 con empleo de NJS (N-yodo-succinimida).

A partir de los compuestos 14 se pueden obtener los compuestos 15 protegidos en N, en los que PG representa un grupo protector de amino. Como grupo protector entran en considera-
15 ción grupos habituales para la protección de la función amino. A título de ejemplo se pueden mencionar el grupo bencilo, el grupo benciloxicarbonilo y el grupo terc-butil-oxicarbonilo, siendo preferido este último grupo. Para la introducción del grupo terc-butiloxicarbonilo se procede como
20 sigue. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente orgánico, preferiblemente en un disolvente elegido del grupo diclorometano, dimetilformamida y dimetilacetamida, de manera particularmente preferida en diclorometano. Para
25 ello, los compuestos 14 se disuelven en el disolvente y se disuelven en presencia de una base a la temperatura de -50°C a 10°C, preferiblemente a -20°C hasta 0°C y se mezclan con una base inorgánica. Como base inorgánica entran en conside-
ración los hidróxidos de metales alcalinos o los hidróxidos de metales alcalinotérreos del litio, sodio, potasio, calcio
30 tales como hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y, preferiblemente, hidróxido de potasio, eventualmente en solución acuosa. A continuación, se añade di-carbonato de di-t-butilo, eventualmente disuelt
en uno de los disolventes orgánicos precedentemente menciona-
35 dos. Después de finalizada la adición, se continúa agitando durante otras 0,5 a 6, preferiblemente 1 a 3 horas, eventual-

mente a temperatura elevada, preferiblemente a la temperatura ambiente. La elaboración se efectúa por vía habitual. La purificación de los productos se efectúa, en función de la tendencia a la cristalización de los compuestos **15**, por

5 cristalización o mediante cromatografía.



Esquema 4:

Partiendo de los compuestos **15** se consigue la preparación de los compuestos de trifluorometilo **16**. Para ell , un

10 compuesto **15** se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente en un disolvente orgánico polar elegido de dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o dimetilformamida, de manera particularmente preferida dimetilformamida, y se

15 mezcla con éster metílico de ácido fluorosulfonil-difluoroacético y CuI, preferiblemente CuI anhidro. A continuación, la mezcla de reacción se calienta hasta una temperatura en el intervalo de 50-90°C, de manera particularmente preferida hasta 70°C. A temperatura constante se agita entre 1 día y 4

20 días, preferiblemente durante aproximadamente 2 días. En función del transcurso de la reacción, puede ser eventualmente necesaria la adición ulterior de éster metílico de ácid

- 24 -

fluorosulfonil-difluoroacético y CuI. La elaboración se efectúa por vía habitual. La purificación de los productos se efectúa, en función de la tendencia a la cristalización de los compuestos 16, por cristalización o mediante cromatografía.

La separación del grupo protector de amino conduce, partiendo de los compuestos 16, a los compuestos 17. Los procedimientos para la separación de los grupos protectores empleables son conocidos a partir del estado de la técnica.

10 En este punto se ha de mencionar, a título de ejemplo únicamente, una posible variante del procedimiento para la separación del grupo protector de terc-butiloxycarbonilo. Esta se consigue mediante reacción de 16 con ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente en

15 diclorometano a temperatura ambiente en un espacio de tiempo de 1 a 3 horas. La elaboración se efectúa por vía habitual. La purificación de los productos se efectúa, en función de la tendencia a la cristalización de los compuestos 17, por cristalización o mediante cromatografía.

20 La separación del grupo metoxi conduce, partiendo de los compuestos 17, a los compuestos 18 y se consigue por reacción con solución de BBr₃ en presencia de ácido trifluoroacético en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente en diclorometano a baja temperatura, preferiblemente a menos de

25 -50°C, de manera particularmente preferida entre -75°C y -60°C. Después de finalizada la adición de los reaccionantes a la temperatura precedentemente mencionada, la reacción se completa por agitación a una temperatura en el intervalo de -20°C hasta 20°C, preferiblemente a aproximadamente 0°C a lo

30 largo de un espacio de tiempo de 4 a 12 horas. La elaboración se efectúa por vía habitual. La purificación de los productos se efectúa, en función de la tendencia a la cristalización de los compuestos 18, por cristalización o mediante cromatografía. Alternativamente al modo de proceder precedentemente

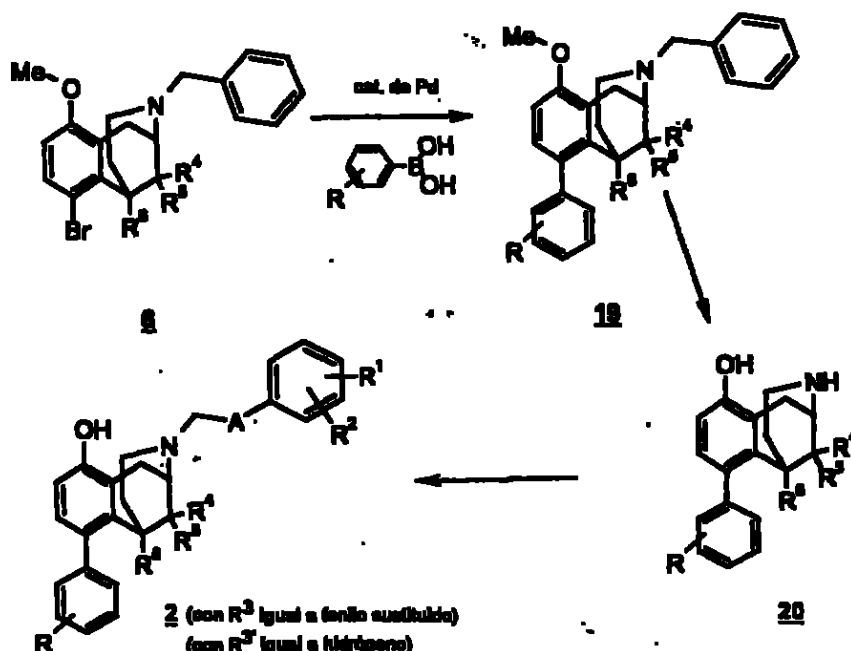
35 descrito, la separación del grupo metoxi en 17 para dar los compuestos hidroxil 18 también se puede efectuar utilizando

ácidos fuertes. Para ello, se remite a las correspondientes realizaciones referentes a la reacción de los compuestos **8** para dar los compuestos hidroxil **9**.

La preparación de los compuestos de la fórmula general **5** **2** se consigue partiendo de los compuestos de la fórmula general **18** en analogía a las vías de síntesis descritas en el documento WO99/14199.

La introducción de una sustitución p-fenilo se efectúa según la vía representada en el Esquema 5.

10



Esquema 5:

Partiendo de los compuestos **6** se obtienen los compuestos **19** por reacción con boranatos adecuadamente sustituidos y subsiguiente transmetilación con compuestos de paladio(0). Como boranatos pasan a emplearse ácidos fenilbóricos sustituidos con el radical R. Para la reacción, **6** se disuelve en un disolvente orgánico adecuado, preferiblemente en un disolvente orgánico anhidro y exento de oxígeno, preferiblemente en un disolvente etéreo elegido del grupo dietiléter,

20

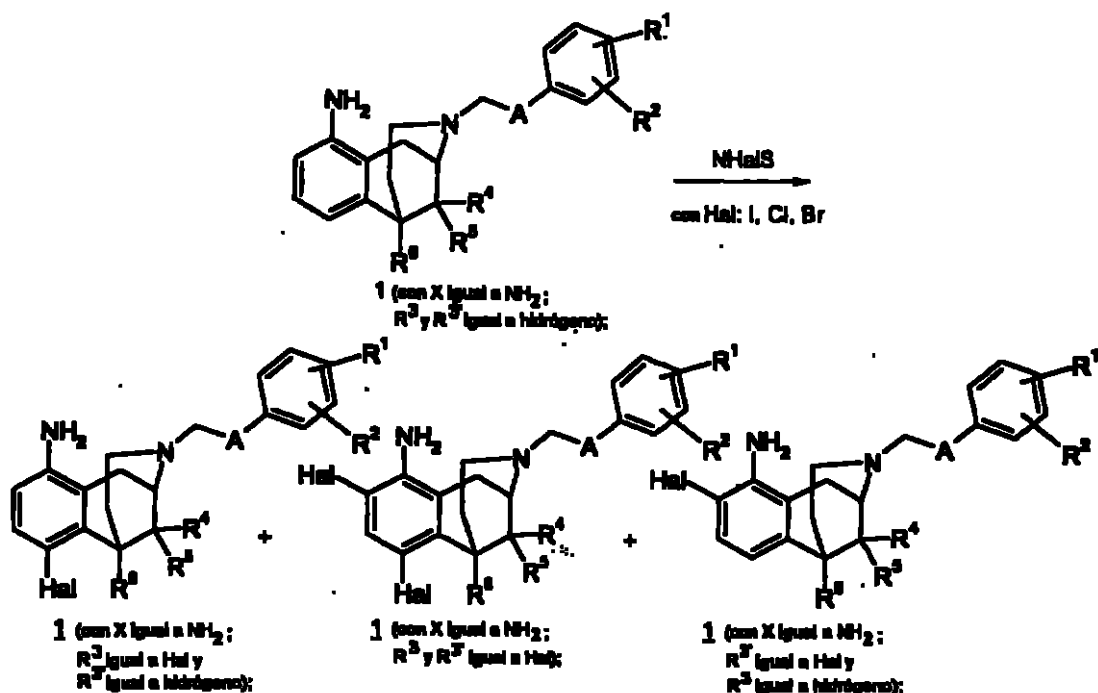
- 26 -

tetrahidrofurano y dioxano, preferiblemente en dioxano, y se mezcla sucesivamente con el derivado de ácido bórico precedentemente mencionado, fosfato de potasio y un catalizador de paladio(0) adecuado. Como catalizador de Pd(0) entran en consideración, de acuerdo con la invención, tris(dibencilidenacetona)-dipaladio, acetato de paladio(II) o, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, preferiblemente tris(dibencilidenacetona)-paladio(0). Además, es necesaria la adición de fosfinas o fosfitos. Como ligandos de fosfina pueden encontrar utilización, por ejemplo, ligandos elegidos del grupo de DPPF, BINAP, p-tolBINAP, PPh₃-CHMe-P(tBu)₂, ferrocenos sustituidos con fosfina, trifenilfosfina o fosfito de trimetilo, preferiblemente fosfito de trimetilo. Después de la adición de todos los componentes de la reacción se agita a temperatura elevada, preferiblemente a una temperatura por encima de 50°C, de manera particularmente preferida a reflujo del disolvente durante 0,5 a 2 horas. La elaboración se efectúa por vía habitual. La purificación de los productos se efectúa, en función de la tendencia a la cristalización de los compuestos 19, por cristalización o mediante cromatografía.

La transformación de los compuestos 19 en los compuestos hidroxil 20 se efectúa tal como se describe para la reacción de los compuestos 8 para dar los compuestos 10 (a través de 9).

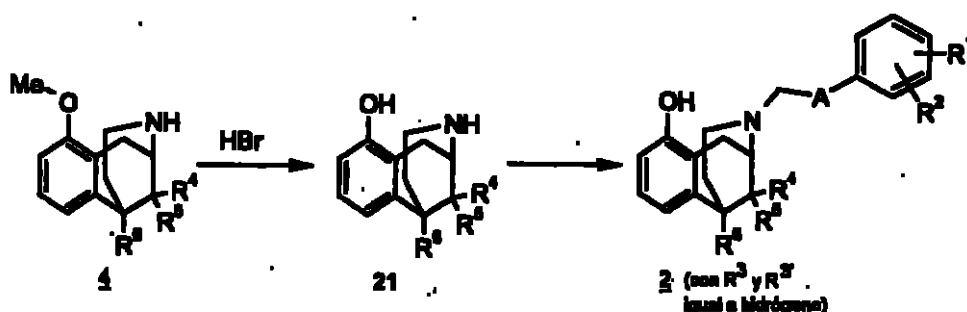
La preparación de los compuestos de la fórmula general 2 se consigue partiendo de los compuestos de la fórmula general 20 en analogía a las vías de síntesis descritas en el documento WO99/14199.

Derivados sustituidos con halógeno se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de los compuestos 1 de acuerdo con la invención, en los que X representa NH₂ y R³ representa hidrógeno, con NJS, NBS o NCS (Esquema 6). En este caso, se obtienen por norma general mezclas de los compuestos para-, orto- y para-/orto-disustituidos que se pueden separar por cromatografía.



Esquema 6:

La preparación de compuestos de la fórmula general 2, en los que R^3 representa hidrógeno, se consigue partiendo de los compuestos de la fórmula general 4 en analogía a las vías de síntesis descritas en el documento WO99/14199. Para la preparación de los compuestos 2, en los que R^3 significa hidrógeno, se parte de los compuestos de la fórmula 21 (Esquema 7). Éstos se pueden obtener a partir de los compuestos 4. Los compuestos 21 se dan a conocer en el documento WO99/14199.



Esquema 7:

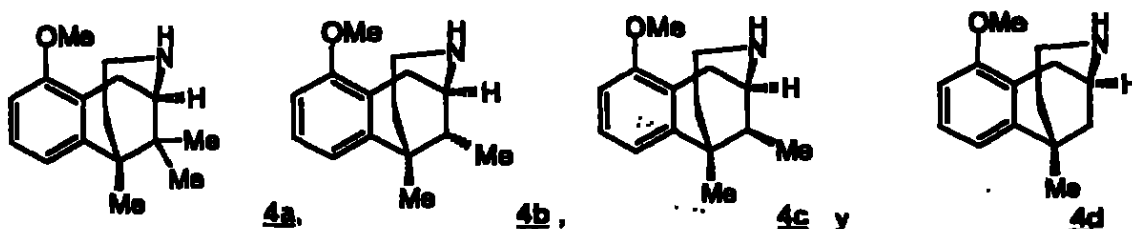
- 28 -

Los siguientes Ejemplos sirven para explicar más detalladamente la invención, pero sin limitar ésta a los compuestos y procedimientos dados a conocer a título de ejemplo.

5

I. Síntesis de los precursores 4 a 20:

Los compuestos de fórmula



10 son conocidos, por ejemplo, a partir del documento WO99/14199.

Compuestos de fórmula 5:

15 Hidrocloreuro de (2R,6S)-7-bromo-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexa-
hidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 5a:

24,7 g (0,1 mol) de (2R,6S)-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexa-
hidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina (4a) se
disuelven en 220 ml de ácido acético y 22 ml de ácido
trifluoroacético, se enfrían hasta 10°C y se mezclan en
20 porciones con 19,6 g de NBS (N-bromosuccinimida). Se agita
durante 3 h a 10°C, el disolvente se elimina en vacío y el
residuo se mezcla con solución amoníacal enfriada con hielo.
A continuación, se extrae dos veces en cada caso con 200 ml
de acetato de etilo, la fase orgánica reunida se seca y el
25 disolvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en
acetona y el hidrocloreuro precipita con HCl etéreo.
Rendimiento: 32,6 g (91%), p.f.: 203°C.

Compuestos de la fórmula 6:

30 (2R,6S)-3-bencil-7-bromo-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-

- 29 -

-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 6a:

32,6 g (91 mmol) de hidrocloreto de (2R,6S)-7-bromo-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina **5a** se disuelven en 160 ml de dimetilacetamida, se mezclan con 28 g de K_2CO_3 y 18,9 g de cloruro de bencilo y se agitan durante 3 h a 100°C. A continuación, el disolvente se elimina en vacío, el residuo se mezcla con agua y se extrae dos veces con sendos 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se seca, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice. Las fracciones adecuadas se concentran en vacío. Rendimiento: 24,5 g (73%); aceite.

Compuestos de la fórmula 7:

15 (2R,6S)-3-bencil-7-formil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 7a:

24,5 g (59 mmol) de (2R,6S)-3-bencil-7-bromo-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina **6a** se disuelven en 250 ml de éter absoluto, se enfrían hasta -70°C y se añaden gota a gota 40,7 ml de BuLi (1,6 M en hexano). A continuación, se agita durante 1 h a -60°C, se añaden gota a gota 10 ml de DMF y se deja calentar lentamente hasta -10°C durante otra hora. La tanda se añade a 500 ml de agua y se extrae dos veces con sendos 300 ml de éter. La fase orgánica reunida se seca, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice. Las fracciones adecuadas se concentran en vacío. Rendimiento: 18,3 g (85%); aceite.

30 Compuestos de la fórmula 8:

(2R,6S)-3-bencil-7-metil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 8a:

8 g (22 mmol) de (2R,6S)-3-bencil-7-formil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metanol-3-benzazocina **7a** se disuelven en 80 ml de THF, se mezclan con 4 g de $NaCNBH_3$ y 20 ml de eterato de BF_3 y se agitan durante 3 h a

- 30 -

TA. A continuación, se añaden cuidadosamente gota a gota 100 ml de metanol, se añaden 100 ml de HCl 2 N y se hierve a reflujo durante 1 h. El disolvente se elimina en vacío, el residuo se mezcla con amoníaco y se extrae dos veces con sendos 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se seca, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice. Las fracciones adecuadas se concentran en vacío. Rendimiento: 5,5 g (72%); aceite.

10 Compuestos de la fórmula 9:

(2R,6S)-3-bencil-7-metil-10-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 9a:

5,3 g (15 mmol) de (2R,6S)-3-bencil-7-metil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina **9a** se disuelven en 50 ml de HBr concentrado y se hierven a reflujo durante 2 h. La tanda se concentra en vacío, el residuo se mezcla con hielo y amoníaco concentrado y se extrae dos veces con sendos 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en acetona y el hidr cl ruro precipita con HCl etéreo. Rendimiento: 3,7 g (66%).

Compuestos de la fórmula 10:

25 (2R,6S)-3-bencil-7-metil-10-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 10a:

3,6 g (10 mmol) de (2R,6S)-3-bencil-10-hidroxi-7-metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina **9a** se hidrogenan en 0,4 g de Pd/C en 60 ml de metanol a 5 bar durante 4 h. A continuación, se filtra, y el disolvente se elimina en vacío. Rendimiento: 2,6 g (92%); aceite.

Compuestos de la fórmula 11:

(2R,6S)-3-bencil-7-fluoro-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 11a:

35 8 g (20 mmol) de (2R,6S)-3-bencil-7-bromo-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benza-

zocina 6a se disuelven en 100 ml de éter, se enfrían hasta -65°C y, bajo nitrógeno, se añaden gota a gota 15 ml de BuLi (1,6 M en hexano). Al cabo de 1 h, se añaden gota a gota 8 g de N-fluorobencenosulfonimida en 100 ml de THF y se agita durante 1 h a -60°C. A continuación, se calienta hasta TA, se filtra con succión de los componentes insolubles y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se recoge en 100 ml de agua, se mezcla con 10 ml de amoníaco concentrado y se extrae dos veces con sendos 50 ml de éter. La fase orgánica reunida se seca, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice. Las fracciones adecuadas se concentran en vacío. Rendimiento: 3,4 g (48%); aceite.

15 Compuestos de la fórmula 12:

(2R,6S)-3-bencil-7-fluoro-10-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 12a:

Preparación análoga a la preparación del compuesto 9, partiendo de 11. Aceite.

20

Compuestos de la fórmula 13:

(2R,6S)-7-fluoro-10-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 13a:

Preparación análoga a la preparación del compuesto 10, partiendo de 12. Aceite.

25

Compuestos de la fórmula 14:

(2R,6S)-7-yodo-10-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 14a:

30 32,5 g (0,13 mol) de (2R,6S)-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 4a se disuelven en 330 ml de ácido acético y 110 ml de ácido trifluoroacético, se enfrían hasta 5°C y se mezclan en porciones con 32,9 g de NJS. Se agita durante 3 h a 10°C, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se mezcla con solución amoníacal enfriada con hielo. A continuación, se

35

- 32 -

extrae dos veces con sendos 200 ml de acetato de etilo, la fase orgánica reunida se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en acetato de etilo y el hidrocloreto precipita con HCl etéreo. Rendimiento: 31,7 g (59%); p.f.: 231°C.

Compuestos de la fórmula 15:

(2R,6S)-3-t-butiloxicarbonil-7-yodo-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 15a:

10 31,6 g (78 mmol) de (2R,6S)-7-yodo-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 14a se suspenden en 350 ml de diclorometano, se enfrían hasta -5°C, se mezclan con 9 g de KOH en 18 ml de agua y se añaden gota a gota 17,7 g de dicarbonato de di-t-butilo en 50
15 ml de diclorometano. A continuación, se deja llegar lentamente hasta TA, se agita durante 2 h a TA y se mezcla con 200 ml de agua. La fase orgánica se separa, se seca y el disolvente se elimina en vacío. Rendimiento: 36,7 g (100%) de aceite viscoso.

20

Compuestos de la fórmula 16:

(2R,6S)-3-t-butiloxicarbonil-7-trifluorometil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 16a:

25 15,8 g (34 mmol) de (2R,6S)-3-t-butiloxicarbonil-7-yodo-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 15a se disuelven en 120 ml de DMF, se añaden 10 g de éster metílico de ácido fluorosulfonil-fluoroacético y 2,3 g de CuI y se calienta hasta 70°C. Después de 24 h, se
30 añaden otros 3 g de éster metílico de ácido fluorosulfonil-difluoroacético y 0,7 g de CuI y se agita de nuevo durante 18 h a 70°C. La tanda se enfría, se mezcla con 500 ml de éter y se filtra con succión de los componentes insolubles. El filtrado se lavó dos veces con solución amoníacal diluida y
35 con agua. La fase orgánica se secó y el disolvente se eliminó en vacío. Rendimiento: 13,6 g (98%); resina naranja.

Compuestos de la fórmula 17:

(2R,6S)-7-trifluorometil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 17a:

13,6 g (33 mol) de (2R,6S)-3-t-butiloxicarbonil-7-tri-
5 fluorometil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-
-2,6-metano-3-benzazocina 16a se disuelven en 250 ml de di-
clorometano, se añaden gota a gota 25 ml de ácido trifluo-
roacético y se agita durante 2 h a TA. A continuación, la
tanda se añade a hielo/agua y solución amoníacal, la fase
10 orgánica se separa, se seca y el disolvente se elimina en
vacío. Rendimiento: 10,7 g (100%) de resina naranja.

Compuestos de la fórmula 18:

15 (2R,6S)-7-trifluorometil-10-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 18a:

1,0 g (3,2 mmol) de (2R,6S)-7-trifluorometil-10-met xi-
-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazo-
cina 17a se disuelven en 10 ml de diclorometano, se enfrían
hasta -65°C y se añaden gota a gota 7 ml de solución de BBr,
20 (1 M en diclorometano). A continuación, se deja calentar
hasta 0°C y se agita durante 8 h a esta temperatura. Bajo
enfriamiento con hielo, se mezcla con 10 ml de MeOH y el
disolvente se elimina en vacío. Rendimiento: 1,2 g (100%),
resina parda.

25

Compuestos de la fórmula 19:

(2R,6S)-3-bencil-7-(4-metil)fenil-10-metoxi-1,2,3,4,5,6-hexa-
hidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 19a:

4,1 g (10 mmol) de (2R,6S)-3-bencil-7-bromo-10-metoxi-
30 -1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazo-
cina 16a se disuelven bajo N₂ en 100 ml de dioxano desgasifi-
cado, se mezclan con 12,6 g de K₃PO₄, 2,9 g de ácido 4-metil-
fenilbórico, 0,92 g de tris(dibencilidenacetona)-paladio(0)
y 0,25 g de fosfito de trimetilo y se hierve a reflujo
35 durante 1 h. A continuación, se deja enfriar, se filtra con
succión de las sales y el disolvente se elimina en vacío. El

- 34 -

residuo se cromatografía en gel de sílice. Las fracciones adecuadas se concentran en vacío. Rendimiento: 3,8 g (89%); aceite.

5 Compuestos de la fórmula 20:

Hidrobromuro de (2R,6S)-10-hidroxi-7-(4-metil)fenil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 20a:

Preparación partiendo de 19a en analogía a la preparación de 10a,
p.f.: > 250°C.

Compuestos de la fórmula 21:

15 Hidrobromuro de (2R,6S)-10-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 21a:

Preparación partiendo de 4a en analogía a la preparación de 9a.

20 Hidrobromuro de (2R,6S,11R)-10-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina 21b:

Preparación partiendo de 4b en analogía a la preparación de 9a.

25 Hidrobromuro de (2R,6S,11S)-10-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina 21c:

Preparación partiendo de 4c en analogía a la preparación de 9a.

30 Hidrocloruro de (2R,6S)-10-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6-metil-2,6-metano-3-benzazocina 21d:

Preparación partiendo de 4d en analogía a la preparación de 9c.

II. Síntesis de los compuestos de la fórmula 2:

35 Dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-hidroxi-3-[2-(benciloxi)propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-

-benzazocina 2a:

1,6 g (6,9 mmol) de hidrobromuro de (2R,6S)-10-hidroxi-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 21a se suspenden en 30 ml de diclorometano y se mezclan con 6 ml de N-metilmorfolina. Al cabo de 30 min, se enfría hasta -5°C y lentamente se añade gota a gota una solución de 2,3 g (11,6 mmol) de cloruro de ácido (-)-S-2-benciloxipropiónico en 20 ml de diclorometano. Se continúa agitando todavía durante 30 min a -5°C, se mezcla con 40 ml de ácido clorhídrico 2N y la fase orgánica se separa. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se recoge en 80 ml de THF. A esta solución se añaden 1,0 g (26 mmol) de LiAlH₄, ascendiendo la temperatura hasta 35°C. Se continúa haciendo reaccionar durante 30 min, se mezcla con 0,8 ml de agua y 0,4 ml de lejía de sosa 5 N y se separa del precipitado inorgánico. El precipitado se lava con 100 ml de THF y las fases orgánicas reunidas se concentran en vacío. El residuo se recoge en 200 ml de éter, se seca sobre MgSO₄ y el hidroccloruro precipita con ácido clorhídrico etéreo. Los cristales se separan y se lavan con acetona. Rendimiento: 2,1 g (73%), p.f. 254°C, $[\alpha]_D^{25} = (-) 20,7^\circ$ (c = 1 en metanol).

Empleando los correspondientes ácidos carboxílicos se obtuvieron, además, los siguientes compuestos 2:

25

Dihidroccloruro de (2R,6S,2S')-10-hidroxi-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2b

Preparación partiendo de 21a en analogía a la preparación de 2a;

30

Dihidroccloruro de (2R,6S,11R,2S')-10-hidroxi-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2c

35

Preparación partiendo de 21b en analogía a la preparación de 2a;

- 36 -

Dihidrocloreuro de (2R,6S,11S,2S')-10-hidroxi-3-[2(benciloxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2d

Preparación partiendo de 21c en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloreuro de (2R,6S,2S')-10-hidroxi-3-[2(benciloxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6-metil-2,6-metano-3-benzazocina 2e

Preparación partiendo de 21d en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloreuro de (2R,6S)-10-hidroxi-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2f

Preparación partiendo de 21a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloreuro de (2R,6S,2S')-10-hidroxi-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-isopentil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2g

Preparación partiendo de 21a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloreuro de (2R,6S)-10-hidroxi-3-[2(benciloxi)-etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2h

Preparación partiendo de 21a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloreuro de (2R,6S)-10-hidroxi-3-[2(2-fluorofenil-metoxi)-etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2i

Preparación partiendo de 21a en analogía a la preparación de 2a;

- 37 -

Dihidrocloreuro de (2R,6S)-10-hidroxi-3-[2(2,4-difluorofenil-metoxi)-etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2i

Preparación partiendo de 21a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloreuro de (2R,6S)-10-hidroxi-3-[2(2,4-difluorofenil-metoxi)-etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2j

Preparación partiendo de 21a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloreuro de (2R,6S)-10-hidroxi-3-[2(2,6-dimetilfenil-metoxi)-etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2k

Preparación partiendo de 21a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloreuro de (2R,6S,2S')-10-hidroxi-3-[2(benciloxi)-butil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2l

Preparación partiendo de 21a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloreuro de (2R,6S,2S')-10-hidroxi-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-butil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2m

Preparación partiendo de 21a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloreuro de (2R,6S,2S')-10-hidroxi-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6-metil-2,6-metano-3-benzazocina 2n

Preparación partiendo de 21d en analogía a la preparación de 2a;

- 38 -

Dihidrocloreuro de (2R,6S,2"R,5"S)-10-hidroxi-3-[5"-fenil-tetrahidrofuran-2"-il]metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2o

Preparación partiendo de 21a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloreuro de (2R,6S,2"S,5"S)-10-hidroxi-3-[5"-fenil-tetrahidrofuran-2"-il]metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2p

Preparación partiendo de 21a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloreuro de (2R,6S)-10-hidroxi-3-[3(2,6-difluorofenil-oxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2q

Preparación partiendo de 21a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloreuro de (2R,6S)-10-hidroxi-3-[4(2,6-difluorofenil)-butil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2r

Preparación partiendo de 21a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloreuro de (2R,6S,2S')-10-hidroxi-7-metil-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2s

Preparación partiendo de 10a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloreuro de (2R,6S,2S')-10-hidroxi-7-metil-3-[2(bencil-oxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2t

Preparación partiendo de 10a en analogía a la preparación de 2a;

- 39 -

Dihidrocloruro de (2R,6S,2"S,5"S)-10-hidroxi-7-metil-3-[5"-fenil-tetrahidrofuran-2"-il]metil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2u

Preparación partiendo de 10a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloruro de (2R,6S,2S')-10-hidroxi-7-fluoro-3-[2(benciloxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2v

Preparación partiendo de 13a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloruro de (2R,6S,2S')-10-hidroxi-7-trifluorometil-3-[2(benciloxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2w

Preparación partiendo de 18a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloruro de (2R,6S,2S')-10-hidroxi-7-(4-metilfenil)-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2x

Preparación partiendo de 20a en analogía a la preparación de 2a;

Dihidrocloruro de (2R,6S)-10-hidroxi-7-metil-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina 2y

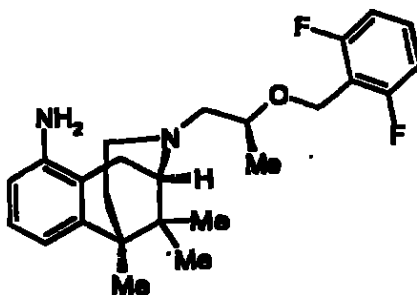
Preparación partiendo de 10a en analogía a la preparación de 2a.

III. Síntesis de los compuestos de la fórmula 1 de acuerdo con la invención:

Ejemplo 1: Dihidrocloruro de (2R,6S,2S')-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-

-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina

5



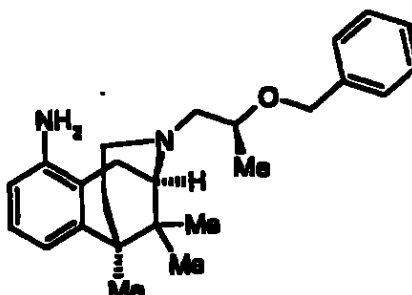
10 13,5 g (0,03 mol) de (2R,6S,2''S)-3-[2(2,6-difluorofenil-
-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-
-metano-3-benzazocin-10-ol 2d se disuelven en 135 ml de
diclorometano, se mezclan con 30 ml de trietilamina y una
punta de espátula de 4-dimetilaminopiridina y se enfrían
15 hasta -10°C. A continuación, se añaden gota a gota 6,8 ml de
anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico y se agita
durante 1 h a -10°C y durante otras 2 h a TA. La mezcla de
reacción se añade a hielo, se mezcla con 50 ml de amoníaco,
la fase orgánica se separa y se lava una vez con 50 ml de
20 agua. La fase orgánica se seca, el disolvente se elimina en
vacío, el residuo se recoge en 350 ml de tolueno y se mezcla
con 21,6 g de CsCO₃ y 10,8 g de benzofenonimina. A continua-
ción, se introduce durante 30 min nitrógeno a través de la
suspensión, se mezcla con 1,2 g de BINAP y 0,6 g tris(diben-
25 cilidenacetona)-dipaladio y se calienta a reflujo durante 6
h. Después del enfriamiento se lava con 200 ml de agua, la
fase orgánica se seca y el disolvente se elimina en vacío. El
residuo se recoge en etanol y el hidrocloreuro precipita con
HCl etéreo. Rendimiento: 13,7 g (88%), p.f.: 266°C, [α]_D²⁰ =
30 (-) 37,0° (c = 1 en MeOH).

Además, se obtuvieron, entre otros, los siguientes
compuestos:

Ejemplo 2: dihidrocloruro de (2R,6S,2''S)-10-amino-3-[2-(ben-
35 ciloxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-
-metano-3-benzazocina:

- 41 -

5

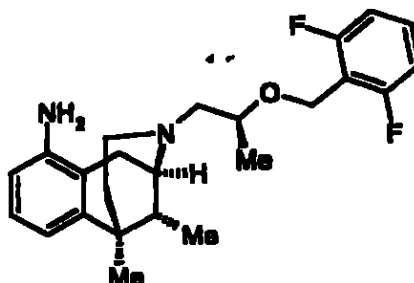


Preparación partiendo del compuesto **2a** en analogía al
Ejemplo 1;

10 p.f.: 257°C, $[\alpha]_D^{20} = (-)29,3^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 3: dihidrocloruro de (2R,6S,11R,2"S)-10-amino-3-[2-
-(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

15



20

Preparación partiendo del compuesto **2c** en analogía al
Ejemplo 1;

25 p.f.: 232°C, $[\alpha]_D^{20} = (-)4,1^\circ$ (c = 1 en MeOH).

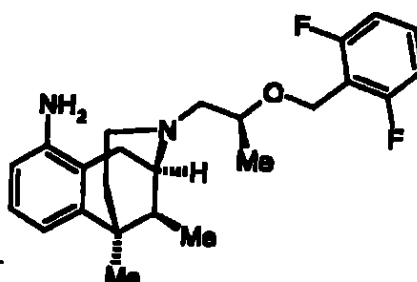
Ejemplo 4: dihidrocloruro de (2R,6S,11S,2"S)-10-amino-3-[2-
-(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

30

35

- 42 -

5

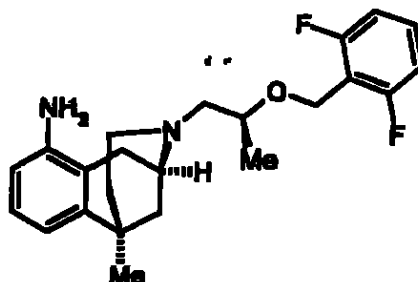


Preparación partiendo del compuesto **2d** en analogía al Ejemplo 1;

10 p.f.: 267°C, $[\alpha]_D^{20} = (-)2,4^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 5: dihidrocloruro de (2R,6S,2'S)-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6-metil-2,6-metano-3-benzazocina:

15



20

Preparación partiendo del compuesto **2n** en analogía al Ejemplo 1;

25 p.f.: 187°C, $[\alpha]_D^{20} = 19,7^\circ$ (c = 1 en MeOH).

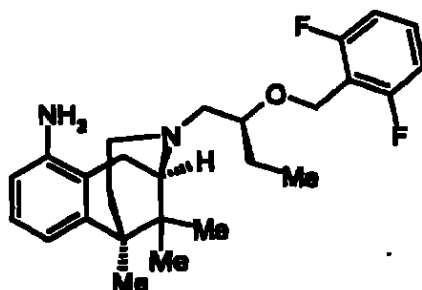
Ejemplo 6: dihidrocloruro de (2R,6S,2S')-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-butil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

30

35

- 43 -

5

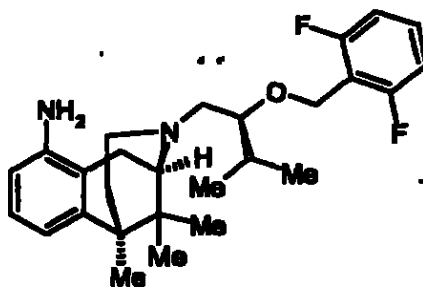


Preparación partiendo del compuesto **2m** en analogía al
Ejemplo 1;
10 p.f.: 200°C.

Ejemplo 7: dihidrocloruro de (2R,6S,2S')-10-amino-3-[2(2,6-
-difluorofenil-metoxi)-isopentil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

15

20



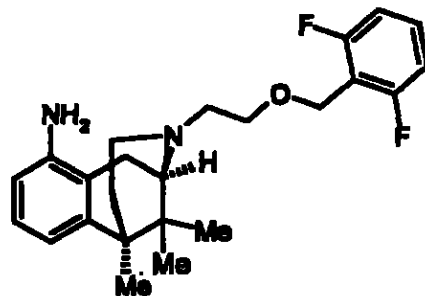
Preparación partiendo del compuesto **2g** en analogía al
Ejemplo 1;
25 p.f.: 274°C, $[\alpha]^{20}_D = (-)21,8^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 8: dihidrocloruro de (2R,6S)-10-amino-3-[2(2,6-di-
fluorofenil-metoxi)-etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-tri-
metil-2,6-metano-3-benzazocina:

30

35

5

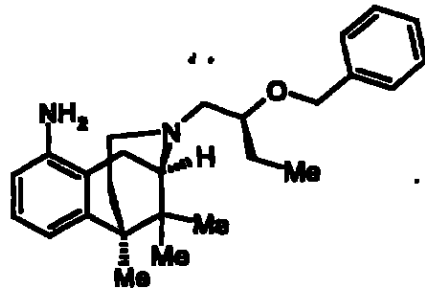


Preparación partiendo del compuesto **2f** en analogía al
Ejemplo 1;

10 p.f.: 270°C, $[\alpha]_D^{20} = (-)77,4^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 9: dihidrocloruro de (2R,6S,2S')-10-amino-3-[2(ben-
ciloxi)-butil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-
-metano-3-benzazocina:

15



20

Preparación partiendo del compuesto **2l** en analogía al
Ejemplo 1;

25

p.f.: > 190°C (descomposición).

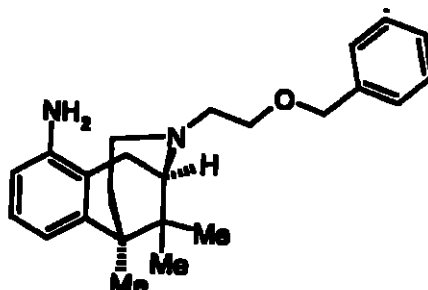
Ejemplo 10: dihidrocloruro de (2R,6S)-10-amino-3-[2(bencilo-
xi)-etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-
-3-benzazocina:

30

35

- 45 -

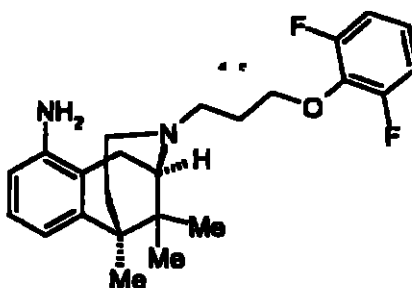
5



Preparación partiendo del compuesto **2h** en analogía al
Ejemplo 1;
10 p.f.: 220°C.

Ejemplo 11: dihidrocloruro de (2R,6S)-10-amino-3-[2(2-fluorofenil-metoxi)-etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

15



20

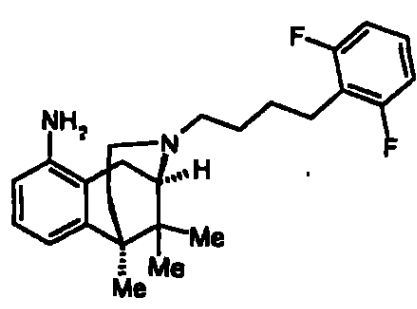
Preparación partiendo del compuesto **2i** en analogía al
Ejemplo 1;
25 p.f.: 220°C.

Ejemplo 12: dihidrocloruro de (2R,6S)-10-amino-3-[3(2,6-difluorofeniloxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

30

35

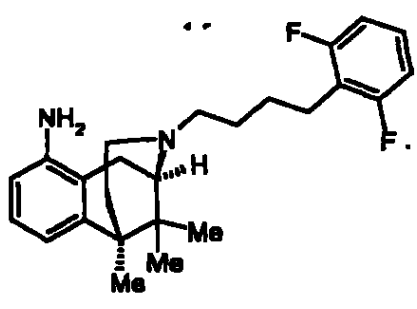
5



Preparación partiendo del compuesto **2g** en analogía al
 10 Ejemplo 1;
 p.f.: 250°C.

Ejemplo 13: dihidrocloruro de (2R,6S)-10-amino-3-[4(2,6-di-
fluorofenil)-butil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-
 15 -2,6-metano-3-benzazocina:

20



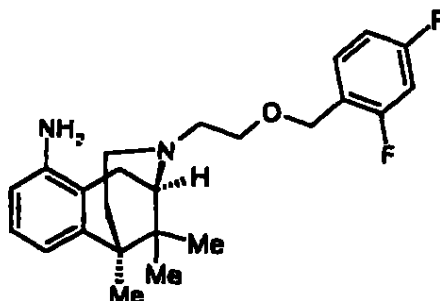
Preparación partiendo del compuesto **2r** en analogía al
 25 Ejemplo 1;
 p.f.: 250°C.

Ejemplo 14: dihidrocloruro de (2R,6S)-10-amino-3-[2(2,4-di-
fluorofenil-metoxi)-etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-tri-
 30 metil-2,6-metano-3-benzazocina:

35

- 47 -

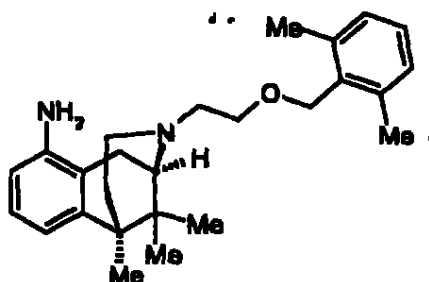
5



Preparación partiendo del compuesto **2i** en analogía al
 10 Ejemplo 1;
 p.f.: 220°C.

Ejemplo 15: dihidrocloruro de (2R,6S)-10-amino-3-[2(2,6-di-
metilfenil-metoxi)-etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-tri-
 15 metil-2,6-metano-3-benzazocina:

20

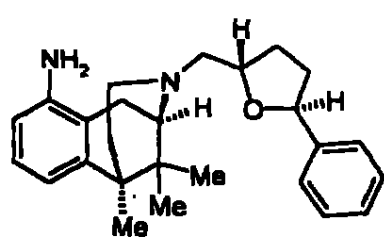


Preparación partiendo del compuesto **2k** en analogía al
 25 Ejemplo 1;
 p.f.: 245°C.

Ejemplo 16: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S,5"S)-10-amino-3-[5"-
-fenil-tetrahydrofuran-2"-il]metil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
 30 -6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

35

5

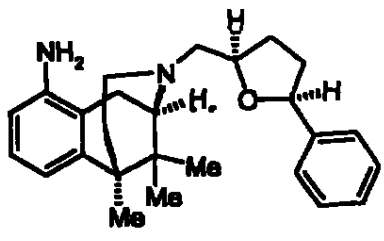


Preparación partiendo del compuesto **2p** en analogía al
Ejemplo 1;
p.f.: 253°C, $[\alpha]_D^{20} = (-)135,4^\circ$ (c = 1 en MeOH).

10

Ejemplo 17: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-3-[5"-
-fenil-tetrahidrofuran-2"-il]metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

15



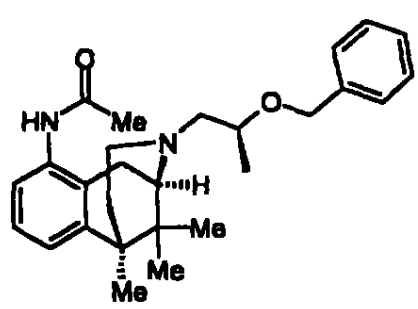
20

Preparación partiendo del compuesto **2q** en analogía al
Ejemplo 1;
p.f.: 255°C.

25

Ejemplo 18: hidrocloreuro de (2R,6S,2"S)-10-acetamino-3-[2-
(2,6-benciloxi)propil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trime-
til-2,6-metano-3-benzazocina:

30



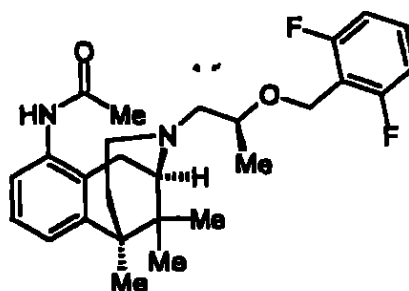
35

A 1,1 g (2,4 mmol) de dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-

- 49 -

-amino-3-[2-(benciloxi)propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina (Ejemplo 2) y 5 ml de trietilamina en 50 ml de diclorometano se añaden 2 ml de acetanhidrido y se agita durante 0,5 h a TA. A continuación, se concentra en vacío, se mezcla con 100 ml de éter y se lava dos veces con sendos 50 ml de agua. La fase orgánica se seca, el disolvente se elimina en vacío, el residuo se recoge en éter y se precipita el hidrocloreto con HCl etéreo. Rendimiento: 0,8 g (73%), p.f.: > 100°C, $[\alpha]_D^{20} = (-)56,5^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 19: hidrocloreto de (2R,6S,2"S)-10-acetamino-3[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:



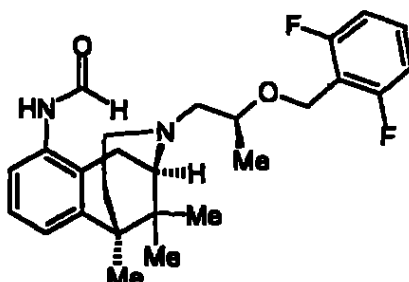
Preparación partiendo del Ejemplo 1, en analogía al Ejemplo 18;

p.f.: 125°C, $[\alpha]_D^{20} = (-)58,7^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 20: hidrocloreto de (2R,6S,2"S)-10-formilamino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

- 50 -

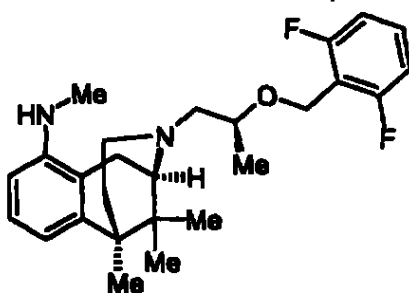
5



0,5 g (1,2 mmol) de (2R,6S,2'S)-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina (Ejemplo 1) se mezclan con 10 ml de ácido fórmico al 97% y se hierven a reflujo durante 1 h. A continuación, se concentra en vacío, el residuo se mezcla con hielo y 50 ml de amoníaco y se extrae en cada caso dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 30 ml de agua, se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se recoge en éter y el hidrocloreuro se precipita con HCl etéreo. Rendimiento: 0,3 g (52%), p.f.: amorfo, $[\alpha]_D^{20} = (-)41,6^\circ$ (c = 1 en MeOH).

20 Ejemplo 21: dihidrocloruro de (2R,6S,2'S)-10-metilamino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

25



30

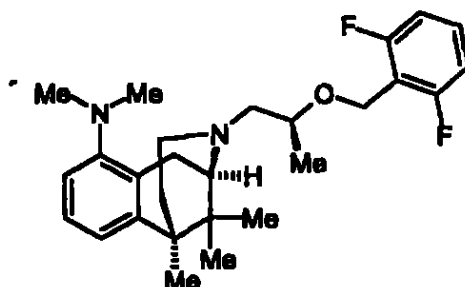
1,0 g (2,4 mmol) de (2R,6S,2'S)-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina (Ejemplo 1) se disuelven en 10 ml de acetato de etilo y se mezclan con 1 ml de trietilamina y 1 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético. Después de 10 min, se lava dos veces con sendos 10 ml de

- 51 -

agua, la fase orgánica se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se recoge en 10 ml de dimetilacetamida y se mezcla con 0,5 g de NaH. Después de 15 min, se añade 1 ml de yoduro de metilo y se agita durante 1 h a 50°C. A continuación, el disolvente se elimina en vacío, el residuo se mezcla con 20 ml de metanol y 2 ml de NaOH al 20% y se agita durante 30 min a 60°C. La solución se concentra de nuevo en vacío y el residuo se mezcla con 50 ml de agua y se extrae dos veces con sendos 100 ml de éter. La fase orgánica reunida se seca, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice. Las fracciones adecuadas se reúnen y el hidrocloreto se precipita con HCl etéreo. Rendimiento: 0,4 g (35%), p.f.: 243°C, $[\alpha]_D^{20} = (-)20,5^\circ$ (c = 1 en MeOH).

15 Ejemplo 22: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-dimetilamino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

20



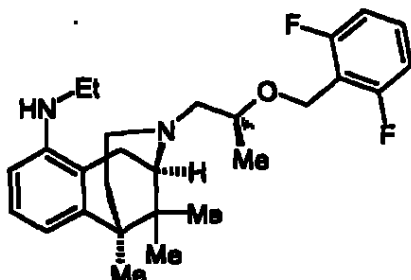
25

A una solución a base de 0,6 ml de formalina al 37% y 1,2 ml de H₂SO₄ 3 N, enfriada hasta -10°C, se añade en porciones una suspensión a base de 0,4 g (1 mmol) de (2R,6S,2"S)-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina (Ejemplo 1) y 0,3 g de NaBH₄ en 7 ml de THF. Después de finalizada la adición, se continúa haciendo reaccionar durante 10 min, se mezcla con amoníaco y se extrae dos veces en cada caso con 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se

- 52 -

recoge en éter y el hidrocioruro se precipita con HCl etéreo. Rendimiento: 0,5 g (97%), p.f.: 125°C, $[\alpha]^{20}_D = (-)20,0^\circ$ (c = 1 en MeOH).

5 Ejemplo 23: dihidrocioruro de (2R,6S,2"S)-10-etilamino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:



1,1 g (2,4 mmol) de (2R,6S,2"S)-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina (Ejemplo 1) se disuelven en 30 ml de THF, se mezclan con 0,5 g de NaBH₄ y 1,5 ml de eterato de BF₃ y se calientan a reflujo durante 6 h. Se deja enfriar, se añaden 30 ml de MeOH y 60 ml de HCl 2 N y se calienta durante otros 30 min a reflujo. A continuación, el disolvente se elimina en vacío, el residuo se mezcla con amoníaco concentrado y se extrae dos veces en cada caso con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lava una vez con 20 ml de agua, se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se recoge en acetona y el hidrocioruro se precipita con HCl etéreo. Rendimiento: 0,95 g (89%), p.f.: 242°C, $[\alpha]^{20}_D = (-)24,8^\circ$ (c = 1 en MeOH).

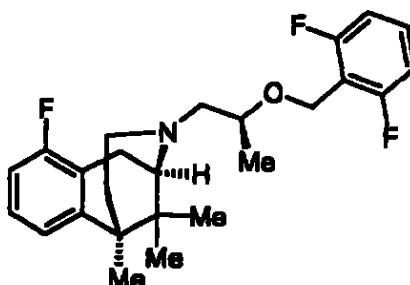
20

25

30

35 Ejemplo 24: hidrocioruro de (2R,6S,2"S)-10-fluoro-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

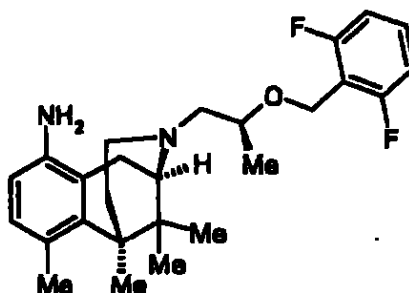
5



1,5 g (3,6 mmol) de (2R,6S,2'S)-10-amino-3-[2(2,6-di-
 10 fluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-
 -trimetil-2,6-metano-3-benzazocina (Ejemplo 1) se disponen en
 30 ml dioxano, se mezclan con 3 g de NOBF₄ en 30 ml de dioxano
 y se agitan durante 1 h a 90°C. A continuación, el disolvente
 se elimina en vacío, el residuo se mezcla con 50 ml de
 15 acetato de etilo y se lava en cada caso una vez con 30 ml de
 amoníaco diluido y 30 ml de agua. La fase orgánica reunida se
 se seca, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se
 cromatografía en gel de sílice. Las fracciones adecuadas se
 reunen y el hidrocloreuro se precipita con HCl etéreo. Rendi-
 20 miento: 0,5 g (33%), p.f.: 190°C, $[\alpha]^{20}_D = (-)27,3^\circ$ (c = 1 en
 MeOH).

Ejemplo 25: dihidrocloruro de (2R,6S,2'S)-10-amino-7-metil-3-
-[2-(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
 25 -6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

30



35

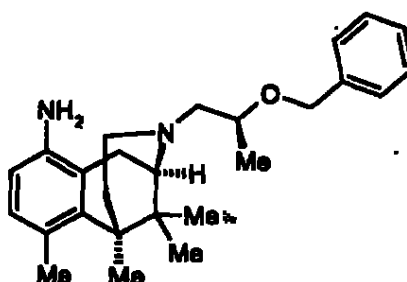
Preparación partiendo del compuesto 2a en analogía al
 Ejempl 1;

- 54 -

p.f.: 236°C.

Ejemplo 26: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-7-metil-3-
-(2-(benciloxi)propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trime-
 5 til-2,6-metano-3-benzazocina:

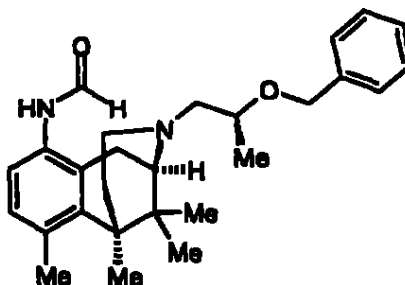
10



15 Preparación partiendo de 2t en analogía al Ejemplo 1;
 p.f.: 227°C, $[\alpha]_D^{20} = (-)31,8^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 27: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-formilamino-7-
-metil-3-(2-(benciloxi)propil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-
 20 -trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

25

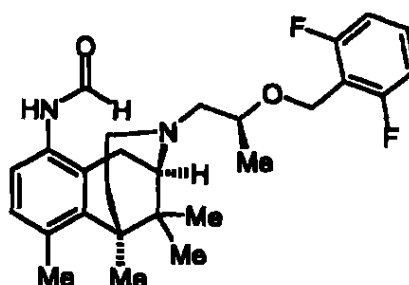


Preparación partiendo del Ejemplo 26 en analogía al
 30 Ejemplo 20;
 p.f.: 141°C.

Ejemplo 28: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-formilamino-7-
-metil-3-(2-(2,6-difluorofenil-metoxi)propil)-1,2,3,4,5,6-he-
 35 xahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

- 55 -

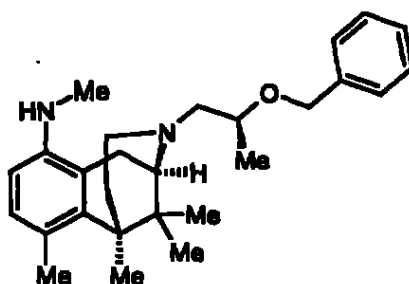
5



Preparación partiendo del Ejemplo 28 en analogía al
 10 Ejemplo 20;
 p.f.: > 105°C (descomposición), $[\alpha]_D^{25} = (-)42,2^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 29: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-metilamino-7-me-
 15 til-3-[2-(benciloxi)propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-
-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

20



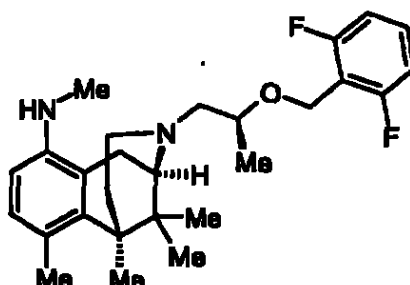
25 Preparación partiendo del Ejemplo 26 en analogía al
 Ejemplo 21;
 p.f.: > 100°C (descomposición).

Ejemplo 30: dihidrobromuro de (2R,6S,2"S)-10-metilamino-7-me-
 30 til-3-[2-(2,6-difluorofenil-metoxi)propil]-1,2,3,4,5,6-hexa-
hidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

35

- 56 -

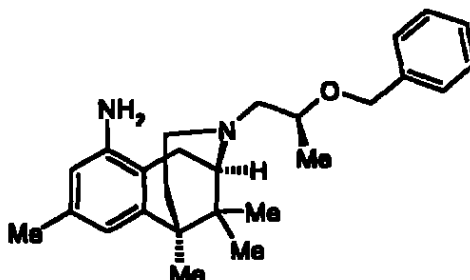
5



Preparación partiendo del Ejemplo 25 en analogía al
 10 Ejemplo 21;
 p.f.: 221°C (descomposición), $[\alpha]_D^{20} = (-)29,4^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 31: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-8-metil-3-
 15 -[2-(benciloxi)propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trime-
til-2,6-metano-3-benzazocina:

20



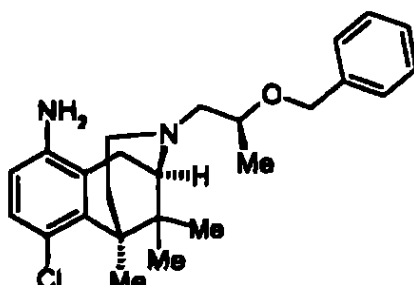
25 Preparación análoga al Ejemplo 1; p.f.: 250°C.

Ejemplo 32: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-7-cloro-3-
 -[2(benciloxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trime-
 30 til-2,6-metano-3-benzazocina:

30

35

5

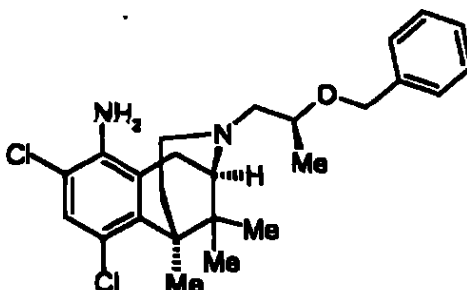


4,5 g (10 mmol) de dihidrocloruro de (2R,6S,2'S)-10-amino-3-[2-(benziloxy)propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina (Ejemplo 2) se disuelven en 90 ml de MeOH y 90 ml de ácido acético glacial, se mezclan con 1,45 g de NCS (N-clorosuccinimida) y se agitan durante 4 h a TA. A continuación, el disolvente se elimina en vacío, el residuo se recoge en 100 ml de solución amoníacal acuosa y se extrae dos veces en cada caso con 50 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se seca, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice. Las fracciones adecuadas se concentran en vacío y el hidrocloreuro se precipita con HCl etéreo.

20 Rendimiento: 1,3 g (27%); p.f.: 222°C, $[\alpha]^{20}_D = (-) 17,4^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 33: dihidrocloruro de (2R,6S,2'S)-10-amino-7,9-dicloro-3-[2(benziloxy)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

30



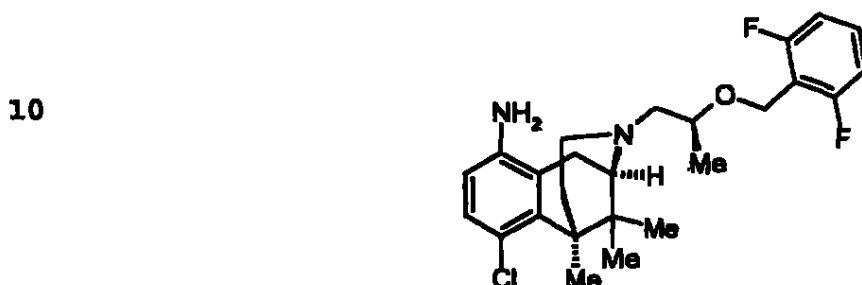
35

Preparación común con el Ejemplo 32;
Después de la separación por cromatografía, se obtienen:

- 58 -

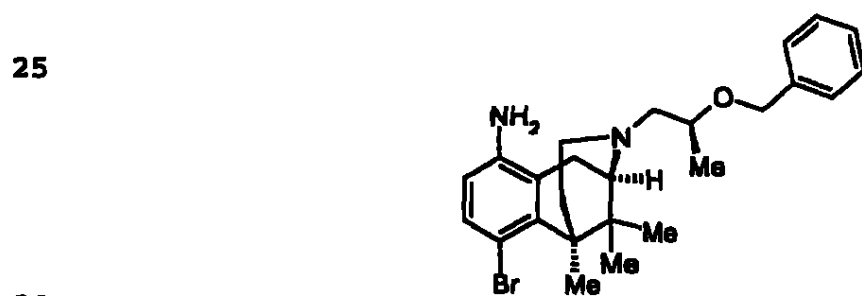
rendimiento: 0,6 g (12%); p.f.: 197°C, $[\alpha]_D^{20} = 11,0^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 34: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-7-cloro-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:



15 Preparación partiendo del Ejemplo 1 en analogía al Ejemplo 32;
p.f.: 247°C.

20 Ejemplo 35: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-7-bromo-3-[2(benciloxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

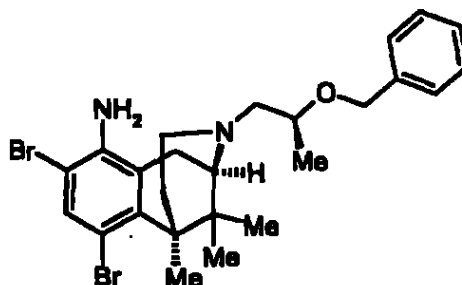


Preparación partiendo del Ejemplo 2 en analogía al Ejemplo 32, con empleo de NBS;
p.f.: 215°C, $[\alpha]_D^{20} = (-)17,3^\circ$ (c = 1 en MeOH).

35 Ejemplo 36: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-7,9-dibromo-

- 59 -

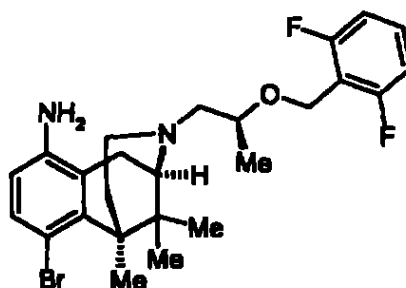
mo-3-[2(benciloxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-tri-
metil-2,6-metano-3-benzazocina:



Preparación común con el Ejemplo 35, en anal gía al
 Ejemplo 33;

p.f.: 177°C, $[\alpha]_D^{20} = 11,5^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 37: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-7-bromo-3-
-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:



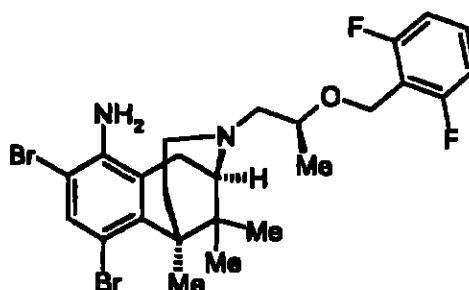
Preparación partiendo del Ejemplo 1 en analogía al
 Ejemplo 32, con empleo de NBS;

p.f.: 233°C, $[\alpha]_D^{20} = (-)20,5^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 38: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-7,9-dibro-
mo-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahi-
dro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

- 60 -

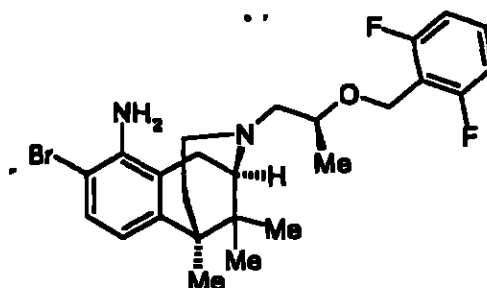
5



Preparación común con el Ejemplo 37, en analogía al
 10 Ejemplo 36;
 p.f.: 236°C, $[\alpha]_D^{20} = 5,9^\circ$ (c = 1, en MeOH).

Ejemplo 39: dihidrocloruro de (2R,6S,2'S)-10-amino-9-bromo-3-
-[2-(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-
 15 -6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

20



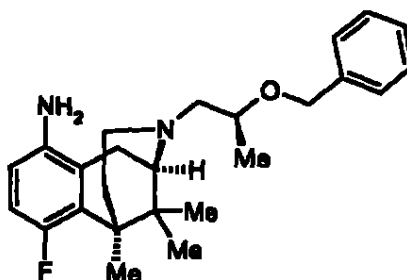
25 Preparación común con el Ejemplo 37 en analogía al
 Ejemplo 32;
 p.f.: 252°C, $[\alpha]_D^{20} = (-)14,6^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 40: dihidrocloruro de (2R,6S,2'S)-10-amino-7-fluoro-
 30 -3-[2-(benciloxi)propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trime-
til-2,6-metano-3-benzazocina:

35

- 61 -

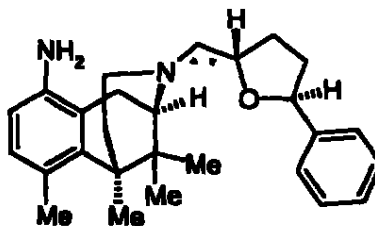
5



Preparación partiendo de **2v** en analogía al Ejemplo 1;
 10 p.f.: 150°C.

Ejemplo 41: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S,5"S)-10-amino-7-me-
 til-3-[5"-fenil-tetrahidrofuran-2"-il]metil-1,2,3,4,5,6-he-
 15 xahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

15

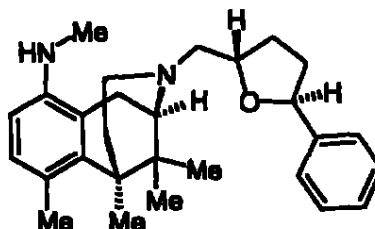


20

Preparación partiendo de **2u** en analogía al Ejemplo 1;
 p.f.: 250°C.

Ejemplo 42: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S,5"S)-10-metilamino-
 -7-metil-3-[5"-fenil-tetrahidrofuran-2"-il]metil-1,2,3,4,
 25 5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

30



Preparación partiendo del Ejemplo 41 en analogía al
 35 Ejemplo 21;

- 62 -

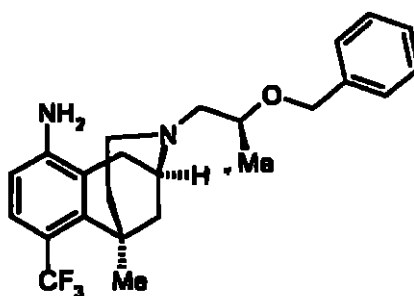
p.f.: 250°C.

- Ejemplo 43: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S,5"S)-10-formilamino-7-metil-3-[5"-fenil-tetrahidrofuran-2"-il]metil-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:**

Preparación partiendo del Ejemplo 41 en analogía al Ejemplo 20;

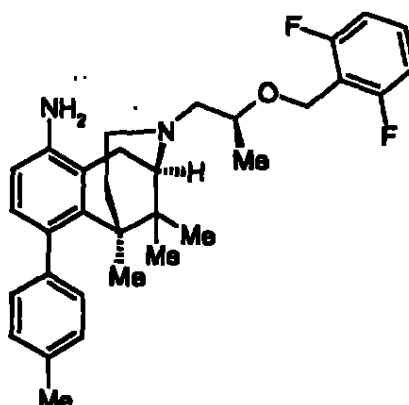
p.f.: 250°C.

- Ejemplo 44: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-7-trifluorometil-3-[2(benciloxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6-metil-2,6-metano-3-benzazocina:**



Preparación partiendo de **2w** en analogía al Ejemplo 1;
p.f.: 165°C.

- Ejemplo 45: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-7-(4-metilfenil)-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6-metil-2,6-metano-3-benzazocina:**



Preparación partiendo de **2x**, en analogía al Ejempl 1;
p.f.: 219°C, $[\alpha]^{20}_D = (-)19,5^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden
15 administrar por vía oral, transdermal, nasal, por inhalación
o parenteral. Los compuestos de acuerdo con la invención se
presentan en este caso en forma de componentes activos en
formas de administración usuales, por ejemplo en composicio-
nes que esencialmente consisten en un soporte farmacéutic
20 inerte y en una dosis eficaz del principio activo tales como,
por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas, sellos, polvos,
soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, supositorios,
sistemas transdermales, etc. Una dosis eficaz de los compues-
tos de acuerdo con la invención se encuentra, en el caso de
25 una administración oral, entre 1 y 1000, preferiblemente en-
tre 1 y 500, de manera particularmente preferida entre 5-300
mg/dosis y, en el caso de administración intravenosa, sub-
cutánea o intramuscular, entre 0,001 y 50, preferiblemente
entre 0,1 y 10 mg/dosis. Para la inhalación son adecuadas de
30 acuerdo con la invención soluciones que contienen 0,01 a 1,0,
preferiblemente 0,1 a 0,5% de principio activo. Para la apli-
cación por inhalación, se prefiere el empleo de polvos. Asi-
mismo, es posible emplear los compuestos de acuerdo con la
invención en forma de solución para infusión, preferiblemente
35 en una solución fisiológica de cloruro de sodio o solución de
sales nutricias.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden pasar a emplearse en solitario o en combinación con otros principios activos de acuerdo con la invención, eventualmente también en combinación con otros principios farmacológicamente activos. Formas de administración adecuadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Correspondientes comprimidos se pueden obtener, por ejemplo, por mezcladura del o de los principios activos con coadyuvantes conocidos, por ejemplo agentes diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para conseguir un efecto de depósito tal como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden consistir también en varias capas.

De manera correspondiente se pueden preparar comprimidos por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a los comprimidos con agentes utilizados habitualmente en revestimientos para comprimidos, por ejemplo Kollidon o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conseguir un efecto de depósito o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. Del mismo modo, la envoltura de la gragea también puede consistir en varias capas para conseguir un efecto de depósito, pudiendo utilizarse los coadyuvantes mencionados antes en el caso de los comprimidos.

Zumos de los principios activos o bien combinaciones de los principios activos de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente todavía un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromatizantes tales como vanillina o extracto de naranja. Pueden contener, además, coadyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa de sodio, humectantes, por ejemplo

productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección se preparan de forma habitual, por ejemplo con adición de agentes conservantes tales como p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, y se envasan en frascos para inyección o ampollas.

Las cápsulas que contienen uno o varios principios activos o bien combinaciones de principios activos se pueden preparar, por ejemplo, mezclando los principios activos con soportes inertes tales como lactosa o sorbita y encapsulándolos en cápsulas de gelatina.

Supositorios adecuados se pueden preparar, por ejemplo, por mezcladura con agentes de soporte previstos para ello tales como grasas neutras o polietilenglicol, o bien sus derivados.

Una dosis diaria terapéuticamente eficaz oscila entre 1 y 1000 mg, preferiblemente 10-500 mg por adulto.

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención pero sin limitar su alcance:

Ejemplo de formulación farmacéutica

25	A) <u>Comprimidos</u>	<u>por comprimido</u>
	principio activo	300 mg
	lactosa	240 mg
	almidón de maíz	340 mg
30	polivinilpirrolidona	45 mg
	estearato de magnesio	<u>15 mg</u>
		940 mg

El principio activo finamente molido, la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, tras lo cual se la humedece con una solución de

polivinilpirrolidona en agua, se la amasa, se la granula en húmedo y se la seca. El granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se prensa para formar comprimidos de forma y tamaño adecuados.

B) Comprimidos

por comprimido

	principio activo	80	mg
10	almidón de maíz	190	mg
	lactosa	55	mg
	celulosa microcristalina	35	mg
	polivinilpirrolidona	15	mg
	carboximetilalmidón de sodio	23	mg
15	estearato de magnesio	<u>2</u>	<u>mg</u>
		400	mg

El principio activo finamente molido, una parte del almidón de maíz, la lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza, y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para dar un granulado que se seca y tamiza. A ello se añade el carboximetilalmidón de sodio y el estearato de magnesio, se mezcla y la mezcla se prensa para formar comprimidos de tamaño adecuado.

C) Grageas

por gragea

	principio activo	5	mg
30	almidón de maíz	41,5	mg
	lactosa	30	mg
	polivinilpirrolidona	3	mg
	estearato de magnesio	<u>0.5</u>	<u>mg</u>
		80	mg

35

El principio activo, el almidón de maíz, la lactosa y la

polivinilpirrolidona se mezclan bien y se humedecen con agua. La masa húmeda se prensa a través de un tamiz con una anchura de malla de 1 mm, se seca a aproximadamente 45°C y a continuación el granulado se hace pasar por el mismo tamiz. Después de aportar por mezcladura estearato de magnesio, se prensan núcleos de grageas abombados con un diámetro de 6 mm en una máquina para la formación de comprimidos. Los núcleos de grageas, así preparados, se revisten de manera conocida con una capa que consiste esencialmente en azúcar y talco.

10 Las grageas acabadas se pulen con cera.

D) <u>Cápsulas</u>		<u>por cápsula</u>
	principio activo	50 mg
15	almidón de maíz	268,5 mg
	estearato de magnesio	<u>1.5 mg</u>
	..	320 mg

La sustancia y el almidón de maíz se mezclan y se humedecen con agua. La masa húmeda se tamiza y se seca. El granulado seco se tamiza y se mezcla con estearato de magnesio. La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

25 E) Solución para ampollas

	principio activo	50 mg
	cloruro de sodio	50 mg
	agua para inyección	5 ml

30

El principio activo se disuelve al pH propio o, eventualmente, a pH 5,5 a 6,5 y en agua y se mezcla con cloruro de sodio en calidad de isotónico, la solución obtenida se filtra hasta quedar exenta de pirógenos y el filtrado se envasa en ampollas en condiciones asépticas que, a continuación, se esterilizan y se funden. Las ampollas contienen 5

35

mg, 25 mg y 50 mg de principio activo.

F) Supositorios

5	principio activo	50 mg
	grasa dura	<u>1650 mg</u>
		1700 mg

La grasa dura se funde. A 40°C se dispersa homogéneamente la sustancia activa molida. Se enfría hasta 38°C y se vierte en moldes para supositorios débilmente enfriados con anterioridad.

15

20

25

30

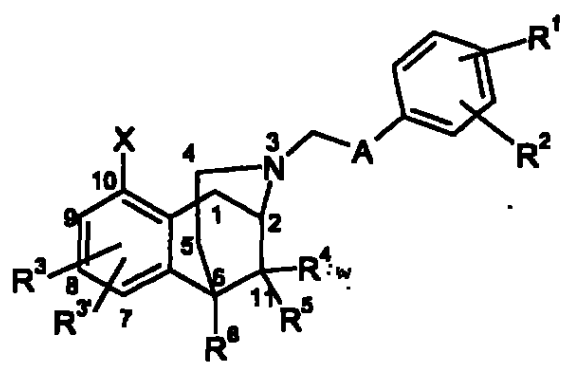
35

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de la fórmula general 1

5

10



1

15 en donde

R¹ y R², iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆, OH, F, Cl o Br;

20

R³ y R³', iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno, F, Cl, Br, metilo, etilo, OH, CF₃, metoxi fenilo que puede estar eventualmente sustituido con un radical elegido del grupo F, Cl, Br, metilo, etilo, OH, CF₃, y metoxi;

R⁴, R⁵ y R⁶, iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno, metilo o etilo,

25 X

puede significar NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, pudiendo ser los dos grupos alquilo C₁-C₆ iguales o diferentes, NH-COH, NH-CO(alquilo C₁-C₆) o F;

A

30

puede significar -(CH₂)₁-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-O-CH₂-, -(CH₂)₄-, -CH(alquilo C₁-C₆)-O-CH₂-, -(CH₂)₂-O-CH₂-, -(CH₂)₃-O-, -(CH₂)₁-, -CH₂-O-(CH₂)₃-, -(CH₂)₁-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-O-CH₂-, -(CH₂)₄-O-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-,

35



5 eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

2.- Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 1,

- 10 en donde
- R¹ y R², iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, OH, F, Cl o Br;
- R³ y R^{3'}, iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno, F, Cl, Br, metilo, etilo, OH, CF₃, metoxi o fenilo
- 15 que está sustituido con un radical elegido del grupo F, Cl, Br y, preferiblemente, metilo;
- R⁴, R⁵ y R⁶, iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o metilo;
- X puede significar NH₂, NH-(metilo), N(metilo)₂, NH-(etilo), N(etilo)₂, NH-COH, NH-COMe o F;
- 20 A puede significar -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-O-CH₂-, -CH(metilo)-O-CH₂-, -CH(etilo)-O-CH₂-, -CH(iso-propilo)-O-CH₂-, -(CH₂)₃-O-CH₂-, -(CH₂)₃-O-, -CH₂-O-(CH₂)₃-, -(CH₂)₃-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-O-CH₂-, -(CH₂)₄-O-, -CH₂-O-
- 25 -CH₂-CH₂-O-,



30 eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

3.- Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 1 ó 2,

35 en donde

- R^1 y R^2 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o F;
- R^3 y $R^{3'}$, iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno, F, Cl, Br, CF_3 o metilo;
- 5 R^4 , R^5 y R^6 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o metilo;
- X puede significar NH_2 , $NH-(metilo)$, $N(metilo)$, $NH-COH$, $NH-COMe$ o F;
- A puede significar $-CH(metilo)-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$ o

10



- eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros,
- 15 sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

4.- Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, 2 ó 3, en donde

- 20 R^1 y R^2 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o F;
- R^3 y $R^{3'}$, iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno, F, Cl, Br, CF_3 o metilo;
- R^4 , R^5 y R^6 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o metilo;
- 25 X puede significar NH_2 , $NH-(metilo)$ o $NH-COH$;
- A puede significar $-CH(metilo)-O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$ o

30



- eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

- 35 5.- Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, 2 ó 3,

en donde

R^1 y R^2 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o F;

R^3 y R^3' pueden significar hidrógeno;

5 R^4 , R^5 y R^6 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o metilo;

X puede significar F;

A puede significar $-\text{CH}(\text{metilo})-\text{O}-\text{CH}_2-$,

eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros,
10 sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

6.- Preparado farmacéutico, caracterizado por un contenido en uno de los compuestos de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5 junto a coadyuvantes y sustancias de soporte habituales.
15

7.- Empleo de uno de los compuestos de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5 como medicamento.

8.- Empleo de un compuesto de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que el bloqueo del canal del sodio dependiente de la tensión puede desplegar una utilidad terapéutica.
20

9.- Empleo de un compuesto de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de arritmias, espasmos, isquemias cardíaca y cerebral, dolores, así como enfermedades neurodegenerativas.
25

10.- Empleo de un compuesto de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 5, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de epilepsia, hipoglicemia, hipoxia, anoxia, trauma cerebral, edema cerebral, apoplejía del cerebro, asfixia perinatal, degeneraciones del cerebelo, esclerosis lateral amiotropa, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ciclofrenia, hipotonía, infarto de corazón, trastornos
30
35

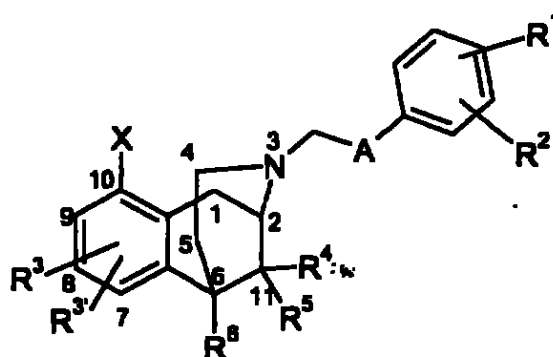
- 73 -

del ritmo cardíaco, angina de pecho, dolor crónico, dolor neuropático o anestesia local.

11.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general 1

5

10

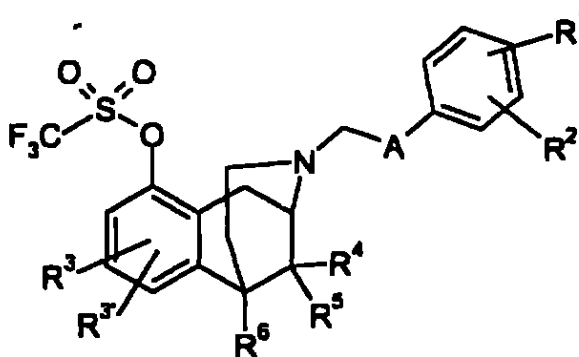


1

15 en donde los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^3' , R^4 , R^5 , R^6 y A pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-5, y X representa NH_2 , caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general 1

20

25



3

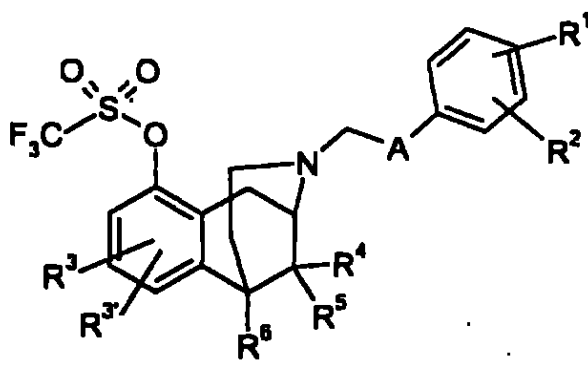
30 en donde los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^3' , R^4 , R^5 , R^6 y A pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-5, en un disolvente aromático bajo catálisis con paladio, con una fuente de nitrógeno.

12.- Compuestos intermedios de la fórmula general 3

35

- 74 -

5

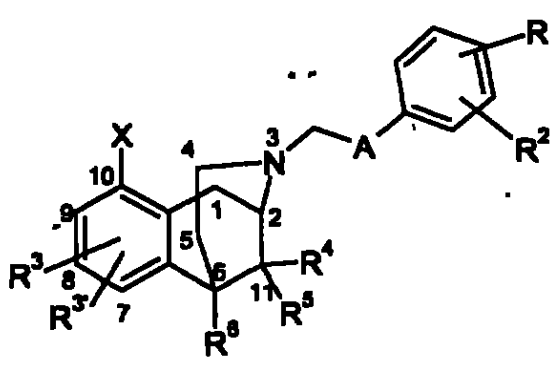


10 en donde los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^3' , R^4 , R^5 , R^6 y A pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-5.

13.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general 1

15

20



25 en donde los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^3' , R^4 , R^5 , R^6 y A pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque compuestos de la fórmula general 1, en los que X representa NH_2 ,

30 a) se hacen reaccionar en un disolvente orgánico polar, con una base y un correspondiente agente alquilante, para dar compuestos de la fórmula general 1, en los que X representa $NH-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ o $N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, o

35 b) se hacen reaccionar bajo enfriamiento, en presencia de ácidos, con aldehídos o cetonas, y las bases de Schiff o las sales de iminio, así formadas de manera intermedia, se reducen a continuación con hidruros de metales

para dar compuestos de la fórmula general 1, en los que X representa NH-(alquilo C₁-C₆) o N(alquilo C₁-C₆)₂, o

- c) se hacen reaccionar, en presencia de una base, con un cloruro de ácido o anhídrido para dar compuestos de la fórmula general 1, en los que X representa NHCO(alquilo C₁-C₆) o

- d) eventualmente, los compuestos de la fórmula 1, en los que X representa NHCO(alquilo C₁-C₆), eventualmente obtenidos según la etapa c) se reducen a continuación con hidruros de metales, bajo catálisis con ácidos de Lewis, en compuestos de la fórmula general 1, en los que X representa NH-(alquilo C₁-C₆) o N(alquilo C₁-C₆)₂, o

- e) se transforman, a temperatura elevada, por reacción con ácido fórmico, en los compuestos de la fórmula general 1, en los que X representa NHCOH, o

- f) se hacen reaccionar por diazotación de y subsiguiente ebullición con BF₃ para dar los compuestos de la fórmula 1, en los que X representa F.

20

25

30

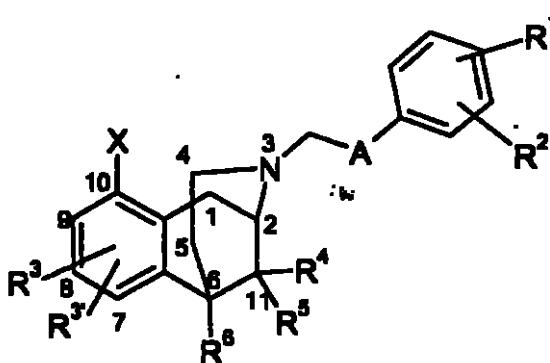
35

Resumen

La presente invención se dirige a 1,2,3,4,5,6-hexa-
5 hidro-2,6-metano-3-benzazocinas sustituidas de la fórmula
general 1

10

15



1

en donde los radicales R¹, R², R³, R³', R⁴, R⁵, R⁶ y A pueden
presentar los significados indicados en la parte descriptiva
y en las reivindicaciones, a procedimientos para su prepara-
ción, así como al empleo como medicamento.

20



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Fürstenberger Str. 223, 60323 Frankfurt am Main, R.F.A.
Teléfono: 49-69-5963050 * Fax: 49-69-5962080

0276

LA SUSCRITA CONSUL GENERAL DE COLOMBIA EN FRANKFURT AM MAIN

CERTIFICA

Que el señor Dr. Hanns Paul Tüttenberg ejercía las funciones de Representante del Presidente del Tribunal Regional en Mainz en la fecha indicada y su firma corresponde a la registrada en esta Oficina Consular.

Que la empresa Boehringer Ingelheim Pharma KG; es una sociedad constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas.

Que los señores Dr. Dieter Laudien y Dr. Heinz Gerd Kläs, quienes en su calidad de apoderados, y cuya firma fue autenticada ante el Notario señor Alfred Fuchs, son sus representantes legales en este país.

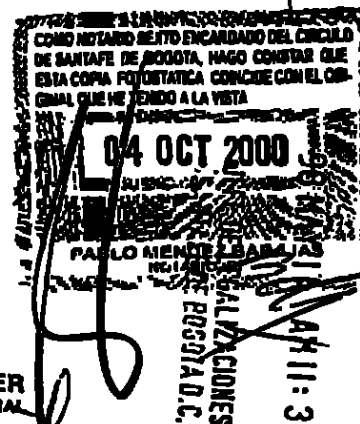
Frankfurt am Main, Abril 30, 1998

Teresita Garcia Romero
TERESITA GARCIA ROMERO
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA

Derechos cancelados:
Impuesto de Timbre:
Fondo Rotatorio:

US\$ 8.00
US\$ 100.00

LUZ ARPIAGA DE HERBER
LUZ ARPIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.598 Minjusticia



CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESPEPEA
LAS FIRMAS REGISTRADAS

141058

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO



Für Patente, Modelle, Muster, Warenzeichen, Dienstleistungsmarken, Handelsnamen und Embleme.

Para patentes, modelos y dibujos; marcas de fábrica y de servicios; nombres comerciales y enseñas.

VERTRETUNG UND VOLLMACHT

ICH (wir) Unterzeichnende (r) / Yo (nosotros), abajo firmado (s)

Boshringer Ingelheim Pharma KG

wohnhaft in / domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein
Germany

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o al tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplente, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

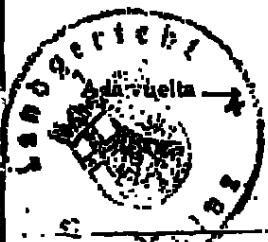
Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos;

ernenne(n) hiermit in Übereinstimmung mit Abs. 1 des Artikels 543 des Handelsgesetzbuches GERMAN CAVELIER (Rechtsanwaltsausweis Nr. 832), GONZALO PERDOMO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 831), EMILIO FERRERO (Rechtsanwaltsausweis Nr. 31929) und LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (Rechtsanwaltsausweis Nr. 23555), mit Geschäftssitz in Bogotá/Kolumbien, Carrera 4ª N° 72-35 zu meinen (unseren) Prozeßbevollmächtigten (Germán CAVELIER zum Hauptbevollmächtigten, die anderen - in der genannten Reihenfolge - zu seinen Stellvertretern) in allen Angelegenheiten, die das Gewerbliche Eigentum betreffen. Sie sind befugt, Zustellungen entgegenzunehmen und Prozeßbevollmächtigten und außergerichtliche Bevollmächtigte zu ernennen. Der erste Stellvertreter hat Herrn GERMAN CAVELIER bei dessen Abwesenheit oder im Falle einer vorübergehenden oder endgültigen Verhinderung zu vertreten. Dasselbe gilt, wenn der zweite Stellvertreter den ersten, oder aber der dritte den zweiten, zu vertreten hat. In diesen Fällen wird der Hauptvertreter, oder gegebenenfalls der erste oder zweite Stellvertreter, oder beide, in Form einer durch einen Notar (in Kolumbien) oder durch einen Notar oder sonstigen öffentlichen Beamten oder Konsul von Kolumbien (im Ausland) beglaubigten Erklärung seine Absicht, die Vertretung nicht auszuüben, zum Ausdruck bringen. Sollte eine Verhinderung der Grund dafür sein, ist die entsprechende Bescheinigung beizufügen. Sollte einer der Ernannten endgültig ausscheiden, nimmt der Nachfolgende seine Stelle ein. Bei Beendigung der Abwesenheit oder Verhinderung des Hauptvertreters oder seines ersten oder zweiten Stellvertreters, können GERMAN CAVELIER oder aber - je nach Fall die entsprechenden Stellvertreter, die Vertretung ohne weiteres wieder übernehmen und die jeweilige Stellvertretung gilt als aufgehoben.

Außerdem erteile ich (ertellen wir) den oben genannten Rechtsanwälten die Vollmacht, den Schutz meines (unseres) Gewerblichen Eigentums und bei Unlauterem Wettbewerb zu erlangen. Zu diesem Zweck ermächtigen wir die genannten Bevollmächtigten zur Vertretung vor sämtlichen Stellen oder Personen, gleichgültig ob diese rechtsprechende Gewalt ausüben oder nicht, vor allem vor den Verwaltungsbehörden, vor der Verwaltungsgerichtsbarkeit und Gerichten, als auch vor den Schiedsgerichten und zwar in allen Fragen, die sich auf folgende Angelegenheiten beziehen: a) Erlangung von Patenten für Erfindungen, Gebrauchsmustern, Industriezeichnungen, die Eintragung von Warenzeichen, Verbandszeichen, Defensivmarken, Dienstleistungsmarken, Werbeablogans, Handelsnamen



Weiter →



CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-11 (MINUTA N° 12.1.14.1.a)



den
izen
orb,
hen,
ang,
von
und
hen
und
acht
oben
ten,
zu
die
zu

Kostenberechnung:
Gebühr für Beglaubigung
(Wert: DM 7.00,-)
JVKostO. v. 28.7.1957
BGBI. I S. 881
DM
Mainz, den 8. März 1938

[Handwritten signature]

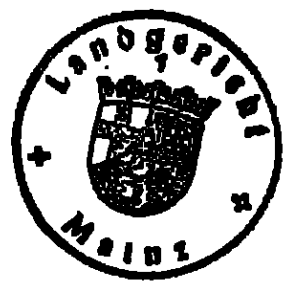
Amtsinventor

910 E 1

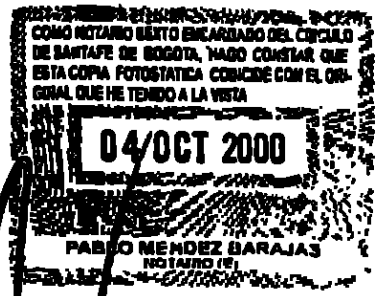
Die Echtheit vorstehender Unterschrift des
Notars Alfred Fuchs in Ingelheim am Rhein
und die Echtheit des beigedruckten Dienst-
stempels werden hierdurch bestätigt.
Zugleich wird bescheinigt, daß der Vor-
genannte zur Vornahme der Amtshandlung
gesetzlich befugt war.

Mainz, den sechsten März
neunzehnhundertachtundneunzig
Der Präsident des Landgerichts

[Handwritten signature: Dr. Hanns Paul Rüttenberg]
(Dr. Hanns Paul Rüttenberg)



ung
ale
die
eck
den



[Handwritten signature]

Co.,
su

TRADUCCION OFICIAL No. 6543

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente

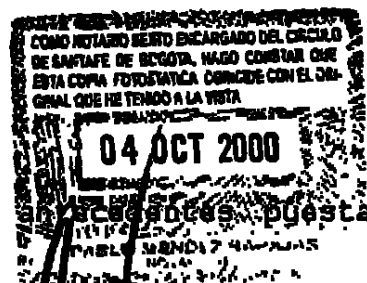
(A continuación de un documento escrito en español y alemán, por medio del cual los señores Dr. Dieter Ludien y Dr. Heinz Gerd Kläs, obrando en nombre de la firma Boehringer Ingelheim Pharma KG, domiciliada en Ingelheim am Rhein, Alemania, nombran como representantes y otorgan poder a favor de GERMAN CAVELIER, tpa 832, GONZALO PERDOMO, tpa 831, EMILIO FERRERO, tpa 31929, y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4° No. 72-35, Bogotá:)

Dado y firmado el 25 de febrero de 1998 en Ingelheim am Rhein, RFA.

Protocolo notarial No. 891/98

Certifico la autenticidad de las firmas
ante mí por los señores

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Químico
domiciliado en 55127 Mainz, Carl-Orff-Straße 11,



LUZ APATAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 599 M. Justicia

2. Dr. Heinz Gerd Kläs, , Dipl. Químico
domiciliado en 55599 Gau Bickelheim,
Ludwig-Jahn-Str. 16
a quienes conozco en persona.

Ingelheim am Rhein, 25 de febrero de 1998/jø

Fdo.: firma ilegible

Notario

(sello redondo en tinta:)

Alfred Fuche - Notario de Ingelheim am Rhein

Costas

Derechos de legalización

Valor: DM 5.000)

JVKosto de 26.7.1967

BGBI. I Pag. 861

DM 20,-

Mainz, 8 de marzo de 1998

Fdo.: firma ilegible

Inspector



910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario Alfred Fuchs, de Ingelheim am Rhein, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, 6 de marzo de mil novecientos noventa y ocho

El Presidente del Tribunal Regional

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hans Paul Tüttenberg)

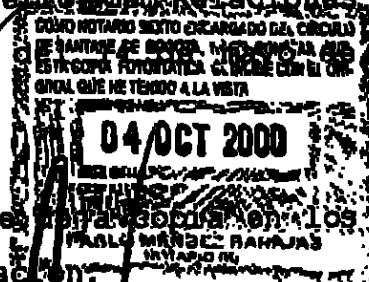
(sello redondo en tinta:)

Tribunal Regional de Mainz

EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Frankfurt am Main bajo el No. 0276 del 30 de abril de 1998 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 141058 del 10 de julio de 1998.

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se levantó copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 10 de julio de 1998.



LUZ AFFRAGA DE HERBER
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL
[Signature]
Resolución No. 698 del 1998

NO SE PUEDE
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL 5 12:17

DELEGACIONES
DELEGACIONES

COMO NOTARIO ENCARGADO DEL CIRCUITO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S)

[Handwritten signature]

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL(LOS) EN ESTA NOTARIA
SANTAFÉ DE BOGOTÁ.

14 JUL 1998



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

661949
DE
ESTA FIRMA ROSEDE EL
GOBIERNO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ
LAS FUENTES

COMO NOTARIO ENCARGADO DEL CIRCUITO DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTÁTICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

04 OCT 2000

PABLO MENDEZ RAMALLOS

84

CAVELIER

AB GAD S

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@enlomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 Nn. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

Poder conferido el: 25-02-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,


GERMAN CAVELIER

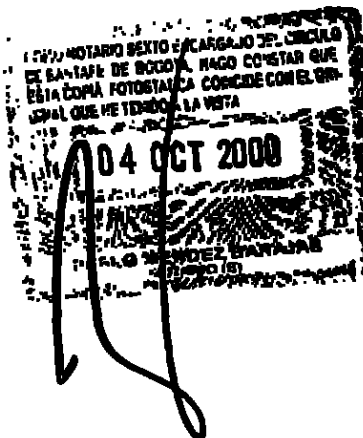
T.P.A. No. 832
C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

199 57 156.2

Anmeldetag:

27. November 1999

Anmelder/Inhaber:

Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim/DE

Bezeichnung:

Substituierte 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-2,6-methano-3-benzazocine und ihre Verwendung als Arzneimittel

IPC:

C 07 D, A 61 K

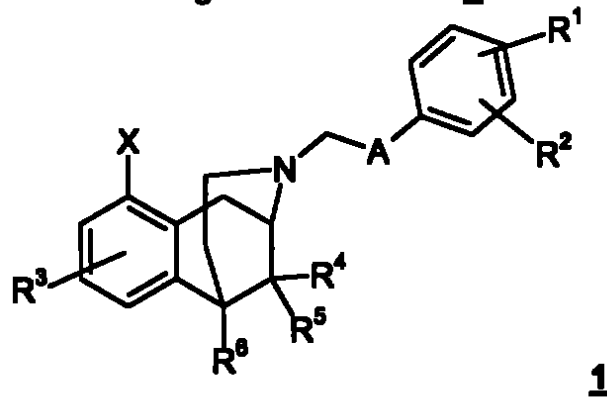
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 20. September 2000
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Nietiedt

Substituierte 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-2,6-methano-3-benzazocine und ihre Verwendung als Arzneimittel

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-
5 2,6-methano-3-benzazocine der allgemeinen Formel 1



worin

R¹ und R² gleich oder verschieden Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyloxy, OH, F, Cl oder Br;

R³ Wasserstoff, F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, OH oder Methoxy,

R⁴, R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,

X NH₂, NH-(C₁-C₆-Alkyl), N(C₁-C₆-Alkyl)₂, wobei die beiden C₁-C₆-Alkyl-Gruppen gleich oder verschieden sein können, NH-COH, NH-CO(C₁-C₆-Alkyl) oder F;

A -(CH₂)₃-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-O-CH₂-, -(CH₂)₄-,
-CH(C₁-C₆-Alkyl)-O-CH₂-, -(CH₂)₂-O-CH₂-, -(CH₂)₃-O-, -(CH₂)₅-,
-CH₂-O-(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-O-CH₂-, -(CH₂)₄-O-,
-CH₂-O-CH₂-CH₂-O-,



bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer
25 Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Bevorzugt sind die Verbindungen der allgemeinen Formel 1
worin

R¹ und R² gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, OH, F, Cl oder Br;

5

R³ Wasserstoff, F, Methyl, Ethyl, OH oder Methoxy,

R⁴, R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden Wasserstoff oder Methyl;

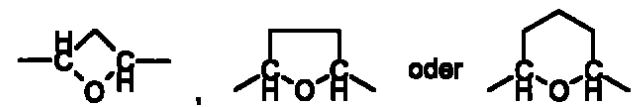
10 X

NH₂, NH-(Methyl), N(Methyl)₂, NH-(Ethyl), N(Ethyl)₂, NH-COH, NH-COMe oder F;

A

-CH₂-CH₂-O-, -CH₂-O-CH₂-, -CH(Methyl)-O-CH₂-,
-CH(Ethyl)-O-CH₂-, -CH(iso-Propyl)-O-CH₂-, -(CH₂)₂-O-CH₂-,
-(CH₂)₃-O-, -CH₂-O-(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-O-CH₂-,
-(CH₂)₄-O-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-,

15



bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch
unbedenklichen Säureadditionssalze.

20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1
worin

25

R¹ und R² gleich oder verschieden Wasserstoff oder F;

R³ Wasserstoff oder Methyl;

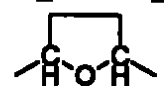
R⁴, R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden Wasserstoff oder Methyl;

30

X NH₂, NH-(Methyl), N(Methyl)₂, NH-COH oder NH-COMe;

A

-CH(Methyl)-O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂- oder



35

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäß von vergleichbarer Bedeutung sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1 worin

R^1 und R^2 gleich oder verschieden Wasserstoff oder F;

R^3 Wasserstoff;

5 R^4 , R^5 und R^6 gleich oder verschieden Wasserstoff oder Methyl;

X F;

A -CH(Methyl)-O-CH₂-,

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch

10 unbedenklichen Säureadditionssalze.

Von besonderem Interesse sind Verbindungen der allgemeinen Formel 1 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

- 15 - (2R,6S,2S')-10-Amino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid;
- (2R,6S,2S')-10-Amino-3-[2-(benzyloxy)propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid;
- (2R,6S,11R,2"S)-10-Amino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-
20 hexahydro-6,11-dimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid;
- (2R,6S,11S, 2"S)-10-Amino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11-dimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid;
- (2R,6S)-10-Amino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-ethyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid;
- 25 - (2R,6S,2"S,5"S)-10-Amino-3-[5"-phenyl-tetrahydrofuran-2"-yl)methyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid;
- (2R,6S,2"S)-10-Acetamino-3-[2(benzyloxy)propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-hydrochlorid;
- (2R,6S,2"S)-10-Acetamino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-
30 hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-hydrochlorid;
- (2R,6S,2"S)-10-Formylamino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-hydrochlorid;
- (2R,6S,2"S)-10-Methylamino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid;
- 35 - (2R,6S,2"S)-10-Dimethylamino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid;
- (2R,6S,2"S)-10-Ethylamino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid;

C₁-C₆-Alkyl steht für einen unverzweigten oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen die gegebenenfalls auch Ringsysteme enthalten können. Die Alkylsubstituenten können gleich oder verschieden sein und gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein,

- 5 vorzugsweise Fluor. Als Beispiele seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Cylopropylmethyl, Cylobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl genannt. Gegebenenfalls werden für die vorstehend genannten Alkylgruppen auch gängige Abkürzungen wie beispielsweise Me für Methyl, Et für Ethyl, Prop für Propyl etc. verwendet.

10

Die die Gruppe A repräsentierenden 2-bindigen Gruppen können erfindungsgemäß in beiden möglichen Ausrichtungen mit den sie benachbarenden Resten verknüpft sein.

- 15 Gegebenenfalls können die Verbindungen der allgemeinen Formel (1) in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung, in ihre pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze mit einer anorganischen oder organischen Säure, überführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Bernsteinsäure, Bromwasserstoffsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Methansulfonsäure, 20 Milchsäure, Phosphorsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Weinsäure oder Zitronensäure in Betracht. Ferner können Mischungen der vorgenannten Säuren eingesetzt werden.

- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind Blocker des spannungsabhängigen Natriumkanals. Es handelt sich dabei um Verbindungen, die Batrachotoxin (BTX) mit hoher Affinität ($K_i < 1000 \text{ nM}$) kompetitiv oder nicht-kompetitiv von der Bindungsstelle am Natriumkanal verdrängen. Solche Substanzen zeigen eine "use-dependency" bei der Blockade der Natriumkanäle, d.h. für die Bindung der 30 Substanzen an dem Natriumkanal müssen die Natriumkanäle zunächst aktiviert werden. Die maximale Blockade der Natriumkanäle wird erst nach wiederholter Stimulation der Natriumkanäle erreicht. Demzufolge binden die Substanzen bevorzugt an Natriumkanäle, die vermehrt aktiviert werden.

- 35 Dadurch sind die Substanzen in der Lage, bevorzugt in den Körperregionen wirksam zu werden, die pathologisch überstimuliert sind. Darunter fallen Erkrankungen wie Arrhythmien, Spasmen, kardiale und Gehirnschämien, Schmerzen sowie neurodegenerative Erkrankungen verschiedener Genese. Beispielsweise kann genannt werden: Epilepsie, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirtrauma,

Gehirnoedem, Gehirn-Schlaganfall, perinatale Asphyxie, Degenerationen des Cerebellums, amyotrophe laterale Sklerose, Morbus Huntington, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Zyklophrenie, Hypotonie, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, chronischer Schmerz, neuropathischer Schmerz sowie

5 Lokalanaesthesie.

Ein weiterer Aspekt der Erfindung zielt folglich auf die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel 1, als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel, in denen die Blockade des spannungsabhängigen Natriumkanals einen

10 therapeutischen Nutzen entfalten kann.

Bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von Arrhythmien, Spasmen, kardialen und Gehirnschämien, Schmerzen

7 sowie neurodegenerative Erkrankungen.

15 Besonders bevorzugt ist die vorstehend genannte Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von Epilepsie, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnödem, Gehirn-Schlaganfall, perinatale Asphyxie, Degenerationen des Cerebellums, amyotrophe laterale Sklerose, Morbus

20 Huntington, Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson, Zyklophrenie, Hypotonie, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, chronischer Schmerz, neuropathischer Schmerz sowie Lokalanaesthesie.

Als Testsystem für den Nachweis der Natriumkanal blockierenden Wirkung dient die

25 BTX-Bindung am Natriumkanal [S.W. Postma & W.A. Catterall, Mol. Pharmacol 25, 219-227 (1984)] sowie patch-clamp Experimente, in denen gezeigt werden kann, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen den elektrisch stimulierten Natriumkanal in einer "use-dependent" Art und Weise blockieren [W.A. Catterall, Trends Pharmacol. Sci., 8, 57-65 (1987)]. Durch die Auswahl des Zellsystems (z.B.

30 neuronale, kardiale, DRG Zellen) kann die Wirkung der Substanzen auf verschiedene Natriumkanalsubtypen untersucht werden.

Die Natriumkanal blockierende Eigenschaft der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die Blockade des Veratridin induzierten Glutamat-releases

35 nachgewiesen werden [S. Villauneva, P. Frenz, Y. Dragic, F. Orrego, Brain Res. 461, 377-380 (1988)]. Veratridin ist ein Toxin, das den Natriumkanal permanent öffnet. Dadurch kommt es zu einem erhöhten Einstrom von Natriumionen in die Zelle. Über die oben beschriebene Kaskade führt dieser Natriumeinstrom in neuronalem Gewebe zu einer gesteigerten Freisetzung von Glutamat. Durch die

erfindungsgemäßen Verbindungen läßt sich diese Glutamatfreisetzung antagonisieren.

Antikonvulsive Eigenschaften der erfindungsgemäßen Substanzen wurden durch
5 eine protektive Wirkung gegen Krämpfe, die durch einen maximalen Elektroschock in Mäusen ausgelöst wurden, belegt [M. A. Rogawski & R.J. Porter, Pharmacol. Rev. 42, 223-286 (1990)].

Neuroprotektive Eigenschaften wurden durch protektive Wirkung in einem Ratten-
10 MCAO-Modell [U. Pschorn & A. J. Carter, J. Stroke Cerebrovascular Diseases, 6, 93-99 (1996)], einem Malonat induziertem Läsionsmodell [M.F. Beal, Annals of Neurology, 38, 357-366 (1995) und J.B. Schulz, R.T. Matthews, D.R. Henshaw und M.F. Beal, Neuroscience, 71, 1043-1048 (1996)] sowie einem MPTP induzierten Degenerationsmodell [J.P. Steiner, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 94, 2019-2024
15 (1997)] belegt.

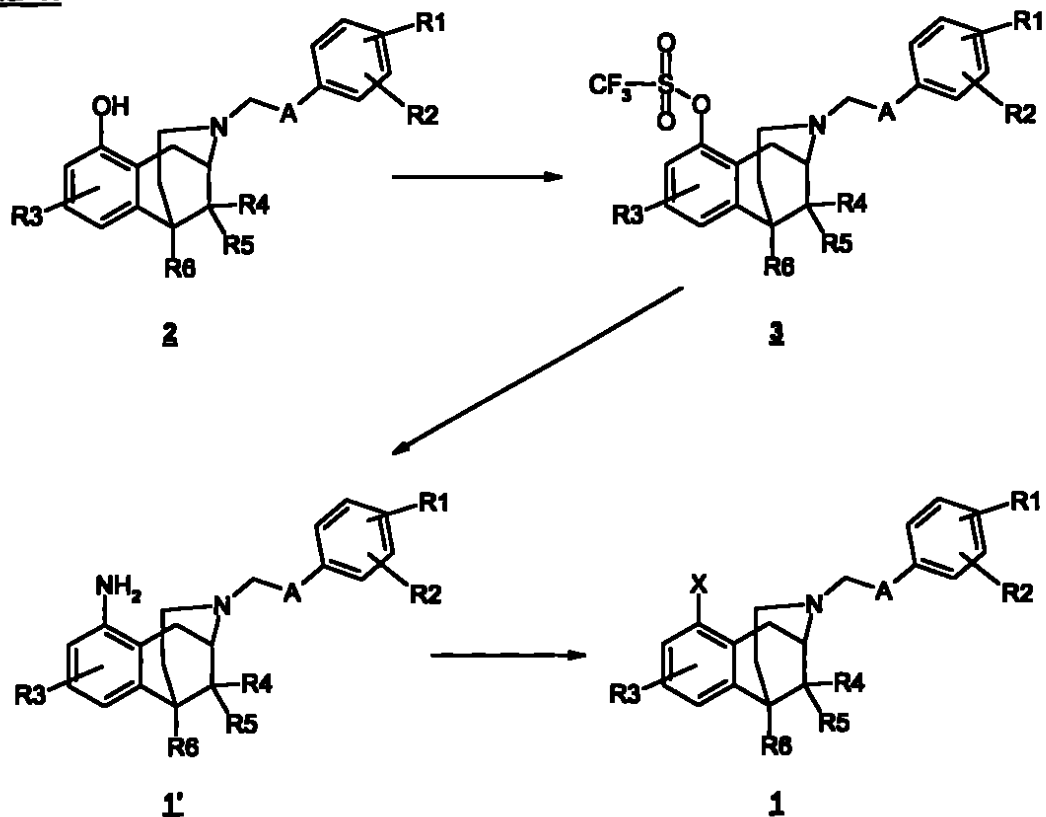
Analgetische Wirkung wurde in einem Formalin induzierten Schmerzmodell [D. Dubuisson und S.G. Dennis, Pain, 4, 161-174 (1977)] sowie in einem Ligatur-Modell [G. J. Bennett & Y.-K. Xie, Pain 33, 87-107 (1988)] belegt.

20

Ferner wurde beschrieben, daß Natriumkanalblocker zur Therapie der Zyklophrenie (manisch depressive Erkrankung) eingesetzt werden können [J. R. Calabrese, C. Bowden, M.J. Woyshville; in: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress (Eds.: D. E. Bloom and D. J. Kupfer) 1099-1111. New York: Raven Press
25 Ltd.].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen **1** lassen sich in Analogie zu an sich bekannten Synthesemethoden herstellen. Ein möglicher Syntheseweg ist in Schema 1 dargestellt. Die in Schema 1 als Ausgangsverbindungen gekennzeichneten 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-2,6-methano-3-benzazocin-10-ole (**2**) sind gemäß aus dem Stand der Technik bekannten Syntheseverfahren erhältlich. Diesbezüglich wird an dieser Stelle auf die Europäische Patentanmeldung EP 521422 sowie auf die Internationalen Patentanmeldungen WO 97/06146 und WO 99/14199 verwiesen.

Schema 1:



Schlüsselschritt ist die Überführung des Phenols **2** in die entsprechende Aminoverbindung **1'** (entspricht Verbindungen **1** bei denen X = NH₂ bedeutet), die über eine Buchwald-Reaktion gelingt [J. P. Wolfe, J. Ahman, J. P. Sadighi, R. A. Singer, S. L. Buchwald, THL 1997, 6367-6370].

Die für diese Umsetzung benötigten Triflate **3** lassen sich ausgehend von den Verbindungen **2** mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid in Gegenwart einer Hilfsbase darstellen. Als Hilfsbasen kommen erfindungsgemäß organische Amine wie beispielsweise Dimethylaminopyridin, Pyridin oder auch tert. Amine wie beispielsweise Trimethylamin, Triethylamin, Diisopropylethylamin oder DBU (Diazabicycloundecen) in Betracht. Von den vorstehend genannten Aminen ist die Verwendung der tert. Amine bevorzugt, besonders bevorzugt wird Triethylamin als Hilfsbase eingesetzt. Die Umsetzung wird in aprotischen, organischen Lösemitteln,

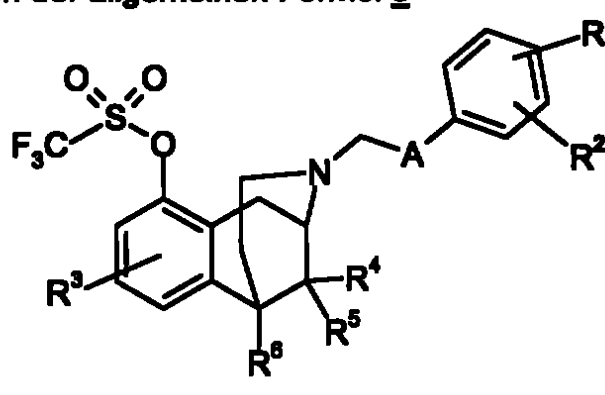
bevorzugt in Lösemitteln ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Methylenchlorid, Toluol oder auch Tetrahydrofuran durchgeführt. Als besonders bevorzugt wird an dieser Stelle Methylenchlorid genannt. Vorzugsweise werden die Umsetzungen zu den Triflaten 3 bei Temperaturen unterhalb der Raumtemperatur, besonders bevorzugt bei -50°C - 0°C, höchst bevorzugt zwischen -30°C und -5°C durchgeführt. Nach 0,5 bis 4 h wird bis zum vollständigen Umsatz bei Raumtemperatur weitergerührt (ca. 1-12 h). Nach der Aufarbeitung werden die so erhalten Rohprodukte 3 ohne weitergehende Reinigung in einem aromatischen organischen Lösemittel, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe Toluol, Benzol oder Xylol, besonders bevorzugt Toluol, unter Palladium-Katalyse, vorzugsweise in Gegenwart eines Phosphin-Liganden, mit einer Stickstoffquelle, vorzugsweise mit Ketiminen, besonders bevorzugt mit Benzophenonimin, umgesetzt. Als Palladiumkatalysatoren kommen erfindungsgemäß in Betracht Tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium, Palladium(II)acetat oder beispielsweise Tetrakis(triphenylphosphin)-Palladium. Als Phosphinliganden können beispielsweise Liganden ausgewählt aus der Gruppe DPPF, BINAP, p-tolBINAP, PPh₂-CHMe-P(tBu)₂, phosphin-substituierte Ferrocene oder auch Triphenylphosphin Verwendung finden. Bevorzugt wird als Katalysatorsystem Tris(dibenzylidenaceton)-dipalladium/BINAP eingesetzt. Die Reaktion wird vorzugsweise unter Feuchtigkeits- und Sauerstoffausschluß bei vorzugsweise erhöhter Temperatur geführt. Bevorzugt erfolgt die Umsetzung unter Rückfluß des eingesetzten Lösemittels.

Das intermediär erhaltene Iminaddukt kann durch saure Hydrolyse, vorzugsweise mit verdünnten Mineralsäuren, besonders bevorzugt mit verdünnter Salzsäure in die erfindungsgemäßen Verbindungen 1' (entsprechend Verbindungen der Formel 1 mit X=NH₂) überführt werden. Die Reinigung der Produkte erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel oder durch Kristallisation, bevorzugt durch Kristallisation der pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, beispielsweise der Hydrochloride.

30

Wie aus den vorstehend genannten Ausführungen ersichtlich, kommt den Triflaten der allgemeinen Formel 3 eine zentrale Bedeutung bei der Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel 1 zu.

Entsprechend zielt ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung auf die Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel 3

3

5 worin die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ und A die vorstehend angegebenen Bedeutungen aufweisen können.



Zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel 1 mit X≠NH₂ kann wie nachfolgend beschrieben vorgegangen werden.

- 10 Verbindungen der Formel 1 in denen X = NHC₁-C₆-Alkyl oder N(C₁-C₆-Alkyl)₂ bedeutet, lassen sich nach an sich bekannten Verfahren durch Alkylierung von 1', durch reduktive Aminierung oder durch Acylierung gegebenenfalls in Gegenwart organischer Basen, mit anschließender Reduktion erhalten.
Zur Alkylierung kann wie folgt vorgegangen werden. Eine Verbindung der
- 15 allgemeinen Formel 1' wird in einem polaren organischen Lösemittel, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, bevorzugt Dimethylformamid oder Methylenchlorid gelöst. Die so erhaltene Lösung wird mit einer Base und einem entsprechenden Alkylierungsmittel versetzt. Als Base kommen Alkali- und Erdalkalihydride, bevorzugt Natriumhydrid in Betracht. Als
- 20 Alkylierungsmittel können Alkylhalogenide, wie Alkylchlorid, Alkylbromid, besonders Alkyljodid sowie Alkyltosylate, -Mesylate, -Triflate, -Dialkylsulfate Verwendung finden. Nach üblicher Aufarbeitung können die alkylierten Verbindungen der allgemeinen Formel 1 durch Chromatographie an Kieselgel oder durch Kristallisation, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze,
- 25 bevorzugt als Hydrochloride, gereinigt werden.
Zur Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel 1 über reduktive Aminierung werden unter ansonsten üblichen Reaktionsbedingungen unter Kühlung, vorzugsweise bei -50°C bis Raumtemperatur, besonders bevorzugt zwischen -30°C und 0°C die Amine 1' in Gegenwart von Säuren wie verdünnter Salzsäure,
- 30 verdünnter Essigsäure oder auch verdünnter Schwefelsäure mit Aldehyden oder Ketonen versetzt und die so intermediär gebildeten Schiff'schen Basen oder Iminiumsalze anschließend reduziert. Die Reduktion erfolgt unter Verwendung von

Metallhydriden wie beispielsweise Natriumborhydrid, LiAlH_4 , Li-Alkoxyhydriden, NaBH_4 , NaBHCN_3 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, bevorzugt gelangt Natriumborhydrid zur Anwendung. Nach üblicher Aufarbeitung können die alkylierten Verbindungen der allgemeinen Formel 1 durch Chromatographie an Kieselgel oder durch Kristallisation, gegebenenfalls in Form ihrer pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, bevorzugt als Hydrochloride, gereinigt werden.

Verbindungen der Formel 1 mit $\text{X} = \text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})$ lassen sich nach an sich bekannten Verfahren durch Acylierung von 1', vorzugsweise mit Säurechloriden oder Anhydriden erhalten. Hierzu wird die Aminoverbindung der Formel 1' in einem organischen Lösungsmittel suspendiert, mit einer organischen Base versetzt und das gewünschte Säurechlorid oder Anhydrid zugegeben. Die Mischung wird 40 bis 60 Minuten, bevorzugt 25 bis 45 Minuten bei Raumtemperatur gehalten. Geeignete organische Lösungsmittel sind Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Methylenchlorid, Toluol oder auch Tetrahydrofuran, wobei Methylenchlorid bevorzugt ist. Geeignete organische Basen sind Dimethylaminopyridin, Pyridin, tert. Amine, beispielsweise Trimethylamin, Triethylamin, Diisopropylethylamin, DBU (Diazabicycloundecen). Nach Aufarbeitung werden die Produkte durch Chromatographie an Kieselgel oder durch Kristallisation, bevorzugt durch Kristallisation der pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, beispielsweise der Hydrochloride gereinigt.

Ausgehend von den gemäß vorstehender Vorgehensweise erhältlichen Verbindungen der Formel 1 mit $\text{X} = \text{NHCO}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})$ lassen sich durch Reduktion mit Metallhydriden wie beispielsweise LiAlH_4 , Li-Alkoxyhydriden, NaBH_4 , NaBHCN_3 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, bevorzugt Natriumborhydrid, ebenfalls Verbindungen der Formel 1 mit z.B. $\text{X} = \text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})$ erhalten. Diese Umsetzungen werden vorzugsweise in etherischen organischen Lösemitteln, bevorzugt in Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart von Lewissäuren, bevorzugt Bortrifluoridetherat, bei erhöhter Temperatur, bevorzugt oberhalb von 50°C , besonders bevorzugt unter Rückfluß des eingesetzten Lösemittels durchgeführt. Nach Aufarbeitung werden die Produkte durch Chromatographie an Kieselgel oder durch Kristallisation, bevorzugt durch Kristallisation der pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, beispielsweise der Hydrochloride gereinigt.

35

Die formylierten Verbindungen der Formel 1 ($\text{X} = \text{NHCOH}$) lassen sich beispielsweise durch Umsetzung der Verbindungen der Formel 1' mit Ameisensäure bei erhöhter Temperatur, vorzugsweise unter Rückfluß erhalten. Nach Aufarbeitung werden die Produkte durch Chromatographie an Kieselgel oder durch Kristallisation, bevorzugt

durch Kristallisation der pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, beispielsweise der Hydrochloride gereinigt.

- Die Fluor-substituierten Verbindungen 1 (mit X= F) lassen sich nach bekannten
- 5 Verfahren durch Diazotierung von 1 und anschließender Verkochung mit BF_4^- erhalten. Vorzugsweise wird die Reaktion mit NOBF_4 als Diazotierungs- und Fluorierungsreagenz in etherischen Lösemitteln, vorzugsweise in Tetrahydrofuran oder Dioxan bei erhöhter Temperatur, bevorzugt oberhalb von 50°C , besonders bevorzugt unter Rückfluß des eingesetzten Lösemittels durchgeführt. Nach
- 10 Aufarbeitung werden die Produkte durch Chromatographie an Kieselgel oder durch Kristallisation, bevorzugt durch Kristallisation der pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze, beispielsweise der Hydrochloride gereinigt.

- Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne
- 15 diese jedoch auf die beispielhaft offenbarten Verbindungen und Verfahren zu beschränken.

Beispiel 1: (2R,6S,2S')-10-Amino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid

- 20 13,5 g (0.03 mol) (2R,6S,2"S)- 3-[2(2,6-Difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-10-ole werden in 135 mL Dichlormethan gelöst, mit 30 mL Triethylamin und einer Spatelspitze 4-Dimethylaminopyridin versetzt und auf -10°C gekühlt. Anschließend werden 6,8 mL Trifluormethansulfonsäureanhydrid zutropft, 1h bei -10°C und weitere 2 h bei RT
- 25 gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eis gegeben, mit 50 mL Ammoniak versetzt, die organische Phase abgetrennt und einmal mit 50 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand in 350 mL Toluol aufgenommen und mit 21,6 g CsCO_3 und 10,8 g Benzophenonimin versetzt. Anschließend wird 30 min. Stickstoff durch
- 30 die Suspension geleitet, mit 1,2 g BINAP und 0,6 g Tris(dibenzylidenacetone)-dipalladium versetzt und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wird mit 200 mL Wasser gewaschen, die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird in Ethanol aufgenommen und mit etherischer HCl das Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 13,7 g (88%), Schmp.: 266°C , $[\alpha]_D^{20} = (-) 37,0^\circ$
- 35 (c=1 in MeOH).

Analog zu vorstehend beschriebener Vorgehensweise wurden u.a. die folgenden Verbindungen erhalten:

- Beispiel 2:** (2R,6S,2"S)-10-Amino-3-[2-(benzyloxy)propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid: Schmp.: 257 °C, $[\alpha]_D^{20} =$
 5 (-) 29,3° (c=1 in MeOH).

Beispiel 3: (2R,6S,11R,2"S)-10-Amino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11-dimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid:
 Schmp.: 232 °C, $[\alpha]_D^{20} =$ (-) 4,1° (c=1 in MeOH).

10

Beispiel 4: (2R,6S, 11S, 2"S)-10-Amino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11-dimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid:
 Schmp.: 267 °C, $[\alpha]_D^{20} =$ (-) 2,4° (c=1 in MeOH).

- 15 **Beispiel 5:** (2R,6S)-10-Amino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-ethyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid
 Schmp.: 270 °C, $[\alpha]_D^{20} =$ (-) 77,4° (c=1 in MeOH).

- 20 **Beispiel 6:** (2R,6S,2"S,5"S)-10-Amino-3-[5"-phenyl-tetrahydrofuran-2"-yl)methyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid:
 Schmp.: 253 °C, $[\alpha]_D^{20} =$ (-) 135,4° (c=1 in MeOH).

Beispiel 7: (2R,6S,2"S)-10-Acetamino-3-[2(2,6-benzyloxy)propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-hydrochlorid:

- 25 Zu 1,1 g (2,4 mmol) (2R,6S,2"S)-10-Amino-3-[2-(benzyloxy)propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid und 5 mL
 30 Triethylamin in 50 mL Dichlormethan werden 2 mL Acetanhydrid gegeben und 0,5 h bei RT gerührt. Anschließend wird i. Vak. eingengt, mit 100 mL Ether versetzt und zweimal mit je 50 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet,
 das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand wird in Ether aufgenommen und mit etherischer HCl das Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 0,8 g (73%), Schmp.: >100 °C, $[\alpha]_D^{20} =$ (-) 56,5° (c=1 in MeOH).

- 35 In Analogie zur vorstehend beschriebenen Vorgehensweise wurde u.a. ferner folgende Verbindung erhalten:

Beispiel 8: (2R,6S,2"S)-10-Acetamino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-hydrochlorid:
 Schmp.: 125 °C, $[\alpha]_D^{20} =$ (-) 58,7° (c=1 in MeOH).

Beispiel 9: (2R,6S,2"S)-10-Formylamino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-hydrochlorid:
 0,5 g (1,2 mmol) (2R,6S,2"S)-10-Amino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin werden mit 10
 5 mL 97%iger Ameisensäure versetzt und 1 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend wird i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit Eis und 50 mL Ammoniak versetzt und je zweimal mit 50 mL Essigester extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird mit 30 mL Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen und mit etherischer HCl das Hydrochlorid
 10 gefällt. Ausbeute: 0,3 g (52%), Schmp.: amorph, $[\alpha]_D^{20} = (-) 41,6^\circ$ (c=1 in MeOH).

Beispiel 10: (2R,6S,2"S)-10-Methylamino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid:
 1,0 g (2,4 mmol) (2R,6S,2"S)-10-Amino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-
 15 1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin werden in 10 mL Essigester gelöst und mit 1 mL Triethylamin und 1 mL Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Nach 10 min wird zweimal mit je 10 mL Wasser gewaschen, die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird in 10 mL Dimethylacetamid aufgenommen und mit 0,5 g NaH versetzt. Nach 15 min.
 20 werden 1 mL Methyljodid zugegeben und 1 h bei 50 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit 20 mL Methanol und 2 mL 20%ige NaOH versetzt und 30 min. bei 60 °C gerührt. Die Lösung wird erneut i. Vak. eingeeengt, der Rückstand mit 50 mL Wasser versetzt und zweimal mit je 100 mL Ether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird getrocknet, das Lösungsmittel
 25 i. Vak. abgezogen und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Die geeigneten Fraktionen werden vereinigt und mit etherischer HCl das Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 0,4 g (35%), Schmp.: 243 °C, $[\alpha]_D^{20} = (-) 20,5^\circ$ (c=1 in MeOH).

Beispiel 11: (2R,6S,2"S)-10-Dimethylamino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid:
 30 Zu einer auf -10 °C gekühlten Lösung aus 0,6 mL 37%iges Formalin und 1,2 mL 3N H₂SO₄ wird portionsweise eine Suspension aus 0,4 g (1 mmol) (2R,6S,2"S)-10-Amino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin und 0,3 g NaBH₄ in 7 mL THF gegeben. Nach
 35 beendeter Zugabe läßt man 10 min nachreagieren, versetzt mit Ammoniak und extrahiert zweimal mit je 20 mL Essigester. Die organische Phase wird getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, Der Rückstand in Ether aufgenommen und mit etherischer HCl das Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 0,5 g (97%), Schmp.: 125 °C, $[\alpha]_D^{20} = (-) 20,0^\circ$ (c=1 in MeOH).

Beispiel 12: (2R,6S,2"S)-10-Ethylamino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-dihydrochlorid:

- 1,1 g (2,4 mmol) (2R,6S,2"S)-10-Acetamino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin werden in 30 mL THF gelöst, mit 0,5 g NaBH₄ und 1,5 mL BF₃-Etherat versetzt und 6 h unter Rückfluß erhitzt. Man läßt abkühlen, fügt 30 mL MeOH und 60 mL 2 N HCl hinzu und erhitzt weitere 30 min unter Rückfluß. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit konz Ammoniak versetzt und zweimal mit je 30 mL Essigester extrahiert. Die vereinigte organische Phase wird einmal mit 20 mL Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Der Rückstand wird in Aceton aufgenommen und mit etherischer HCl das Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 0,95 g (89%), Schmp.: 242 °C, $[\alpha]_D^{20} = (-) 24,8^\circ$ (c=1 in MeOH).

Beispiel 13: (2R,6S,2"S)-10-Fluor-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-

- 1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin-hydrochlorid:** 1,5 g (3,6 mmol) (2R,6S,2"S)-10-Amino-3-[2(2,6-difluorphenyl-methoxy)-propyl]-1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11,11-trimethyl-2,6-methano-3-benzazocin werden in 30 mL Dioxan vorgelegt, mit 3 g NOBF₄ in 30 mL Dioxan versetzt und 1 h bei 90 °C gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, der Rückstand mit 50 mL Essigester versetzt und je einmal mit 30 mL verd. Ammoniak und 30 mL Wasser gewaschen. Die vereinigte organische Phase wird getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Die geeigneten Fraktionen werden vereinigt und mit etherischer HCl das Hydrochlorid gefällt. Ausbeute: 0,5 g (33%), Schmp.: 190 °C, $[\alpha]_D^{20} = (-) 27,3^\circ$ (c=1 in MeOH).

25

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral, transdermal, inhalativ oder parenteral verabreicht werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen liegen hierbei als aktive Bestandteile in üblichen Darreichungsformen vor, beispielsweise in Zusammensetzungen, die im wesentlichen aus einem inerten pharmazeutischen Träger und einer effektiven Dosis des Wirkstoffs bestehen, wie beispielsweise Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe, Suppositorien, transdermale Systeme etc.. Eine wirksame Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt bei einer oralen Anwendung zwischen 1 und 1000, vorzugsweise zwischen 1 und 500, besonders bevorzugt zwischen 5-300 mg/Dosis, bei intravenöser, subcutaner oder intramuskulärer Anwendung zwischen 0,001 und 50, vorzugsweise zwischen 0,1 und 10 mg/Dosis. Für die Inhalation sind erfindungsgemäß Lösungen geeignet, die 0,01 bis 1,0, vorzugsweise 0,1 bis 0,5 % Wirkstoff enthalten. Für die inhalative Applikation ist die Verwendung von Pulvern

bevorzugt. Gleichfalls ist es möglich, die erfindungsgemäßen Verbindungen als Infusionslösung, vorzugsweise in einer physiologischen Kochsalzlösung oder Nährsalzlösung einzusetzen.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können
- 10 beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchezucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose,
- 15 Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

- Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln,
- 20 beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen wobei die oben bei den Tabletten erwähnten
- 25 Hilfsstoffe verwendet werden können.

- Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin
- 30 oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

- 35 Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

5

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

10 Eine therapeutisch wirksame Tagesdosis beträgt zwischen 1 und 800 mg, bevorzugt 10 - 300 mg pro Erwachsener.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

15

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

A)	<u>Tabletten</u>	<u>pro Tablette</u>	
20	Wirkstoff	100	mg
	Milchzucker	140	mg
	Maisstärke	240	mg
	Polyvinylpyrrolidon	15	mg
	Magnesiumstearat	5	mg
25		500	mg

Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet.

30 Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

105
102

B) <u>Tabletten</u>		<u>pro Tablette</u>
5	Wirkstoff	80 mg
	Maisstärke	190 mg
	Milchzucker	55 mg
	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
	Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
10		400 mg

Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-carboxymethylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C) <u>Dragées</u>		<u>pro Dragée</u>
20	Wirkstoff	5 mg
	Maisstärke	41,5 mg
	Milchzucker	30 mg
	Polyvinylpyrrolidon	3 mg
	Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
25		80 mg

Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

D)	<u>Kapseln</u>	<u>pro Kapsel</u>
	Wirkstoff	50 mg
	Maisstärke	268,5 mg
5	Magnesiumstearat	<u>1,5 mg</u>
		320 mg

Substanz und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatinekapseln Größe 1 abgefüllt.

E) Ampullenlösung

15	Wirkstoff	50 mg
	Natriumchlorid	50 mg
	Aqua pro Inj.	5 ml

Der Wirkstoff wird bei Eigen-pH oder gegebenenfalls bei pH 5,5 bis 6,5 in Wasser gelöst und mit Natriumchlorid als Isotonans versetzt. die erhaltene Lösung wird pyrogenfrei filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt, die anschließend sterilisiert und zugeschmolzen werden. Die Ampullen enthalten 5 mg, 25 mg und 50 mg Wirkstoff.

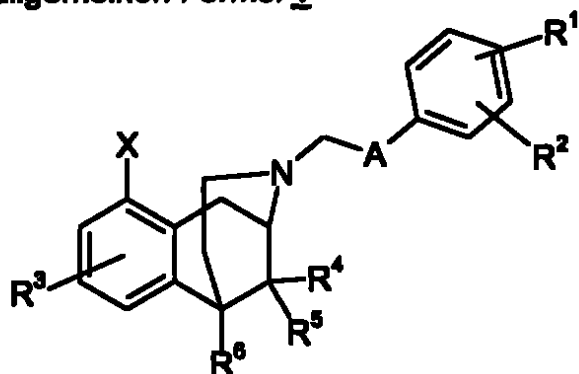
F) Suppositorien

	Wirkstoff	50 mg
	Adeps solidus	<u>1650 mg</u>
		1700 mg

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

1) Verbindungen der allgemeinen Formel 1



1

5 worin

R^1 und R^2 gleich oder verschieden Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkyloxy, OH, F, Cl oder Br;

R^3 Wasserstoff, F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, OH oder Methoxy.

10

R^4 , R^5 und R^6 gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,

X NH_2 , $NH-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$, $N(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$, wobei die beiden C_1 - C_6 -Alkyl-Gruppen gleich oder verschieden sein können, $NH-COH$, $NH-CO(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ oder F;

15

A $-(CH_2)_3-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_4-$,
 $-CH(C_1-C_6\text{-Alkyl})-O-CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-(CH_2)_5-$,
 $-CH_2-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-O-CH_2-$, $-(CH_2)_4-O-$,
 $-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-$,



bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

25

2) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß Anspruch 1,

worin

R^1 und R^2 gleich oder verschieden Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Methyloxy, Ethyloxy, OH, F, Cl oder Br;

5

R^3 Wasserstoff, F, Methyl, Ethyl, OH oder Methoxy,

R^4 , R^5 und R^6 gleich oder verschieden Wasserstoff oder Methyl;

10 X NH_2 , NH -(Methyl), N -(Methyl) $_2$, NH -(Ethyl), N -(Ethyl) $_2$, $NH-COH$, $NH-COMe$ oder F;

15 A $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH$ -(Methyl)- $O-CH_2-$,
 $-CH$ -(Ethyl)- $O-CH_2-$, $-CH$ -(iso-Propyl)- $O-CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$,
 $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-O-CH_2-$,
 $-(CH_2)_4-O-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-$,



bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch
 20 unbedenklichen Säureadditionssalze.

3) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2,

worin

25 R^1 und R^2 gleich oder verschieden Wasserstoff oder F;

R^3 Wasserstoff oder Methyl;

R^4 , R^5 und R^6 gleich oder verschieden Wasserstoff oder Methyl;

30

X NH_2 , NH -(Methyl), N -(Methyl) $_2$, $NH-COH$ oder $NH-COMe$;

A $-CH$ -(Methyl)- $O-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2-$ oder



35 bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze.

4) Verbindungen der allgemeinen Formel 1 gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, worin

R¹ und R² gleich oder verschieden Wasserstoff oder F;

R³ Wasserstoff;

5 R⁴, R⁵ und R⁶ gleich oder verschieden Wasserstoff oder Methyl;

X F;

A -CH(Methyl)-O-CH₂-,

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische, sowie gegebenenfalls ihrer pharmakologisch

10 unbedenklichen Säureadditionssalze.

5) Pharmazeutische Zubereitung gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer der Verbindungen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 4 neben üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

15

6) Verwendung einer der Verbindungen der Formel 1 nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als Arzneimittel.

7) Verwendung einer der Verbindungen der Formel 1 nach einem der

20 Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von Erkrankungen oder Störungen, bei denen die Blockade des spannungsabhängigen Natriumkanals einen therapeutischen Nutzen entfalten kann.

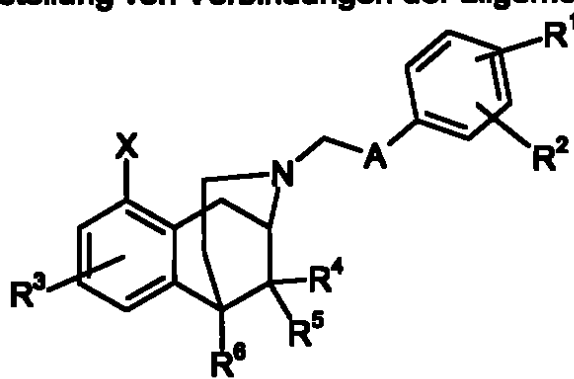
25 8) Verwendung einer der Verbindungen der Formel 1 nach einem der

Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von Arrhythmien, Spasmen, kardialen und Gehirnschämien, Schmerzen sowie neurodegenerative Erkrankungen.

30 9) Verwendung einer der Verbindungen der Formel 1 nach einem der

Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von Epilepsie, Hypoglykämie, Hypoxie, Anoxie, Gehirntrauma, Gehirnoedem, Gehirn-Schlaganfall, perinatale Asphyxie, Degenerationen des Cerebellums, amyotrophe laterale Sklerose, Morbus Huntington, Morbus

35 Alzheimer, Morbus Parkinson, Zyklaphrenie, Hypotonie, Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris, chronischer Schmerz, neuropathischer Schmerz oder Lokalanästhesie.

12) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 11

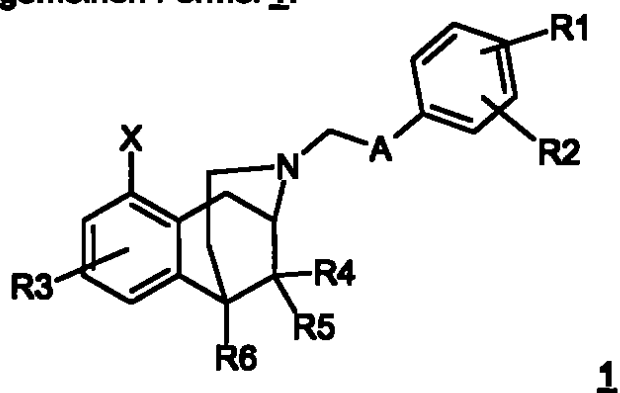
worin die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und A die in den Ansprüchen 1-4 genannten Bedeutungen haben können, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der

5 allgemeinen Formel 1 in denen X für NH_2 steht

- a) in einem polaren organischen Lösemittel, mit einer Base und einem entsprechenden Alkylierungsmittel zu Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen X für $NH-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ oder $N(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$ steht, umgesetzt werden, oder
- 10 b) unter Kühlung, in Gegenwart von Säuren mit Aldehyden oder Ketonen umgesetzt werden und die so intermediär gebildeten Schiffschen Basen oder Iminiumsalze anschließend mit Metallhydriden zu Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen X für $NH-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ oder $N(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$ steht reduziert werden, oder
- 15 c) in Gegenwart einer Base mit einem Säurechlorid oder Anhydrid zu Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen X für $NHCO(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ steht umgesetzt werden, oder
- d) gegebenenfalls die gemäß Stufe c) erhaltenen Verbindungen der Formel 1, in denen X für $NHCO(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ steht, anschließend mit Metallhydriden unter Lewis-Säure-Katalyse zu Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen X für $NH-(C_1-C_6\text{-Alkyl})$ oder $N(C_1-C_6\text{-Alkyl})_2$ steht, reduziert werden, oder
- e) bei erhöhter Temperatur durch Umsetzung mit Ameisensäure in die Verbindungen der allgemeinen Formel 1, in denen X für $NHCOH$ steht überführt werden, oder
- 25 f) durch Diazotierung von und anschließender Verkochung mit BF_4^- zu den Verbindungen der Formel 1 in denen X für F steht, umgesetzt werden.

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung zielt auf substituierte 1,2,3,4,5,6-Hexahydro-2,6-methano-3-benzazocine der allgemeinen Formel 1:



- 5 worin die Reste R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, A und X die in der Beschreibung und in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen aufweisen können, Verfahren zu deren Herstellung sowie der Verwendung als Arzneimittel.

H3
110

REPÚBLICA FEDERAL ALEMANA



Certificación de prioridad sobre la presentación de una solicitud de Patente

Número de expediente: 199 57 156.2 /
Fecha de solicitud: 27 Noviembre 1999 /
Solicitante/titular: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG,
Ingelheim/Alemania
Título: 1,2,3,4,5,6-HEXAHIDRO-2,6-METANO-3-
BENZAZOCINAS SUSTITUIDAS Y SU
EMPLEO COMO MEDICAMENTOS
CIP: C 07 D, A 61 K

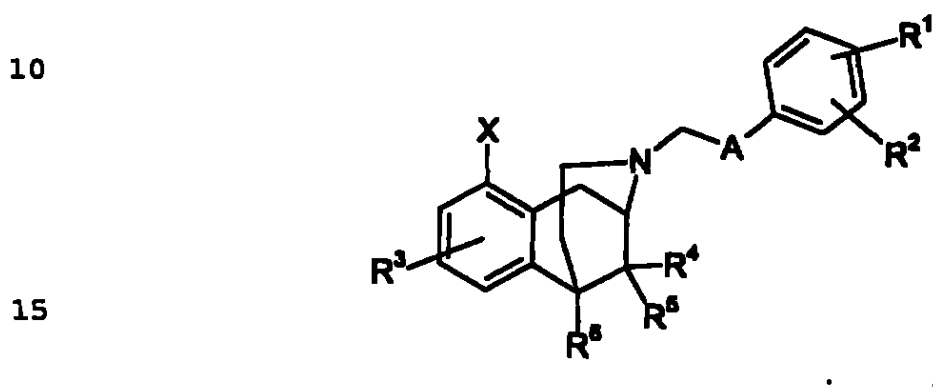
Los documentos anejos con una reproducción fiel y exacta de los documentos
originales de esta solicitud.

Munich, 20 de Septiembre de 2000
Oficina de Patentes y Marcas Alemana
El Presidente
Por autorización:

Fdo.: Nietledt

**1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocinas sustituidas
y su empleo como medicamentos**

5 Son objeto de la presente invención 1,2,3,4,5,6-hexa-
hidro-2,6-metano-3-benzazocinas sustituidas de la fórmula
general 1



en donde

- 18 R^1 y R^2 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno,
alquilo C_1-C_6 , alquiloxi C_1-C_6 , OH, F, Cl o Br;
- 20 R^3 puede significar hidrógeno, F, Cl, Br, metilo, etilo, OH
o metoxi;
- R^4 , R^5 y R^6 , iguales o diferentes, pueden significar hidróge-
no, metilo o etilo,
- 25 X puede significar NH_2 , $NH-(alquilo\ C_1-C_6)$, $N(alquilo\ C_1-C_6)_2$,
pudiendo ser los dos grupos alquilo C_1-C_6
iguales o diferentes, $NH-COH$, $NH-CO(alquilo\ C_1-C_6)$
o F;
- A puede significar $-(CH_2)_1-$, $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$,
30 $-(CH_2)_4-$, $-CH(alquilo\ C_1-C_6)-O-CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$,
 $-(CH_2)_3-O-$, $-(CH_2)_5-$, $-CH_2-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$,
 $-(CH_2)_3-O-CH_2-$, $-(CH_2)_4-O-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-$,



5 eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Se prefieren los compuestos de la fórmula general 1, en donde

- 10 R^1 y R^2 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, OH, F, Cl o Br;
 R^3 puede significar hidrógeno, F, metilo, etilo, OH o metoxi;
 R^4 , R^5 y R^6 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno
 15 o metilo;
 X puede significar NH_2 , $NH-(\text{metilo})$, $N(\text{metilo})_2$, $NH-(\text{etilo})$, $N(\text{etilo})_2$, $NH-COH$, $NH-COMe$ o F;
 A puede significar $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH(\text{metilo})-O-CH_2-$, $-CH(\text{etilo})-O-CH_2-$, $-CH(\text{iso-propilo})-O-$
 20 $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_3-$,
 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-O-CH_2-$, $-(CH_2)_4-O-$, $-CH_2-O-$
 $-CH_2-CH_2-O-$,

25



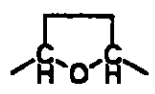
eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente,
 30 sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Son particularmente preferidos compuestos de la fórmula general 1,

en donde

- R^1 y R^2 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno
 35 o F;
 R^3 puede significar hidrógeno o metilo;

- R⁴, R⁵ y R⁶, iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o metilo;
- X puede significar NH₂, NH-(metilo), N(metilo)₂, NH-COH o NH-COMe;
- 5 A puede significar -CH(metilo)-O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂- o



- 10 eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

De acuerdo con la invención, de importancia equiparable son compuestos de la fórmula general 1,

- 15 en donde
- R¹ y R², iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o F;
- R³ puede significar hidrógeno;
- R⁴, R⁵ y R⁶, iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o metilo;
- 20 X puede significar F;
- A puede significar -CH(metilo)-O-CH₂-,

- eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente,
- 25 sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

Son de particular interés compuestos de la fórmula general 1 elegidos del grupo consistente en:

- dihidrocloruro de (2R,6S,2S')-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- 30 - dihidrocloruro de (2R,6S,2S')-10-amino-3-[2-(benciloxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R,6S,11R,2"S)-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-
- 35 -2,6-metano-3-benzazocina;

- dihidrocloruro de (2R,6S,11S,2"S)-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R,6S)-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R,6S,2"S,5"S)-10-amino-3-[5"-fenil-tetrahidrofuran-2"-il)metil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- hidrocioruro de (2R,6S,2"S)-10-acetamino-3-[2(benciloxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- hidrocioruro de (2R,6S,2"S)-10-acetamino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- hidrocioruro de (2R,6S,2"S)-10-formilamino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-metilamino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-dimetilamino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;
- dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-etilamino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina;

alquilo C₁-C₆ representa un radical hidrocarbonado con 1 a 6 átomos de carbono, no ramificado o ramificado, que puede contener eventualmente también sistemas de anillo. Los sustituyentes alquilo pueden ser iguales o diferentes y pueden estar sustituidos eventualmente con uno o varios átomos de halógeno, preferiblemente flúor. Como ejemplos se pueden mencionar metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. Eventual-

mente, para los grupos alquilo precedentemente mencionados se pueden utilizar también abreviaturas habituales tales como, por ejemplo, Me para metilo, Et para etilo, Prop para propilo, etc.

5 Los grupos de 2 enlaces que representan el grupo A pueden estar enlazados con los radicales contiguos a ellos, de acuerdo con la invención, en las dos posibles orientaciones.

Eventualmente, los compuestos de la fórmula general (1)
10 se pueden transformar en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica en sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas con un ácido inorgánico u orgánico. Como ácidos entran en consideración para ello, por ejemplo, ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido
15 fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico o ácido cítrico. Además, se pueden emplear mezclas de los ácidos antes mencionados.

Los compuestos, de acuerdo con la invención son bloquea-
20 dores del canal del sodio dependiente de la tensión. Se trata en este caso de compuestos que desplazan batracotoxina (BTX) con elevada afinidad ($K_i < 1000 \text{ nM}$) de forma competitiva o no competitiva del lugar de unión en el canal del sodio. Sustancias de este tipo muestran una "dependencia del uso" en
25 el bloqueo de los canales del sodio, es decir para la unión de las sustancias al canal del sodio los canales del sodio deben ser primeramente activados. El bloqueo máximo de los canales del sodio se alcanza sólo después de una estimulación repetida de los canales del sodio. Por consiguiente, las
30 sustancias se unen preferiblemente a canales del sodio que son activados de forma acrecentada.

Con ello, las sustancias están en condiciones de actuar preferiblemente en las regiones del cuerpo que están sobrees-
timuladas patológicamente. Entre ellas se encuentran enferme-
35 dades tales como arritmias, espasmos, isquemias cardíaca y cerebral, dolores, así como enfermedades neurodegenerativas

de distinta génesis. A título de ejemplo se pueden mencionar: epilepsia, hipoglicemia, hipoxia, anoxia, trauma cerebral, edema cerebral, apoplejía del cerebro, asfixia perinatal, degeneraciones del cerebelo, esclerosis lateral amiotropa, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ciclofrenia, hipotonía, infarto de corazón, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, dolor crónico, dolor neuropático, así como anestesia local.

Otro aspecto de la invención se dirige, por consiguiente, a la utilización de compuestos de la fórmula general 1 como medicamentos, en particular como medicamentos en los que el bloqueo del canal del sodio dependiente de la tensión puede desplegar una utilidad terapéutica.

Se prefiere la utilización de los compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de arritmias, espasmos, isquemias cardíaca y cerebral, dolores, así como enfermedades neurodegenerativas.

Se prefiere particularmente la utilización de los compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la invención, precedentemente mencionada, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de epilepsia, hipoglicemia, hipoxia, anoxia, trauma cerebral, edema cerebral, apoplejía del cerebro, asfixia perinatal, degeneraciones del cerebelo, esclerosis lateral amiotropa, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ciclofrenia, hipotonía, infarto de corazón, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, dolor crónico, dolor neuropático, así como anestesia local.

Como sistema de ensayo para la detección del efecto que bloquea el canal del sodio sirve la unión de BTX al canal del sodio [S.W. Postma y W.A. Catterall, Mol. Pharmacol 25, 219-227 (1984)], así como experimentos de parche-grapa en los que se puede demostrar que los compuestos de acuerdo con la invención bloquean de una manera "dependiente del uso" el canal del sodio eléctricamente estimulado [W.A. Catterall,

Trends Pharmacol. Sci., 8, 57-65 (1987)]. Mediante la elección del sistema celular (por ejemplo células neuronales, del corazón, DRG) se puede investigar el efecto de las sustancias sobre distintos subtipos del canal del sodio.

5 La propiedad de los compuestos de acuerdo con la invención de bloquear el canal del sodio puede detectarse mediante el bloqueo de la liberación de glutamato inducida por veratridina [S. Villauneva, P. Frenz, Y. Dragnic, F. Orrego, Brain Res. 461, 377-380 (1988)]. Veratridina es una
10 toxina que abre de forma permanente el canal del sodio. Con ello, se produce un aflujo incrementado de iones sodio en la célula. A través de la cascada antes descrita, este aflujo de sodio conduce en el tejido neuronal a una liberación incrementada de glutamato. Mediante los compuestos de acuerdo con
15 la invención se puede antagonizar esta liberación de glutamato.

Propiedades anticonvulsivas de las sustancias de acuerdo con la invención se confirmaron mediante un efecto protector contra convulsiones que fueron desencadenadas por un electro-
20 choque máximo en ratones [M.A. Rogawski y R.J. Porter, Pharmacol. Rev. 42, 223-286 (1990)].

Propiedades neuroprotectoras se confirmaron mediante el efecto protector en un modelo MCAO en ratas [U. Pschorn y A. J. Carter, J. Stroke Cerebrovascular Diseases, 6, 93-99
25 (1996)], un modelo de lesión inducida por malonato [M. F. Beal, Annals of Neurology, 38, 357-366 (1995) y J. B. Schulz, R.T. Matthews, D.R. Henshaw y M. F. Beal, Neuroscience, 71, 1043-1048 (1996)], así como como un modelo de degeneración inducida por MPTP [J.P. Steiner, et al. Proc. Natl. Acad.
30 Sci. 94, 2019-2024 (1997)].

El efecto analgésico se confirmó en un modelo de dolor inducido por formalina [D. Dubuisson y S.G. Dennis, Pain, 4, 161-174 (1977)], así como un modelo de ligamiento [G. J. Bennett e Y.-K. Xie, Pain 33, 87-107 (1988)].

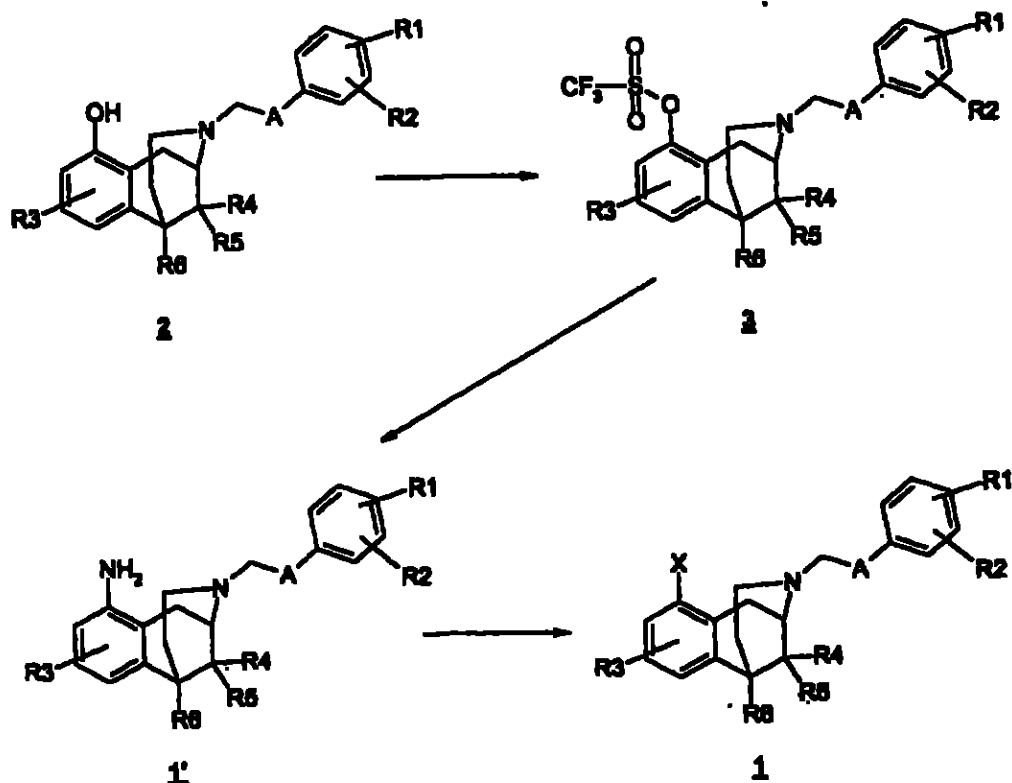
35 Además, se describió que bloqueadores del canal del sodio se pueden emplear para la terapia de la psicofrenia

(enfermedad depresiva maniática) [J. R. Calabrese, C. Bowden, M.J. Woyshville; en: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress (Compiladores: D. E. Bloom y D. J. Kupfer) 1099-1111. Nueva York: Raven Press Ltd.].

5 Los compuestos 1 de acuerdo con la invención se pueden preparar en analogía a métodos de síntesis en sí conocidos. Una posible vía de síntesis se representa en el Esquema 1. Los 1,2,3,4,5,6-hexahidro-2,6-metano-3-benzazocin-10-oles (2), caracterizados en el Esquema 1 como compuestos de
10 partida, se pueden obtener según procedimientos de síntesis conocidos por el estado de la técnica. A este respecto, se remite en este punto a la solicitud de patente europea EP 521422, así como a las solicitudes de patente internacionales WO 97/06146 y WO 99/14199.

15

Esquema 1:



La etapa clave es la transformación del fenol 2 en el compuesto de la fórmula 1' (corresponde a compuestos 1, en los que X significa NH₂), que se consigue a través de una reacción de Buchwald [J.P. Wolfe, J. Ahman, J.P. Sadighi, R.A. Singer, S.L. Buchwald, THL 1997, 6367-6370]. Los triflatos 3 requeridos para esta reacción se pueden preparar partiendo de los compuestos 2 con anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico en presencia de una base auxiliar. Como bases auxiliares entran en consideración, de acuerdo con la invención, aminas orgánicas tales como, por ejemplo, dimetilaminopiridina, piridina o también aminas terciarias tales como, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina o DBU (diazabicycloundeceno). De las aminas precedentemente mencionadas, se prefiere la utilización de las aminas terciarias, de manera particularmente preferida, como base auxiliar se emplea trietilamina. La reacción se lleva a cabo en disolventes orgánicos apróticos, preferiblemente en disolventes elegidos del grupo consistente en dimetilformamida, dimetilacetamida, cloruro de metileno, tolueno o, también, tetrahidrofurano. Como particularmente preferido se cita en este punto el cloruro de metileno. Preferiblemente, las reacciones para dar los triflatos 3 se llevan a cabo a temperaturas por debajo de la temperatura ambiente, de manera particularmente preferida a -50°C-0°C, de forma sumamente preferida entre -30°C y -5°C. Al cabo de 0,5 a 4 h se continúa agitando a la temperatura ambiente (aproximadamente 1-12 h) hasta la reacción completa. Después de la elaboración, los productos brutos 3, así obtenidos, se hacen reaccionar, sin una purificación más amplia, en un disolvente orgánico aromático, elegido preferiblemente del grupo tolueno, benceno o xileno, de manera particularmente preferida tolueno, bajo catálisis con paladio, preferiblemente en presencia de un ligando de fosfina, con una fuente de nitrógeno, preferiblemente con cetiminas, de manera particularmente preferida con benzofenonimina. Como catalizadores de paladio entran en consideración, de acuerdo con la invención,

- 10 -

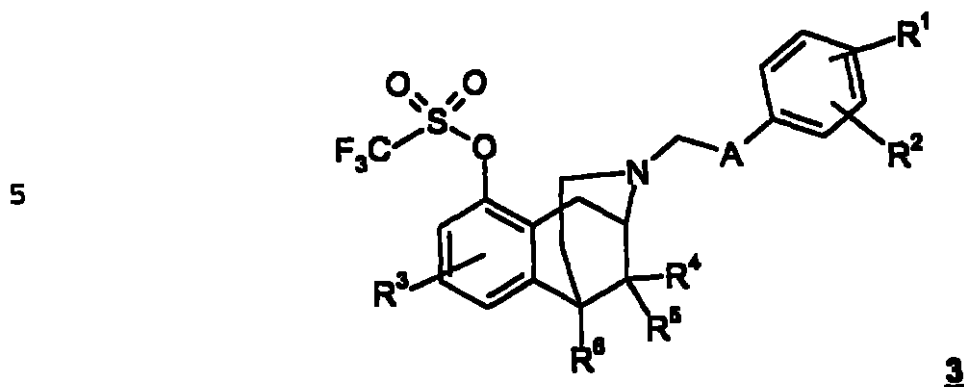
tris(dibencilidenacetona)-dipaladio, acetato de paladio(II) o, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)-paladio. Como ligandos de fosfina pueden encontrar utilización, por ejemplo, ligandos elegidos del grupo DPPF, BINAP, p-tolBINAP, PPh₃,
5 CHMe-P(tBu)₃, ferroceno sustituido con fosfina o, también, trifenilfosfina. Preferiblemente, como sistema de catalizador se emplea tris(dibencilidenacetona)-dipaladio/BINAP. La reacción se realiza preferiblemente bajo la exclusión de humedad y oxígeno, preferiblemente a temperatura elevada. De
10 manera preferida, la reacción se efectúa a reflujo del disolvente empleado.

El aducto de imina obtenido de forma intermedia se puede transformar en los compuestos 1' de acuerdo con la invención (correspondientes a compuestos de la fórmula 1 con X = NH₂)
15 mediante hidrólisis en condiciones ácidas, preferiblemente con ácidos minerales diluidos, de manera particularmente preferida con ácido clorhídrico diluido. La purificación de los productos se efectúa por cromatografía en gel de sílice o por cristalización, preferiblemente por cristalización de
20 las sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, por ejemplo de los hidrocloruros.

Como se puede observar por las realizaciones precedentemente mencionadas, a los triflatos de la fórmula general 3 se les otorga una importancia central en la síntesis de los
25 compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la invención.

De manera correspondiente, otro aspecto de la presente invención se dirige a los compuestos intermedios de la fórmula general 3

30



10 en donde los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y A pueden presentar los significados precedentemente indicados.

Para la síntesis de los compuestos de la fórmula general 1 de acuerdo con la invención con $X \neq NH_2$, se puede proceder como se describe a continuación.

15 Compuestos de la fórmula 1, en los que X significa NH alquilo C_1-C_6 o N(alquilo C_1-C_6), se pueden obtener según procedimientos en sí conocidos por alquilación de 1', por aminación reductora o por acilación, eventualmente en presencia de bases orgánicas, con subsiguiente reducción.

20 Para la alquilación se puede proceder como sigue. Un compuesto de la fórmula general 1' se disuelve en un disolvente orgánico polar tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, preferiblemente dimetilformamida o cloruro de metileno. La solución, así
25 obtenida, se mezcla con una base de un correspondiente agente alquilante. Como bases entran en consideración hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, preferiblemente hidruro de sodio. Como agentes alquilantes pueden encontrar utilización halogenuros de alquilo tales como cloruro de alquil,
30 bromuro de alquilo, en particular yoduro de alquilo, así como tosilatos, mesilatos, triflatos y dialquilsulfatos de alquilo. Después de una elaboración habitual, los compuestos de la fórmula general 1 alquilados se pueden purificar por cromatografía en gel de sílice o por cristalización, even-
35 tualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, preferiblemente en forma de

hidrocloruros.

Para la preparación de los compuestos de la fórmula general 1 a través de aminación reductora, se mezclan las aminas 1', en condiciones de reacción por lo demás habituales y bajo enfriamiento, preferiblemente a -50°C hasta la temperatura ambiente, de manera particularmente preferida entre -30°C y 0°C , en presencia de ácidos tales como ácido clorhídrico diluido, ácido acético diluido o también ácido sulfúrico diluido, con aldehídos o cetonas, y a continuación se reducen las bases de Schiff o las sales de iminio así formadas de manera intermedia. La reducción se efectúa con utilización de hidruros de metales tales como, por ejemplo, borohidruro de sodio, LiAlH_4 , alcoxihiidruros de Li, NaBH_4 , NaBHCN_2 , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, pasando preferiblemente a utilizarse borohidruro de sodio. Después de una elaboración habitual, los compuestos de la fórmula general 1 alquilados se pueden purificar mediante cromatografía en gel de sílice o mediante cristalización, eventualmente en forma de sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, preferiblemente como hidrocloruros.

Compuestos de la fórmula 1 con $\text{X} = \text{NHCO}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$ se pueden obtener según procedimientos en sí conocidos, por acilación de 1', preferiblemente con cloruros de ácido o anhídridos. Para ello, el compuesto amino de la fórmula 1' se suspende en un disolvente orgánico, se mezcla con una base orgánica y se añade el cloruro de ácido o anhídrido deseado. La mezcla se mantiene durante 40 a 60 minutos, preferiblemente durante 25 a 45 minutos a la temperatura ambiente. Disolventes orgánicos adecuados son dimetilformamida, dimetilacetamida, cloruro de metileno, tolueno o, también, tetrahydrofurano, prefiriéndose cloruro de metileno. Bases orgánicas adecuadas son dimetilaminopiridina, piridina, aminas terciarias, por ejemplo trimetilamina, trietilamina, diisopropilamina, DBU (diazabicycloundeceno). Después de la elaboración, los productos se purifican mediante cromatografía en gel de sílice o por cristalización, preferiblemente por

cristalización de las sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, por ejemplo de los hidroccloruros.

Partiendo de los compuestos de la fórmula 1 con X = NHCO(alquilo C₁-C₆), obtenibles de acuerdo con el modo de proceder precedente, se pueden obtener asimismo compuestos de la fórmula 1, por ejemplo con X = NH(alquilo C₁-C₆), por reducción con hidruros de metales tales como, por ejemplo, LiAlH₄, alcoxihiidruros de Li, NaBH₄, NaBH₃CN, NaBH(OAc), preferiblemente borohidruro de sodio. Estas reacciones se llevan a cabo preferiblemente en disolventes orgánicos etéreos, preferiblemente en tetrahidrofurano o dioxano, en presencia de ácidos de Lewis, preferiblemente trifluoruro-eterato de boro, a temperatura elevada, preferiblemente por encima de 50°C, de manera particularmente preferida a reflujo del disolvente empleado. Después de la elaboración, los productos se purifican mediante cromatografía en gel de sílice o por cristalización, preferiblemente por cristalización de las sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, por ejemplo de los hidroccloruros.

Los compuestos formilados de la fórmula 1 (X = NHCOH) se pueden obtener, por ejemplo, por reacción de los compuestos de la fórmula 1' con ácido fórmico a temperatura elevada, preferiblemente a reflujo. Después de la elaboración, los productos se purifican mediante cromatografía en gel de sílice o por cristalización, preferiblemente por cristalización de las sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, por ejemplo de los hidroccloruros.

Los compuestos 1 sustituidos con flúor (con X = F) se pueden obtener según procedimientos conocidos, por diazotación de 1' y subsiguiente ebullición con BF₃. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo con NOBF₄ como reactivo de diazotación y fluoración en disolventes etéreos, preferiblemente en tetrahidrofurano o dioxano, a temperatura elevada, preferiblemente por encima de 50°C, de manera particularmente preferida bajo reflujo del disolvente empleado. Después de la elaboración, los productos se purifican me-

diante cromatografía en gel de sílice o por cristalización, preferiblemente mediante cristalización de las sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles, por ejemplo de los hidroccloruros.

5 Los siguientes Ejemplos sirven para explicar más detalladamente la invención, pero sin limitar ésta a los compuestos y procedimientos dados a conocer a título de ejemplo.

10 Ejemplo 1: dihidrocloruro de (2R,6S,2S')-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina

13,5 g (0,03 mol) de (2R,6S,2"S)-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-
15 -metano-3-benzazocin-10-ol se disuelven en 135 ml de dicloro-
metano, se mezclan con 30 ml de trietilamina y una punta de
espátula de 4-dimetilaminopiridina y se enfrían hasta -10°C.
A continuación, se añaden gota a gota 6,8 ml de anhídrido de
ácido trifluorometanosulfónico y se agita durante 1 h a -10°C
20 y durante otras 2 h a TA. La mezcla de reacción se añade a
hielo, se mezcla con 50 ml de amoníaco, la fase orgánica se
separa y se lava una vez con 50 ml de agua. La fase orgánica
se seca, el disolvente se elimina en vacío, el residuo se
recoge en 350 ml de tolueno y se mezcla con 21,6 g de CsCO₃,
25 y 10,8 g de benzofenonimina. A continuación, se introduce
durante 30 min nitrógeno a través de la suspensión, se mezcla
con 1,2 g de BINAP y 0,6 g tris(dibencilidenacetona)-dipala-
dio y se calienta a reflujo durante 6 h. Después del enfria-
miento se lava con 200 ml de agua, la fase orgánica se seca
30 y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se recoge en
etanol y el hidroccloruro precipita con HCl etéreo. Rendimien-
to: 13,7 g (88%), p.f.: 266°C, $[\alpha]_D^{20} = (-) 37,0^\circ$ (c = 1 en
MeOH).

Análogamente al modo de proceder precedentemente
35 descrito, se obtuvieron, entre otros, los siguientes compues-
tos:

128
125

- 15 -

Ejemplo 2: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-3-[2-(benciloxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

p.f.: 257°C, $[\alpha]^{20}_D = (-)29,3^\circ$ (c = 1 en MeOH).

5

Ejemplo 3: dihidrocloruro de (2R,6S,11R,2"S)-10-amino-3-[2-(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

p.f.: 232°C, $[\alpha]^{20}_D = (-)4,1^\circ$ (c = 1 en MeOH).

10

Ejemplo 4: dihidrocloruro de (2R,6S,11S,2"S)-10-amino-3-[2-(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11-dimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

p.f.: 267°C, $[\alpha]^{20}_D = (-)2,4^\circ$ (c = 1 en MeOH).

15

Ejemplo 5: dihidrocloruro de (2R,6S)-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-etil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

p.f.: 270°C, $[\alpha]^{20}_D = (-)77,4^\circ$ (c = 1 en MeOH).

20

Ejemplo 6: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S,5"S)-10-amino-3-[5"-fenil-tetrahidrofuran-2"-il]metil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

p.f.: 253°C, $[\alpha]^{20}_D = (-)135,4^\circ$ (c = 1 en MeOH).

25

Ejemplo 7: hidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-acetamino-3-[2-(2,6-benciloxi)propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

A 1,1 g (2,4 mmol) de dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-amino-3-[2-(benciloxi)propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina y 5 ml de trietilamina en 50 ml de diclorometano se añaden 2 ml de acetanhidrido y se agita durante 0,5 h a TA. A continuación, se concentra en vacío, se mezcla con 100 ml de éter y se lava dos veces con sendos 50 ml de agua. La fase orgánica se seca, el disolvente se elimina en vacío, el residuo se recoge en éter y se preci-

30

35

- 16 -

pita el hidrocioruro con HCl etéreo. Rendimiento: 0,8 g (73%), p.f.: > 100°C, $[\alpha]^{20}_D = (-)56,5^\circ$ (c = 1 en MeOH).

En analogía al modo de proceder precedentemente descrito
5 se obtuvo, entre otros, además el siguiente compuesto:

Ejemplo 8: hidrocioruro de (2R,6S,2"S)-10-acetamino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

10 p.f.: 125°C, $[\alpha]^{20}_D = (-)58,7^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 9: hidrocioruro de (2R,6S,2"S)-10-formilamino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

15 0,5 g (1,2 mmol) de (2R,6S,2"S)-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina se mezclan con 10 ml de ácido fórmico al 97% y se hierven a reflujo durante 1 h. A continuación, se concentra en vacío, el residuo se mezcla con
20 hielo y 50 ml de amoníaco y se extrae en cada caso dos veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavan con 30 ml de agua, se secan y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se recoge en éter y el hidrocioruro se precipita con HCl etéreo. Rendimiento: 0,3 g (52%),
25 p.f.: amorfo, $[\alpha]^{20}_D = (-)41,6^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 10: dihidrocioruro de (2R,6S,2"S)-10-metilamino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

30 1,0 g (2,4 mmol) de (2R,6S,2"S)-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina se disuelven en 10 ml de acetato de etilo y se mezclan con 1 ml de trietilamina y 1 ml de anhídrido de ácido trifluoroacético. Después de 10 min, se
35 lava dos veces con send s 10 ml de agua, la fase orgánica se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se

- 17 -

recoge en 10 ml de dimetilacetamida y se mezcla con 0,5 g de NaH. Después de 15 min, se añade 1 ml de yoduro de metilo y se agita durante 1 h a 50°C. A continuación, el disolvente se elimina en vacío, el residuo se mezcla con 20 ml de metanol y 2 ml de NaOH al 20% y se agita durante 30 min a 60°C. La solución se concentra de nuevo en vacío y el residuo se mezcla con 50 ml de agua y se extrae dos veces con sendos 100 ml de éter. La fase orgánica reunida se seca, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se cromatografía en gel de sílice. Las fracciones adecuadas se reúnen y el hidrocloreto se precipita con HCl etéreo. Rendimiento: 0,4 g (35%), p.f.: 243°C, $[\alpha]_D^{20} = (-)20,5^\circ$ (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 11: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-dimetilamino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

A una solución a base de 0,6 ml de formalina al 37% y 1,2 ml de H₂SO₄ 3 N, enfriada hasta -10°C, se añade en porciones una suspensión a base de 0,4 g (1 mmol) de (2R,6S,2"S)-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina y 0,3 g de NaBH₄ en 7 ml de THF. Después de finalizada la adición, se continúa haciendo reaccionar durante 10 min, se mezcla con amoníaco y se extrae dos veces en cada caso con 20 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se recoge en éter y el hidrocloreto se precipita con HCl etéreo. Rendimiento: 0,5 g (97%), p.f.: 125°C, $[\alpha]_D^{20} = (-)20,0^\circ$ (c = 1 en MeOH).

30

Ejemplo 12: dihidrocloruro de (2R,6S,2"S)-10-etilamino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:

1,1 g (2,4 mmol) de (2R,6S,2"S)-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina se disuelven en 30 ml de

THF, se mezclan con 0,5 g de NaBH₄ y 1,5 ml de eterato de BF₃, y se calientan a reflujo durante 6 h. Se deja enfriar, se añaden 30 ml de MeOH y 60 ml de HCl 2 N y se calienta durante otros 30 min a reflujo. A continuación, el disolvente se
5 elimina en vacío, el residuo se mezcla con amoníaco concentrado y se extrae dos veces en cada caso con 30 ml de acetato de etilo. La fase orgánica reunida se lava una vez con 20 ml de agua, se seca y el disolvente se elimina en vacío. El residuo se recoge en acetona y el hidrocloreuro se precipita
10 con HCl etéreo. Rendimiento: 0,95 g (89%), p.f.: 242°C, $[\alpha]^{20}_D$ = (-)24,8° (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 13: hidrocloreuro de (2R,6S,2"S)-10-fluoro-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina:
15

1,5 g (3,6 mmol) de (2R,6S,2"S)-10-amino-3-[2(2,6-difluorofenil-metoxi)-propil]-1,2,3,4,5,6-hexahidro-6,11,11-trimetil-2,6-metano-3-benzazocina se disponen en 30 ml dioxano, se mezclan con 3 g de NOBF₄ en 30 ml de dioxan y se
20 agitan durante 1 h a 90°C. A continuación, el disolvente se elimina en vacío, el residuo se mezcla con 50 ml de acetato de etilo y se lava en cada caso una vez con 30 ml de amoníaco diluido y 30 ml de agua. La fase orgánica reunida se seca, el disolvente se elimina en vacío y el residuo se cromatografía
25 en gel de sílice. Las fracciones adecuadas se reúnen y el hidrocloreuro se precipita con HCl etéreo. Rendimiento: 0,5 g (33%), p.f.: 190°C, $[\alpha]^{20}_D$ = (-)27,3° (c = 1 en MeOH).

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar por vía oral, transdermal, por inhalación o
30 parenteral. Los compuestos de acuerdo con la invención se presentan en este caso en forma de componentes activos en formas de administración usuales, por ejemplo en composiciones que esencialmente consisten en un soporte farmacéutico inerte y en una dosis eficaz del principio activo tales como,
35 por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas, sellos, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, supositorios,

sistemas transdermales, etc. Una dosis eficaz de los compuestos de acuerdo con la invención se encuentra, en el caso de una administración oral, entre 1 y 1000, preferiblemente entre 1 y 500, de manera particularmente preferida entre 5-300 mg/dosis y, en el caso de administración intravenosa, subcutánea o intramuscular, entre 0,001 y 50, preferiblemente entre 0,1 y 10 mg/dosis. Para la inhalación son adecuadas de acuerdo con la invención soluciones que contienen 0,01 a 1,0, preferiblemente 0,1 a 0,5% de principio activo. Para la aplicación por inhalación, se prefiere el empleo de polvos. Asimismo, es posible emplear los compuestos de acuerdo con la invención en forma de solución para infusión, preferiblemente en una solución fisiológica de cloruro de sodio o solución de sales nutricias.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden pasar a emplearse en solitario o en combinación con otros principios activos de acuerdo con la invención, eventualmente también en combinación con otros principios farmacológicamente activos. Formas de administración adecuadas son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Correspondientes comprimidos se pueden obtener, por ejemplo, por mezcladura del o de los principios activos con coadyuvantes conocidos, por ejemplo agentes diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, agentes disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para conseguir un efecto de depósito tal como carboximetilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa o poli(acetato de vinilo). Los comprimidos pueden consistir también en varias capas.

De manera correspondiente se pueden preparar comprimidos por revestimiento de núcleos preparados de modo análogo a los comprimidos con agentes utilizados habitualmente en revestimientos para comprimidos, por ejemplo Kollidon o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para conse-

guir un efecto de depósito o para evitar incompatibilidades, el núcleo puede consistir también en varias capas. Del mismo modo, la envoltente de la gragea también puede consistir en varias capas para conseguir un efecto de depósito, pudiendo
5 utilizarse los coadyuvantes mencionados antes en el caso de los comprimidos.

Zumos de los principios activos o bien combinaciones de los principios activos de acuerdo con la invención pueden contener adicionalmente todavía un edulcorante tal como
10 sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar, así como un agente mejorador del sabor, por ejemplo sustancias aromatizantes tales como vanillina o extracto de naranja. Pueden contener, además, coadyuvantes de suspensión o espesantes tales como carboximetilcelulosa de sodio, humectantes, por ejemplo
15 productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o sustancias protectoras tales como p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones para inyección se preparan de forma habitual, por ejemplo con adición de agentes conservantes tales
20 como p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores tales como sales de metales alcalinos del ácido etilendiaminotetraacético, y se envasan en frascos para inyección o ampollas.

Las cápsulas que contienen uno o varios principios activos o bien combinaciones de principios activos se pueden pre-
25 parar, por ejemplo, mezclando los principios activos con soportes inertes tales como lactosa o sorbita y encapsulándolos en cápsulas de gelatina.

Supositorios adecuados se pueden preparar, por ejemplo, por mezcladura con agentes de soporte previstos para ello
30 tales como grasas neutras o polietilenglicol, o bien sus derivados.

Una dosis diaria terapéuticamente eficaz oscila entre 1 y 800 mg, preferiblemente 10-300 mg por adulto.

Los siguientes Ejemplos ilustran la presente invención
35 pero sin limitar su alcance:

Ejemplo de formulación farmacéutica

A) <u>Comprimidos</u>		<u>por comprimido</u>	
5	principio activo	100	mg
	lactosa	140	mg
	almidón de maíz	240	mg
	polivinilpirrolidona	15	mg
	estearato de magnesio	5	mg
10		500	mg

El principio activo finamente molido, la lactosa y una parte del almidón de maíz se mezclan entre sí. La mezcla se tamiza, tras lo cual se la humedece con una solución de polivinilpirrolidona en agua, se la amasa, se la granula en húmedo y se la seca. El granulado, el resto del almidón de maíz y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan entre sí. La mezcla se prensa para formar comprimidos de forma y tamaño adecuados.

20	B) <u>Comprimidos</u>		<u>por comprimido</u>	
25	principio activo	80	mg	
	almidón de maíz	190	mg	
	lactosa	55	mg	
	celulosa microcristalina	35	mg	
	polivinilpirrolidona	15	mg	
	carboximetilalmidón de sodio	23	mg	
	estearato de magnesio	2	mg	
30		400	mg	

El principio activo finamente molido, una parte del almidón de maíz, la lactosa, celulosa microcristalina y polivinilpirrolidona se mezclan entre sí, la mezcla se tamiza, y se elabora con el resto del almidón de maíz y agua para dar un granulado que se seca y tamiza. A ello se añade el carbo-

ximetilalmidón de sodio y el estearato de magnesio, se mezcla y la mezcla se prensa para formar comprimidos de tamaño adecuado.

5	C) <u>Grageas</u>	<u>por gragea</u>
	principio activo	5 mg
	almidón de maíz	41,5 mg
	lactosa	30 mg
10	polivinilpirrolidona	3 mg
	estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
		80 mg

El principio activo, el almidón de maíz, la lactosa y la polivinilpirrolidona se mezclan bien y se humedecen con agua. La masa húmeda se prensa a través de un tamiz con una anchura de malla de 1 mm, se seca a aproximadamente 45°C y a continuación el granulado se hace pasar por el mismo tamiz. Después de aportar por mezcladura estearato de magnesio, se prensan núcleos de grageas abombados con un diámetro de 6 mm en una máquina para la formación de comprimidos. Los núcleos de grageas, así preparados, se revisten de manera conocida con una capa que consiste esencialmente en azúcar y talco. Las grageas acabadas se pulen con cera.

25	D) <u>Cápsulas</u>	<u>por cápsula</u>
	principio activo	50 mg
	almidón de maíz	268,5 mg
30	estearato de magnesio	<u>1,5 mg</u>
		320 mg

La sustancia y el almidón de maíz se mezclan y se humedecen con agua. La masa húmeda se tamiza y se seca. El granulado seco se tamiza y se mezcla con estearato de magnesio. La mezcla final se envasa en cápsulas de gelatina

dura de tamaño 1.

E) Solución para ampollas

5	principio activo	50 mg
	cloruro de sodio	50 mg
	agua para inyección	5 ml

El principio activo se disuelve al pH propio o, eventualmente, a pH 5,5 a 6,5 y en agua y se mezcla con cloruro de sodio en calidad de isotónico, la solución obtenida se filtra hasta quedar exenta de pirógenos y el filtrado se envasa en ampollas en condiciones asépticas que, a continuación, se esterilizan y se funden. Las ampollas contienen 5
15 mg, 25 mg y 50 mg de principio activo.

F) Supositorios

	principio activo	50 mg
20	grasa dura	<u>1650 mg</u>
		1700 mg

La grasa dura se funde. A 40°C se dispersa homogéneamente la sustancia activa molida. Se enfría hasta 38°C y se
25 vierte en moldes para supositorios débilmente enfriados con anterioridad.

30

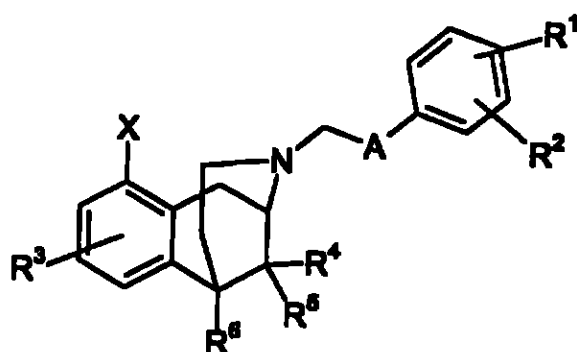
35

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos de la fórmula general 1

5

10



1

15 en donde

R¹ y R², iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, OH, F, Cl o Br;

R³ puede significar hidrógeno, F, Cl, Br, metilo, etilo, OH o metoxi,

20 R⁴, R⁵ y R⁶, iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno, metilo o etilo,

X puede significar NH₂, NH-(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, pudiendo ser los dos grupos alquilo C₁-C₆ iguales o diferentes, NH-COH, NH-CO(alquilo C₁-C₆) o F;

25

A puede significar -(CH₂)₃-, -CH₂-CH₂-O-, -CH₂-O-CH₂-, -(CH₂)₄-, -CH(alquilo C₁-C₆)-O-CH₂-, -(CH₂)₂-O-CH₂-, -(CH₂)₃-O-, -(CH₂)₅-, -CH₂-O-(CH₂)₃-, -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-O-CH₂-, -(CH₂)₄-O-, -CH₂-O-CH₂-CH₂-O-,

30



35

eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

2.- Compuestos de la fórmula general 1 según la reivindicación 1, en donde

R^1 y R^2 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno, metilo, etilo, metiloxi, etiloxi, OH, F, Cl o Br;

R^3 puede significar hidrógeno, F, metilo, etilo, OH o metoxi,

R^4 , R^5 y R^6 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o metilo;

X puede significar NH_2 , NH -(metilo), N (metilo) $_2$, NH -(etilo), N (etilo) $_2$, $NH-COH$, $NH-COMe$ o F;

A puede significar $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-O-CH_2-$, $-CH$ (metilo)- $O-CH_2-$, $-CH$ (etilo)- $O-CH_2-$, $-CH$ (iso-propilo)- $O-CH_2-$, $-(CH_2)_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_3-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-O-CH_2-$, $-(CH_2)_4-O-$, $-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-$,



eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

3.- Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 ó 2,

en donde

R^1 y R^2 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o F;

R^3 puede significar hidrógeno o metilo;

R^4 , R^5 y R^6 , iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o metilo;

X puede significar NH_2 , NH -(metilo), N (metilo) $_2$, NH -

-COH o NH-COMe;

A puede significar -CH(metilo)-O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂- o

5



eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

10 4.- Compuestos de la fórmula general 1 según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde

R¹ y R², iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o F;

15 R³ puede significar hidrógeno;

R⁴, R⁵ y R⁶, iguales o diferentes, pueden significar hidrógeno o metilo;

X puede significar F;

A puede significar -CH(metilo)-O-CH₂-,

20 eventualmente en forma de sus racematos, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus mezclas, así como, eventualmente, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente inocuas.

25 5.- Preparado farmacéutico, caracterizado por un contenido en uno de los compuestos de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 4 junto a coadyuvantes y sustancias de soporte habituales.

4 6.- Empleo de uno de los compuestos de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 4 como medicamento.

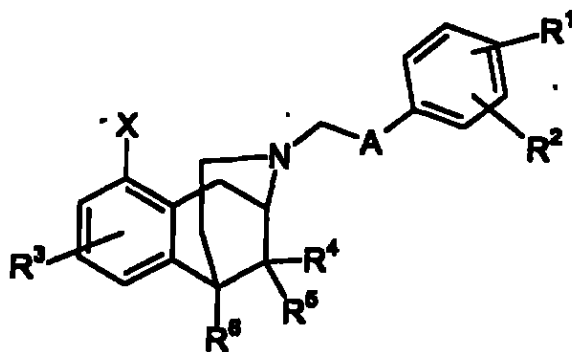
30 7.- Empleo de uno de los compuestos de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de enfermedades o trastornos en los que el bloqueo del canal del sodio dependiente de la tensión puede desplegar una utilidad terapéutica.

35 8.- Empleo de uno de los compuestos de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación

de un medicamento para la prevención o el tratamiento de arritmias, espasmos, isquemias cardíaca y cerebral, dolores, así como enfermedades neurodegenerativas.

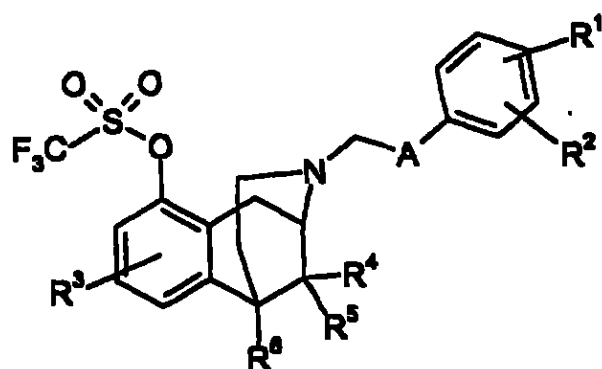
49.- Empleo de uno de los compuestos de la fórmula 1 según una de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de epilepsia, hipoglicemia, hipoxia, anoxia, trauma cerebral, edema cerebral, apoplejía del cerebro, asfixia perinatal, degeneraciones del cerebelo, esclerosis lateral amiotropa, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ciclofrenia, hipotonía, infarto de corazón, trastornos del ritmo cardíaco, angina de pecho, dolor crónico, dolor neuropático o anestesia local.

10.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general 1



en donde los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y A pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-4, y X representa NH_2 , caracterizado porque se hacen reaccionar compuestos de la fórmula general 1

5



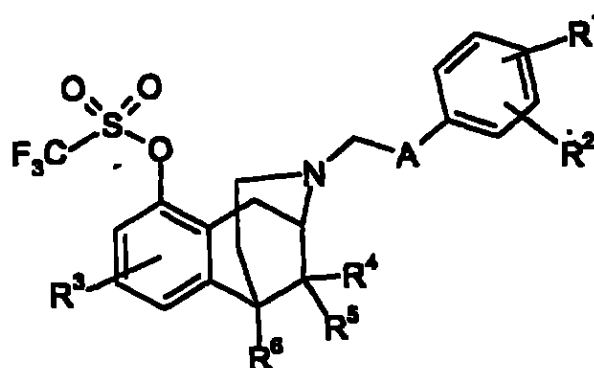
3

10 en donde los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y A pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-4, en un disolvente aromático bajo catálisis con paladio, con una fuente de nitrógeno.

15

11.- Compuestos intermedios de la fórmula general 3

20



3

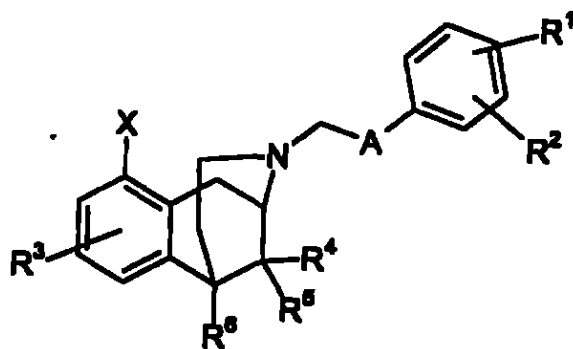
25 en donde los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y A pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-4.

12.- Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general 1

30

35

5



1

10 en donde los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y A pueden tener los significados mencionados en las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque compuestos de la fórmula general 1, en los que X representa NH_2 ,

15 a) se hacen reaccionar en un disolvente orgánico polar, con una base y un correspondiente agente alquilante, para dar compuestos de la fórmula general 1, en los que X representa $NH-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ o $N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, o

20 b) se hacen reaccionar bajo enfriamiento, en presencia de ácidos, con aldehídos o cetonas, y las bases de Schiff o las sales de iminio, así formadas de manera intermedia, se reducen a continuación con hidruros de metales para dar compuestos de la fórmula general 1, en los que X representa $NH-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ o $N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, o

25 c) se hacen reaccionar, en presencia de una base, con un cloruro de ácido o anhídrido para dar compuestos de la fórmula general 1, en los que X representa $NHCO(\text{alquilo } C_1-C_6)$ o

30 d) eventualmente, los compuestos de la fórmula 1, en los que X representa $NHCO(\text{alquilo } C_1-C_6)$, obtenidos según la etapa c), se reducen a continuación con hidruros de metales, bajo catálisis con ácidos de Lewis, en compuestos de la fórmula general 1, en los que X representa $NH-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ o $N(\text{alquilo } C_1-C_6)_2$, o

35 e) se transforman, a temperatura elevada, por reacción con ácido fórmico, en los compuestos de la fórmula general 1, en los que X representa $NHCOH$, o

?

- 30 -

f) se hacen reaccionar por diazotación de y subsiguiente ebullición con BF_3 para dar los compuestos de la fórmula 1, en los que X representa F.

5

10

?

15

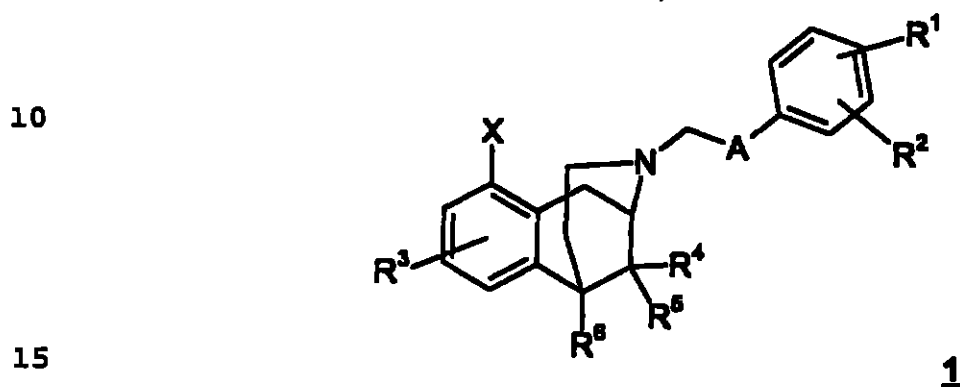
20

25

30

Resumen

La presente invención se dirige a 1,2,3,4,5,6-hexa-
5 hidro-2,6-metano-3-benzazocinas sustituidas de la fórmula
general 1:



en donde los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y A pueden
presentar los significados indicados en la parte descriptiva
y en las reivindicaciones, a procedimientos para su prepara-
20 ción, así como al empleo como medicamento.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

145
142

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : CC398163 CC332223

Folios: 145

Fecha (OCD): 2000-11-24 16:38:32

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: ES20 DIVISION DE NUEVOS CRECIDOS

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 67,905
FECHA : OCTUBRE 30 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2825228	38,746,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. REGISTRO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

6610 10903-801-039-0

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10

Conmutador: 334 12 21

Fax: 281 31 25

e-mail: info@sic.gov.co

Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- 2 Descripción []
- 70 Reivindicaciones []
- 77 Resumen []
- 145 Comprobante de Pago []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Fec: Radicación : C2990163 02/23/99 Folios: 145
Fecha (GRC): 2023-11-24 16:58:32
Trámite : 622 PATENTES D 1 REGISTRO 411 PRESENTAC
Dependencia: 2823 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	00-90163
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0875
	Folios	001

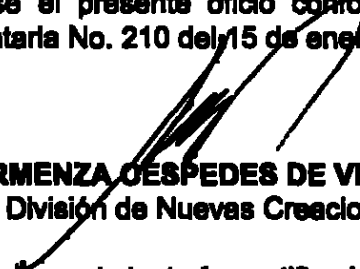
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA OESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 MAR. 2001

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Corrutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia