

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 322 486**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

C07D 221/28 (2006.01)

C07D 489/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2005** **PCT/GB2005/003547**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2006** **WO06035195**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2005** **E 05782842 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **29.04.2020** **EP 1794165**

54 Título: **Preparación de analgésicos opiáceos por alquilación reductiva**

30 Prioridad:

30.09.2004 GB 0421687

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
05.02.2021

73 Titular/es:

**JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED
COMPANY (100.0%)
5th Floor 25 Farringdon Street
London EC4A 4AB, GB**

72 Inventor/es:

**GOODWIN, NEIL JOHN;
MITCHELL, MELVILLE;
THOMSON, NEIL KENNETH;
WILSON, GEORGE SCOTT y
YOUNG, MAUREEN JOAN**

74 Agente/Representante:

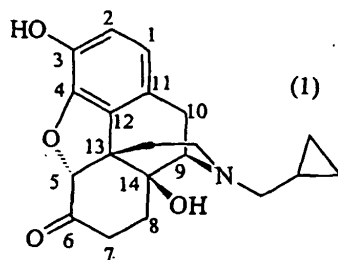
CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

DESCRIPCIÓN

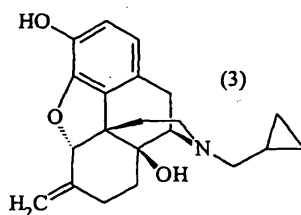
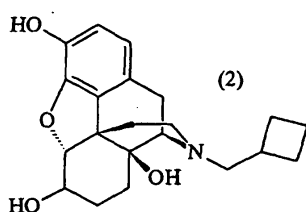
Preparación de analgésicos opiáceos por alquilación reductiva

La presente invención se relaciona con un proceso para preparar la naltrexona y compuestos estructuralmente similares tales como nalbufina, nalmefeno, oxilorfano, butorfanol, diprenorfina y buprenorfina. Todos estos compuestos contienen una amina terciaria cíclica.

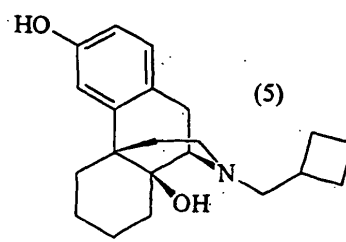
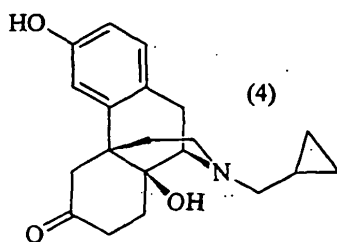
La naltrexona (1) es un analgésico narcótico:



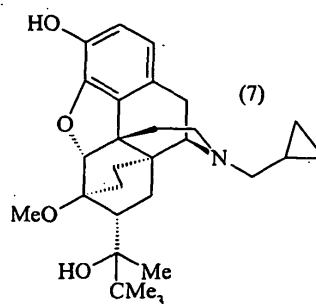
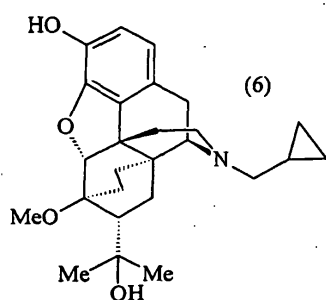
La nalbufina (2) y el nalmefeno (3) son compuestos estructuralmente similares:



Oxilorfano (4) y butorfanol (5) también son similares pero no tienen un enlace éter, entre los así llamados anillos A y C:



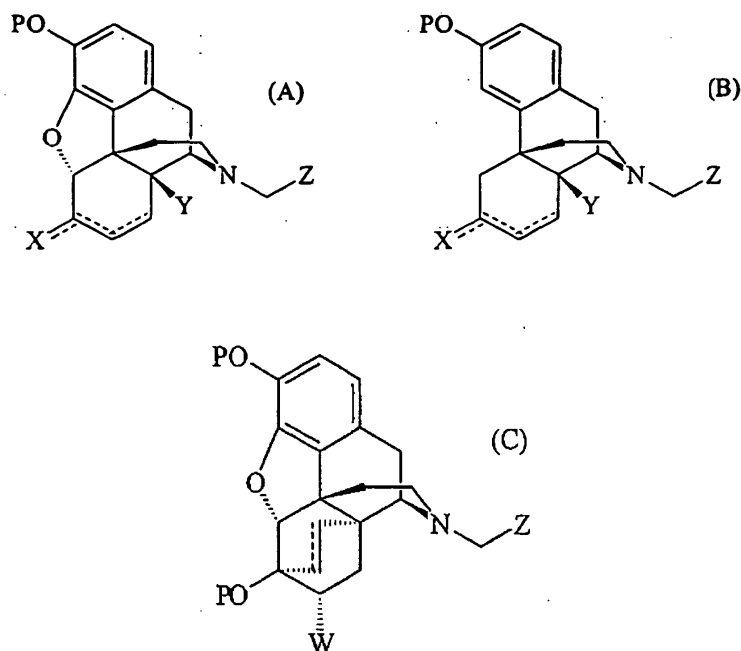
La diprenorfina (6) y buprenorfina (7) contienen un puente etilo en el C anillo:



El documento US 3,332,950 divulga los métodos de preparación de este tipo de compuesto. En un primer método, la Naltrexona se prepara a partir de la noroximorfona en cuatro etapas. El método emplea un reactivo de hidruro

metálico peligroso, con el fin de reducir el producto de condensación formado entre una noroximorfona protegida y el ciclopropilcarbonyl cloruro. Con el fin de prevenir las reacciones secundarias, que ocurren en el grupo funcional cetona, el método incorpora las etapas de protección y desprotección. Los inventores consideran que este tipo de proceso ofrece rendimientos de aproximadamente el 33% de naltrexona a partir de la noroximorfona clorhidrato. En un segundo método, la naltrexona se prepara mediante el acoplamiento directo del ciclopropilmetilbromuro y la noroximorfona en dimetilformamida. El método emplea altas temperaturas (70°C) y tiempos de reacción prolongados (7 días) y aún así sólo alcanza un rendimiento teórico del 60%.

Los presentes inventores han buscado proporcionar un método mejorado para preparar la Naltrexona y compuestos similares. De acuerdo con la presente invención se proporciona, un proceso para preparar un compuesto de fórmula (A), (B) o (C):



en donde P es H, CH₃ o un grupo protector hidroxil;

X es O, una cetona protegida, OH, un grupo hidroxil protegido o H;

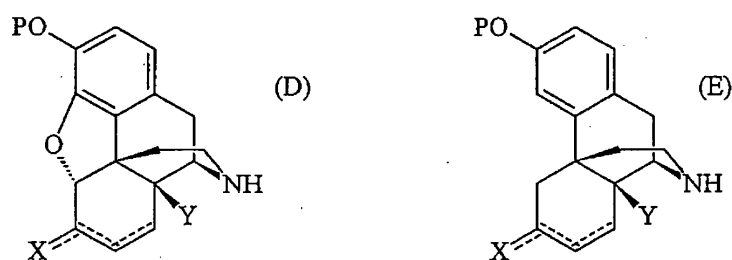
Y es OH;

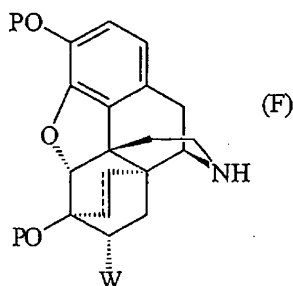
W es C(CH₃)₂OH, C(CH₃)(C(CH₃)₃)OH o COCH₃;

Z es un alquilo C₂-C₅, en donde el grupo alquilo es una cadena lineal, ramificada, cíclica o alquilo sustituido; y

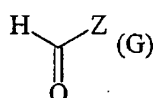
— es un enlace sencillo o un enlace doble;

en donde un compuesto de fórmula (D), (E) o (F):





en donde P, X, Y, W y ---- son como se definen anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (G):



5 en donde Z es como se define anteriormente, en la presencia de hidrógeno y un catalizador de alquilación reductiva.

El método de la invención ofrece rendimientos mejores que los procesos conocidos y evita el uso de reactivos de hidruro metálico peligrosos que son difíciles de manipular a gran escala. No requiere de altas temperaturas o de tiempos de reacción prolongados.

10 En una realización preferida, P es H o CH₃, preferiblemente H. En una realización alternativa, P es un grupo protector hidroxil tal como un grupo alcoxi, alcoxicarbonil, aroxicarbonil, arilmetil, silil éter, carbonato o sulfonato y es preferiblemente un grupo alcoxi, alcoxicarbonil, aroxicarbonil o arilmetil. Los grupos alcoxicarbonil apropiados incluyen propoxycarbonil y etoxycarbonil. Los grupos aroxicarbonil apropiados incluyen fenoxycarbonil. Los grupos arilmetil apropiados incluyen el naftilmetil y benzil.

15 X es preferiblemente O (y por consiguiente el enlace entre X y el anillo C6 es un enlace doble) u OH (y por consiguiente el enlace entre X y el anillo C6 es un enlace sencillo). X puede ser un grupo cetona protegida, por ejemplo un grupo acetal. Si X es un grupo hidroxil protegido, el grupo protector puede ser cualquiera de los grupos protectores hidroxilo como se enumera anteriormente para P.

Y es OH.

20 Z es alquilo C₂-C₅. El término "alquilo" incluye alquilos de cadena lineal, ramificada, cíclico y sustituido, pero preferiblemente el grupo alquilo es no-sustituido. Preferiblemente, Z es un ciclopropil o ciclobutil.

25 Los enlaces entre los carbonos 6,7 y los carbonos 7,8 en los compuestos de fórmula (A), (B), (D) y (E) pueden ser enlaces dobles o enlaces sencillos. De modo semejante, el enlace entre los carbonos del puente etilo en los compuestos de fórmula (C) y (F) puede ser un enlace doble o un enlace sencillo. Cualquiera de los enlaces dobles en los compuestos de fórmula (D), (E) o (F) puede ser hidrogenado en la presencia de hidrógeno y un catalizador de alquilación reductiva así que los compuestos de fórmula (D), (E) y (F) con enlaces dobles pueden proporcionar los compuestos de fórmula (A), (B) y (C) con los enlaces sencillos correspondientes. El experto puede variar las condiciones de reacción a favor de la hidrogenación de enlaces dobles.

30 En una realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (D) en donde P es H, X es O y Y es OH, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (G) en donde Z es un ciclopropil. Esto proporciona un compuesto de fórmula (A) en donde P es H, X es O, Y es OH y Z es el ciclopropil. Si los enlaces 6,7 y 7,8 son enlaces sencillos, este compuesto es la naltrexona.

35 En otra realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (D) en donde P es un H, X es OH y Y es OH, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (G) en donde Z es el ciclobutil. Esto proporciona un compuesto de fórmula (A) en donde P es H, X es OH, Y es OH y Z es el ciclobutil. Si los enlaces 6,7 y 7,8 son enlaces sencillos, este compuesto es la naltrexona.

En otra realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (E) en donde P es H, X es O y Y es OH o H, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (G) en donde Z es un ciclopropil. Esto proporciona un compuesto de fórmula (B) en donde P es H, X es O, Y es OH o H y Z es el ciclopropil. Si los enlaces 6,7 y 7,8 son enlaces sencillos, estos compuestos son el oxilorfano y ciclorfano.

40 En otra realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (E) en donde P es H, X es H y Y es OH, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (G) en donde Z es un ciclobutil. Esto proporciona un compuesto de

fórmula (B) en donde P es H, X es H, Y es OH y Z es el ciclobutil. Si los enlaces 6,7 y 7,8 son enlaces sencillos, este compuesto es el butorfanol.

En otra realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (F) en donde P es H, y W es $C(CH_3)_2OH$, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (G) en donde Z es el ciclopropil. Esto proporciona un compuesto de fórmula (C) en donde P es H, W es $C(CH_3)_2OH$ y Z es ciclopropil. Si el puente etilo tiene un enlace sencillo, este compuesto es la diprenorfina.

En otra realización preferida de la invención, un compuesto de fórmula (F) en donde P es H, y W es $C(CH_3)(C(CH_3)_3)OH$, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (G) en donde Z es el ciclopropil. Esto proporciona un compuesto de fórmula (C) en donde P es H, W es $C(CH_3)(C(CH_3)_3)OH$ y Z es el ciclopropil. Si el puente etilo tiene un enlace sencillo, este compuesto es la buprenorfina.

Los compuestos de fórmula (D), (E), (F) y (G) son conocidos y se pueden fabricar por un experto utilizando técnicas conocidas. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (D) se pueden sintetizar como se describe por Olofson et al en Tet. Lett., 1977, páginas 1567-70. Los compuestos de fórmula (E) se pueden sintetizar como se describe por Monkovic et al en J. Amer. Chem. Soc., 95, 1973, páginas 9710-12. Los compuestos de fórmula (F) se pueden sintetizar como se describe por Bentley et al en J. Amer. Chem. Soc., 89, 1967, 3281-92. Los compuestos de fórmula (G) se pueden sintetizar como se describe en Organic Syntheses, Collective Volume 6, página 312.

Los apropiados catalizadores de alquilación reductivos son bien conocidos por el experto e incluyen catalizadores metálicos del grupo del platino (por ejemplo platino o paladio), catalizadores de níquel y mezclas de estos catalizadores. La cantidad del catalizador necesaria es apropiadamente 2 % molar o menos, preferiblemente aproximadamente 0.2 % molar. El proceso se realiza adecuadamente a temperatura ambiente o más elevada, preferiblemente alrededor de 50°C. El hidrógeno se suministra adecuadamente a la reacción a una presión de 1 bar o más, preferiblemente aproximadamente 3 bares. El solvente convenientemente se selecciona a partir de alcoholes, éteres, aminas, amidas, alcanos, xilenos, alcanos clorinados o mezclas de estos. Un solvente preferido es el metanol. El proceso de la invención puede tomar alrededor de 1 o más horas.

Los compuestos de fórmula (A), (B) y (C) adicionalmente, se pueden hacer reaccionar para proporcionar compuestos útiles, por ejemplo la naltrexona producida de acuerdo con el proceso de la presente invención, además se puede hacer reaccionar para proporcionar el nalmeveno.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos pero no limitantes de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de la Naltrexona a partir de la Noroximorfona

A una solución de noroximorfona (2g, 6.14 mmol) en metanol (20 ml) se le adicionó ciclopropilcarboxaldehído (0.63 ml, 8.43 mmol). Se adicionó el catalizador Paladio sobre carbono al 5% (Pd 1 % molar) y la mezcla se hidrogenó a 50°C bajo 3 bares de presión de hidrógeno por 1 hora. Al final, el catalizador se filtro completamente y los licores de reacción se diluyeron con cloroformo (20 ml) y se lavaron con agua (3 x 20 ml). La evaporación del solvente produjo el alcaloide de naltrexona.

Ejemplo 2: Preparación de Naltrexona Clorhidrato a partir de la Noroximorfona

El alcaloide de Noroximorfona (20.0g, equivalente a 60.9 mmol seco) se adicionó a una mezcla de N-metilpirrolidinona (60 ml) y metanol (140 ml). Se adicionaron el ciclopropanocarboxaldehído (5.3 ml, 70.9 mmol) y el catalizador platino sobre carbono y la mezcla se hidrogenó a 40psi y 50°C por 1 hora. Al terminar, el catalizador se filtró completamente y los licores de reacción se diluyeron con cloroformo (60 ml) y se lavaron con agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 60 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (5 x 140 ml). La capa orgánica se concentró a sequedad y el residuo sólido se volvió a disolver en etanol (100 ml). El ácido clorhídrico se adicionó hasta un pH < 4.0. El precipitado resultante se filtró, se lavó con etanol (10 ml) y se secó en un horno para producir un sólido de color blanco. 16.7 g (74% teórico). 1H NMR (d_6 -DMSO, δ /ppm): 0.60 (1H, m), 0.70 (1H, m), 0.80 (2H, m), 1.30 (1H, m), 1.70 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.30 (1H, m), 2.65 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.15 (3H, br m), 3.50 (2H, m), 4.17 (1H, br d), 5.20 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 8Hz), 6.85 (1H, d, J = 8Hz), 7.18 (1H, s), 9.20 (1H, brs), y 9.70 (1H, s). ^{13}C NMR (d_6 -DMSO δ /ppm): 2.72, 5.24, 5.81, 22.98, 27.18, 30.73, 35.16, 46.11, 48.66, 56.73, 60.82, 69.83, 88.64, 118.09, 119.83, 120.59, 127.89, 140.22, 143.54, y 207.94. Los espectros HPLC e IR fueron consistentes contra un estándar referencia de Naltrexona.

Ejemplo 3: Preparación de Naltrexona Clorhidrato a partir de la Nor-14-hidroximorfinona

Nor-14-hidroximorfinona (20.0g, equivalente a 62.1 mmol seco), ciclopropano carboxaldehído (5.3 ml, 70.9 mmol), N-metilpirrolidinona (60 ml) y metanol (140 ml) se hidrogenaron a 50°C y 40psi por 2 horas en la presencia de catalizadores de paladio y platino sobre carbono. La mezcla cruda se filtró, se diluyeron con cloroformo (60 ml), y luego se lavaron con agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 60 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (5 x 140 ml). El cloroformo se retiró bajo presión reducida y el sólido resultante se volvió a disolver en etanol (100 ml). El pH se bajó a < 4.0 con ácido clorhídrico y el precipitado se filtró, se lavó con

etanol (10 ml) y se secó para recuperar 19.2g (83% teórico) de un sólido de color blanco correspondiente con la naltrexona clorhidrato, mediante un análisis HPLC.

Ejemplo 4: Preparación de Nalbufina a partir de la Noroximorfona

5 El ciclobutano carbonil cloruro (1.44 ml, 25.2 mmol) se hidrogenó por 2 horas en N-metilpirrolidinona (30 ml) a 40 psi y temperatura ambiente en la presencia de catalizador de paladio sobre carbón vegetal. La solución cruda de ciclobutano carboxaldehído se filtró a través de un lecho de celite. A 15 ml de la anterior solución filtrada, se le
10 adicionó noroximorfona (2.78g, 7.96 mmol) seguido por el catalizador platino sobre carbono y la mezcla se hidrogenó a 50°C y 40 psi. Después de 2 horas, el catalizador se filtró completamente y se adicionó poco a poco borohidruro de sodio (3g). El análisis HPLC de la mezcla de reacción cruda y la comparación contra una muestra conocida de nalbufina, confirmó la formación de nalbufina.

Ejemplo 5: Preparación de la Diprenorfina a partir de Nordiprenorfina

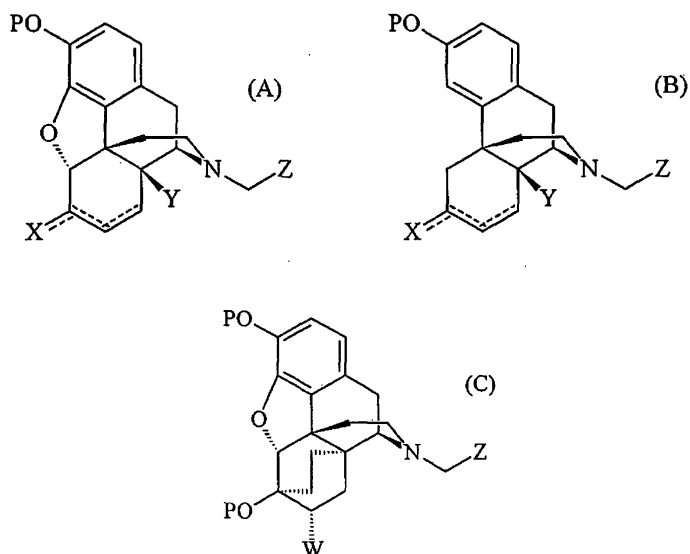
Se adicionó la nordiprenorfina (2.0g) a una solución de ciclopropanocarboxaldehído (0.57g) en metanol (16 ml) y N-metilpirrolidinona (5 ml). El catalizador de platino sobre carbono se adicionó y la mezcla se hidrogenó a 50°C y 40
15 psi. Después de 30 minutos, el catalizador se filtró completamente y los licores de reacción se diluyeron con cloroformo (6 ml) y se lavaron con agua (20 ml). El producto se extrajo a partir de la fase acuosa con cloroformo (3 x 6 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con agua (5 x 20 ml). El solvente se retiró bajo vacío, para producir un sólido de color blanco crema. El análisis de HPLC del residuo confirmó que el producto fue consistente con un estándar referencia del alcaloide diprenorfina.

Ejemplo 6: Preparación de Buprenorfina a partir de la Norbuprenorfina

20 La Norbuprenorfina (10.0g, 24.2 mmol), ciclopropanocarboxaldehído (2.2 ml, 29.0 mmol), N-metilpirrolidinona (30 ml) y metanol (70 ml) se hidrogenaron a 50°C y 40psi por 2 horas en la presencia de catalizador de platino sobre carbones. Al terminar, el catalizador se filtró completamente y se adicionó agua (200 ml). El producto se extrajo en cloroformo (3 x 60 ml) y se lavó con agua (5 x 140 ml). El cloroformo se retiró con vacío y el residuo se volvió a
25 disolver en etanol (50 ml). El pH se ajustó a < 3.0 con ácido clorhídrico. El producto se filtró, se lavó con etanol (5 ml) y se secó en horno para producir 7.2g de un sólido cristalino de color blanco. El análisis de HPLC confirma que el material es consistente con buprenorfina clorhidrato.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (A), (B) o (C):



5 en donde P es H, CH₃ o un grupo protector hidroxil;

X es un O, una cetona protegida, OH, un grupo hidroxil protegido o H;

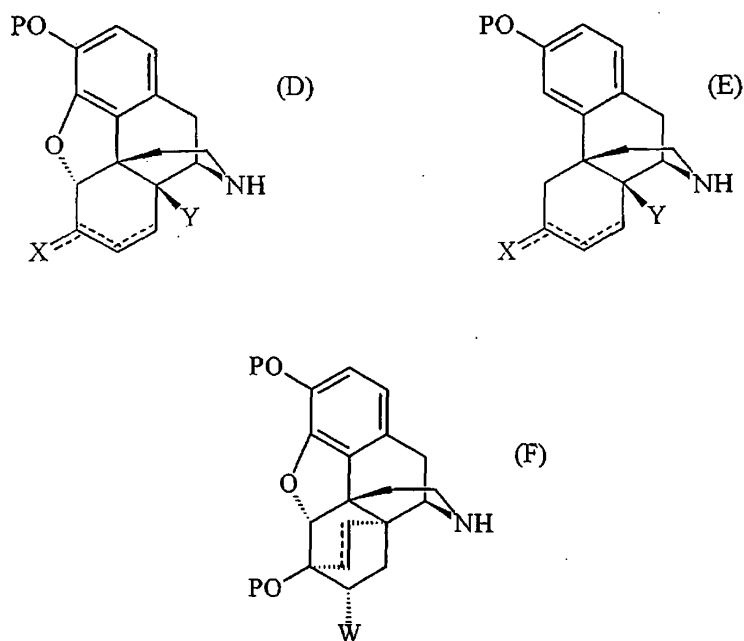
Y es un OH;

W es C(CH₃)₂OH, C(CH₃)(C(CH₃)₃)OH o COCH₃;

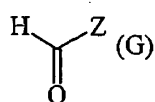
Z es un alquilo C₂-C₅, en donde el grupo alquilo es un alquilo de cadena lineal, ramificada, cíclico o sustituido; y

10 ----- es un enlace sencillo o un enlace doble;

en donde un compuesto de fórmula (D), (E) o (F):



15 en donde P, X, Y, W y ----- son como se definen anteriormente, se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula (G):



en donde Z es como se define anteriormente, en la presencia de hidrógeno y un catalizador de alquilación reductiva.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde P es H o CH₃.
3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde X es O o OH.
- 5 4. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde Y es OH.
5. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde el grupo alquilo es no-sustituido.
6. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde Z es un ciclopropil o ciclobutil.
7. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde un compuesto de fórmula (D) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (G) para proporcionar un compuesto de fórmula (A), y en donde P es H, X es O, Y es OH, y Z es un ciclopropil.
- 10 8. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde un compuesto de fórmula (D) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (G) para proporcionar un compuesto de fórmula (A), y en donde P es H, X es OH, Y es OH y Z es un ciclobutil.
9. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde un compuesto de fórmula (E) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (G) para proporcionar un compuesto de fórmula (B), y en donde P es H, X es O, Y es OH o H y Z es un ciclopropil.
- 15 10. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde un compuesto de fórmula (E) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (G) para proporcionar un compuesto de fórmula (B), y en donde P es H, X es H, Y es OH y Z es un ciclobutil.
- 20 11. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde un compuesto de fórmula (F) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (G) para proporcionar un compuesto de fórmula (C), y en donde P es H, W es C(CH₃)₂OH y Z es un ciclopropil.
12. Un proceso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde un compuesto de fórmula (F) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (G) para proporcionar un compuesto de fórmula (C), y en donde P es H, W es C(CH₃)(C(CH₃)₃) OH y Z es un ciclopropil.
- 25