

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 140**

51 Int. Cl.:

C07D 489/02 (2006.01)

C07D 489/04 (2006.01)

C07D 489/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2008 E 09013952 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016 EP 2147920**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de sales cuaternarias de alcaloides de N-alquil morfinao**

30 Prioridad:

06.03.2007 US 893163 P

01.08.2007 US 953248 P

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

25.01.2017

73 Titular/es:

**MALLINCKRODT LLC (100.0%)
675 MCDONNELL BOULEVARD
HAZELWOOD, MO 63042, US**

72 Inventor/es:

**WANG, PETER X;
HALVACHS, ROBERT E;
ROESCH, KEVIN R;
BUEHLER, HENRY J;
HAAR, JOSEPH P y
CANTRELL, GARY L**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 598 140 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de sales cuaternarias de alcaloides de N-alquil morfinao**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a procedimientos mejorados para la síntesis de sales N-alquil cuaternarias de alcaloides de morfinao sustituidos con hidroxilo en C(3), tales como metobromuro de naltrexona.

10 Antecedentes de la invención

Los derivados N-metil cuaternarios de alcaloides de morfinao, tales como la naltrexona ((5 α)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3,14-dihidroximorfinao-6-ona denominada a veces N-ciclopropilmetil-noroximorfona) y la naloxona ((5 α)-4,5-epoxi-3,14-dihidroxilo-17-(2-propenil)morfinao-6-ona denominada a veces N-alil-noroximorfona) tienen propiedades farmacológicas útiles como antagonistas potentes del receptor μ . Se unen a los receptores periféricos situados principalmente en el tracto gastrointestinal, actúan como antagonistas y mitigan eficazmente algunos de los efectos secundarios no deseables de la terapia con opiáceos tales como el estreñimiento y las náuseas. Debido a su carga iónica, sin embargo, no atraviesan la barrera hematoencefálica en el sistema nervioso central; por lo tanto, la actividad central de los opiáceos responsables de alivio del dolor no está bloqueada en presencia de estos derivados cuaternarios.

En la Patente de los Estados Unidos Núm. 4.176.186, Goldberg et al. describen generalmente la preparación de derivados cuaternarios de ciertos alcaloides de morfinao mediante cuaternización de un alcaloide de morfinao N-sustituido terciario con un agente de metilación tal como bromuro de metilo, yoduro de metilo o sulfato de dimetilo. Goldberg et al. describen que el propio agente de metilación se puede utilizar como disolvente o, alternativamente, se puede utilizar otro medio disolvente tal como metanol, etanol, u otros alcoholes, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, nitrometano o triamida hexametilfosfórica. Goldberg et al. establecen que prefieren especialmente la acetona debido a que el producto precipita en forma cristalina pura durante la reacción, y en su Ejemplo 5, disuelven N-ciclopropilmetilnoroximorfona en una mezcla que consiste en 50 mL de acetona absoluta y 0,5 mL de dimetilformamida y a continuación mezclan la disolución resultante con bromuro de metilo. El bromuro de metilo se utiliza en exceso, un exceso mayor de seis veces en moles con respecto a la base libre, durante un período de 3 semanas en un recipiente a presión.

En el documento WO 2004/043964, Cantrell et al. describen un procedimiento para la síntesis de metobromuro de naltrexona. Por ejemplo, se hicieron reaccionar 100 g de base de naltrexona con bromuro de metilo (MeBr) en 1-metilpirrolidinona (NMP) de 61 a 65°C para proporcionar 85 g de un metobromuro de naltrexona crudo con un rendimiento de aproximadamente 60% en moles de metobromuro de naltrexona con una pureza de aproximadamente 90% (véase el Ejemplo 1). La purificación del producto bruto se llevó a cabo en tres etapas para proporcionar metobromuro de naltrexona puro; además, 20% de la naltrexona sin reaccionar se eliminó de los flujos de residuos, una pérdida significativa. Si bien este procedimiento constituye un progreso significativo en la síntesis de metobromuro de naltrexona y otros alcaloides de morfinao cuaternario, subsiste la necesidad de una mejora adicional. En el documento WO 2006/127898, Wagoner et al. describen S-MNTX, métodos de producción de S-MNTX, preparaciones farmacéuticas que comprenden S-MNTX y métodos para su uso. La estructura de S-MNTX se describe más adelante en la presente memoria.

En el documento WO 2006/127899, Doshan et al. describen una síntesis estereoselectiva del isómero R de metobromuro de naltrexona mediante cuaternización de una 3-O-protegido-naltrexona con un agente de metilación seguido de la eliminación del grupo protector. Se ha mostrado que la N-metilación de alcaloides de morfinao terciarios en un estudio de RMN publicado previamente es altamente estereoselectiva produciendo el isómero R; (Véase Funke y de Graaf, J. Chem. Soc., Perkins Trans. II, 1985, 385). En la síntesis descrita por Doshan et al. (Ejemplo 2), la 3-O-isobutirilnaltrexona se hizo reaccionar con un exceso de 4 veces de yoduro de metilo en un recipiente a presión de vidrio sellado en una atmósfera de nitrógeno de 88 a 90°C durante 17 hrs. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente y se evacuó para eliminar el yoduro de metilo que no había reaccionado. El producto, yoduro de 3-O-isobutirilmetilnaltrexona, un sólido de color blanco, se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano/metanol (4:1) y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. El grupo protector de 3-O se eliminó mediante reacción con HBr al 48% de 64 a 65°C durante 6,5 horas y la mezcla se concentró hasta un aceite mediante evaporación rotativa de 22 a 25°C. La purificación del producto bruto se llevó a cabo mediante intercambio iónico en una columna de bromuro y se aisló un sólido a partir de las fracciones reunidas seleccionadas. La recristalización seriada del sólido a partir de metanol produjo un producto de color blanco (rendimiento 64%). El análisis del producto mostró una distribución de isómeros de aproximadamente 97% de isómero R y 3% de isómero S. Se requieren recristalizaciones y/o cromatografía (hasta 10 veces) adicionales para eliminar el isómero S. Por lo tanto, subsiste la necesidad de una mejora adicional.

Compendio de la invención

Entre los diversos aspectos de la presente invención se encuentra un procedimiento mejorado para la preparación y/o recuperación de alcaloides cuaternarios de morfina.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un derivado cuaternario de un alcaloide de morfina N-sustituido terciario que tiene un sustituyente hidroxilo C(3) protegido, comprendiendo el procedimiento: (i) combinar de un sustrato alcaloide de morfina N-sustituido terciario C(3)-O-protegido, o una suspensión de un sustrato alcaloide de morfina N-sustituido terciario C(3)-O-protegido en un sistema disolvente anhidro con un agente alquilante, o una disolución del agente alquilante en el sistema disolvente anhidro, a una presión de menos de aproximadamente 2 atmósferas, para formar una mezcla producto de reacción que contiene el derivado cuaternario del sustrato alcaloide de morfina N-sustituido terciario C(3)-O-protegido y cualquier sustrato alcaloide de morfina N-sustituido terciario C(3)-O-protegido que no ha reaccionado, comprendiendo el sistema disolvente un disolvente dipolar aprótico anhidro constituyendo el disolvente dipolar aprótico al menos 25% en peso del sistema disolvente, y (ii) añadir un disolvente no solubilizante a la mezcla producto de reacción para precipitar el derivado cuaternario, teniendo el derivado cuaternario menos solubilidad en el disolvente no solubilizante que en el disolvente aprótico dipolar, en donde el sustrato alcaloide de morfina N-sustituido terciario C(3)-O-protegido tiene la estructura de Fórmula 111 (que se describe en la presente memoria) y el derivado cuaternario tiene la estructura de Fórmula 111 (que se describe en la presente memoria).

La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para la preparación de un derivado cuaternario de un alcaloide de morfina N-sustituido terciario que tiene un sustituyente C(3)-hidroxilo, comprendiendo el procedimiento las etapas de (i) generar un alcaloide de morfina terciario C(3)-O-protegido correspondiente a la Fórmula 111 haciendo reaccionar un alcaloide de morfina C(3)-OH correspondiente a la Fórmula 11 (que se describe en la presente memoria) con un agente protector, PG-L; (ii) aislar el alcaloide de morfina N-sustituido terciario C(3)-O-protegido generado; (iii) combinar el alcaloide de morfina N-sustituido terciario C(3)-O-protegido aislado con un agente alquilante en un sistema disolvente anhidro para formar una mezcla producto de reacción, conteniendo la mezcla producto de reacción un derivado cuaternario C(3)-O-protegido del sustrato alcaloide de morfina N-sustituido terciario C(3)-O-protegido y cualquier sustrato alcaloide de morfina N-sustituido terciario C(3)-O-protegido que no ha reaccionado en el sistema disolvente anhidro, comprendiendo el sistema disolvente anhidro un disolvente dipolar aprótico constituyendo el disolvente dipolar aprótico al menos 25% en peso del sistema disolvente, correspondiendo el a la Fórmula 11A (que se describe en la presente memoria); (iv) añadir un no disolvente solubilizante a la mezcla producto de reacción para precipitar y aislar el de la mezcla producto de reacción; y (v) eliminar el grupo protector del derivado cuaternario C(3)-O-protegido aislado para producir un derivado cuaternario de un alcaloide de morfina N-sustituido terciario que tiene un sustituyente C(3)-hidroxilo correspondiente a la Fórmula 11A.

La presente invención también se refiere a la preparación de un derivado cuaternario de un alcaloide de morfina N-sustituido terciario que tiene un sustituyente C(3)-hidroxilo, comprendiendo el procedimiento:

(i) formar un derivado C(3)-hidroxilo protegido del alcaloide de morfina N-sustituido terciario, que comprende:

(A) tratar el alcaloide de morfina N-sustituido terciario con un precursor de grupo protector en un primer sistema disolvente bifásico que comprende agua y un disolvente inmiscible con agua para formar una primera mezcla producto de reacción que comprende el derivado C(3)-hidroxilo protegido del alcaloide de morfina N-sustituido terciario y el disolvente inmiscible con agua en una capa orgánica, y el precursor del grupo protector, el alcaloide de morfina N-sustituido terciario, y el agua en una capa acuosa;

(B) separar la capa orgánica de la capa acuosa;

(C) secar la capa orgánica;

(D) tratar la capa orgánica secada producida en la etapa (i)(C) con el precursor de grupo protector adicional para aumentar la conversión de alcaloide morfina N-sustituido terciario en derivado C(3)-hidroxilo protegido;

(E) eliminar el disolvente inmiscible en agua de la capa orgánica tratada producida en la etapa (i)(D) para formar un producto concentrado que comprende el derivado C(3)-hidroxilo protegido; y

(F) disolver el producto concentrado producido en la etapa (i)(E) que comprende el derivado C(3)-hidroxilo protegido en un sistema disolvente anhidro;

(ii) tratar el derivado C(3)-hidroxilo protegido en el sistema disolvente anhidro de la etapa (i)(F) con un agente alquilante para formar una segunda mezcla producto de reacción que comprende el derivado cuaternario del derivado C(3)-hidroxilo protegido, el agente alquilante que no ha reaccionado, y cualquier derivado C(3)-hidroxilo protegido que no ha reaccionado;

(iii) añadir un disolvente no solubilizante a la segunda mezcla producto de reacción para precipitar derivado cuaternario del derivado C(3)-hidroxilo protegido; y

(iv) desproteger el derivado cuaternario del derivado C(3)-hidroxilo protegido para formar una tercera mezcla de producto de reacción que comprende el derivado cuaternario del alcaloide de morfina N-sustituido terciario, teniendo el derivado cuaternario del alcaloide de morfina N-sustituido terciario un sustituyente C(3)-hidroxilo, en

donde el alcaloide de morfinano N-sustituido terciario C(3)-hidroxi tiene la estructura de Fórmula (11), el alcaloide morfinano N-sustituido terciario C(3)-O-protegido tiene la estructura de Fórmula (111), el derivado cuaternario del morfinano N-sustituido terciario C(3)-O-protegido tiene la estructura de Fórmula (111A), y el derivado cuaternario del alcaloide de morfinano N-sustituido terciario C(3)-hidroxi tiene la estructura de Fórmula (111B) (que se describe en la presente memoria).

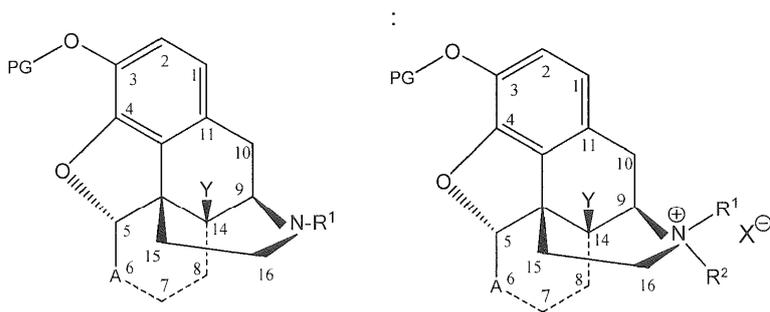
Otros objetos y características serán en parte evidentes y en parte indicados más adelante.

Descripción detallada

Entre los diversos aspectos de la presente invención se encuentra un procedimiento mejorado para la N-alkilación de bases terciarias de alcaloides de morfinano para formar un derivado alcaloide de morfinano cuaternario correspondiente. En general, el procedimiento comprende combinar un sustrato alcaloide de morfinano N-sustituido terciario con un agente alquilante en un sistema disolvente anhidro para formar el correspondiente derivado cuaternario. La base alcaloide de morfinano terciario posee un grupo hidroxilo C(3); en tal caso, ventajosamente, la C(3)-O-alkilación no deseado de este grupo hidroxilo C(3) puede ser inhibida mediante la inclusión de un ácido anhidro en la mezcla de reacción. Adicionalmente, el sistema disolvente puede comprender alternativamente o adicionalmente disolventes en los que el derivado cuaternario tiene menos solubilidad con el fin de precipitar el producto cuaternario y también mejorar la fluidez y el procesamiento posterior de la mezcla de producto. Las mezclas de producto de reacción (o porciones de las mismas) que contienen los compuestos y los intermedios deseados (p. ej., disolvente/capa orgánica en una mezcla bifásica) se pueden someter a diversas etapas de lavado y extracción con el fin de eliminar las impurezas y los subproductos.

Bases terciarias de alcaloides de morfinano y productos cuaternarios

El sustrato alcaloide de morfinano N-sustituido terciario C(3)-O-protegido tiene la estructura de Fórmula 111 y el derivado cuaternario tiene la estructura de Fórmula 111A:



Fórmula 111

Fórmula 111A

en donde

A es -C(O)-, -C(S)-, -C(=CH₂)-, -CH(A₁)- o -C(A₁)=,

A₁ es hidroxilo, alcoxi, o aciloxi,

R¹ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,

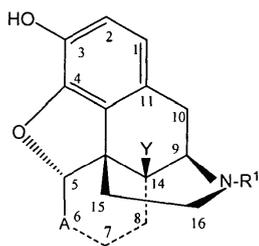
R² es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,

X¹ es un haluro, sulfato, sulfonato, fluoroborato, fluorosulfonato, metilsulfato, etilsulfato, trifluorometanosulfonato, hexafluoroantimonato, hexafluorofosfato, o tetrafluoroborato;

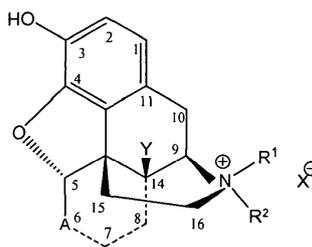
Y, si está presente, es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, o aciloxi, y

las líneas de trazos entre los átomos de carbono en las posiciones 6 y 7, 7 y 8, y 8 y 14, respectivamente, representan (i) enlaces sencillos carbono-carbono, (ii) enlaces sencillos carbono-carbono entre las posiciones 6 y 7 y entre las posiciones 8 y 14, y un doble enlace entre las posiciones 7 y 8, o (iii) enlaces dobles carbono-carbono conjugados entre las posiciones 6 y 7 y las posiciones 8 y 14, con la condición de que Y no está presente si hay un doble enlace entre los carbonos en las posiciones 8 y 14.

Como se mencionó anteriormente, en ciertas realizaciones, la base alcaloide de morfinano terciaria (3) protegido -O C puede estar formada de un alcaloide terciario que posee un morfinano C (3) grupo hidroxilo. En esta realización, el terciario N-sustituido morfinano sustrato alcaloide tiene la estructura de Fórmula 11 y el derivado cuaternario (después de C (3) -O-desprotección) tiene la estructura de Fórmula 11A:



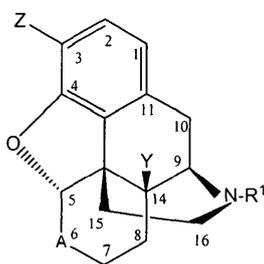
Fórmula 11



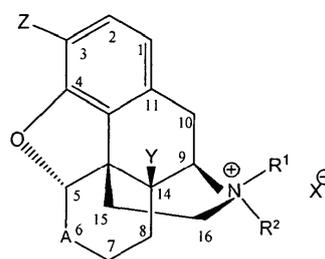
Fórmula 11A

en donde A, A₁, R¹, R², X⁻, E Y son como se definen en relación con las Fórmulas 111 y 111A.

5 En una realización, la base terciaria de alcaloide de morfinano está representada por la Fórmula 2 y el producto está representado por la Fórmula 2A.



Fórmula 2

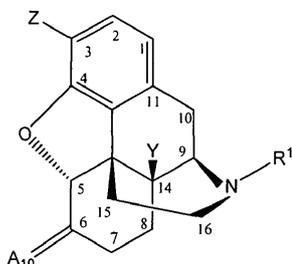


Fórmula 2A

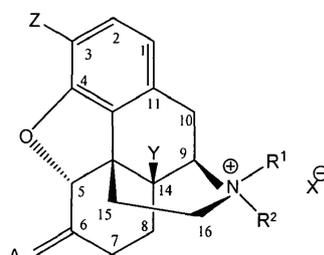
en donde

- 10 A es -C(O)-, -C(S)-, -C(=CH₂)- o -CH(A₁)-,
 A₁ s hidroxil, alcoxi, o aciloxil,
 R¹ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,
 R² es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,
 15 X¹ es un haluro, sulfato, sulfonato, fluoroborato, fluorosulfonato, metilsulfato, etilsulfato,
 trifluorometanosulfonato, hexacloroantimonato, hexafluorofosfato, o tetrafluoroborato;
 Y es hidrógeno, hidroxil, alcoxi, o aciloxil, y
 Z es hidroxil o hidroxil protegido.

20 Los alcaloides de morfinano terciarios representativos que caen dentro del alcance de la Fórmula 2 incluyen naltrexona ((5α)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-ona), oximorfona ((5α)-4,5-epoxi-3,14-dihidroxil-17-metilmorfinan-6-ona), hidromorfona ((5α)-4,5-epoxi-3-hidroxil-17-metilmorfinan-6-ona), naloxona ((5α)-4,5-epoxi-3,14-dihidroxil-17-(2-propenil)morfinan-6-ona), nalmeveno ((5α)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-6-metilmorfinan-3,14-diol) y nalbufina ((5α)-17-(ciclobutilmetil)-4,5-epoximorfinan-3,6,14-triol). Los alcaloides de morfinano terciarios preferidos y los derivados cuaternarios de los mismos que caen dentro del alcance de las
 25 Fórmulas 2 y 2A corresponden a las Fórmulas 22 y 22A.



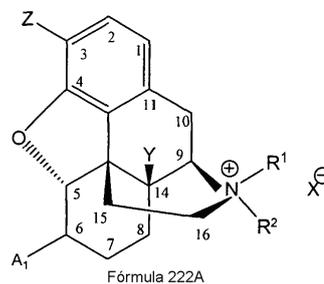
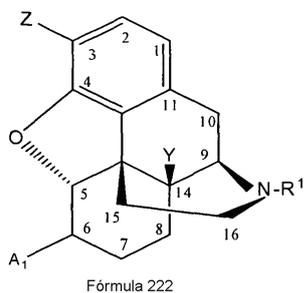
Fórmula 22



Fórmula 22A

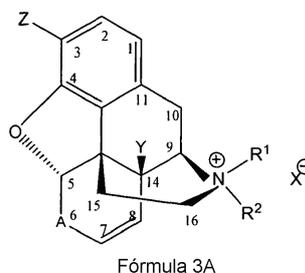
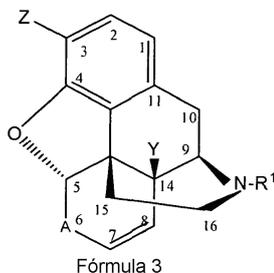
30 en donde R¹, R², X⁻, Y y Z se definen como se han definido en relación con las Fórmulas 2 y 2A y A₁₀ es oxígeno, azufre o metileno; en una realización, A₁₀ es preferiblemente oxígeno o metileno. Los alcaloides de morfinano terciarios que caen dentro del alcance de la Fórmula 22 incluyen naltrexona, oximorfona, oxicodona, hidromorfona, naloxona, y nalmeveno.

Otros alcaloides de morfinano terciarios preferidos y derivados cuaternarios de los mismos que caen dentro del alcance de las Fórmulas 2 y 2A corresponden a las Fórmulas 222 y 222A.



5 en donde R^1 , R^2 , X^1 , Y y Z se definen como se han definido en relación con las Fórmulas 2 y 2A y A_1 es hidroxilo, alcoxi o aciloxi. Los alcaloides de morfinano terciarios que caen dentro del alcance de las Fórmulas 222 incluyen nalbufina.

10 En una realización, la base terciaria del alcaloide de morfinano está representada por la Fórmula 3 y el producto está representado por la Fórmula 3A.



15 en donde

A es $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(=CH_2)-$ o $-CH(A_1)-$,

A_1 es hidroxilo, alcoxi, o aciloxi,

R^1 es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,

R^2 es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,

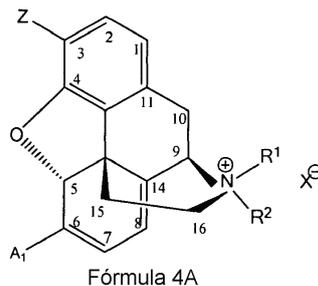
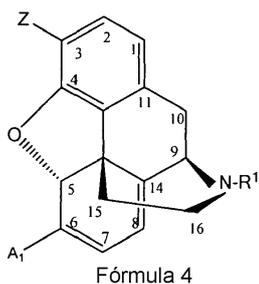
20 X^1 es un haluro, sulfato, sulfonato, fluoroborato, fluorosulfonato, metilsulfato, etilsulfato, trifluorometanosulfonato, hexafluoroantimonato, hexafluorofosfato, o tetrafluoroborato;

Y es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, o aciloxi, y

Z es hidroxilo o hidroxilo protegido.

25 Los alcaloides de morfinano terciarios representativos que caen dentro del alcance de la Fórmula 3 incluyen morfina ((5 α ,6 α)-7,8-dideshidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol), codeína ((5 α , 6 α)-7,8-dideshidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ol), codeinona ((5 α)-7,8-dideshidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona), 14-hidroxi-codeinona ((5 α)-7,8-dideshidro-4,5-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-ona), 14-hidroxi-morfinona ((5 α)-7,8-dideshidro-4,5-epoxi-3,14-dihidroxi-17-metilmorfinan-6-ona) y morfina ((5 α)-7,8-dideshidro-4,5-epoxi-3-hidroxi-17-metilmorfinan-6-ona).

30 En otra realización, la base terciaria de alcaloide de morfinano está representada por la Fórmula 4 y el producto está representado por la Fórmula 4A.



35

en donde

A_1 es hidroxilo, alcoxi, o aciloxi,

R^1 es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,

R^2 es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,

5 X^1 es un haluro, sulfato, sulfonato, fluoroborato, fluorosulfonato, metilsulfato, etilsulfato, trifluorometanosulfonato, hexacloroantimonato, hexafluorofosfato, o tetrafluoroborato, y

Z es hidroxilo o hidroxilo protegido.

10 Los alcaloides de morfinao terciarios representativos y derivados cuaternarios de los mismos caen dentro del alcance de la Fórmula 4 y 4A Fórmula, respectivamente, incluyen tebaína ((5 α)-6,7,8,14-tetradeshidro-4,5-epoxi-3,6-dimetoxi-17-metilmorfinao) y oripavina ((5 α)-6,7,8,14-tetrahidro-4,5-epoxi-6-metoxi-17-metilmorfinao-3-ol).

15 En cada una de estas realizaciones en las que una base de alcaloide terciaria es alquilada para formar la sal N-alquil cuaternaria del alcaloide correspondiente representada por la Fórmula 2A, 22A, 222A, 3A, o 4A, Z es preferiblemente hidroxilo. Por ejemplo, en cada una de estas realizaciones Z se puede seleccionar entre $-OCH_3$, $-OAc$, $-OTHP$, $-OSiR_3$ (en donde cada R es independientemente hidrocarbilo, preferiblemente alquilo inferior), $-OBn$, $-OBz$, $-OBs$, $-OTs$, u $-OMs$. En cada una de estas realizaciones Y , si está presente, es preferiblemente hidrógeno, hidroxilo, alcoxi o aciloxi, más preferiblemente hidrógeno o hidroxilo. Por ejemplo, en cada una de estas realizaciones Y , si está presente, se puede seleccionar entre $-OCH_3$, $-OAc$, $-OBn$ y $-OBz$. En cada una de estas realizaciones, R^1 es preferiblemente metilo, etilo, propilo, alilo ($-CH_2CH=CH_2$), cloroalilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, o propargilo. En cada una de estas realizaciones, R^2 es preferiblemente alquilo, alquenoilo o alcarilo, más preferiblemente alquilo inferior, y típicamente metilo. En cada una de estas realizaciones, X^1 es preferiblemente bromuro.

25 Reacciones de N-alquilación

En el procedimiento de la presente invención, un sustrato alcaloide de morfinao N-sustituido terciario C(3)-O- protegido reacciona con un agente alquilante en un sistema disolvente anhidro para formar el correspondiente derivado cuaternario.

30 Para este propósito se puede utilizar una variedad de agentes alquilantes. En general, se prefieren los agentes alquilantes que comprenden de 1 a 8 carbonos, opcionalmente sustituidos y opcionalmente insaturados. Típicamente, el agente alquilante será una sal de alquilo, alilo, alcalilo, propargilo, o bencilo de aniones tales como haluros o sulfatos, sulfonatos, boratos, fosfatos, o antimoniatos opcionalmente sustituidos. Así, por ejemplo, el agente alquilante puede ser una sal de metilo, etilo, propilo, alilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, propargilo o bencilo de un anión tal como un haluro, sulfato, sulfonato, fluorosulfonato, metilsulfato, etilsulfato, trifluorometano-sulfonato, hexacloroantimonato, hexafluorofosfato, o tetrafluoroborato. Los ejemplos representativos incluyen bromuro de metilo, bromuro de ciclopropilmetilo, sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, sulfato de di(ciclopropilmetilo), fluorosulfonato de metilo, fluoroborato de trimetiloxonio, fluoroborato de trietiloxonio, hexacloroantimonato de trimetiloxonio, trifluorometanosulfonato de n-propilo o n-octilo, hexafluorofosfato de trimetiloxonio, trifluorometanosulfonato de metilo, y trifluorometanosulfonato de alilo. Entre los haluros de alquilo, si bien se pueden utilizar los cloruros y los yoduros, se prefiere generalmente bromuro de alquilo como agente alquilante. En relación con los bromuros de alquilo correspondientes, bajo ciertas condiciones, las alquilaciones con cloruros de alquilo tienden a proceder lentamente y los yoduros de alquilo tienden a conducir a un exceso de alquilación de los sustratos alcaloides terciarios. En una realización, por lo tanto, el agente alquilante es bromuro de metilo, etilo, propilo, alilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, o bencilo. En una realización típica, el agente alquilante es bromuro de metilo o bromuro de ciclopropilmetilo.

50 En general, se empleará un exceso de agente alquilante para la reacción. El agente alquilante puede ser preformulado en forma de una disolución en un sistema disolvente anhidro (descrito a continuación) antes de su uso. Como ejemplo, el bromuro de metilo se enfría a una temperatura de aproximadamente $-10^\circ C$, y se añade una alícuota a un recipiente que contiene 1-Metil-2-Pirrolidinona (NMP) anhidra enfriada previamente también a una temperatura de aproximadamente $-10^\circ C$ para formar una disolución de partida del agente alquilante, es decir, bromuro de metilo en NMP a $-10^\circ C$ (MeBr/NMP). Grandes excesos (p. ej., más de 3 equivalentes de agente alquilante por equivalente de sustrato), sin embargo, tienden a conducir a la alquilación en exceso del sustrato. Generalmente se prefiere, por lo tanto, que la razón molar de agente alquilante con respecto al sustrato empleado para la reacción sea de aproximadamente 1:1 a 1,5:1, respectivamente. Adicionalmente, la velocidad de adición del agente alquilante a la mezcla de reacción también puede tener un efecto sobre la cantidad de productos secundarios no deseados tendiendo a aumentar la cantidad de productos secundarios no deseados como una función del aumento de las velocidades de adición. Así, en algunos casos puede ser preferible controlar la velocidad de adición para minimizar este efecto. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se prefiere que la velocidad de adición del agente alquilante sea menos de 0,02 equivalentes de agente alquilante por minuto por equivalente de sustrato alcaloide de morfinao N-sustituido terciario en la mezcla de reacción. En ciertas realizaciones, se prefiere que la velocidad de adición sea aún más lenta; es decir, en tales realizaciones se prefiere que la velocidad de adición sea menor de 0,01 equivalentes de agente alquilante por minuto por equivalente de sustrato alcaloide de morfinao N-sustituido

terciario en la mezcla de reacción inicial. En tales realizaciones, la velocidad de adición del agente alquilante estará típicamente entre aproximadamente 0,002 y 0,02 equivalentes de agente alquilante por minuto por equivalente de sustrato alcaloide de morfina N-sustituido terciario en la mezcla de reacción. Así, por ejemplo, si la reacción se lleva a cabo en forma de un procedimiento por lotes, se prepara una mezcla de reacción inicial que comprende la cantidad de sustrato alcaloide de morfina N-sustituido terciario que va a ser convertida, y el agente alquilante se introduce en la mezcla de reacción inicial a una velocidad de menos de 0,02 equivalentes de agente alquilante por minuto por equivalente de sustrato alcaloide de morfina N-sustituido terciario en la mezcla de reacción inicial durante el período de adición del agente alquilante. A modo de ejemplo adicional, si la reacción se lleva a cabo en forma de un procedimiento continuo (en el que el sustrato y el agente alquilante son introducidos continuamente o semi-continuamente en la mezcla de reacción), el agente alquilante se introduce en la mezcla de reacción a una velocidad de menos de 0,02 equivalentes de agente alquilante por minuto por equivalente de sustrato alcaloide de morfina N-sustituido terciario en la mezcla de reacción en el momento de la adición del agente alquilante.

La mezcla de reacción en la que se produce la N-alkilación contiene un sistema disolvente (es decir, un disolvente o mezcla de disolventes) y es anhidra. En los aspectos de la presente invención, el sistema disolvente comprende un disolvente aprótico, dipolar y es anhidro. Más específicamente, el sistema disolvente comprende preferiblemente menos de aproximadamente 0,5% en peso de agua, típicamente menos de aproximadamente 0,2% en peso de agua, aún más típicamente menos de 0,1% en peso de agua, y en algunas realizaciones, menos de 0,05% en peso de agua. En algunos aspectos de la presente invención, el disolvente o los disolventes dipolares apróticos constituye o constituyen al menos aproximadamente 25% en peso del sistema disolvente. En algunas realizaciones, se prefiere que el disolvente o los disolventes dipolares apróticos constituya o constituyan al menos aproximadamente 50% en peso del sistema disolvente. En algunas realizaciones, se prefiere que el disolvente o los disolventes dipolares apróticos constituya o constituyan al menos aproximadamente 75% en peso del sistema disolvente. En una realización adicional, el disolvente o los disolventes dipolares apróticos constituye o constituyen al menos aproximadamente 90% en peso del sistema disolvente. Los disolventes dipolares apróticos ilustrativos incluyen dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, acetonitrilo, hexametilfosforamida ("HMPA"), y mezclas de los mismos. En una realización, el disolvente dipolar aprótico se selecciona entre el grupo que consiste en dimetilacetamida, dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, HMPA y combinaciones de los mismos. La N-metilpirrolidinona (1-metil-2-pirrolidinona, NMP) se prefiere típicamente, ya sea sola o combinada con otro disolvente dipolar aprótico.

La reacción se puede llevar a cabo a lo largo de un amplio intervalo de temperaturas y presiones. En una realización, la reacción se llevará a cabo a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) hasta aproximadamente 90°C, típicamente de aproximadamente 55°C a aproximadamente 85°C. Por ejemplo, la velocidad, la conversión, el rendimiento y la concentración de la base de naltrexona con respecto al producto N-metilado en la 1-metil-2-pirrolidinona anhidra aumenta ventajosamente y drásticamente a temperaturas de reacción más bajas (<70°C) en comparación con la reacción en acetona llevada a cabo de 125°C a 140°C (> 10 atm) a lo largo de 24 horas.

La reacción de N-alkilación se puede llevar a cabo a lo largo de un intervalo de presiones. Por ejemplo, cuando el agente alquilante es bromuro de metilo y el gas bromuro de metilo (MeBr) se disuelve en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) anhidra, el gas se mantiene predominantemente a temperaturas de tan altas como 85°C a presiones relativamente poco elevadas (p. ej., ≤ 2 atmósferas) sin la necesidad de recipientes a presión costosos. En una realización, por lo tanto, la reacción de N-alkilación se lleva a cabo a una presión no superior a 1,5 atmósferas en un disolvente dipolar aprótico tal como NMP, o en una mezcla disolvente que comprende NMP. Ventajosamente, por ejemplo, la reacción de N-alkilación puede llevarse a cabo a una presión de 1 a 1,25 atmósferas o incluso a presión atmosférica.

Se ha determinado que la adición de un ácido a la mezcla de reacción tiende a suprimir la ionización del grupo hidroxilo C(3) fenólico de un alcaloide de morfina N-sustituido terciario que tiene un sustituyente hidroxilo C(3). El ácido es preferiblemente un ácido anhidro. Además, es preferiblemente un ácido mineral u orgánico fuerte. Por ejemplo, el ácido puede ser un ácido carboxílico, un ácido fosfónico, un ácido sulfónico o una mezcla de los mismos. Alternativamente, se puede añadir una pequeña cantidad de una sal de ácido de alcaloide preformada a su base de alcaloide con el fin de suprimir la ionización de la base de alcaloide; por ejemplo, se puede añadir hidrobromuro de naltrexona a la base naltrexona. A modo de ejemplo adicional, el ácido puede ser HBr, HCl, H₂SO₄, NaHSO₄, NaH₂PO₄, o Na₂HPO₄, que contiene menos de aproximadamente 0,5% en peso de agua, menos de 0,2% en peso de agua, menos de 0,1% en peso de agua, o incluso menos de 0,05% en peso de agua. El ácido puede ser gas HBr, o gas HCl, particularmente gas HBr. Las tasas de conversión tienden a disminuir con el aumento de las concentraciones de ácido. Por lo tanto, se prefiere generalmente que la cantidad de ácido incluido en la mezcla de reacción sea inicialmente menos de 0,25 equivalentes de ácido por equivalente de sustrato. La cantidad de ácido incluido en la mezcla de reacción puede ser de aproximadamente 0,1 equivalentes de ácido por equivalente de sustrato. En algunas realizaciones, puede ser preferible que se emplee incluso menos ácido; por ejemplo, la cantidad de ácido puede ser inferior a 0,10 equivalentes de ácido por equivalente de sustrato, menos de 0,05 equivalentes de ácido por equivalente de sustrato, o incluso menos de 0,01 equivalentes de ácido por equivalente de

5 sustrato. En una reacción típica, se prepara una disolución de partida de un ácido fuerte, anhidro en el disolvente anhidro y se añade en alícuotas. Por ejemplo, en una reacción en la que el HBr es el ácido anhidro fuerte, una muestra extraída de una fuente de bromuro de hidrógeno (HBr) enfriada a una temperatura de aproximadamente -70°C se añade a una muestra de 1-metil-2-pirrolidinona (N-metil-pirrolidona; NMP) a una temperatura de aproximadamente -20°C y se permite que la disolución se caliente a temperatura ambiente. La disolución se puede diluir a continuación adicionalmente con NMP para formar una disolución de partida de HBr en NMP (HBr/NMP) a una concentración deseada.

10 Típicamente, el sustrato para las reacciones de N-alkilación descritas en la presente memoria es una base deshidratada. Por ejemplo, en las reacciones que utilizan naltrexona, la base anhidra puede prepararse a partir de hidrocloreto de naltrexona que se ha secado bajo vacío hasta que el contenido de agua se reduce a aproximadamente 2% o menos mediante análisis de Karl-Fischer. Se puede utilizar una base hidratada (p. ej., dihidrato de naltrexona, Naltrexona.2H₂O) en alkilaciones que implican la protección previa de la hidróxido C(3) fenólico. Adicionalmente, se ha observado ventajosamente que la presencia de un ácido fuerte (tal como HBr) en el sistema de reacción permite el uso de naltrexona parcialmente hidratada (Naltrexona.2H₂O) como sustancia de 15 partida en lugar de naltrexona anhidra. Por lo tanto, la acidulación del medio de reacción proporciona reducción de los costes de procesamiento mediante la eliminación de los costes asociados con la deshidratación de la base de naltrexona antes de la alkilación.

20 En general, se prefieren disoluciones relativamente concentradas de sustrato. Es decir, la mezcla de reacción inicial comprende preferiblemente no más de aproximadamente 2 equivalentes de disolvente por cada equivalente de sustrato alcaloide de morfinao N-sustituido. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción inicial comprende no más de aproximadamente 1,75 equivalentes de disolvente por cada equivalente de sustrato alcaloide de morfinao N-sustituido. En otras realizaciones, la mezcla de reacción inicial comprende no más de aproximadamente 1,5 25 equivalentes de disolvente por cada equivalente de sustrato alcaloide de morfinao N-sustituido.

30 En general, el derivado cuaternario resultante de la N-alkilación es más iónico que el sustrato alcaloide de morfinao N-sustituido. Como resultado, el derivado cuaternario tiende a tener menos solubilidad en disolventes no polares que el sustrato alcaloide de morfinao N-sustituido. Para ayudar a la recuperación del derivado cuaternario de la mezcla de reacción, se introduce en la mezcla de reacción un disolvente (o mezcla de disolventes) menos polar que el disolvente o disolventes dipolares apróticos para hacer que el derivado cuaternario precipite de la disolución, mientras deja el sustrato alcaloide de morfinao N-sustituido que no ha reaccionado en disolución. Tales disolventes, a veces referidos como disolventes no solubilizantes (para el derivado cuaternario) se emplean en la presente invención. Típicamente, el disolvente o los disolventes no solubilizantes se introducen en la mezcla de reacción tras 35 la finalización de la reacción de N-alkilación para hacer que el derivado cuaternario precipite de la mezcla de reacción. Alternativamente, sin embargo, una fracción del disolvente o los disolventes no solubilizantes se puede añadir a la mezcla de reacción antes de, al inicio de, o durante el curso de la reacción de N-alkilación. En esta alternativa, sin embargo, la cinética de la alkilación pueden ser afectada de manera adversa. Preferiblemente, el derivado cuaternario tiene una solubilidad de menos de 5% en peso en el disolvente no solubilizante a 1 atmósfera y 40 25°C. Además, el disolvente no solubilizante es preferiblemente más miscible con 1-metil-2-pirrolidinona que con agua; por ejemplo, el disolvente no solubilizante tiene preferiblemente una solubilidad de menos de aproximadamente 30% en peso en agua a 1 atmósfera y 25°C. Los disolventes no solubilizantes ilustrativos incluyen cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetato de propilo, metil etil cetona, metil butil cetona, éter, hidrocarburo, tolueno, benceno, clorobenceno, bromobenceno y mezclas de los mismos. De éstos, a veces se prefiere el 45 cloroformo.

50 En general e independientemente de la ruta sintética, las N-alkilaciones de sustratos de morfinao que contienen un radical hidroxilo C(3) pueden producir alcoxi C(3) morfinaos no deseables. Las mezclas brutas de producto que contienen hidroxilo C(3) y alcoxi C(3) morfinaos se pueden purificar mediante la adición de una base fuerte, por ejemplo, metóxido de sodio, NaOH o KOH en metanol/agua, calentando la mezcla para convertir el hidroxilo C(3) morfinao en su sal de óxido (p. ej., sal de sodio), añadiendo metanol adicional, refrigerando para precipitar la sal, filtrando y secando. Ventajosamente, el alcoxi C(3) morfinao permanece en disolución y no precipita junto con la sal; como resultado, la sal y el alcoxi C(3) morfinao pueden ser separados fácilmente.

55 El N-alkil morfinao deseado puede regenerarse a partir de la sal redisolviendo la sal (por ejemplo, en una disolución de metanol/agua), ajustando la disolución a un pH bajo (p. ej., un pH de 0,5 a 1 utilizando ácido bromhídrico al 45%) para regenerar un grupo hidroxilo en la posición C(3), y precipitando el producto. En una realización preferida, el producto precipitado se recupera mediante filtración a vacío, lavando con metanol adicional y secando a 75°C.

60 En una realización, se combinan dos o más de las etapas o características preferidas mencionadas anteriormente. Por ejemplo, en una realización preferida, se controla la tasa media de adición del agente alkilante (como se ha descrito anteriormente) para minimizar la alkilación en exceso del sustrato. A modo de ejemplo adicional, en una realización, se controla la tasa media de adición del agente alkilante (como se ha descrito anteriormente) para

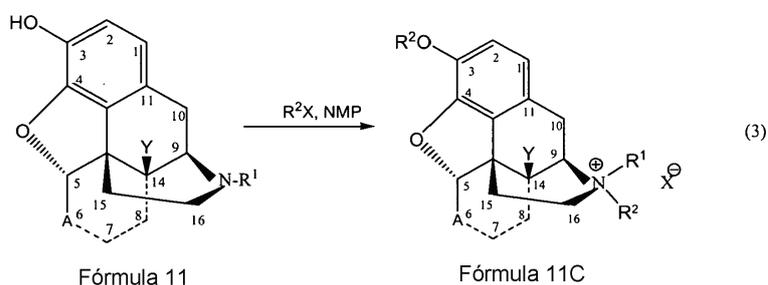
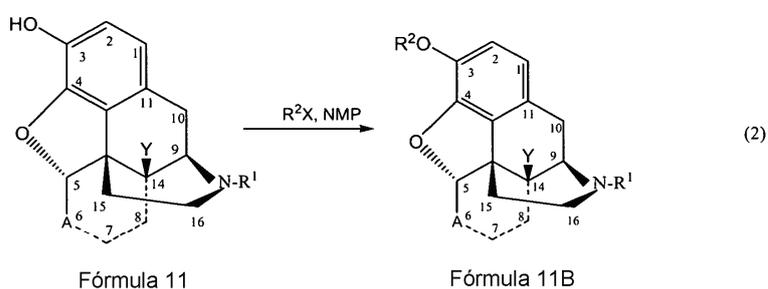
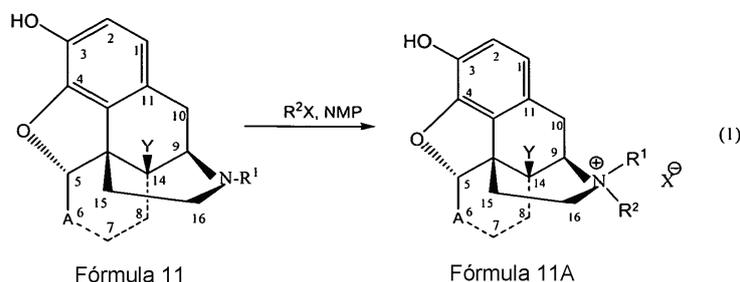
reducir al mínimo el exceso de alquilación del sustrato y se añade un disolvente no solubilizante del derivado cuaternario a la mezcla de reacción para hacer que el derivado cuaternario precipite de la mezcla de reacción mientras que el sustrato sustancialmente permanece disuelto en el sistema disolvente. A modo de ejemplo adicional, en una realización, se controla la tasa media de adición del agente alquilante (como se ha descrito anteriormente) para reducir al mínimo el exceso de alquilación del sustrato y se incluye un ácido fuerte anhídrico (en las cantidades descritas anteriormente) en la mezcla de reacción para inhibir la alquilación del sustituyente hidroxilo C(3) de un sustrato alcaloide de morfina terciario N-sustituido. A modo de ejemplo adicional, en una realización, se controla la velocidad media de adición del agente alquilante (como se ha descrito anteriormente) para reducir al mínimo el exceso de alquilación del sustrato, se incluye un ácido fuerte anhídrico (en las cantidades descritas anteriormente) en la mezcla de reacción para inhibir la alquilación del sustituyente hidroxilo C(3) de un sustrato alcaloide de morfina terciario N-sustituido, y se añade un disolvente no solubilizante del derivado cuaternario a la mezcla de reacción para hacer que el derivado cuaternario precipite de la mezcla de reacción mientras el sustrato sustancialmente permanece disuelto en el sistema disolvente. En una realización preferida, en cada una de estas combinaciones mencionadas anteriormente, se utiliza bromuro de metilo como agente alquilante, la presión de la mezcla de reacción es inferior a 2 atmósferas (preferiblemente de 1 a 1,5 atmósferas), y la temperatura de la mezcla de reacción no está en exceso de 80°C.

En una realización preferida, la reacción de N-alquilación se lleva a cabo a una presión de menos de 1,25 atmósferas, el disolvente dipolar aprótico constituye al menos 75% en peso del sistema disolvente, y el disolvente dipolar aprótico es 1-metil-2-pirrolidiona. Además, en esta realización preferida, el sistema disolvente anhídrico contiene menos de 0,2% en peso de agua, preferiblemente menos de 0,1% en peso de agua, más preferiblemente menos de 0,05% en peso de agua, y dicho sistema anhídrico se mantiene en una atmósfera libre de humedad en un recipiente de reacción. El sustrato en esta realización preferida corresponde a la Fórmula 111 en donde Y es -OCH₃, -OAc, -OBn o -OBz, en donde cada R es independientemente hidrocarbilo. En una realización particularmente preferida, el sustrato es naltrexona ((5 α)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3,14-dihidroximorfina-6-ona), oximorfona ((5 α)-4,5-epoxi-3,14-dihidroxi-17-metilmorfina-6-ona), oxicodona ((5 α)-4,5-epoxi-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfina-6-ona), hidromorfona ((5 α)-4,5-epoxi-3-hidroxi-17-metilmorfina-6-ona), naloxona ((5 α)-4,5-epoxi-3,14-dihidroxi-17-(2-propenil)morfina-6-ona), nalmefeno ((5 α)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-6-metilmorfina-3,14-diol) o nalbufina ((5 α)-17-(ciclobutilmetil)-4,5-epoximorfina-3,6,14-triol). Alternativamente, el sustrato en esta realización preferida corresponde a la Fórmula 3 y el sustrato es, por ejemplo, morfina ((5 α ,6 α)-7,8-dideshidro-4,5-epoxi-17-metilmorfina-3,6-diol), o codeína ((5 α , 6 α)-7,8-dideshidro-4,5-epoxi-3-metoxi-17-metilmorfina-6-ol).

N-alquilación de alcaloides de C(3)-hidroxilo morfina.

La N-alquilación de un sustrato alcaloide de C(3)-hidroxilo morfina (Fórmula 11) puede producir productos secundarios de C(3)-alcoxi morfina no deseados debido a una alquilación paralela de los grupos C(3)-hidroxilo no protegidos. Este procedimiento se ilustra en el Esquema 1 a continuación, donde los productos secundarios no deseados son C(3)-metoxi morfina (Formula 11B) y C(3)-metoxi morfina N-alquilado (Formula 11C) resultante de la O-alquilación del C(3)-OH fenólico, en donde R¹, R², A, X, e Y se han definido en relación con las Fórmulas 111 y 111A.

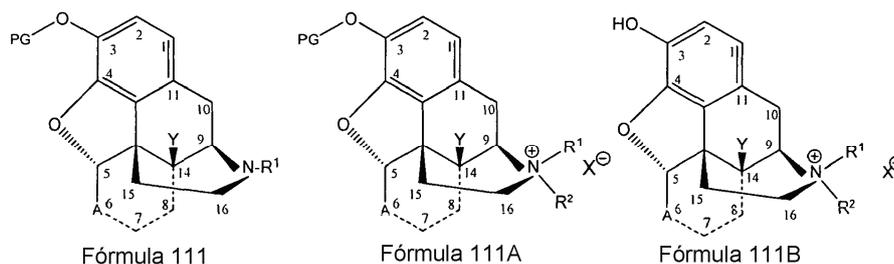
Esquema 1



Para inhibir la reacción secundaria (es decir, la C(3)-O-alkilación), el grupo fenólico (C(3)-OH) del alcaloide terciario morfinano se puede proteger primero para generar el alcaloide de morfinano terciario C(3)-OH-protegido. Se puede llevar a cabo una sola reacción de protección, o se puede llevar a cabo una serie de reacciones de protección con el fin de efectuar una conversión más completa del derivado C(3)-O-protegido de la sustancia de partida de C(3)-hidroxi morfinano. En una realización, se lleva a cabo una sola etapa de protección para convertir al sustancia de partida C(3)-hidroxi morfinano en el derivado C(3)-hidroxilado protegido. En otra realización, se llevan a cabo dos etapas de protección para convertir la sustancia de partida de C(3)-hidroxi morfinano en el derivado C(3)-hidroxi protegido. En otra realización, se llevan a cabo tres etapas de protección para convertir el sustancia de partida de C(3)-hidroxi morfinano en el derivado C(3)-hidroxi protegido. En otra realización, se llevan a cabo tres o más etapas de protección para convertir el sustancia de partida de C(3)-hidroxi morfinano al derivado C(3)-hidroxi protegido. Independientemente del número de reacciones de protección empleadas, el sustrato protegido es N-alkilado a continuación para producir un alcaloide cuaternario de morfinano protegido. El grupo protector se elimina posteriormente para producir la sal cuaternaria de alcaloide de morfinano deseada.

De acuerdo con un aspecto de la presente descripción, la base terciaria de alcaloide de morfinano puede poseer un C(3)-OH protegido en donde el sustrato alcaloide de morfinano N-sustituido terciario tiene la estructura de Fórmula 111 y el derivado cuaternario tiene la estructura de Fórmula 111A:

20



en donde A, A₁, R¹, R², X¹, E Y se han definido anteriormente; y en donde PG es un grupo protector de hidroxilo. En estas realizaciones, se produce un compuesto de Fórmula 111B después de la eliminación del grupo protector de hidroxilo.

Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen opcionalmente hidrocarbilo sustituido, alquilo C₁-C₆; alquiloalcoxi C₂-C₁₀; alqueno C₂-C₆; alquino C₂-C₆; alquilo C₃-C₆ saturado cíclico; alqueno C₄-C₁₆ (saturado cíclico); alquino C₄-C₁₆ (saturado cíclico); arilalquilo C₇-C₁₆; arilalqueno C₈-C₁₆; arilalquino C₈-C₁₆; alcanilo C₂-C₆; alqueno C₃-C₆; alquino C₃-C₆; arilalcano C₈-C₁₆; arilalqueno C₉-C₁₆; arilalquino C₉-C₁₆; sulfonilo o fosfonilo.

Una variedad de grupos protectores de hidroxilo que se pueden utilizar comprenden éteres (alcoxi) y ésteres (aciloxi); (Véase T. W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (tercera edición), J. Wiley & Sons In., Nueva York 1999, capítulo 3). Los grupos protectores éteres comunes comprenden metilo, metoximetilo, propargilo, bencilo, tritilo, sililo, tris-(alquil C₁-C₆)sililo o tris-(arilalquil C₇-C₁₆)sililo. Los grupos protectores ésteres comunes comprenden, formiato, acetato, carbonato de alquilo, carbonato de arilo, arilo carbamato alquilsulfonato, arilsulfonato, triflato, fosfonato o fosfinatos. Los grupos protectores de hidroxilo ilustrativos incluyen metoximetilo, 1-etoxietilo, benciloximetilo, (β-trimetilsililetoxi) metilo, tetrahidropirano, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, t-butil(difenil)sililo, trialquilsililo, tricloroetoxicarbonilo y 2,2,2-tricloroetoximetilo.

La introducción de un grupo protector tal como bencilo, tritilo o sililo en el grupo C(3)-hidroxilo se consigue mediante C(3)-O-bencilación, C(3)-O-tritilación o C(3)-O-sililación de los compuestos de morfina utilizando halogenuros de bencilo, halogenuros de tritilo, o trialquil halogeno silanos. Tal derivatización se efectúa en un disolvente tal como tolueno, cloroformo, clorometano, clorobenceno, acetona, dimetilformamida, o combinaciones de los mismos, y en presencia de una base que comprende bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, hidróxido de sodio, bicarbonato de potasio, o piridina. Alternativamente, se pueden introducir grupos protectores ésteres en forma del haluro de acilo o anhídrido correspondiente en medios acuosos o en dimetilformamida en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, piridina o trietilamina. Más aún, la reacción de protección de hidroxilo se puede llevar a cabo en mezclas disolventes acuosas-orgánicas que son combinaciones de los disolventes mencionados anteriormente en presencia de una base mencionada anteriormente. En una realización concreta, el grupo protector es un radical acilo, tal como un grupo acetilo, introducido mediante tratamiento del C(3)-hidroxilo morfina con un precursor del grupo protector acilo. Después de la etapa de protección de hidroxilo y las etapas de lavado/filtración/cambio de disolvente opcionales mencionadas a continuación, se cuaterniza el morfina protegido (véase el Esquema 1).

El C(3)-hidroxilo morfina puede estar en forma de base libre o sal; típicamente, sin embargo, el C(3)-hidroxilo morfina está en la forma de base libre. En cualquier caso, el morfina se combina preferiblemente con agua y una base (p. ej., hidróxido de sodio) para ayudar en la formación de una mezcla de reacción sustancialmente homogénea (p. ej., para solubilizar el compuesto). Típicamente, el sustancia de partida de C(3)-hidroxilo morfina se combina con el agua en el recipiente de reacción antes de la adición de la base. Alternativamente, sin embargo, el agua y la base pueden combinarse y después añadirse al recipiente de reacción que contiene el sustancia de partida de C(3)-hidroxilo morfina. Se entenderá que cuando se emplean las formas de sal de C(3)-hidroxilo morfina, la cantidad de agua y base para solubilizar el morfina puede variar. Por ejemplo, cuando la sal de C(3)-hidroxilo morfina es la sal de ácido clorhídrico pueden ser necesarios dos o más equivalentes de la base para solubilizar completamente el compuesto.

Después de la solubilización, el compuesto solubilizado se combina con un disolvente no miscible con agua, lo que da como resultado la formación de un sistema de disolvente bifásico; la capa orgánica de la mezcla bifásica incluye el disolvente no miscible con agua (y cualquier agua que se combine con el disolvente en forma de una emulsión), y la capa acuosa de la mezcla bifásica incluye la sustancia de partida de C(3)-hidroxilo morfina y agua. Los ejemplos de los disolventes no miscibles con agua que se pueden utilizar incluyen, pero no se limitan a, clorobenceno, cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetato de propilo, tetrahidrofurano, tolueno, xileno, combinaciones de los mismos, y similares. En una realización concreta, el disolvente no miscible con agua es tolueno.

Con el fin de efectuar la C(3)-protección del grupo hidroxilo C(3), las capas de la mezcla bifásica se tratan con un precursor del grupo protector. El precursor del grupo protector variará generalmente dependiendo del grupo protector concreto que se desee para la posición C(3)-hidroxilo (como se describe más arriba). En una realización, el grupo protector es un grupo protector acilo; más preferiblemente un grupo protector acetilo. De acuerdo con esta
5 realización preferida, por ejemplo, el precursor del grupo protector es típicamente anhídrido acético. Si bien la discusión en la presente memoria puede centrarse en el uso de anhídrido acético como el precursor del grupo protector en un protocolo de protección multi-etapa, se entenderá que se pueden utilizar otros precursores de grupo protector para introducir un grupo protector en la posición C(3)-hidroxilo, con modificaciones mínimas de las condiciones que están dentro del ámbito de un experto en la técnica.

10 En una reacción de protección típica de C(3)-hidroxilo que implica la introducción de un grupo acetilo en la posición C(3)-hidroxilo, por ejemplo, el tratamiento de la mezcla bifásica con anhídrido acético hace que el derivado C(3)-hidroxilo protegido de la sustancia de partida de C(3)-hidroxilo morfina precipite fuera de la fase acuosa y se disuelva en la fase orgánica de la mezcla bifásica. Después de eso, la capa orgánica incluye el derivado C(3)-hidroxílico protegido (la especie de morfina predominante, pero no exclusiva, en la capa de disolvente), el disolvente
15 inmiscible en agua, y típicamente una pequeña cantidad de la sustancia de partida de C(3)-hidroxilo morfina que no ha reaccionado, y la capa acuosa incluye cualquier grupo protector precursor que no haya reaccionado o en exceso, la mayor parte de la sustancia de partida de C(3)-hidroxilo morfina que no ha reaccionado, y agua.

20 En la reacción de protección inicial (es decir, la primera), se prefiere generalmente un exceso del precursor del grupo protector (p. ej., anhídrido acético). En la segunda, tercera, y posteriores reacciones de protección, se pueden emplear menores cantidades de precursor del grupo protector, puesto que típicamente permanecen pequeñas cantidades de C(3)-hidroxilo morfina. Como resultado del exceso de anhídrido acético en una reacción de protección inicial, el pH de la mezcla de reacción bifásica tiende a disminuir como resultado de la formación de ácido acético que puede
25 hidrolizar el derivado C(3)-hidroxílico protegido y/o extraer el derivado protegido de la capa orgánica a la capa acuosa. Por lo tanto, después del tratamiento con el precursor del grupo protector, el pH de la mezcla producto de reacción puede opcionalmente ajustarse a un pH más alcalino; por ejemplo, a un pH de aproximadamente 9,5 a aproximadamente 10,5, más preferiblemente 10,0, con una base tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. En general, ajustando el pH de la mezcla de reacción de protección se pueden mejorar los rendimientos aguas abajo
30 de los productos deseados. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el pH de la mezcla de reacción de protección se ajusta preferiblemente (es decir, a un pH más alcalino) después de la reacción de protección y antes de la siguiente etapa del procedimiento.

35 La etapa de ajuste del pH, si se realiza, puede provocar una hidrólisis indeseable (es decir, eliminación) del grupo protector de C(3)-hidroxilo. Adicionalmente o alternativamente, puede aún estar presente en la mezcla de reacción alcaloide de C(3)-hidroxilo morfina N-insustituído terciario que no ha reaccionado (es decir, sin protección). Por lo tanto, como se señaló anteriormente, puede ser deseable llevar a cabo una segunda reacción de protección de C(3)-hidroxilo una tercera reacción de protección de C(3)-hidroxilo, o más. Por ejemplo, la reacción de protección puede
40 llevarse a cabo una vez, dos veces, tres veces, o más, con el fin de proteger el grupo C(3)-hidroxilo de cualquier alcaloide de C(3)-hidroxilo morfina N-insustituído terciario que no ha reaccionado o hidrolizado que queda después de las reacciones de protección iniciales (o posteriores) y/o etapas de ajuste de pH. En una realización, la reacción de protección de C(3)-hidroxilo se repite al menos una vez. En otra realización, al reacción de protección de C(3)-hidroxilo se repite dos veces; de acuerdo con esta realización, por ejemplo, el sustrato alcaloide de morfina terciario C(3)-O-protegido se forma después de una primera reacción de protección, y se forman cantidades adicionales del sustrato alcaloide de morfina terciario C(3)-O-protegido después de una segunda y tercera reacciones de
45 protección.

Cada reacción de protección sucesiva se puede llevar a cabo sustancialmente de la misma manera que la reacción de protección anterior, y puede o no estar seguida de una etapa de ajuste del pH como se ha descrito anteriormente.
50 Adicionalmente o alternativamente, se pueden realizar modificaciones mínimas en la reacción de protección. Por ejemplo, en una realización, la primera reacción de protección generalmente implica el tratamiento de la mezcla de reacción que contiene el alcaloide de C(3)-hidroxilo morfina N-insustituído terciario con un grupo protector precursor (p. ej., anhídrido acético u otro precursor capaz de proteger el grupo C(3)-hidroxilo con un radical acilo o acetilo), y posteriormente el ajuste del pH de la mezcla de reacción de aproximadamente 9,5 a aproximadamente 10,5. Aunque se pueden llevar a cabo reacciones de protección adicionales de una manera similar, se emplean generalmente cantidades más pequeñas del precursor del grupo protector en las posteriores (es decir, segunda y tercera) reacciones de protección ya que generalmente están presentes cantidades mínimas de alcaloide de C(3)-hidroxilo morfina no protegido.

60 Cuando se llevan a cabo al menos dos reacciones de protección, la mezcla de producto C(3)-protegido resultante se puede filtrar opcionalmente para eliminar cualquier sedimento u otros componentes insolubles o subproductos de la mezcla. En general, se pueden emplear técnicas de filtración convencionales (p. ej., macro o micro-filtración). En las realizaciones en las que se emplean tres reacciones de protección, o más, la etapa de filtración se lleva a cabo preferiblemente después de la segunda reacción de protección.

Después de que se han realizado las primeras una o dos etapas de protección y la mezcla resultante se ha filtrado opcionalmente, la mezcla producto de reacción bifásica se puede someter a una extracción acuosa/orgánica para eliminar los subproductos y otras impurezas. En general, se pueden utilizar técnicas de extracción acuosas/orgánicas convencionales. En una realización concreta, se añade disolvente inmiscible con agua adicional (p. ej., tolueno) a la mezcla bifásica que contiene el derivado C(3)-hidroxílico protegido en la capa orgánica. Independientemente de si se añade disolvente adicional a la mezcla bifásica, la capa orgánica que contiene el derivado C(3)-hidroxílico protegido deseada se extrae y se separa de la capa acuosa que contiene los subproductos y las impurezas, y la capa acuosa se desecha. La extracción acuosa/orgánica se puede repetir según se desee, y recoger y combinar las capas orgánicas.

Con el fin de eliminar el precursor del grupo protector que no ha reaccionado, el exceso o residual y/o las sales no deseables del alcaloide de morfina (p. ej., formado mediante reacción con el precursor del grupo protector) de la mezcla de reacción antes del cambio de disolvente y la cuaternización (descrita en detalle en la presente memoria), las fracciones de capa orgánica combinada se lavan preferiblemente con una disolución tampón. Típicamente, la mezcla orgánica separada que incluye el derivado C(3)-hidroxílico protegido está tamponada a un pH de aproximadamente 8,5 a aproximadamente 9,5 con la disolución tampón. En una realización concreta, el pH de la capa orgánica se tampona después de la reacción o reacciones de protección a un pH de aproximadamente 9,0. En general, se puede emplear una variedad de tampones de pH, siempre que la disolución o disoluciones tampón sea/sean capaces de tamponar la mezcla producto de reacción a un pH dentro del intervalo de pH deseado y/o las disoluciones de tampón no afecten de otro modo a la cadena principal del alcaloide de morfina y a los sustituyentes sobre la misma. Las disoluciones tampón adecuadas incluyen, por ejemplo, las que comprenden un tampón de borato (p. ej., tetraborato), un tampón de carbonato, un tampón de fosfato, un tampón de amina terciaria (p. ej., trietanolamina y tris(hidroximetil)aminometano), y combinaciones de las mismas. En una realización concreta, la disolución tampón comprende un tampón de fosfato. En otra realización concreta, la disolución tampón es un tampón de fosfato. Con el fin de eliminar una porción sustancial del precursor del grupo protector, los tiempos de reacción para el tampón de lavado pueden variar desde varios minutos a varias horas dependiendo de los reactivos concretos utilizados. Típicamente, la fase orgánica que contiene el derivado C(3)-hidroxílico protegido se trata con la disolución tampón durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 90 minutos; preferiblemente aproximadamente 60 minutos.

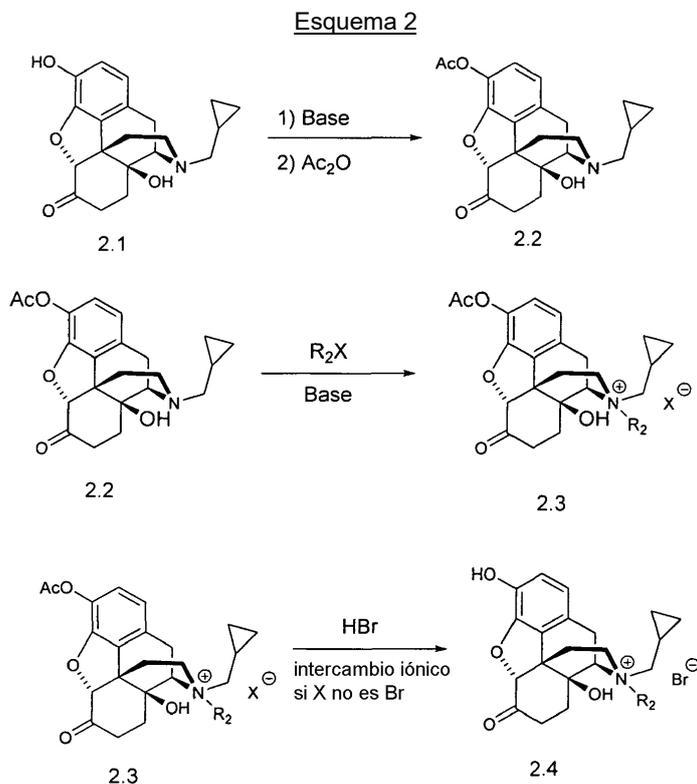
Debido a que el grupo protector de C(3)-O puede ser eliminado (es decir, desprotegido) no deseablemente en presencia de agua, las condiciones relativamente anhidras son generalmente preferibles para la reacción o reacciones de protección y para la posterior cuaternización. Por lo tanto, la capa orgánica se somete preferiblemente a una etapa de secado para reducir el contenido de agua de la capa orgánica. Se puede emplear una variedad de técnicas de secado en esta etapa incluyendo, por ejemplo, destilación, tamices moleculares, sales anhidras, y las trampas de Dean-Stark, por ejemplo, son generalmente eficaces, entre otros métodos de secado convencionales. Cuando se emplea un captador de agua, por ejemplo, se puede utilizar una variedad de captadores de agua, siempre que la presencia del captador de agua no afecte negativamente a la reacción de cuaternización o a la cadena principal del alcaloide de morfina y a los sustituyentes sobre la misma (p. ej., mediante desprotección del grupo C(3)-hidroxílico). Los captadores de agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, los compuestos correspondientes a la fórmula: $R_Y C(O_Z)_3$, en donde R_Y es hidrógeno o hidrocarbilo y R_Z es hidrocarbilo. Preferiblemente, R_Y es hidrógeno o alquilo y R_Z es alquilo; en esta realización, por ejemplo, el captador de agua puede corresponder a trimetoximetano, trimetoxietano, trimetoxipropano, trimetoxibutano, trimetoxipentano, trietoxietano, trietoxipropano, combinaciones de los mismos, y similares. Alternativamente, el captador de agua puede ser un desecante tal como sales inorgánicas anhidras que pueden formar hidratos, por ejemplo, sulfato de magnesio ($MgSO_4$) o sulfato de sodio (Na_2SO_4). Los desecantes, sin embargo, son generalmente menos preferidos debido a su tendencia a formar una suspensión en la mezcla de reacción.

En una realización, el contenido de agua de la capa orgánica se reduce mediante destilación para eliminar cualquier agua presente en la capa orgánica (p. ej., a través de la formación de una emulsión con el disolvente inmiscible en agua). De acuerdo con esta técnica, se puede observar la eliminación de agua, y una vez que una parte sustancial se retira del sistema la capa orgánica deshidratada resultante se trata preferiblemente adicionalmente con un precursor de grupo protector adicional (p. ej., anhídrido acético) para proporcionar una conversión más completa del C(3)-hidroxílico morfina al derivado C(3)-protegido. Como se señaló anteriormente con las reacciones de protección adicionales, esta reacción de protección adicional puede requerir menos anhídrido acético (u otro precursor del grupo protector) en comparación con la primera o segunda reacciones de protección, ya que normalmente habrá menos C(3)-hidroxílico morfina no protegido presente en la capa orgánica.

Después de las etapas de protección de C(3)-hidroxílico y de las etapas de lavado y filtración opcionales comentadas anteriormente, el morfina C(3)-O-protegido puede ser cuaternizado. Típicamente, el bromuro de metilo es el agente preferido para metilar alcaloides de morfina terciarios C(3)-OH-protegido y la cuaternización se lleva a cabo en NMP como se ha descrito anteriormente. Se ha descubierto, sin embargo, que se puede emplear también sulfato de dimetilo como agente de metilación para el sustrato C(3)-hidroxílico protegido con altos rendimientos del producto cuaternizado. La alquilación utilizando sulfato de dimetilo se lleva a cabo preferiblemente en tolueno en

presencia de carbonato de sodio, sin embargo, otras bases (NaHCO_3 , K_2HPO_4 , $i\text{-Pr}_2\text{Net}$, 2,6-lutidina, y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno), también proporcionan el producto deseado, aunque típicamente con rendimientos más bajos.

- 5 En otro aspecto de la presente descripción, el grupo protector de hidroxilo es el grupo acetato cuando el sustrato alcaloide es la naltrexona y una secuencia típica de reacciones se muestra en el Esquema 2 a continuación, en donde R^2 y X se definen como se han definido en relación con las Fórmulas 1 y 1A.



- 10 En esta realización, la protección de C(3)-OH se efectúa en un medio alcalino que comprende $i\text{-Pr}_2\text{Net}$, 2,6-Lutidina, o disoluciones acuosas de NaOH , NaHCO_3 , Na_2CO_3 , o K_2HPO_4 . Adicionalmente, en esta realización, el agente alquilante (es decir, R_2X) comprende una sal de metilo, etilo, propilo, alilo, ciclopropilo, propargilo o bencilo de un anión tal como un haluro, sulfato, sulfonato, fluorosulfonato, metilsulfato, etilsulfato, trifluorometano-sulfonato, hexafluoroantimonato, hexafluorofosfato, o tetrafluoroborato. Los ejemplos representativos incluyen bromuro de metilo, sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, fluorosulfonato de metilo, fluoroborato de trimetiloxonio, fluoroborato de trietiloxonio, hexafluoroantimonato de trimetiloxonio, trifluorometanosulfonato de n-propilo o n-octilo, hexafluorofosfato de trimetiloxonio, trifluorometanosulfonato de metilo, y trifluorometanosulfonato de alilo. Típicamente, el agente alquilante es un haluro o sulfato de alquilo. Preferiblemente, el agente alquilante es MeBr . Alternativamente, la oximorfona puede ser sustituida por naltrexona y un agente alquilante de ciclopropilmetilo puede ser sustituido por el agente de metilación en el Esquema de Reacción 2 para producir S-metilnaltrexona.

- 25 La cuaternización de la sustrato alcaloide de morfina C(3)-OH protegido se lleva a cabo típicamente a una presión baja (≤ 2 atm) en el intervalo de temperatura de aproximadamente 60 a aproximadamente 105°C . Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente 60 a 85°C . Típicamente, la reacción tiene una duración de aproximadamente 6h - 24h; preferiblemente, la duración es de aproximadamente 16h - 22h. En una realización preferida, la N-alquilación del sustrato alcaloide de morfina C(3)-OH-protegido se lleva a cabo con MeBr en NMP; a aproximadamente $60 - 85^\circ\text{C}$; para una duración de entre 16h - 22h. Por lo general, se logran diferencias de presión moderadas de aproximadamente $0,28 \text{ kg/cm}^2$ tras la adición de MeBr . Al término de la reacción de cuaternización, el metobromuro de naltrexona se genera mediante hidrólisis ácida para eliminar el grupo protector de C(3)-O y precipitación en alcohol.

- 35 Con el fin de proporcionar el C(3)-O-protegido morfina en el disolvente deseado para la cuaternización (p. ej., NMP), ciertas realizaciones emplean técnicas de intercambio de disolvente en la mezcla de productos de reacción resultantes de la reacción o reacciones de protección simple o múltiple (es decir, la fase orgánica que contiene el derivado C(3)-hidroxilo protegido). Generalmente, en el intercambio de disolvente, el primer disolvente preferido en las reacciones de protección (p. ej., el disolvente inmiscible con agua) se retira y se sustituye por un segundo disolvente

preferido en la reacción de cuaternización (p. ej., NMP). Por lo tanto, el intercambio de disolvente se lleva a cabo mediante la concentración de la mezcla de reacción de protección, formando así un producto concentrado que incluyendo el derivado C(3)-hidroxílico protegido, y añadiendo el segundo disolvente preferido para la reacción de cuaternización al producto concentrado. En una realización preferida, el producto concentrado se forma mediante la destilación de la fase orgánica para eliminar todo, sustancialmente todo, o parte del disolvente orgánico, dejando un producto concentrado o aceite que incluye el derivado C(3)-hidroxílico protegido. Para llevar a cabo el intercambio de disolvente mediante destilación, por ejemplo, la fase orgánica se puede calentar hasta el punto de ebullición del disolvente de la reacción de protección (es decir, el disolvente inmiscible en agua) para destilar (ya sea a presión atmosférica o reducida), tal disolvente del producto de reacción. Del mismo modo, si el disolvente inmiscible en agua para la reacción de protección forma un azeótropo con agua, en ese caso, parte o la totalidad del disolvente orgánico con agua se puede eliminar mediante destilación del azeótropo. Se pueden emplear, sin embargo, otros métodos de concentración de la capa orgánica y serán evidentes para un experto en la técnica.

Después de la concentración del derivado C(3)-hidroxi protegido y de completar (p. ej., mediante destilación) la eliminación del disolvente inmiscible con agua y otras sustancias no deseables en la mezcla de reacción (p. ej., agua, precursor del grupo protector en exceso o que no ha reaccionado, subproductos, etc.), el morfinao C(3)-O-protegido generalmente permanece en la forma de producto concentrado. Cuando todo o sustancialmente todo el disolvente orgánico ha sido eliminado, el producto concentrado puede estar en forma de un aceite incluyendo el morfinao C(3)-O-protegido. En los casos en que el agente alquilante preferido no se puede añadir eficazmente al producto concentrado de una manera que de como resultado la cuaternización, el producto concentrado se puede disolver en el disolvente preferido para la reacción de cuaternización (es decir, la disolución del producto concentrado o aceite en el disolvente). Los disolventes adecuados para la reacción de cuaternización se describen en otra parte en la presente memoria, e incluyen NMP y sulfato de dimetilo. Preferiblemente, el disolvente de la disolución es un sistema disolvente anhidro como se ha descrito anteriormente. En una realización concreta, se puede añadir precursor del grupo protector adicional al producto concentrado, además del segundo (cuaternización) disolvente en un esfuerzo para proporcionar material de sustrato C(3)-O-protegido morfinao (es decir, en una segunda, tercera, etc., reacción de protección).

En una realización, la hidrólisis del producto cuaternizado C(3)-O-protegido se efectúa en HBr acuoso. Se emplean típicamente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 1,5 equivalentes de HBr (basados en C(3)-acetoxi naltrexona); preferiblemente la razón de HBr a C(3)-acetoxi naltrexona es aproximadamente 1:1. La mezcla ácida se agita a aproximadamente 60-65°C durante aproximadamente 30-60 minutos para la eliminación de MeBr residual, a continuación, se calienta a aproximadamente 75-85°C, y se agita hasta que la hidrólisis de metobromuro de C(3)-acetoxi naltrexona es completa según se verifica mediante análisis de HPLC periódico de las muestras. Típicamente, la hidrólisis se completa en 5 horas.

Después de la eliminación del grupo C(3)-hidroxi por medio de hidrólisis como se ha descrito anteriormente, cualquier agente alquilante residual o que no haya reaccionado presente en la mezcla de reacción puede dar como resultado la C(3)-O-alkilación no deseable del grupo C(3)-hidroxi. Por ejemplo, el agente alquilante bromuro de metilo puede causar la formación no deseable de un producto cuaternario de C(3)-O-metil morfinao. Por lo tanto, generalmente es preferible inactivar la reacción de cuaternización y purgar el agente alquilante del sistema. Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante la introducción de un agente de purgado en la mezcla de reacción/recipiente después de la cuaternización y antes de la hidrólisis. Se puede emplear una variedad de agentes de extinción/purgado, y la elección de un agente de purgado concreto puede depender en el agente alquilante particular seleccionado y/o las diversas otras condiciones del procedimiento. Por ejemplo, cuando se utiliza bromuro de metilo como agente alquilante, el agente de purgado comprende preferiblemente un agente que contiene bromuro para ayudar a la eliminación (purgado) del bromuro de metilo del sistema.

En una realización concreta en la que se emplea bromuro de metilo en la reacción de cuaternización, el agente de purgado introducido en el sistema después de la cuaternización es bromuro de hidrógeno o una sal del mismo (p. ej., un hidrobromuro de trialkilamonio, tal como hidrobromuro de trietilamonio). El agente de purgado que contiene bromuro se introduce generalmente en presencia de un disolvente. El disolvente para el agente de purgado es generalmente uno que es compatible con bromuro de hidrógeno (o sales de los mismos) y que no afectará negativamente al morfinao cuaternario. Los disolventes adecuados incluyen diversos ácidos carboxílicos tales como ácido acético; disolventes apróticos, no nucleófilos (p. ej., NMP); ésteres (tales como, por ejemplo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo, acetato de butilo, acetato de isobutilo, y formiato de etilo); y combinaciones de los mismos. La concentración de bromuro en el agente de purgado no es estrechamente crítica; en general, solo es necesaria una cantidad catalítica de bromuro para efectuar la eliminación deseada de bromuro de metilo del recipiente de reacción. Por lo tanto, la concentración de bromuro de hidrógeno (o sal del mismo) en el disolvente puede variar desde menos de 1% (p/p) a casi 100% (p/p); en una realización preferida, el agente de purgado comprende 33% de bromuro de hidrógeno o sal del mismo en ácido acético.

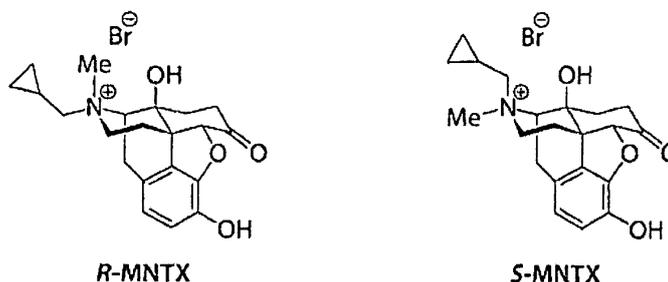
El producto de la hidrólisis ácida del alcaloide de morfinao C(3)-hidroxi protegido cuaternizado es precipitado mediante adición de alcohol a la disolución ácida enfriada en una atmósfera de nitrógeno. En el aspecto descrito

anteriormente, la mezcla se enfría a aproximadamente 50-55°C y se añade una cantidad óptima de metanol (1,0 equiv. peso sobre la base de NMP inicial) para la precipitación de metobromuro de naltrexona. Finalmente, la mezcla se enfría a temperatura ambiente y después se agita durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 0-5°C para la precipitación completa del producto (verificada mediante análisis de HPLC). El producto se filtra, se lava con metanol frío (aproximadamente 1-2 ml/g de C(3)-acetoxi naltrexona), y se aísla en forma de una torta húmeda. El producto se recristaliza de manera óptima utilizando condiciones optimizadas (aproximadamente 1,5-2,0 mL agua/g de metobromuro de naltrexona, aproximadamente 3,0-4,0 mL de metanol/g de metobromuro de naltrexona, y aproximadamente 12-24% en moles de HBr basándose en metobromuro de naltrexona) para proporcionar metobromuro de naltrexona purificado con altos rendimientos y pureza.

Las etapas de protección, cuaternización, purgado, e hidrólisis se pueden llevar a cabo en el orden descrito, y/o se pueden intercalar diversas etapas de extracción/separación y lavado entre estas diversas etapas como se ha descrito anteriormente.

En una realización, el procedimiento de la invención comprende (a) una primera etapa de protección, (b) una etapa de extracción/separación del disolvente, (c) una etapa de secado, (d) una segunda etapa de protección, (e) una etapa de concentración, (f) una etapa de disolución, (g) una etapa de cuaternización, y (h) una etapa de desprotección, con lo cual cada una de las etapas (a)-(h) se describe sustancialmente como antes. En otra realización, el procedimiento de la invención comprende (a) una primera etapa de protección, (b) una etapa de extracción/separación del disolvente, (c) una segunda etapa de protección, (d) una etapa de concentración, (e) una etapa de disolución, (f) una etapa de cuaternización, y (g) una etapa de desprotección, con lo cual cada una de las etapas (a)-(g) se describe sustancialmente como antes. En otra realización, el procedimiento de la invención comprende (a) una primera etapa de protección, (b) una etapa de ajuste del pH, (c) una etapa de extracción/separación del disolvente, (d) una etapa de secado, (e) una segunda etapa de protección, (f) una etapa de concentración, (g) una etapa de disolución, (h) una etapa de cuaternización, y (i) una etapa de desprotección, con lo cual cada una de las etapas (a)-(i) se describen sustancialmente como antes. De acuerdo con cada una de estas realizaciones, por ejemplo, el procedimiento puede comprender adicionalmente una o más de las siguientes etapas: (1) repetir la etapa de protección y la etapa de ajuste de pH (si estuviera presente); (2) una etapa de purgado antes de la etapa de desprotección; y (3) una etapa de lavado con tampón antes de la etapa de secado. En otra realización, el procedimiento de la invención comprende (a) una primera etapa de protección, (b) una segunda etapa de protección, (c) una etapa de filtración, (d) una etapa de extracción/separación del disolvente, (e) una etapa de lavado con tampón, (f) una etapa de reducción del agua; (g) una tercera etapa de protección, (h) una etapa de concentración, (i) una etapa de cuaternización, (j) una etapa de purgado, y (k) una etapa de hidrólisis, con lo cual cada una de las etapas (a)-(k) se describen sustancialmente como antes.

La secuencia de pasos etapas la preparación de metobromuro de naltrexona de acuerdo con algunos de los aspectos antes mencionados del procedimiento de la presente invención se han descrito anteriormente. Ventajosamente, estas etapas conducen a la conversión de la base de naltrexona en metobromuro de naltrexona con un alto rendimiento, con alta estereoselectividad para el isómero R (con respecto al átomo de nitrógeno) sobre el isómero S (con respecto al átomo de nitrógeno) de metobromuro de naltrexona y niveles relativamente los bajos de derivados C(3)-O-metilo de metobromuro de naltrexona (en cualquiera de sus formas isoméricas R o S (es decir, R-MNTX y S-MNTX, respectivamente)), correspondiendo R-MNTX y S-MNTX a las siguientes estructuras:



y correspondiendo los derivados C(3)-O-metilo de R-MNTX y S-MNTX a las estructuras anteriores siendo remplazado el grupo C(3)-hidroxi fenólico por un grupo C(3)-O-metilo. Por ejemplo, la mezcla producto de reacción contendrá típicamente al menos 70% (p/p) de R-metobromuro de naltrexona, al menos 1% (p/p) de S-metobromuro de naltrexona, al menos 1% (p/p) de naltrexona, pero no más de 0,2% (p/p) de derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona (en cada una de sus formas isoméricas), sobre la base del peso combinado del R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona, y naltrexona en la mezcla producto de reacción (es decir, en la composición). Más típicamente, la mezcla producto de reacción incluye típicamente de 2% a 5% (p/p) de naltrexona, más típicamente de 2% a 4% (p/p) de naltrexona, sobre la base del peso combinado de R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona, y naltrexona en la mezcla producto de reacción (es decir, en la

composición). La mezcla producto de reacción también incluye típicamente de 5% a 10% (p/p) de S-metobromuro de naltrexona, más típicamente de 6% a 7% (p/p), sobre la base del peso combinado de R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona, y naltrexona en la mezcla producto de reacción. En una realización preferida, la mezcla producto de reacción contiene menos de 0,15% (p/p) de derivado C(3)-O-metil de metobromuro de naltrexona (en cada una de sus formas isoméricas), más preferiblemente menos de 0,1% (p/p) de derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona (en cada una de sus formas isoméricas), y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,05% a 0,10% (p/p) de derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona (en cada una de sus formas isoméricas), sobre la base del peso combinado de R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona, y naltrexona en la mezcla producto de reacción (es decir, en la composición). La mezcla producto de reacción comprende preferiblemente al menos 75% (p/p) de R-metobromuro de naltrexona, más preferiblemente al menos 80% (p/p) de R-metobromuro de naltrexona, y aún más preferiblemente al menos 85% de R-metobromuro de naltrexona, sobre la base del peso combinado de R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona, y naltrexona en la mezcla producto de reacción (es decir, en la composición). Dicho de otra manera, en ciertas realizaciones, la razón en peso del isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 150:1. Más preferiblemente, en estas realizaciones, la razón en peso del isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 250:1 (isómero R: C(3)-O-metilo). Así, por ejemplo, la razón en peso del isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción puede ser de al menos 500:1, o al menos 750:1, o al menos 1000:1 (isómero R:C(3)-O-metilo). Del mismo modo, la razón en peso del isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es típicamente al menos 5:1 (isómero S:C(3)-O-metilo). Más típicamente, la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 10:1 (isómero S:C(3)-O-metilo). Aún más típicamente, la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 50:1 (isómero S:C(3)-O-metilo). Finalmente, la razón en peso de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es típicamente al menos 5:1 (naltrexona:C(3)-O-metilo). Más típicamente, la razón en peso de la naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 10:1 (naltrexona:C(3)-O-metilo). Aún más típicamente, la razón en peso de la naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 50:1 (naltrexona:C(3)-O-metilo). Combinadas, en una realización, la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 150:1 (isómero R:C(3)-O-metilo), la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 5:1 (isómero S:C(3)-O-metilo), y la razón en peso de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 5:1 (naltrexona:C(3)-O-metilo). Más típicamente, la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 250:1 (isómero R:C(3)-O-metilo), la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 10:1 (isómero S:C(3)-O-metilo), y la razón en peso de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 5:1 (naltrexona:C(3)-O-metilo). Aún más típicamente, la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 500:1 (isómero R:C(3)-O metilo), la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 50:1 (isómero S:C(3)-O metilo), y la razón en peso de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 5:1 (naltrexona:C(3)-O-metilo).

La mezcla producto de reacción final está generalmente en forma de una disolución o una suspensión (que pueden incluir material precipitado) que contiene las especies descritas anteriormente. Debido a que la mezcla de productos de reacción (p. ej., la suspensión o la disolución) contiene estos bajos niveles de derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona, se simplifican las etapas de purificación. Por lo tanto, un producto de cristalización obtenido a partir de la mezcla producto de reacción contendrá niveles relativamente bajos del derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona con respecto a R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, y naltrexona. Por ejemplo, el producto de cristalización contendrá no más de 0,25% (p/p) de derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona (en cada una de sus formas isoméricas), sobre la base del peso combinado de R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona, y naltrexona en el producto de cristalización (es decir, en la composición). Más típicamente, el producto de cristalización incluye típicamente de 0,25% a 1% (p/p) de naltrexona, más típicamente de 0,5% a 0,75% (p/p) de naltrexona, sobre la base del peso combinado de R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona,

derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona, y naltrexona en el producto de cristalización (es decir, en la composición). El producto de cristalización también incluye típicamente de 1% a 2% (p/p) de isómero S de metobromuro de naltrexona, más típicamente de 1% a 1,5% (p/p), sobre la base del peso combinado de R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona, y naltrexona en el producto de cristalización. En una realización preferida, el producto de cristalización contiene menos de 0,15% (p/p) de derivado C(3)-O-metil de metobromuro de naltrexona (en cada una de sus formas isoméricas), más preferiblemente menos de 0,1% (p/p) de derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona (en cada una de sus formas isoméricas), y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,05% a 0,10% (p/p) de derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona (en cada una de sus formas isoméricas), sobre la base del peso combinado de R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona, y naltrexona en el producto de cristalización (es decir, en la composición). Dicho de otra manera, en ciertas realizaciones, la razón en peso del isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 150:1 (isómero R:C(3)-O-metilo). Más preferiblemente, en estas realizaciones, la razón en peso del isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 250:1 (isómero R:C(3)-O-metilo). Así, por ejemplo, la razón en peso del isómero R de metobromuro de naltrexona en el derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización puede ser de al menos 500:1, o al menos 750:1, o al menos 1000:1 (isómero R:C(3)-O-metilo). Del mismo modo, la razón en peso del isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es típicamente de al menos 2:1 (isómero S:C(3)-O-metilo). Más típicamente, la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 5:1 (isómero S:C(3)-O-metil). Aún más típicamente, la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 10:1 (isómero S:C(3)-O-metilo). Aún más típicamente, la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 15:1 (isómero S:C(3)-O-metilo). Finalmente, la razón en peso de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es típicamente de al menos 2:1 (naltrexona:C(3)-O-metilo). Más típicamente, la razón en peso de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 5:1 (naltrexona:C(3)-O-metilo). Aún más típicamente, la razón en peso de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es al menos 10:1 (naltrexona:C(3)-O-metilo). Combinadas, en una realización, la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 150:1 (isómero R:C(3)-O-metilo), la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es al menos 2:1 (isómero S:C(3)-O metilo), y la razón en peso de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es al menos 2:1 (naltrexona:C(3)-O-metilo). Más típicamente, la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 250:1 (isómero R:C(3)-O-metilo), la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 5:1 (isómero S:C(3)-O-metilo), y la razón en peso de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es al menos 2:1 (naltrexona:C(3)-O-metilo). Aún más típicamente, la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 500:1 (isómero R:C(3)-O-metilo), la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es al menos 10:1 (isómero S:C(3)-O-metilo), y la razón en peso de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-metílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 2:1 (naltrexona:C(3)-O-metilo).

Del mismo modo, el procedimiento de la presente invención se puede utilizar cuando el producto deseado es S-metobromuro de naltrexona. En esta realización, sin embargo, se utiliza oximorfona en lugar de naltrexona como sustrato y el átomo de nitrógeno del sustrato se alquila con un agente alquilante de ciclopropilmetilo tal como bromuro de ciclopropilmetilo. Para minimizar la formación del correspondiente C(3)-O-ciclopropilmetil-S-metobromuro de naltrexona, el grupo C(3)-hidroxi de oximorfona se puede proteger con un grupo protector de hidroxi durante la reacción ciclopropilmetilación como se describe de otra manera en la presente memoria para la N-metilación de la naltrexona y N-alquilación de otros sustratos alcaloides de morfinano correspondientes a la Fórmula 1, 2, 3, 4, 11, 22, 222, etc. Por ejemplo, el grupo C(3)-hidroxi de la oximorfona puede ser protegido con un grupo acetilo descrito como otro modo con respecto a la protección del grupo C(3)-hidroxi de la naltrexona en la síntesis de R-metobromuro de naltrexona y el sustrato de oximorfona C(3)-hidroxi protegido es N-alquilado utilizando un agente alquilante de ciclopropilmetilo como se describe de otro modo con respecto a la N-metilación de la naltrexona en la síntesis de R-metobromuro de naltrexona. Ventajosamente, estas etapas conducen a la conversión de la base de oximorfona a metobromuro de naltrexona con un alto rendimiento, con alta estereoselectividad para el isómero S (con respecto al átomo de nitrógeno) sobre el isómero R (con respecto al átomo de nitrógeno) de metobromuro de

naltrexona y niveles relativamente bajos de los derivados de C(3)-O-ciclopropilmetilo de metobromuro de naltrexona en cualquiera de sus formas isoméricas R o S (es decir, R-MNTX y S-MNTX, respectivamente). Por ejemplo, la mezcla producto de reacción contendrá típicamente al menos 70% (p/p) de S-metobromuro de naltrexona, al menos 1% (p/p) de R-metobromuro de naltrexona, al menos 1% (p/p) de oximorfona, pero no más de 0,25% (p/p) de derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona (en cada una de sus formas isoméricas), sobre la base del peso combinado del R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona, y oximorfona en la mezcla producto de reacción (es decir, en la composición). Más típicamente, la mezcla producto de reacción incluye típicamente de 2% a 5% (p/p) de oximorfona, más típicamente de 2% a 4% (p/p) de oximorfona, sobre la base del peso combinado del R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona, y oximorfona en la mezcla producto de reacción (es decir, en la composición). La mezcla producto de reacción también incluye típicamente de 5% a 10% (p/p) de R-metobromuro de naltrexona, más típicamente de 6% a 7% (p/p), sobre la base del peso combinado del R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona, y oximorfona en la mezcla producto de reacción. En una realización preferida, la mezcla producto de reacción contiene menos de 0,15% (p/p) del derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona (en cada una de sus formas isoméricas), más preferiblemente menos de 0,1% (p/p) del derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona (en cada una de sus formas isoméricas), y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,05% a 0,10% (p/p) del derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona (en cada una de sus formas isoméricas), sobre la base del peso combinado del R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona, y oximorfona en la mezcla producto de reacción (es decir, en la composición). La mezcla producto de reacción comprende preferiblemente al menos 75% (p/p) de S-metobromuro de naltrexona, más preferiblemente al menos 80% (p/p) de S-metobromuro de naltrexona, y aún más preferiblemente al menos 85% de S-metobromuro de naltrexona, sobre la base del peso combinado del R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona, y oximorfona en la mezcla producto de reacción (es decir, en la composición). Dicho de otra manera, en ciertas realizaciones, la razón en peso del isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 150:1. Más preferiblemente, en estas realizaciones, la razón en peso del isómero S de metobromuro de naltrexona en el derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 250:1 (isómero S:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Así, por ejemplo, la razón en peso del isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción puede ser de al menos 500:1, o al menos 750:1, o al menos 1000:1 (isómero S:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Del mismo modo, la razón en peso del isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es típicamente al menos 5:1 (isómero R:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Más típicamente, la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 10:1 (isómero R:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Aún más típicamente, la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 50:1 (isómero R:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Finalmente, la razón en peso de oximorfona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es típicamente al menos 5:1 (oximorfona:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Más típicamente, la razón en peso de oximorfona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 10:1 (oximorfona:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Aún más típicamente, la razón en peso de oximorfona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 50:1 (oximorfona:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Combinadas, en una realización, la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 150:1 (isómero S:C(3)-O-ciclopropilmetilo), la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 5:1 (isómero R:C(3)-O-ciclopropilmetilo), y la razón en peso de oximorfona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 5:1 (oximorfona:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Más típicamente, la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 250:1 (isómero S:C(3)-O-ciclopropilmetilo), la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 10:1 (isómero R:C(3)-O-ciclopropilmetilo), y la razón en peso de oximorfona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 5:1 (oximorfona:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Aún más típicamente, la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 500:1 (isómero S:C(3)-O-ciclopropilmetilo), la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto de reacción es de al menos 50:1 (isómero R:C(3)-O-ciclopropilmetilo), y la razón en peso de oximorfona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en la mezcla producto

de reacción es de al menos 5:1 (oximorfona:C(3)-O-ciclopropilmetilo).

La mezcla producto de reacción final está generalmente en forma de una disolución o una suspensión (que pueden incluir material precipitado) que contiene las especies descritas anteriormente. Debido a que la mezcla producto de reacción (p. ej., la suspensión o la disolución) contiene estos bajos niveles de derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona, las etapas de purificación se simplifican. Por lo tanto, un producto de cristalización obtenido a partir de la mezcla producto de reacción contendrá niveles relativamente bajos del derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona con respecto al R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, y oximorfona. Por ejemplo, el producto de cristalización contendrá típicamente no más de 0,25% (p/p) de derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona (en cada una de sus formas isoméricas), sobre la base del peso combinado del R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona, y oximorfona en el producto de cristalización (es decir, en la composición). Más típicamente, el producto de cristalización incluye típicamente de 0,25% a 1% (p/p) de oximorfona, más típicamente de 0,5% a 0,75% (p/p) de oximorfona, sobre la base del peso combinado del R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona, y oximorfona en el producto de cristalización (es decir, en la composición). El producto de cristalización también incluye típicamente de 1% a 2% (p/p) de isómero R de metobromuro de naltrexona, más típicamente de 1% a 1,5% (p/p), sobre la base del peso combinado del R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona, y oximorfona en el producto de cristalización. En una realización preferida, el producto de cristalización contiene menos de 0,15% (p/p) del derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona (en cada una de sus formas isoméricas), más preferiblemente menos de 0,1% (p/p) del derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona (en cada una de sus formas isoméricas), y aún más preferiblemente de aproximadamente 0,05% a 0,10% (p/p) del derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona (en cada una de sus formas isoméricas), sobre la base del peso combinado del R-metobromuro de naltrexona, S-metobromuro de naltrexona, derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona, y oximorfona en el producto de cristalización (es decir, en la composición). Dicho de otra manera, en ciertas realizaciones, la razón en peso del isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 150:1 (isómero S:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Más preferiblemente, en estas realizaciones, la razón en peso del isómero S de metobromuro de naltrexona en el derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 250:1 (isómero S:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Así, por ejemplo, la razón en peso del isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización puede ser de al menos 500:1, o al menos 750:1, o al menos 1000:1 (isómero R:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Del mismo modo, la razón en peso del isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es típicamente de al menos 2:1 (isómero R:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Más típicamente, la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 5:1 (isómero R:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Aún más típicamente, la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es al menos 10:1 (isómero R:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Aún más típicamente, la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es al menos 15:1 (isómero R:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Finalmente, la razón en peso de oximorfona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es típicamente de al menos 2:1 (oximorfona:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Más típicamente, la razón en peso de oximorfona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 5:1 (oximorfona:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Aún más típicamente, la razón en peso de oximorfona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es al menos 10:1 (oximorfona:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Combinadas, en una realización, la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 150:1 (isómero S:C(3)-O-ciclopropilmetilo), la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es al menos 2:1 (isómero R:C(3)-O-ciclopropilmetilo), y la razón en peso de oximorfona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es al menos 2:1 (oximorfona:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Más típicamente, la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 250:1 (isómero S:C(3)-O-ciclopropilmetilo), la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 5:1 (isómero R:C(3)-O-ciclopropilmetilo), y la razón en peso de oximorfona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es al menos 2:1 (oximorfona:C(3)-O-ciclopropilmetilo). Aún más típicamente, la razón en peso de isómero S de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es de al menos 500:1 (isómero S:C(3)-O-ciclopropilmetilo), la razón en peso de isómero R de metobromuro de naltrexona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de

metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es al menos 10:1 (isómero R:C(3)-O-ciclopropilmetilo), y la razón en peso de oximorfona con respecto al derivado C(3)-O-ciclopropilmetílico de metobromuro de naltrexona en el producto de cristalización es al menos 2:1 (oximorfona:C(3)-O-ciclopropilmetilo).

5 Vista de manera más general, la purificación de la mezcla producto de reacción a un producto bruto a partir de la síntesis descrita anteriormente rinde el producto de N-alquilo con una pureza de aproximadamente 98%; evaluada mediante HPLC con relación a un patrón analítico. El tratamiento de las mezclas de reacción de protección y cuaternización de acuerdo con los diversos procedimientos y realizaciones descritas en la presente memoria dan como resultado una concentración significativamente reducida de impureza de alcaloide de (3)C-O-alquil morfinano
10 en las composiciones de la invención. Las composiciones que pueden incluir el producto o los productos cuaternizados descritos anteriormente incluyen las mezclas de productos finales (es decir, la mezcla de producto final bruto, por ejemplo, disuelto en una disolución) y/o los productos cristalizados finales (es decir, un sólido que comprende el producto cuaternizado en una forma cristalina). La composición puede incluir la mezcla de producto bruto final o la composición puede incluir la mezcla de producto final después de una primera cristalización.

15 Como se señaló anteriormente, las composiciones de la invención pueden incluir las mezclas de producto final brutas (es decir, antes de cualquier etapa de cristalización), la mezcla de producto final después de una cristalización inicial, o el ingrediente farmacéutico activo cristalizado final (p. ej., que esta en su forma definitiva). Los procedimientos de la presente invención son particularmente ventajosos ya que la presencia de impurezas y de otras especies no deseables se reduce significativamente en la etapa de mezcla del producto final bruto, antes de cualquier cristalización. Las etapas de cristalización subsiguientes pueden servir para reducir aún más los niveles de dichas especies por debajo de sus niveles ya deseablemente bajos. En una realización, el alcaloide de morfinano N-sustituido cuaternario con C(3)-hidroxi presente en la composición es metobromuro de naltrexona.

20 Como se señaló anteriormente, la composición incluye no más de aproximadamente 0,1% de una impureza de alcaloide de morfinano N-sustituido cuaternario o terciario con C(3)-O-alquilo, con respecto al contenido de alcaloide total. Por ejemplo, la composición puede incluir menos de aproximadamente 0,05% de una impureza de alcaloide de morfinano N-sustituido cuaternario o terciario con C(3)-O-alquilo, con respecto al contenido de alcaloide total. Preferiblemente, la composición incluye no más de aproximadamente 0,01% de una impureza de alcaloide de morfinano N-sustituido cuaternario o terciario con C(3)-O-alquilo, con respecto al contenido de alcaloide total. Por ejemplo, la composición puede incluir menos de aproximadamente 0,005% de una impureza de alcaloide de morfinano N-sustituido cuaternario o terciario con C(3)-O-alquilo, con respecto al contenido de alcaloide total. Más preferiblemente, la composición incluye no más de aproximadamente 0,001% de una impureza de alcaloide de morfinano N-sustituido cuaternario o terciario con C(3)-O-alquilo, con respecto al contenido de alcaloide total. Por ejemplo, la composición puede incluir menos de aproximadamente 0,0005% de una impureza de alcaloide de morfinano N-sustituido cuaternario o terciario con C(3)-O-alquilo, con respecto al contenido de alcaloide total. Aún más preferiblemente, no está presente en la composición ninguna cantidad detectable de una impureza de alcaloide de morfinano N-sustituido cuaternario o terciario con C(3)-O-alquilo.

40 **Definiciones**

En la presente memoria, "Ac" significa acetilo, "Bn" significa bencilo, "Bs" significa brosililo, "Bz" significa benzoilo, "Ms" significa mesilo, "THP" significa tetrahidropirano, y "Ts" significa tosililo.

45 El término "disolvente anhidro" según se utiliza en la presente memoria se refiere a disolventes que contienen menos de 0,5% en peso de agua, preferiblemente mantenido y manejados bajo gas nitrógeno durante una reacción.

50 Los términos "hidrocarburos" y "hidrocarbilo" según se utilizan en la presente memoria describen compuestos o radicales orgánicos que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos radicales incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo. Estos radicales también incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique lo contrario, estos radicales comprenden preferiblemente de 1 a 20 átomos de carbono.

55 Los radicales "hidrocarbilo sustituido" descritos en la presente memoria son radicales hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono, incluyendo radicales en los que un átomo de la cadena carbonada está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre, o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxí, ariloxi, hidroxí, ceto, acilo, aciloxi, nitro, amino terciario, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

60 A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo descritos en la presente memoria son preferiblemente alquilo inferior que contienen de uno a ocho átomos de carbono en la cadena principal. Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cíclica e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, bencilo, hexilo y similares.

A menos que se indique lo contrario, los grupos alquenilo descritos en la presente memoria son preferiblemente

alqueniilo inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cíclica e incluyen etenilo, propeniilo, isopropeniilo, buteniilo, isobuteniilo, hexeniilo, y similares.

- 5 A menos que se indique lo contrario, los grupos alqueniilo descritos en la presente memoria son preferiblemente alqueniilo inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen etenilo, propeniilo, buteniilo, isobuteniilo, hexeniilo, y similares.
- 10 Los términos "arilo" o "ar" según se utilizan en la presente memoria solos o como parte de otro grupo denotan grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la porción anular, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son el arilo más preferido.
- 15 El término "acilo", según se utiliza en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, denota el resto formado por la eliminación del grupo hidroxilo del grupo -COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, $RC(O)-$, en donde R es R^1 , R^1O- , R^1R^2N- , o R^1S- , R^1 es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido, o heterociclo, y R^2 es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.
- 20 El término "aciloxi", según se utiliza en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, denota un grupo acilo como se ha descrito anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (-O-), por ejemplo, $RC(O)O-$ en donde R se define como se ha definido con respecto al término "acilo".
- Los términos "halógeno" o "halo" según se utilizan en la presente memoria solos o como parte de otro grupo se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.
- 25 El término "haluro" se refiere a iones fluoruro, cloruro, bromuro, o yoduro.
- El término "narcóticos" según se utiliza en la presente memoria se refiere a fármacos que deprimen el sistema nervioso central y alivian el dolor cuando se utilizan a dosis moderadas.
- 30 El término "opioides" según se utiliza en la presente memoria, se refiere a los narcóticos no derivados del opio (de origen sintético o natural) que actúan sobre el sistema nervioso central disminuyendo la sensación de dolor.
- 35 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención.

Reactivos

- 40 Una base de naltrexona deshidratada se utilizó en los experimentos que no requerían protección del C(3)-hidróxido fenólico. Esta base se preparó a partir de hidrocloreto de naltrexona que se secó a vacío hasta que el contenido de agua fue de aproximadamente 2% mediante análisis de Karl-Fischer. Se utilizó una base de naltrexona hidratada (el dihidrato) en los experimentos que requerían la protección del hidróxido fenólico.
- 45 Una botella de bromuro de hidrógeno (HBr) se enfrió a $-70^{\circ}C$ y 1-metil-2-pirrolidinona (N-metilpirrolidona; NMP) se enfrió a $-20^{\circ}C$. Se añadió HBr (13,01 g; 160 mmoles) a la NMP (130 ml) y la disolución se dejó calentar a temperatura ambiente. Después, la disolución se diluyó con NMP hasta 160,0 mL para formar una disolución 1N de HBr en NMP (HBr/NMP).
- 50 Una botella que contenía bromuro de metilo (MeBr; p. e. $4^{\circ}C$) se enfrió a $-10^{\circ}C$. Se vertió MeBr (50,00 mL) y se pesó (88,53 g; $d = 1,77 \text{ g/mL}$). El bromuro de metilo se añadió en una botella enfriada previamente que contenía 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) {50,00 mL; 54,39 g, $-10^{\circ}C$ } para formar *aproximadamente* 100 mL de disolución a $-10^{\circ}C$ (MeBr/NMP).
- 55 Ejemplo comparativo A
- Síntesis de metobromuro de naltrexona.
- 60 Se realizó una N-metilación comparativa, mediante la adición de 1,5 equiv. MeBr/NMP a una suspensión a granes de 12,5 Kg de naltrexona anhidra en NMP (1,5 equivalentes en volumen (vol. equiv.)) después de la versión a escala del procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 de WO 2004/043964. El rendimiento de producto bruto metobromuro de naltrexona fue 9,43 Kg. El rendimiento del producto fue de 60,9% en moles en el Ejemplo Comparativo A, y se produjeron 12,6% en moles de productos secundarios.

Ejemplo Comparativo 1

Síntesis de metobromuro de naltrexona: adición lenta de MeBr.

5 Se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (N-metilpirrolidinona, NMP, 150 mL) a un matraz de tres cuellos, de 1000 mL y se calentó a 58°C bajo un flujo de nitrógeno. Se añadió base de naltrexona (100.00 g, un sólido, que contenía 2% de agua; 287 mmoles). El embudo se lavó con 25 mL de NMP. La mezcla se mantuvo en forma de una suspensión después de 1 hora de calentamiento.

10 Una disolución de 50 mL de MeBr/NMP (466 mmoles de MeBr) se transfirió a un embudo de goteo pre-enfriado (-10°C) equipado con un sistema de refrigeración para mantener el MeBr a una temperatura entre -10°C y 0°C. El nitrógeno se hizo pasar sobre la parte superior del condensador. La disolución de MeBr/NMP se añadió gota a gota desde el embudo a la suspensión de naltrexona/NMP durante 30 minutos y la temperatura aumentó durante este período de tiempo hasta 58°C. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 55-58°C durante 20 minutos para formar una disolución y el calentamiento se continuó a aproximadamente 65°C con agitación bajo nitrógeno durante 12 horas. Los sólidos comenzaron a formarse después de 2 horas a 65°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para proporcionar una suspensión espesa, se añadieron 250 mL de acetona, y la mezcla se agitó durante 1 hora y se filtró. El sólido se lavó con dos alícuotas de 25 mL de acetona y se secó bajo vacío a 55°C para proporcionar 92,26 g de un producto bruto en forma de un sólido de color blanco. Se recogieron el producto filtrado y los lavados combinados (452 g de líquido) para la recuperación de la naltrexona que no había reaccionado.

20 Ejemplo Comparativo 2

Síntesis de metobromuro de naltrexona: adición lenta de MeBr.

25 Se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (NMP, 50 mL) a un matraz de tres cuellos, de 250 mL que se calentó a 54°C y se colocó bajo un manto de nitrógeno. Se añadieron 40 g de la base de naltrexona, que contenía 2% de agua y el embudo se lavó con 10 mL de NMP. La mezcla se mantuvo como una suspensión después de 0,5 horas de calentamiento.

30 Una disolución de 20 mL de MeBr/NMP (93,2 mmoles MeBr) se transfirió a un embudo de goteo pre-enfriado (-10°C) equipado con un sistema de refrigeración para mantener el MeBr entre -10 y 0°C. Se introdujo nitrógeno en la parte superior del condensador de agua (aproximadamente 20°C). Una porción de 10 mL de la disolución de MeBr/NMP se añadió gota a gota a la suspensión durante 15 minutos a aproximadamente 56-58°C. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 56-58°C en atmósfera de nitrógeno durante otros 30 minutos. La mayor parte del sustrato sólido se disolvió en ese momento. La disolución de MeBr/NMP restante se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante un período de 10 minutos a aproximadamente 56-58°C y la agitación se mantuvo a aproximadamente 57°C durante otros 10 minutos, seguido de calentamiento adicional a aproximadamente 63-65°C durante 12 horas. Después de este período, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Se añadieron a la mezcla de reacción noventa (90) mL de acetona y se liberó el calor. La mezcla se agitó durante 1 hora, se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se filtró. El sólido se lavó con cuatro alícuotas de 10 mL de acetona y se secó a vacío a 55°C durante 19 horas para proporcionar 40,22 g de producto bruto en forma de un sólido de color blanco. Los lavados combinados (aguas madre, 177,5 mL) se recogieron para la recuperación de la naltrexona que no había reaccionado.

45 Ejemplo Comparativo 3

Síntesis de metobromuro de naltrexona: adición lenta de MeBr; y sustitución de cloroformo por acetona.

50 Se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (NMP, 25 mL) a un matraz de 250 mL de tres cuellos y se calentó a 57°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 20 g de la base de naltrexona (que contenía 2% de agua) a través de un embudo y el embudo se lavó con 5 mL de NMP. La mezcla se mantuvo en forma de una suspensión después de calentar durante 30 minutos.

55 Una disolución de 10 mL de MeBr/NMP (93,2 mmoles de MeBr) se transfirió a un embudo de goteo pre-enfriado (-10°C) equipado con un sistema de refrigeración para mantener la disolución de bromuro de metilo por debajo de 0°C. Se introdujo un barrido de nitrógeno en la parte superior del condensador enfriado por agua adosado (aproximadamente 20°C) y se añadieron gota a gota aproximadamente 7 mL de la disolución de MeBr/NMP a la suspensión durante 15 minutos a aproximadamente 56-58°C. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 56-58°C bajo nitrógeno durante 30 minutos momento en el cual la mayor parte del sólido se disolvió. La disolución de MeBr/NMP restante se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante 10 minutos a aproximadamente 56-58°C y se continuó agitando durante 10 minutos adicionales, seguido de calentamiento a aproximadamente 63-65°C bajo nitrógeno durante 12 horas. Se formó un precipitado al cabo de 2-3 horas. Al final del período de 12 horas, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 4 horas adicionales.

A la mezcla de reacción se añadieron 45 mL de CHCl_3 . La adición fue exotérmica y la temperatura de la mezcla se

elevó a 35°C desde la temperatura ambiente. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente agitando durante 1 hora después de lo cual la suspensión sólida se separó mediante filtración, se lavó con tres porciones de 10 mL de CHCl₃ y secó a vacío a 55°C durante 19 horas para proporcionar 19,55 g de producto bruto en forma de un sólido de color blanco. Se recogieron el producto filtrado y los lavados combinados (aguas madre, 84,5 mL) para la recuperación de la base de naltrexona que no había reaccionado.

Ejemplo Comparativo 4

Síntesis de metobromuro de naltrexona en presencia de HBr: adición lenta de MeBr y sustitución de cloroformo por acetona.

Se añadieron 1-metil-2-pirrolidinona (NMP, 33,3 mL) y 15 g de la base de naltrexona (que contenía 2% de agua) a un matraz de tres cuellos de 250 mL bajo nitrógeno. Se añadieron una disolución 1,00 N de 11,7 mL de HBr/NMP y 14 mL de t-BuOH. La disolución se calentó a aproximadamente 54°C, se añadieron 25,00 g adicionales de la base de naltrexona (que contenía 2% de agua) a través de un embudo, y el embudo se lavó con 10 mL de NMP. La mezcla final se mantuvo en forma de una suspensión después de calentar durante 30 minutos.

Una alícuota de 20 mL de MeBr/NMP (186,4 mmoles de MeBr) se transfirió a un embudo de goteo pre-enfriado (-10°C) equipado con un sistema de refrigeración para mantener el bromuro de metilo por debajo de 0°C. Se introdujo nitrógeno en la parte superior del condensador enfriado por agua adosado (aproximadamente 20°C). Se añadieron gota a gota a la suspensión 13 mL de la disolución de MeBr/NMP a lo largo de 15 minutos a aproximadamente 55 a 57°C. La mezcla resultante se calentó a aproximadamente 55-57°C bajo nitrógeno durante otros 30 minutos para formar una disolución clara. La disolución de MeBr/NMP restante se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante 10 minutos a aproximadamente 55-57°C, se agitó durante 10 minutos adicionales, después se calienta a aproximadamente 61-63°C durante 19 horas. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, se agitó durante 4 horas, y se añadieron 90 mL de cloroformo que dio como resultado la liberación de calor. Después de enfriar a temperatura ambiente y agitar durante aproximadamente 1 hora, los sólidos se separaron mediante filtración, se lavaron con cuatro porciones de 10 mL de cloroformo, y se secaron a vacío a aproximadamente 55°C durante 19 horas. Esto proporcionó 38,58 g de producto bruto en forma de un sólido de color blanco. Se recogieron los lavados combinados (aguas madre, 166,5 mL) para la recuperación de la naltrexona que no había reaccionado.

Discusión de los resultados de los Ejemplos Comparativos 1-4 y del Ejemplo Comparativo A.

En cada uno de los ejemplos anteriores, los componentes de la mezcla de reacción final se analizaron mediante HPLC y los resultados se tabularon; véanse las Tablas 1 y 3, y el Esquema 3. Los componentes identificados se agrupan de la siguiente manera:

- (1) Nal-MeBr = metobromuro de naltrexona, producto deseado;
- (2) Nal = naltrexona = materia prima reciclable; y
- (3) Otros productos secundarios = isómero Nal-MeBr, MeO-Nal, MeO-Nal-MeBr; no reciclable.

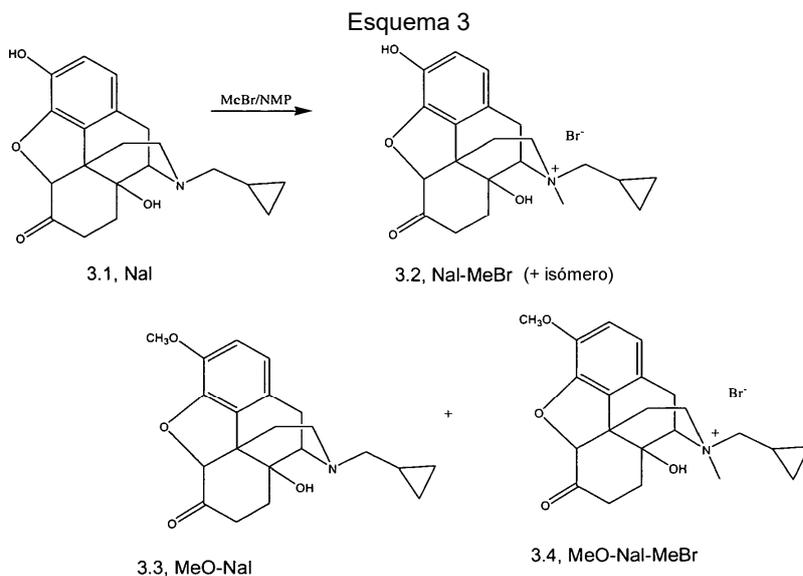


Tabla 2. Calidad del producto bruto*

Núm. de Ejemplo	Rendimiento bruto	% Nal.MeBr	%Nal	% O-Metil Nal
Comp A	9,43 Kg	90,26	2,63	6,0
1	92,26 g	84,98	1,81	4,62 (% de área)
2	18,90 g	96,7	2,10	4,70 (% de área)
3	35,92 g	89,32	1,48	5,11 (% de área)
4	37,56 g	97,36	2,65	1,57 (% de área)

* Los datos de la Tabla 2 son en % en peso/peso, excepto O-Metil Nal % de área a partir del análisis de HPLC,

Tabla 3. Distribución de productos y subproductos

Núm. de Ejemplo	% Mol. Nal.MeBr *	% Mol. Nal **	% Mol. Otros ***
Comp A	60,9	26,5	12,6
1	68,3	14,8	16,9
2	79,0	10,3	10,7
3	75,1	9,7	15,2
4	77,5	17,4	5,1

* Nal.MeBr: metobromuro de naltrexona; ** Nal: naltrexona; *** O-metil-Nal: C(3)-O-metil-naltrexona.

5 Ejemplo 1

Síntesis de C (3)-acetoxi naltrexona.

10 Se mezclaron agua desionizada (600 ml) y base de naltrexona (90 g, 0,26 moles (mol)) en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 2 L, equipado con un agitador mecánico, embudo de adición y termopar. Se añadió tolueno (300 ml), la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos, y después se añadió NaOH (0,26 mol) en forma de una solución acuosa al 10% p/p a través de un embudo de adición durante un período de 10 minutos. Se observó un aumento de temperatura de 21,5°C a 22,6°C. Después, la solución resultante se agitó durante 15 minutos (se disolvió todo el sólido) y se añadió anhídrido acético (29,61 g, 0,29 mol) durante un período de 15 minutos y la temperatura se aumentó a 27,1°C. Después, la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y se ajustó el pH de 6,55 a 10,15 con una solución al 10% en peso de NaOH (24,2 g, 0,06 mol.). La mezcla se agitó durante 10 minutos, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con tolueno (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de un Whatman Glass Microfiber Filter (GF/A, 90 mm) y se dejó que el producto filtrado resultante se sedimentara en reposo para una separación adicional de agua. Se eliminó el agua residual, y se obtuvo una solución C(3)-acetoxi naltrexona/tolueno (459,8 g). La solución se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color ámbar/amarillo y después se disolvió en NMP para preparar una solución 30,0 en peso.% del producto.

25 Ejemplo 2

Síntesis de metobromuro de naltrexona

30 A un reactor a presión de 1 L, con camisa, de 5 cuellos, equipado con una varilla de agitación de vidrio pulido, agitador mecánico, condensador de reflujo, colector de presión, un termopozo, y una línea de adición de MeBr de 0,32 cm de DI se añadió una disolución de C(3)-acetoxi naltrexona en NMP (732,2 g de disolución peso/peso 30%, 0,57 moles). El bromuro de metilo (107,9 g, 1,14 moles) se añadió a continuación a través de una adición subsuperficial con agitación vigorosa durante un período de 1 hora. La cantidad de MeBr añadida al reactor se determinó por una diferencia en los pesos iniciales y finales de una botella de lectura MeBr. Durante la adición, la temperatura de la masa de reacción aumentó de 20,8°C a 32,9°C (disolución de color amarillo) y se observó una presión máxima de 0,21 a 0,28 kg/cm². Después de añadir la cantidad apropiada de MeBr, el espacio de cabeza del reactor se evacuó y se represuriza con MeBr (a aproximadamente 0,14 kg/cm²) dos veces antes de calentar a 60°C. A 60°C, se observó una presión de 0,14-0,28 kg/cm². La mezcla de reacción se agitó durante la noche (15 horas) y no se observó presión (se obtuvo una disolución de color amarillo). Se añadió lentamente HBr acuoso (1,0 equiv, 0,57 moles, 96,58 g de 48% en peso) a 60°C durante un período de 30 minutos. El reactor se ventiló en NMP con el fin atrapar el bromuro de metilo gaseoso que se había generado durante la adición de HBr. Durante la adición, la temperatura de reacción aumentó a 63,7°C. La temperatura de reacción se aumentó a 80°C durante un período de 1,5 horas y cesó el desprendimiento de bromuro de metilo. La mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas y se observó

precipitación. Después de 5 horas a 80°C, la suspensión se analizó mediante HPLC y se observó una cantidad mínima de metobromuro de C(3)-acetoxi naltrexona (<0,5% en área). A continuación, la mezcla se transfirió a un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 2 L equipado con una varilla de agitación de vidrio, un agitador mecánico, condensador de reflujo, y termopar en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a 56,2°C y se añadió rápidamente metanol (512,5 g, 1,0 equiv. en peso en base a la cantidad de NMP cargada). La temperatura se redujo rápidamente a 41,2°C y a continuación se aumentó a 42,5°C tras la cristalización de metobromuro de naltrexona. A continuación, la suspensión se enfrió a 29,7°C durante un período de 30 minutos y después a 5-10°C en un baño de hielo. La suspensión se agitó durante 1 hora a 5-10°C, se filtró, y el producto se lavó con metanol frío (319 ml, 1,45 ml/g de C(3)-acetoxi naltrexona suponiendo 212,5 g de metobromuro de naltrexona (85% de rendimiento global)) para proporcionar 236,1 g de un sólido de color blanco. El producto en bruto se analizó mediante HPLC. Este ejemplo se repitió dos veces adicionales y los resultados se resumen en la Tabla 4. Los datos de ensayo de HPLC para el producto sólido es un promedio de dos inyecciones separadas.

Tabla 4. Resumen de resultados: Ejemplo 2 - Síntesis de metobromuro de naltrexona.

Ronda	3-AcNa ^f (moles)	Tiempo de hidrólisis (horas)	NalMeD ^a (% en peso)	NalMe ^a (% en peso)	Na ^f (% en peso)	Rendimiento (% en moles)
1	0,3915	25	1,47	86,54	0,49	87,2
2	0,4890	17	1,39	86,73	0,60	85,6
3	0,5729	5	1,25	87,98	0,57	83,1

^a3-AcNa=C(3)-Acetoxi Naltrexona, NalMeD = Diastereómero Metobromuro de Naltrexona, NalMe = Metobromuro de Naltrexona, Na^f = Base de Naltrexona.

Ejemplo 3

Recristalización de metobromuro de naltrexona.

Una mezcla de agua (15,82 ml, 1,58 mL de agua/g de metobromuro de naltrexona) y metanol (33,47 ml, 3,35 mL de metanol/g de metobromuro de naltrexona) se mezcló y se calentó bajo una atmósfera de nitrógeno en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 mL equipado con una varilla agitadora de vidrio, agitador mecánico, condensador de reflujo y termopar a 60°C, y metobromuro de naltrexona sólido (10,00 g, 22,92 mmoles). Al cabo de 15 minutos, el sólido se disolvió y se añadió HBr acuoso (0,93 g de una disolución al 48%, 5,5 mmoles, 24% en moles) para obtener una mezcla de metanol acuoso compuesta por 1,63 mL de agua/g de metobromuro de naltrexona y 3,52 mL de metanol/g de metobromuro de naltrexona. El manto de calentamiento se retiró y la mezcla se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. La cristalización se observó a 48°C. La mezcla se enfrió a 25°C durante un período de 1 hora, después se enfrió a 5-10°C en un baño de hielo, se agitó durante 2 horas, se filtró y el sólido se lavó con metanol frío (15 mL, 1,5 mL/g de metobromuro de naltrexona). A continuación, el sólido se secó en el embudo Büchner durante 15 minutos para proporcionar 10,84 g de metobromuro de naltrexona en forma de un sólido de color blanco contaminado con metanol. El producto se analizó mediante HPLC. Los datos de ensayo de HPLC para el producto sólido son un promedio de dos inyecciones separadas. Los resultados de varios experimentos se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Resumen de resultados: Ejemplo 3 - Recristalización de metobromuro de naltrexona

Ronda	HBr (% en moles)	Agua (mL/g de NalMe ^a)	Metanol (mL/g de NalMe)	NalMeD ^a (% en peso)	NalMe ^a (% en peso)	Na ^f (% en peso)	3-MeNalMe ^a (% en peso)	Recuperación (% en moles)
1	12,0	1,81	3,52	0,30	93,53	0,08	0,07	87,4
2	18,0	1,72	3,71	0,35	86,45	0,12	0,06	95,4
3	24,0	1,81	3,89	0,36	94,21	0,14	0,08	87,0
4	12,0	1,63	3,52	0,37	85,32	0,14	0,06	93,3
5	18,0	1,72	3,71	0,31	93,45	0,12	0,07	88,3
6	12,0	1,81	3,89	0,31	80,92	0,12	0,06	91,1
7	24,0	1,81	3,52	0,32	93,59	0,12	0,08	87,7
8	24,0	1,63	3,52	0,40	90,23	0,15	0,07	96,0
9	12,0	1,63	3,89	0,31	91,10	0,12	0,07	84,9

Ronda	HBr (% en moles)	Agua (mL/g de NalMe ^a)	Metanol (mL/g de NalMe)	NalMeD ^a (% en peso)	NalMe ^a (% en peso)	Nal ^f (% en peso)	3-MeNalMe ^a (% en peso)	Recuperación (% en moles)
10	24,0	1,63	3,89	0,31	88,81	0,12	0,06	92,8

^aNalMeD = Diastereómero de Metobromuro de Naltrexona, NalMe = Metobromuro de Naltrexona, Nal = Base de Naltrexona, 3-MeNalMe = C(3)-Metoxi Metobromuro de Naltrexona.

Ejemplo 4

Preparación de bromuro de metilnaltrexona.

5 Bromuro de metilnaltrexona (R-MNTX). A una mezcla de la base de naltrexona (110 Kg@100,0%, 323 moles) y agua purificada USP (330 Kg, 3,00 Kg/Kg de base de naltrexona, 329,3 L, 2,99 L/Kg base de naltrexona) se le añadió NaOH al 50% (25,7 Kg, 0,234 Kg/Kg de base de naltrexona). Se añadió tolueno (288 Kg, 2,62 Kg/Kg de base de naltrexona) a la capa acuosa. La mezcla se agitó y se añadió anhídrido acético (37,8 Kg, 0,344 kg/kg de base de naltrexona). Después, la mezcla resultante se agitó y el pH se ajustó a 9,5 - 10,5 con NaOH al 50% (7,59 Kg, 0,069 Kg/Kg de base de naltrexona). Se añadió anhídrido acético (36,7 Kg, 0,030 Kg/Kg de base de naltrexona) y la mezcla se agitó y el pH se ajustó a 9,5 - 10, 5 con NaOH al 50% (5,06 Kg, 0,046 Kg/Kg de base de naltrexona). La mezcla se dejó sedimentar y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con tolueno (45,5 Kg, 0,414 Kg/Kg de base de naltrexona) y se separaron las capas. Las capas orgánicas se combinaron y la capa acuosa se desechó.

10 A pH 9,0, se preparó disolución de tampón de fosfato 0,375 M (165 Kg, 1,5 Kg/Kg de base de naltrexona) mezclando 5,80 kg de H₃PO₄ al 85% (0,0527 Kg/Kg de base de naltrexona), 9,39 Kg de NaOH al 50% (0,0854 Kg/Kg de base de naltrexona), y 150 Kg de agua DI (1,36 Kg/Kg de base de naltrexona). Las capas de tolueno combinadas se lavaron después con el tampón de fosfato de pH 9,0 (165 Kg, 1,5 Kg/Kg de base de naltrexona). Las capas se separaron y la capa de tolueno se concentró. El vacío se rompió con nitrógeno y se añadió anhídrido acético (330 g, 0,003 Kg/Kg base de naltrexona). La mezcla se agitó a 50-55°C. Se aplicó vacío de nuevo y el tolueno restante se eliminó por destilación. El vacío se rompió con nitrógeno y se añadió 1-metil-2-pirrolidinona (268 Kg, 2,44 Kg/Kg de base de naltrexona). La mezcla se agitó durante 60 minutos y se enfrió a temperatura ambiente para proporcionar una disolución de 3-acetilnaltrexona en NMP. A continuación se añadió bromuro de metilo (61,2 Kg, 0,556 Kg/Kg de base de naltrexona) con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a 60-65°C para proporcionar una disolución. La finalización de la reacción se comprobó mediante análisis por HPLC. Se añadió una disolución al 33% (p/p) de HBr/HOAc (19,8 Kg, 0,180 Kg/Kg de base de naltrexona). La mezcla se agitó a ~60°C. Se añadió HBr acuoso al 48% (54,3 Kg, 0,494 de base naltrexona Kg/Kg) a 60°C. Después, la mezcla se agitó a ~80°C y se enfrió a ~55°C. Se añadió metanol (288 Kg, 2,62 Kg/Kg de base de naltrexona) a ~55°C y la suspensión se enfrió a 10°C, se agitó a 5-10°C, se filtró, y el producto se lavó con metanol (220 Kg, 2,0 Kg/Kg de base de naltrexona) para proporcionar un sólido cristalino de color blanco. La pureza del producto bruto de bromuro de metilnaltrexona se determinó mediante un método de ensayo por HPLC y se calcularon las cargas de materia prima subsiguientes para la recristalización empleando el peso del producto sobre una base de 100%.

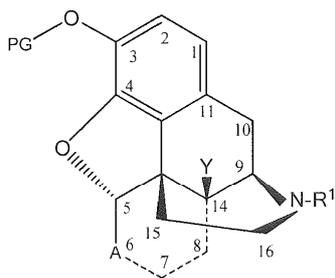
35 A una mezcla de agua (1,58 Kg/Kg de bromuro de metilnaltrexona @ 100%) y metanol (2,78 Kg/Kg de bromuro de metilnaltrexona @ 100%) se le añadió bromuro de metilnaltrexona bruto. La mezcla se calentó a 60-65°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se produjo una disolución. La disolución se filtró y se añadió HBr acuoso al 48% (0,094 kg/kg de bromuro de metilnaltrexona @ 100%). La mezcla se enfrió a 10°C, se filtró, y el sólido se lavó con metanol (1,2 Kg/Kg de bromuro de metilnaltrexona @ 100%). El producto se secó a 70-75°C para proporcionar 100 kg de un sólido cristalino de color blanco.

40 Cuando se introducen elementos de la presente invención o de sus realizaciones preferidas, se pretende que los artículos "un", "una", "el", "la" y "dicho" signifiquen que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

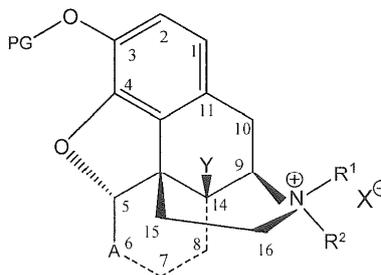
45 En vista de lo anterior, se observará que se consiguen los diversos objetos de la invención y otros resultados ventajosos.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un derivado cuaternario de un alcaloide de morfinano N-sustituido terciario que tiene un sustituyente C(3)-hidroxi protegido, comprendiendo el procedimiento (i) combinar un sustrato alcaolide de morfinano N-sustituido terciario C(3)-O-protegido con un agente alquilante en un sistema disolvente anhidro, a una presión no inferior a aproximadamente 2 atm., para formar una mezcla producto de reacción que contiene el derivado cuaternario del sustrato alcaolide de morfinano N-sustituido terciario que no haya reaccionado, comprendiendo el sistema disolvente un disolvente dipolar aprótico anhidro constituyendo el disolvente dipolar aprótico al menos 25% en peso del sistema disolvente y (ii) añadir un disolvente no solubilizante a la mezcla producto de reacción para precipitar el derivado cuaternario, teniendo el derivado cuaternario menos solubilidad en el disolvente no solubilizante que el disolvente aprótico dipolar, en donde el sustrato alcaolide de morfinano N-sustituido terciario C(3)-O-protegido tiene la estructura de Fórmula 111 y el derivado cuaternario tiene la estructura de Fórmula 111A:



Fórmula 111



Fórmula 111A

15

en donde

20

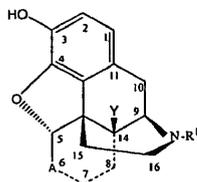
A es -C(O)-, -C(S)-, -C(=CH₂)-, -CH(A₁)- o -C(A₁)=,A₁ es hidroxi, alcoxi, o aciloxi,R¹ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,R² es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,X¹ es un haluro, sulfato, sulfonato, fluoroborato, fluorosulfonato, metilsulfato, etilsulfato, trifluorometanosulfonato, hexacloroantimonato, hexafluorofosfato, o tetrafluoroborato;

25

Y, si está presente, es hidrógeno, hidroxi, alcoxi, o aciloxi, y las líneas de trazos entre los átomos de carbono en las posiciones 6 y 7, 7 y 8, y 8 y 14, respectivamente, representan (i) enlaces sencillos carbono-carbono, (ii) enlaces sencillos carbono-carbono entre las posiciones 6 y 7 y entre las posiciones 8 y 14, y un doble enlace entre las posiciones 7 y 8, o (iii) enlaces dobles carbono-carbono conjugados entre las posiciones 6 y 7 y las posiciones 8 y 14, con la condición de que Y no está presente si hay un doble enlace entre los carbonos en las posiciones 8 y 14.

30

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el alcaloide de morfinano terciario C(3)-O protegido de Fórmula 111 es producido haciendo reaccionar de un alcaloide de C(3)-OH morfinano de Fórmula 11



Fórmula 11

35

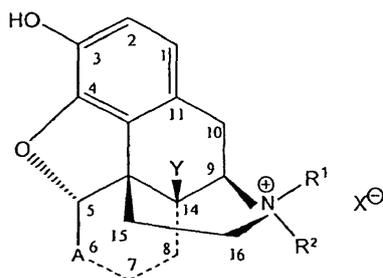
con un agente protector PG-L en donde PG es el grupo protector y L es un correspondiente contraión o grupo eliminable.

40

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde PG comprende metilo, etilo, propargilo, bencilo, acetilo, tritilo, sililo, metoximetilo, 1-etoxietilo, benciloximetilo, (β-trimetilsililetoxi)metilo, tetrahidropiraniilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, tritilo, t-butil(difenil)sililo, trialquilsililo, triclorometoxicarbonilo y 2,2,2-tricloroetoximetilo.

45

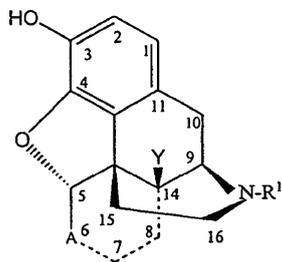
4. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente la eliminación del grupo protector de C(3)-O del alcaloide de morfinano cuaternario C(3)-O protegido de Fórmula 111A mediante hidrólisis para proporcionar un producto de Fórmula 111B:



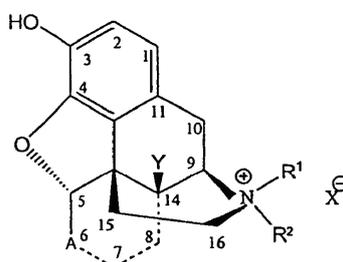
Fórmula 111B

5. Un procedimiento para la preparación de un derivado cuaternario de un alcaloide de morfinao N-sustituido terciario que tiene un sustituyente C(3)-hidroxi, comprendiendo el procedimiento las etapas de

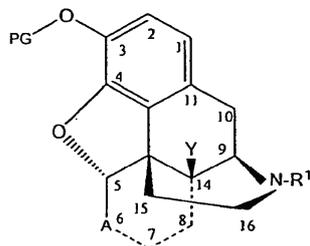
- 5
- (i) generar una alcaloide de morfinao terciaria C(3)-O-protegido correspondiente a la Fórmula 111 haciendo reaccionar un alcaloide de C(3)-OH-morfinao correspondiente a la Fórmula 11 con un agente protector, PG-L;
- (ii) aislar el alcaloide de morfinao N-sustituido terciario C(3)-O-protegido generado;
- 10 (iii) combinar el aislado alcaloide de morfinao N-sustituido terciario C(3)-O-protegido con un agente alquilante en un sistema disolvente anhidro para formar una mezcla producto de reacción, conteniendo la mezcla producto de reacción un derivado cuaternario C(3)-O-protegido del sustrato alcaloide de morfinao N-sustituido terciario C(3)-O-protegido y cualquier sustrato alcaloide morfinao N-sustituido terciario C(3)-O-protegido que no ha reaccionado en el sistema disolvente anhidro, comprendiendo el sistema disolvente anhidro un disolvente dipolar aprótico constituyendo el disolvente dipolar aprótico al menos 25% en peso del sistema disolvente,
- 15 correspondiendo el derivado cuaternario C(3)-O-protegido a la fórmula 111A;
- (iv) adición de un no disolvente solubilizante a la mezcla de producto de reacción para precipitar y aislar el derivado cuaternario de C(3)-O-protegido de la mezcla producto de reacción; y
- (v) eliminar el grupo protector del derivado cuaternario C(3)-O-protegido aislado para producir un derivado cuaternario de un alcaloide de morfinao N-sustituido terciario que tiene un sustituyente C(3)-hidroxi correspondiente a la fórmula IIA; en donde las Fórmulas 11, 11A, 111 y 111A tienen las siguientes estructuras:
- 20



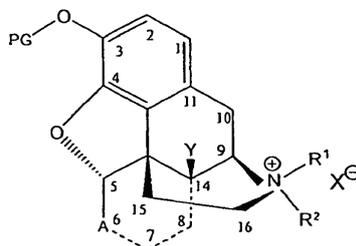
Fórmula 11



Fórmula 11A



Fórmula 111



Fórmula 111A

25 en donde

30 A es -C(O)-, -C(S)-, -C(=CH₂)-, -CH(A₁)-O-C(A₁)=,
 A₁ es hidroxilo, alcoxi, o aciloxi,
 PG es un grupo protector de hidroxilo y
 L es un contraíón del grupo protector de hidroxilo;

R¹ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,

R² es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,

X¹ es un haluro, sulfato, sulfonato, fluoroborato, fluorosulfonato, metilsulfato, etilsulfato, trifluorometanosulfonato, hexacloroantimonato, hexafluorofosfato, o tetrafluoroborato;

Y, si está presente, es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, o aciloxi, y las líneas de puntos entre los átomos de carbono en las posiciones 6 y 7, 7 y 8, y 8 y 14, respectivamente, representan (i) enlaces sencillos carbono-carbono, (ii) enlaces sencillos carbono-carbono entre las posiciones 6 y 7, y entre las posiciones 8 y 14, y un doble enlace entre las posiciones 6 y 7, o (iii) enlaces dobles conjugados carbono-carbono entre las posiciones 6 y 7 y las posiciones 8 y 14, con la condición de que Y no está presente si hay un doble enlace entre los carbonos en las posiciones 8 y 14.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en donde PO es metilo, etilo, propargilo, bencilo, acetilo, tritilo, sililo, metoximetilo, 1-etoxietilo, benciloximetilo, (β -trimetilsililetoxi) metilo, tetrahidropiraniilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, tritilo, t-butil(difenil)sililo, trialquilsililo, triclorometoxicarbonilo y 2,2,2-tricloroetoximetilo.

7. Un procedimiento para la preparación de un derivado cuaternario de un alcaloide de morfina N-sustituido terciario que tiene un sustituyente C(3)-hidroxilo, comprendiendo el procedimiento:

(i) formar un derivado C(3)-hidroxilo protegido del alcaloide de morfina N-sustituido terciario, que comprende:

(A) tratar el alcaloide de morfina N-sustituido terciario con un precursor de grupo protector en un primer sistema disolvente bifásico que comprende agua y un disolvente inmiscible con agua para formar una primera mezcla producto de reacción que comprende el derivado C(3)-hidroxilo protegido del alcaloide de morfina N-sustituido terciario y el disolvente inmiscible con agua en una capa orgánica, y el precursor del grupo protector, el alcaloide de morfina N-sustituido terciario, y el agua en una capa acuosa;

(B) separar la capa orgánica de la capa acuosa;

(C) secar la capa orgánica;

(D) tratar la capa orgánica secada producida en la etapa (i)(C) con el precursor de grupo protector adicional para aumentar la conversión de alcaloide de morfina N-sustituido terciario en derivado C(3)-hidroxilo protegido;

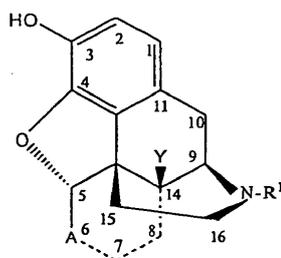
(E) eliminar el disolvente inmiscible en agua de la capa orgánica tratada producida en la etapa (i)(D) para formar un producto concentrado que comprende el derivado C(3)-hidroxilo protegido; y

(F) disolver el producto concentrado producido en la etapa (i)(E) que comprende el derivado C(3)-hidroxilo protegido en un sistema disolvente anhidro;

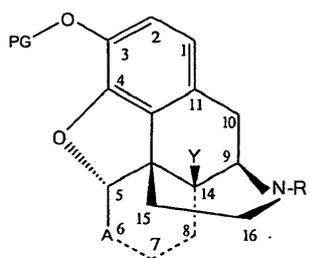
(ii) tratar el derivado C(3)-hidroxilo protegido en el sistema disolvente anhidro de la etapa (i)(F) con un agente alquilante para formar una segunda mezcla producto de reacción que comprende el derivado cuaternario del derivado C(3)-hidroxilo protegido, el agente alquilante que no ha reaccionado, y cualquier derivado C(3)-hidroxilo protegido que no ha reaccionado;

(iii) añadir un disolvente no solubilizante a la segunda mezcla producto de reacción para precipitar derivado cuaternario del derivado C(3)-hidroxilo protegido; y

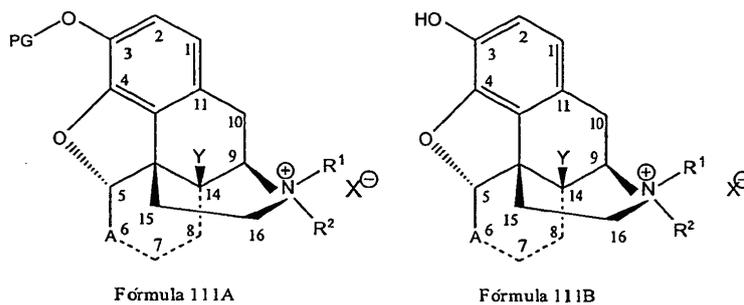
(iv) desproteger el derivado cuaternario del derivado C(3)-hidroxilo protegido para formar una tercera mezcla de producto de reacción que comprende el derivado cuaternario del alcaloide de morfina N-sustituido terciario, teniendo el derivado cuaternario del alcaloide de morfina N-sustituido terciario un sustituyente C(3)-hidroxilo, en donde el alcaloide de morfina N-sustituido terciario C(3)-hidroxilo tiene la estructura de Fórmula (11), el alcaloide de morfina N-sustituido terciario C(3)-O-protegido tiene la estructura de Fórmula (111), el derivado cuaternario del morfina N-sustituido terciario C(3)-O-protegido tiene la estructura de Fórmula (111A), y el derivado cuaternario del alcaloide de morfina N-sustituido terciario C(3)-hidroxilo tiene la estructura de Fórmula (111B) (que se describe en la presente memoria).



Formula 11



Formula 111



en donde

- 5 A es -C(O)-, -C(S)-, -C(=CH₂)-, -CH(A₁)- o -C(A₁)=,
A₁ es hidroxilo, alcoxi, o aciloxi,
PG es un grupo protector de hidroxilo,
R¹ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,
R² es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,
- 10 X¹ es un haluro, sulfato, sulfonato, fluoroborato, fluorosulfonato, metilsulfato, etilsulfato, trifluorometanosulfonato, hexafluoroantimonato, hexafluorofosfato, tetrafluoroborato o;
Y, si está presente, es hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, o aciloxi, y
- 15 las líneas de puntos entre los átomos de carbono en las posiciones 6 y 7, 7 y 8, y 8 y 14, respectivamente, representan (i) enlaces sencillos carbono-carbono, (ii) enlaces sencillos carbono-carbono entre las posiciones 6 y 7 y entre las posiciones 8 y 14, y un doble enlace entre las posiciones 7 y 8, o (iii) enlaces dobles conjugados carbono-carbono entre las posiciones 6 y 7 y las posiciones 8 y 14, con la condición de que Y no está presente si hay un doble enlace entre los carbonos en las posiciones 8 y 14.
- 20 8. El procedimiento de la reivindicación 7, que comprende adicionalmente el tratamiento de la segunda mezcla producto de reacción con un agente de purgado para eliminar el agente alquilante que no ha reaccionado de la segunda mezcla producto de reacción antes de la desprotección en la etapa (iv).
- 25 9. El procedimiento de la reivindicación 7, que comprende adicionalmente el lavado de la capa orgánica de la etapa (i)(B) con un tampón para retirar el precursor de grupo protector que no ha reaccionado de la primera mezcla producto de reacción antes de la reducción del contenido de agua de la capa orgánica en la etapa (i)(C).
- 30 10. El procedimiento de la reivindicación 7, en donde la tercera mezcla producto de reacción incluye no más de aproximadamente 0,1% de una impureza de alcaloide morfina N-sustituido cuaternario o terciario C(3)-O-alquilo, con respecto al contenido en alcaloides total de la tercera mezcla producto.
- 35 11. El procedimiento de la reivindicación 10, en donde el agente alquilante es bromuro de metilo, bromuro de ciclopropilmetilo, sulfato de dimetilo, sulfato de di(ciclopropilmetilo), fluorosulfonato de metilo, fluoroborato de trimetiloxonio, hexafluoroantimonato de trimetiloxonio, hexafluorofosfato de trimetiloxonio, o trifluorometanosulfonato de metilo.
- 40 12. El procedimiento de la reivindicación 7, en donde el agente alquilante es bromuro de metilo; el disolvente inmiscible en agua es tolueno; y el sistema de disolvente anhidro comprende 1-metil-2-pirrolidinona.
- 45 13. El procedimiento de la reivindicación 7, en donde el sustrato alcaloide de morfina N-sustituido terciario es naltrexona ((5 α)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3,14-dihidroximorfina-6-ona), oximorfona ((5 α)-4,5-epoxi-3,14-dihidroxio-17-metilmorfina-6-ona), hidromorfona ((5 α)-4,5-epoxi-3-hidroxio-17-metilmorfina-6-ona), naloxona ((5 α)-4,5-epoxi-3,14-dihidroxio-17-(2-propenil)morfina-6-ona), nalmefeno ((5 α)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-6-metilenmorfina-3,14-diol) nalbufina ((5 α)-17-(ciclobutilmetil)-4,5-epoximorfina-3,6,14-triol) u oripavina ((5 α)-6,7,8,14-tetrahidro-4,5-epoxi-6-metoxi-17-metilmorfina-3-ol); la etapa (ii) se lleva a cabo a una presión de menos de 1,25 atmósferas; Y y Z son independientemente -OCH₃, OAc, -OTHP, -OSiR₃, -OBn, -OBz, -OBs, -OTs, u -OMs, en donde cada R es independientemente hidrocarbilo; el sistema disolvente anhidro contiene menos de 0,05% en peso de agua; y la etapa (ii) se lleva a cabo dentro de un intervalo de temperatura de 55-85°C.
- 50 14. El procedimiento de la reivindicación 13, en donde PG es acetilo.
15. El procedimiento de la reivindicación 7, en donde la protección de la etapa (i)(A) se lleva a cabo con anhídrido acético en una mezcla de agua/tolueno e hidróxido de sodio.

16. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde la reacción de protección se lleva a cabo en medios acuosos o en tolueno, cloroformo, clorometano, clorobenceno, acetona, dimetilformamida o combinaciones de los mismos, y en presencia de una base que comprende bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, hidróxido de sodio, bicarbonato de potasio, o piridina.