

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 624 778**

51 Int. Cl.:

C07D 217/20 (2006.01)

C07B 57/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2012 E 12159520 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2628728**

54 Título: **Proceso para la resolución óptica de 1-(4-metoxibencil)-octahidroisoquinolina**

30 Prioridad:

18.01.2011 IN CH01612011

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2017

73 Titular/es:

**DIVI'S LABORATORIES LIMITED (100.0%)
1-72/23(P)/DIVIS/303, Divi Towers Cyber Hills,
Gachibowli Hyderabad 500 032
Telangana, IN**

72 Inventor/es:

**DIVI, MURALI. KRISHNA, PRASAD;
RAO, PENDYALA, SRINIVAS y
RAMANA, LAVU, VENKATA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 624 778 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

Proceso para la resolución óptica de 1-(4-metoxibencil)-octahidroisoquinolina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la resolución de 1-(4-metoxibencil)-octahidroisoquinolina.

10 **Introducción:**

Se han preparado y se han sometido a ensayo para determinar sus diversas actividades muchos análogos de morfina, en particular con vistas a conseguir la separación de las distintas actividades de la morfina y potenciar o suprimir actividades seleccionadas. En este sentido, debería destacarse la contribución del grupo Hellerbach y Schnider al desarrollo de morfínicos tan útiles como antitusígenos y analgésicos antirreumáticos (Serie de publicaciones en Helv. Chim. Acta., entre 1949 y 1962). En particular los 3-oxi-N-alquil morfínicos han pasado a ocupar un lugar prominente en la medicina. Los morfínicos se preparan a partir de materiales de partida de tipo isoquinolina. Inicialmente, prepararon formas racémicas de 3-oxi-N-alquil morfínicos, que tenían utilidad como tales. Sin embargo, enseguida se estableció que los isómeros *levo* y *dextro* diferían en su acción cuantitativa y cualitativamente. En particular, el isómero *dextro* de 3-metoxi-N-metil morfínico, comúnmente conocido ahora como dextrometorfano, ha soportado la prueba del tiempo como un fármaco antitusígeno eficaz y seguro durante más de medio siglo. Siendo así, surgió la necesidad de contar con métodos para preparar dextrometorfano a escala comercial. Schnider llegó a predecir incluso en una de sus primeras publicaciones que, probablemente, surgiría una demanda diferente de dextrometorfano con respecto al isómero levometorfano, predicción que se cumplió realmente ya que levometorfano tiene una utilidad muy limitada y ha sido reemplazado por otros fármacos, mientras que dextrometorfano disfruta de una sólida reputación incluso hoy en día.

Schnider y Gruessner de Hoffmann la Roche (patente estadounidense US 2676177 y Helv. Chim. Acta., 34, 1951, 2211-2217) esbozaron procesos para la resolución de 3-hidroxi y 3-metoxi-N-metilmorfínicos con ácido D-tartárico, pero no de la base sin sustitución en N. Tampoco fueron capaces de racemizar el subproducto levoisómero para reciclado.

30 **Antecedentes de la invención:**

Los oximorfínicos se preparan por ciclación de derivados 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina. El grupo arilo puede estar sustituido con el sustituyente deseado apropiado requerido en la molécula final de morfínico. En el dextrometorfano el sustituyente es 4-metoxi, que se puede generar también por metilación después si se utiliza el sustituyente hidroxilo en lugar del metoxi. El átomo de nitrógeno de la octahidroisoquinolina puede ser una base libre o sustituida con grupos alquilo o aralquilo. En este punto, existe también la opción de N-metilación antes de la ciclación o después de la ciclación. Hellerbach *et al* han demostrado que estos sustituyentes influyen en el resultado de la ciclación en lo que se refiere al rendimiento y la pureza (Helv.Chim.Acta., 39, 1956, 429-440). Cuando se cicla 1-(4-metoxibencil)-2-metil-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina, se obtiene una mezcla de isómeros *levo* y *dextro* de metorfano. Los isómeros se pueden separar con bastante facilidad utilizando agentes de resolución, tales como ácido tartárico, ácido mandélico, etc. Sin embargo, tan solo se recupera aproximadamente un 40 % de la mezcla racémica en forma utilizable, siendo el resto del material de escaso valor (Schnider and Gruessner, Helv. Chim. Acta., 34, 1951, 2211-2217). Se ha dedicado cierto esfuerzo a racemizar la mezcla residual no deseada sin éxito. Dada la rígida estereoquímica del morfínico era de esperar que no experimentara racemización. Mohacsi, E., ha descrito métodos de preparación de 3-fenoxi-morfínicos, obtenidos como compuestos racémicos. Menciona de paso que los racematos se pueden resolver en "*compuestos levorrotatorios a través de cualquier método convencional de resolución óptica con agentes de resolución ácidos como ácido tartárico, ácido mandélico, alcanfor ácido sulfónico, ácido dibenzoil tartárico, ácido gulónico*". No se dan ejemplos de la resolución (patente estadounidense US 4247697).

Asimismo, durante los experimentos de ciclación, se señaló que la estereoquímica del morfínico resultante depende de la propiedad enantiomérica del derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina utilizado. Dado que la estructura del morfínico es un sistema de anillo condensado que implica centros quirales en las uniones del anillo, la estructura es rígida y la quiralidad del derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina determina la estereoquímica del morfínico resultante. Así pues, el derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina levorrotatorio produce morfínico dextrorrotatorio y *vice versa* (Schnider et al, Helv.Chim.Acta., 37, 1954, 710-720). Por tanto, resulta ventajoso utilizar derivados (-) 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina para ciclación para obtener (+) morfínico. Esto es posible solamente si existe un proceso económicamente viable para fabricar el derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidroisoquinolina quiral requerido, que se puede conseguir a través de cualquiera de estas dos vías: (1) resolver la mezcla racémica del derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina, usar el isómero de la derecha en un posterior proceso de ciclación, recuperar y reciclar el isómero no deseado o (2) preparar el isómero requerido del derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina por síntesis estereoespecífica. De hecho, existen numerosas publicaciones y patentes que apuntan a este último enfoque, parte de las cuales son eficaces. Sin embargo, el principal inconveniente de estos procesos es que se requieren

condiciones de reacción, ligandos y catalizadores metálicos caros y sofisticados. Tradicionalmente, los métodos de resolución son sencillos al utilizar agentes de resolución quirales fácilmente disponibles. El éxito del proceso de resolución depende de la eficiencia de la etapa de resolución para separar los dos isómeros, el rendimiento y la recuperación del isómero deseado de alta pureza, la recuperación y capacidad de reciclado del agente de resolución y el isómero no deseado. Schnider et al (Helv. Chim. Acta., 37, 1954, 710-720) resolvió 1-(4-metoxibencil)-N-metil octahidroisoquinolina racémico con ácido D-tartárico como tartrato y tras la recristalización lo convirtió al derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina requerido. La sal tartrato del derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina no deseado permaneció en la solución y fue recuperada en un bajo rendimiento como tartrato y un posterior trabajo dio el derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina correspondiente en un bajo rendimiento. Los esfuerzos de los autores de la presente invención para resolver el derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina con ácido L-(+) tartárico fueron totalmente infructuosos. En una publicación posterior, Brossi y Schnider (Helv. Chim. Acta., 39, 1956, 1376-1386) notificaron la resolución del mismo derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina racémico con ácido mandélico sin incluir ningún detalle sobre el rendimiento o la calidad de los derivados 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina recuperados ni de la recuperación del isómero no deseado. En la Tabla 1, a continuación, se resumen los resultados que obtuvieron los autores de la presente invención utilizando ácido mandélico como agente de resolución, tal como se había descrito en la bibliografía anterior y con modificaciones mínimas.

Tabla 1: Resolución con ácido (-) mandélico

Exp	RO de ácido mandélico de entrada	Disolvente	Rendimiento (%) de sal	RO de sal	RO de agente de resolución recuperado	
					desde sal	desde LM
1	-150° a -152°	Acetato de etilo y metanol	37	-126 a -132°	-150 a -152°	-135 a -140°
2	150° a -152°	Acetato de etilo	38	-120 a -125°	-150 a -152°	-135 a -140°
3	-150° a -152°	Tolueno	-	-	-	-
4	-150° a -152°	Metanol	-	-	-	-

Los resultados demuestran que únicamente una mezcla de disolventes es capaz de resolver el derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina de forma satisfactoria. Sin acetato de etilo y en disolventes simples, parece ser que no se forma la sal. A escala industrial, son de preferencia los disolventes simples para conseguir una buena recuperación y reciclado.

Hollander *et al* han descrito la resolución de derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina racémico con ácido di-isopropiliden-l-cetogulónico, un intermediario de la síntesis de ácido ascórbico a partir de glucosa, incluyendo la recuperación del agente de resolución y el isómero no deseado (patente estadounidense US 3682925). Sin embargo, no se proporcionan ni el rendimiento ni métodos de reciclado de ninguno de ellos. La formación de la sal requiere sembrado, temperaturas elevadas y horas de agitación. Los autores también han descrito la resolución del 3-hidroxi-N-metilmorfinano y 3-metoxi-morfinano con el mismo agente de resolución, pero sin detalles de la recuperación del agente de resolución o el isómero no deseado o de cómo se utilizan después.

Wintermeyer et al (patente estadounidense US 4727147) ha descrito otro método de resolución de los isómeros de 1-(4-metoxibencil)-octahidroisoquinolina por conversión en su acetato y cristalización espontánea desde una solución saturada por sembrado con el isómero requerido. Los resultados demuestran una buena recuperación de ambos isómeros como productos bastante puros ópticamente. La ventaja es que no se utiliza agente de resolución quiral. Sin embargo, el proceso requiere varias recristalizaciones para conseguir rendimientos y una pureza satisfactorios. Otra desventaja es que no hay ninguna indicación sobre cómo se debe reciclar el isómero no deseado o de si es adecuada o no la pureza del isómero deseado así obtenido para una posterior síntesis.

Gentile, A, *et al* ha notificado la resolución de tetrahidropapaverina e isoquinolinas relacionadas utilizando distintos AINES disponibles en el mercado, como (S)-ibuprofeno, (S)-flurbiprofeno, (S)-naproxeno (documento WO 2009/106547). Hedberg *et al* han incluido (R)- y (S)-naproxeno en la lista de agentes de resolución junto con otros ácidos orgánicos quirales diversos para fenilpropanolaminas, si bien no se proporciona ejemplos en los que se utilicen dichos agentes de resolución (patente estadounidense US20070270487). En realidad, en los ejemplos de resolución de dicha solicitud, únicamente se notifica la utilización de ácido mandélico y sus derivados. En la patente estadounidense US 2003/0096821 se proporciona un proceso para la resolución óptica de una mezcla racémica, o una mezcla ópticamente enriquecida, de trans-7-(hidroximetil)octahidro-2H-pirido-1,2a)piracina, un intermediario clave para preparar derivados octahidro-1H-pirido[1,2-a]piracina 2,7-sustituidos farmacológicamente activos útiles en el tratamiento de trastornos del sistema de la dopamina. El proceso implica el uso de D-(-) o L-(+)naproxeno como agente de resolución.

Por lo tanto, existe la necesidad de contar con un proceso eficaz para la resolución del derivado O-metil 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina racémico sin sustitución en N y la recuperación de ambos isómeros con un buen rendimiento, además de la recuperación y reciclado del agente de resolución. Para conseguir la viabilidad comercial de dicho proceso, también es imperativo regenerar el isómero requerido desde el isómero no deseado así recuperado.

Al igual que no existen informes sobre la racemización del isómero no deseado de 3-oximorfinanos, en la bibliografía, tampoco hay informes de la racemización directa del derivado (+)1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina no deseado. La conversión del isómero no deseado recuperado del derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina en el isómero requerido antes de su ciclación para dar el dextro-isómero del morfinano requerido, implica por tanto transformaciones químicas. Schnider et al (Helv. Chim. Acta., 37, 1954, 710-720) consiguieron una transformación química del isómero parcialmente, por oxidación primero en el N-óxido, reducción en un compuesto hidroxilamina, segmentación del anillo de isoquinolina y, finalmente, reciclado para dar el derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina racémico. Evidentemente, se comprobó que el proceso en conjunto era complicado y no resultaba económico. Dada la baja recuperación del derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina isomérico no deseado, y el proceso de reciclado complicado, el esquema no se llegó a adoptar a nivel comercial. Brossi y Schnider (Helv. Chim. Acta., 39, 1956, 1376-1386) diseñaron un método de deshidrogenación de un derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina ópticamente activo (análogos tanto 4-hidroxi como 4-metoxibencilo con N-átomo sin sustituir) para dar las correspondientes 5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolinas seguido de cuaternización del átomo de nitrógeno con bromuro de bencilo, hidrogenación del anillo de isoquinolina con catalizador níquel de Raney en 1-metilnaftaleno o palacio sobre carbono en tetralina y, finalmente, desbencilación del átomo de nitrógeno con el resultado de un derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina racémico. Asimismo, lograron la reducción directa de tetrahidro-isoquinolina con sodio y alcohol amílico con rendimientos de 15 a 40 %. Con todo, el proceso en su conjunto no se pudo adoptar a nivel comercial. No obstante, para este fin, obtuvieron el derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina sin sustitución en N requerido, a partir de la hexabase, 1-(4-metoxibencil)-3,4,5,6,7,8-hexahidro-isoquinolina, por reducción con níquel de Raney que fue obtenido a su vez por ciclación del precursor amida (Schnider and Hellerbach, Helv.Chim.Acta., 33, 1950, 1437). Por tanto, no han notificado la racemización directa o resolución de los derivados O-metil 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina sin sustitución en N.

Szanta Csala et al (patente húngara HU 170924) han notificado un nuevo método de racemización del isómero no deseado por tratamiento con hipoclorito sódico o N-clorobencenosulfonamida o hipoclorito de t-butilo seguido de reducción con borohidruro sódico o hidrogenación en presencia de catalizadores como níquel de Raney o paladio sobre carbono. Los rendimientos notificados están comprendidos entre 50 y 65 %. De acuerdo con ellos, el derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina experimenta N-cloración y deshidrocloración en presencia de una base para producir el correspondiente enlace C=N, que se reduce después (se hidrogena) con el borohidruro. En este proceso, es necesario que el átomo de nitrógeno no esté sustituido. Kenner (patente estadounidense US 4556712) ha descrito un método similar de conversión de 1-(alcoxibencil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina no deseada ópticamente activa en la correspondiente 3,4-dihidro-isoquinolina por oxidación (deshidrogenación selectiva) con hipohalitos seguido de hidrogenación con borohidruro sódico o hidruro sódico en la correspondiente 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina racémica. Los rendimientos notificados son aproximadamente 54 % en la etapa de reducción final. Sin embargo, no han notificado ninguna tentativa similar con análogos de derivado 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina.

Objetivos de la invención:

El principal objetivo es una resolución eficaz del derivado O-metil 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina racémico sin sustitución en N. Se entiende por resolución eficaz una recuperación comercialmente viable del derivado (-) 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina requerido, una buena recuperación del agente de resolución apta para reciclado y una buena recuperación del derivado (+) 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina no deseado, de manera que se pueda reciclar convenientemente.

Es también el objetivo del proceso demostrar un reciclado satisfactorio del derivado (+) 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina no deseado así recuperado para darle un valor añadido.

Sumario de la invención:

Ha sido posible conseguir una muy buena resolución de 1-(4-metoxibencil)-octahidroisoquinolina racémica (en adelante se denominará dicho derivado específico 1-aril-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina "octabase") con el agente de resolución inusual ácido (R)-2-(6-metoxi-2-naftil)-propiónico (en adelante denominado simplemente R-naproxeno). Asimismo, ha sido posible recuperar el agente de resolución en una calidad apta para reciclado como agente de resolución. También ha sido posible recuperar la (+)octabase no deseada, de manera satisfactoria tanto en lo que se refiere a la calidad como a la cantidad para regenerar la octabase racémica para reciclado en la etapa de resolución.

La presente invención proporciona:

- 5 (1) Un proceso para la resolución de (\pm)-1-(4-metoxibencil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina (en adelante "octabase racémica (1)" o "DL-octabase (1)"), con ácido (R)-2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico ("R-naproxeno") que comprende:
- (a) tratamiento de una solución de la octabase racémica (1) en un disolvente adecuado con R-naproxeno sólido o una solución del mismo en un disolvente adecuado,
- 10 (b) recogida de la sal cristalizada de (-) octabase (1) con R-naproxeno, purificándola opcionalmente por recristalización y reserva de los licores madres para recuperación de la octabase racémica (1) sin reaccionar, (+) octabase (1), y el exceso de R-naproxeno, si lo hay,
- (c) descomposición de la sal tal como se ha obtenido en la etapa (b) anterior con un reactivo alcalino, en presencia de un disolvente orgánico inmiscible en el que es soluble la (-) octabase (1) liberada, separación de la mezcla líquida en fases acuosa y disolvente orgánico, reserva de la fase acuosa con recuperación de R-naproxeno, y
- 15 (d) recuperación de la (-) octabase (1) libre desde la fase disolvente orgánico obtenida en la etapa (c) anterior separando el disolvente o utilizando opcionalmente la fase de disolvente orgánico directamente en la siguiente etapa de síntesis del dextrometorfano.
- 20 (2) El proceso según (1), donde el reactivo alcalino de la etapa (c) es una lejía de sosa cáustica acuosa.
- (3) El proceso según (1) o (2), donde el R-naproxeno utilizado tiene una rotación óptica (-) 40° a (-) 60°.
- 25 (4) El proceso según cualquiera de los puntos (1) a (3), donde el R-naproxeno se utiliza en una relación molar de 0,5 a 1,0 moles con respecto a la cantidad de entrada de la octabase racémica (1).
- (5) El proceso según cualquiera de los puntos (1) a (4), donde en la etapa (a) el disolvente adecuado es tolueno o acetato de etilo tanto para la DL-octabase (1) como para R-naproxeno.
- 30 (6) El proceso según cualquiera de los puntos (1) a (5), donde en la etapa (c) el disolvente orgánico es tolueno o acetato de etilo.
- (7) El proceso según cualquiera de los puntos (1) a (6), donde en la etapa (b), (i) se trata el licor madre con lejía de sosa cáustica para convertir el R-naproxeno a su sal sódica, (ii) se separa la fase orgánica de la fase acuosa que contiene la sal sódica de R-naproxeno, (iii) se acidula la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso para hacer precipitar el R-naproxeno libre, (iv) se extrae el R-naproxeno de la mezcla con tolueno o acetato de etilo y (v) se elimina el disolvente para recuperar R-naproxeno sólido apto para reciclado como agente de resolución en otro lote.
- 35 (8) El proceso según cualquiera de los puntos (1) a (7), donde en la etapa (c),
- (i) se acidula la fase acuosa con ácido clorhídrico para hacer precipitar el R-naproxeno libre, (ii) se extrae el R-naproxeno desde la mezcla con tolueno o acetato de etilo y (iii) se elimina el disolvente para recuperar R-naproxeno sólido apto para reciclado como agente de resolución en otro lote.
- 40 (9) El proceso según (7) u (8), donde en la etapa (b), se trata la fase orgánica de la etapa obtenida en (7) etapa (ii) con ácido fórmico, se separa por filtración, la sal formato de DL-octabase (1) formada y se utiliza el licor madre que contiene (+) octabase (1) para la recuperación y racemización de la (+) octabase (1) para reciclado en la etapa de resolución.
- 45 (10) El proceso según (9), donde la sal formato obtenida se convierte posteriormente a la DL-octabase (1) libre para reciclado en la etapa de resolución.
- 50

Descripción detallada de la invención:

55 La octabase racémica requerida, 1-(4-metoxibencil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina, se puede preparar por ciclación de Bischler-Napieralski de la amida formada por condensación de 2-(1-ciclohexenil)-etilamina y ácido 4-metoxifenilacético tal como describe Hellerbach en la patente estadounidense US2634272 con algunas modificaciones menores. Generalmente es conveniente y oportuno utilizar la octabase en la capa orgánica tal como se obtiene una vez completada la reacción sin aislamiento o posterior purificación. Sin embargo, es posible aislar la octabase y utilizarla como un material bruto o purificado. La octabase es sensible a la luz y el aire. Si se desea, se puede convertir la octabase aislada a una sal estable, como hidrobromuro o hidrocloreuro, y almacenarse para su posterior uso. En un proceso tal, sería necesario liberar la base libre antes de pasar a la etapa de resolución. Si bien tolueno es un disolvente preferente, se pueden utilizar otros disolventes. En la tabla 2, a continuación, se ilustran estos puntos.

60

65

El agente de resolución R-naproxeno, tal como se obtiene normalmente, no es quiralmente puro y es necesario purificarlo más para obtener una rotación óptica de -60° y superior. Sorprendentemente, se observó que no es necesaria una alta pureza quiral para una resolución eficaz de la octabase. Se observó que una rotación óptica de -40° para el R-naproxeno era adecuada para llevar a efecto una buena resolución. En la Tabla 2, a continuación, se muestran los resultados típicos de la resolución con diferentes grados de R-naproxeno. De manera inesperada, el S-naproxeno contaminante en el R-naproxeno de baja pureza no interfiere en el proceso de resolución. Un beneficio bienvenido de esto es el menor coste del R-naproxeno menos puro, es decir, se ahorra el coste de purificación del agente de resolución.

Tabla 2 : Resolución de octabase con R-Naproxeno

Exp.	RO de naproxeno de entrada	Disolvente	Rendimiento (%) de sal	RO de sal	RO de agente resolución recuperada	
					desde sal	desde LM
1	-40°	Tolueno	33,8	-70 a -75°	-50 a -52°	-30 a -32°
2	-50°	Tolueno	34	-70 a -75°	-52 a -55°	-47 a -50°
3	-60°	Tolueno	36	-70 a -75°	-62 a 65°	-58 a -58°
4	-40°	Acetato de etilo	33,8	-70 a -75°	-50 a -52°	-30 a -32°
5a	-40°	Tolueno	34,5	-70 a -75°	-50 a -52°	-30 a -32°
6b	-40°	Tolueno	33,8	-70 a -75°	-50 a -52°	-30 a -32°

a: Octabase liberada *in situ* desde sal hidrobromuro sólida inmediatamente antes de la resolución
b: Octabase tratada con R-naproxeno en tolueno

Ejemplos:

Los siguientes ejemplos tienen el objeto de ilustrar el proceso.

Ejemplo 1: Resolución de (\pm) -1-(4-metoxibencil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina:

Se añade a una solución de octabase racémica (50,0 g, 0,1942 moles) en 300 ml de tolueno, R-naproxeno sólido (36,4 g, 0,157 moles). Se calienta la mezcla de reacción a $45-55^\circ\text{C}$ y, a continuación, se agita durante 1 h a la misma temperatura. Se deja enfriar la masa a $25-35^\circ\text{C}$, se mantiene durante aproximadamente 30 minutos, se sigue enfriando a $6-14^\circ\text{C}$ y se envejece durante 2 h a la misma temperatura. Se filtra la sal (-) octabase-R-naproxeno así formada a $6-14^\circ\text{C}$ y se lava la torta húmeda con 30 ml de tolueno. A continuación, se purifica para obtener una suspensión espesa en tolueno, que se mantiene a $40-50^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 1 h, se enfría a $25-35^\circ\text{C}$, a continuación, se sigue enfriando a $6-14^\circ\text{C}$, se agita durante 2 h, se filtra, se lava con tolueno (4,5 ml) y se seca para producir la sal cristalina de (-) octabase-R-naproxeno (32,0 g, rendimiento 33,8%) de rotación óptica: (-) 70 a 75° en 1% metanol a 20°C , 589 nm. Se reservan los licores madre que contienen el enantiómero no deseado (+ octabase) para recuperación y racemización.

Ejemplo 2: Resolución de (\pm) -1-(4-metoxibencil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina:

Se introduce sal HBr de la octabase racémica (131,5 g) en un matraz con 500 ml de agua, se enfría a $10-15^\circ\text{C}$, se ajusta el pH a entre 12 y 13 con lejía de sosa cáustica y se cargan 325 ml de tolueno para extraer la octabase racémica libre liberada. Se lava la capa de tolueno con agua y se seca la capa orgánica. Se carga la capa de tolueno que contiene 100,0 g (0,388 moles) de octabase libre en el matraz y se añaden 200 ml de tolueno. Se añade a esta solución R-naproxeno sólido (72,8 g, 0,316 moles, rotación óptica aproximadamente -40°). Se calienta la mezcla de reacción a $45-55^\circ\text{C}$, se agita durante 1 h, a continuación, se enfría a $25-35^\circ\text{C}$, se mantiene durante aproximadamente 30 minutos, se sigue enfriando a $6-14^\circ\text{C}$ y se mantiene durante 2 h a la misma temperatura. Se filtra la sal de (-)octabase-R-naproxeno así formada a $6-14^\circ\text{C}$ y se lava la torta húmeda con 60 ml de tolueno. Se recogen los licores madre por separado para recuperar R-naproxeno, DL-octabase y (+)-octabase.

Se purifica la sal de (-) octabase-naproxeno obteniendo una suspensión espesa en tolueno a $45-55^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 1 h, a continuación, se enfría a entre 25 y 35°C , se sigue enfriando a $6-14^\circ\text{C}$, se agita durante 2 h, se filtra, se lava con tolueno (9 ml) y se seca para producir la sal cristalina de (-) octabase-R-naproxeno (**65,0 g, rendimiento 34,5%**) rotación óptica: (-) 70 a 75° en 1% MeOH a 20°C , 589 nm; HPLC: $>99\%$.

Ejemplo 3: Resolución de (\pm) -1-(4-metoxibencil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina:

Se concentra la capa de tolueno que contiene aproximadamente 100 g (0,388 moles) de la octabase racémica como en el Ejemplo 2 anterior al vacío, por debajo de 50°C para eliminar el tolueno y obtener una masa de octabase racémica en bruto. Se añade suficiente acetato de etilo como para completar un volumen total de 400 ml. Se añaden a esta solución R-naproxeno sólido (72,8 g, 0,316 moles, rotación óptica aproximadamente -40°). Se calienta la mezcla de reacción a $45-55^\circ\text{C}$, se agita durante 1 h, a continuación, se enfría a $25-35^\circ\text{C}$, se mantiene durante aproximadamente 30 minutos, se sigue enfriando a $6-14^\circ\text{C}$ y se mantiene durante 2 h a la misma temperatura. Se filtra la sal de (-) octabase-R-naproxeno así obtenida a $6-14^\circ\text{C}$ y se lava la torta húmeda con 60 ml de acetato de

etilo. Se recogen los licores madre por separado para recuperar R-naproxeno, DL-octabase y (+) octabase.

Se purifica la sal (-) octabase-naproxeno obteniendo una suspensión espesa en acetato de etilo a 45-55 °C durante aproximadamente 1 h, a continuación, se enfría a 25-35 °C, se sigue enfriando a 6-14 °C, se agita durante 2 h, a continuación, se filtra y se lava con acetato de etilo (9 ml) y, finalmente, se seca para producir sal cristalina de (-) octabase-R-naproxeno. (**64 g, rendimiento 33,78%**). Rotación óptica: (-) 70 a 75° en 1% MeOH a 20 °C, 589 nm; HPLC: > 99%.

Ejemplo 4: Resolución de (±)1-(4-metoxibencil)-octahidro-isoquinolina con R-naproxeno recuperado:

Se cargan aproximadamente 1100 kg de octabase racémica en aproximadamente 6500 L de tolueno en un reactor bajo una atmósfera de nitrógeno. Se recoge R-naproxeno recuperado de la descomposición de la sal de (-) octabase-R-naproxeno o de los licores madre del proceso de las etapas anteriores por separado o mezclados convenientemente para presentar una rotación óptica no inferior a (-) 40°, en tolueno como una suspensión y se carga en el reactor, se eleva la temperatura a 50 6 5 °C y se mantiene durante aproximadamente una hora. Se enfría el material a 30 ± 5 °C, se mantiene durante aproximadamente 30 minutos, se sigue enfriando a 6-14 °C y se mantiene durante 2 h más. Se filtra/centrifuga la sal de (-) octabase-R-naproxeno así formada a 6-14 °C y se lava con tolueno. A continuación, se carga en otro reactor, se cargan 1500 l de tolueno y se calienta a 40-50 °C, se mantiene durante aproximadamente 1 h, se enfría a 25-35 °C, se sigue enfriando a 6-14 °C, se agita durante 2 h, se filtra, se lava con tolueno y se seca para producir la sal cristalina de ()octabase-R-naproxeno (aproximadamente 704 Kg, rendimiento 33,78%) de rotación óptica: (-) 70 a 75° en 1% metanol a 20 °C, 589 nm. Se recogen los licores madre por separado para recuperar R-Naproxeno, DL-octabase y (+) octabase.

Ejemplo 5: Liberación de (-) octabase desde su sal R-naproxeno:

Se introduce la sal de (-) octabase-R-naproxeno (64 g) en un matraz con 300 ml de agua y 600 ml de tolueno. Se enfría el contenido a 10-15 °C. Se ajusta el pH a entre 10 y 13 con lejía de sosa cáustica. Se separan las fases, se recoge la fase acuosa que contiene la sal sódica de R-naproxeno para la recuperación de R-naproxeno. Se lava la fase orgánica que contiene la (-) octabase con agua desmineralizada y se seca. Se concentra la fase orgánica al vacío por debajo de 40 °C para eliminar el tolueno. Peso de la (-) octabase aislada: **33,5 g** (rendimiento aproximadamente 99 % desde la sal de (-) octabase-R-naproxeno); rotación óptica: (-) 145 ° a (-) 150 ° [C=1% metanol, 20 °C, 589 nm]; HPLC: > 99%. Se utiliza la (-) octabase así obtenida en la síntesis de dextrometorfano. Alternativamente la base (-) octabase presente en la fase orgánica se utiliza como tal en la síntesis de dextrometorfano.

Ejemplo 6: Recuperación de naproxeno desde la capa acuosa de la etapa de liberación de (-) octabase:

Se recoge la capa acuosa que contiene la sal sódica de R-naproxeno de la etapa de liberación de (-) octabase anterior en un matraz, se enfría a 10-15 °C, se ajusta el pH a <2 con HCl (aproximadamente 45 ml) y se cargan aproximadamente 180 ml de tolueno en el matraz. Se calienta el contenido a aproximadamente 80 °C y se separan las fases. Se descarga la fase acuosa y se lava la fase orgánica con aproximadamente 100 ml de agua, a continuación se enfría a 10-15 °C y se mantiene durante aproximadamente 1 h a la misma temperatura. Se filtra el R-naproxeno precipitado y se lava con 10 ml de tolueno. Se seca la torta húmeda al vacío a 60-70 °C hasta un peso constante. Rendimiento: **30,2 g** (más de 99% desde la sal de (-) octabase-R-naproxeno utilizada); rotación óptica: (-) 50 a (-) 52° (C = 1 % en metanol, 25 °C, 589 nm); HPLC: > 98 %. Alternativamente, se puede utilizar el R-naproxeno presente en la capa de tolueno como tal, tras concentración parcial sin aislamiento tras la etapa de resolución.

Ejemplo 7: Recuperación de R-naproxeno, DL-octabase y (+) octabase desde licores madre:

(a) Recuperación de R-naproxeno:

Se recoge el licor madre obtenido a partir de la entrada de 100 g de octabase racémica en la etapa de resolución en un matraz y se añaden aproximadamente 285 ml de agua. Se enfría la mezcla a <20 °C, se ajusta el pH a 11-13 con aproximadamente 15 ml de lejía de sosa cáustica y se separan las fases. Se reserva la fase orgánica para recuperar DL-octabase. Se recoge la capa acuosa que contiene la sal sódica de R-naproxeno en un matraz, se enfría a 10-15 °C, se ajusta el pH a <2 con HCl y se cargan aproximadamente 385 ml de tolueno en el matraz. Se calienta el contenido a aproximadamente 80 °C y se separan las fases. Se descarga la fase acuosa, se lava la fase orgánica con aproximadamente 100 ml de agua, después se enfría a entre 10 y 15 °C y se mantiene durante aproximadamente 1 h a la misma temperatura. Se filtra el R-naproxeno y se lava la torta húmeda con 10 ml de tolueno. Se seca la torta húmeda al vacío a 60-70 °C hasta un peso constante. Rendimiento: **39 g**; rotación óptica: (-) 30° a (-) 32° (C = 1 % en metanol, 25 °C, 589 nm); HPLC: > 98%. Alternativamente, se puede utilizar el R-naproxeno presente en la capa de tolueno como tal tras concentración parcial sin aislamiento. Se recoge la fase orgánica para recuperar DL-octabase.

(b) Recuperación de DL-octabase:

5 La fase orgánica obtenida en la etapa (a) anterior contiene predominantemente (+) octabase, parte de la octabase racémica sin resolver y algunas impurezas no básicas. Se carga con aproximadamente 300 ml de agua y aproximadamente 45 ml de HCl y se agita durante aproximadamente 30 minutos a 35 °C. Se separan las fases y se recoge la fase orgánica residual que contiene las impurezas no básicas para recuperación del disolvente.

10 Se enfría la fase acuosa (que contiene la octabase como sal HCl) a 10-15 °C y se ajusta el pH a 10-13 con aproximadamente 28 ml de lejía de sosa cáustica. Se extrae la base libre así liberada en aproximadamente 70 ml de tolueno. Se separan las fases, se descarta la fase acuosa y se lava la fase orgánica con agua.

15 Se recogen la fase orgánica que contiene predominantemente (+) octabase y parte de la octabase racémica sin resolver en un matraz, se enfría 20 °C y a continuación, se añaden aproximadamente 6 g de ácido fórmico anhidro. Se agita el contenido durante aproximadamente 4 h a 20 °C y se filtra la sal formato de octabase racémica y se lava la torta húmeda con aproximadamente 10 ml de tolueno. Se utilizan los licores madre para recuperar la (+) octabase.

20 Se recoge la torta húmeda para liberar la base libre a través del procedimiento habitual utilizando lejía de sosa cáustica y agua. Se extrae la base libre liberada en 50 ml de tolueno. Se separan las fases, se descarta la fase acuosa, se lava la fase orgánica con agua y se comprueba por ensayo químico antes de su utilización en la etapa de resolución. Rendimiento de la octabase activa: aproximadamente **20 g**; rotación óptica del bruto concentrado: 0° a (+) 10° (C = 1 % en metanol, 20 °C, 589 nm); HPLC: > 99 %.

(c) Recuperación de (+) octabase desde licores madre:

25 Se cargan en un matraz los licores madre de tolueno tras el aislamiento de la sal formato como en la etapa (b) anterior que contiene (+) octabase y trazas de octabase racémica, se añaden 61 ml de agua y se alcaliniza a un pH de 10 a 12 con lejía de sosa cáustica. Se separan las fases, se descarta la fase acuosa y se lava la fase orgánica con agua. Se somete la capa orgánica así obtenida a una etapa de racemización después de estimar la octabase por ensayo por filtración. Rendimiento de la octabase activa: aproximadamente **35 g**; rotación óptica del bruto concentrado: (+) 125° a (+) 135° (C = 1 % en metanol, 20 °C, 589 nm); HPLC: > 95%.

Ejemplo 8: Racemización de (+) octabase:

35 Se consigue siguiendo el método descrito por Szanta Csala et al (patente húngara HU 170924) con algunas modificaciones.

40 Se trata una solución de 100 g de (+) octabase obtenida a partir de cualquier de los procedimientos anteriores en tolueno con ácido acético diluido y se enfría a -3±3 °C. Se añade una solución de hipoclorito sódico (hipo) y se mantiene la mezcla de reacción a una temperatura baja hasta que se detecta la ausencia de octabase según el ensayo de CCF. Se separan las fases, se descarta la capa acuosa y se lava la capa orgánica con agua y se seca con sulfato sódico. Se añade a la capa orgánica enfriada una solución de NaOH metanólico, se calienta la mezcla y se agita durante un tiempo. Se comprueba el progreso de la reacción por CCF para determinar la ausencia de la base de cloro. Una vez completada la reacción, se diluye la masa de reacción que contiene hexabase con agua y se añade lentamente una solución de borohidruro sódico. Se lleva un seguimiento del progreso de la reacción por CCF para determinar la ausencia de la hexabase. Se sigue diluyendo la mezcla de reacción con agua, se separan las fases, se descarta la fase acuosa y se lava la capa orgánica con agua. Se estima por volumetría el contenido de la octabase en la fase orgánica. Rendimiento: aproximadamente 60 g (60 %) en solución de tolueno. Se recicla la solución de tolueno que contiene la octabase racémica obtenida igual que antes en una etapa de resolución.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para la resolución de (\pm)-1-(4-metoxibencil)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-isoquinolina (en adelante "octabase racémica (1)" o "DL-octabase (1)"), con ácido (R)-2-(6-metoxi-2-naftil) propiónico ("R-naproxeno") que comprende:
- (a) tratamiento de una solución de la octabase racémica (1) en un disolvente adecuado con R-naproxeno sólido o una solución del mismo en un disolvente adecuado,
- 10 (b) recogida de la sal cristalizada de (-) octabase (1) con R-naproxeno, purificándola opcionalmente por recristalización y reserva de los licores madre para recuperación de la octabase racémica (1) sin reaccionar, (+) octabase (1) y el exceso de R-naproxeno, si lo hay,
- (c) descomposición de la sal tal como se ha obtenido en la etapa (b) anterior con un reactivo alcalino, en presencia de un disolvente orgánico inmiscible en el que es soluble la (-) octabase (1) liberada, separación de la mezcla líquida en fases acuosa y disolvente orgánico, reserva de la fase acuosa para la recuperación de R-
- 15 naproxeno y
- (d) recuperación de la (-) octabase (1) libre desde la fase disolvente orgánico obtenida en la etapa (c) anterior separando el disolvente o utilizando la fase disolvente orgánico directamente en la siguiente etapa de síntesis del dextrometorfano.
- 20 2. El proceso según la reivindicación 1, donde el reactivo alcalino de la etapa (c) es una lejía de sosa cáustica acuosa.
3. El proceso según la reivindicación 1 o 2, donde el R-naproxeno utilizado tiene una rotación óptica (-) 40° a (-) 60°.
- 25 4. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el R-naproxeno se utiliza en una relación molar de 0,5 a 1,0 moles con respecto a la cantidad de entrada de la octabase racémica (1).
5. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde en la etapa (a) el disolvente adecuado es tolueno o acetato de etilo tanto para la DL-octabase (1) como para R-naproxeno.
- 30 6. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde en la etapa (c) el disolvente orgánico es tolueno o acetato de etilo.
7. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde en la etapa (b) el licor madre (i) se trata con lejía de sosa cáustica para convertir el R-naproxeno a su sal sódica, (ii) se separa la fase orgánica de la fase acuosa que contiene la sal sódica de R-naproxeno, (iii) se acidula la fase acuosa con ácido clorhídrico acuoso para hacer precipitar el R-naproxeno libre, (iv) se extrae el R-naproxeno de la mezcla con tolueno o acetato de etilo y (v) se elimina el disolvente para recuperar R-naproxeno sólido apto para reciclado como agente de resolución en otro lote.
- 35 8. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde en la etapa (c) la fase acuosa (i) se acidula con ácido clorhídrico para hacer precipitar el R-naproxeno libre, (ii) se extrae el R-naproxeno desde la mezcla con tolueno o acetato de etilo y (iii) se elimina el disolvente para recuperar R-naproxeno sólido apto para reciclado como agente de resolución en otro lote.
- 40 9. El proceso según la reivindicación 7 u 8, donde en la etapa (b) se trata la fase orgánica obtenida en la reivindicación (7) etapa (ii) con ácido fórmico, se separa por filtración la sal formato de DL-octabase (1) formada y se utiliza el licor madre que contiene (+) octabase (1) para la recuperación y racemización de la (+) octabase (1) para reciclado en la etapa de resolución.
- 45 10. El proceso según la reivindicación 9 donde la sal formato obtenida se convierte posteriormente a la DL-octabase (1) libre para reciclado en la etapa de resolución.
- 50