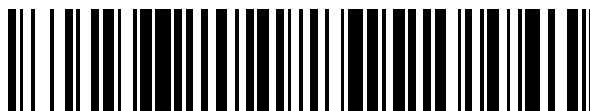


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 060**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2008** **E 08160701 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017** **EP 2039696**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de N-alquil morfina cuaternaria o derivados de alcaloides de morfina**

30 Prioridad:

19.07.2007 EP 07112737

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

01.08.2017

73 Titular/es:

**SIEGFRIED AG (100.0%)
UNTERE BRÜHLSTRASSE 4
4800 ZOFINGEN, CH**

72 Inventor/es:

**EIPERT, MARTIN;
LAUTERBACH, ERIK, HEINZ DR.;
HELLER, SABRINA;
DINKEL, THOMAS y
HAKE, STEPHANIE**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

ES 2 628 060 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 N-alkil morfina cuaternaria o derivados de alcaloides de morfinano

- 5 **[0001]** La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de N-alkil morfina cuaternaria o derivados de alcaloides de morfinano.

Antecedentes de la invención

- 10 **[0002]** Los derivados N-metil cuaternarios de alcaloides de morfinano, tales como la naltrexona ((5 α)-17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3,14-dihidroxi-3,14-dihidroxi-17-(2-propenil)morfino-6-ona, a veces referida como N-ciclopropilmetil-noroximorfona) y la naloxona ((5 α)-4,5-epoxi-3,14-dihidroxi-17-(2-propenil)morfino-6-ona, a veces referida como N-alil-noroximorfona) tienen propiedades farmacológicas útiles como antagonistas potentes del receptor μ . Se unen a receptores periféricos ubicados principalmente en el tracto gastrointestinal, actúan como antagonistas y mitigan eficazmente algunos de los efectos secundarios indeseables de la terapia con opiáceos, tales como estreñimiento y 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.

- 20 **[0003]** En la patente de Estados Unidos No. 4.176.186, Goldberg et al. describen en general la preparación de derivados cuaternarios de cierto alcaloide de morfinano por cuaternización de un alcaloide de morfinano terciario N-sustituido con un agente de metilación, tal como bromuro de metilo, yoduro de metilo o sulfato de dimetilo. Goldberg et al. divulgan que el agente de metilación en sí puede ser utilizado como disolvente o, alternativamente, se puede usar otro medio disolvente, tal como metanol, etanol, u otros alcoholes, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, nitrometano o triamida de hexametilfosfórico.

- 30 **[0004]** En el documento WO 2004/043964 A2, Cantrell et al. describen un procedimiento para la preparación y/o recuperación de alcaloides de morfinano cuaternario. Este proceso comprende poner en contacto un alcaloide de morfinano terciario N-sustituido con un haluro de alquilo en un sistema de disolventes anhidros, en el que el sistema de disolventes comprende un disolvente dipolar aprótico, constituyendo el disolvente dipolar aprótico al menos el 25% en peso del sistema de disolventes. Cantrell et al. describen adicionalmente la recuperación del alcaloide de morfinano 3-hidroxi mediante la conversión del alcaloide en una sal usando una base fuerte. Ejemplos de estas bases fuertes comprenden metóxido de sodio, NaOH y KOH en metanol/agua. Sin embargo, el proceso de Cantrell et al. resultó dar lugar a alcaloides de morfinano que contienen cantidades considerables del agente alquilante usado en el proceso.

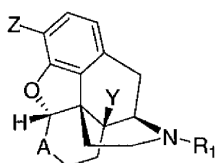
Características de la invención

- 40 **[0005]** Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de N-alkil morfina cuaternaria o derivados de alcaloides de morfinano con una alta pureza y con alto rendimiento. Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de N-alkil morfina cuaternaria o derivados de alcaloides de morfinano que contienen poco o nada de agente alquilante en el producto final. Otro objetivo adicional de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la preparación de morfina o derivados de alcaloides de morfinano, cuyo procedimiento permite la recuperación de materiales de partida sin reaccionar.

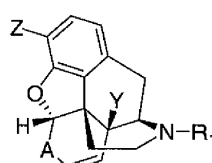
- [0006]** Estos objetivos se consiguen mediante un procedimiento según la reivindicación independiente 1.

50 Descripción detallada de la invención

- [0007]** La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una N-alkil morfina cuaternaria o derivado de alcaloide de morfinano de fórmula general (I) a o b:



fórmula (II) a

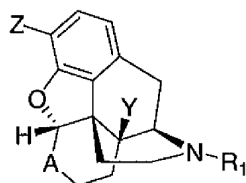


fórmula (II) b

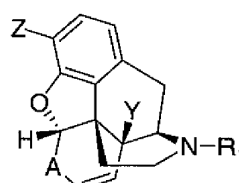
- 65 en las que

A es -C(O)-, -C(S)-, -C(=CH₂)- o -CHA₁-,
 A₁ es hidroxilo, alcoxi, o aciloxi,
 R₁ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,
 R₂ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,
 X⁻ es un anión,
 Y es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, o aciloxi,

partiendo de la N-alquil morfina terciaria o alcaloide de morfinano de fórmula general (II) a o (II) b

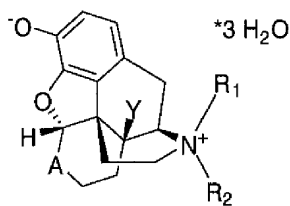


fórmula (II) a

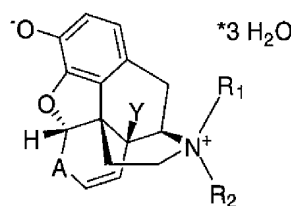


fórmula (II) b

en las que Z es hidroxilo, alcoxi, o aciloxi ,
 a través del zwitterion intermedio de fórmula (III) a o (III) b



fórmula (III) a



fórmula (III) b

que comprende las etapas de:

- añadir un agente alquilante al compuesto de fórmula (II) a o b en presencia de un disolvente dipolar aprótico para obtener una mezcla de reacción;
- añadir una base nucleófila que contiene nitrógeno, fósforo o azufre a la mezcla de reacción para obtener el zwitterion intermedio de fórmula (III) a o b en forma suspendida o disuelta;
- añadir un disolvente que comprende alcohol y/o agua a la mezcla de producto precipitando de ese modo el compuesto de fórmula (III) a o b;
- separar el compuesto precipitado de fórmula (III) a o b de la mezcla restante; y
- suspender el zwitterion intermedio (III) a o b en agua y añadir un compuesto de fórmula HX para producir el producto de fórmula (I) a o b.

[0008] Sorprendentemente, los inventores de la presente invención encontraron que el uso de una base nucleófila que contiene nitrógeno, fósforo o azufre en la mezcla de reacción da lugar a un zwitterion intermedio que se puede separar de la mezcla de reacción como un precipitado. Esto es inesperado ya que se podría suponer que una molécula de zwitterion de fórmula (III) sería más o menos soluble en un disolvente polar como alcohol y/o agua. Sin embargo, resultó que a diferencia de esto, el compuesto de fórmula (III) precipita mediante la adición de un disolvente que comprende alcohol y/o agua, que es un efecto esencial de la presente invención.

[0009] La base nucleófila actúa además como un agente de captura para el agente alquilante sin reaccionar.

[0010] Habitualmente, se añade un agente alquilante en un exceso estequiométrico con el fin de conducir la reacción hacia la alquilación del derivado de alcaloide. Sin embargo, el agente alquilante sin reaccionar precipita junto con el derivado de alcaloide deseado y por lo tanto será parte del producto como contaminante no deseado. Con el fin de obtener un derivado de alcaloide en una pureza muy alta, el exceso de agente alquilante debe eliminarse. Hasta ahora, no existe un procedimiento conocido que pueda proporcionar la separación de una N-alquil morfina cuaternaria o derivado de alcaloide de morfinano y reducir la cantidad de agente alquilante en el producto final al mismo tiempo.

[0011] En una primera etapa, se alquila una N-alquil morfina terciaria o derivado de alcaloide de morfinano por un

agente alquilante conocido, habitualmente en presencia de un disolvente dipolar aprótico. Con la adición de una base nucleófila que contiene nitrógeno, fósforo o azufre en una segunda etapa, la morfina cuaternaria alquilada o el derivado de alcaloide de morfinano se pueden convertir en su zwitterion por desprotonación del grupo Z, en caso de que Z es hidroxilo, o por desprotección de Z, en caso de que Z es alcoxi o aciloxi. En cualquier caso, un grupo hidroxilo dará lugar al producto final de fórmula (I). Además, la base nucleófila reacciona con el agente alquilante en exceso. La base nucleófila es alquilada por el agente alquilante consumiendo así el exceso de agente alquilante.

[0012] En una etapa adicional, se añade un alcohol y/o agua a la mezcla de reacción haciendo que la N-alquil morfina cuaternaria o derivado de alcaloide de morfinano precipite a partir de la mezcla de reacción. El compuesto precipitado puede entonces separarse fácilmente y finalmente convertirse en un compuesto de fórmula (I) a o (I) b mediante la adición de un ácido de la fórmula general HX.

[0013] Tal como se indica anteriormente, Z es hidroxilo, alcoxi, o aciloxi. Preferiblemente, Z es hidroxilo o alcoxi. Lo más preferiblemente, Z es hidroxilo o metoxi. En general, Z puede seleccionarse de -OCH₃, -OAc-, OTHP, -OSiR₃ (en la que cada R es independientemente hidrocarbilo, preferiblemente alquilo inferior), -OBn, -OBz, -OBS, -OTs, o -OMs.

[0014] Del mismo modo, Y se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, o aciloxi. Preferiblemente, Y es hidrógeno o hidroxilo. Para las definiciones de Y, todas las definiciones de Z indicadas anteriormente se aplican igualmente.

[0015] El anión X puede ser cualquier anión que puede formar una sal con compuestos de fórmula (I) a o (I) b. Preferiblemente, X- es un haluro, tal como yoduro, cloruro, o bromuro. Además, X- puede seleccionarse de nitrato, sulfato o fosfato. Otros aniones que pueden usarse son borato, aluminato, silicato. Más preferiblemente, X- es bromuro.

[0016] Se observa que X- no está necesariamente representando una molécula completa, sino que también puede ser un equivalente de carga y representa siempre una carga negativa solo. Por ejemplo, X- podría ser bromuro (una carga negativa, en este caso X- es la molécula/átomo completa), o en el caso de, por ejemplo, sulfato, (SO₄)²⁻, X- es un equivalente de carga de los mismos solo.

[0017] R₁ y/o R₂ se seleccionan independientemente de hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido. Preferiblemente, R₁ y/o R₂ se selecciona de metilo, etilo, propilo, alilo (-CH₂CH=CH₂), cloroalilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, o propargilo. R₂ puede ser además seleccionado preferiblemente de compuestos sustituidos o no sustituidos, saturados o insaturados, de 1 a 8 carbonos.

[0018] En la definición anterior dada de las fórmulas (I)-(III), A es -C(O)-, -C(S)-, -C(=CH₂)- o -CHA₁-.

[0019] En una realización específica de la presente invención, los compuestos que no han reaccionado de fórmula (II) a o (II) b que todavía están contenidos dentro de la mezcla de producto se pueden reciclar. El reciclado se puede lograr mediante la reutilización de la mezcla de reacción añadiendo más material de partida.

[0020] En una realización específicamente preferida de la presente invención, el siguiente polimorfo del compuesto de fórmula (II) a o b se utiliza como material de partida: los datos se proporcionan como dos picos de mediciones de calorimetría diferencial de barrido (DSC) (para obtener información más detallada, también se hace referencia a las figuras 1A-E) en diferentes disolventes:

Tabla 1

<i>disolvente</i>	<i>Pico 1/°C</i>	<i>Pico 2/°C</i>
acetona	138,26	174,80
acetonitrilo	150,85	175,12
acetato de etilo	159,02	174,23
acetato de metilo	159,76	175,15
MTBE (metil terc butil éter)	158,58	174,29

[0021] Cuando se N-alquila la N-alquil morfina terciaria o alcaloide de morfinano, se utiliza un agente alquilante de la fórmula general R₂-L, en el que R₂ se define como anteriormente. Preferiblemente, R₂ se selecciona de compuestos sustituidos o no sustituidos, saturados o insaturados de 1 a 8 átomos de carbono. L puede ser cualquier grupo saliente, preferiblemente un haluro, como cloruro, bromuro o yoduro, o un sulfato de alquilo. Más preferiblemente, R₂ es metilo, etilo, propilo, alilo, ciclopropilo o bencilo. Más preferiblemente, L es cloruro, yoduro, bromuro o metilsulfato. En una realización específicamente preferida, el agente alquilante es bromuro de metilo, preferiblemente como una solución que contiene agua, preferiblemente a una concentración de aproximadamente 40-50% en peso de bromuro de metilo, y lo más preferido en una concentración del 48% en peso de MeBr. La solución puede contener hasta el 2,5% en peso de agua. El resto comprende disolvente aprótico.

- 5 [0022] Al llevar a cabo la alquilación del derivado de alcaloide, el material de partida de fórmula (II) a o b se disuelve o suspende en un disolvente polar o dipolar aprótico. Preferiblemente, el disolvente aprótico se selecciona de, pero no se limita a, metanol, etanol, acetona, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, nitrometano, dimetil acetamida o triamida de hexametilfósforo. Como se mencionó anteriormente, la mezcla de reacción de la etapa a) puede estar en forma de una solución o suspensión. El material de partida puede estar completamente o parcialmente disuelto en el disolvente dipolar aprótico.
- 10 [0023] La concentración del compuesto de fórmula (II) a o b en el disolvente aprótico puede variar de aproximadamente 20-50% en peso, preferiblemente de 30-40% en peso. Por ejemplo, una concentración preferida es la del compuesto de fórmula (II) en DMF de aproximadamente el 36% en peso. La concentración puede ser ligeramente inferior si se calcula sobre la base del contenido del compuesto de fórmula (II) en una mezcla del disolvente aprótico y el agente alquilante. A continuación, la proporción es aproximadamente de 20-30% en peso, por ejemplo aproximadamente 27,5% en peso de la fórmula (II) en una mezcla de DMF y bromuro de metilo.
- 15 [0024] El agente alquilante se añade normalmente en una proporción de material de partida (fórmula (II)):agente alquilante de 1:2 a 1:6, preferiblemente de aproximadamente 1:3. Como ejemplo, la proporción de compuesto de fórmula (II) con respecto a bromuro de metilo podría ser aproximadamente 1:3,2.
- 20 [0025] En una segunda etapa b), se añade una base nucleófila que contiene nitrógeno, fósforo o azufre a la mezcla de reacción. Preferiblemente, se añade la base nucleófila en una proporción molar de agente alquilante:base nucleófila en el intervalo de 1:0,3 a 1:6, preferiblemente en una proporción de 1:2 a 1:4. La base nucleófila se puede seleccionar de aminas primarias, secundarias o terciarias, tiolatos, fosfinas primarias, secundarias o terciarias o fosfazanos. Una persona experta en la materia puede sin una carga indebida seleccionar cualquier base nucleófila que sea capaz de reaccionar con un agente alquilante. Lo más preferiblemente, la base nucleófila es dietilamina.
- 25 [0026] La preparación del zwitterión de fórmula (III) a o b en la etapa b) se realiza preferiblemente a temperaturas entre 10°C y 100°C, más preferiblemente a una temperatura de 25-50°C, y lo más preferiblemente a aproximadamente 35°C.
- 30 [0027] En una etapa adicional c) el compuesto de fórmula (III) a o b se precipita de la mezcla de reacción. Esta precipitación se consigue mediante la adición de alcohol y/o agua. Preferiblemente, el alcohol se selecciona de alcoholes miscibles en agua de de 1 a 4 átomos de carbono. Lo más preferiblemente, el alcohol se selecciona de metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, o mezclas de los mismos. Preferiblemente, es adecuada una mezcla de alcohol y agua de aproximadamente 1:1. Por ejemplo, el agua y el metanol se mezclan 1:1 (partes por peso). Sin embargo, también otras mezclas se pueden usar, por ejemplo agua:alcohol de 1:2 a 2:1.
- 35 [0028] La proporción del disolvente anterior (alcohol y/o agua) con respecto a la mezcla de reacción (disolvente aprótico + agente alquilante + compuesto de fórmula (III)) preferiblemente se fija como aproximadamente 1:1, por ejemplo 0,95:1. Sin embargo, también pueden seleccionarse otras proporciones según sea apropiado.
- 40 [0029] La proporción del disolvente anterior (alcohol y/o agua) con respecto a la mezcla de reacción global (disolvente aprótico + agente alquilante + compuesto de fórmula (III) + base) es preferiblemente de aproximadamente 1:1,5, por ejemplo aproximadamente 1:1,66.
- 45 [0030] Cuando se añade el alcohol y/o agua a la mezcla de reacción, el compuesto de fórmula (III) a o b precipita en forma de un zwitterion. Esta precipitación puede inducirse por enfriamiento de la mezcla de productos hasta una temperatura de entre 15°C y 20°C, preferiblemente 16-17°C.
- 50 [0031] Opcionalmente, el material de partida sin reaccionar de fórmula (II) a o b se puede separar de la mezcla de reacción. Esta separación puede conseguirse mediante precipitación o extracción de los compuestos que no han reaccionado con un disolvente adecuado. Más preferiblemente, el disolvente utilizado para la extracción puede seleccionarse de éster acético, 2-butanona, 4-metil-2-pentanona, terc-butil metil éter, 3-metil-2-butanona, dioxano, diclorometano o tetrahidrofurano.
- 55 [0032] Al realizar el proceso indicado anteriormente de acuerdo con la invención, el rendimiento del compuesto de fórmula (I) a o b es del 60 al 80% en peso, basado en la cantidad de compuesto de fórmula (II) a o b utilizada como material de partida.
- 60 [0033] Tal como se usa en este documento, "Ac" significa acetilo, "Bn" significa bencilo, "B" significa bresilo, "Bz" significa benzoilo, "Ms" significa mesilo, "THP" significa tetrahidropiraniilo y "Ts" significa tosiilo.
- 65 [0034] El término "disolvente anhidro", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a disolventes que contienen menos del 0,5% en peso de agua, preferiblemente mantenido y manipulado bajo gas nitrógeno durante una reacción.

[0035] Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo", tal como se utiliza en el presente documento, describen compuestos o radicales orgánicos que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo.

5 [0036] Estos restos también incluyen restos 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 restos comprenden preferiblemente de 1 a 20, preferiblemente de 1 a 10, más preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono.

10 [0037] Los restos "hidrocarbilo sustituido" descritos en el presente documento son restos hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono, incluyendo restos en los que un átomo de la cadena de carbono está sustituido por un heteroátomo, tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre, o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, alquinox, ariloxi, hidroxilo, ceto, acilo, aciloxi, nitro, amino terciario, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

15 [0038] A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo descritos en este documento son preferiblemente alquilo inferior que contiene de uno a ocho átomos de carbono en la cadena principal. Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cíclicos e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, alilo, bencilo, hexilo y similares.

20 [0039] A menos que se indique lo contrario, los grupos alquenilo descritos en este documento son preferiblemente alquenilo inferior que contiene 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 cíclicos e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo, y similares.

25 [0040] A menos que se indique lo contrario, los grupos alquinilo descritos en el presente documento son preferiblemente alquinilo inferior que contiene 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 etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo, y similares.

30 [0041] El término "acilo", tal como se utiliza en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, indica el resto formado por la eliminación del grupo hidroxilo del grupo -COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo RC(O)-, en el que R es R¹, R¹O-, R¹R²N-, o R¹S-, R¹ es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido, o heterociclo, y R² es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

35 [0042] El término "aciloxi", tal como se utiliza en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, indica un grupo acilo como se ha descrito anteriormente unido a través de un enlace oxígeno (-O-), por ejemplo, RC(O)O-, en el que R es como se define en relación con el término "acilo".

40 [0043] Los términos "arilo" o "ar", tal como se utilizan en el presente documento, solos o como parte de otro grupo indican grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituido, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la parte del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son el arilo más preferido.

45 [0044] Los términos "halógeno" o "halo", tal como se utilizan en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

[0045] El término "haluro" se refiere a iones fluoruro, cloruro, bromuro o yoduro.

50 [0046] La presente invención se describe ahora con más detalle mediante las figuras adjuntas y los ejemplos.

Descripción de las figuras

[0047] Las figuras muestran los picos recibidos a través de los datos de DSC (Calorimetría diferencial de barrido) de un polimorfo preferido de la presente invención (véase también la Tabla 1). Se han utilizado los siguientes disolventes en las diferentes mediciones:

- Figura 1 A: acetona
 Figura 1 B: acetonitrilo
 Figura 1 C: acetato de etilo
 Figura 1 D: acetato de metilo
 60 Figura 1 E: MTBE

Ejemplos

Ejemplo de trabajo 1:

65 [0048] En un matraz de 500 ml de fondo redondo, se introducen 62,0 g de DMF anhidra y se enfrían hasta una

temperatura interna (IT) de 0°C con agitación lenta. Se condensan 30,0 g de bromuro de metilo a una temperatura externa de -40°C y se dejó caer en DMF frío que tiene una temperatura interna de 0°C.

5 **[0049]** La solución incolora resultante se transfiere a un matraz de fondo redondo de 250 ml. El peso es de 92 g; por lo tanto, está presente una solución de aproximadamente 32-33% en peso en DMF.

10 **[0050]** En un matraz de 500 ml de tres bocas, se introducen 35,0 g de naltrexona a una temperatura interna de 10-35°C. Cabe indicar que el material de partida más preferido es la forma polimórfica de naltrexona que se puede obtener por cristalización a partir de acetato de etilo.

10 **[0051]** A una temperatura interna de 10-35°C, se añaden rápidamente 92,0 g de la solución de bromuro de metilo al 32-33% en peso en DMF (en pocos segundos). De este modo, no se produce un cambio de temperatura en la mezcla y el material de partida inicialmente permanece casi sin disolver.

15 **[0052]** El aparato se sella y se puede observar, a corto plazo, un aumento bajo de la presión, que vuelve rápidamente a la presión original.

20 **[0053]** La suspensión de color blanco al principio se agita vigorosamente durante 10 a 20 minutos a una temperatura interna de 15-30°C y, posteriormente, se calienta gradualmente (aproximadamente 1-1,5°C/min) hasta una temperatura interna de 54°C (intervalo admisible de 53-55°C, preferiblemente 54-55°C; temperatura externa máxima = 60°C).

25 **[0054]** Tan pronto como se alcanza la temperatura interna deseada de 54°C, la mezcla de reacción se agita moderadamente a esta temperatura durante al menos 24 h.

25 **[0055]** Después de este tiempo de reacción, se ha producido una suspensión blanca espesa.

30 **[0056]** El lote se enfría lentamente bajo agitación desde una temperatura interna (IT) de 54°C a 2°C (-2 a 4°C). A una IT de 2°C (-2 a 4°C), se añaden lentamente 72,0 g de dietilamina en forma seca a través de un embudo de goteo con el fin de eliminar un exceso de bromuro de metilo. Al hacerlo, se produce una fuerte reacción exotérmica que, sin embargo, disminuye en 1-2 minutos. La adición de la base se debe realizar en el comienzo de la adición bajo circunstancias que aseguren que la temperatura interna de la carga de reacción inactivada se mantiene por debajo de 45°C. Es óptimo llegar a una IT_{max} a corto plazo de 40 a 45°C. La mezcla de reacción se lleva de nuevo a temperatura ambiente tan pronto como sea posible (enfriamiento externo con una temperatura externa de 5-15°C).

35 **[0057]** La solución de producto inactivado se agita durante aproximadamente 30-45 minutos a una IT de 20-30°C, y a continuación se enfría adicionalmente a una IT de 17°C (intervalo admisible de 15-20 °C).

40 **[0058]** En un recipiente separado, se mezclan 60,0 g de agua con 60,0 g de metanol. Se dejan caer lentamente 120,0 g de la mezcla de metanol-agua mediante un embudo de goteo a la solución de reacción moderadamente agitada de IT 17°C (intervalo admisible de 15-30°C) (duración de la adición: aproximadamente 30 ± 10 minutos). La adición es ligeramente exotérmica (aumento a corto plazo de la temperatura de aproximadamente 5-10°C a una IT de aproximadamente 30°C, después de la adición de aproximadamente 1/2 de la mezcla de disolvente global, el producto precipita inmediatamente como una suspensión de polvo, blanco y fácil de agitar).

45 **[0059]** Después de terminar la adición, la suspensión se agita durante 1-10 horas a una IT de 17°C y se separa por filtración después de ese tiempo.

50 **[0060]** Se lava metilnaltrexona-betaína sobre el filtro una vez con 41,0 g de agua potable (15-30°C). El producto húmedo se seca durante la noche a una IT de 50°C (45-55°C) y vacío de 10-50 mbar en un horno de secado. Rendimiento: 27,7-29,4 g (aproximadamente 66-70% en peso) de metilnaltrexona-betaína-trihidratado blanco.

Ejemplo de trabajo 2:

55 **[0061]** En un matraz de 500 ml de fondo redondo, se introduce una solución de 83,4 g de bromuro de metilo en DMA (34,5% en peso).

60 **[0062]** En un matraz de 500 ml de tres bocas, se introducen 100,0 g de Naltrexona a una temperatura interna de 10-35°C. Se añaden 14,8 g de N,N-dimetil acetamida y 4,3 g de agua desionizada.

60 **[0063]** A una temperatura interna de 20-25°C, se añaden 241,7 g de la solución de bromuro de metilo en DMAc. El aparato se sella y se purga en un globo inflable.

65 **[0064]** La suspensión blanca en primer lugar se calienta hasta una temperatura interna de 55°C. Tan pronto como se alcanza la temperatura interna deseada de 55°C, la mezcla de reacción se agita moderadamente a esta temperatura durante al menos 24 h.

ES 2 628 060 T3

[0065] Después de este tiempo de reacción, se ha producido una suspensión espesa de color beige.

5 **[0066]** El lote se enfría lentamente bajo agitación desde una temperatura interna (IT) de 54°C a 0-5°C. Se añaden lentamente 206,0 g de dietilamina en forma seca a través de un embudo de goteo con el fin de eliminar un exceso de bromuro de metilo. Al hacerlo, se produce una fuerte reacción exotérmica que, sin embargo, disminuye en 1-2 minutos. La adición de la base se debe realizar en el comienzo de la adición bajo circunstancias que aseguren que la temperatura interna de la carga de reacción inactivada se mantiene por debajo de 40°C.

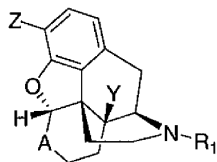
10 **[0067]** La suspensión de color beige se agita durante aproximadamente 30 minutos a una IT de 20-25°C. En un recipiente separado, se mezclan 171,0 g de agua con 171,0 g de metanol. La mezcla de metanol-agua se deja caer lentamente mediante un embudo de goteo a la solución de reacción moderadamente agitada, la temperatura interna se mantiene por debajo de 30°C. El lote se enfría hasta una temperatura interna de 10-15°C y se agita a esta temperatura durante al menos 1 h. La suspensión se filtra después de ese tiempo.

15 **[0068]** Se lava la metilnaltrexona-betaína sobre el filtro una vez con 117,0 g de agua desionizada. El producto húmedo (94,20 g de metilnaltrexona-betaína) se seca durante al menos 16 h a una IT de 45°C y vacío de 30 mbar en un horno de secado.

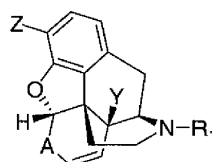
20 Rendimiento: 79,00 g de metilnaltrexona-betaína-trihidratado blanco.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de una N-alquil morfina cuaternaria o derivado de alcaloide de morfinano de fórmula general (I) a o b



fórmula (II) a



fórmula (II) b

en las que

A es -C(O)-, -C(S)-, -C(=CH₂)- o -CHA₁-,

A₁ es hidroxilo, alcoxi, o aciloxi, en el que el grupo alquilo puede ser una cadena lineal o ramificada o un grupo alquilo cíclico, incluyendo alilo y bencilo,

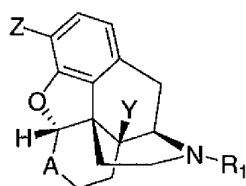
R₁ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido,

R₂ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, seleccionado preferiblemente de restos sustituidos o no sustituidos, saturados o insaturados de 1 a 8 átomos de carbono;

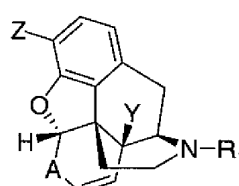
X⁻ es un anión,

Y es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, aciloxi, OTHP, -OBn, -OBz, -OBs, -OTs, -OMs o -OSiR₃, en el que cada R es independientemente hidrocarbilo, en el que el grupo alquilo puede ser una cadena lineal o ramificada o un grupo alquilo cíclico, incluyendo alilo y bencilo,

partiendo de la N-alquil morfina terciaria o alcaloide de morfinano de fórmula general (II) a o (II) b



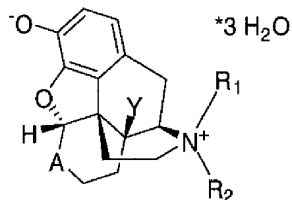
fórmula (III) a



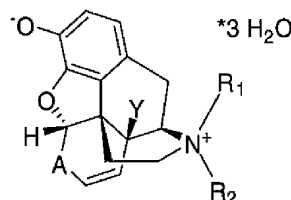
fórmula (III) b

en las que Z es hidroxilo, alcoxi, o aciloxi, OTHP, -OBn, -OBz, -OBs, -OTs, -OMs o -OSiR₃, en el que cada R es independientemente hidrocarbilo, en el que el grupo alquilo puede ser una cadena lineal o ramificada o un grupo alquilo cíclico, incluyendo alilo y bencilo,

a través del zwitterion intermedio de fórmula (III) a o (III) b



fórmula (III) a



fórmula (III) b

que comprende las etapas de:

a) añadir un agente alquilante al compuesto de fórmula (II) a o b en presencia de un disolvente dipolar aprótico para obtener una mezcla de reacción;

b) añadir una base nucleófila que contiene nitrógeno, fósforo o azufre a la mezcla de reacción para obtener el zwitterion intermedio de fórmula (III) a o b en forma suspendida o disuelta;

- c) añadir un disolvente que comprende alcohol y/o agua a la mezcla de producto precipitando de ese modo el compuesto de fórmula (III) a o b;
- d) separar el compuesto precipitado de fórmula (III) a o b de la mezcla restante; y
- 5 e) suspender el zwitterion intermedio (III) a o b en agua y añadir un compuesto de fórmula HX para producir el producto de fórmula (I) a o b.
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, que comprende además reciclar el compuesto de fórmula (II) a o b sin reaccionar contenido en la mezcla de producto en la etapa a).
- 10 3. Procedimiento, según la reivindicación 1 ó 2, en el que se utiliza un polimorfo del compuesto de fórmula (II) a o b como material de partida, **caracterizado por** los datos de DSC (calorimetría diferencial de barrido) que tienen picos principales en los valores indicados en la tabla 1.
- 15 4. Procedimiento, según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente alquilante se representa por la fórmula general R₂-L, en la que R₂ se define como antes, preferiblemente metilo, etilo, propilo, alilo, ciclopropilo o bencilo; y L es un haluro o un alquilsulfato, preferiblemente cloruro, yoduro, bromuro o metilsulfato.
- 20 5. Procedimiento, según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente alquilante es bromuro de metilo, preferiblemente agua que contiene bromuro de metilo.
- 25 6. Procedimiento, según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente dipolar aprótico se selecciona de metanol, etanol, acetona, cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, dimetilformamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, nitrometano, dimetil acetamida o triamida de hexametilfósforico.
7. Procedimiento, según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla de reacción en la etapa a) está en forma de una solución o suspensión.
- 30 8. Procedimiento, según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que la base nucleófila se selecciona de aminas primarias, secundarias o terciarias, tiolatos, fosfinas primarias, secundarias o terciarias o fosfazanos, en el que la base nucleófila es preferiblemente dietilamina.
- 35 9. Procedimiento, según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que el alcohol utilizado en la etapa c) se selecciona de alcoholes miscibles en agua de 1-4 átomos de carbono, en el que el alcohol se selecciona preferiblemente de metanol, etanol, alcohol isopropílico, terc-butanol o mezclas de los mismos.
- 40 10. Procedimiento, según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que la formación del zwitterion intermedio de fórmula (III) a o b en la etapa b) se lleva a cabo a temperaturas entre 10°C y 100°C, preferiblemente entre 25°C y 50°C y lo más preferiblemente a aproximadamente 35°C.
- 45 11. Procedimiento, según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que la precipitación en la etapa c) es inducida por enfriamiento de la mezcla de productos hasta una temperatura entre 15°C y 20°C, preferiblemente de 16 a 17°C.
- 50 12. Procedimiento, según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que la proporción molar de agente alquilante con respecto a base nucleófila es de 1:0,3 a 1:6, preferiblemente, en el que la proporción molar es de 1:2 a 1:4.
- 55 13. Procedimiento, según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que el producto obtenido en la etapa e) se purifica, preferiblemente mediante cristalización.
14. Procedimiento, según la reivindicación 2, en el que el reciclaje del compuesto de fórmula (II) a o b sin reaccionar se lleva a cabo mediante la separación del compuesto de la mezcla de reacción mediante precipitación o extracción con un disolvente adecuado, en el que el disolvente utilizado para la extracción se selecciona preferiblemente de éster acético, 2-butanona, 4-metil-2-pentanona, terc-butil metil éter, 3-metil-2-butanona, dioxano, diclorometano o tetrahidrofurano.
- 60 15. Procedimiento, según una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que el rendimiento del compuesto de fórmula (I) a o b es del 60 al 80% en peso en base a la cantidad de compuesto de fórmula (II) a o b utilizada como material de partida y/o en el que el compuesto HX añadido en la etapa e) se añade como agua que contiene una solución de aproximadamente el 50% en peso, en el que el agua que contiene una solución es preferiblemente HBr al 48% en peso.

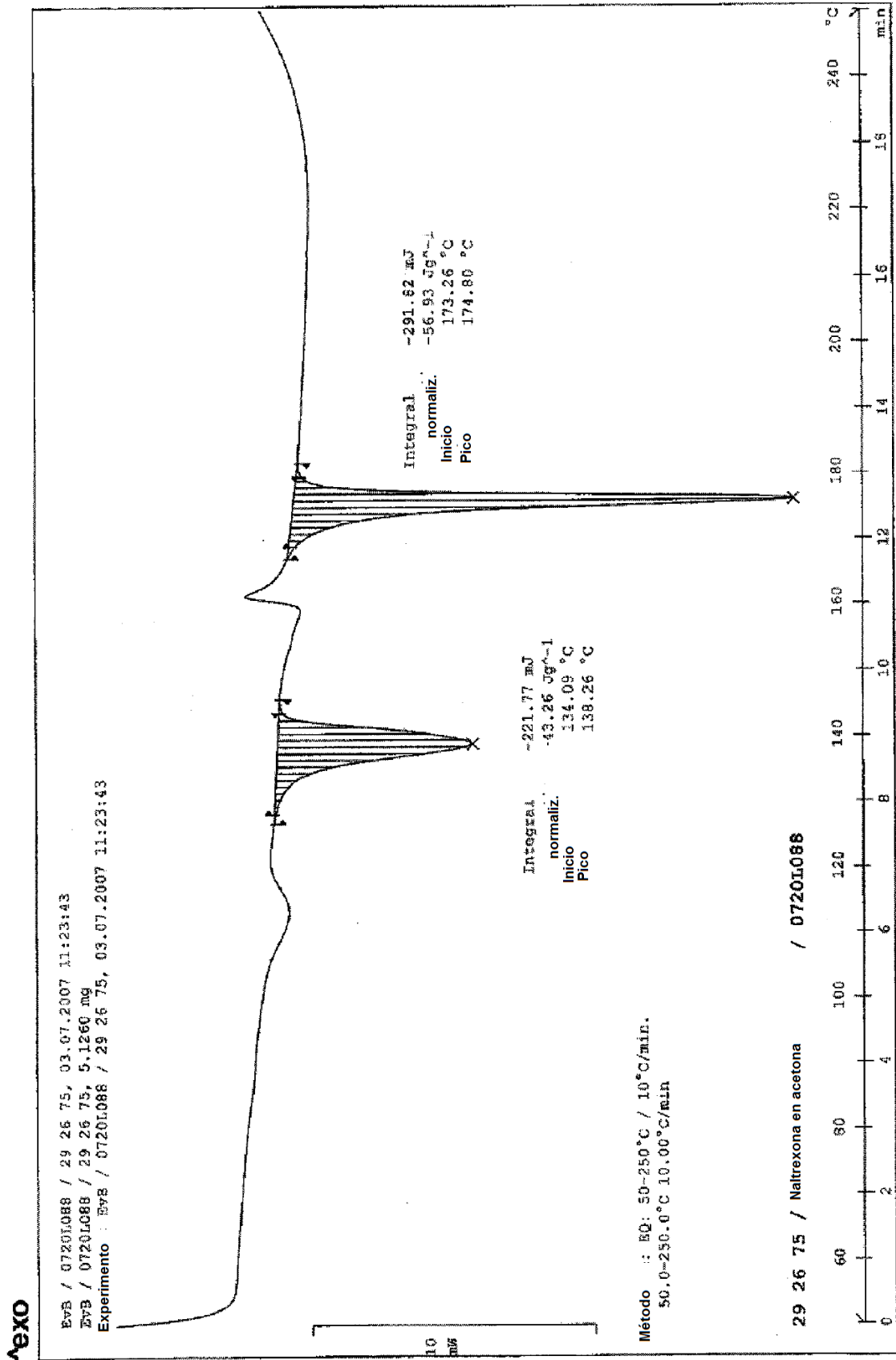


Figura 1A

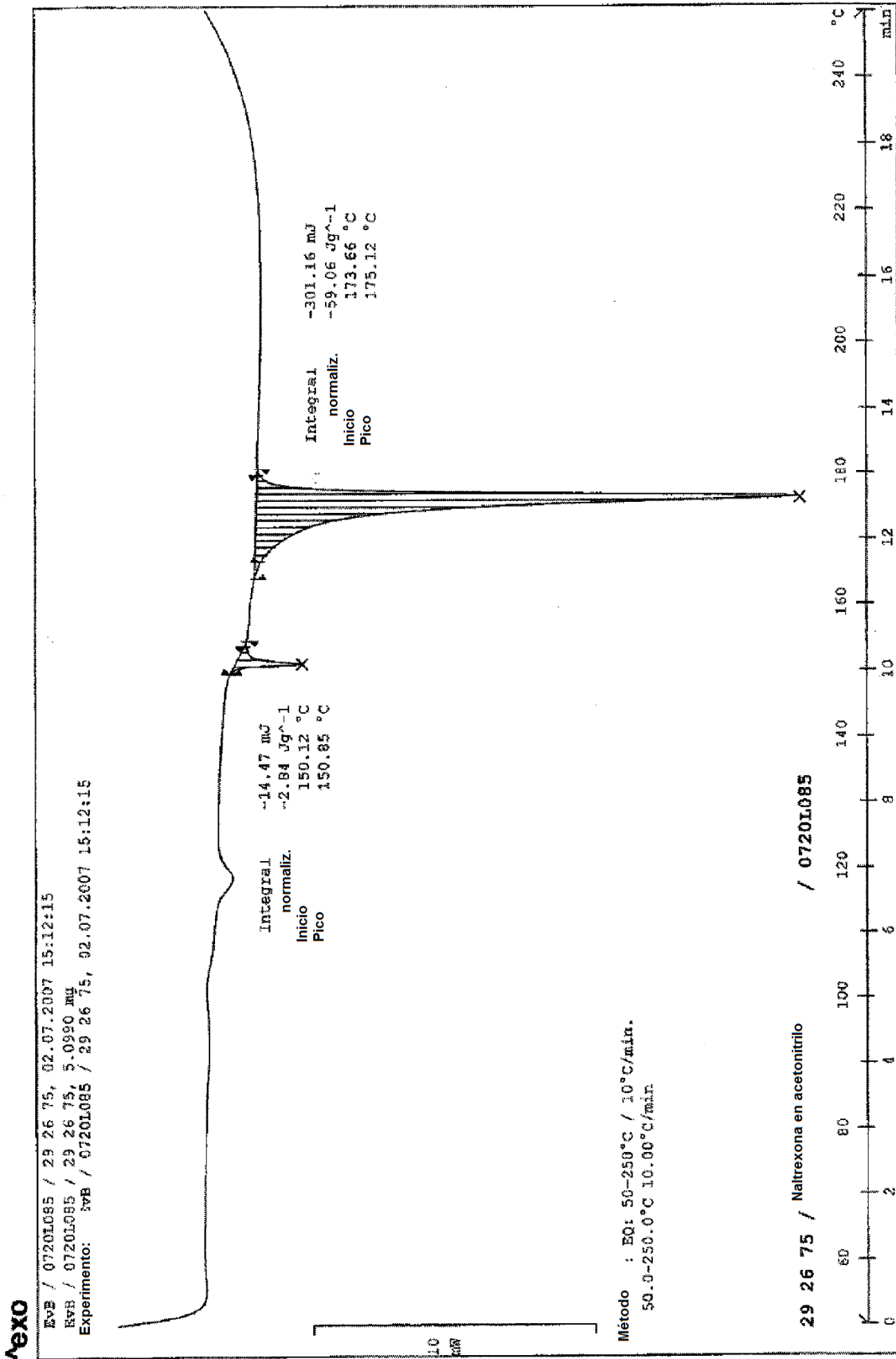


Figura 1B

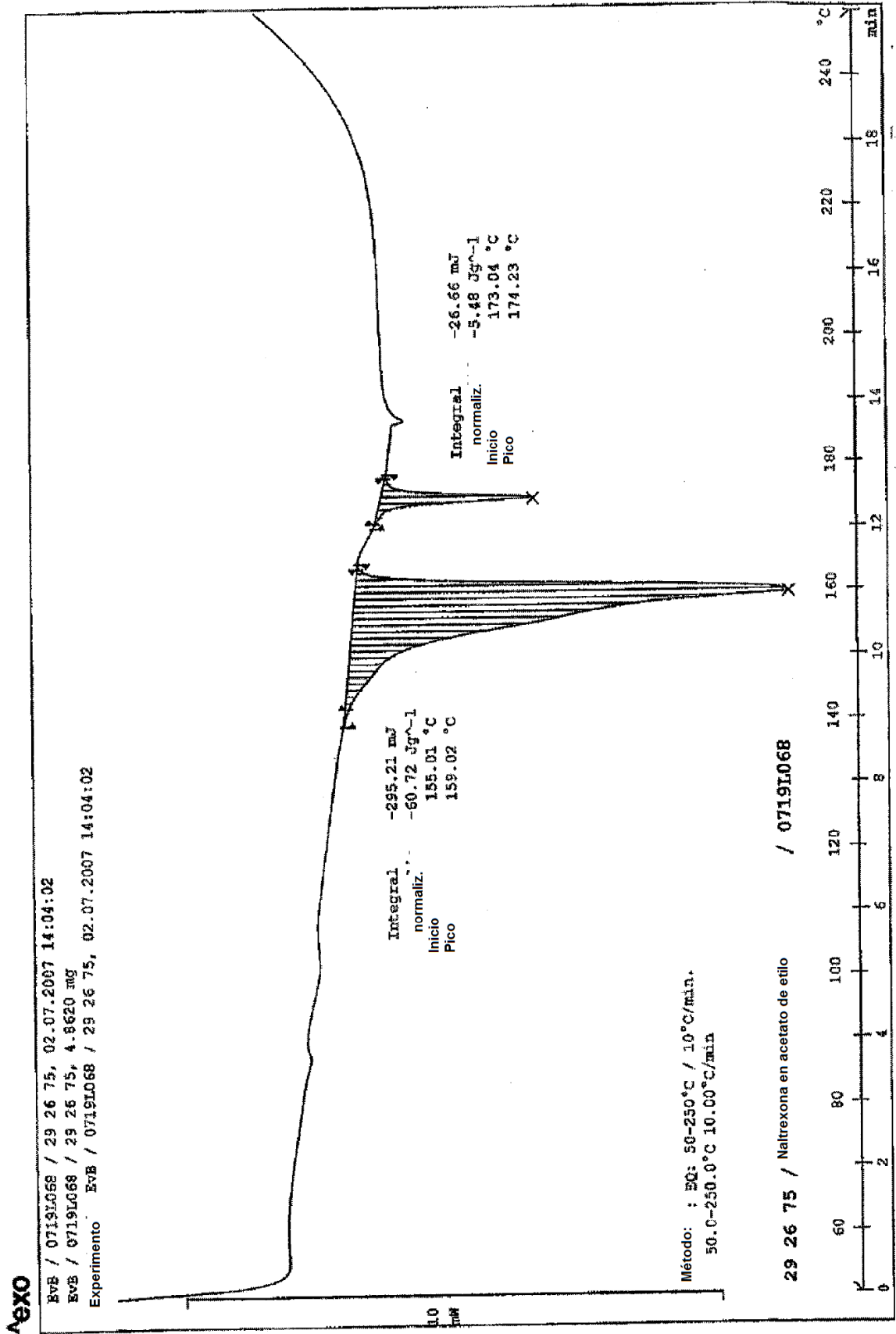


Figura 1C

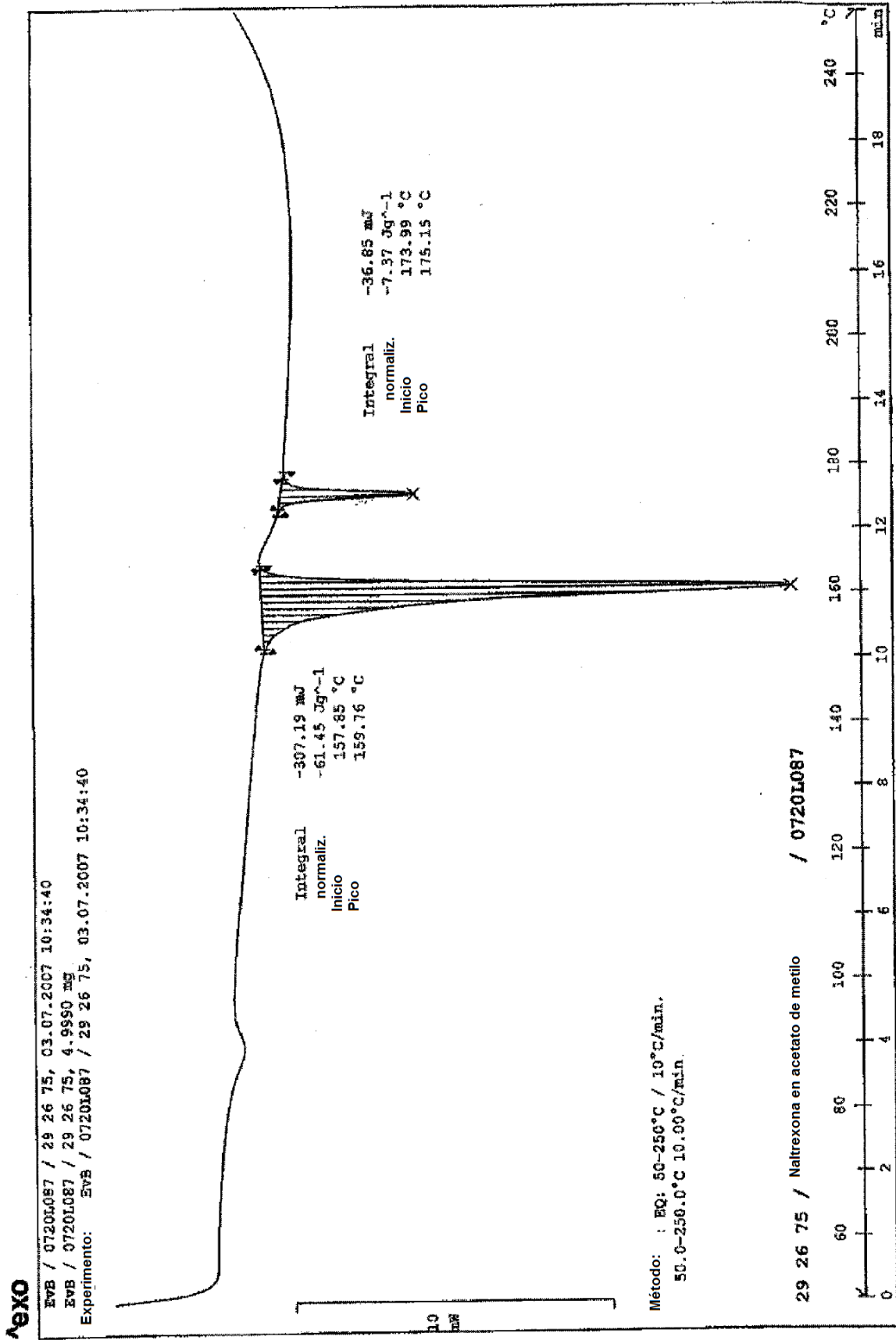


Figura 1D

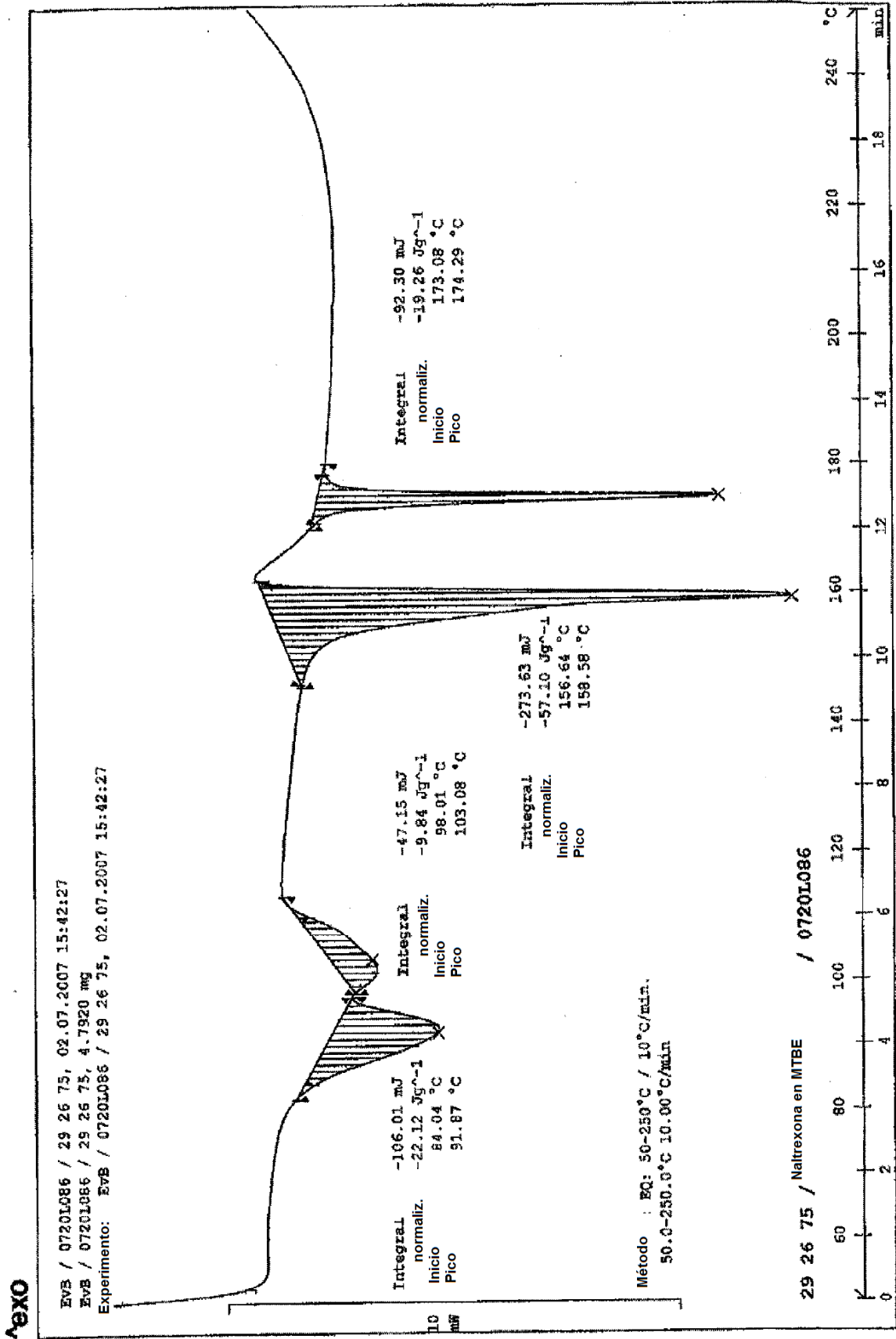


Figura 1E