

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 941**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2015 PCT/EP2015/057508**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2015 WO15155181**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2015 E 15714227 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 3129383**

54 Título: **Proceso de O-desmetilación de derivados de morfinan-6-ona sustituidos con metoxi**

30 Prioridad:

**10.04.2014 EP 14164132**  
**30.09.2014 EP 14186982**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**10.04.2018**

73 Titular/es:

**CILAG AG (100.0%)**  
**Hochstrasse 201**  
**8200 Schaffhausen, CH**

72 Inventor/es:

**WEIGL, ULRICH GEORG;**  
**STÄMPFLI, DOMINIK STEFAN y**  
**MAURER, NELLI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

**ES 2 662 941 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

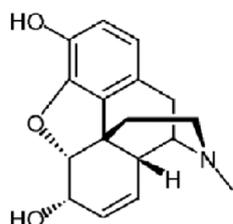
Proceso de O-desmetilación de derivados de morfinan-6-ona sustituidos con metoxi

Campo de la invención

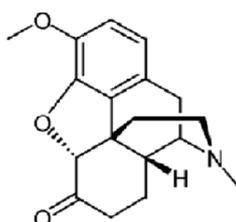
- 5 La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la O-desmetilación de derivados de morfinan-6-ona sustituidos con metoxi usando  $\text{AlCl}_3$  como un agente de desmetilación en un disolvente inerte a la reacción que tiene un contenido de agua que varía de 0,1% en peso a 0,8% en peso.

Antecedentes de la invención

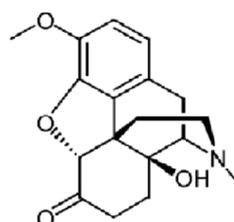
- 10 Los compuestos de morfinano son un grupo de alcaloides estructuralmente relacionados que pueden actuar como agonistas de los receptores opioides o antagonistas de los receptores opioides. Agonistas del receptor opioide tales como por ejemplo, morfina, codeína, hidrocodona, oxicodona, hidromorfona, oximorfona y nalbufina, son útiles como analgésicos para aliviar el dolor. Los compuestos tales como nalmefeno, naltrexona y naloxona son antagonistas de los receptores opiáceos útiles para el tratamiento del abuso de sustancias o para revertir los efectos de los agonistas opioides.



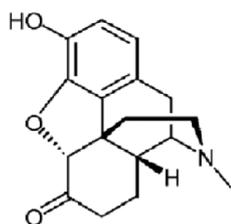
morfina



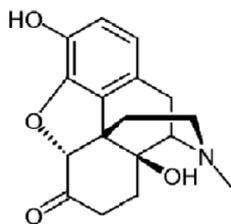
hidrocodona



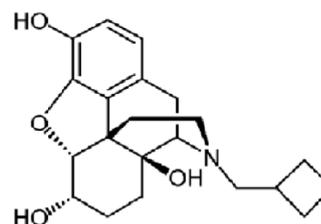
oxicodona



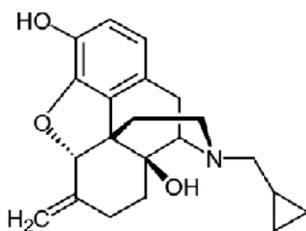
hidromorfona



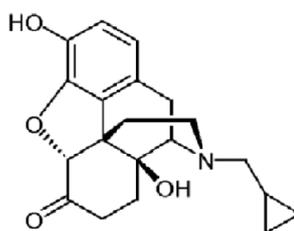
oximorfona



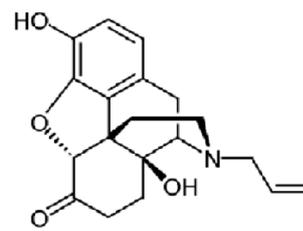
nalbufina



nalmefeno

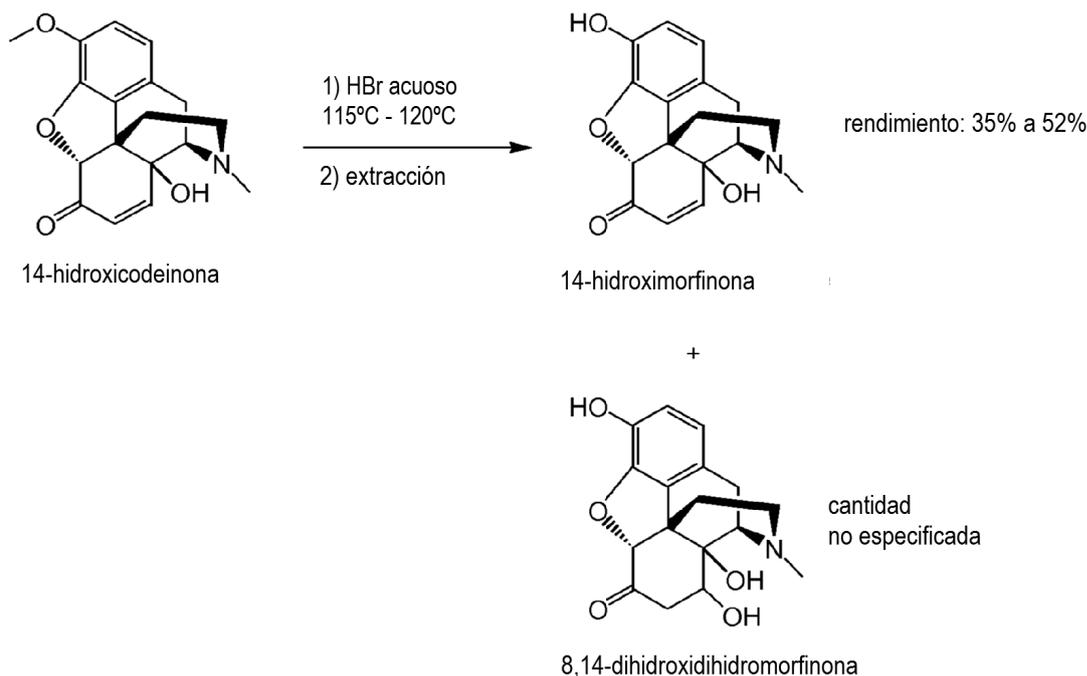


naltrexona



naloxona

- 15 Un proceso para preparar 14-hidroxi morfina por O-desmetilación de 14-hidroxi-codeinona se describe por Ulrich Weiss en Journal of Organic Chemistry, pág. 1505 - 1508 (1957)), mediante tratamiento breve de 14-hidroxicodeinona con una solución acuosa concentrada de ácido bromhídrico a 120°C, eliminación de material no fenólico por extracción con cloroformo del medio alcalino y extracción de los productos de reacción fenólicos con cloroformo o cloroformo-etanol a pH = 8 - 9. Los rendimientos informados son moderados y varían entre 35% y 52%.
- 20 También se observó una hidratación no deseada del doble enlace en 14-hidroxi morfina.

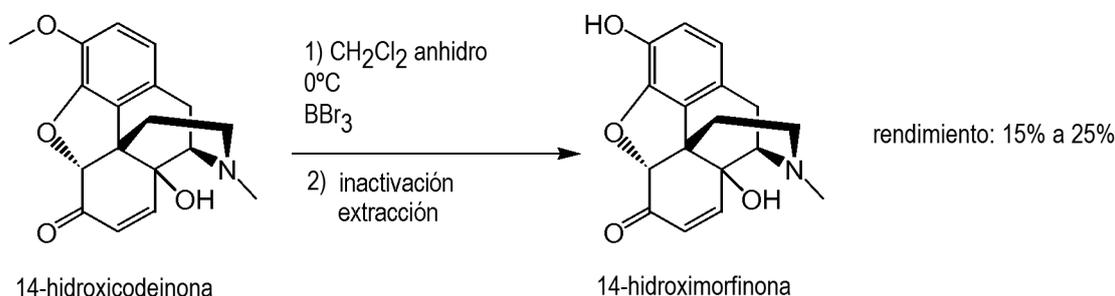


Por lo tanto, existe la necesidad de un proceso más eficiente con un mayor rendimiento y poca o ninguna formación de la 8,14-dihidroxi dihidromorfina no deseada.

5 Otro proceso para el proceso de preparación de 14-hidroxi morfina por O-desmetilación de 14-hidroxi-codeinona se describe por Zhang A. *et al.* en Organic Letters, vol. 7, n.º 15, 3239 - 3242 (2005)) por tratamiento de 14-hidroxicodeinona con BBr<sub>3</sub> en diclorometano anhidro. De acuerdo con el material de soporte del artículo de Zhang, se obtuvo 14-hidroxi morfina como un sólido blanco puro con un rendimiento del 70%. Se realizó un estudio de viabilidad para confirmar el rendimiento de dicho proceso descrito y para verificar la calidad del material obtenido. El proceso en el artículo de Zhang no se pudo reproducir con éxito. Se descubrió que no se podía encontrar la conversión completa a 14-hidroxi morfina incluso después de una agitación prolongada de hasta 4 días y el análisis cromatográfico mostró grandes cantidades de diferentes subproductos. Siguiendo el proceso de inactivación informado y el posterior proceso de extracción de acuerdo con el artículo de Zhang, el rendimiento fue solo del 15 - 25% de producto bruto con una pureza del 70 - 85% que contenía hasta un 10% de 14-hidroxicodeinona sin reaccionar. El análisis de LC-MS (Cromatografía de Líquidos-Espectrometría de Masas) de la mezcla de reacción mostró que durante el proceso de tratamiento acuoso se formó HBr cuando se hidrolizó BBr<sub>3</sub> sin reaccionar dando como resultado una reacción secundaria de adición de HBr al doble enlace.

10

15



20 Se consiguieron mejores resultados inactivando la mezcla de reacción en una solución tampón de borato acuosa a pH 8,5 a 9,0, que se mantuvo en el intervalo de pH apropiado mediante la adición de una solución acuosa de amoníaco. Este proceso arrojó rendimientos brutos del 72% al 81%, sin embargo, también en estas condiciones las purzas estuvieron solo entre el 75% y el 85% y aún estaba presente en el producto final el 3,5% a 11% de 14-hidroxicodeinona sin reaccionar.

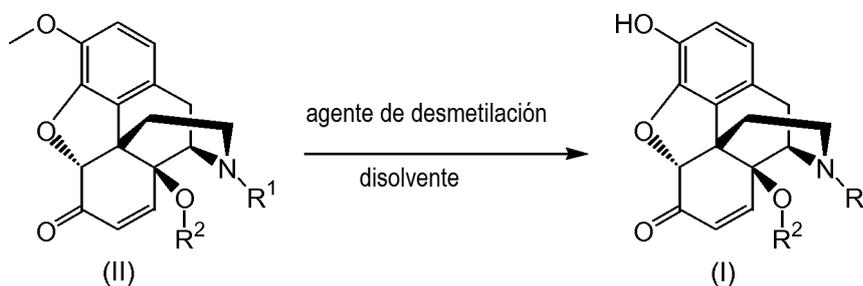
25 Por lo tanto, existe la necesidad de un proceso más eficiente con un mayor rendimiento por el que se encuentre poco o ningún material de partida sin reaccionar después de los procesos de tratamiento. Además, el uso del BBr<sub>3</sub> altamente corrosivo, que libera humos de HBr muy fácilmente al contacto con agua, debe evitarse.

El uso de  $\text{AlCl}_3$  como un agente de desmetilación se describe por Asnawi A. *et al.* en ITB J. Sci., vol. 43a, n.º 1, 43 - 50 (2011) y por Burwell R.L. en Chem. Rev., 615 - 685 (1954)).

Se ha encontrado ahora que la O-desmetilación de derivados de morfinan-6-ona sustituidos con metoxi de fórmula (II), por ejemplo, 14-hidroxicodeinona, se puede realizar con un mayor rendimiento, mayor pureza y poca o ninguna hidratación no deseada del doble enlace, utilizando  $\text{AlCl}_3$  como el agente de desmetilación en un disolvente inerte a la reacción que tiene un contenido de agua que varía de 0,1% en peso a 0,8% en peso.

#### Descripción de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), que está caracterizado por las etapas de O-desmetilación de un compuesto de fórmula (II) en un disolvente inerte a la reacción que tiene un contenido de agua que varía desde 0,1% en peso a 0,8% en peso usando un agente de desmetilación donde dicho agente de desmetilación es  $\text{AlCl}_3$  presente en una cantidad que varía de 2 a 4 mol con respecto al compuesto de fórmula (II),



donde

- 15  $R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , o  $\text{CH}_2$  sustituido con cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; y  
 $R^2$  es hidrógeno, alquilo  $C-4$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, alquil  $C_{1-4}$ -oxicarbonilo, bencilo o benzoilo.

Como se usa en las definiciones anteriores:

- Alquilo  $C_{1-4}$  define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo y similares;
- Alquilo  $C_{1-6}$  está destinado a incluir alquilo  $C_{1-4}$  y sus homólogos superiores que tienen 5 o 6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, 2-metilbutilo, pentilo, hexilo y similares;
- Cicloalquilo  $C_{3-6}$  es genérico para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;
- Alquenilo  $C_{2-6}$  define radicales hidrocarbonados insaturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 2 a 6 átomos de carbono, tales como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en este documento se recitan como un intervalo desde la cantidad X a la cantidad Y. Se entiende que cuando se recita un intervalo, el intervalo no se limita a los límites superior e inferior indicados, sino que más bien incluye el intervalo completo desde la cantidad X hasta la cantidad Y, o una cantidad o intervalo cualquiera en el mismo.

30 Los procesos interesantes de la presente invención son aquellos en los que una o más de las siguientes restricciones se aplican a los compuestos de fórmula (II):

- a)  $R^1$  es hidrógeno; o
- b)  $R^1$  es alquilo  $C_{1-4}$ ; o
- c)  $R^1$  es metilo; o
- 35 d)  $R^2$  es hidrógeno; o
- e)  $R^1$  es metilo y  $R^2$  es hidrógeno; o
- f)  $R^1$  es hidrógeno y  $R^2$  es hidrógeno; o
- g)  $R^1$  es  $\text{CH}_2$ -ciclopropilo y  $R^2$  es hidrógeno; o

h) R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> y R<sup>2</sup> es hidrógeno.

5 El disolvente inerte a la reacción puede ser cualquier disolvente tal como, por ejemplo, tolueno, fluorobenceno, trifluorotolueno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 1,3-diclorobenceno, 1,4-diclorobenceno, 1,2,4-triclorobenceno, benceno, tetraclorometano, triclorometano, diclorometano, nitrobenceno, 1-cloro-2-nitrobenceno, 1-cloro-3-nitrobenceno, 1-cloro-4-nitrobenceno, cloruro de tetraalquilamonio, bromuro de tetraalquilamonio o una mezcla de los mismos. En una forma de realización, el disolvente inerte a la reacción es preferiblemente nitrobenceno.

Se ha encontrado que la presencia de una pequeña cantidad de agua en el disolvente inerte a la reacción reduce la formación de subproductos clorados. En la práctica, el disolvente inerte a la reacción comprende una cantidad de agua que varía de 0,1% en peso a 0,8% en peso.

10 Cuando el disolvente es nitrobenceno, la cantidad de agua típicamente varía de 0,2% en peso a 0,3% en peso.

El proceso de la presente invención se puede llevar a cabo a una temperatura entre 20°C y la temperatura de reflujo del disolvente inerte a la reacción. Cuando se utiliza nitrobenceno como disolvente inerte a la reacción, el proceso se lleva a cabo a una temperatura entre 20°C y 150°C. En una forma de realización, la temperatura puede oscilar entre 60°C y 90°C, o entre 70°C y 80°C.

15 La cantidad de agente de desmetilación AlCl<sub>3</sub> varía de 2 moles a 4 moles con respecto al compuesto de fórmula (II). Si se usa menos AlCl<sub>3</sub>, la reacción lleva más tiempo y puede no completarse. Si se usa más AlCl<sub>3</sub>, se forman más productos secundarios. En una forma de realización, la cantidad de AlCl<sub>3</sub> es preferiblemente 3,2 mol con respecto al compuesto de fórmula (II).

#### Parte experimental

20 Ejemplo 1: preparación de compuestos de fórmula (I)

Se equipó un matraz de 4 bocas de 350 ml con un agitador suspendido, un termostato, un termómetro y un embudo de adición. Bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió AlCl<sub>3</sub> (26,8 g, 201 mmol) en pequeñas porciones a nitrobenceno (110,1 g, con un contenido de agua de 0,27% en peso) y la mezcla resultante se calentó hasta 50°C hasta que se obtuvo una solución transparente (50 minutos) y luego se permitió enfriar hasta una temperatura de 25°C. Se añadió lentamente 14-hidroxicodeinona (20 g, 62,8 mmol) en porciones durante un período de 30 minutos. La mezcla resultante se calentó hasta 70°C y se agitó hasta completarse (14 horas). La mezcla de reacción se enfrió hasta 25°C durante 30 minutos y se añadió una mezcla acuosa de acetonitrilo (10% en peso en agua, 150 ml), mientras se agitaba durante otros 60 minutos. La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con metilisobutilcetona.

30 El producto bruto se suspendió en metanol y se calentó hasta reflujo. La mezcla se enfrió y el residuo sólido se aisló por filtración a 0°C y se lavó con acetona.

El producto obtenido se suspendió en agua, se valoró con trietilamina hasta un valor de pH de 8,8-9,2 a una temperatura de 20°C a 25°C. Después de la filtración, el producto sólido se lavó con agua y se secó a vacío obteniendo 14-hidroximorfinona con un rendimiento del 72%. El análisis por HPLC de la 14-hidroximorfinona aislada se realizó usando el siguiente proceso analítico.

35 Método analítico:

Instrumento:	Agilent serie 11011200 HPLC o detector DAD equivalente o equivalente
Disolvente de muestra:	10 g de H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (85% en peso) en 1000 g de agua
Columna:	Interchim Uptisphere Strategy RP, 3 µm, 250 x 4,6 mm, n.º de serie 1217919 o equivalente
Tiempo del ciclo :	86 minutos
	Tiempo de ejecución (tiempo de análisis) 70 minutos
	Tiempo de equilibrio (tiempo posterior) 15 minutos
Volumen de inyección:	5µl, con lavado con aguja, solución de lavado: acetonitrilo / agua (1/1)
Fases móviles:	A: agua (calidad de HPLC)

## ES 2 662 941 T3

B: acetonitrilo

C: 50 g de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85 % en peso) / 1000 g de agua

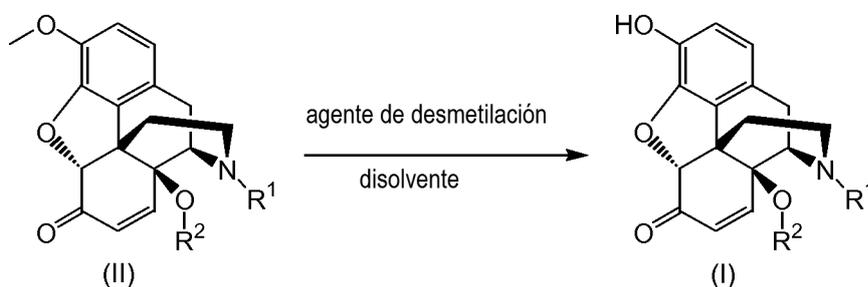
Gradiente:

Tiempo (minutos)	% A	% B	% C
0	73,5	3,0	23,5
4	73,5	3,0	23,5
10	71,5	5,0	23,5
17	66,5	10,0	23,5
32	61,5	15,0	23,5
50	51,5	25,0	23,5
70	13,0	63,5	23,5
70.1	73,5	3,0	23,5
85	73,5	3,0	23,5
Caudal:			0,600 ml / minuto
Temperatura de la columna:			30°C
Detección:			UV (205 nm)
Pureza por HPLC de la 14-hidroximorfina obtenida:			99,6%

No se observó formación de 8,14-dihidroxi-dihidromorfina.

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar el compuesto (I)



donde

- 5  $R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-6}$ , o  $CH_2$  sustituido con cicloalquilo  $C_{3-6}$ ;

y

$R^2$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$ -carbonilo, , alquil  $C_{1-4}$ -oxicarbonilo bencilo o benzoilo;

10 por O-desmetilación del compuesto (II) en un disolvente inerte a la reacción que tiene un contenido de agua que varía de 0,1% en peso a 0,8% en peso usando un agente de desmetilación donde dicho agente de desmetilación es  $AlCl_3$  presente en una cantidad que varía de 2 a 4 mol con respecto al compuesto (II).

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, donde  $R^1$  es hidrógeno,  $-CH_2-CH=CH_2$ , alquilo  $C_{1-4}$ , o  $CH_2$ -ciclopropilo.

3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde  $R^1$  es hidrógeno.

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, donde  $R^2$  es hidrógeno.

15 5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, donde  $R^1$  es alquilo  $C_{1-4}$ .

6. El proceso de acuerdo con la reivindicación 5, donde  $R^1$  es metilo.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, donde  $R^2$  es hidrógeno.

20 8. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el disolvente inerte a la reacción está seleccionado de tolueno, fluorobenceno, trifluorotolueno, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, 1,3-diclorobenceno, 1,4-diclorobenceno, 1,2,4-tricloro-benceno, benceno, tetraclorometano, triclorometano, diclorometano, nitrobenceno, 1-cloro-2-nitrobenceno, 1-cloro-3-nitrobenceno, 1-cloro-4-nitrobenceno, cloruro de tetraalquilamonio, bromuro de tetraalquilamonio o una mezcla de los mismos.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el disolvente inerte a la reacción es nitrobenceno.

25 10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, donde el contenido de agua de nitrobenceno varía de 0,2% en peso a 0,3% en peso.

11. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el proceso se lleva a cabo a una temperatura entre  $20^\circ C$  y la temperatura de reflujo del disolvente.

12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11, donde el proceso se lleva a cabo a una temperatura entre  $20^\circ C$  y  $150^\circ C$ .

30 13. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el agente de desmetilación  $AlCl_3$  está presente en una cantidad de 3,2 mol con respecto al compuesto (II).