

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 801**

51 Int. Cl.:

**C07D 409/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2011 PCT/US2011/051695**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2012 WO12037309**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2011 E 11761217 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2616464**

54 Título: **Proceso mejorado para la preparación de un precursor de sufentanilo base**

30 Prioridad:

**17.09.2010 US 383909 P**

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

**23.04.2018**

73 Titular/es:

**MALLINCKRODT LLC (100.0%)  
675 McDonnell Boulevard  
Hazelwood, MO 63042, US**

72 Inventor/es:

**ORR, BRIAN;  
HAAR, JR., JOSEPH;  
KLEMM, GEORGE H. y  
TOMAZI, KEITH G.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 664 801 T3

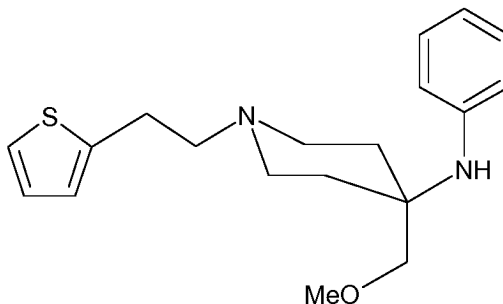
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 mejorado para la preparación de un precursor de sufentanilo base

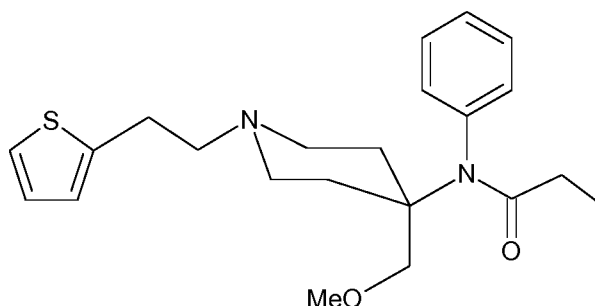
5 **Antecedentes de la divulgación**

La presente divulgación se refiere de manera general a un proceso mejorado para la preparación de un derivado de piperidina. Más particularmente, la presente divulgación se refiere a un proceso mejorado para la preparación de un derivado de piperidina de fórmula (3) y compuestos relacionados, que utiliza ventajosamente reactivos más económicos y/o menos peligrosos, y también elimina la necesidad de técnicas de purificación caras y/o que requieren mucho tiempo.



(3)

15 El citrato de sufentanilo, la sal de citrato del Sufentanilo (1),



(1)

20 fue notificada por primera vez por Niemegeers et al (Arzneim. Forsch. 26:1551-1556, 1976). Se trata de un derivado de piperidina y un miembro de una serie de potentes análogos de fentanilo. Es un potente analgésico con un excelente margen de seguridad en comparación con otros agentes narcóticos. Se caracteriza además por una elevada selectividad y afinidad (aproximadamente 10 veces mayor que la del fentanilo) para los receptores "mu" opiáceos. El citrato de sufentanilo produce, a diferencia del fentanilo o la morfina, anestesia completa con mínimos efectos secundarios. Cuando se compara con el fentanilo, su perfil farmacocinético en seres humanos muestra un volumen de distribución más pequeño, dando como resultado una semivida terminal intermedia entre alfentanilo y fentanilo. El citrato de sufentanilo, en altas dosis con el 100% de oxígeno en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos importantes, produce excelentes estabilidad cardiovascular y preserva el gasto cardíaco y el equilibrio de oxígeno del miocardio con cambios mínimos en la frecuencia cardíaca. El citrato de sufentanilo suprime la mayoría de respuestas hormonales a la estimulación quirúrgica, sin producir depresión cardiovascular significativa. Además, el citrato de sufentanilo, al igual que fentanilo, no produce liberación de histamina.

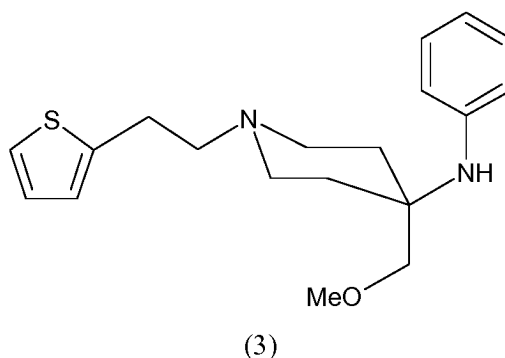
35 En dosis bajas a moderadas, el citrato de sufentanilo puede tener ventajas adicionales sobre otros agentes narcóticos. Por ejemplo, cuando se compara con meperidina, morfina y fentanilo en pacientes sometidos a cirugía general con anestesia equilibrada, el citrato de sufentanilo proporciona parámetros cardiovasculares estables, bajos niveles de catecolamina en plasma antes de la intervención, necesita muy poco suplemento adicional por inhalación y presenta baja incidencia de depresión respiratoria postquirúrgica. Debido a su toxicidad cardiovascular notablemente baja, el citrato de sufentanilo se ha evaluado como anestésico intravenoso total en procedimientos de cirugía mayor. Se utiliza principalmente para cirugía a corazón abierto, así como intervenciones quirúrgicas complejas en pacientes con afectación cardiovascular importante.

El nombre químico del citrato de sufentanilo es N-[4-(metoximetil)-1[2-(2-tienil)etil]-4-piperidinil-N-fenil-propanamida 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato, y tiene la fórmula empírica de  $C_{28}H_{38}N_2O_9S$ . El citrato de sufentanilo es un polvo cristalino de color blanco (peso molecular de aproximadamente 578,7 g) con un punto de fusión notificado de aproximadamente 136,3 °C. Adicionalmente, es soluble en la mayoría de los alcoholes.

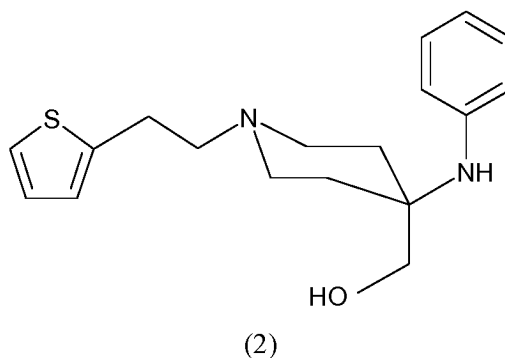
5 La síntesis del sufentanilo base (1) se divulga, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n.º 3.998.834 (de Janssen). El proceso descrito en dicho documento, sin embargo, es bastante largo y complicado. Se han publicado procedimientos mejorados en las patentes de Estados Unidos con números 5.489.689 (de Mathew) y 7.208.604 (de Mathew et al.); sin embargo, estos procedimientos contienen etapas que tienen problemas de escalado, tal como la cromatografía con dietil éter, el uso de reactivos inflamables (por ejemplo, una dispersión de hidruro de sodio al 95% en peso), y/o el uso de reactivos que son caros y difíciles de conseguir en grandes cantidades (por ejemplo, el éter 15-corona-5 como codisolvente de la reacción). El documento US2010/016365 se refiere a moduladores del receptor opioideo de 4-amino-piperidina, composiciones farmacéuticas de los mismos, y métodos de uso de los mismos. Sigue existiendo la necesidad de un procedimiento mejorado para la preparación del opioide sintético, sufentanilo, así como de otros compuestos relacionados. Preferentemente, dicho proceso mejorado será más rentable, y/o más seguro de realizar, especialmente a una escala de producción, que los procesos actualmente utilizados.

### Breve descripción de la divulgación

20 En resumen, por lo tanto, la presente divulgación se dirige a un proceso mejorado para la preparación de un compuesto de la fórmula (3):



25 El proceso comprende: (i) poner en contacto una 4-hidroximetil-4-aminopiperidina sustituida de fórmula (2):



30 con una dispersión que comprende de aproximadamente un 50% y aproximadamente un 70% en peso (basado en el peso total de la dispersión) de hidruro de sodio en presencia de un catalizador de t-butanol para desprotonar el grupo hidroxilo de la 4-hidroximetil-4-aminopiperidina sustituida; y, (ii) hacer reaccionar un agente alquilante con la 4-hidroximetil-4-aminopiperidina de fórmula (2) desprotonada sustituida para formar un derivado de éter de la misma, que es el compuesto de fórmula (3), donde el agente alquilante es un agente metilante. En una realización más concreta, el agente alquilante es yoduro de metilo.

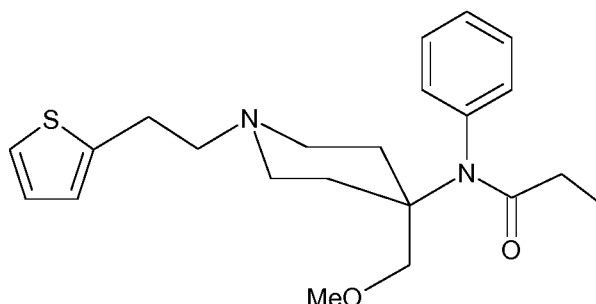
35 La presente divulgación se refiere además al proceso anteriormente descrito, cuando comprende adicionalmente: (iii) poner en contacto el derivado de éter de la 4-hidroximetil-4-aminopiperidina sustituida con un haluro de alquilo ácido en un disolvente orgánico para formar una amida derivada del mismo; (iv) eliminar una parte del disolvente orgánico del derivado de amida; y, (v) recoger el derivado de amida. En una realización específica del proceso, el haluro de alquilo ácido es un cloruro de alquilo ácido y, más especialmente, cloruro de propionilo. Esta realización, o en otra realización alternativa, entre aproximadamente un 70% y aproximadamente un 80% (en volumen) del disolvente orgánico se elimina del derivado de amida. En una de las realizaciones anteriores, o una realización alternativa, el

derivado de amida resultante es sufentanilo, bien en una forma de sal de ácido (por ejemplo, una sal de clorhidrato) o en forma de sal de base (tras la neutralización opcional de la forma de sal de ácido). En una de las realizaciones anteriores, o una realización alternativa, la recogida de la amida comprende recristalización *in situ* de la sal de ácido, seguido de conversión a la forma de base.

5 Un segundo aspecto de la presente invención se refiere aun proceso para preparar sufentanilo base. El proceso comprende: (i) preparar una 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina purificada, comprendiendo el proceso: (a) combinar (4-fenilamino)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)-piperidin-4-il)metanol con una dispersión que comprende  
10 en presencia de un catalizador de t-butanol para formar una primera mezcla de reacción; (b) calentar la primera mezcla de reacción a una temperatura comprenda entre aproximadamente 65 °C y aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 2 horas para desprotonar el (4-fenilamino)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)-piperidin-4-il)metanol; (c) ajustar la temperatura de la mezcla resultante que contiene el (4-fenilamino)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)-piperidin-4-il)metanol desprotonado a entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 10 °C; (d) añadir un agente alquilante a la solución  
15 de temperatura ajustada, manteniendo la temperatura de la misma entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 10 °C, para formar una 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina bruta; (e) aislar la 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina bruta añadiendo agua a la misma y filtrando a continuación; (f) purificar la 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina bruta aislada mediante extracción líquido-líquido en un sistema disolvente que comprende una fase orgánica y una fase acuosa a un pH  
20 comprendido entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 5,2, repartiéndose la fase orgánica soluble 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina en la fase acuosa mediante ajuste del pH de la misma a entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 2,7; y, (g) aislando la 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina ajustando el pH de la fase acuosa repartida hasta un pH mayor de aproximadamente 12 mediante la adición de una base a la misma; y, (ii) convirtiendo la 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina purificada en sufentanilo base, comprendiendo el proceso: (a) hacer reaccionar la 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina purificada en una mezcla de reacción que comprende  
25 cloruro de propionilo y un disolvente orgánico, para formar un derivado de amida de la misma; (b) someter la mezcla de reacción resultante a destilación para eliminar entre aproximadamente un 70% y aproximadamente un 80% (en peso) del disolvente orgánico del anterior; (c) añadir HCl a la mezcla destilada para formar sufentanilo HCl; (d) someter la mezcla de sufentanilo HCl resultante a destilación adicional para eliminar el resto de disolvente orgánico; y, (e) añadir base a la mezcla de sufentanilo HCl destilada para formar el sufentanilo base. Opcionalmente, antes de la adición de la base, el sufentanilo HCl en la mezcla destilada se puede recristaliza *in situ* por disolución en una solución acuosa alcohólica, seguido de tratamiento opcional con carbón activo y filtración para aislar y/o recoger el sufentanilo HCl recristalizado.

#### 35 Descripción detallada de la divulgación

De acuerdo con la presente divulgación, se ha descubierto un proceso mejorado para la preparación de un derivado de piperidina (3), y un sufentanilo base (1). Más específicamente, se ha descubiertos un proceso mejorado que  
40 permite la preparación de estos compuestos a una escala de producción usando reactivos más económicos y/o menos peligrosos, así como la reducción o eliminación de la necesidad de técnicas de purificación caras y/o que requieren mucho tiempo.



(1)

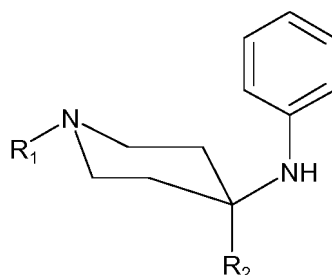
45 Como se detalla adicionalmente más adelante en el presente documento, se ha descubierto que estos compuestos se pueden preparar mediante un proceso en el cual una 4-hidroximetil-4-aminopiperidina sustituida seleccionada se convierte inicialmente en el compuesto intermedio de éter deseado en una reacción que utiliza una dispersión de hidruro de sodio, como reactivo en una forma menos concentrada (en comparación, por ejemplo, con los procesos convencionales que utilizan un 95% de hidruro de sodio, que es más inflamable), y/o usando disolventes que son  
50 menos caros y/o están más comercialmente disponibles (en comparación, por ejemplo, con los disolventes de tipo éter corona, tal como éter 15-corona-5). Además, se ha descubierto que el compuesto intermedio de éter se puede convertir adicionalmente en el producto o compuesto final deseado (bien en forma de sal de ácido o de base),

mediante reacción con un haluro de alquilo ácido deseado, seguido por una etapa, inicialmente más económica, y/o menos agresiva o completa, de destilación, así como el uso de recristalización *in situ* de la sal de ácido, seguido de basificación opcional (para obtener la forma de base final del compuesto).

5 A este respecto debe resaltarse que, como se usa en el presente documento, una dispersión "menos concentrada" que comprende hidruro de sodio se refiere de forma general a una dispersión que comprende el haluro de metal alcalino en un medio o disolvente adecuado (por ejemplo, aceite mineral), siendo la concentración del haluro de metal alcalino en la misma menor de aproximadamente un 70%, 65%, o incluso 60%, estando comprendida la concentración, por ejemplo, de aproximadamente 50% a aproximadamente 70%, o de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, y preferentemente siendo de aproximadamente un 60% (en peso de la dispersión global).  
 10 Debe resaltarse además que, como se usa en el presente documento, una destilación "menos agresiva" o "menos completa" se refiere de forma general a una destilación donde solamente se elimina una parte del disolvente; es decir, la mezcla de productos de reacción (que contiene el producto final deseado del compuesto) no se destila a sequedad. En su lugar, la destilación se lleva a cabo hasta que aproximadamente un 50% a menos de un 100% (en volumen del disolvente de reacción), o entre aproximadamente un 60% y aproximadamente 90%, o entre aproximadamente un 70% y aproximadamente 80%, del disolvente se elimina. Debe resaltarse además que, como se usa en el presente documento, una recristalización "*in situ*" se refiere de forma típica en general a una recristalización que se produce dentro del mismo recipiente (o matraz) de reacción usado en la etapa de destilación, y/o recristalización del resto de la mezcla de reacción por sí misma, eliminando etapas de manipulación o procesamiento adicionales (por ejemplo, etapas de separación o purificación), llevándose a cabo la recristalización mediante la adición del disolvente adecuado (como se detalla adicionalmente en otra parte del presente documento, más adelante). Finalmente, debe indicarse adicionalmente que, como se usa en el presente documento, "escala de producción" (o de forma alternativa "escala comercial") se refiere de forma general a una escala de cientos de gramos, hasta varios kilogramos, o más (por ejemplo, 100 g, 500 g, 1000 g, 2000 g, 3000 g, o más).

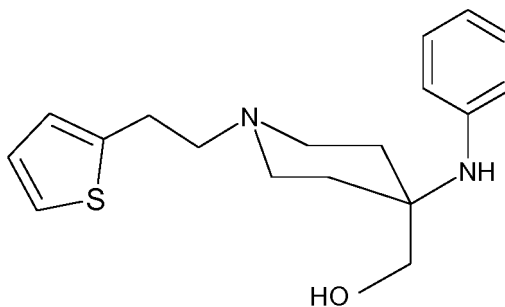
### 1. Preparación del compuesto intermedio de éter de 4-hidroximetil-4-aminopiperidina

Un compuesto de partida de piperidina que tiene la estructura general de fórmula (A), a continuación, se puede preparar utilizando medios generalmente conocidos en la técnica, por ejemplo, patentes de Estados Unidos con números 5.489.689 y 7.208.604):



(A)

35 donde: R<sub>1</sub> es 2-tiofen-2-ietilo y R<sub>2</sub> es hidroximetilo. El compuesto de partida de la presente divulgación es una 4-hidroximetil-4-aminopiperidina sustituida que tiene la estructura (B), a continuación:



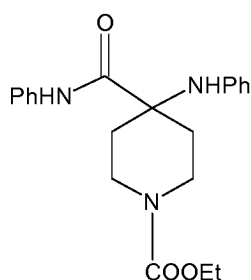
(B)

40 donde el compuesto se puede preparar por medios generalmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 7.208.604, Ejemplo 9 y Esquema IV, compuesto 5), y/o como se detalla

adicionalmente más adelante en el presente documento.

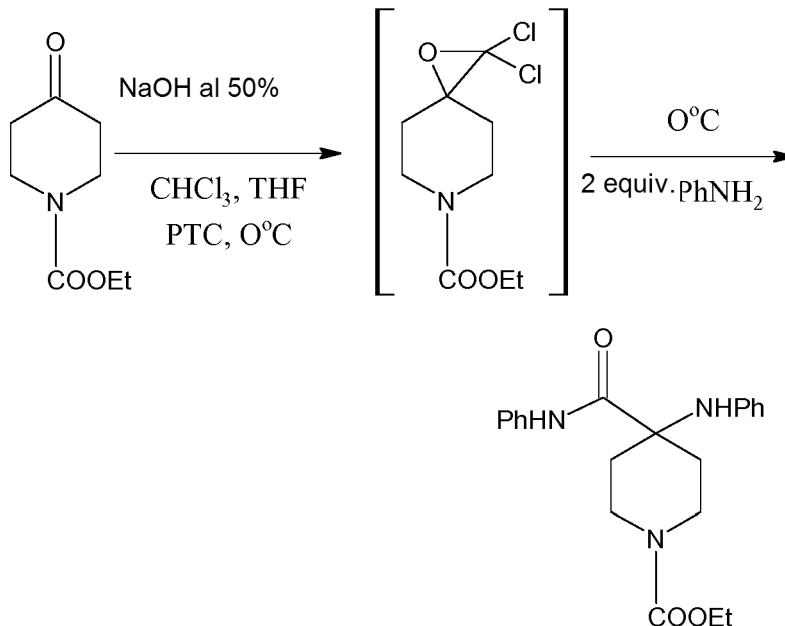
#### A. Preparación del compuesto de piperidina de partida ilustrativo

- 5 Tal como se ha señalado anteriormente, el compuesto de piperidina de partida de la presente divulgación se puede preparar por medios generalmente conocidos en la técnica. Como se ilustra adicionalmente a continuación, un compuesto de piperidina de partida adecuado se puede preparar condensando una piperidona con una amina primaria, tal como anilina, de manera que se forme una 4-amino-4-carboxiamino-piperidina. El nitrógeno (N) del anillo de uno o ambos de la piperidona y la 4-amino-4-carboxiamino-piperidina puede incluir un sustituyente -COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>, donde n es un número entero de 0 a aproximadamente 10. La piperidona puede ser 1-carboxi-4-piperidona, y la 4-amino-4-carboxiamino-piperidina puede ser 1-(carboxi)-4-(fenilamino)-4-piperidina carboxanilida, cuya estructura se ilustra a continuación:



- 15 La amina primaria con la que se condensa la piperidona puede ser anilina. La piperidona puede reaccionar con cloroformo para formar un producto intermedio de epóxido, y a continuación el epóxido puede reaccionar con la amina primaria para formar la 4-amino-4-carboxiamino-piperidina, de acuerdo con el siguiente Esquema ilustrativo.

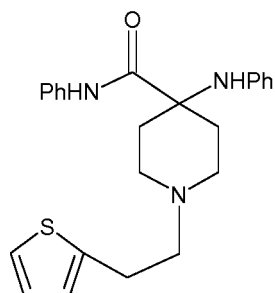
#### 20 Esquema ejemplar



- 25 Como se puede observar en el Esquema ilustrativo, el epóxido formado en el mismo es un dicloroepóxido. El epóxido se puede hacer reaccionar con la anilina para formar el compuesto anteriormente mostrado.

- Una 4-amino-4-carboxiamino-piperidina, donde el N del anillo piperidina incluye un sustituyente -COO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>, se puede hidrolizar de forma que se elimine el sustituyente unido al N del anillo, y formar un producto de hidrólisis de la piperidina. Este sustituyente del N del anillo se puede hidrolizar con un exceso de base alcalina, tal como KOH, en un disolvente orgánico tal como alcohol isopropílico. El producto de hidrólisis de la piperidina así formado puede ser una 4-(fenilamino)-4-piperidinacarboxanilida. Este producto de hidrólisis de la piperidina se puede condensar a continuación con un mesilato (metanosulfonilo) de la fórmula R-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O- Ms (donde R es, por ejemplo, un resto heterocíclico, tal como tienilo, m es un número entero de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, o de

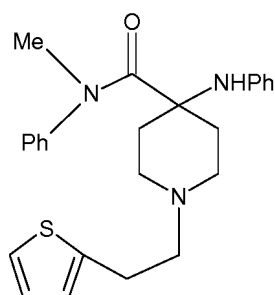
aproximadamente 1 a aproximadamente 5, y en particular es 2, y Ms es metanosulfonylo). El producto resultante es un producto de piperidina N-sustituida R-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-piperidina que se muestra a continuación (donde m es 2 y R es tienilo).



5

También se puede producir una amida terciaria por alquilación de la 4-amino-4-carboxiamino-piperidina anteriormente descrita. En determinadas realizaciones ilustrativas, la amida terciaria es una anilida, tal como se muestra a continuación.

10



La amida terciaria producida se puede reducir a continuación, tal como para formar un alcohol. La amida terciaria se puede reducir al alcohol con un superhidruro, tal como trietilborohidruro de litio, en presencia de un disolvente orgánico inerte tal como tetrahidrofurano (THF). El alcohol producido de acuerdo con el esquema general anterior es N-(2-tien-2-ietil)-4-(fenilamino)-4-(hidroximetil)piperidina (es decir, el compuesto (2) del Esquema 1, a continuación). A este respecto debe resaltarse que se puede tomar un enfoque similar para preparar otros compuestos de 4-hidroximetil-4-aminopiperidina sustituida (como se detalla adicionalmente en otra parte del presente documento, más adelante).

15

20

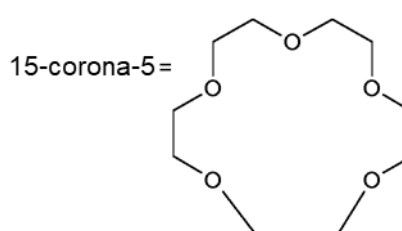
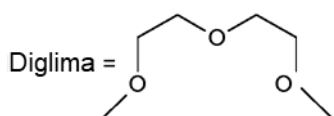
### B. Preparación del compuesto intermedio de éter de piperidina

Como se ha indicado anteriormente, el proceso de la presente divulgación comprende en primer lugar poner en contacto, por ejemplo, la 4-hidroximetil-4-aminopiperidina sustituida, con una dispersión diluida que comprende hidruro de sodio en un disolvente o medio adecuado (por ejemplo, uno que permita la manipulación segura del hidruro de metal alcalino, tal como aceite mineral), en presencia de un catalizador de t-butanol, para desprotonar el grupo hidroxilo del derivado de piperidina indicado. La dispersión comprende entre aproximadamente un 50% y aproximadamente 70%, o de aproximadamente 55% a aproximadamente 65%, y preferentemente aproximadamente un 60%, en peso (basado en el peso total de la dispersión) de hidruro de sodio en, por ejemplo, aceite mineral. Además, la mezcla de reacción que se forma a partir de estos componentes (es decir, el compuesto de piperidina, la dispersión de metal alcalino y el catalizador) comprende un disolvente orgánico adecuado, que se puede seleccionar, por ejemplo, del grupo que consiste en diglima (es decir, dietilenglicol dimetil éter, como se ilustra a continuación), N,N-dimetil formamida (DMF), 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), dimetoxietano (glioma), dietilenglicol dietil éter, dimetilsulfóxido (DMSO), o alguna combinación de los mismos. En una realización particular, diglima es el disolvente preferido, en particular porque está fácilmente disponible y/o es relativamente barato (en comparación, por ejemplo, con el éter 15-corona-5 ilustrado a continuación, que se utiliza en otros procesos conocidos).

25

30

35



40 La concentración de los diversos componentes de la mezcla de reacción pueden, en general, optimizarse para

conseguir un equilibrio deseado de, por ejemplo, rendimiento y pureza del producto final. Normalmente, sin embargo, la relación molar entre el hidruro de metal alcalino y el derivado de piperidina en la mezcla de reacción será al menos aproximadamente 1:1, y preferentemente será tal que esté presente un exceso molar del hidruro de metal alcalino (estando la relación comprendida, por ejemplo, entre aproximadamente 1,1:1 y aproximadamente 1,8:1, o aproximadamente 1,2:1 y aproximadamente 1,6:1, siendo una relación de aproximadamente 1,4:1 preferida en varias realizaciones). De manera similar, cuando está presente, la concentración del catalizador de alcohol y, más específicamente, el catalizador de alquilalcohol, se puede optimizar, también. Normalmente, sin embargo, se usará una pequeña cantidad catalítica del alquilalcohol, tal como por ejemplo aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,12, aproximadamente 0,14, aproximadamente 0,16, aproximadamente 0,18, o incluso aproximadamente 0,2 equivalentes del alcohol por equivalente de derivado de piperidina.

Como la selección de componentes, y/o la concentración (o relación) de los componentes, usados de acuerdo con la presente divulgación, el tiempo y la temperatura de la reacción también se pueden optimizar para conseguir un equilibrio deseado de, por ejemplo, rendimiento y pureza del producto final deseado. Normalmente, sin embargo, la reacción de desprotonación se llevará a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 80 °C, o entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 75 °C, siendo preferida una temperatura de entre aproximadamente 65 °C y aproximadamente 70 °C en varias realizaciones. La reacción puede dejarse transcurrir a esta temperatura para una duración de, por ejemplo, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, o de aproximadamente 1,5 horas a aproximadamente 2,5 horas, siendo una duración de aproximadamente 2 horas la preferida en varias realizaciones.

Una vez que la reacción de desprotonación ha alcanzado un punto de finalización deseado (que se puede determinar por medios generalmente conocidos en la técnica), el compuesto intermedio, el compuesto desprotonado o sal (por ejemplo, una sal de sodio) que se ha formado se puede hacer reaccionar adicionalmente (con o sin aislamiento en primer lugar) con un agente alquilante para formar un derivado de éter del mismo donde el agente alquilante es un agente metilante. La selección del agente alquilante, así como la cantidad utilizada del mismo, puede realizarse por medios generalmente conocidos en la técnica, para conseguir el producto deseado. En una realización particular, sin embargo, el agente alquilante es un haluro de alquilo, sulfato, tosilato, mesilato, triflato, u otro grupo saliente lábil generalmente conocido en la técnica (es decir, C<sub>1</sub>-X, donde el grupo saliente X es, por ejemplo: yodato, bromuro, sulfato, tosilato, mesilato o triflato) y, más especialmente, es un haluro de metilo, tal como yoduro de metilo. La relación molar entre el agente alquilante y el compuesto intermedio desprotonado (por ejemplo, la sal sódica del derivado de piperidina) puede variar, pero de forma típica, estará presente en un ligero exceso (estando la relación, por ejemplo, comprendida en el intervalo de aproximadamente 1,05:1 a aproximadamente 1,15:1, siendo una relación de aproximadamente 1,1:1 preferida en varias realizaciones).

La reacción de alquilación se suele llevar a cabo a una temperatura relativamente baja y, por tanto, la temperatura de la mezcla de reacción puede necesitar un ajuste (por ejemplo, enfriamiento). Normalmente, la temperatura de la mezcla de reacción se ajusta según sea necesario para que la reacción se lleve a cabo a una temperatura comprendida entre por ejemplo aproximadamente 2 °C y aproximadamente 20 °C, o aproximadamente 4 °C y aproximadamente 15 °C, siendo el preferido un intervalo entre aproximadamente 5 °C y aproximadamente 10 °C. Sin pretender quedar limitado a teoría alguna, se cree por lo general que llevar a cabo la reacción a una temperatura relativamente baja ayuda a minimizar la formación de una sal cuaternaria en el átomo de nitrógeno presente en el derivado de piperidina, y/o la N-alquilación en el átomo de nitrógeno bencílico presente en la misma. La reacción de alquilación se puede llevar a cabo hasta que se consigue el rendimiento y/o pureza deseados del producto de reacción alquilado resultante. Normalmente, sin embargo, la duración de la reacción estará, por ejemplo, comprendida entre aproximadamente 12 horas y aproximadamente 18 horas, o aproximadamente 14 horas y aproximadamente 16 horas, siendo aproximadamente 16 horas la preferida en varias realizaciones.

Una vez que la reacción se ha completado, el producto de reacción deseado (es decir, el éter bruto) se puede aislar de la mezcla de reacción por medios generalmente conocidos en la técnica, pero más especialmente, se puede aislar por adición de agua a lo anterior y filtrando después la mezcla resultante. Una vez aislado, el éter bruto se puede purificar adicionalmente mediante extracción líquido-líquido (como se detalla adicionalmente más adelante en el presente documento), seguido por reparto en la fase acuosa de la misma. Sin pretender quedar limitado a teoría alguna, se cree por lo general que el reparto del disolvente realiza varias funciones, y/o proporciona numerosos beneficios respecto de los métodos existentes para preparar tales compuestos, especialmente los utilizados en procesos de producción a escala (por ejemplo, cromatografía de gel de sílice en fase normal con dietil éter).

A este respecto debe resaltarse que, si la reacción se lleva a cabo en ausencia de un catalizador (por ejemplo, un alcohol catalizador), la mezcla de producto de reacción resultante puede contener niveles mayores del compuesto de partida (por ejemplo, el derivado de piperidina). Por tanto, pueden ser necesarias etapas de purificación adicionales, y/o puede ser necesario repetirlas (por ejemplo, el reparto en disolvente puede tener que repetirse una o más veces).

Debe resaltarse adicionalmente que, en una realización particular (y como se ilustra adicionalmente en el Esquema 1), el derivado de piperidina es ---(4-fenilamino)-1-(2-(tiofen-2-il)-etil-piperidin-4-il)metanol (compuesto 2), que se hace reaccionar con una dispersión de aproximadamente un 60% de hidruro de sodio (una relación molar



aproximadamente 1,4:1 de hidruro de sodio al compuesto de piperidina) o (de acuerdo con el segundo aspecto de la invención anteriormente citado) aproximadamente un 60% en peso de hidruro de sodio, en diglima con una cantidad catalítica de t-butanol durante aproximadamente 2 horas a una temperatura de aproximadamente 65 °C - 70 °C. La sal de sodio resultante se metila a continuación usando yoduro de metilo (una relación molar

5 aproximadamente 1,1:1, de yoduro de metilo a la sal de sodio) durante aproximadamente 16 horas a una temperatura de aproximadamente 65 °C - 70 °C. El éter crudo resultante (es decir, el compuesto 3), que es (4-metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)-etil-piperidin-4-amina), se puede aislar de la mezcla de reacción por medios generalmente conocidos en la técnica, pero más especialmente, se puede aislar por adición de agua a lo anterior y filtrando después la mezcla resultante.

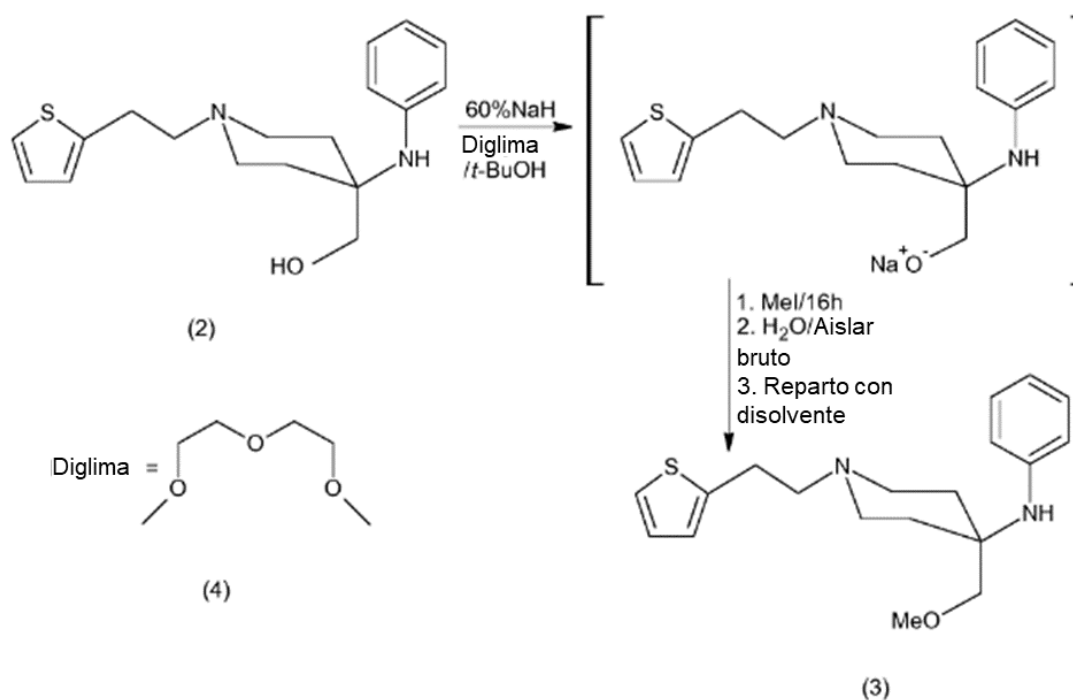
10 Una vez aislado, el éter crudo se puede purificar adicionalmente mediante un proceso de extracción líquido-líquido usando una mezcla de disolventes acuosos y orgánicos, tal como, por ejemplo, una mezcla de tolueno y agua, cuyo pH (que puede estar tamponado o no) se ajusta y/o se mantiene en el intervalo de, por ejemplo, entre aproximadamente 4,8 y 5,4 (y preferentemente entre aproximadamente 5,0 y aproximadamente 5,2), seguido por

15 reparto del compuesto intermedio éter de piperidina soluble en la fase orgánica en la fase acuosa o fase de agua mediante ajuste del pH a un intervalo de, por ejemplo, entre aproximadamente 1,8 y aproximadamente 2,9 (y preferentemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 2,7) por adición de un ácido según sea necesario (tal como ácido clorhídrico o equivalente) a lo anterior. El clorhidrato del compuesto (3) soluble en agua se puede convertir de nuevo en la base y precipitarse mediante la adición de una base apropiada a lo anterior (por ejemplo,

20 mediante la adición de clorhidrato soluble en agua a una solución acuosa básica, tal como, por ejemplo, una solución de hidróxido de sodio o equivalente), en una cantidad suficiente para elevar el pH de la misma a aproximadamente 12 o más. La base resultante se puede aislar a continuación por medios generalmente conocidos en la técnica (por ejemplo, mediante filtración). Una vez que el compuesto 3 se ha aislado o recogido, se puede secar por medios generalmente conocidos en la técnica (por ejemplo, horno de convección de aproximadamente 50 °C a

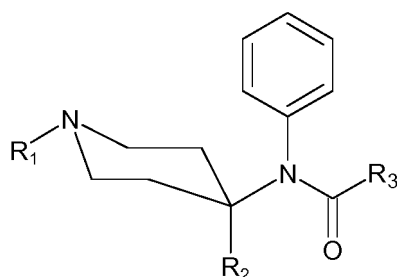
25 aproximadamente 60 °C durante de aproximadamente 24 a aproximadamente 48 horas).

Esquema 1



## 2. Preparación del producto de piperidina amida

De acuerdo con el proceso de la presente divulgación, el compuesto intermedio de éter de piperidina anteriormente descrito se puede modificar adicionalmente para conseguir el compuesto de piperidina amida deseado de fórmula (C):



(C)

5 donde: R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente y R<sub>3</sub> es -propilo. En una o más realizaciones preferidas, el proceso de la presente divulgación se utiliza para preparar sufentanilo, tanto en forma de base o, como alternativa, en la forma de sal de ácido (como se detalla en otra parte del presente documento).

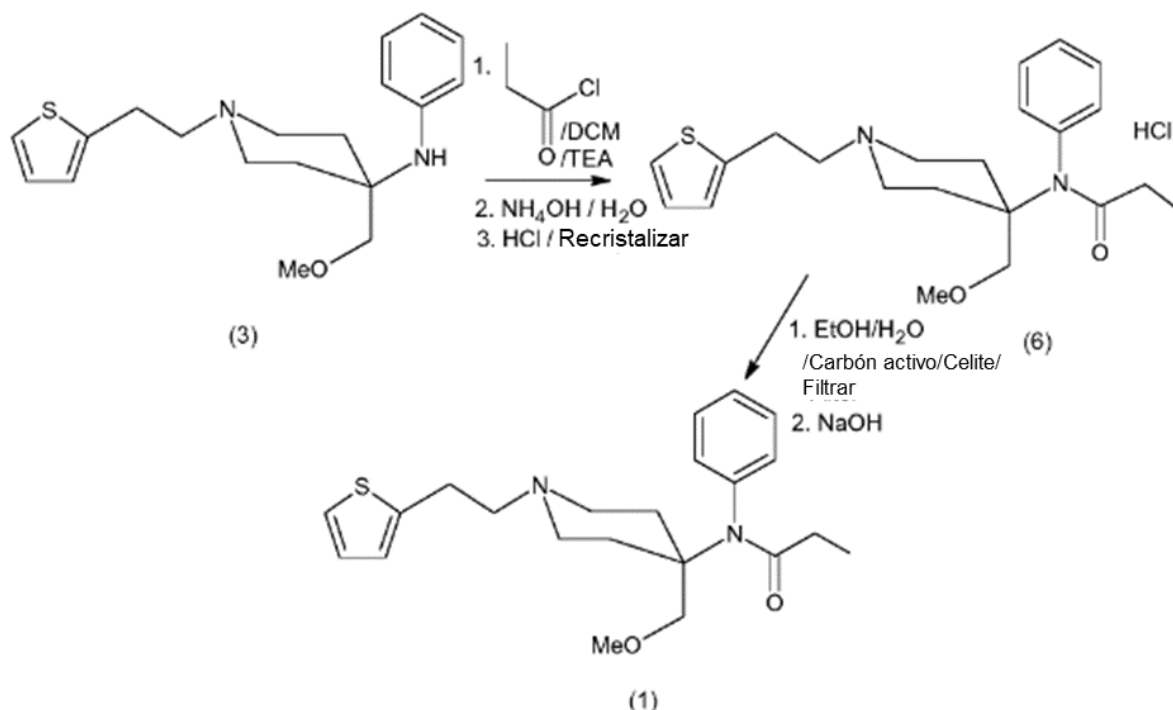
10 Como se ha indicado anteriormente, el proceso de la presente divulgación se refiere además uno o más de los procesos anteriormente descritos, que comprende adicionalmente poner en contacto el compuesto intermedio de éter de piperidina anteriormente descrito con cloruro de propionilo en un disolvente orgánico adecuado, seguido de inactivación de la reacción con una base adecuada, para formar el derivado de amida del mismo. La selección de un disolvente adecuado, y/o base, para la reacción con el fin de obtener el producto de reacción deseado, se puede conseguir por medios generalmente conocidos en la técnica (incluidos, por ejemplo, de acuerdo con la divulgación de la patente de Estados Unidos n.º 5.489.689. En una realización especialmente preferida, el compuesto intermedio de éter de piperidina se hace reaccionar con cloruro de propionilo a una relación molar de, por ejemplo, entre  
15 aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:13, en un disolvente o mezcla de disolventes adecuada (por ejemplo, una mezcla de diclorometano y trietilamina (por ejemplo, aproximadamente 0,26 equivalentes de trietilamina en la misma), y otra base orgánica adecuada). Una vez que la reacción ha alcanzado un punto de finalización deseado (según se determina por medios generalmente conocidos en la técnica, tal como HPLC), la reacción se puede inactivar mediante la adición de una cantidad suficiente de una base (por ejemplo, aproximadamente 2, aproximadamente 2,5, aproximadamente 2,75 o más equivalentes de base) al anterior, tal como la adición de una solución de hidróxido de amonio en agua al anterior.

25 Una vez que la reacción se ha inactivado, el disolvente de reacción, y más específicamente, una parte del mismo, se puede eliminar por medios generalmente conocidos en la técnica, incluidos por ejemplo, destilación a una temperatura apropiada, durante un tiempo suficiente para eliminar cierta cantidad, pero no todo, el disolvente. A este respecto debe resaltarse que, como se usa en el presente documento, una "porción" de disolvente se refiere por lo general a eliminar entre aproximadamente un 70% y aproximadamente un 80%. Una vez que se ha eliminado esta porción de disolvente, se añade ácido clorhídrico a la mezcla de reacción remanente, y seguidamente se lleva a cabo una eliminación del disolvente adicional (por ejemplo, eliminación adicional del disolvente orgánico, tal como  
30 diclorometano, mediante destilación azeotrópica hasta que todo o casi todo se ha eliminado).

Tras la eliminación del disolvente y, de forma más específica, la destilación se ha completado, el producto de reacción se pueden recoger. Normalmente, sin embargo, la recogida del producto de reacción incluye en primer lugar la recristalización *in situ* usando medios generalmente conocidos en la técnica; es decir, la recristalización del  
35 productos de reacción se lleva a cabo dentro del propio recipiente de reacción, y/o para el resto de la propia mezcla de reacción, usando medios generalmente conocidos en la técnica. Ventajosamente, en una realización particular, la recristalización no tiene que repetirse varias veces para obtener un producto de reacción de pureza suficiente para usarlo directamente, o para su procesamiento posterior a la base (como se detalla adicionalmente más adelante en el presente documento). En su lugar, la recristalización del producto de reacción se puede llevar a cabo solo una vez.

40 Tras la recristalización, la sal de ácido del producto de reacción deseado (por ejemplo, la sal de ácido clorhídrico del sufentanilo) se puede purificar adicionalmente, y/o convertirse en la base deseada, mediante por ejemplo, disolución en un disolvente apropiado (por ejemplo, agua, o una mezcla de agua y un alcohol, tal como etanol), seguido por la adición de carbón activo (u otra fuente de carbono decolorante) y filtración (después de la adición opcional de un auxiliar de filtración, tal como celite). A continuación, el producto recogido se puede convertir en la base adecuada mediante la adición de una cantidad suficiente de la base adecuada (por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido amónico, hidróxido de litio, bicarbonato de potasio, carbonato potásico, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio o una mezcla de los mismos) a la solución filtrada (tal como, por ejemplo un ligero exceso molar  
50 de hidróxido de sodio, basado en la concentración molar de la sal de ácido del producto de reacción deseado en el anterior). Tras conversión a la base, la base se puede aislar y recoger por medios generalmente conocidos en la técnica.

Debe resaltarse que, en una realización particular (y como se ilustra adicionalmente en el Esquema 2, a continuación), el haluro de alquilo ácido es cloruro de propionilo, mientras que el derivado de éster que se pone en contacto con el cloruro de propionilo es (4-metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)-etil)piperidin-4-amina (compuesto 3), y el derivado de amida resultante es sufentanilo, tanto en una forma de sal de ácido (por ejemplo, una sal de clorhidrato, compuesto 6) o la forma de base (compuesto 1, tras la neutralización opcional de la forma de sal de ácido).

**Esquema 2**

También debe resaltarse que, en una o más realizaciones, el proceso de la presente divulgación permite un rendimiento global (de, por ejemplo, el compuesto 1 del Esquema 2, basado en el alcohol de partida, y en este caso, específicamente el compuesto 2 del Esquema 1), mayor del 55%, y de forma más típica de aproximadamente 65%, aproximadamente 75%, o más (por ejemplo, aproximadamente el 80%, aproximadamente el 85% o más, estando los rendimientos típicamente comprendidos entre aproximadamente 55% y aproximadamente 80%, o entre aproximadamente 65% y aproximadamente 75%). Debe resaltarse además que la recristalización *in situ* y posterior purificación anteriormente descritas (por ejemplo, tratamiento con carbón activo) proporciona el producto deseado que tiene un color y una pureza que cumple o supera los estándares de la industria (tal como la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH)).

## 20 Ejemplos

Los procesos de la presente divulgación se ilustran adicionalmente mediante los siguientes Ejemplos. Por consiguiente, estos no deberán considerarse en un sentido limitante.

### 25 1. Preparación de 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina (3)

A un matraz de 2 l limpio y seco purgado con una pequeña corriente de hidrógeno, hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 11,38 g, 284,4 mmol), seguido de (4-(fenilamino)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-il)metanol (2), (60,00 g, 189,5 mmol), dietilenglicol dimetil éter (300 ml) y t-butanol (2,53 g, 34,1 mmol) se mezclaron entre sí usando un agitador vertical. La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas y después se enfrió a 5 °C o menos. Se añadió yoduro de metilo (29,60 g, 208,5 mmol) a una velocidad tal que la temperatura no superó 6 °C. (Para lotes más grandes, suele ser ventajoso premezclar el yoduro de metilo con un volumen igual de dietilenglicol dimetil éter para minimizar el material sobrealquilado).

Tras finalizar la adición (aproximadamente 1,5 horas), la reacción se agitó durante 16 horas más a aproximadamente

5 °C. Al finalizar este período de tiempo, se añadieron 120 ml de agua DI de tal forma que la temperatura permaneció por debajo de 10 °C (los primeros aproximadamente 2 ml se añadieron lentamente para permitir que la espuma desapareciera). La reacción se dejó cristalizar, y a continuación se añadió una porción adicional de agua DI (480 ml). El producto se filtró en un embudo a Buchner para dar un polvo húmedo de color crema (84,99 g, 27,09% de pérdida durante el secado (LOD), 85,93% de rendimiento para ajustar para el secado y el ensayo). El material seco normalmente se ensayó (seco) al 86,91% en peso (3) y tuvo un 1,11% en peso del alcohol de partida, (2).

El alcohol residual (2), la diglima y el aceite mineral se redujeron / eliminaron mediante uno cualquiera de los siguientes métodos:

#### A. Sistema tamponado

Se preparó una solución de pH tamponado por disolución de fosfato de sodio dibásico (252 g, 1,45 mol) en 1250 ml de agua DI, seguido por ácido cítrico monohidrato (167 g, 794 mmol). El pH de esta solución (4,70) se ajustó a 5,0 mediante adición de una solución de hidróxido sódico al 50% en agua, y a continuación se añadieron 81,89 g del éter (3) anterior disuelto en tolueno (1250 ml). Las fases se mezclaron intensamente y después se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con tolueno (1250 ml), y a continuación se combinó con el otro extracto de tolueno. La fase de tolueno combinada se lavó con tampón pH 5,20, preparado por disolución de fosfato de sodio dibásico (26,4 g, 151 mmol) en 1250 ml de agua DI seguido por ácido cítrico monohidrato (14,6 g, 69 mmol). Las fases se separaron, y la fase de tolueno se añadió a agua DI (1250 ml) con agitación. Se añadió ácido clorhídrico concentrado en agua (265 ml, relación 1:10) para ajustar el pH a un objetivo de 2,50 - 2,75 (2,60 realmente en este caso). La agitación se detuvo, y a continuación se dejó que las capas se separaron completamente por fases. La fase acuosa se enfrió a <17 °C y el pH se ajustó con hidróxido de sodio al 10% (65 ml) hasta un pH  $\geq$  9,00 (10,30 en este caso). El producto se filtró en un embudo Buchner y se lavó con agua DI (2 X 250 ml). La torta húmeda (70,68 g) se secó en un horno de convección a 60 °C hasta peso constante. Esto produjo 52,64 g de (3); 84,0% de rendimiento de (2) en forma de un polvo de color crema, con un ensayo del 99,20% en peso del producto del título (3) y un 0,22% en peso (una reducción del 80,18 %) del alcohol (2).

#### B. Sistema no tamponado

Una muestra bruta del compuesto 3 (89,90 g, 89% en peso (seca), 80,01 g eficaz, que contiene un 0,11% en peso del alcohol (2) residual) se disolvió en tolueno (860 ml) y se transfirió a un recipiente de vidrio encamisado con un agitador vertical. A continuación se añadió agua DI (860 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 4,95 con 25 ml de solución diluida de ácido clorhídrico (alícuota de 50 ml de ácido clorhídrico concentrado mezclado con 450 ml de agua DI). El pH de una alícuota de la capa acuosa se comprobó periódicamente. El lote se agitó durante 15 min más después de haber ajustado el pH, y el pH se volvió a comprobar. Las fases se separaron y el pañito quedó con la fase acuosa. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con tolueno (860 ml) y las fases se mezclaron. El pH de la capa acuosa se ajustó a 4,93 con una solución diluida de hidróxido de sodio (13 ml de una solución al 5%). El pH se comprobó periódicamente sobre una alícuota de la capa acuosa. Las fases se mezclaron durante 15 min más después de haber ajustado el pH, y el pH se volvió a comprobar. Las fases se separaron y el pañito quedó con la capa acuosa, y la capa acuosa se descartó.

Las capas de tolueno se combinaron en el recipiente de vidrio encamisado, y se añadió agua DI (860 ml). Las fases se mezclaron, y el pH de la capa acuosa se ajustó a 5,30 con solución diluida de ácido clorhídrico (alícuota de 50 ml de ácido clorhídrico concentrado mezclado con 450 ml de agua DI). El pH se comprobó periódicamente sobre una alícuota de la capa acuosa. El lote se agitó durante 15 min más después de haber ajustado el pH, y el pH se volvió a comprobar. Las fases se separaron y la capa acuosa se descartó. A la combinación de capas de tolueno se añadió agua DI (860 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 2,68 usando solución diluida de ácido clorhídrico (350 ml, alícuota de 50 ml de ácido clorhídrico concentrado mezclado con 450 ml de agua DI). El lote se agitó durante 15 min más, y el pH se volvió a comprobar. El pH fue 2,69. Se dejó que las fases sedimentaran durante 90 min y las fases se separaron. Se descartó la capa tolueno. El recipiente en agitación se enjuagó con metanol, después con agua, para eliminar todas las trazas de tolueno.

Al recipiente en agitación, se añadió 400 ml de agua DI (400 ml) y solución diluida de hidróxido de sodio (250 ml de 5 %). El recipiente se enfrió a 10 °C, y el lote se sembró con una pequeña cantidad de producto purificado procedente de un lote anterior. (La siembra contrarresta la tendencia del producto en precipitación a formar un aceite en primer lugar antes de solidificar; los productos oleosos tienen a pegarse al reactor y al agitador tras solidificación, lo que requieren una mayor intervención manual para la recuperación). El clorhidrato de la etapa (3) (capa acuosa) que totalizaba aproximadamente 1300 ml se añadió lentamente durante cinco minutos (adición gota a gota) hasta que el lote se volvió turbio. La adición se detuvo durante cinco minutos hasta que se formó una suspensión fina. La adición se reanudó y se completó en un tiempo total de aproximadamente 2 horas. El pH del lote se comprobó periódicamente con papel indicador de pH durante la adición para garantizar que el pH era superior a 12. Tras añadir el clorhidrato, el lote se agitó durante 0,5 horas, a continuación se filtró con un embudo Buchner de 12,5 cm. La torta del filtro se lavó con agua DI a temperatura ambiente (500 ml). La torta del filtro se recogió y después se secó en un horno de convección a 65 °C hasta conseguir peso constante. El rendimiento del producto fue de 78,46 g (96,28% en peso, con el alcohol (2) residual al 0,03% en peso, una reducción del 72,73 %).

## 2. Clorhidrato de N-(4-(Metoximetil)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-il)-N-fenilpropionamida / clorhidrato de sufentanilo (6)

La 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina (3) purificada, (142,05 g, 429,8 mmol), se disolvió en diclorometano (1100 ml) y se agitó. Se añadió cloruro de propionilo (51,66 g, 558,3 mmol, aproximadamente 1,30 eq) y la temperatura remontó hasta 41 °C antes de enfriar y volver a temperatura ambiente. Después de 40 min, se añadió trietilamina (11,37 g, 112,3 mmol, 0,26 eq) y la reacción continuó durante otros 30 min. (El hidróxido de amonio concentrado (155 ml) se diluyó con agua DI (231 ml) y se añadió a la reacción, junto con diclorometano (260 ml). La mezcla se agitó intensamente durante 30 min, y las capas se separaron. La capa orgánica (inferior) continuó con el procesamiento. Se aplicó vacío (350 Torr) y aproximadamente un 80% del diclorometano se eliminó por destilación a 100-350 Torr / 18 - 40 °C. El vacío se rompió con N<sub>2</sub> y solución acuosa diluida de ácido clorhídrico (1 N, 600 ml, 600 mmol, 1,40 eq) y se añadió agua DI (308 ml). La mezcla se agitó intensamente durante 1,3 horas. De nuevo se aplicó vacío, y el resto del diclorometano se eliminó por destilación a 100 Torr y la temperatura del recipiente pasando desde temperatura ambiente hasta un máximo de 51 °C. Tras completar la destilación, el vacío se rompió con N<sub>2</sub> y la suspensión se calentó a 85 °C, en cuyo momento, se disolvió todo el clorhidrato de sufentanilo. La solución se agitó y se dejó enfriar hasta 80 °C, donde todo el producto seguía en solución. La solución se sembró con aproximadamente 50 mg de clorhidrato de sufentanilo, y se dejó enfriar hasta aproximadamente 30 °C por hora (en 75 °C se había producido una cristalización notable). El sistema se mantuvo a 75 °C durante 10 minutos antes de enfriamiento posterior, después de lo cual se dejó enfriar a temperatura ambiente, un proceso que se produce durante una hora o más. La suspensión de producto se dejó a temperatura ambiente durante la noche, después se enfrió a 1 °C en un baño de hielo y se mantuvo allí durante 1,1 h. El producto de color blanco se filtró, y la torta se lavó con agua DI fría (3 °C) (273 ml). La torta se secó al aire durante 30 minutos y se secó en un horno de vacío durante la noche (100 Torr, 65 °C); Esto proporcionó el producto del título en forma de un polvo de color blanco (169,4 g, rendimiento del 93,16 % tal cual). El clorhidrato de sufentanilo bruto se usó sin purificación adicional.

## 3. N-(4-(Metoximetil)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-il)-N-fenilpropionamida / Sufentanilo base (1)

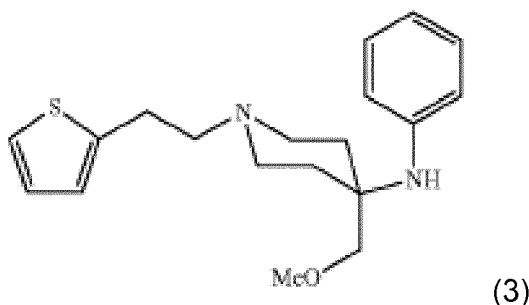
El clorhidrato de sufentanilo (150,68 g, 356,2 mmol) se disolvió en etanol 3A (400 ml) y agua desionizada (500 ml) con calentamiento hasta aproximadamente 40 °C. Se añadieron carbón activo (15,00 g) y Celite (7,40 g) y la suspensión se agitó durante aproximadamente 3 minutos. Por separado, se preparó un lecho de Celite (7,60 g) lavándolo con agua desionizada (200 ml) seguido por metanol (200 ml) para facilitar el secado. La suspensión de clorhidrato de sufentanilo-carbón activo se filtró a través del lecho de Celite, y se lavó con una mezcla de etanol (200 ml) en agua (400 ml). El color del filtrado era notablemente menos amarillo que el color de la solución de sufentanilo antes de la introducción del carbón activo. El pH del filtrado fue 2,51. Se añadió lentamente hidróxido de sodio (3 M, aproximadamente 8 ml) con agitación hasta que el sistema se volvió persistentemente turbio, aproximadamente pH 5,73. La adición de base se interrumpió durante 30 minutos, momento donde se había formado tanto precipitado que la sonda de pH había dejado de ser visible a través de los sólidos en suspensión, aunque la suspensión era bastante fina. Durante este tiempo, el pH bajó hasta 5,55. La adición de hidróxido de sodio se reanudó a velocidad lenta hasta que el pH fue de 6,94, después se volvió a interrumpir durante 30 minutos. El uso total de hidróxido de sodio 3 M, en este punto, era de aproximadamente 113 ml. A continuación, la adición de hidróxido de sodio se reanudó hasta que el pH superó 12 (12,09 realmente), lo que elevó el total hidróxido sódico añadido a aproximadamente 118 ml. La suspensión de sufentanilo base se enfrió en un baño de hielo hasta 1,5 - 5 °C y se agitó durante 30 minutos. El producto se filtró, se lavó con agua DI fría (5 °C) DI (525 g), se secó al aire durante 5 min. La torta húmeda se secó en el horno de vacío durante la noche (100 Torr, 60 °C, 16 h), para dar 132,86 g (96,49%) de sufentanilo base según la normativa ICH en forma de un polvo de color blanco.

A la vista de lo anterior, se observará que se pueden conseguir diferentes ventajas de la divulgación y alcanzar otros resultados ventajosos.

Cuando se introducen elementos de la presente divulgación o de las varias versiones, realizaciones o aspectos de la misma, los artículos "un", "uno", "el" y "dicho" se entienden que significan que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" están previstos para ser inclusivos y significa que puede haber elementos adicionales a los elementos relacionados. El uso de términos que indican una determinada orientación (por ejemplo, "superior", "inferior", "lateral", etc.) es por comodidad de la descripción y no necesita ninguna orientación específica del elemento descrito.

## REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (3):

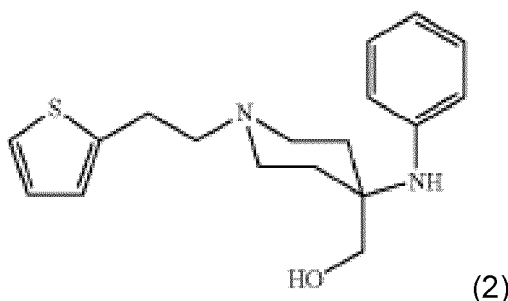


5

comprendiendo el proceso:

(i) poner en contacto una 4-hidroximetil-4-aminopiperidina sustituida de fórmula (2):

10



con una dispersión que comprende de 50% a 70% en peso (basado en el peso total de la dispersión) de hidruro de sodio en presencia de un catalizador de t-butanol para desprotonar el grupo hidroxilo de la 4-hidroximetil-4-aminopiperidina sustituida; y,

15

(ii) hacer reaccionar un agente alquilante con la 4-hidroximetil-4-aminopiperidina de fórmula (2) desprotonada sustituida para formar un derivado de éter de la misma, que es el compuesto de fórmula (3), donde el agente alquilante es un agente metilante.

20

2. El proceso de la reivindicación 1, que además comprende:

(i) dilución de una mezcla de reacción que contiene el derivado de éter con agua;

(ii) aislar el derivado de éter de la mezcla de reacción diluida;

25

(iii) purificar el derivado de éter aislado mediante extracción líquido-líquido, estando el derivado de éter aislado en contacto con un sistema disolvente que comprende una fase orgánica y una fase acuosa a un pH comprendido entre 4,8 y 5,4, y a continuación, siendo el derivado de éter soluble en la fase orgánica repartido en la fase acuosa mediante el ajuste del pH a entre 1,8 y 2,9; y,

(iv) aislar el derivado de éter repartido de la fase acuosa ajustando el pH de la misma a más de 12 mediante la adición de una base a la misma.

30

3. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que además comprende:

(i) poner en contacto el derivado de éter con un haluro de alquilo ácido en un disolvente orgánico para formar una amida derivada del mismo;

35

(ii) eliminar una parte del disolvente orgánico del derivado de amida; y,

(iii) recoger el derivado de amida.

4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el agente metilante es yoduro de metilo.

40

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde la dispersión comprende aproximadamente un 60% en peso de hidruro de sodio en aceite mineral.

6. El proceso de la reivindicación 3, donde de 70% a 80% (en peso) del disolvente orgánico se elimina del derivado de amida mediante destilación; y el haluro de alquilo ácido es cloruro de propionilo.

45

7. El proceso de la reivindicación 6, donde después de que una porción del disolvente orgánico se ha eliminado, se

añade un ácido al derivado de amida para formar una sal de ácido de la misma.

8. El proceso de la reivindicación 7, donde se añade una base a la sal de ácido del derivado de amida, para formar una base del derivado de amida.

5

9. El proceso de la reivindicación 8, donde la base resultante del derivado de amida es un sufentanilo base.

10. Un proceso para preparar sufentanilo base, comprendiendo el proceso:

10 (i) preparar una 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina purificada, comprendiendo el proceso:

15 (a) combinar (4-fenilamino)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-il)metanol con una dispersión que comprende aproximadamente un 60% en peso de hidruro de sodio o aproximadamente un 60% en peso de hidruro de potasio en presencia de un catalizador de t-butanol para formar una primera mezcla de reacción;

(b) calentar la primera mezcla de reacción a una temperatura comprenda entre 65°C y 70°C durante aproximadamente 2 horas para desprotonar el (4-fenilamino)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-il)metanol;

20 (c) ajustar la temperatura de la mezcla resultante que contiene el (4-fenilamino)-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-il)metanol desprotonado a entre 5°C y 10°C;

(d) añadir un agente alquilante a la solución de temperatura ajustada, manteniendo la temperatura de la misma entre 5°C y 10°C, para formar una 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina bruta;

(e) aislamiento de la 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina bruta por adición de agua y filtración del producto;

25 (f) purificar la 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina bruta aislada mediante extracción líquido-líquido en un sistema disolvente que comprende una fase orgánica y una fase acuosa a un pH comprendido entre 5,0 y 5,2, repartiéndose la fase orgánica soluble 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina en la fase acuosa mediante ajuste del pH de la misma a entre 2,0 y 2,7; y,

(g) aislando la 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina ajustando el pH de la fase acuosa repartida hasta un pH mayor de 12 mediante la adición de una base a la misma; y,

30

(ii) convirtiendo la 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina purificada en sufentanilo base, comprendiendo el proceso:

35 (a) hacer reaccionar la 4-(metoximetil)-N-fenil-1-(2-(tiofen-2-il)etil)piperidin-4-amina purificada en una segunda mezcla de reacción que comprende cloruro de propionilo y un disolvente orgánico, para formar un derivado de amida de la misma;

(b) someter la mezcla de reacción resultante a destilación para eliminar entre un 70% y un 80% (en peso) del disolvente orgánico del anterior;

(c) añadir HCl a la mezcla destilada para formar sufentanilo HCl;

40 (d) someter la mezcla de sufentanilo HCl resultante a destilación para eliminar el resto de disolvente orgánico adicional; y,

(e) añadir base a la mezcla de sufentanilo HCl destilada para formar el sufentanilo base.

45 11. El proceso de la reivindicación 10, donde antes de la adición de la base, el sufentanilo HCl de la mezcla destilada se recristalizó *in situ*, comprendiendo la recristalización disolver el sufentanilo HCl en una solución acuosa de alcohol, añadir carbón activo a la solución resultante, y a continuación filtrar la solución que contiene el carbón activo para eliminar el carbón activo y recoger el sufentanilo HCl.

50 12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, donde el agente alquilante es yoduro de metilo; y el disolvente es diglima.

55 13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde la etapa de desprotonación se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo que consiste, aunque no de forma limitativa, de: N,N-dimetil formamida (DMF), 1-metil-2-pirrolidinona (NMP), dimetoxietano (monoglima), dietilenglicol dimetil éter (diglima), dimetilsulfóxido (DMSO), y combinaciones de los mismos.