

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 636**

51 Int. Cl.:

C07D 211/66

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2016** **E 16153393 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018** **EP 3199523**

54 Título: **Nuevo procedimiento para la preparación de derivados de N-fenil-N-(4-piperidinil) amida, como remifentanilo y carfentanilo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.02.2019

73 Titular/es:

**BIOKA S. R.O. (100.0%)
Chorvatska 100/165
90081 Senkvice, SK**

72 Inventor/es:

KAKALIK, IVAN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 699 636 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

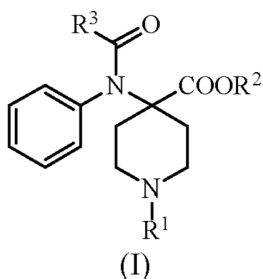
Nuevo procedimiento para la preparación de derivados de *N*-fenil-*N*-(4-piperidinil) amida, como remifentanilo y carfentanilo

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a un proceso para preparar analgésicos y anestésicos opiáceos u opioides y sus precursores. En particular, la invención se refiere a un proceso para la síntesis de derivados de *N*-fenil-*N*-(4-piperidinil) amida, tales como remifentanilo, carfentanilo y sus intermedios. La presente invención se refiere a un proceso de
10 preparación con menos etapas, costes reducidos, seguridad mejorada y mayor eficiencia que el proceso conocido en el estado de la técnica para la producción de remifentanilo o carfentanilo.

Técnica anterior

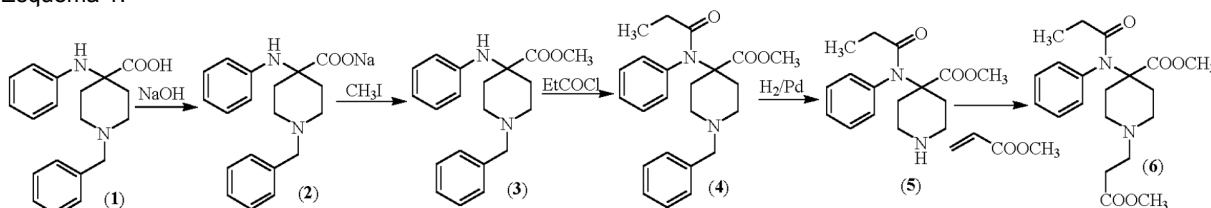
15 Muchos derivados de *N*-fenil-*N*-(4-piperidinil) amida se han descrito como analgésicos y los ejemplos de dichos compuestos se describen en las Patentes de Estados Unidos No. 3998834, 5109583 y 5106983. La subclase de estos derivados de *N*-fenil-*N*-(4-piperidinil) amida que tienen un efecto analgésico son aquellas que contienen el grupo:



20 en donde R^2 , R^3 son independientemente metilo o etilo, y R^1 es alquilo sustituido o arilo sustituido tal como bencilo, 2-feniletilo, 3-metoxi-3-oxopropilo, 2-tiofurán-2-il-etilo, (4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il) etilo, etcétera.

25 La patente estado unidense No. 3998834 (y de forma similar, WO 0140184A2) divulga específicamente que 1-(3-metoxi-3-oxopropilo)-4-(*N*-fenilpropanamida) piperidina-4-carboxilato de metilo (remifentanilo) puede prepararse a partir del ácido carboxílico (1) de acuerdo con el siguiente procedimiento (Esquema 1).

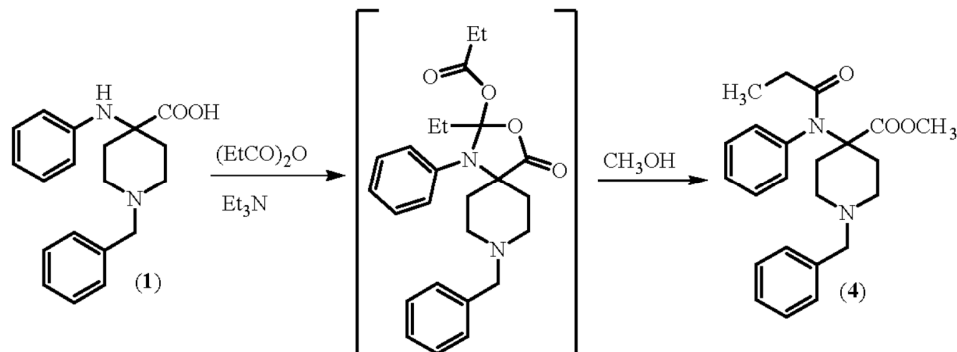
Esquema 1.



30 El ácido carboxílico (1) se convierte en la sal de sodio correspondiente (2), la cual reacciona posteriormente con yoduro de metilo para dar el éster (3). La reacción subsiguiente del éster (3) con anhídrido propiónico o cloruro de propionilo produce el compuesto deseado *N*-bencilo (4) que luego se convierte en el compuesto (5) en presencia de hidrógeno. En el último paso, el compuesto (5) se *N*-alquila con acrilato de metilo y como resultado se produce remifentanilo (6). En este
35 método de síntesis, se utilizan reactivos tóxicos como el yoduro de metilo o sulfato de dimetilo, y el rendimiento de todas las etapas sintéticas es muy bajo (>40 %).

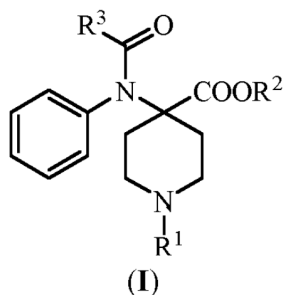
40 En la patente EP 0638554 (Synlett 1999, No 12, 1923), los autores resolvieron elegantemente el problema de la baja nucleofilia del nitrógeno amínico secundario. El aminoácido (1) se hizo reaccionar con un exceso de anhídrido propiónico en presencia de trimetilamina, por lo que el producto intermedio espirocíclico (7) se generó *in situ* y el anillo se abrió con metanol para dar el producto intermedio (4) con muy buen rendimiento (Esquema 2).

Esquema 2.

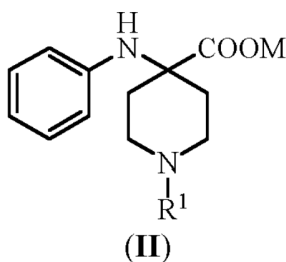


5 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación del derivado de *N*-fenil-*N*-(4-piperidinil) amida (I).



del ácido 4-fenilamino-4-piperidinacarboxílico (II)



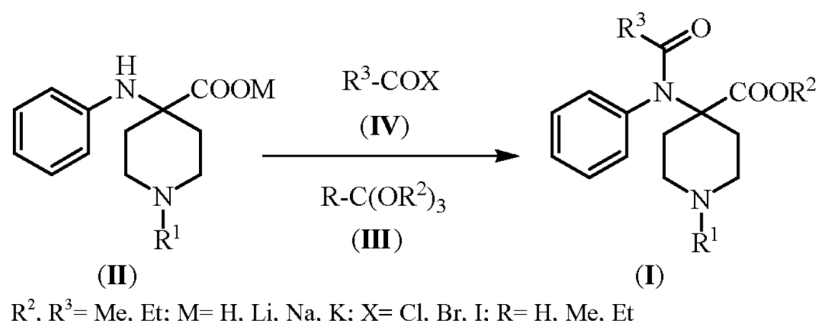
con un agente acilante de fórmula (IV) en presencia de un ortoéster de fórmula (III) en un disolvente aprótico:



en donde R^2 , R^3 son independientemente metilo o etilo; R^1 es alquilo sustituido o un grupo de arilo sustituido tal como bencilo, 2-feniletilo, 3-metoxi-3-oxopropilo, 2-tiofurán-2-il-etilo, (4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,3,4-tetrazol-1-il) etilo, etc.; M es hidrógeno, litio, sodio o potasio; R es hidrógeno, metilo o etilo, y X es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo.

Los autores de la presente invención se sorprendieron de que el compuesto de fórmula (II) en presencia de ortoéster (III) y el agente de acilación (IV) se producen simultáneamente la acilación y la esterificación. El derivado de *N*-fenil-*N*-(4-piperidinil) amida de fórmula (I) se prepara en una sola etapa con alto rendimiento, la cual sucede de manera simultánea a la acilación del nitrógeno de la amina secundaria libre y a la esterificación del grupo carboxílico en la estructura del ácido 4-fenilamino-4-piperidinacarboxílico (II) de acuerdo con el Esquema 3.

Esquema 3.



Además, este proceso tiene la ventaja de usar temperaturas de reacción relativamente bajas, tiempos de reacción cortos, un simple procedimiento de aislamiento y evitar el uso de agentes tóxicos (yoduro de metilo o sulfato de dimetilo) y, por lo tanto es particularmente adecuado para la fabricación a gran escala del compuesto de fórmula (I).

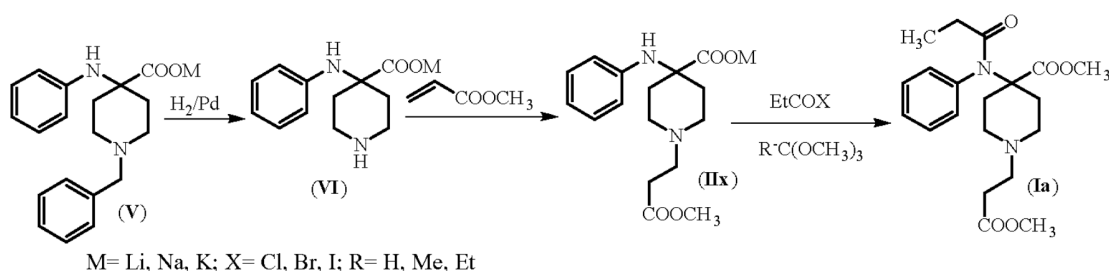
La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un derivado de *N*-fenil-*N*-(4-piperidinil) amida de fórmula (I) que comprende hacer reaccionar una sal de ácido carboxílico (II) con un agente acilante de fórmula (IV) en presencia de un ortoéster de fórmula (III) y disolvente aprótico tal como tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, DMS, DMSO y cloroformo. Los ortoésteres adecuados de fórmula (III) son ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo, ortoacetato de trimetilo, ortoacetato de trietilo, ortopropionato de trimetilo, ortopropionato de trietilo, y preferiblemente se usa ortoacetato de trimetilo y ortopropionato de trimetilo. Agentes acilantes (IV) adecuados son cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, yoduro de acetilo, cloruro de propionilo, bromuro de propionilo, yoduro de propionilo, y preferiblemente se usa cloruro de propionilo.

Esta reacción se lleva a cabo a una temperatura en el rango 15-120°C, por ejemplo, 15-50°C y más particularmente a temperatura ambiente o con calentamiento, por ejemplo, 40-60°C.

En un aspecto preferido de la invención, el compuesto de fórmula (II) se hace reaccionar con un exceso de agente de acilación (IV) en un disolvente aprótico tal como diclorometano y en presencia de exceso de ortoéster (III), y a una temperatura de reacción entre 15-150°C. El compuesto de fórmula (I) se aísla convenientemente en forma de su sal de adición de ácido, en particular como su sal de oxalato o clorhidrato. El exceso de ortoéster (III) y agente acilante (IV) están independientemente entre 1,5 y 4 equivalentes.

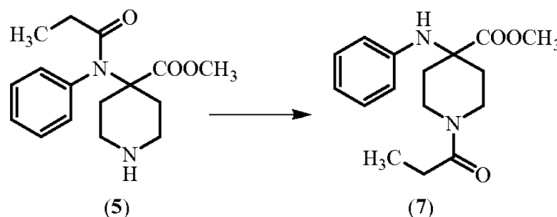
Los nuevos métodos de síntesis utilizando simultáneamente acilación y esterificación son adecuados para la fabricación comercial de remifentanilo. Esta nueva síntesis más potente de remifentanilo implica una serie de reacciones que se muestran en el Esquema 4. El proceso comienza a partir de una sal de litio, sodio o potasio disponible comercialmente del ácido 1-bencil-4-(fenilamino) piperidina 4-carboxílico (V), que se desbencila en la primera etapa usando hidrógeno y un catalizador de paladio para dar lugar a la sal del ácido 4-fenilamino-4-piperidinacarboxílico (VI). La sal de ácido carboxílico (VI) se alquila posteriormente con acrilato de metilo para dar la sal de litio, sodio o potasio del ácido 1-(3-metoxi-3-oxopropil)-4-fenilamino-4-piperidinacarboxílico (IIx), la cual es posteriormente acilada con cloruro de propionilo en presencia de ortoacetato de trimetilo o ortopropionato de trimetilo para producir remifentanilo (Ia). Los productos (VI) y (IIx) no están aislados. El rendimiento de todos los pasos sintéticos es de alrededor del 70%.

Esquema 4.



Nuestro método de síntesis tiene varias ventajas comparado con las síntesis descritas en la patente estadounidense No 3998834. La primera ventaja es la preparación directa de remifentanilo por acilación y esterificación simultáneas del compuesto (IIx), eliminando así la etapa intermedia de preparación del éster (3) de la sal de ácido (2) (ver Esquema 1), lo que lleva a una disminución en el número de etapas en nuestra síntesis de derivados de fentanilo. Otra ventaja es evitar el uso de un reactivo tóxico (yoduro de metilo) como agente alquilante en la síntesis del derivado (3) con sulfato de dimetilo. La última ventaja es el uso de la etapa de acilación al final de la síntesis para evitar el reordenamiento intramolecular del grupo acilo en compuesto (5) (Esquema 5).

Esquema 5.



Este reordenamiento es responsable de reducir el rendimiento de la alquilación de remifentanilo del compuesto (5) (ver Esquema 1). Si el producto intermedio (VI) se alquila de acuerdo con nuestro método sintético antes de la acilación con cloruro de propionilo, el rendimiento de la reacción se incrementa en al menos un 20%.

En la primera etapa de preparación de remifentanilo de acuerdo con el Esquema 4, el grupo protector del bencilo se elimina del compuesto (V) por reducción con hidrógeno y un catalizador de paladio a una temperatura de 25 a 80°C y una presión de 1 a 10 bar. La reducción tiene lugar en alcoholes alifáticos inferiores tales como metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol, y con un catalizador tal como paladio al 5 a 10% sobre carbono. El tiempo de reacción es de 5 a 24 horas. Los rendimientos de reacción varían de 90 a 100%, y la pureza del producto de HPLC es superior al 98%. El producto intermedio resultante ácido 4-fenilamino-4-piperidinacarboxílico (VI) se alquila en el siguiente paso con acrilato de metilo para formar una sal de litio, sodio o potasio del ácido 1-(3-metoxi-3-oxopropil)-4-fenilamino-4-piperidina carboxílico (IIx) en un alcohol alifático tal como metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, así como DMF o DMSO. La temperatura de reacción para la alquilación varía desde 20°C a 80°C y el tiempo de reacción, dependiendo de la temperatura de reacción, es de entre 20 y 50 horas. El rendimiento de la reacción varía de 70 a 98%, y la pureza por HPLC del producto es aproximadamente 98%. En el último paso, el derivado (IIx) se acila y esterifica con cloruro de propionilo en diclorometano o cloroformo en presencia del ortoéster como el ortacetato de trimetilo o el ortopropionato de trimetilo a una temperatura de 15 a 120°C. La reacción dura de 2 a 7 horas. Los rendimientos de remifentanilo están en el rango de aproximadamente el 70% y la pureza de HPLC es de aproximadamente el 98%.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la presente invención con más detalle.

Ejemplo 1

Sal sódica del ácido 4-fenilamino-4-piperidina carboxílico (VIa)

20,0 g (60,2 mmol) de sal sódica del ácido 1-bencil-4-fenilamino-4-piperidina carboxílico, 2 g de paladio al 10% sobre carbono y 200 ml de metanol se colocan en un aparato de hidrogenación. El reactor de hidrogenación se enjuagó con hidrógeno dos veces, y luego la mezcla de reacción se agitó a 1 bar y se calentó a 40°C durante 15 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El catalizador se lavó adicionalmente con 30 ml de metanol y la solución se evaporó a sequedad. El producto líquido se secó al vacío para dar 14,5 g (99,7%) del producto impuro. El análisis por HPLC dió una pureza superficial del 98,0%.

¹H NMR (300MHz, MeOD) δ (ppm): 1,88-1,94 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,80-2,91 (4H, m), 6,57 (1H, m), 6,68 (2H, d), 7,04 (2H, m)

MS: m/e = 221 (M+1)⁺

Ejemplo 2

Sal de potasio del ácido 4-fenilamino-4-piperidina carboxílico (VIb)

10,0 g (28,7 mmol) de sal potásica del ácido 1-bencil-4-fenilamino-4-piperidina carboxílico, 1 g de paladio al 10% sobre carbono y 200 ml de etanol se colocan en un aparato de hidrogenación. El reactor de hidrogenación se enjuagó dos veces con hidrógeno y luego la mezcla de reacción se agitó a 3 bar y se calentó a 70°C durante 5 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El catalizador se lavó adicionalmente con 20 ml de etanol y la

solución se evaporó a sequedad. El producto líquido se secó al vacío para dar 7,1 g (96%) del producto impuro. El análisis por HPLC dio una pureza superficial del 97,4%.

^1H NMR (300MHz, MeOD) δ (ppm): 1,88-1,94 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,80-2,91 (4H, m), 6,57 (1H, m), 6,68 (2H, d), 7,04 (2H, m)

MS: m/e =221 (M+1)⁺

Ejemplo 3

Sal de litio del ácido 4-fenilamino-4-piperidina carboxílico (VIc)

Se cargaron en un aparato de hidrogenación 2,0 g (6,32 mmol) de sal de litio de ácido 1-bencil-4-fenilamino-4-piperidina carboxílico, 0,2 g de paladio al 10% sobre carbono y 40 ml de metanol. El reactor de hidrogenación se lavó dos veces con hidrógeno, y luego la mezcla de reacción se agitó a 1 bar y se calentó a 40°C durante 18 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El catalizador se lavó adicionalmente con 10 ml de metanol y la solución se evaporó a sequedad. El producto líquido se secó al vacío para proporcionar 1,34 g (99%) del producto impuro. El análisis por HPLC dio una pureza superficial del 98,2%.

^1H NMR (300MHz, MeOD) δ (ppm): 1,88-1,94 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,80-2,91 (4H, m), 6,57 (1H, m), 6,68 (2H, d), 7,04 (2H, m)

MS: m/e =221 (M+1)⁺

Ejemplo 4

Sal sódica del ácido 1-(3-metoxi-3-oxopropil)-4-fenilamino-4-piperidina carboxílico (IIa)

10 g (41,3 mmol) de sal sódica del ácido 4-fenilamino-4-piperidina carboxílico (VIa), 11,1 ml (123,8 mmol) de acrilato de metilo en 100 ml de metanol se agitan bajo nitrógeno durante 69 horas. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en un evaporador rotatorio. El producto impuro se disuelve en 50 ml de cloruro de metileno y se concentra a sequedad en un evaporador rotatorio. El producto impuro se secó al vacío durante 7 horas para dar 13,4 g (98,9%) de sal de sodio del ácido 1-(3-metoxi-3-oxopropil)-4-fenilamino-4-piperidina carboxílico (IIa). El análisis por HPLC dio una pureza superficial del 97,4%.

^1H NMR (300MHz, MeOD) δ (ppm): 1,96-2,05 (2H, m), 2,15-2,24 (2H, m), 2,43-2,56 (4H, m), 2,62-2,72 (4H, m), 3,66 (3H, s), 6,56 (1H, m), 6,68 (2H, d), 7,03 (2H, m)

^{13}C NMR, δ : 23,00 (CH₂), 24,53 (2xCH₂), 40,99 (2xCH₂N), 42,67 (CH₃O), 45,12 (CH₂N), 50,33 (C), 106,79 (2xCH_{ar}), 108,29 (CH_{ar}), 120,02 (2xCH_{ar}), 138,31 (C_{ar}), 146,99 (COO), 173,27 (COO)

MS: m/e =307 (M+1)⁺

Ejemplo 5

Sal de potasio del ácido 1-(3-metoxi-3-oxopropil)-4-fenilamino-4-piperidina carboxílico (IIb)

5 g (19,35 mmol) de sal potásica del ácido 4-fenilamino-4-piperidina carboxílico (VIb), 5,2 ml (58,05 mmol) de acrilato de metilo en 80 ml de etanol se agitaron durante 100 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentra a sequedad en un evaporador rotativo de vacío. El producto crudo se disuelve en 50 ml de cloruro de metileno y se concentra a sequedad en un evaporador rotatorio. El producto impuro se seca al vacío durante 4 horas para dar 6,4 g (96,7%) de sal potásica del ácido 1-(3-metoxi-3-oxopropil)-4-fenilamino-4-piperidina carboxílico (IIb). El análisis por HPLC dio una pureza superficial del 97,4%.

^1H NMR (300MHz, MeOD) δ (ppm): 1,96-2,05 (2H, m), 2,15-2,24 (2H, m), 2,43-2,56 (4H, m), 2,62-2,72 (4H, m), 3,66 (3H, s), 6,56 (1H, m), 6,68 (2H, d), 7,03 (2H, m)

^{13}C NMR, δ : 23,00 (CH₂), 24,53 (2xCH₂), 40,99 (2xCH₂N), 42,67 (CH₃O), 45,12 (CH₂N), 50,33 (C), 106,79 (2xCH_{ar}), 108,29 (CH_{ar}), 120,02 (2xCH_{ar}), 138,31 (C_{ar}), 146,99 (COO), 173,27 (COO)

MS: m/e =307 (M+1)⁺

Ejemplo 6

Remifentanilo: 1-(3-metoxi-3-oxopropil)-4-(N-fenilpropanamido) piperidina-4-carboxilato de metilo (Ia)

Se suspendió 2 g (15,2 mmol) de sal de sodio del ácido 1-(3-metoxi-3-oxopropil)-4-fenilamino-4-piperidina carboxílico (IIa), 4,3 ml (30,45 mmol) de ortopropionato de trimetilo en 80 ml de diclorometano. Luego, se agregaron gota a gota 5,3 ml (61 mmol) de cloruro de propionilo durante 10 minutos a la mezcla de reacción. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se extrajo con 40 ml de solución de carbonato de sodio al 20%, luego se secó sobre sulfato de sodio. El sólido se separó por filtración y la solución se evaporó a sequedad. El producto impuro se disuelve en 50 ml de 2-propanol saturado con ácido clorhídrico gaseoso (15%). El producto se enfrió a 10°C durante 8 horas. Los cristales se filtraron y secaron al vacío durante 4 horas para producir 5,1 g (81,1%) de clorhidrato de 1-(3-metoxi-3-oxopropil)-4-(N-fenilpropanamido)-piperidina-4-carboxilato de metilo. La pureza superficial del producto se determinó por cromatografía líquida a 98,8%.

^1H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,96 (3H, t), 1,66 (2H, m), 1,88 (2H, t), 2,28 (2H, m), 2,24 (4H, m), 2,66 (4H, m), 3,62 (3H, s), 3,79 (3H, s), 7,32 (2H, m), 7,41 (3H, m)

^{13}C NMR, δ : 9,15 (CH₃), 29,06 (2xCH₂), 31,98 (CH₂), 33,37 (CH₂), 49,63 (2xCH₂N), 51,65 (CH₃O), 52,12 (CH₃O), 53,22 (CH₂N), 62,64 (C), 128,71 (CH_{ar}), 129,45 (2xCH_{ar}), 130,12 (2xCH_{ar}), 139,32 (C_{ar}), 172,84 (CON), 173,94 (COO), 174,12 (COO)

MS: m/e =377 (M+1)⁺

Ejemplo 7

Remifentanilo: 1-(3-metoxi-3-oxopropil)-4-(N-fenilpropanamido) piperidina-4-carboxilato de metilo (Ia)

Se suspendió 1 g (3,05 mmol) de sal de potasio del ácido 1-(3-metoxi-3-oxopropil)-4-fenilamino-4-piperidinacarboxílico (IIb), 0,76 ml (6,1 mmol) de ortoacetato de trimetilo en 30 ml de cloroformo. Luego se agregaron gota a gota 5,3 ml (6,1 mmol) de cloruro de propionilo a la mezcla de reacción durante 2 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se extrajo con 10 ml de solución de carbonato de sodio al 20%, luego se secó sobre sulfato de sodio. El cuerpo sólido se filtra y la solución se evapora a sequedad. El producto impuro se disuelve en 15 ml de 2-propanol saturado con ácido clorhídrico gaseoso (10%). El producto se enfrió a 10°C durante 4 horas. Los cristales se filtraron y secaron al vacío durante 1 hora para dar 0,78 g (62,4%) de hidrocloreto de metilo 1-(3-metoxi-3-oxopropil)-4-(N-fenilpropanamido)-piperidina-4-carboxilato. La pureza superficial del producto se determinó mediante cromatografía líquida al 97,6%.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0,96 (3H, t), 1,66 (2H, m), 1,88 (2H, t), 2,28 (2H, m), 2,24 (4H, m), 2,66 (4H, m), 3,62 (3H, s), 3,79 (3H, s), 7,32 (2H, m), 7,41 (3H, m)

¹³C NMR, δ: 9,15 (CH₃), 29,06 (2xCH₂), 31,98 (CH₂), 33,37 (CH₂), 49,63 (2xCH₂N), 51,65 (CH₃O), 52,12 (CH₃O), 53,22 (CH₂N), 62,64 (C), 128,71 (CH_{ar}), 129,45 (2xCH_{ar}), 130,12 (2xCH_{ar}), 139,32 (C_{ar}), 172,84 (CON), 173,94 (COO), 174,12 (COO)

MS: m/e =377 (M+1)⁺

Ejemplo 8

Carfentanilo: 1-(2-feniletíl)-4-(N-fenilpropanamido) piperidina-4-carboxilato de metilo (Ib)

Se suspendió 1 g (2,90 mmol) de sal potásica (IIb) del ácido 1-(2-feniletíl)-4-fenilamino-4-piperidinacarboxílico (IIb), 0,82 ml (5,77 mmol) de trimetil ortopropionato en 40 ml de diclorometano. Luego, se añadieron gota a gota 0,76 ml (8,66 mmol) de cloruro de propionilo a lo largo de 4 minutos a la mezcla de reacción. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se extrajo con 10 ml de solución de hidróxido de sodio al 10%, luego se secó sobre sulfato de sodio. El cuerpo sólido se filtra y la solución se evapora a sequedad. El residuo se disolvió en 25 ml de metil isobutil cetona y se añadió dihidrato de ácido oxálico (0,38 g, 3 mmol) en metil isobutil cetona (15 ml). El producto se enfrió a 10 ° C durante 3 horas. Los cristales se filtraron y secaron al vacío durante 3 horas para producir 1,02 g (73%) de 1-(2-feniletíl)-4-(N-fenilpropanamido) piperidina-4-carboxilato de metilo. La pureza superficial del producto se determinó por cromatografía líquida al 98,7%.

¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 0,80 (3H, t), 1,77 (2H, q), 1,83 (2H, m), 2,21 (2H, m), 2,85 (2H, m), 2,97 (2H, m), (2H, m), 3,06 (2H, m), 3,25 (2H, m), 3,70 (3H, s), 7,12-7,60 (10H, m)

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 9,0 (CH₃), 28,2 (CH₂), 30,0 (2xCH₂), 30,3 (CH₂), 48,6 (2xCH₂), 52,3 (CH₂N), 56,6 (OCH₃), 60,1 (C), 126,6 (CH_{ar}), 128,5 (2xCH_{ar}), 128,6 (CH_{ar}), 129,0 (2xCH_{ar}), 130,0 (2xCH_{ar}), 130,1 (2xCH_{ar}), 137,2 (C_{ar}), 138,1 (C_{ar}), 172,8 (CON), 164,3 ((COOH)₂), 173,4 (COO)

MS: m/e =395 (M+1)⁺

Ejemplo 9

Metil 1-bencil-4-(N-fenilpropanamido) piperidina-4-carboxilato (Ic)

Se suspendieron 14,25 g (42,86 mmol) de sal de sodio del ácido 1-bencil-4-fenilamino-4-piperidina carboxílico, 9,14 ml (64,3 mmol) de ortopropionato de trimetilo en 140 ml de diclorometano. Luego, se añadieron gota a gota 11,2 ml (128,6 mmol) de cloruro de propionilo durante 2 minutos a la mezcla de reacción. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se extrajo con 80 ml de solución de carbonato de sodio al 25%, luego se secó sobre sulfato de sodio. El cuerpo sólido se filtra y la solución se evapora a sequedad. El residuo se disolvió en 145 ml de metanol y se agregaron 3,85 g (42,86 mmol) de ácido oxálico. El producto se enfrió a 10 ° C durante 3 horas. Los cristales se filtraron y secaron al vacío durante 2 horas para dar 13,4 g (66,4%) de 1-bencil-4-(N-fenilpropanamido) piperidina-4-carboxilato de metilo. La pureza superficial del producto se determinó por cromatografía líquida al 99,7%.

¹H-NMR (300MHz, DMSO) δ (ppm): 0,80 (3H, t), 1,71-1,85 (4H, m), 2,18-2,23 (2H, m), 3,02-3,15 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,06 (2H, s), 7,26-7,51 (10H, m)

¹³C-) NMR (DMSO) δ: 9,05 (CH₃), 28,24 (CH₂), 30,38 (2xCH₂), 48,25 (2xCH₂), 52,22 (CH₃O), 59,26 (C), 60,23 (CH₂), 128,56 (2xCH_{ar}), 128,85 (CH_{ar}), 128,91 (CH_{ar}), 129,53 (2xCH_{ar}), 130,32 (2xCH_{ar}), 130,73 (2xCH_{ar}), 131,45 (C_{ar}), 138,4 (C_{ar}), 163,71 ((COOH)₂), 172,48 (CON), 173,16 (COO)

MS: m/e =381 (M+1)⁺

Ejemplo 10

Metil 1-bencil-4-(N-fenilpropanamido) piperidina-4-carboxilato (Ic)

Se suspendieron 1 g (3,16 mmol) de sal de litio del ácido 1-bencil-4-fenilamino-4-piperidina carboxílico, 0,75 ml (6,01 mmol) de ortoacetato de trimetilo en 15 ml de cloroformo. Luego, se añadieron gota a gota 1,13 ml (12,6 mmol) de bromuro de propionilo durante 2 minutos a la mezcla de reacción. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó

en una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se extrajo con 10 ml de solución de carbonato de sodio al 25%, luego se secó sobre sulfato de sodio. El cuerpo sólido se filtra y la solución se evapora a sequedad. El residuo se disolvió en 15 ml de 2-propanol y se agregaron 0.27 g (3.01 mmol) de ácido oxálico. El producto se enfrió a 15°C durante 3 horas. Los cristales se filtraron y secaron al vacío durante 2 horas para dar 1,1 g (78,5%) de oxalato de 4-bencil-4-(*N*-fenilpropanamido) piperidina-4-carboxilato de metilo. La pureza superficial del producto se determinó mediante cromatografía líquida al 98,31%.

¹H-NMR (300MHz, DMSO) δ (ppm): 0,80 (3H, t), 1,71-1,85 (4H, m), 2,18-2,23 (2H, m), 3,02-3,15 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,06 (2H, s), 7,26-7,51 (10H, m)

¹³C-NMR (DMSO) δ: 9,05 (CH₃), 28,24 (CH₂), 30,38 (2xCH₂), 48,25 (2xCH₂), 52,22 (CH₃O), 59,26 (C), 60,23 (CH₂), 128,56 (2xCH_{ar}), 128,85 (CH_{ar}), 128,91 (CH_{ar}), 129,53 (2xCH_{ar}), 130,32 (2xCH_{ar}), 130,73 (2xCH_{ar}), 131,45 (C_{ar}), 138,4 (C_{ar}), 163,71 ((COOH)₂), 172,48 (CON), 173,16 (COO)

MS: m/e =381 (M+1)⁺

Ejemplo 11

Etil 1-bencil-4- (*N*-fenilpropanamido) piperidina-4-carboxilato (Id)

Se suspendieron 2 g (6,02 mmol) de sal sódica del ácido 1-bencil-4-fenilamino-4-piperidina carboxílico, 1,67 ml (90,25 mmol) de ortopropionato de trietilo en 60 ml de acetato de etilo. Luego se e agregaron gota a gota 11,2 ml (12,86 mmol) de cloruro de propionilo durante 10 minutos a la mezcla de reacción. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se extrajo con 80 ml de solución de carbonato de sodio al 25%, luego se secó sobre sulfato de sodio. El cuerpo sólido se filtra y la solución se evapora a sequedad. El residuo se disolvió en 30 ml de 2-propanol y se añadieron 0,54 g (6,02 mmol) de ácido oxálico. El producto se enfrió a 10°C durante 3 horas. Los cristales se filtraron y secaron al vacío durante 2 horas para dar 2,45 g (84,5%) de 1-bencil-4- (*N*-fenilpropanamido) piperidina-4-carboxilato de etilo. La pureza superficial del producto se determinó mediante cromatografía líquida al 98,31%.

¹H-NMR (300MHz, DMSO) δ (ppm): 0,91 (3H, t), 1,24 (3H, t), 1,70-1,80 (4H, m), 2,16-2,18 (2H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 4,06 (2H, s), 4,23 (2H, q), 7,25-7,55 (10H, m)

¹³C-NMR (DMSO) δ: 9,05 (CH₃), 13,62 (CH₃), 28,41 (CH₂), 30,62 (2xCH₂), 48,18 (2xCH₂), 59,26 (C), 60,23 (CH₂), 62,17 (CH₂O), 128,66 (2xCH_{ar}), 128,75 (CH_{ar}), 129,1 (CH_{ar}), 129,83 (2xCH_{ar}), 130,52 (2xCH_{ar}), 131,11 (2xCH_{ar}), 131,52 (C_{ar}), 138,81 (C_{ar}), 164,10 ((COOH)₂), 172,51 (CON), 172,98 (COO)

MS: m/e =394 (M+1)⁺

Ejemplo 12

Metil 1-bencil-4- (*N*-feniletanamido) piperidina-4-carboxilato (Ie)

Se suspendieron 1 g (3,16 mmol) de sal de litio ácido 1-bencil-4-fenilamino-4-piperidinacarboxílico, 0,75 ml (6,01 mmol) de ortoacetato de trimetilo en 15 ml de cloroformo. Luego se añadieron 0,86 ml (12,04 mmol) de cloruro de acetilo gota a gota a la mezcla de reacción durante 2 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se extrajo con 10 ml de solución de carbonato de sodio al 25%, luego se secó sobre sulfato de sodio. El cuerpo sólido se filtra y la solución se evapora a sequedad. El residuo se disolvió en 15 ml de 2-propanol y se agregaron 0.27 g (3.01 mmol) de ácido oxálico. El producto se enfrió a 15°C durante 5 horas. Los cristales se filtraron y secaron al vacío durante 2 horas para dar 1,1 g (78,5%) de oxalato de metil 1-bencil-4- (*N*-feniletanamido) piperidina-4-carboxilato. La pureza superficial del producto se determinó mediante cromatografía líquida al 98,31%.

¹H-NMR (300MHz, DMSO) δ (ppm): 1,78-2,2 (7H, m), 2,25-2,28 (2H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,12 (2H, s), 7,20-7,55 (10H, m)

¹³C-NMR (DMSO) δ: 20,63(CH₃), 28,16 (CH₂), 30,41 (2xCH₂), 48,20 (2xCH₂), 52,31 (CH₃O), 59,28 (C), 60,23 (CH₂), 128,56 (2xCH_{ar}), 128,85 (CH_{ar}), 128,91 (CH_{ar}), 129,53 (2xCH_{ar}), 130,32 (2xCH_{ar}), 130,81 (2xCH_{ar}), 131,50 (C_{ar}), 138,45 (C_{ar}), 163,70 ((COOH)₂), 172,14 (CON), 172,98 (COO)

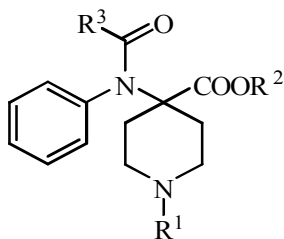
MS: m/e =367 (M+1)⁺

Usos industriales

La invención tiene un uso industrial en la fabricación de sustancias farmacéuticas de remifentanilo o carfentanilo y formas inyectables que contienen estas sustancias.

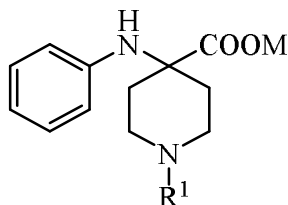
REVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I):



(I)

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):



(II)

con un agente acilante de fórmula (IV) en presencia de un ortoéster de fórmula (III) en un disolvente aprótico:



en donde R^2 y R^3 son independientemente metilo o etilo; M es hidrógeno, litio, sodio o potasio; R es hidrógeno, metilo o etilo, y X es un átomo de halógeno tal como cloro, bromo y yodo; R^1 es un grupo alquilo sustituido o un grupo arilo sustituido tal como bencilo, 2-feniletilo, 3-metoxi-3-oxopropilo, 2-tiofurano-2- il etilo, (4-etil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-il) etilo.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el disolvente aprótico es tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, DMS, DMSO y cloroformo.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el agente acilante es cloruro de acetilo, bromuro de acetilo, yoduro de acetilo, cloruro de propionilo, bromuro de propionilo, yoduro de propionilo.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el ortoéster es ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo, ortoacetato de trimetilo, ortoacetato de trietilo, ortopropionato de trimetilo, ortopropionato de trietilo.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 15 a 120 °C.

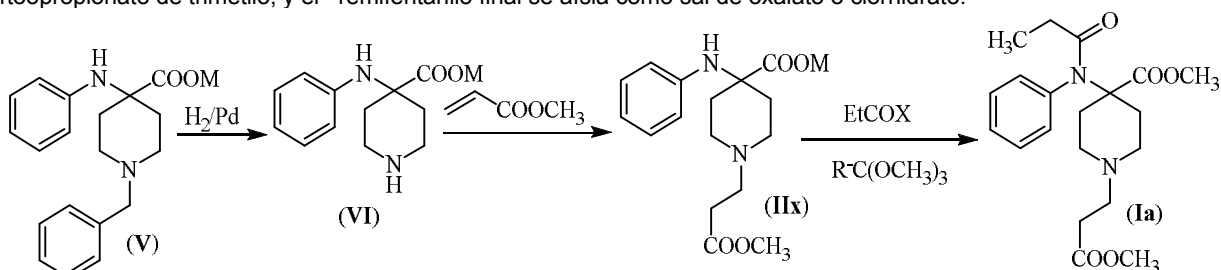
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que el compuesto de fórmula (I) se aísla como su sal de adición de ácido.

7. Proceso para la preparación de remifentanilo (Ia) de acuerdo con el esquema insertado que comprende los pasos de:

a) desbencilización catalítica de la sal de litio, sodio o potasio del ácido 1-bencil-4- (fenilamino) piperidina-4-carboxílico (V) con paladio sobre carbón

b) alquilación de sal de litio, sodio o potasio del ácido 4-fenilamino-4-piperidinacarboxílico (VI) con acrilato de metilo

c) acilación de la sal de litio, sodio o potasio de 1-(3-metoxi-3-oxopropil)-4-fenilamino-4-piperidinacarboxílico (IIx) con cloruro de propionilo, bromuro de propionilo o yoduro de propionilo en presencia de ortoacetato de trimetilo u ortoopropionato de trimetilo, y el remifentanilo final se aísla como sal de oxalato o clorhidrato.



5 M= Li, Na, K; X=Cl, Br, I; R= Me, Et

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por que el grupo protector bencilo se elimina del compuesto (V) por reducción con hidrógeno y un catalizador de paladio a una temperatura de 25 a 80°C y una presión de 1 a 10 bar en un alcohol alifático.

10

9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado por que la alquilación de la sal del ácido 4-fenilamino-4-piperidinacarboxílico (VI) con acrilato de metilo se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 25 a 80°C en un alcohol alifático.

15

10. Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 8 y 9, caracterizado por que el alcohol alifático es metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol.