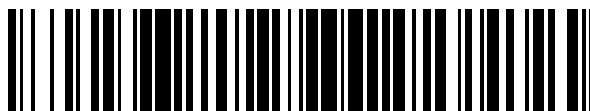


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 995**

51 Int. Cl.:

C07D 498/10 (2006.01)

C07D 489/08 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.09.2004 PCT/AU2004/001297**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.03.2005 WO05028483**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2004 E 04761332 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.03.2017 EP 1664061**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis de compuestos de morfina y productos intermedios de los mismos**

30 Prioridad:

22.09.2003 AU 2003905153

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

01.08.2017

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE AUSTRALIA PTY LTD
(50.0%)
1061, Mountain Highway
Boronia VIC 3155, AU y
JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED
COMPANY (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SMITH, CRAIG;
PURCELL, STUART;
WADDELL, LUCY;
HAYES, NICHOLAS;
RITCHIE, JARROD;
HALLIDAY, SCOTT, BRIAN;
MITCHELL, MELVILLE y
WILSON, GEORGE, SCOTT**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 627 995 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

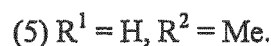
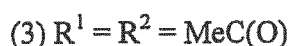
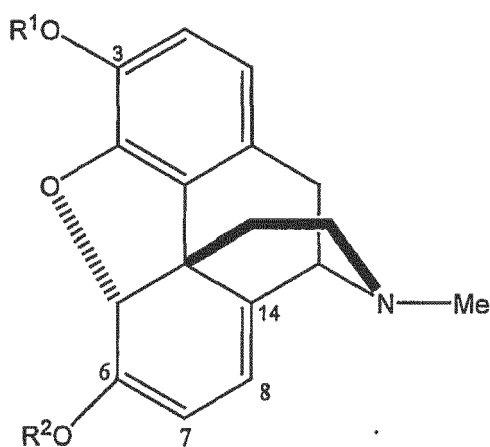
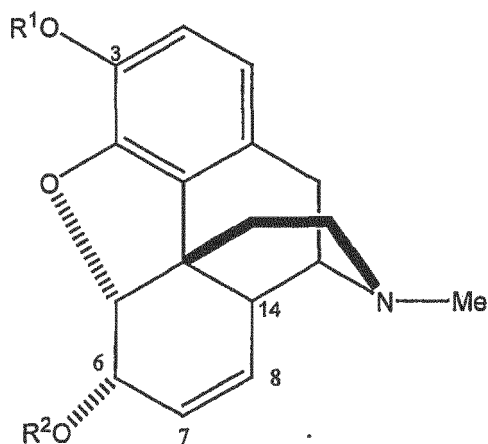
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la síntesis de compuestos de morfina y productos intermedios de los mismos

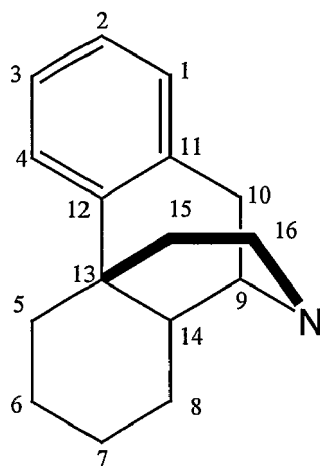
Esta invención se refiere a productos intermedios útiles en la preparación de alcaloides opiáceos, particularmente compuestos de morfina. La invención también se refiere a procedimientos para preparar tales productos intermedios y a procedimientos que utilizan tales productos intermedios en la síntesis de compuestos de morfina.

Kraßnig *et al* (Archiv der Pharmazie, 1996, 329, 325-326) describen una optimización de la síntesis de oxicodona y 5-metiloxicodona.

Los alcaloides opiáceos obtenidos de plantas de amapola de la familia *Papaveraceae* incluyen algunos de los fármacos de acción más potente y clínicamente más útiles en la depresión del sistema nervioso central. Los opiáceos a modo de ejemplo incluyen morfina (1), codeína (2), heroína (3), tebaína (4) y oripavina (5).



El sistema cíclico fundamental común a cada uno de estos compuestos es la estructura principal de morfina, ilustrada en la fórmula (A). Los compuestos que contienen esta estructura principal se denominan colectivamente en el presente documento morfinaos.



(A)

15

La morfina, la codeína y la heroína se caracterizan por un doble enlace en la posición 7 (Δ^7 -morfinaos), mientras

que la tebaína y la oripavina presentan un sistema de 6,8-dieno (Δ^6, Δ^8 -morfinanos).

La morfina y la codeína se usan principalmente como analgésicos, pero también se usan como agentes para inducir el sueño en presencia de dolor, para mejorar la disnea y como antitusivos. A pesar de sus valiosas propiedades clínicas, la morfina tiene varios aspectos negativos ya que también deprime la respiración y aumenta la actividad y el tono de los músculos lisos del tracto gastrointestinal, las vías biliares y urinarias provocando estreñimiento, espasmos en la vesícula biliar y retención urinaria. Además, si se administra a un paciente a lo largo de un periodo de tiempo, el paciente desarrolla tolerancia al efecto analgésico, de modo que tiene que aumentarse la dosificación para obtener el mismo nivel de alivio del dolor.

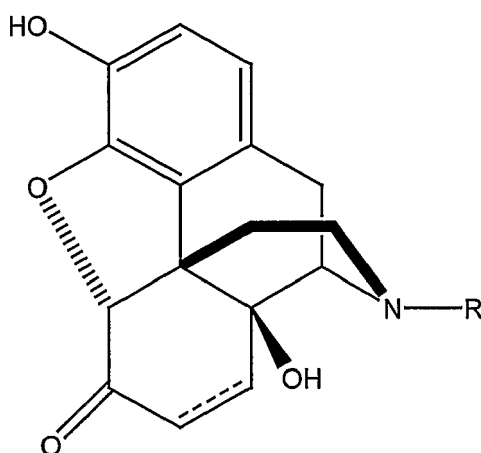
La heroína presenta una mejor solubilidad en lípidos que la morfina o la codeína, lo que permite un paso fácil a través de la barrera hematoencefálica. Este efecto es el motivo principal por el que se utiliza la heroína como droga de uso recreativo. Cuando se administra por vía intravenosa, "los usuarios" experimentan una intensa sensación de placer y la calma del dolor. Sin embargo, el problema con la heroína, la morfina y compuestos relacionados es que en combinación con el efecto eufórico puede desarrollarse una dependencia física.

Se han dirigido grandes esfuerzos hacia la semisíntesis de moléculas similares a la morfina de segunda generación que conservan las propiedades analgésicas, pero que evitan los efectos secundarios adictivos no deseados. Por ejemplo, la sustitución del grupo N-metilo de la morfina por un grupo N-alilo proporciona nalorfina, que actúa como antagonista de narcóticos para revertir muchos de los efectos secundarios no deseados de la morfina. La sustitución de otros grupos tales como metalilo, propilo, isobutilo, propargilo o ciclopropargilo, metilciclopropilo y metilciclobutilo también produce sustancias que son antagonistas de narcóticos.

Otros derivados de segunda generación de opiáceos naturales incluyen los antagonistas de 14-hidroxi-opiáceos, tales como naltrexona (6), naloxona (7) y 14-hidroxinormorfina (Nor14-OH) (8).

La naloxona (también conocida como Narcan) se administra de manera rutinaria a pacientes que sufren una sobredosis de opiáceos (por ejemplo, sobredosis de heroína). Contrarresta los efectos de la sobredosis mediante la inhibición competitiva en los sitios de receptores de opioides. En ausencia de otros opioides, la naloxona no presenta esencialmente ninguna actividad farmacológica. La naltrexona (también conocida como Tecan) se usa en la desintoxicación de adictos a los opiáceos. La 14-hidroxinormorfina es un producto intermedio valioso desde el punto de vista sintético en la producción de naloxona y naltrexona.

Por consiguiente, los 14-hidroxi-opiáceos son derivados farmacológicamente importantes. La presente invención se refiere a procedimientos y a productos intermedios novedosos útiles en la fabricación de 14-hidroxi-opiáceos.



(6) R= ciclopropilmetilo, siendo --- un enlace sencillo

(7) R= alilo, siendo --- un enlace sencillo

(8) R = H, siendo --- un doble enlace

La preparación industrial de estos 14-hidroxi-compuestos de segunda generación presenta algunos problemas comunes pero desafiantes. Un problema común a la síntesis de muchos de estos compuestos es la eliminación del sustituyente N-metilo presente en los materiales de partida opiáceos que se producen de manera natural tales como la morfina, la codeína, la tebaína y la oripavina. Un segundo problema común a cualquier enfoque sintético a los 14-

hidroxi-opiáceos es la introducción del grupo 14-hidroxilo.

La N-desmetilación de aminas terciarias se ha conseguido tradicionalmente usando bromuro de cianógeno en la reacción de von Braun (von Braun, J. Chem. Ber., 1900, 33, 1438). Los rendimientos limitados y la toxicidad del bromuro de cianógeno han hecho que esta reacción se haya sustituido en gran parte por reactivos de cloroformiato (Cooley, J.H.; Evain, E.J. Synthesis, 1989, 1). Determinados cloroformiatos, tales como cloroformiato de vinilo, generalmente se N-desmetilan con un alto rendimiento y los carbamatos resultantes se escinden fácilmente para proporcionar las aminas secundarias correspondientes. Desafortunadamente, este reactivo es muy caro y, por tanto, su aplicabilidad en procedimientos a mayor escala es limitada. Se han desarrollado algunos procedimientos fotoquímicos para la escisión de N-metilaminas (Lindner, J.H.E.; Kuhn, H.J.; Gollnick, K. Tetrahedron Lett., 1972, 17, 1705; Santamaria, J.; Ouchabane, R.; Rigaudy, J. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 2927; Lopez, D.; Quinoa, E.; Riguera, R., Tetrahedron Lett., 1994, 35, 5727), pero estos métodos no se han usado ampliamente.

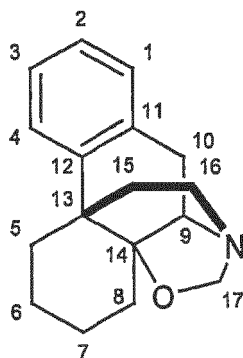
Además de esto, el documento WO 02/16367 da a conocer una secuencia complementaria de múltiples etapas que incluye la N-desmetilación y oxidación de un compuesto de Δ^7 -morfinano para dar el compuesto de Δ^6, Δ^8 -morfinano. En el procedimiento notificado, la desmetilación se consigue mediante la oxidación inicial del N-metilmorfinano para formar el N-óxido-morfinano que se trata entonces con un agente reductor a base de Fe(II). La oxidación del Δ^7 -morfinano para dar el dieno se notifica como una reacción independiente y se ve facilitada por el uso de γ -MnO₂. Estos dos procedimientos se ven complicados por procedimientos de tratamiento final que son ineficientes a gran escala. Estas etapas de tratamiento final se requieren en las etapas tanto de N-desmetilación como de oxidación con el fin de separar los morfinanos deseados de los respectivos agentes de Fe o Mn tras haberse completado las respectivas reacciones.

Tradicionalmente, el grupo 14-hidroxilo se ha introducido mediante la oxidación de Δ^6, Δ^8 -morfinanos. Por ejemplo, el documento GB 939287 describe la oxidación de tebaína (4) en ácido fórmico con peróxido de hidrógeno al 30% a 40-50°C para dar 14-hidroxicodeinona. De manera interesante, los procedimientos usados comúnmente sólo han implicado habitualmente la oxidación de Δ^6, Δ^8 -morfinanos que tiene un grupo 3-hidroxilo protegido. Por consiguiente, en la preparación de 14-hidroxi-opiáceos comercialmente valiosos, tales como naloxona y naltrexona, se requerirá una etapa adicional para eliminar el grupo protector. La oripavina, que se extrae de la planta de la amapola con bajos rendimientos y tiene un grupo 3-hidroxilo sin proteger, no se ha usado ampliamente como material de partida para la producción comercial de 14-hidroxi-opiáceos. Aunque la oripavina es menos abundante de manera natural que la morfina y la codeína, su presente falta de utilidad significa que no hay una escasez real de este opioide que se produce de manera natural. Por consiguiente, sería deseable poder usar oripavina como material de partida para la producción de 14-hidroxi-opiáceos.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para preparar un 6-oxo-14-hidroxi- Δ^7 -morfinano que comprende oxidar un 6-metoxi-N-metil- Δ^6, Δ^8 -morfinano durante un tiempo y en condiciones suficientes para formar un N-óxido de 6-oxo-14-hidroxi-N-metil- Δ^7 -morfinano y convertir el N-óxido formado en el 6-oxo-14-hidroxi- Δ^7 -morfinano definido en la reivindicación 1.

La presente invención también describe un método para convertir un N-óxido de 6-oxo-14-hidroxi-N-metil- Δ^7 -morfinano en un 6-oxo-14-hidroxi- Δ^7 -morfinano que comprende someter el N-óxido a condiciones reductoras para el cierre de anillo del grupo N-metilo con el grupo 14-hidroxilo formando un anillo de oxazolidina, e hidrolizar el producto de oxazolidina con cierre de anillo para formar el 6-oxo-14-hidroxi- Δ^7 -morfinano.

La invención describe un compuesto que tiene la siguiente estructura principal de morfinano modificado:



(B)

La invención describe un método de preparación de un compuesto de morfinano que tiene una estructura básica de morfinano modificada (B) que comprende tratar un N-óxido de 6-oxo-N-metil-14-hidroxi- Δ^7 -morfinano con un agente reductor de Fe(II) durante un tiempo y en condiciones suficientes para el cierre de anillo del grupo N-metilo con el

grupo 14-hidroxilo.

En otro aspecto de la invención se proporciona un método definido en la reivindicación 20 para preparar N-alquil o N-alquenil-6-oxo-14-hidroxi-morfinanos, que comprende:

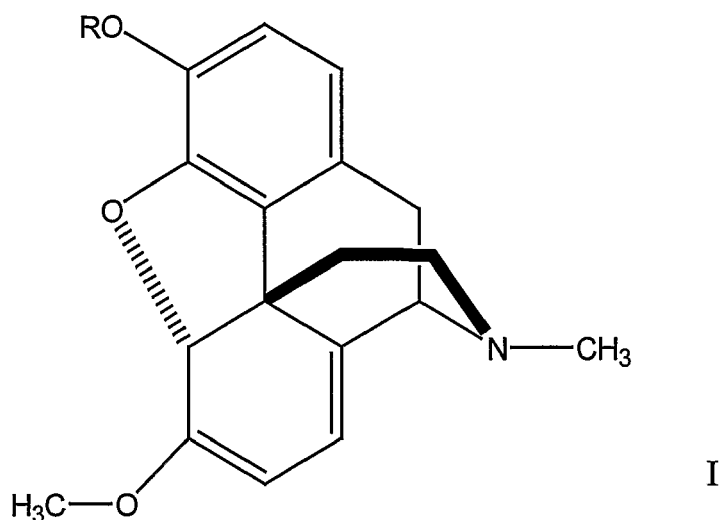
5 oxidar un 6-metoxi-N-metil- Δ^6,Δ^8 -morfinano durante un tiempo y en condiciones suficientes para formar un N-óxido de 6-oxo-14-hidroxi-N-metil- Δ^7 -morfinano,

convertir el N-óxido formado en un 6-oxo-14-hidroxi- Δ^7 -morfinano,

reducir el doble enlace en Δ^7 para formar un 6-oxo-14-hidroxi-morfinano, y

someter el 6-oxo-14-hidroxi-morfinano a N-alquilación para introducir el sustituyente N-alquilo o N-alquenilo.

10 Los procedimientos según la presente invención pueden realizarse usando Δ^6,Δ^8 -morfinanos que pueden aislarse de manera natural, como la oripavina (4) y la tebaína (3) como materiales de partida. Preferiblemente, el 6-metoxi-N-metil- Δ^6,Δ^8 -morfinano es un compuesto de fórmula I:



en la que R es H, alquilo C₁-C₆, bencilo o acilo.

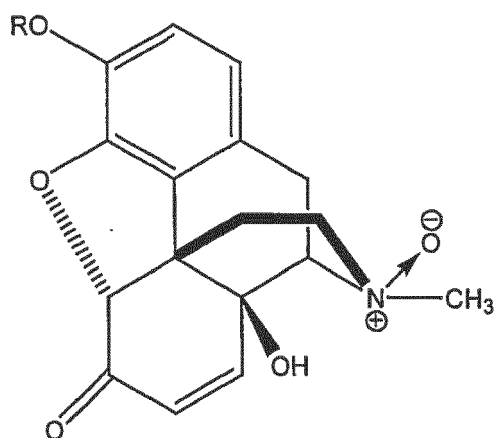
15 El término "alquilo C₁-C₆" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo y n-butilo.

El término "acilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo de fórmula RNC(=O)-, en la que RN es generalmente un grupo alquilo C₁-C₆. Un ejemplo de grupo acilo es un grupo acetilo.

20 También es posible que R represente un grupo protector de hidroxilo, aunque la protección del grupo hidroxilo no es necesaria en el procedimiento de la presente invención.

También hay muchos enfoques de síntesis notificados para 6-metoxi-N-metil- Δ^6,Δ^8 -morfinanos y en los procedimientos de la presente invención pueden incorporarse compuestos tanto sintéticos como derivados de manera natural. Los Δ^6,Δ^8 -morfinanos preferidos para su uso en el procedimiento de la presente invención son la oripavina y la tebaína. Sin embargo, la oripavina es el material de partida más preferido.

25 El procedimiento según la presente invención permite la conversión de 6-metoxi-N-metil- Δ^6,Δ^8 -morfinanos en N-óxidos de 6-oxo-14-hidroxi-N-metil- Δ^7 -morfinano en una sola etapa. Es decir, en una sola etapa se introduce el grupo 14-hidroxilo, se oxida el grupo N-metilo para dar el óxido de N-metilo correspondiente, se convierte el grupo 6-metoxilo en 6-oxo y el dieno conjugado en Δ^6,Δ^8 se convierte en un doble enlace Δ^7 . El N-óxido de 6-oxo-14-hidroxi-N-metil- Δ^7 -morfinano puede ser un compuesto de fórmula II:



en la que R es H, alquilo C₁-C₆, bencilo o acilo.

Esta oxidación se lleva a cabo tratando el 6-metoxi-N-metil- Δ^6,Δ^8 -morfinano con peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en presencia de ácido fórmico u otros ácidos carboxílicos adecuados tales como, por ejemplo, ácido acético. La concentración preferida de peróxido de hidrógeno usada en la oxidación es de entre el 30-50% en peso en agua. Más preferiblemente, el peróxido de hidrógeno está a una concentración del 50% en peso en agua. Preferiblemente, el 6-metoxi-N-metil- Δ^6,Δ^8 -morfinano se trata con el peróxido de hidrógeno en un exceso molar, por ejemplo con 2-5 equivalentes, más preferiblemente al menos 3 equivalentes.

El procedimiento de oxidación se lleva a cabo preferiblemente en presencia de ácido fórmico. Preferiblemente, la concentración de ácido fórmico es de entre el 30-96% en peso en agua. Más preferiblemente, la concentración es de entre el 35-55% e incluso más preferiblemente del 40-50%. Lo más preferiblemente, el ácido fórmico está a una concentración del 45%.

Se prefiere que la temperatura de reacción de la oxidación sea inferior a los 50°C. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 20-40°C, sin embargo se prefiere particularmente una temperatura de reacción constante de ~20°C.

En una realización preferida, la oxidación del 6-metoxi-N-metil- Δ^6,Δ^8 -morfinano para dar el N-óxido de 6-oxo-14-hidroxi-N-metil- Δ^7 -morfinano se realiza en presencia de un disolvente. Preferiblemente, los disolventes son disolventes polares, que pueden ser próticos o apróticos. Preferiblemente, el disolvente es un alcohol, por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, etc. Lo más preferiblemente el disolvente es etanol.

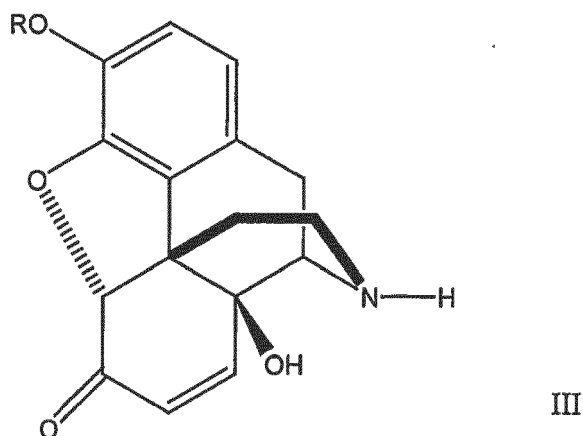
En otra realización preferida del procedimiento de oxidación, el 6-metoxi-N-metil- Δ^6,Δ^8 -morfinano se disuelve en una mezcla de ácido fórmico y el disolvente antes de la adición del peróxido de hidrógeno.

La reacción debe llevarse a cabo durante un tiempo que permita la formación del N-óxido deseado. Este tiempo puede depender de la cantidad de material que esté tratándose, la cantidad, la naturaleza y la concentración del agente oxidante presente y la temperatura a la que se lleve a cabo la reacción. La monitorización de la reacción mediante medios cromatográficos, tales como cromatografía en capa fina (CCF) permitirá al experto en la técnica determinar que se ha completado la reacción. De manera adecuada, la reacción de oxidación se lleva a cabo durante al menos 30 minutos, aunque más habitualmente será durante al menos 1 ó 2 horas.

La oxidación del 6-metoxi-N-metil- Δ^6,Δ^8 -morfinano para dar el N-óxido de 6-oxo-14-hidroxi-N-metil- Δ^7 -morfinano puede ir seguida de una etapa de aislamiento antes de la conversión en el 6-oxo-14-hidroxi- Δ^7 -morfinano. El aislamiento del N-óxido de 6-oxo-14-hidroxi-N-metil- Δ^7 -morfinano puede conseguirse mediante cualquier medio adecuado. Por ejemplo, tras completarse, la mezcla de reacción en bruto puede neutralizarse a un pH de aproximadamente 7. Esto puede efectuarse mediante la adición de una base adecuada, por ejemplo, hidróxido de sodio o de potasio, carbonato de potasio, etc. En una realización preferida, la mezcla de reacción de oxidación se neutraliza con una disolución de hidróxido de sodio a una velocidad que garantiza que la temperatura de reacción alcance los 55°C. Esto se realiza preferiblemente a lo largo de un periodo de tiempo (por ejemplo 2 h), momento en el cual se permite que la reacción continúe durante un periodo de 1-2 h más antes de enfriarse. Tras este tiempo, el producto de N-óxido en bruto (compuesto de fórmula II) puede recogerse como un sólido. Este sólido en bruto puede someterse a etapas de purificación adicionales (por ejemplo lavado con agua y/o etanol) o puede reducirse en la forma en bruto.

El N-óxido de 6-oxo-14-hidroxi-N-metil- Δ^7 -morfinano se convierte entonces en 6-oxo-14-hidroxi- Δ^7 -morfinano

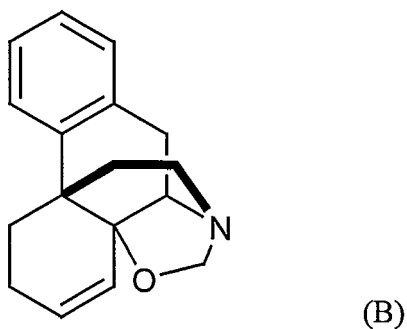
realizando una N-desmetilación. Esto se realiza generalmente tratándolo con un agente reductor. Condiciones reductoras adecuadas se explican resumidamente en el documento WO02/16367. Los agentes reductores a modo de ejemplo incluyen agentes a base de Fe (II) tales como FeSO₄, FeCl₂ o complejos de Fe-porfirina. Preferiblemente, cuando la reducción debe llevarse a cabo a escala de planta, la reacción se realiza a una temperatura de aproximadamente 10°C. La reacción puede monitorizarse mediante CCF para determinar que se ha completado la reducción (N-desmetilación). Con el fin de eliminar cualquier exceso de especies de Fe(II), la mezcla de reacción puede someterse a etapa(s) de tratamiento final que puede(n) implicar, por ejemplo, la adición de hidróxido de amonio y la filtración posterior. El 6-oxo-14-hidroxi- Δ^7 -morfinano será generalmente un compuesto de fórmula III:



10

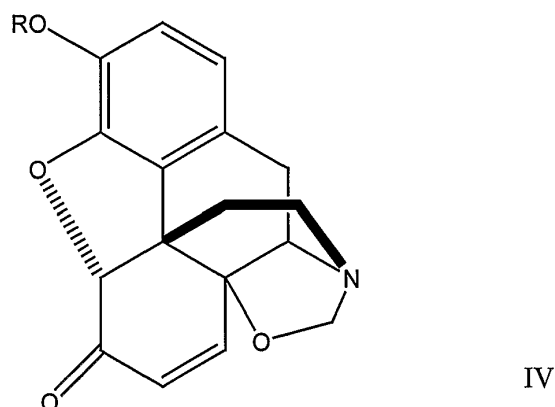
en la que R es H, alquilo C₁-C₆, bencilo o acilo.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que, cuando el N-óxido de 6-oxo-14-hidroxi-N-metil- Δ^7 -morfinano se trata con un agente reductor a base de Fe(II) y ácido fórmico, se forma un producto novedoso que tiene una estructura principal de morfinano



15

con un buen rendimiento. Tales oxazolidinas pueden separarse fácilmente de la mezcla de reacción en bruto como precipitado insoluble y pueden hidrolizarse fácilmente para preparar un 6-oxo-14-hidroxi- Δ^7 -morfinano. El compuesto de oxazolidina será generalmente de fórmula IV:



en la que R es H, alquilo C₁-C₆, bencilo o acilo.

Estudios de elucidación estructural, que incluyen RMN bidimensional (1H-COSY, HMQC y HMBC), han indicado que el producto intermedio tiene esta estructura.

- 5 En una realización preferida de este procedimiento, el N-óxido de 6-oxo-14-hidroxi-N-metil- Δ^7 -morfinano se trata como una suspensión en metanol con FeSO₄, mediante el cual se añade entonces ácido fórmico, que forma el compuesto de oxazolidina de fórmula IV como precipitado insoluble en ácido.

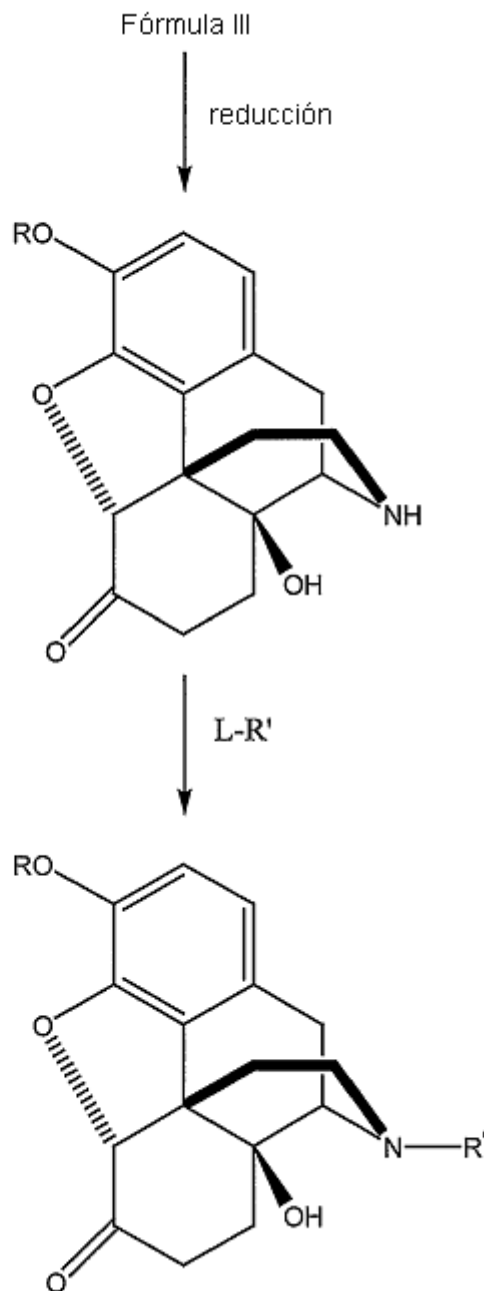
- 10 Una ventaja particular en la formación del compuesto de oxazolidina es que su insolubilidad en ácido hace que sea fácil separarlo del agente reductor de hierro y la mezcla de reacción en bruto. Esto se consigue generalmente mediante una etapa de filtración simple. El producto intermedio de oxazolidina en bruto puede entonces inmediatamente hidrolizarse o someterse a una etapa de lavado adicional (por ejemplo con metanol). Este procedimiento es extremadamente beneficioso en la producción a escala de kilogramos de 14-hidroxi-opiáceos, ya que se evitan las etapas de tratamiento final tediosas requeridas generalmente para eliminar el agente reductor de hierro.

- 15 La conversión del compuesto de oxazolidina en el 6-oxo-14-hidroxi- Δ^7 -morfinano mediante hidrólisis puede conseguirse tratando el compuesto de oxazolidina con un ácido fuerte. Los ácidos fuertes preferidos incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, etc. Preferiblemente, el compuesto de fórmula IV se hidroliza con ácido clorhídrico. Más preferiblemente, la hidrólisis se realiza a temperaturas elevadas. En una realización preferida, la hidrólisis se lleva a cabo con un ácido fuerte seguido de amoníaco a temperatura elevada.

- 20 Tal como se especificó anteriormente, el 6-oxo-14-hidroxi- Δ^7 -morfinano es un producto intermedio importante para la preparación de 14-hidroxi-opiáceos, especialmente aquellos que tienen un sustituyente en N distinto de metilo, por ejemplo naltrexona (6) y naloxona (7). En la bibliografía se describen procedimientos para convertir 6-oxo-14-hidroxi- Δ^7 -morfinanos en otros compuestos de morfinano útiles.

El compuesto de fórmula III en la que R = H es de particular importancia en la preparación de los compuestos (6) y (7) ya que su uso elimina la necesidad de una etapa de desprotección adicional.

- 25 La producción de estos compuestos puede conseguirse en dos etapas a partir de un compuesto de fórmula III. Una síntesis de este tipo incluirá una etapa de reducción inicial, por ejemplo usando hidrogenación catalítica, para proporcionar el derivado de dihidro (6-oxo-14-hidroxi-morfinano), seguido por N-alquilación con un agente alquilante adecuado, tal como L-RN, en la que L es un grupo saliente y RN es un grupo alquilo o alquileo. Un procedimiento de este tipo se ilustra en el esquema 1 a continuación.

Esquema 1

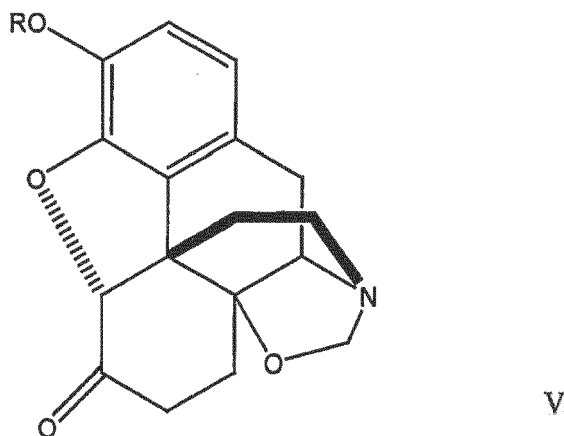
Tal como se indicó anteriormente, un ejemplo de un tratamiento para reducir el doble enlace en la posición 7 implica hidrogenación catalítica. El documento GB 939.287 describe un procedimiento de este tipo, en el que se usa cloruro de platino como catalizador en ácido acético al 10%. Los documentos US 5.112.975, US 5.927.876 y US 5.922.876 también dan a conocer métodos adecuados para reducir el doble enlace Δ^7 de los compuestos de fórmula III

Un ejemplo de un tratamiento de alquilación es la reacción del compuesto N-desmetilado con $R'-Br$ y una base, tal como K_2CO_3 . Se dan a conocer condiciones de N-alquilación adecuadas en los documentos US 3.254.088, US 3.332.950 y US 5.922.876.

Los grupos R' a modo de ejemplo incluyen alquilo C_{2-6} , tal como isómeros de cadena lineal, ramificados y cíclicos de etilo, propilbutilo, isobutilpentilo (todos los isómeros), hexilo (todos los isómeros), ciclopropilmetilo (tal como se encuentra en naltrexona (5)) y ciclobutilmetilo (tal como se encuentra en nalbufina y butorfanol), residuos de alqueno C_{2-6} tales como alquilo (tal como se encuentran en nalorfina y naloxona (6)) y alquino C_{2-6} , tal como propargilo.

Los ejemplos de grupos salientes incluyen halógeno, tal como Br, Cl y I, mesilato, tosilato y triflato.

- 5 En una realización preferida alternativa, en primer lugar puede hidrogenarse un 6-oxo-14-hidroxi-N-metil- Δ^7 -morfinano y posteriormente oxidarse para formar el N-óxido correspondiente. La hidrogenación para reducir el doble enlace Δ^7 puede llevarse a cabo en presencia de catalizadores de paladio o platino en condiciones de hidrogenación convencionales tal como se comentó anteriormente. El N-óxido de este procedimiento puede reducirse tal como se mencionó anteriormente para formar un compuesto de oxazolidina. El compuesto de oxazolidina será generalmente de fórmula V:



en la que R es H, alquilo C₁-C₆, bencilo o acilo.

- 10 La hidrólisis de la oxazolidina y la alquilación para formar, por ejemplo, naltrexona (6) y naloxona (7), pueden ir a continuación de la ruta de síntesis comentada anteriormente.

- 15 Tras la preparación del N-alquilo o N-alqueniil-6-oxo-14-hidroxi-morfinano es posible modificar adicionalmente el compuesto usando técnicas conocidas para preparar derivados de morfinano adicionales. Por ejemplo, si no se reduce el doble enlace Δ^7 , puede realizarse una química adicional en el radical ceto α,β -insaturado. El átomo de oxígeno en la posición 3 puede someterse a reacciones de esterificación, transesterificación y eterificación usando técnicas conocidas.

La referencia a cualquier técnica anterior en esta memoria descriptiva no es, y no debe interpretarse como, un reconocimiento o cualquier forma de sugerencia de que esa técnica anterior forme parte del conocimiento general común en Australia.

- 20 La invención se describirá ahora con referencia a los siguientes ejemplos, que están previstos sólo con el propósito de ilustrar determinadas realizaciones de la invención y no deben interpretarse como que limitan la generalidad de la invención descrita anteriormente.

Ejemplos

Ejemplo 1

- 25 **a) Oxidación de oripavina para dar N-óxido de 14-hidroxi-morfinona (14-NO)**

- 30 Se añade ácido fórmico al 45% (100 l) a etanol (100 l). Se disuelve oripavina en el etanol ácido (100 kg/200 l). Se añade peróxido de hidrógeno al 50% (70 l) y se mantiene la temperatura a 20°C mediante enfriamiento. Tras 2 h se neutraliza la mezcla de reacción a pH 7 con la adición de NaOH al 23% a una velocidad que garantiza que la temperatura de la reacción alcanza los 55°C. Esto se realiza a lo largo de 2 h. Cuando se alcanza esta temperatura, se permite que la mezcla reaccione durante 1-2 h más. Tras este tiempo se enfría la mezcla de reacción hasta 15°C y se filtra el material sólido. Se lava la torta de filtración con agua (100 l/100 kg) y entonces con etanol (rendimiento del 80%); CL-EM *m/z* 316 (M+H).

b) Reducción de (14-NO) para dar oxazolidina (compuesto de fórmula IV, en la que R = H)

- 35 Se añade N-óxido de 14-hidroxi-morfinona (14-NO) (4 kg) a 100 l de metanol (>98%). Se agita la suspensión resultante durante 5 minutos. A la suspensión se le añaden 0,8 kg de FeSO₄·7H₂O y se agita vigorosamente la mezcla resultante durante aproximadamente 5 minutos. Tras 2 minutos se añaden 15 l de ácido fórmico al 85% y se

5 filtra inmediatamente el precipitado resultante tras completarse el mezclado. Se lava con metanol la oxazolidina precipitada (rendimiento del 55%); ^{13}C -RMN (DCO_2D) δ 25,4 (C10), 29,5 (C15), 45,8 (C16), 48,1 (C13), 65,7 (C9), 78,8 (C14), 84,0 (C17), 86,1 (C5), 120,4 (C1), 121,3 (C11), 122,0 (C2), 128,5 (C12), 136,6 (C9), 139,5 (C3), 142,6 (C8), 143,4 (C4), 196,6 (C6) ppm; ^1H -RMN (DCO_2D) δ 2,8 (m, 1H, H15), 3,5 (m, 1H, H15), 4,2 (m, 2H, H10, H16), 4,4 (m, 2H, H10, H16), 5,4 (d, 1H, H9), 5,7 (s, 1H, H5), 6,1 (dd, 2H, H17), 7,1 (d, 1H, H7), 7,45 (d, 1H, H1), 7,51 (d, 1H, H2), 7,60 (d, 1H, H8) ppm.

c) Hidrólisis de oxazolidina para dar 6-oxo-14-hidroxi- Δ^7 -morfinano (compuesto de fórmula III, en la que R es H)

10 Se añade la oxazolidina (1 kg) a una disolución de hidróxido de amonio al 25% (0,96 l) en H_2O (7,2 l). Entonces se añade ácido clorhídrico al 30% (1,65 l) y se calienta la mezcla hasta 50°C seguido por la adición de carbono activado (0,025 kg). Tras 30 min se retira el carbono activado mediante filtración y se agita el filtrado durante 30 min más. Entonces se ajusta el pH a pH 9,0 con amoníaco al 25% y se agita durante 15 horas más a 50°C . Tras este tiempo se enfría la mezcla por debajo de los 20°C y se filtra el precipitado y se lava con H_2O (5 l) (rendimiento del 85%); ^{13}C -RMN ($\text{D}_2\text{O}/\text{DCI}$) δ 25,2 (C15), 26,7 (C10), 37,3 (C16), 46,3 (C13), 56,6 (C9), 66,6 (C14), 86,1 (C5), 118,9 (C1), 121,3 (C2), 122,4 (C11), 128,9 (C12), 133,0 (C7), 138,8 (C4), 142,7 (C3), 147,9 (C8), 196,9 (C6) ppm.

Ejemplo 2

a) Oxidación de 14-hidroxicodeinona para dar tartrato de N-óxido de 14-hidroxicodeinona

20 Se añadió 14-hidroxicodeinona (20,0 g) a metanol (100 ml) seguido de *m*CPBA (21,9 g, 50% húmedo). Tras agitar durante 40 min, se añadió ácido L(+)-tartárico a pH 3,5 precipitar el tartrato de N-óxido de 14-hidroxicodeinona, que se recogió mediante filtración (rendimiento del 83%). CL-EM *m/z* 330 [M+H].

b) Reducción de tartrato de N-óxido de 14-hidroxicodeinona para dar oxazolidina (compuesto de fórmula IV, en la que R = CH_3)

25 Se suspendió tartrato de N-óxido de 14-hidroxicodeinona (14,8 g) en metanol (200 ml). Entonces se añadió $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (2,0 g) y se agitó la disolución durante 40 min. Se recogió el producto mediante filtración y se lavó el sólido con metanol (40 ml) para dar la oxazolidina (rendimiento de ~10%, ESI-EM *m/z* 312 [M+H]) como una mezcla con 14-hidroxicodeinona.

Ejemplo 3

a) Bencilación de N-óxido de 14-hidroximorfina

30 Se suspendió N-hidróxido de 14-hidroximorfina (100 g) en etanol (500 ml). Entonces se añadió K_2CO_3 (52,5 g) seguido de bromuro de bencilo (95,0 g). Se agitó la mezcla resultante a TA durante 16 h, entonces a 50°C durante 4 h. Se enfrió la disolución hasta TA, entonces se filtró y se lavó el sólido con etanol (200 ml). Se suspendió el sólido en agua (500 ml) durante 30 min, entonces se recogió mediante filtración para dar N-óxido de 3-bencil-14-hidroximorfina (rendimiento del 78%). ESI-EM *m/z* 406 [M+H].

b) Reducción de N-óxido de 3-bencil-14-hidroximorfina para dar oxazolidina (compuesto de fórmula IV, en la que R = bencilo)

35 Se suspendió N-óxido de 3-bencil-14-hidroximorfina (5,0 g) en metanol (100 ml). Entonces se añadió $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,5 g) y se agitó la disolución durante 15 min. Se recogió el producto mediante filtración y se lavó el sólido con metanol (20 ml) para dar la oxazolidina (rendimiento de ~15%, ESI-EM *m/z* 388 [M+H]) como una mezcla con 3-bencil-14-hidroximorfina.

Ejemplo 4

a) Oxidación de oximorfona para dar N-óxido de oximorfona

40 Se añadió oximorfona (4,0 g) a metanol (40 ml) seguido de *m*CPBA (5,50 g, 50% húmedo). Tras agitar durante 5 min, se recogió N-óxido de oximorfona mediante filtración (rendimiento del 75%). ESI-EM *m/z* 318 [M+H].

b) Reducción de N-óxido de oximorfona para dar oxazolidina (compuesto de fórmula V, en la que R = H).

45 Se suspendió N-óxido de oximorfona (2,0 g) en metanol (40 ml). Entonces se añadió $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0,4 g) y se agitó la disolución durante 15 min. Se recogió el producto mediante filtración y se lavó el sólido con metanol (15 ml) para

dar la oxazolidina (rendimiento de ~50%, ESI-EM m/z 300 [M+H]) como una mezcla con oximorfona.

A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra “comprender”, y variaciones tales como “comprende” y “que comprende”, se entenderá que implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de número enteros o etapas especificados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de número enteros o etapas.

5

REIVINDICACIONES

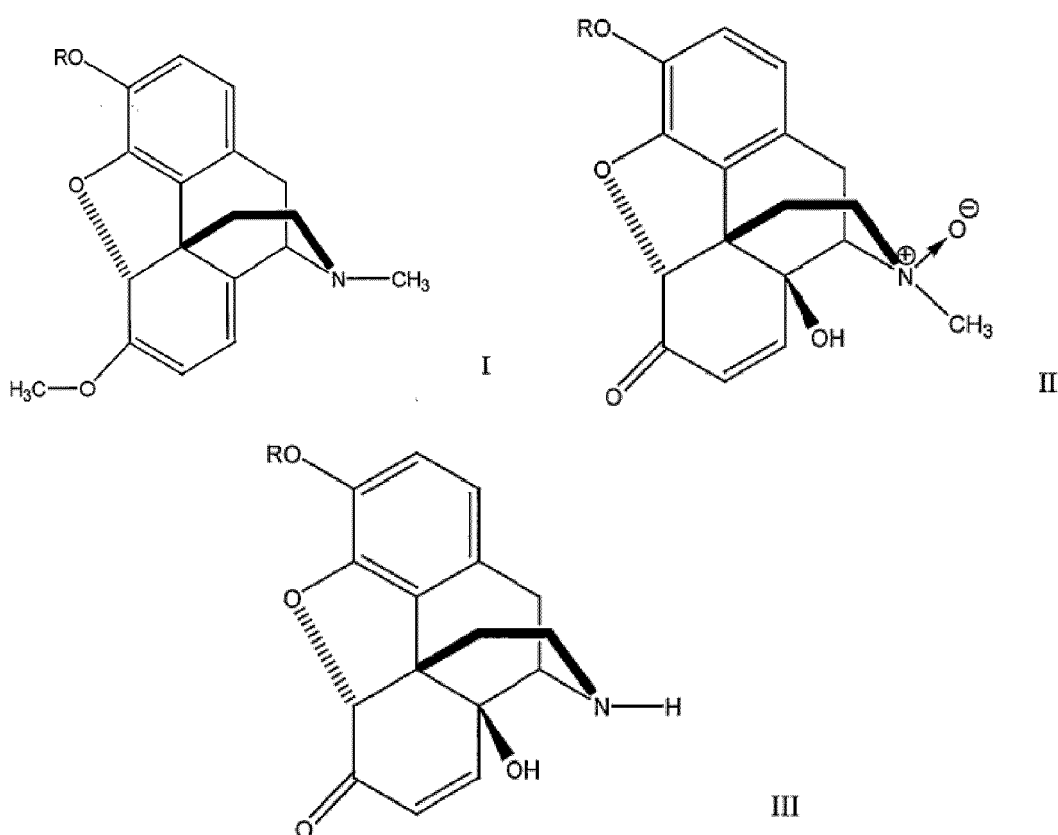
1. Método para preparar un compuesto de fórmula III que comprende oxidar un compuesto de fórmula I durante un tiempo y en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula II y convertir el compuesto de fórmula II formado en el compuesto de fórmula III; en el que:

- 5 la oxidación se lleva a cabo tratando el compuesto de fórmula I con peróxido de hidrógeno en un exceso molar en presencia de un ácido carboxílico;

el compuesto de fórmula II formado se convierte en el compuesto de fórmula III mediante la N-desmetilación del compuesto de fórmula II;

y

- 10 los compuestos de fórmulas I, II y III son:



en las que R es H, alquilo C₁-C₆, bencilo o acilo.

- 15 2. Método según la reivindicación 1, en el que la oxidación se lleva a cabo tratando el compuesto de fórmula I con 2-5 equivalentes de peróxido de hidrógeno en presencia de un ácido carboxílico.

3. Método según la reivindicación 2, en el que el ácido carboxílico es ácido fórmico o ácido acético.

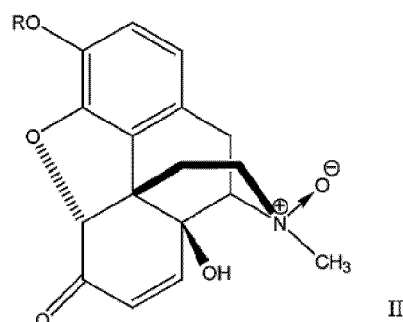
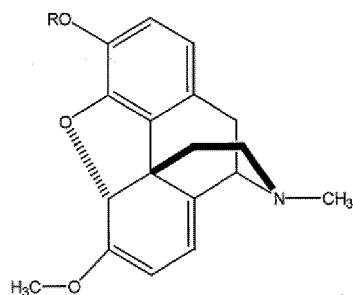
4. Método según la reivindicación 3, en el que el ácido carboxílico es ácido fórmico.

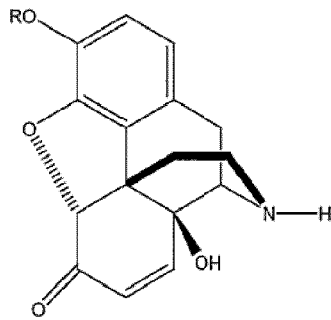
5. Método según la reivindicación 4, en el que la concentración de ácido fórmico es del 45% en peso de ácido fórmico en agua.

- 20 6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que el compuesto de fórmula I se trata con un exceso molar de peróxido de hidrógeno a una concentración del 50% en peso en agua.

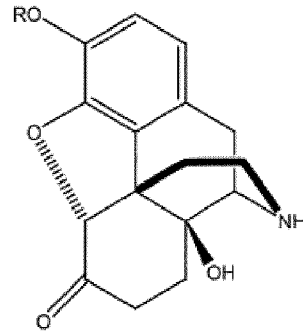
7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que el compuesto de fórmula I se disuelve en una mezcla del ácido carboxílico y un disolvente antes de la adición del peróxido de hidrógeno.

8. Método según la reivindicación 7, en el que el disolvente es etanol.
9. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la oxidación se lleva a cabo a una temperatura inferior a los 50°C.
10. Método según la reivindicación 9, en el que la temperatura es de aproximadamente 20°C.
- 5 11. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que incluye la etapa adicional de aislar el compuesto de fórmula II antes de la conversión en el compuesto de fórmula III.
12. Método según la reivindicación 11, en el que la etapa de aislamiento comprende neutralizar la mezcla de reacción de oxidación hasta un pH de aproximadamente 7 añadiendo una base y recogiendo el compuesto de fórmula II como un sólido.
- 10 13. Método según la reivindicación 12, en el que la base se selecciona de hidróxido de sodio o de potasio o carbonato de potasio.
14. Método según la reivindicación 13, en el que la base es hidróxido de sodio.
15. Método según la reivindicación 14, en el que hidróxido de sodio se añade a la mezcla de oxidación a una velocidad que garantiza que la temperatura de reacción alcanza los 55°C.
- 15 16. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el compuesto de fórmula II formado se convierte en el compuesto de fórmula III tratando el compuesto de fórmula II con un agente reductor.
17. Método según la reivindicación 16, en el que el agente reductor es un agente reductor a base de Fe(II).
18. Método según la reivindicación 17, en el que el agente reductor a base de Fe(II) se selecciona del grupo que consiste en FeSO₄, FeCl₂ y complejos de Fe-porfirina.
- 20 19. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 18, que incluye la etapa adicional de añadir hidróxido de amonio y posteriormente filtrar.
20. Método para preparar N-alquil o N-alquenil-6-oxo-14-hidroxi-morfinanos, que comprende:
- oxidar un compuesto de fórmula I durante un tiempo y en condiciones suficientes para formar un compuesto de fórmula II, en el que la oxidación se lleva a cabo tratando el compuesto de fórmula I con peróxido de hidrógeno en un exceso molar en presencia de un ácido carboxílico,
- 25 convertir el compuesto de fórmula II formado en un compuesto de fórmula III mediante la N-desmetilación del compuesto de fórmula II,
- reducir el doble enlace Δ^7 para formar un compuesto de fórmula III', y
- someter el compuesto de fórmula III' a N-alkilación para introducir el sustituyente N-alquilo o N-alquenilo; en el que:
- 30 los compuestos de fórmulas I, II, III y III' son:





III



III'

en las que R es H, alquilo C₁-C₆, bencilo o acilo.

21. Método según la reivindicación 20, en el que un agente reductor convierte un compuesto de fórmula II en un compuesto de fórmula III.
- 5 22. Método según la reivindicación 21, en el que el agente reductor es un agente reductor a base de Fe(II).
23. Método según la reivindicación 22, en el que el agente reductor a base de Fe(II) se selecciona del grupo que consiste en FeSO₄, FeCl₂ y complejos de Fe-porfirina.
24. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, que incluye la etapa adicional de añadir hidróxido de amonio y posteriormente filtrar.
- 10 25. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que R del compuesto de fórmula I es H o CH₃.
26. Método según la reivindicación 25, en el que R del compuesto de fórmula I es H.
27. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que R del compuesto de fórmula II es H o CH₃.
- 15 28. Método según la reivindicación 27, en el que R del compuesto de fórmula II es H.
29. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en el que R del compuesto de fórmula III es H o CH₃.
30. Método según la reivindicación 29, en el que R del compuesto de fórmula III es H.