



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 313 299**

(51) Int. Cl.:

C07D 489/02 (2006.01)

C07F 7/08 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05712726 .8**

(96) Fecha de presentación : **04.02.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1711502**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **18.10.2006**

(54) Título: **Procedimientos para producir morfinonas 3-O-protegidas y carboxilatos de morfinona dienol 3-O-protegidos.**

(30) Prioridad: **06.02.2004 US 542711 P**

(73) Titular/es: **EURO-CELTIQUE S.A.**
2, avenue Charles de Gaulle
1653 Luxembourg, LU

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2009

(72) Inventor/es: **Stumpf, Andreas**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2009

(74) Agente: **Mir Plaja, Mireia**

ES 2 313 299 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

Procedimientos para producir morfinonas 3-O-protegidas y carboxilatos de morfinona dienol 3-O-protegidos.

5 1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos para producir morfinonas 3-O-protegidas y carboxilatos de morfinona dienol 3-O-protegidos. La presente invención se refiere también a procedimientos para realizar dichas cetonas a partir de los alcoholes secundarios correspondientes.

10

2. Antecedentes de la invención

La morfina y los análogos estructurales de la morfina (los “alcaloides de la morfina”) tales como codeína, hidrocodona, hidromorfona, naloxona, naltrexona, oxicodona y oximorfona son usados en fármacos de prescripción de analgésicos. Otros análogos de morfina, por ejemplo, tebaína, son materiales de partida útiles para preparar alcaloides de morfina analgésicos. Sin embargo, la tebaína es sólo un componente menor de los alcaloides de morfina que se encuentran en las semillas de plantas de amapola y los procedimientos sintéticos para preparar la tebaína son relativamente costosos (ver patente US No. 6.262.266 B1 de Chiu *et al.*).

20

El acetato de codeinona dienol, que es el derivado 3-O-metil del acetato de morfinona dienol, es un alcaloide de morfina útil para preparar alcaloides de morfina antagonistas y analgésicos tales como naloxona, naltrexona y oxicodona (ver por ejemplo, la patente US No. 6.013.796 de Huang *et al.*). El acetato de codeinona dienol puede prepararse mediante oxidación de la codeína a codeinona seguido por acilación (ver, por ejemplo, la patente US No. 6.013.796 de Huang *et al.* ó 6.177.567 de Fang-Ting Chin *et al.*).

25

Se conocen otros carboxilatos de morfinona dienol 3-O-protegidos y se preparan generalmente mediante la oxidación de la morfina 3-O-protegida correspondiente seguida por acilación. Un número de estos carboxilatos de morfinona dienol 3-O-protegidos han sido usados para preparar otros alcaloides de morfina útiles.

30

Los párrafos siguientes se refieren a procedimientos conocidos para producir morfinonas 3-O-protegidas mediante la oxidación de las morfinas 3-O-protegidas correspondientes.

35

La codeína es 3-O-metilmorfina y la codeinona es 3-O-metilmorfinona.

35

La patente US No. 2.654.75 de Homeyer *et al.* describe la reacción de la codeína con aluminio tri(tert-butóxido) y metoxiciclohexanona en tolueno para formar codeinona, con un rendimiento de codeinona indicado como inferior al 50%.

40

Ninan *et al.*, Tetrahedron 48:6709-6716 (1992) describe la reacción de 3-O-dimetil-t-butilsililmorfina con dióxido de manganeso en cloroformo a 25°C para formar 3-O-dimetil-t-butilsililmorfinona.

45

La referencia Ninan *et al.* describe también la reacción de 3-O-dimetil-t-bultilsililmorfina con perrutenato de tetrapropilamonio y N-metilmorfolina-N-óxido en diclorometano a una temperatura no especificada para formar 3-O-dimetil-t-butilsililmorfinona con un rendimiento del 86%.

50

La patente US No. 6.013.796 de Huang *et al.* describe la reacción de 3-O-acetilmorfina con un complejo formado por dimetilsulfóxido (“DMSO”) y cloruro de oxalilo en presencia de base (el “procedimiento de oxidación Swern”) a -78°C para proporcionar la correspondiente 3-acetilmorfinona con un rendimiento del 73%. La patente US No. 6.013.796 describe también la reacción de 3-O-bencilmorfina bajo condiciones similares para proporcionar 3-O-bencilmorfinona con un rendimiento del 65%. Sin embargo, el procedimiento descrito requiere al menos 2,5 equivalentes molares de DMSO por mol de morfina y genera dimetilsulfuro maloliente como un producto secundario.

55

A pesar de estos procedimientos descritos, permanece una necesidad de procedimientos mejorados para producir morfinonas 3-O-protegidas.

60

El procedimiento de oxidación Swern descrito anteriormente ha sido el foco de considerable investigación, ya que evita el uso de oxidantes inorgánicos agresivos tales como MnO₂ y es generalmente útil para oxidar alcoholes primarios y secundarios en aldehídos y cetonas, respectivamente. Por ejemplo, De Luca *et al.*, J. Org. Chem. 66:7907-7909 (2001) describe la reacción de alcoholes primarios o secundarios con un complejo formado por DMSO y ácido triclorocianúrico (“TCCA”) en tetrahidrofurano (“THF”) a -30°C en presencia de trietilamina para proporcionar los aldehídos y cetonas correspondientes, respectivamente. Sin embargo se forma dimetilsulfuro maloliente como un producto secundario de la reacción. Por consiguiente, se han destinado muchos esfuerzos a modificar el procedimiento de oxidación Swern o a desarrollar alternativas más atractivas.

ES 2 313 299 T3

Los párrafos siguientes se refieren a alternativas y modificaciones conocidas del procedimiento de oxidación Swern.

5 Nishide *et al.*, Tetrahedron Lett. 43:5177-5179 (2002) describe un procedimiento de oxidación Swern de bajo olor usando dodecilmetilsulfóxido como reactante sulfóxido.

Harris *et al.*, J. Org. Chem. 63:2407-2409 (1998) describe un procedimiento de oxidación Swern de bajo olor usando 6-(metilsulfinil) ácido hexanoico unido a un polímero como reactante sulfóxido y el reactante sulfóxido puede ser regenerado mediante la reacción del producto secundario sulfuro con NaIO₄.

10 Una alternativa a la reacción Swern se describe en Corey *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 94:7586-7587 (1972), donde un alcohol primario o secundario es reaccionado con un complejo formado por dimetilsulfuro y N-clorosuccinamida (“NCS”) o Cl₂ a -25°C en presencia de una base (la “oxidación Corey-Kim”) para formar el aldehído y la cetona correspondientes, respectivamente. Sin embargo, la referencia Corey describe que la reacción de 2-ciclohexenol forma 15 clorociclohexeno en lugar de 2-ciclohexenona. Además, el procedimiento descrito usa dimetilsulfuro maloliente como reactivo.

20 Ohsugi *et al.*, Tetrahedron 59:8393-8398 (1992) describe un procedimiento de oxidación Corey-Kim de bajo olor en el que un alcohol primario o secundario es reaccionado con CH₃S(C₁₂H₂₅) y NCS en presencia de trietilamina a -40°C, pero el procedimiento descrito usa al menos 3 veces de exceso molar de sulfuro y NCS por mol de alcohol.

25 A pesar de estos procedimientos descritos, permanece una necesidad de procedimientos mejorados para oxidar alcoholes primarios o secundarios en los correspondientes aldehídos o cetonas, respectivamente.

25 La citación de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no es un reconocimiento de que la referencia sea un antecedente de la solicitud.

30 3. Resumen de la invención

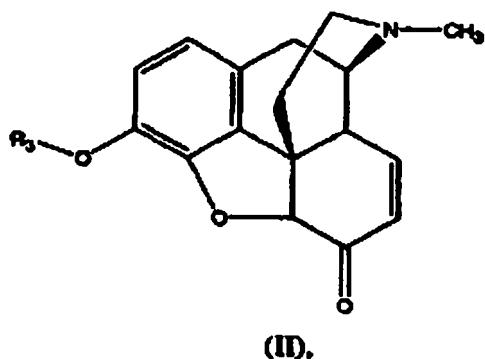
La presente especificación describe procedimientos para formar un aldehído o cetona a partir del alcohol primario o secundario, respectivamente.

35 En una forma de realización, la invención se refiere a procedimientos para producir una cetona, comprendiendo permitir que un alcohol secundario de fórmula (I) y definido (más adelante) reaccione en presencia de una mezcla de un compuesto de fórmula R₁SR₂, ácido tricloroisocianúrico y una base bajo condiciones suficientes para realizar la cetona, donde R₁ y R₂ son cada uno independientemente -(C₁-C₂₀)-alquilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo o -fenilo.

40 La presente invención se refiere también a procedimientos para producir morfinonas 3-O-protectadas.

En una forma de realización, la invención se refiere a procedimientos para producir un compuesto de fórmula (II):

45

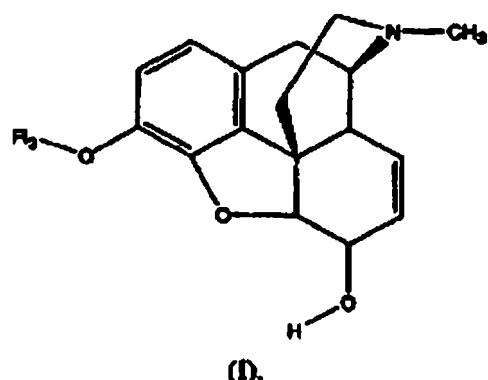


65

ES 2 313 299 T3

comprendiendo permitir que un compuesto de fórmula (I):

5



10

15

(I),

reaccione en presencia de un compuesto de fórmula R₁SR₂ y un reactivo que contiene clorina bajo condiciones suficientes para producir el compuesto de fórmula (II), donde:

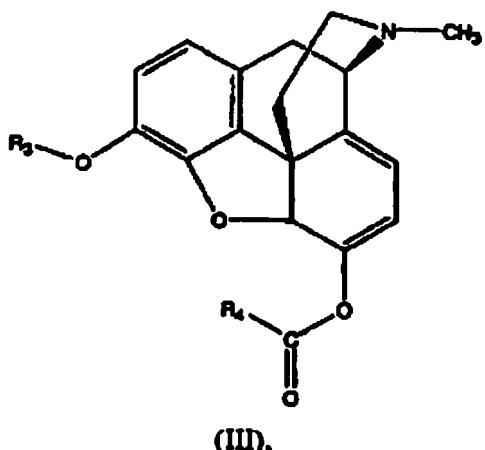
20 R₁ y R₂ son cada uno independientemente -(C₁-C₂₀)alquilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo o -fenilo; y

25 R₃ es un grupo protector.

La presente invención se refiere también a procedimientos para realizar carboxilatos dienol 3-O-protégidos derivados de morfinona.

30 En una forma de realización, la presente invención se refiere a procedimientos para producir un compuesto de fórmula (III):

35



40

45

(III),

50

comprendiendo:

(a) permitir que un compuesto de fórmula (I):

55

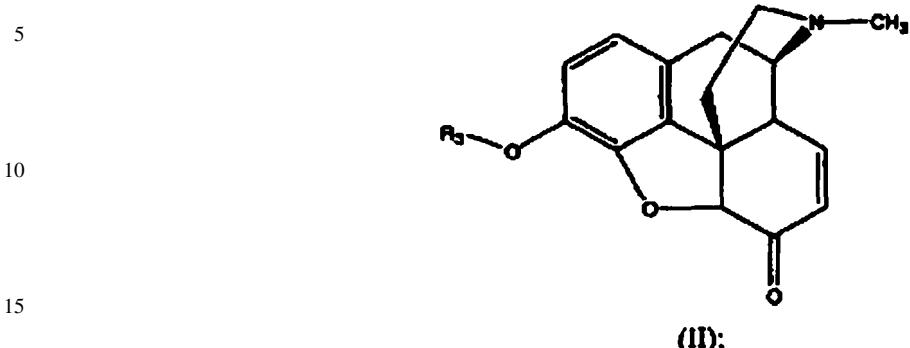
60

65

(I),

ES 2 313 299 T3

reaccione en presencia de un compuesto de fórmula R_1SR_2 y un reactivo que contiene clorina bajo condiciones suficientes para producir una mezcla que comprende un compuesto de fórmula (II):



y

- 20 (b) permitiendo que el compuesto de fórmula (II) reaccione con una primera base y un agente acilante de fórmula $R_4C(O)OC(O)R_4$ o $R_4C(O)X$ bajo condiciones suficientes para realizar el compuesto de fórmula (III), donde

25 R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})alquilo$, $-(C_3-C_8)cicloalquilo$ o $-fenilo$;
 R_3 es un grupo protector; y
 R_4 es $-(C_1-C_{10})alquilo$; y
30 X es $-Cl$, $-Br$ o $-I$.

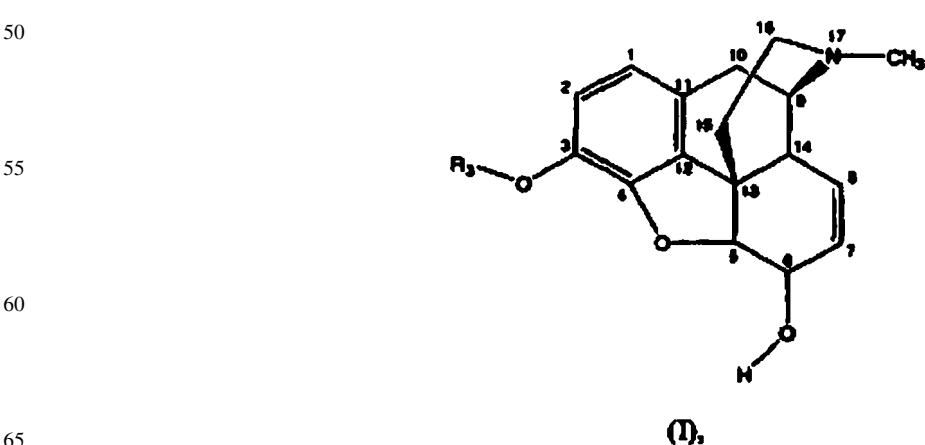
35 La presente invención se refiere también a nuevas composiciones útiles para oxidar un alcohol secundario de fórmula (I) a una cetona. En una forma de realización, la presente invención se refiere a composiciones obtenibles combinando una mezcla de un compuesto de fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base, donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})alquilo$ o $-(C_3-C_8)cicloalquilo$ o $-fenilo$, con un alcohol secundario de fórmula (I).

40 La presente invención puede entenderse más completamente mediante la referencia a la descripción detallada y a los ejemplos ilustrativos siguientes, que ejemplifican formas de realización no limitativas de la invención.

4. Descripción detallada de la invención

4.1. Definiciones

45 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión genérica "morfina 3-O-protectora" se refiere al compuesto que tiene la estructura de fórmula (I):

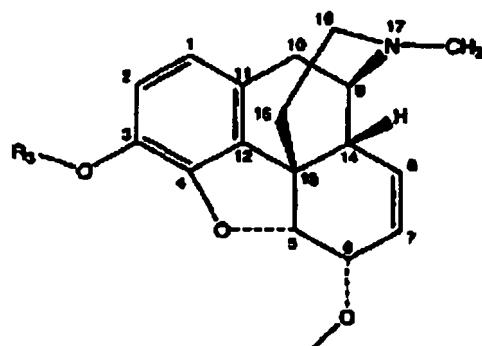


65 donde R_3 es un grupo protector.

ES 2 313 299 T3

Un compuesto de fórmula (Ia) tiene la estructura:

5



10

(Ia),

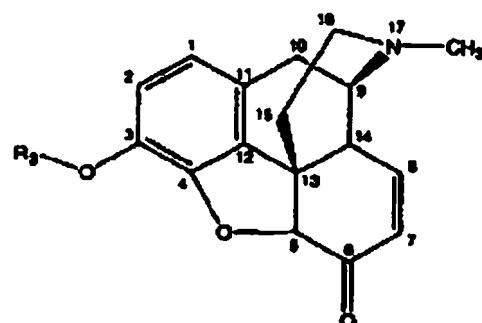
15

20

donde R_3 es un grupo protector.

25 Tal como se usa en la presente memoria, la expresión genérica "morphinona 3-O-protectida" se refiere al compuesto que tiene la estructura de fórmula (II):

30



35

40

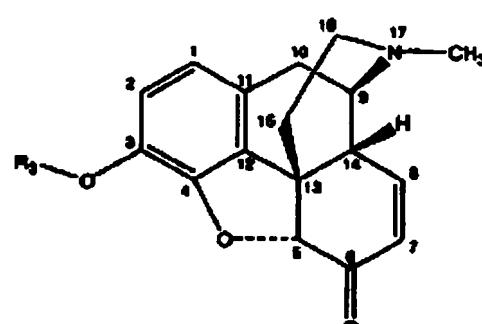
(II),

45

donde R_3 es un grupo protector.

El compuesto de fórmula (IIa) tiene la estructura:

50



55

60

(IIa),

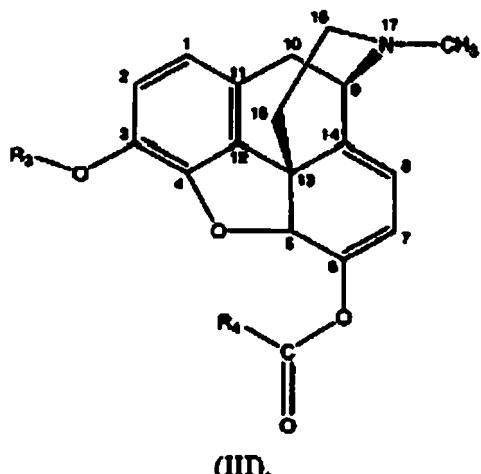
65

donde R_3 es un grupo protector.

ES 2 313 299 T3

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión genérica “carboxilato de morfinona dienol 3-O-protégido” se refiere al compuesto que tiene la estructura de fórmula (III):

5



10

15

20

25

donde R₃ es un grupo protector y R₄ es un -(C₁-C₁₀)alquilo.

30

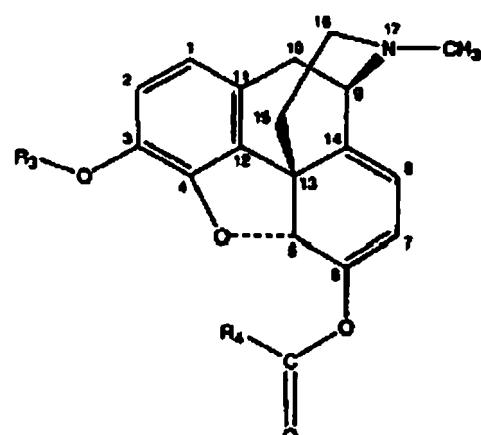
El compuesto de fórmula (IIIa) tiene la estructura:

35

40

45

50



55

donde R₃ es un grupo protector y R₄ es un -(C₁-C₁₀)alquilo.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “halo” se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.

60

Tal como se usa en la presente memoria, el término “-(C₁-C₁₀)alquilo” se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o cadena ramificada que tiene entre 1 y 10 átomos de carbono. Los -(C₁-C₁₀)alquilos saturados de cadena lineal representativos son -metil, -etil, -n-propil, -n-butil, -n-pentil, -n-hexil, -n-heptil, -n-octil, -n-nonil y -n-decil. Los -(C₁-C₁₀)alquilos ramificados saturados representativos son -isopropil, -sec-butil, -isobutil, -tert-butil y similares.

65

Tal como se usa en la presente memoria, el término “-(C₁-C₂₀)alquilo” se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que tiene entre 1 y 20 átomos de carbono. Los (C₁-C₂₀)alquilos de cadena lineal saturados representativos son -metil, -etil, -n-propil, -n-butil, -n-pentil, -n-hexil, -n-heptil, -n-octil, -n-nonil, -n-decil, -n-undecil, -n-dodecil, -n-tridecil, -n-tetradecil, -n-pentadecil, -n-hexadecil, -n-heptadecil, -n-octadecil, -n-nonadecil y -n-eicosil.

ES 2 313 299 T3

Ejemplos no limitativos de $-(C_1-C_{20})$ alquilos ramificados saturados son -isopropil, -sec-butil, -iso-butil, -tert-butil y similares.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “grupo protector” se refiere a un grupo diferente de -H que es útil para proteger la posición 3-O de la morfina, morfinona y carboxilato de morfinona dienol de reacciones no deseadas. El grupo protector puede ser remplazado, si se desea, por -H u otro grupo después de la formación del compuesto de fórmula (III).

Tal como se usa en la presente memoria, el término “anhídrido” cuando se usa en referencia a un solvente orgánico, mientras no se defina lo contrario en la presente memoria, se refiere a un solvente orgánico que tiene una cantidad de agua que es inferior a aproximadamente 0,01% en peso de la cantidad total de agua y solvente orgánico.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “aislar” cuando se usa en referencia a la mezcla que comprende un compuesto de fórmula (II) ó (III) se refiere a separar el compuesto de fórmula (II) ó (III) del solvente orgánico, cuando está presente, y agua, cuando está presente.

4.2. Procedimientos para Oxidar Alcoholes Primarios o Secundarios

Tal como se ha indicado anteriormente, la presente invención se refiere a procedimiento para oxidar un alcohol primario o secundario para formar una cetona especial (el “procedimiento de formación de carbonilo”). Comparados con los procedimientos conocidos, los presentes procedimientos para oxidar alcoholes secundarios tal como se ha definido pueden realizarse bajo condiciones más suaves y/o con una utilización más eficiente de reactivos que los procedimientos convencionales.

En una forma de realización, el procedimiento de formación de carbonilo comprende el uso de un procedimiento de oxidación de bajo olor.

En una forma de realización, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir una cetona, tal como se ha definido que comprende permitir que un alcohol secundario de fórmula (I) reaccione en presencia de una mezcla de un compuesto de fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base bajo condiciones suficientes para realizar la cetona, donde R_1 y R_2 son dada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo o -fenilo.

El procedimiento de formación de carbonilo comprende el uso de un compuesto de fórmula (I), donde R_3 es un grupo protector.

En una forma de realización, el procedimiento de formación de carbonilo comprende el uso de un alcohol secundario de fórmula (Ia).

Ejemplos no limitativos de grupos protectores útiles cuando el procedimiento de formación de carbonilo comprende los compuestos de fórmula (I) incluyen $-(C_1-C_{10})$ alquilo; -bencilo; acilos tales como $-C(O)(C_1-C_{10})$ alquilo y $-C(O)C_6H_5$; carbonatos tales como $-C(O)O(C_1-C_{10})$ alquilo; sililos tales como $-Si((C_1-C_{10})$ alquilo)₃, $-Si(arilo)((C_1-C_{10})$ alquilo)₂ y $-Si(arilo)_2((C_1-C_{10})$ alquilo); fosfinóxidos tales como $-P(O)(CH_3)_2$, fosfinosulfuros tales como $-P(S)(CH_3)_2$; y arilsulfonatos tales como $-S(O)OC_6H_4-p-CH_3$.

En una forma de realización, el procedimiento de formación de carbonilo comprende el uso de un compuesto de fórmula (I), donde R_3 es $-(C_1-C_{10})$ alquilo, -bencilo, $-C(O)(C_1-C_{10})$ alquilo, $-C(O)O(C_1-C_{10})$ alquilo, $-Si((C_1-C_{10})$ alquilo)₃, $-Si(arilo)((C_1-C_{10})$ alquilo)₂, $-Si(arilo)_2((C_1-C_{10})$ alquilo), $-P(O)((C_1-C_{10})$ alquilo)₂, $-P(S)((C_1-C_{10})$ alquilo)₂ o $-S(O)OC_6H_4-p-CH_3$.

En una forma de realización, el procedimiento de formación de carbonilo comprende el uso de un compuesto de fórmula (I) donde R_3 es $-CH_3$.

En otra forma de realización, el procedimiento de formación de carbonilo comprende el uso de un compuesto de fórmula (I) donde R_3 es $-Si((C_1-C_{10})$ alquilo)₃, $-Si(arilo)((C_1-C_{10})$ alquilo)₂ o $-Si(arilo)_2((C_1-C_{10})$ alquilo).

En otra forma de realización, el procedimiento de formación de carbonilo comprende el uso de un compuesto de fórmula (I) donde R_3 es $-Si((C_1-C_{10})$ alquilo)₃.

En otra forma de realización, el procedimiento de formación de carbonilo comprende el uso de un compuesto de fórmula (I) donde R_3 es $-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$.

En una forma de realización, el procedimiento de formación de carbonilo comprende el uso de un compuesto de fórmula R_1SR_2 donde R_1 es -metilo y R_2 es $-(C_1-C_{20})$ alquilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo o -fenilo.

En otra forma de realización, el procedimiento de formación de carbonilo comprende el uso de un compuesto de fórmula R_1SR_2 donde R_1 es $-CH_3$ y R_2 es $-(C_1-C_{20})$ alquilo.

ES 2 313 299 T3

En otra forma de realización, el procedimiento de formación de carbonilo comprende el uso de un compuesto de fórmula R_1SR_2 donde R_1 es $-CH_3$ y R_2 es $-(C_{12})alquilo$.

La base es una base orgánica o una base inorgánica. Ejemplos no limitativos de bases orgánicas útiles en el procedimiento de formación de carbonilo incluyen, pero no se limitan a, aminas orgánicas tales como, por ejemplo, trialquilaminas tales como trimetilamina, trietilamina, tri-n-propilamina, tri-n-butilamina, dietilmelilamina, dimetiletilamina, diisopropiletilamina y similares; arildialquilaminas tales como dimetilfenilamina y dietilfenilamina; piridina y piridina sustituida con uno o más $-(C_1-C_4)alquilo$ tales como 2-metilpiridina, 3-metilpiridina, 4-metilpiridina, 2,3-dimetilpiridina, 2,4-dimetilpiridina, 2,5-dimetilpiridina, 3,4-dimetilpiridina, 3,5-dimetilpiridina, 2,3,4-trimetilpiridina, 2,3,5-trimetilpiridina, 2,4,5-trimetilpiridina, 3,4,5-trimetilpiridina y similares; piridina sustituida con grupos dialquilamino tales como para-N,N-dimetilaminopiridina; sales de metales alcalinos de ácidos débiles tales como, por ejemplo, carboxilato de litio, sodio, potasio, rubidio y cesio y cualquier combinación de los mismos.

Ejemplos no limitativos de bases inorgánicas útiles en el procedimiento de formación de carbonilo incluyen los hidróxidos de los metales alcalinos tales como litio, sodio, potasio, rubidio y cesio.

En una forma de realización, la base es una base orgánica. En otra forma de realización, la base orgánica es una amina orgánica. En otra forma de realización, la amina orgánica es trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilpiridina o dimetilaminopiridina. En otra forma de realización, la amina orgánica es trietilamina.

En otra forma de realización, la base es una base inorgánica.

Los compuestos de fórmula (I) y (Ia) están disponibles comercialmente o pueden ser preparados mediante los procedimientos descritos en la Sección 4.3.

El ácido tricloroisocianúrico está disponible en Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI.

Los compuestos de fórmula R_1SR_2 están disponibles comercialmente en Lancaster Synthesis, Windham, NH o pueden ser preparados reaccionando un compuesto de fórmula R_1SH con K_2CO_3 y R_2I en dimetilformamida tal como se describe en Ohsugi *et al.*, Tetrahedron 59:8393-8398 (2003).

En una forma de realización, la cantidad de alcohol usado en el procedimiento de formación de carbonilo se encuentra entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 9,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico; en otra forma de realización, la cantidad de alcohol usado en el procedimiento de formación de carbonilo se encuentra entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 5,0 equivalentes molares por cada equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico; y en otra forma de realización, la cantidad de alcohol usado en el procedimiento de formación de carbonilo se encuentra entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 4,0 equivalentes molares por cada equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

En una forma de realización, la cantidad de compuesto de fórmula R_1SR_2 usado en el procedimiento de formación de carbonilo se encuentra entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 9,0 equivalentes molares por cada equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico; en otra forma de realización, la cantidad de compuesto de fórmula R_1SR_2 usado en el procedimiento de formación de carbonilo se encuentra entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 5,0 equivalentes molares por cada equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico; y en otra forma de realización, la cantidad de compuesto de fórmula R_1SR_2 usado en el procedimiento de formación de carbonilo se encuentra entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 3,5 equivalentes molares por cada equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

En una forma de realización, la cantidad de base usada en el procedimiento de formación de carbonilo se encuentra entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 15,0 equivalentes molares por cada equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico; en otra forma de realización, la cantidad de base usada en el procedimiento de formación de carbonilo se encuentra entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 10,0 equivalentes molares por cada equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico; y en otra forma de realización, la cantidad de base usada en el procedimiento de formación de carbonilo se encuentra entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 7,0 equivalentes molares por cada equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

En una forma de realización, el procedimiento de formación de carbonilo se realiza en presencia de un solvente orgánico. Los ejemplos no limitativos de solventes orgánicos que son útiles en el procedimiento de formación de carbonilo incluyen, pero no se limitan a hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, clorobenceno; hidrocarburos (C_1-C_4) halogenados tales como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres tales como dietil éter, dipropil éter, dibutil éter, metil-tert-butil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano y acetato de etilo.

En una forma de realización, el solvente orgánico cuando es usado en el procedimiento de formación de carbonilo es benceno, tolueno, xileno, mesitileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, dietil éter, dipropil éter, di-butil éter, metil-tert-butil éter, tetrahidrofurano, acetato de etilo o cualquier combinación de los mismos.

ES 2 313 299 T3

En otra forma de realización, el solvente orgánico cuando es usado en el procedimiento de formación de carbonilo es o incluye diclorometano.

En otra forma de realización, el solvente orgánico es o incluye tolueno.

En una forma de realización, el solvente orgánico cuando es usado en el procedimiento de formación de carbonilo está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,1 partes en peso y aproximadamente 50 partes en peso en base al peso del compuesto de fórmula R_1SR_2 . En otra forma de realización, el solvente orgánico cuando es usado en el procedimiento de formación de carbonilo está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,1 partes en peso y aproximadamente 25 partes en peso en base al peso del compuesto de fórmula R_1SR_2 . En otra forma de realización, el solvente orgánico cuando es usado en el procedimiento de formación de carbonilo está presente en una cantidad comprendida entre aproximadamente 0,1 partes en peso y aproximadamente 10 partes en peso en base al peso del compuesto de fórmula R_1SR_2 .

En una forma de realización, el solvente orgánico cuando es usado en el procedimiento de formación de carbonilo es anhídrido. Los solventes orgánicos de anhídrido están disponibles comercialmente o pueden ser obtenidos contactando el solvente orgánico con un agente deshidratante adecuado tal como, por ejemplo, tamices moleculares, metales reactivos tales como Li, Na o K y mezclas de los mismos; hidruros metálicos tales como CaH o LiAlH₄; y óxidos de metal y metaloides tales como BaO, CaO y P₂O₅ (ver Amarego *et al.*, Purification of Laboratory Chemicals (4th ed. 1996); y Gordan *et al.*, The Chemist's Companion 445-447 (1972)). La cantidad de agua en el solvente orgánico puede ser determinada mediante, por ejemplo, titulación Karl-Fisher (ver ASTM E1064-00 y ASTM E203-01).

El procedimiento de formación de carbonilo es realizado bajo condiciones que son suficientes para realizar un aldehído o una cetona. En una forma de realización, el procedimiento de formación de carbonilo es realizado hasta que al menos el 80 por ciento molar del alcohol ha sido convertido en un aldehído o una cetona; en otra forma de realización, el procedimiento de formación de carbonilo es realizado hasta que al menos aproximadamente el 95 por ciento molar del alcohol ha sido convertido en un aldehído o una cetona; y en otra forma de realización, el procedimiento de formación de carbonilo es realizado hasta que al menos aproximadamente el 99 por ciento molar del alcohol ha sido convertido en un aldehído o una cetona.

El progreso del procedimiento de formación de carbonilo puede ser monitorizado usando técnicas analíticas convencionales, incluyendo, pero no limitándose a, cromatografía en capa fina ("TLC"), cromatografía líquida de alto rendimiento ("HPLC"), cromatografía de gases ("GC"), cromatografía líquida-gaseosa ("GLC"), espectroscopía infrarroja ("IR") y espectroscopía de resonancia magnética nuclear ("NMR") tal como NMR ¹³C o ¹³C.

Típicamente, un tiempo que es suficiente para realizar el procedimiento de formación de carbonilo está entre aproximadamente 0,25 horas y aproximadamente 20 horas; en otra forma de realización, un tiempo que es suficiente para realizar el procedimiento de formación de carbonilo está entre aproximadamente 0,5 horas y aproximadamente 10 horas; y en otra forma de realización, un tiempo que es suficiente para realizar el procedimiento de formación de carbonilo está entre aproximadamente 1 horas y aproximadamente 5 horas.

Típicamente, una temperatura que es suficiente para realizar el procedimiento de formación de carbonilo está entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 130°C; en otra forma de realización, una temperatura que es suficiente para realizar el procedimiento de formación de carbonilo está entre aproximadamente -50°C y aproximadamente 50°C; y en otra forma de realización, una temperatura que es suficiente para realizar el procedimiento de formación de carbonilo está entre aproximadamente -40°C y aproximadamente 50°C.

El procedimiento de formación de carbonilo puede ser realizado a presión reducida, presión atmosférica o presión elevada. En una forma de realización, el procedimiento de formación de carbonilo es realizado a presión atmosférica.

En otra forma de realización, la etapa de formación de carbonilo es realizada bajo una atmósfera inerte tal como, por ejemplo, N₂, He, Ne, Ar, Kr, Xe o cualquier combinación de los mismos. En una forma de realización, la etapa de formación de carbonilo es realizada bajo una atmósfera de N₂.

El orden de adición del compuesto de fórmula R_1SR_2 , el ácido tricloroisocianúrico, el alcohol secundario, la base y el solvente orgánico, si existe, puede variar. Los ejemplos son como se indica a continuación.

En una forma de realización no limitativa, el procedimiento de formación de carbonilo es realizado añadiendo el alcohol secundario, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a una mezcla que comprende un compuesto de fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

En otra forma de realización no limitativa, el procedimiento de formación de carbonilo es realizado añadiendo una mezcla que comprende un compuesto de fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, al alcohol secundario, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

En otra forma de realización no limitativa, el procedimiento de formación de carbonilo es realizado añadiendo una base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a una mezcla que comprende un compuesto de fórmula

ES 2 313 299 T3

R_1SR_2 y ácido tricloroisocianúrico, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, seguido de la adición del alcohol secundario, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

En otra forma de realización no limitativa, el procedimiento de formación de carbonilo es realizado añadiendo una mezcla que comprende un compuesto de fórmula R_1SR_2 y ácido tricloroisocianúrico, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a una base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, seguido por la adición del alcohol secundario, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

En otra forma de realización no limitativa, el procedimiento de formación de carbonilo es realizado añadiendo el alcohol secundario, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a una mezcla que comprende un compuesto de fórmula R_1SR_2 y ácido tricloroisocianúrico, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, seguido por la adición de una base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

En otra forma de realización no limitativa, el procedimiento de formación de carbonilo es realizado añadiendo un compuesto de fórmula (I), opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a una mezcla que comprende un compuesto de fórmula R_1SR_2 y ácido tricloroisocianúrico, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, seguido por la adición de una base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

En otra forma de realización no limitativa, el procedimiento de formación de carbonilo es realizado añadiendo una base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a una mezcla que comprende un compuesto de fórmula R_1SR_2 y ácido tricloroisocianúrico, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, seguido por la adición de un compuesto de fórmula (I), opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

El aldehído o la cetona formados en el procedimiento de formación de carbonilo pueden ser aislados y purificados mediante procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, una mezcla de reacción que comprende un aldehído o cetona puede ser purificada mediante destilación fraccional, cromatografía en sílice, alúmina o FLORISIL™, y/o recristalización. En los casos en los que la mezcla de reacción que comprende una cetona tal como se ha definido comprende además un solvente orgánico, todo o parte del solvente orgánico puede ser retirado opcionalmente, típicamente por medio de evaporación, previamente a la purificación.

Los ejemplos no limitativos de solventes orgánicos útiles como eluyentes de cromatografía incluyen hidrocarburos (C_4-C_{10}) alifáticos de cadena lineal y cadena ramificada tales como butanos, pentanos, hexanos, heptanos, octanos, nonanos y decanos; hidrocarburos (C_4-C_7) cíclicos alifáticos tales como ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno; cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno o más grupos -halo.

Otros ejemplos no limitativos de solventes orgánicos útiles como eluyentes de cromatografía incluyen hidrocarburos (C_1-C_4) halogenados tales como clorometano, cloruro de metileno, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcoholes (C_1-C_{10}) alifáticos tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, tert-butanol, n-pentanol, n-hexanol, n-heptanol, n-octanol, n-nonanol, n-decanol y similares; dialquil éteres tales como dietil éter, diisopropil éter, dibutil éteres y metil butil éteres; diaril éteres tales como difenil éter; éteres cíclicos tales como tetrahidrofurano y dioxano; diéteres de glicol tales como etilenglicol dimetil éter; acetato de etilo; dimetilsulfóxido; N-metilpirrolidinona; hexametilfosforamida; dimetilformamida y cualquiera mezcla de los mismos.

En una forma de realización, el solvente orgánico usado como eluyente de cromatografía comprende un hidrocarburo alifático y un éter.

La presente invención se refiere además a composiciones obtenibles combinando un alcohol secundario de fórmula (I) con una mezcla de un compuesto de fórmula R_1SR_2 tal como se define en la presente memoria, ácido tricloroisocianúrico y una base. Estas composiciones son útiles para realizar una cetona, tal como se ha descrito anteriormente.

Ejemplos no limitativos de compuestos de fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y bases incluyen los descritos anteriormente para el procedimiento de formación de carbonilo.

En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición obtenible combinando una mezcla de un compuesto de fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico, una base con un compuesto de fórmula (I), donde R_3 es un grupo protector.

En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición obtenible combinando una mezcla de un compuesto de fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico, una base con un compuesto de fórmula (I), donde R_3 es $-(C_1-C_{10})alquilo$, $-bencilo$, $-C(O)(C_1-C_{10})alquilo$, $-C(O)O(C_1-C_{10})alquilo$, $-Si((C_1-C_{10})alquilo)_3$, $-Si(arilo)((C_1-C_{10})alquilo)_2$, $-Si(arilo)_2((C_1-C_{10})alquilo)$, $-P(O)((C_1-C_{10})alquilo)_2$, $-P(S)((C_1-C_{10})alquilo)_2$ o $-S(O)OC_6H_4-p-CH_3$.

En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición obtenible combinando una mezcla de un compuesto de fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico, una base con un compuesto de fórmula (I), donde R_3 es $-Si((C_1-C_{10})alquilo)_3$, $-Si(arilo)(C_1-C_{10})alquilo)_2$ o $-Si(arilo)_2(C_1-C_{10})alquilo$.

En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición obtenible combinando una mezcla de un compuesto de fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico, una base con un compuesto de fórmula (I), donde R_3 es $-Si((C_1-C_{10})alquilo)_3$.

5 En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición obtenible combinando una mezcla de un compuesto de fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico, una base con un compuesto de fórmula (I), donde R_3 es $-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$.

10 En otra forma de realización, la invención se refiere a una composición obtenible combinando una mezcla de un compuesto de fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico, una base con un compuesto de fórmula (I), donde R_3 es $-CH_3$.

15 En otra forma de realización, las composiciones pueden comprender además un solvente orgánico. Ejemplos no limitativos de solventes orgánicos incluyen los descritos anteriormente para el procedimiento de formación de carbonilo.

20 Las cantidades molares relativas del alcohol secundario, un compuesto de fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base, y la cantidad relativa de solvente orgánico, si está presente, son las descritas anteriormente para el procedimiento de formación de carbonilo.

5. Ejemplos

5.1. Ejemplo 1

Síntesis de 3-O-Bis(dimethyl-t-butyl)sililmorfina

Una solución de dimetil-t-butilsilicloruro (0,115 g, 0,76 mmol) en tetrahidrofurano (76 mL)(Aldrich) fue añadida durante aproximadamente 5 min a una solución base de morfina (20,38 g, 71 mmol), imidazola (14,59 g; 214 mmol) y dimetilformamida (“DMF”)(100 ml) a 25°C bajo atmósfera de N₂. La solución verde resultante fue agitada a 25°C durante 24 horas y fue concentrada bajo presión reducida y a 40°C. La mezcla viscosa resultante fue añadida a agua desionizada (500 g) a 25°C y el precipitado blanco resultante fue recogido mediante filtración. Los sólidos fueron disueltos en diclorometano (100 ml) y la fase orgánica resultante fue recogida. La fase orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, fue filtrada y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida a 40°C. El residuo resultante fue recristalizado a partir de heptano en ebullición (75 ml) para proporcionar 3-O-bis(dimethyl-t-butyl)sililmorfina como cristales blancos. Producción: 13,60 g (34 mmol, 48%).

5.2. Ejemplo 2

Síntesis one pot de Acetato de codeinona dienol

Preparación de codeinona: ácido tricloroisocianúrico (2,30 g, 3,8 mmol) fue cargado a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un cabezal de destilación y los contenidos del matraz fueron enfriados a -30°C bajo una atmósfera de N₂. Diclorometano anhídrido (15 ml) fue cargado al matraz y la suspensión resultante fue agitada durante 30 min a -30°C. Una solución de codeína (2,97 g, 9,9 mmol) en diclorometano anhídrido (15 ml) fue añadida gota a gota durante aproximadamente 5 minutos a la suspensión y los contenidos del matraz fueron mezclados durante aproximadamente 30 min a -30°C. La suspensión lechosa resultante fue mantenida a -30°C y trietilamina sin diluir (6,91 ml, 50 mmol) fue añadida gota a gota durante aproximadamente 10 min. La suspensión marrón claro resultante fue calentada a 10°C durante 2 horas momento en el que se completó la conversión de codeína a codeinona.

Preparación de acetato de codeinona dienol. La suspensión marrón indicada anteriormente se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió anhídrido acético sin diluir (4,68 ml, 50 mmol). Los contenidos del matraz fueron calentados a aproximadamente 50°C y aproximadamente el 90% del diclorometano fue retirado mediante destilación. La suspensión acuosa resultante se dejó enfriar a aproximadamente 25°C y fue mezclada durante 17 h a 25°C momento en el que se completó la conversión de codeinona a acetato de codeinona dienol.

Se añadió diclorometano (20 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla fue enfriada a 0°C. Una solución de 3 ml de 88% (p/p) de ácido fórmico en 20 ml de agua a aproximadamente 0°C fue añadida a la mezcla enfriada y la mezcla bifásica fue agitada durante 5 minutos a 0°C. La fase orgánica resultante fue recogida y lavada con una solución de 1 ml de 88% (p/p) de ácido fórmico en 20 ml de agua. Las capas acuosas fueron combinadas y enfriadas a aproximadamente 0°C. Se añadió diclorometano (20 ml), a continuación se añadió 25% (p/p) hidróxido de sodio acuoso hasta que el pH de la fase acuosa era de 8,75. La capa acuosa fue recogida y extraída con diclorometano (20 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre sulfato de sodio, fueron filtradas y concentradas bajo presión reducida a 30°C. El residuo oleoso resultante fue secado adicionalmente a 40 Torr a 30°C para proporcionar el acetato de codeinona dienol como un sólido marrón claro. Producción: 2,82 g (83 mmol; 84%).

Referencias citadas en la descripción

La lista de referencias citadas por el solicitante se proporciona solamente para conveniencia del lector. Dicha lista no forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha tenido mucho cuidado durante la recopilación de las referencias, no deben excluirse la posibilidad de que se hayan producido errores u omisiones y a este respecto la OEP se exime de toda responsabilidad.

Documentos de patente citadas en la descripción

- 10 • US 6262266 B1, **Chiu** [0002]
- US 6013796 A, **Huang** [0003][0003][0010][0010]
- 15 • US 6177567 A, **Fang-Ting Chin** [0003]
- US 265475 A, **Homeyer** [0007]

Documentos (no patentes) citados en la descripción

- 20 • **NINAN** et al. *Tetrahedron*, 1992, vol. 48, 6709-6716 [0008]
- DE **LUCA** et al. *J. Org. Chem.*, 2001, vol. 66, 7907-7909 [0012]
- 25 • **NISHIDE** et al. *Tetrahedron. Lett.*, 2002, vol. 43, 5177-5179 [0014]
- **HARRIS** et al. *J. Org. Chem.*, 1998, vol. 63, 2407-2409 [0015]
- 30 • **COREY** et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, vol. 94, 7586-7587 [0016]
- **OHSUGI** et al. *Tetrahedron*, 1992, vol. 59, 8393-8398 [0017]
- **OHSUGI** et al. *Tetrahedron*, 2003, vol. 59, 8393-8398 [0060]
- 35 • **AMAREGO** et al. *Purification of Laboratory Chemicals*. 1996 [0069]
- **GORDAN** et al. *The Chemist's Companion*, 1972, 445-447 [0069]

40

45

50

55

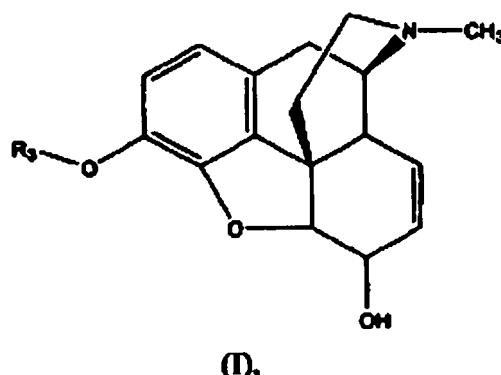
60

65

REIVINDICACIONES

1. Composición obtenible combinando una mezcla de un compuesto de fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base con un alcohol secundario de fórmula (I):

10



15

20

25 donde R_3 es un grupo protector, o que puede obtenerse añadiendo un alcohol secundario de fórmula (I) a una mezcla que comprende un compuesto de fórmula R_1SR_2 y ácido tricloroisocianúrico seguido por la adición de una base, donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquilo, $-(C_3-C_8)$ cicloalquilo o -fenilo.

30 2. Composición según la reivindicación 1, en la que R_1 es $-CH_3$ y R_2 es $-(C_1-C_{20})$ alquilo y preferentemente R_1 es $-CH_3$ y R_2 es $-(C_{12})$ alquilo.

35 3. Composición según la reivindicación 1, en la que la cantidad de compuesto de fórmula R_1SR_2 se encuentra entre aproximadamente 1,0 a aproximadamente 9,0, entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 5,0 o entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 3,5 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

40 4. Composición según la reivindicación 1, en la que la base es una amina orgánica y preferentemente es trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilpiridina o dimetilaminopiridina y más preferentemente es trietilamina.

45 5. Composición según la reivindicación 1, en la que la cantidad de base se encuentra entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 15,0, entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 10,0 o entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 7,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

60 6. Composición según la reivindicación 1, en la que la cantidad de alcohol se encuentra entre aproximadamente 1,0 a aproximadamente 9,0, entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 5,0 o entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 4,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

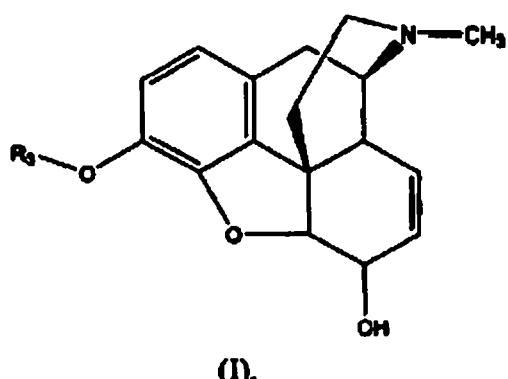
50 7. Composición según la reivindicación 1, que comprende además un solvente orgánico y el solvente orgánico es preferentemente benceno, tolueno, xileno, mesitileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, dietil éter, dipropil éter, di-butil éter, metil-tert-butil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, acetato de etilo o cualquier combinación de los mismos y más preferentemente es diclorometano.

8. Procedimiento para realizar una cetona, que comprende permitir que un alcohol secundario de fórmula (I):

55

60

65



ES 2 313 299 T3

donde R₃ es un grupo protector reaccione en presencia de una mezcla de un compuesto de fórmula R₁SR₂, ácido tricloroisocianúrico y una base bajo condiciones suficientes para realizar la cetona, donde R₁ y R₂ son cada uno independientemente -(C₁-C₂₀)alquilo, -(C₃-C₈)cicloalquilo o -fenilo.

5 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que R₁ es -CH₃ y R₂ es -(C₁-C₂₀)alquilo y preferentemente R₁ es -CH₃ y R₂ es -(C₁₂)alquilo.

10 10. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la cantidad del compuesto de fórmula R₁SR₂ se encuentra entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 9,0, entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 5,0 o entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 3,5 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

11. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la cantidad de base se encuentra entre aproximadamente 1,0 y aproximadamente 15,0, entre aproximadamente 2,0 y aproximadamente 10,0 o entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 7,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65