



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 293 058**

51 Int. Cl.:
C07D 489/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03783210 .2**

86 Fecha de presentación : **05.11.2003**

87 Número de publicación de la solicitud: **1562952**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

54 Título: **Método para la producción catalítica de hidrocodona e hidromorfona.**

30 Prioridad: **11.11.2002 US 425360 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

73 Titular/es: **MALLINCKRODT Inc.**
675 McDonnell Boulevard, P.O. Box 5840
Saint Louis, Missouri 63134, US

72 Inventor/es: **Wang, Peter, Xianqi y**
White, Carl, Ray

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

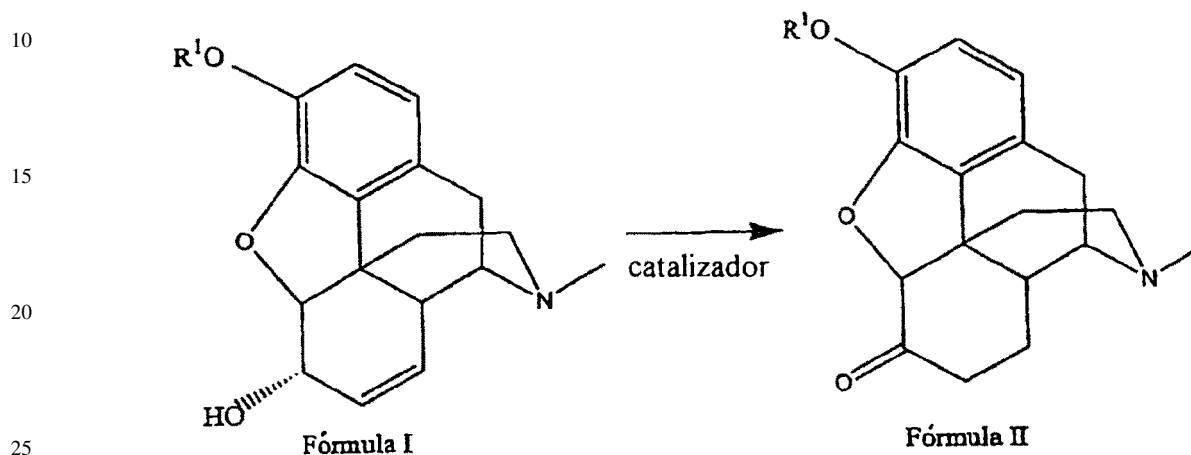
ES 2 293 058 T3

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

Método para la producción catalítica de hidrocodona e hidromorfona.

5 Un aspecto de la presente invención es proporcionar un método para la conversión catalítica de un compuesto de fórmula I en un compuesto de fórmula II utilizando como catalizador por lo menos un complejo de un metal de transición de un haluro de fosfina terciaria.

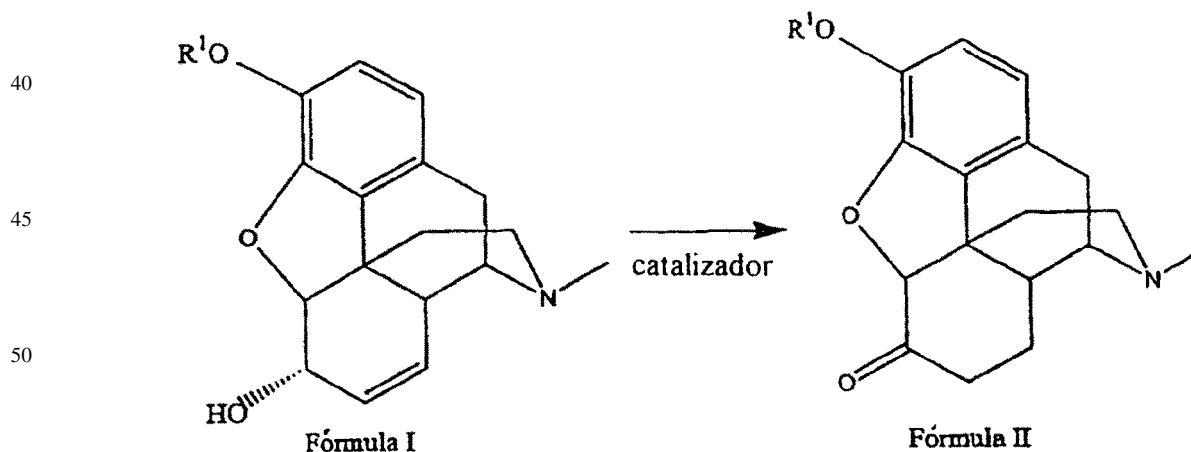


en las que R¹ es hidrógeno, alquilo, arilo o acilo.

30 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método en etapas para la conversión de codeína o morfina en hidrocodona o hidromorfona, respectivamente.

Descripción detallada

35 Se proporciona un método para la conversión de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en un compuesto de acuerdo con la fórmula II



en las que R¹ es hidrógeno, alquilo, arilo o acilo.

60 El método de la presente invención es especialmente útil cuando R¹ es metilo o hidrógeno, esto es, cuando el compuesto de fórmula I es codeína o morfina, respectivamente, dando lugar a la formación de hidrocodona o hidromorfona, respectivamente.

65 Los catalizadores de la presente invención comprenden un complejo de un metal de transición de un haluro de fosfina terciaria, $[M(PR^2)_n X_m]_p$, en el que M es preferiblemente un metal de transición del grupo VIII, R² es un alquilo o arilo, X es un haluro o compuesto haluro, n es 1, 2, 3 ó 4 y m es 1 ó 2. Estos complejos se pueden polimerizar; por lo tanto, p es por lo menos 1. Los metales preferidos incluyen Rh, Ru, Pd y Pt. El haluro X es típicamente Cl o Br. Los compuestos haluros incluyen, pero sin carácter limitativo, BF₄, PF₆, ClO₄, CF₃SO₃ y OCOCF₃. R² es un grupo alquilo o arilo, prefiriéndose fenilo. Muchos de estos catalizadores están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente como es bien conocido en la técnica.

ES 2 293 058 T3

En las fórmulas I y II antes citadas, los grupos alquilo útiles incluyen los que tienen aproximadamente 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los grupos arilo de las fórmulas I y II incluyen fenilo y grupos fenilos sustituidos.

En una realización de la presente invención el metal de transición es Rh y el complejo metálico tiene la fórmula $[\text{Rh}(\text{PR}^2_3)_n\text{X}]_p$ en la que R^2 es un alquilo o arilo, X es un haluro, n es 1, 2 ó 3 y p es por lo menos 1, o tiene la fórmula $[\text{Rh}(\text{PR}^2_3)_n\text{Y}]_p$ en la que R^2 es un alquilo o arilo, n es 1, 2 ó 3, p es por lo menos 1 e Y es un compuesto haluro, incluidos preferiblemente BF_4 , PF_6 , ClO_4 u OCOCF_3 .

En otra realización el metal de transición es Ru y el complejo metálico tiene la fórmula $[\text{RuX}_2(\text{PR}^2_3)_n]_p$ en la que R^2 es un alquilo o arilo, X es un haluro, n es 1, 2, 3 ó 4 y p es por lo menos 1, o tiene la fórmula $[\text{RuYX}(\text{PR}^2_3)_n]_p$ en la que R^2 es un alquilo o arilo y en la que n = 3, p es por lo menos 1, Y = H y X es Cl; o n = 3, Y = H y X = H; o n = 4, X = H e Y = H; o n = 2, 3 ó 4, p es por lo menos 1 y X = Y = ClO_4 , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, PF_6 o BF_4 .

Un método adecuado para producir un complejo de Ru de la presente invención implica mantener a reflujo una sal de Ru, por ejemplo, $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, con un exceso de trifenilfosfina en un alcohol, para formar el complejo $\{\text{Ru}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3\text{Cl}_2\}_p$.

El complejo de Rh de la presente invención también está disponible comercialmente o se puede preparar manteniendo a reflujo tricloruro de rodio con trifenilfosfina en un alcohol, típicamente metanol o etanol.

La conversión catalítica de la presente invención tiene la ventaja económica adicional de que puede convertir una sal de codeína o morfina, por ejemplo, clorhidrato de codeína o clorhidrato de morfina, en hidrocodona o hidromorfona, respectivamente.

La reacción de la presente invención se puede realizar por cualquier proceso convencional. Un proceso adecuado incluye disolver en un reactor el reaccionante de fórmula I en un disolvente adecuado. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin carácter limitativo, alcoholes, preferiblemente alcoholes inferiores primarios y secundarios. Después se barre el reactor con una atmósfera inerte, típicamente nitrógeno. Se añade el catalizador y se mantiene a reflujo la mezcla de reacción bajo la atmósfera inerte hasta que se haya completado esencialmente la conversión, típicamente durante por lo menos aproximadamente una hora. Se enfría la mezcla de reacción y se recogen los cristales del producto. El producto se puede purificar por recristalización en un disolvente adecuado como es bien conocido en la técnica o por cualquier otro método convencional adecuado de purificación.

En una realización alternativa, cuando se usa como catalizador el complejo preferido de Ru, se añade a la mezcla de reacción una amina terciaria, por ejemplo, trietilamina. La amina terciaria reduce la formación de productos secundarios, principalmente el alcaloide neopina, un producto secundario potencial en reacciones de la presente invención que utilizan el catalizador preferido de Ru.

En otra realización alternativa se añade el compuesto alcaloide a los reaccionantes que forman el catalizador y la formación del catalizador tiene lugar en presencia del alcaloide. La posibilidad de formar el catalizador y de realizar posteriormente la conversión catalítica en el mismo reactor mejora aún más la economía de la reacción.

Ejemplos

Ejemplo 1

En un matraz de tres bocas se disolvieron a temperatura ambiente 50,00 g de codeína en 200 ml de metanol. El matraz estaba provisto de un condensador y atmósfera de nitrógeno. Se barrió el matraz con nitrógeno durante cinco minutos con una boca abierta. Se añadió a la solución el catalizador, 0,50 g de $\text{RhCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3$. Se barrió de nuevo el matraz con nitrógeno durante otros cinco minutos y se cerró la boca abierta. La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno y se calentó a reflujo durante cuatro horas y después se enfrió hasta 0°C en 30 minutos. Los cristales resultantes se separaron por filtración. Los cristales recogidos se lavaron cuatro veces con 10 ml de metanol frío (5°C) y se secaron al aire durante una hora dando cristales de color amarillo pálido (41,50 g, rendimiento 83%). El filtrado se evaporó hasta sequedad dando 6,14 g de un sólido de color amarillo. El residuo sólido se disolvió en 40 ml de metanol a reflujo y después se enfrió hasta 0°C en 30 minutos y se filtró. Los cristales recogidos se lavaron cuatro veces con porciones de 3 ml de metanol frío (5°C) y se secaron al aire durante 2 horas dando 3,41 g de unos cristales blancos (rendimiento 6,8%). El análisis por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) confirmaron que el producto era hidrocodona pura.

Ejemplo 2

En un matraz de tres bocas provisto de condensador y entrada y salida de nitrógeno se suspendieron 50,00 g de morfina en 500 ml de metanol. Después de mantener a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante cinco minutos se abrió una boca del matraz. Se añadió el catalizador, 0,50 g de $\text{RhCl}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3$. Se cerró con un tapón la boca abierta. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno y después se calentó a reflujo durante 6 horas, se enfrió hasta 0°C en 30 minutos y se filtró. El sólido recogido se lavó cuatro veces con metanol frío (5°C) y se secó al aire durante 20 minutos. El sólido se mantuvo bajo vacío (15 mm de Hg) a temperatura ambiente durante 1 hora, dando un polvo blanco (38,83 g, rendimiento 77,7%). El filtrado se destiló bajo atmósfera de nitrógeno hasta que sólo quedaron

ES 2 293 058 T3

200 ml de solución. Después se enfrió hasta 0°C en 30 minutos y se filtró, dando un polvo blanco. El producto se lavó dos veces, cada vez con 20 ml, y después una vez con 10 ml de metanol frío (5°C) y se secó al aire durante 40 minutos dando 3,48 g de un polvo blanco. El análisis por HPLC y el espectro de RMN confirmaron que el producto era hidromorfona pura.

5

Ejemplo 3

Se preparó un dímero del catalizador de rutenio manteniendo a reflujo 1 g de $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ con 3 equivalentes de $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ en etanol (100 ml) durante una noche. Después de filtrar, se obtuvo el catalizador resultante, $\{\text{Ru}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2\text{Cl}_2\}_2$, en forma de precipitado negro (rendimiento 63%).

10

Ejemplo 4

Se hizo reaccionar el catalizador del ejemplo 3 con codeína en metanol en presencia de trietilamina, en las proporciones indicadas en la tabla 1. Las mezclas de las reacciones se barrieron con nitrógeno durante 5 minutos, se calentaron a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno, se enfriaron hasta 0°C y se filtraron. Los cristales recogidos se lavaron dos veces con 5 ml de metanol y se secaron al aire dando cristales blancos.

15

20

(Tabla pasa a página siguiente)

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 293 058 T3

Ejemplo 5

5 Se disolvieron 5,0 g de codeína y 0,117 g del catalizador $\text{Ru}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3\text{Cl}_2$ en 25 ml de etanol. La mezcla se barrió con nitrógeno durante 5 minutos. Después de mantener a reflujo durante 2 horas bajo atmósfera de nitrógeno, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se filtró. Los cristales recogidos se lavaron dos veces, cada una con 5 ml de metanol, y se secaron al aire durante 1 hora dando cristales blancos (rendimiento 70% de hidrocodona).

Ejemplo 6

10 Se suspendieron 1,0 g de morfina y 80 mg de $\{\text{Ru}[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2\text{Cl}_2\}_2$ en 10 ml de metanol. La mezcla de reacción se barrió con nitrógeno durante 3 minutos, después de lo cual se añadieron 0,25 ml de trietilamina y se volvió a barrer la mezcla con nitrógeno durante otros 3 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 72 horas agitando y bajo atmósfera de nitrógeno. Se encontró que el sólido resultante era hidromorfona.

15 Ejemplo 7

20 En un matraz de tres bocas se añadieron 5,09 g de codeína, 25,4 mg de $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ y 95,9 mg de $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ a 25 ml de etanol. Se barrió el matraz con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se calentó hasta disolver los reaccionantes y después se mantuvo a reflujo durante una noche bajo atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se lavó dos veces, cada una con 5 ml de metanol, y se secó al aire dando 3,31 g de producto. El análisis determinó la presencia de hidrocodona y catalizador de Ru.

Ejemplo 8

25 Se agitaron 1,1 g de clorhidrato de codeína y 0,1 g de $\{\text{RuCl}_2[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_3\}$ en 10 ml de metanol y se barrió con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante una noche bajo atmósfera de nitrógeno y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se secó bajo vacío dando 1,16 g de un sólido de color pardo que contenía hidrocodona.

30 Por la descripción anterior, los expertos en la técnica podrán apreciar que se proporcionan métodos económicos y eficientes para la conversión catalítica de codeína o morfina en hidrocodona o hidromorfona, respectivamente.

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

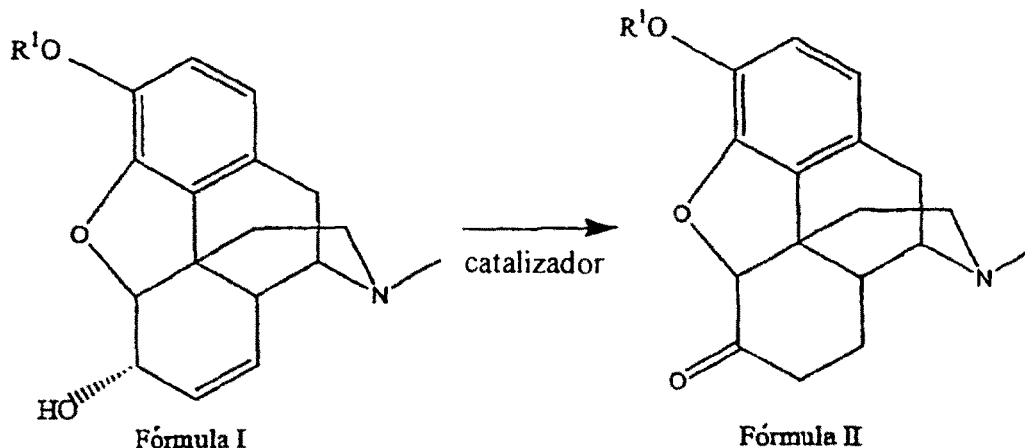
1. Un método que comprende convertir catalíticamente un compuesto de fórmula I en un compuesto de fórmula II utilizando por lo menos un complejo de un metal de transición de un haluro de fosfina terciaria

5

10

15

20



25 en las que R^1 es hidrógeno, alquilo, arilo o acilo y en el que el complejo metálico tiene la fórmula $[M(PR^2_3)_nX_m]_p$ en la que M es un metal de transición del grupo VIII, R^2 es un alquilo o arilo, X es un haluro o compuesto haluro, n es 1, 2, 3 ó 4, p es por lo menos 1 y n es 1 ó 2.

30 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1 para producir hidrocodona, en el que el compuesto de fórmula I es codeína y el compuesto de fórmula II es hidrocodona.

35 3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 para producir hidrocodona, que comprende convertir codeína en hidrocodona en presencia de por lo menos un catalizador, en el que el catalizador incluye $RhCl[P(C_6H_5)_3]_3$ o $\{Ru[P(C_6H_5)_3]_2Cl_2\}_2$.

40 4. El método de acuerdo con la reivindicación 1 para producir hidromorfona, en el que el compuesto de fórmula I es morfina y el compuesto de fórmula II es hidromorfona.

50 5. El método de acuerdo con la reivindicación 1 para producir hidromorfona, que comprende convertir morfina en hidromorfona en presencia de por lo menos un catalizador, en el que el catalizador incluye $RhCl[P(C_6H_5)_3]_3$ o $\{Ru[P(C_6H_5)_3]_2Cl_2\}_2$.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno o metilo.

45 7. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 4, en el que el complejo metálico tiene la fórmula $[Rh(PR^2_3)_nX]_p$ en la que R^2 es un alquilo o arilo, X es un haluro o compuesto haluro, n es 1, 2 ó 3 y p es por lo menos 1.

8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 4, en el que el complejo metálico tiene la fórmula $[Rh(PR^2_3)_nY]_p$ en la que n es 1, 2 ó 3, p es por lo menos 1 e Y se selecciona del grupo que consiste en BF_4 , PF_6 , ClO_4 y $OCOCF_3$.

55 9. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 4, en el que el complejo metálico tiene la fórmula $[RuX_2(PR^2_3)_n]_p$ en la que R^2 es un alquilo o arilo, X es un haluro, n es 1, 2, 3 ó 4 y p es por lo menos 1.

60 10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 4, en el que el complejo metálico tiene la fórmula $[RuYX(PR^2_3)_n]_p$ en la que R^2 es un alquilo o arilo y en la que n = 3, Y = H y X = Cl; o n = 3, Y = H y X = H; o n = 4, X = H e Y = H; o n = 2, 3 ó 4 y X e Y son iguales y se seleccionan del grupo que consiste en ClO_4 , CF_3CO_2 , PF_6 y BF_4 .

60

65