



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 345 327**

51 Int. Cl.:
C07D 489/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02767405 .0**

96 Fecha de presentación : **15.08.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1421085**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2004**

54 Título: **Proceso para la preparación de un derivado de 14-hidroxinormorfinona.**

30 Prioridad: **23.08.2001 EP 01203187**

73 Titular/es: **N.V. ORGANON**
Kloosterstraat, 6
5349 AB Oss, NL

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.09.2010

72 Inventor/es: **Linders, Joannes, Theodorus, Maria y**
Vrijhof, Pieter

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.09.2010

74 Agente: **Ungría López, Javier**

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

DESCRIPCIÓN

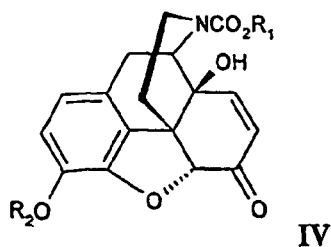
Proceso para la preparación de un derivado de 14-hidroxinormorfinona.

La invención se refiere a un proceso para la producción de derivados de 14-hidroxinormorfinona, a una nueva ruta sintética para producir noroximorфона, así como a nuevos intermediarios en dicha ruta.

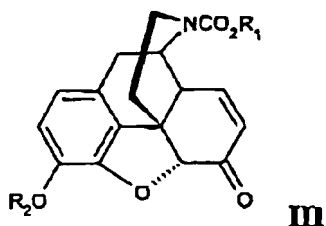
La noroximorфона es un intermedio clave para la producción de importantes opioides medicinales, tales como nal-trexona y naloxona. El material de partida común para la producción de estos opioides es la tebaína a partir de la cual se sintetizan fácilmente. Sin embargo, la tebaína tiene una baja abundancia natural en cabezas de amapolas y opio. Como el suministro de tebaína es limitado y la demanda es creciente, se han abordado muchas estrategias alternati-vas para la preparación de derivados de 14-hidroximorфина. Véanse, por ejemplo, los documentos EP 0.158.476, US 5.922.876 y las referencias citadas en esos documentos.

Además, en un intento para eliminar el requisito de (la preparación de) tebaína, Coop *et al.* (Tetrahedron 55 (1999), 11429-11436; documento WO 00/66588) describieron recientemente un método oxidativo para la producción de 14-hidroxicodeinona con un rendimiento del 51% a partir de codeinona, usando $\text{Co}(\text{OAc})_3$ como oxidante metálico en ácido acético a temperatura ambiente. Otras condiciones oxidativas con oxidantes metálicos, tales como $\text{Co}(\text{OAc})_3$ en otras condiciones, FeCl_3 , $\text{Co}(\text{OAc})_2$ junto con varios cooxidantes, RuO_4 , $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y otros, no demostraron ser muy útiles de acuerdo con Coop.

Sorprendentemente, y a pesar de los descubrimientos de Coop, ahora se ha descubierto que en la producción de derivados de 14-hidroxinormorfinona de fórmula IV a partir de compuestos de fórmula III pueden usarse sales de cobalto (II) como oxidantes eficaces cuando la reacción se realiza en presencia de una base suave y se usa oxígeno o aire como cooxidante. Por lo tanto, la invención se refiere a un proceso para la preparación de un derivado de 14-hidroxinormorfinona de fórmula IV



que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula



con un oxidante de cobalto (II), seleccionándose una sal de cobalto (II) entre una serie, tal como CoF_2 , CoCl_2 , CoBr_2 , sulfato de Co (II), nitrato de Co (II), acetato de Co (II), propionato de Co (II) y similares, y mezclas de los mismos, en presencia de una base suave y aire u oxígeno como cooxidante;

donde R_1 es alquilo (C1-7) opcionalmente sustituido con uno o más cloros (tal como 1,1,1-tricloroetilo), butenilo, vinilo, bencilo, fenilo o naftilo;

y R_2 es bencilo o bencilo sustituido con uno o más grupos alcoxi (C1-6) o bencilo sustituido con uno o más halógeno.

El proceso de oxidación de la presente invención es un proceso eficaz con buenos rendimientos, que se mejoran significativamente cuando se comparan con el procedimiento descrito por Coop *et al.*

El oxidante de cobalto (II) de acuerdo con la presente invención puede seleccionarse entre una serie de sales de cobalto (II), tales como CoF_2 , CoCl_2 , CoBr_2 , sulfato de Co (II), nitrato de Co (II), acetato de Co (II), propionato de Co (II) y similares, y mezclas de las mismas.

El oxidante preferido en el proceso de esta invención es $\text{Co}(\text{OAc})_2$ y el cooxidante preferido es aire. La mezcla de reacción de este proceso de oxidación es un sistema heterogéneo; el oxidante se disuelve sólo en cantidades minoritarias en el disolvente orgánico que se usa. La cantidad de sales de cobalto (II) usada no es muy crítica, siempre que el sistema sea heterogéneo, y un experto en la materia sabrá elegir cantidades suficientes de las mismas. El cooxidante se introduce en la mezcla de reacción burbujeándolo a través de la solución, mientras se agita.

Un experto en la materia sabrá a qué tipo de base se refiere el término bases medias, sin embargo, son bases preferidas acetato sódico, acetato potásico, fosfato sódico y fosfato potásico. Se prefiere más acetato sódico.

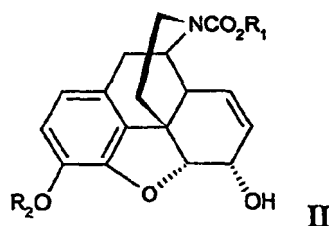
Preferiblemente, R_1 es alquilo (C1-7) y se prefiere más etilo. Para R_2 se prefiere más bencilo.

El proceso de oxidación de acuerdo con la presente invención se realiza en un disolvente orgánico adecuado para la disolución de este tipo de compuestos, preferiblemente alcoholes (C1-4) o mezclas de los mismos. Se prefiere etanol.

La temperatura de reacción normalmente es superior a la temperatura ambiente, y puede elegirse dependiendo del punto de ebullición del disolvente usado. Sin embargo, la temperatura no puede ser mayor de aproximadamente 100°C con el fin de que el oxígeno se mantenga lo suficiente en solución.

En los términos alquilo (C1-7), alcoxi (C1-6) y alcoholes (C1-4), el grupo alquilo es un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene de 1 a 7, de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente, tal como metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, heptilo y similares.

El compuesto de fórmula III puede prepararse adecuadamente por métodos bien conocidos en la técnica. Preferiblemente, el proceso para la preparación de un compuesto de fórmula III comprende poner en contacto de forma reactiva un derivado de morfina de fórmula II

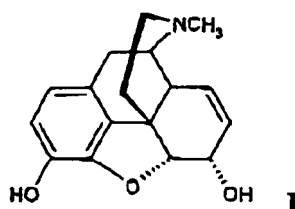


con un agente oxidante eficaz para oxidar grupos hidroxilo alílicos para formar grupos ceto, donde se prepara un compuesto de morfina de la fórmula III. Preferiblemente, el agente oxidante es dicromato sódico. Preferiblemente, R_1 es etilo. Para R_2 se prefiere más bencilo.

El nuevo proceso de esta invención puede usarse convenientemente en la producción de noroximorfona. Por lo tanto, otro aspecto de esta invención es un proceso para la producción de noroximorfona, que comprende una etapa de reacción en la que un compuesto de morfina de fórmula III se oxida en el derivado de 14-hidroxinormorfina de fórmula IV. En particular, se prefiere el proceso que comprende adicionalmente la oxidación de un derivado de morfina de fórmula II en el compuesto de fórmula III como se ha descrito anteriormente.

Se prefiere especialmente un proceso para la producción de noroximorfona que comprende las etapas:

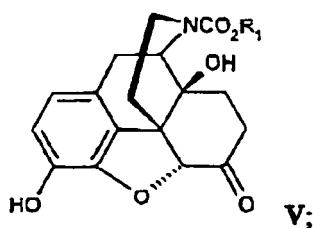
(a) convertir la morfina que tiene la fórmula I



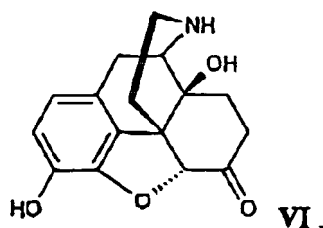
por reacción con un éster de haloformiato de la fórmula $\text{X}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_1$, en la que R_1 es como se ha definido anteriormente y X es un halógeno (F, Cl, Br o I, preferiblemente Cl),

seguido de una reacción con R_2-X , donde X (preferiblemente Cl) y R_2 son como se han definido anteriormente, para formar un derivado de morfina de fórmula II;

- (b) oxidar la morfina de fórmula II para formar un derivado de morfina de fórmula III de acuerdo con el proceso descrito previamente;
- (c) oxidar el derivado de morfina de fórmula III para formar un derivado de 14-hidroxinormorfina de fórmula IV de acuerdo con el proceso descrito previamente;
- (d) desproteger la posición 3 y reducir (al mismo tiempo) el doble enlace de la posición 7,8 del derivado de 14-hidroxinormorfina de fórmula IV para formar un derivado de 3,14-hidroxinormorfina de fórmula V, usando métodos bien conocidos en la técnica para este tipo de reacción, por ejemplo usando hidrógeno y paladio-carbono como catalizador,



- (e) e hidrolizar el derivado de 3,14-hidroxinormorfina de fórmula V para dar la noroximorfona de fórmula VI, usando métodos bien conocidos en la técnica para este tipo de hidrólisis, por ejemplo usando ácido sulfúrico,



En el proceso para la producción de noroximorfona, cada uno de los nuevos intermedios de fórmula II y III forma otro aspecto de la presente invención. Se prefieren en particular los intermedios de fórmula II y III en las que R_1 es etilo. También se prefieren intermedios de fórmula II y III en las que R_2 es bencilo. Se prefieren más los intermedios de fórmula II y III en las que R_1 es etilo y R_2 es bencilo.

La invención se ilustra adicionalmente por el siguiente ejemplo.

Ejemplo 1

Los números subrayados se refieren a los números de las estructuras del Esquema I. (Bn = bencilo).

Éster etílico del ácido (5 α ,6 α)-3-(benciloxi)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-6-hidroximorfinan-17-carboxílico (2)

Se disolvió morfina (1, 8 g) en 80 ml de tolueno y la solución se secó por destilación azeotrópica del agua. Se añadieron carbonato sódico (15 g) e hidrogenocarbonato sódico (6 g) y la solución se secó de nuevo por destilación azeotrópica. Se añadió lentamente en porciones cloroformato de etilo (30 g) durante un periodo de aproximadamente 4 h a 78°C. Se comprobó que la reacción se había completado mediante análisis por TLC. El exceso de reactivo y las sales se disolvieron mediante la adición de agua. Las capas se separaron y la capa de tolueno se lavó con agua. La solución de tolueno se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en 70 ml de etanol. El grupo éster etílico del ácido 3-carboxílico se saponificó con 6 g de hidróxido potásico (disuelto en 18 ml de etanol) y 5 g de carbonato potásico a 55°C. Se comprobó el pH (en una dilución 1:1 en agua) y era >11. A esta solución básica se le añadieron 5 g de cloruro de bencilo y la reacción se realizó durante 4 h a 75°C. El producto se precipitó mediante la adición de agua (70 ml), se filtró, se lavó con agua y se secó. El rendimiento del producto (2) fue de 10 g. ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 1,29 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,17 (m, 3H), 4,87 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,29 (t, 1H), 5,72 (t, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,37 (m, 5H).

ES 2 345 327 T3

Éster etílico del ácido (5 α)-3-(benciloxi)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-6-oxomorfinan-17-carboxílico (3)

Se preparó una solución de reactivo de Jones disolviendo 7,5 g de dicromato sódico-2H₂O en 22 ml de agua y 6 ml de ácido sulfúrico. El compuesto (2) (7,5 g) se disolvió en 60 ml de tricloroetileno y se añadieron 28 ml de agua. El pH se ajustó a 5 con ácido sulfúrico. La mezcla se calentó a reflujo y se añadió lentamente el reactivo de Jones durante un periodo de 1 h. La oxidación se continuó durante 1,5 h más a la temperatura de reflujo. El exceso de oxidante se eliminó con 6 ml de 2-propanol. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución al 10% de hidrogenocarbonato sódico y agua y se secó con sulfato sódico. La solución se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en etanol. Rendimiento: - 9 g del producto (3). ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 1,28 (m, 3H), 1,92 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 4,72 (s, 1H), 5,03 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 6,12 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,34 (m, 5H).

Éster etílico del ácido (5 α)-3-(benciloxi)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-14-hidroxi-6-oxomorfinan-17-carboxílico (4)

La solución del producto (3) en etanol (9 g en 135 ml) se calentó a 60°C, se añadieron 2,6 g de acetato de cobalto (II) y 0,5 g de acetato sódico y se burbujeó aire a través de la solución con agitación vigorosa. La reacción se siguió mediante análisis por TLC. Después de que se completara la reacción, la solución se trató con carbón vegetal (0,3 g) y se filtró. La solución se destiló al volumen y esta solución concentrada (6,3 g (4) en 53 ml de etanol) se transfirió a la siguiente etapa. ¹H RMN de 4 (360 MHz, CH₃OH-d₄) δ 1,28 (m, 3H), 1,55 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,1 (s, 2H), 6,05 (d, 1H), 6,6 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,3 (m, 5H).

Éster etílico del ácido (5 α)-4,5-epoxi-3,14-dihidroxi-6-oxomorfinan-17-carboxílico (5)

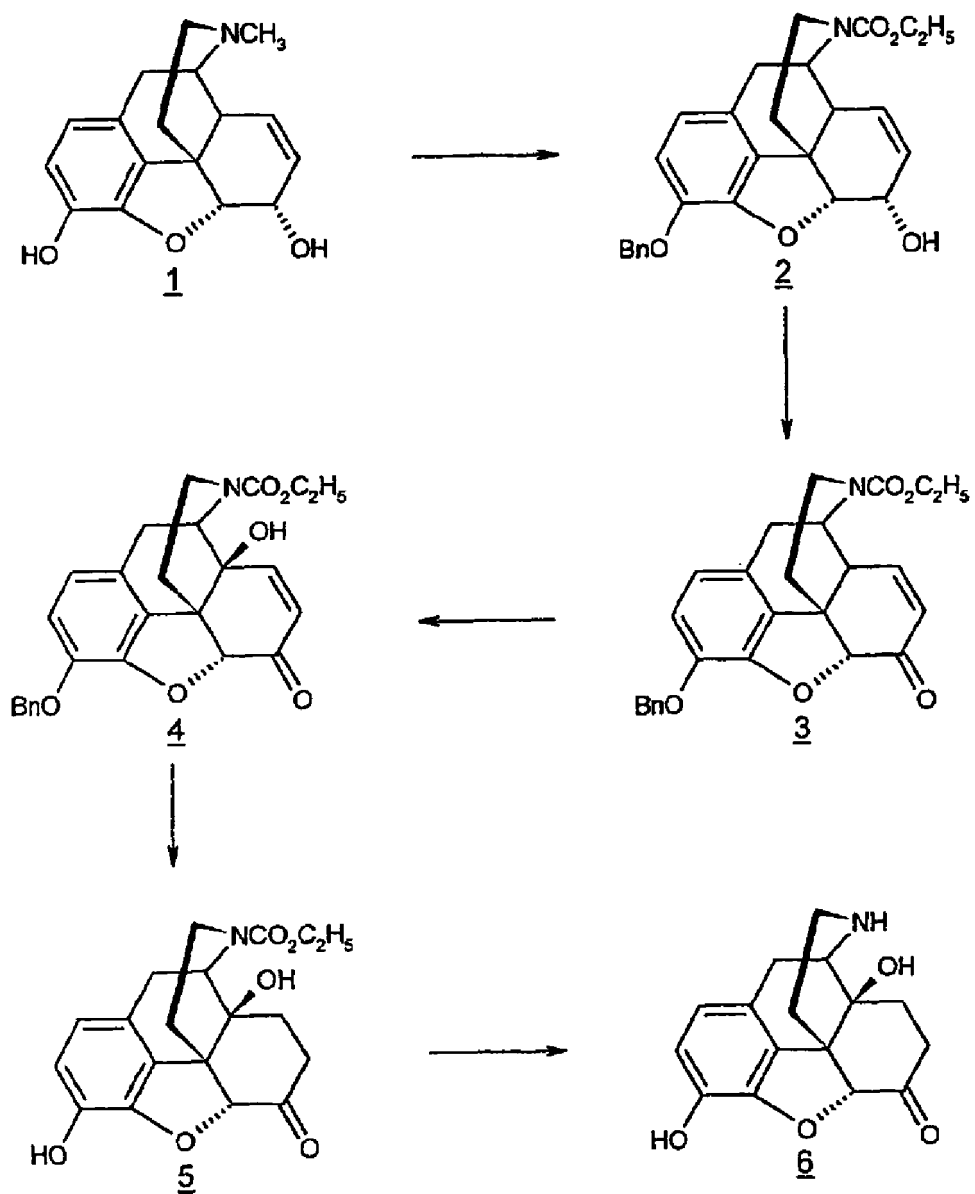
A la solución de la etapa anterior se le añadieron 6 ml de ácido acético. El producto (4) se redujo con hidrógeno y paladio-carbono (al 5%) como catalizador (0,9 g) a 20°C y a presión normal. Después de la filtración y la evaporación del etanol, se obtuvieron 5,4 g del producto en bruto (5). El producto se recrystalizó en 2 partes (p/v) de acetato de etilo para obtener 4,7 g del producto (5).

(5 α)-4,5-epoxi-3,14-dihidroxiomorfinan-6-ona (noroximorfona) (6)

El producto (5) (4,7 g) se disolvió en 28 ml de agua y 5,6 ml de ácido sulfúrico y se calentó a reflujo durante aprox. 24 h. El producto se precipitó a pH = 9 por dilución con agua y se obtuvieron 4,6 g del producto en bruto (6) después de la filtración y el secado. El producto se purificó por disolución en etanol, precipitación en este disolvente a pH = 2, disolución en agua, tratamiento con carbón vegetal y precipitación a pH = 9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,17 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 3,9 (m, 4H), 4,68 (s, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,56 (d, 1H).

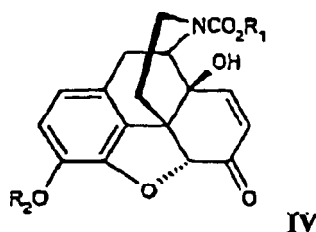
(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 1

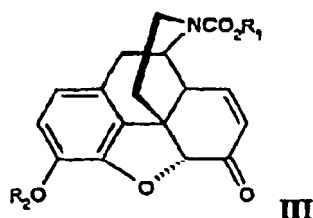


REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un derivado de 14-hidroxinormorfinona de fórmula IV



que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula III,



con un oxidante de cobalto (II), que es una sal de cobalto (II) seleccionada de una serie, tal como CoF_2 , CoCl_2 , CoBr_2 , sulfato de Co (II), nitrato de Co (II), acetato de Co (II), propionato de Co (II) y similares, y mezclas de los mismos,

en presencia de una base suave y aire u oxígeno como cooxidante; donde R_1 es alquilo (C1-C7) opcionalmente sustituido con uno o más cloros, butenilo, vinilo, bencilo, fenilo o naftilo;

y R_2 es bencilo o bencilo sustituido con uno o más grupos alcoxi (C1-C6) o bencilo sustituido con uno o más halógeno.

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que el oxidante es $\text{Co}(\text{OAc})_2$.

3. El proceso de la reivindicación 1 ó 2, en el que el cooxidante es oxígeno.

4. El proceso de la reivindicación 1 ó 2, en el que el cooxidante es aire.

5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que la base suave es acetato sódico, acetato potásico, fosfato sódico o fosfato potásico.

6. El proceso de la reivindicación 5, en el que la base suave es acetato sódico.

7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R_1 es alquilo (C1-7).

8. El proceso de la reivindicación 7, en el que R_1 es etilo.

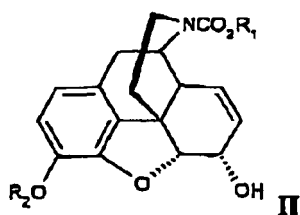
9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R_2 es bencilo.

10. Un derivado de morfinona de la fórmula III como se ha indicado en la reivindicación 1.

11. El derivado de morfinona de la reivindicación 10, en el que R_1 es etilo.

12. El derivado de morfinona de la reivindicación 10 ó 11, en el que R_2 es bencilo.

13. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula III,



que comprende poner en contacto de forma reactiva un derivado de morfina de fórmula II con un agente oxidante eficaz para oxidar grupos hidroxilo alílicos para formar grupos ceto, donde se prepara un compuesto de fórmula III como se ha indicado en la reivindicación 1, siendo R₁ y R₂ como se han definido en la reivindicación 1.

14. El proceso de la reivindicación 13, en el que el agente oxidante es dicromato sódico.

15. El proceso de la reivindicación 13 ó 14, en el que R₁ es etilo.

16. El proceso de la reivindicación 13, 14 ó 15, en el que R₂ es bencilo.

17. Un derivado de morfina de fórmula II como se ha indicado en la reivindicación 13.

18. El derivado de morfina de la reivindicación 17, en el que R₁ es etilo.

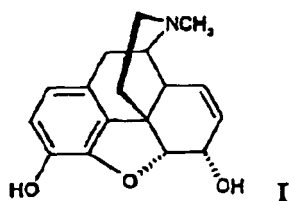
19. El derivado de morfina de la reivindicación 17 ó 18, en el que R₂ es bencilo.

20. Un proceso para la producción de noroximorfona, que comprende una etapa de reacción en la que un derivado de morfina de fórmula II se oxida en un derivado de 14-hidroxinormorfina de fórmula IV como se ha indicado en la reivindicación 1.

21. El proceso de la reivindicación 20, que comprende adicionalmente la oxidación de un compuesto de fórmula II como se ha definido en la reivindicación 13 para formar un derivado de morfina de fórmula III como se ha definido en la reivindicación 1.

22. El proceso de la reivindicación 20, en el que la morfina se convierte en noroximorfona, que comprende

(a) convertir la morfina que tiene la fórmula I



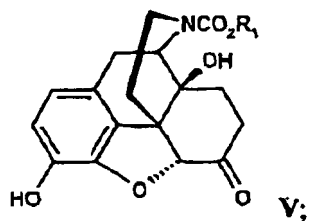
por reacción con un éster de haloformiato de la fórmula X-C(=O)OR₁, en la que R₁ es como se ha definido anteriormente y X es un halógeno,

seguido de una reacción con R₂-X, en el que X y R₂ son como se han definido anteriormente, para formar un derivado de morfina de fórmula II como se ha definido en la reivindicación 13;

(b) oxidar la morfina de fórmula II para formar un derivado de morfina de fórmula III de acuerdo con el proceso indicado en la reivindicación 13;

(c) oxidar el derivado de morfina de fórmula III para formar un derivado de 14-hidroxinormorfina de fórmula IV de acuerdo con el proceso indicado en la reivindicación 1;

- (d) desproteger la posición 3 y reducir el doble enlace de la posición 7,8 del derivado de 14-hidroxinormorfinona de fórmula IV para formar un derivado de 3,14-hidroxinormorfinona de fórmula V,



- (e) e hidrolizar el derivado de 3,14-hidroxinormorfinona de fórmula V para dar la noroximorfona de fórmula VI,

