

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 909 388**

51 Int. Cl.:

**C07D 221/28** (2006.01)

**C07B 59/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.09.2018** **PCT/JP2018/032983**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2019** **WO19049918**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2018** **E 18773875 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2022** **EP 3679018**

54 Título: **Procedimiento industrial de monoalquilación de un nitrógeno de piperidina en derivados de piperidina con alquilo deuterado**

30 Prioridad:

**07.09.2017 JP 2017172351**

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

**06.05.2022**

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku**  
**Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**NAKAI, YUYA;**  
**HAYASHI, MASASHI y**  
**MITSUHASHI, WATARU**

74 Agente/Representante:

**BERTRÁN VALLS, Silvia**

ES 2 909 388 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 industrial de monoalquilación de un nitrógeno de piperidina en derivados de piperidina con alquilo deuterado

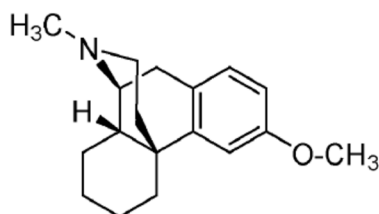
### Campo técnico

La presente invención se refiere a un método de monometilación de un nitrógeno de piperidina en un derivado de piperidina con un metilo deuterado, más concretamente, a un método para reemplazar N-metilo en dextrometorfano por N-(d<sub>3</sub>-metilo).

### Antecedentes de la técnica

El dextrometorfano es un fármaco de la clase de los morfinaños con propiedades sedantes y disociativas, que tiene la estructura química mostrada a continuación, que se usa ampliamente como agente antitusivo y expectorante.

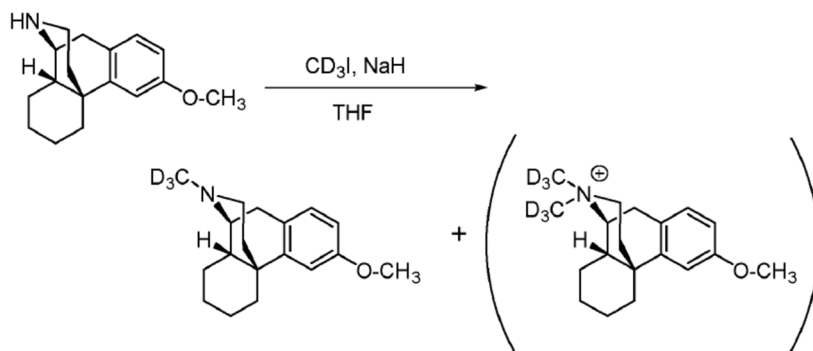
[Fórm. quím. 1]



El dextrometorfano se metaboliza en el hígado. Recientemente, se espera que un cambio metabólico del dextrometorfano en el hígado pueda aportar una acción sostenida, la reducción de los efectos secundarios, la inducción de una nueva acción útil, etc., y de hecho se han iniciado los estudios de los mismos. En particular, considerando que el metabolismo del dextrometorfano comienza con la eliminación de O-metilo y N-metilo, se ha estudiado dar un cambio al metabolismo reemplazando estos grupos metilo por grupos metilo deuterado (documento de patentes 1).

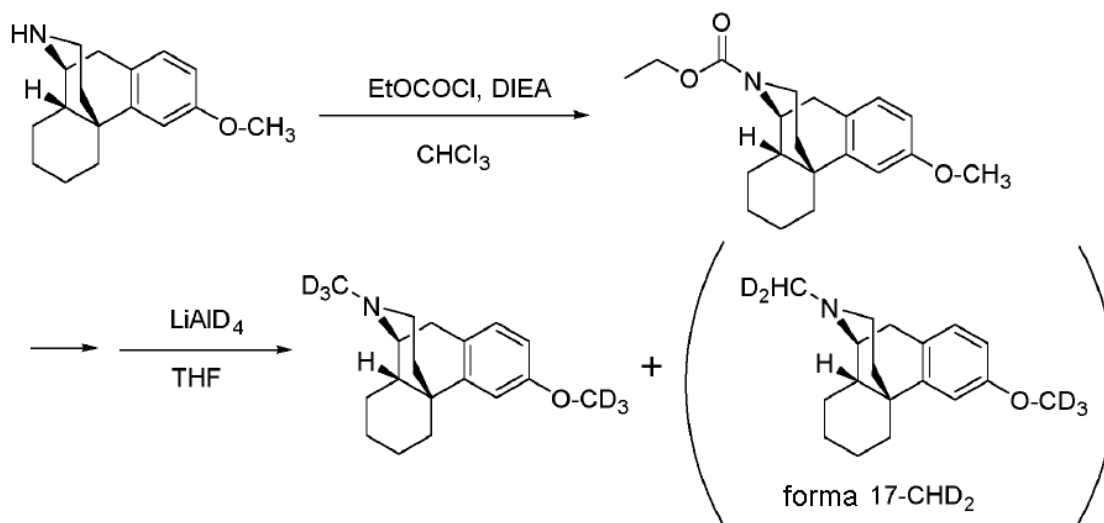
Como método para reemplazar N-metilo en dextrometorfano por N-(d<sub>3</sub>-metilo), en primer lugar se elimina el grupo N-metilo y luego se introduce en el mismo el grupo N-(d<sub>3</sub>-metilo) con un agente de metilación d<sub>3</sub>, que es el método más típico. Por ejemplo, el documento no de patentes 1 logró preparar dextrometorfano que tenía N-(d<sub>3</sub>-metilo) a escala de laboratorio haciendo reaccionar N-desmetil-dextrometorfano en presencia de hidruro de sodio en THF con CD<sub>3</sub>I, que es un agente de metilación d<sub>3</sub>. Sin embargo, el método de producción no era viable, ya que el hidruro de sodio usado en el mismo es una base fuerte que puede reaccionar fácil y vigorosamente con agua para generar gas hidrógeno, y si el método de producción se lleva a cabo a escala industrial, es absolutamente necesario realizar la reacción con disolventes completamente deshidratados bajo gas inactivo desde el punto de vista de la seguridad. Además, generalmente es difícil controlar la N-monoalquilación en el sitio amino de N-desmetil-dextrometorfano, es decir, la alquilación es propensa a avanzar en exceso produciendo el producto N-dialquilado como impureza. Por tanto, el método general de N-alquilación mencionado anteriormente ha tenido un problema de baja pureza o bajo rendimiento, en particular, para la reacción con un agente de metilación d<sub>3</sub> costoso, tal bajo rendimiento ha sido un gran problema en el procedimiento industrial.

[Fórm. quím. 2]



Como metilación  $d_3$ , se ha conocido otro método, en el que el N-desmetil-dextrometorfano puede someterse a metilación  $d_3$  sin agente de metilación  $d_3$  (documento de patentes 1, documento no de patentes 2). Según el método alternativo, en primer lugar el sitio de nitrógeno de N-desmetil-dextrometorfano se modifica con carbamato con cloroformiato de etilo y luego se reduce con  $LiAlD_4$  que es una fuente de deuterio para preparar N-( $d_3$ -metil)dextrometorfano, que puede suprimir la reacción en exceso para dar el producto N-dialquilado. Sin embargo, la deuteración con  $LiAlD_4$  puede no reemplazar todos los átomos de hidrógeno por deuterio, es decir, puede producir la forma 17-CHD<sub>2</sub>. Se trata de un grave problema de tasa de deuteración reducida.

[Fórm. quím. 3]



J Label Compd Radiopharm 2002, 45, 1153-1158 describe métodos para la síntesis de N-metilaminas marcadas isotópicamente usando la amina objetivo y yoduro de metilo marcado isotópicamente en una estrategia de cuaternización/descuaternización.

#### Lista de referencias

##### Bibliografía de patentes

[PL 1] Documento WO 2008/137474

##### Bibliografía no de patentes

[NPL 1] ARKIVOC 2008 (iii) 182-193

[NPL 2] J Label Compd Radiopharm 2002, 45, 1153-1158

#### Sumario de la invención

##### Problema técnico

Tal como se mencionó anteriormente, con el fin reemplazar el N-metilo en dextrometorfano por N-( $d_3$ -metilo) mediante un procedimiento industrial, es necesario suprimir la producción de tal subproducto en la medida de lo posible, pero de hecho no ha habido ningún método industrial útil.

##### Solución al problema

Los presentes inventores han estudiado ampliamente y entonces han encontrado que el dextrometorfano deuterado deseado puede prepararse sin producir el molesto subproducto, protegiendo temporalmente el nitrógeno de amina en N-desmetil-dextrometorfano con un grupo protector derivado de bencilo tal como el grupo bencilo, sometiendo a metilación deuterada el nitrógeno en el dextrometorfano protegido con derivado de bencilo con un agente de metilación deuterada en condiciones neutras o básicas para producir el producto amina cuaternaria del mismo, y luego desprotegiendo el grupo protector derivado de bencilo. Basándose en los nuevos hallazgos, se ha completado la presente invención. Se cree que la presente técnica también es aplicable en la parte de nitrógeno en un derivado de piperidina general, tal como la metilación deuterada del nitrógeno en N-desmetil-dextrometorfano.

La presente invención incluye las siguientes realizaciones.

(Término 1) Un método de monometilación de un nitrógeno de piperidina en un derivado de piperidina con un metilo deuterado mediante

proteger el nitrógeno de piperidina con un grupo protector derivado de bencilo,

metilar el nitrógeno de piperidina con un agente de metilación deuterado en condiciones neutras o básicas, y luego desproteger el grupo protector derivado de bencilo,

en el que el derivado de piperidina se selecciona del grupo que consiste en morfina, 3-metoximorfina, 3-metilmorfina, 3-hidroximorfina, una forma de N-desmetilo de drotebanol, una forma de N-desmetilo de sinomenina y sales de los mismos,

el agente de metilación deuterado es metanosulfonato de  $[^2\text{H}_3]$ -metilo, bencenosulfonato de  $[^2\text{H}_3]$ -metilo, 4-metilbencenosulfonato de  $[^2\text{H}_3]$ -metilo, 2-nitrobencenosulfonato de  $[^2\text{H}_3]$ -metilo, 4-nitrobencenosulfonato de  $[^2\text{H}_3]$ -metilo, sulfato de di- $[^2\text{H}_3]$ -metilo, carbonato de di- $[^2\text{H}_3]$ -metilo o trifluorometanosulfonato de  $[^2\text{H}_3]$ -metilo, y

el grupo protector derivado de bencilo se selecciona del grupo que comprende un grupo bencilo, un grupo 4-nitrobencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 2-nitrobencilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo 2,6-diclorobencilo, un grupo 4-metilbencilo y un grupo 2,4,6-trimetilbencilo.

(Término 2) El método del término 1, en el que el derivado de piperidina se selecciona del grupo que comprende morfina y 3-metoximorfina, 3-metilmorfina, 3-hidroximorfina.

(Término 3) El método del término 2, en el que el derivado de piperidina es 3-metoximorfina.

(Término 4) El método según uno cualquiera de los términos 1 a 3, en el que la desprotección es para desproteger el grupo protector derivado de bencilo mediante hidrogenación.

(Término 5) El método según uno cualquiera de los términos 1 - 4, en el que las condiciones básicas se ajustan con carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, alquil-litio (por ejemplo n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio, n-hexil-litio), amido de litio (por ejemplo, diisopropilamido de litio, hexametildisilazido de litio), metóxido de sodio o amina terciaria (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, triisopropilamina, diisopropiletilamina).

(Término 6) Un método para preparar 3-(metoxi- $\text{d}_3$ )-17-(metil- $\text{d}_3$ )-morfina a partir de 3-metoximorfina mediante el método de uno cualquiera de los términos 3 - 5, en el que

el grupo metoxilo en la 3ª posición del morfina se transforma en un grupo hidroxilo en condiciones ácidas o condiciones de ácido de Lewis después de proteger el nitrógeno de piperidina con un grupo protector derivado de bencilo, y

seguido de la metilación deuterada y la desprotección.

### Efecto de la invención

La presente invención permite la monometilación deuterada del nitrógeno de piperidina en un derivado de morfina, en particular 3-metoximorfina, de manera eficaz con metilo deuterado, protegiendo temporalmente el nitrógeno de piperidina con un grupo protector derivado de bencilo tal como el grupo bencilo, sometiendo a metilación deuterada el nitrógeno en el derivado de morfina protegido con derivado de bencilo con un agente de metilación deuterado, y luego desprotegiendo el grupo protector derivado de bencilo, lo que no produce un subproducto que se somete a dimetilación con metilo deuterado. Además, 3-(metoxi- $\text{d}_3$ )-17-(metil- $\text{d}_3$ )-morfina puede prepararse eficientemente protegiendo el nitrógeno de piperidina con un grupo derivado de bencilo, transformando el grupo metoxilo en la 3ª posición del morfina en un grupo hidroxilo en condiciones ácidas o en condiciones de ácido de Lewis, sometiendo a metilación deuterada el grupo hidroxilo, y luego desprotegiendo el grupo protector anterior. Además, la técnica de la presente invención puede aplicarse en la metilación deuterada del sitio de nitrógeno en un derivado de piperidina general de la misma manera que el 3-metoximorfano.

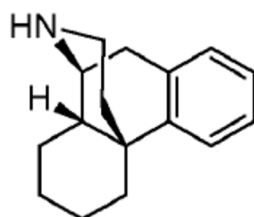
La presente invención puede suprimir la producción de un subproducto, por tanto, puede reducirse la cantidad usada del agente de metilación  $\text{d}_3$  costoso, es decir, puede reducirse el coste de fabricación industrial. Pueden prepararse metanosulfonato de  $[^2\text{H}_3]$ -metilo y bencenosulfonato de  $[^2\text{H}_3]$ -metilo que pueden usarse como agente de metilación  $\text{d}_3$  en la presente invención a partir de metanol deuterado de gran pureza ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{d}_4$ -metanol) que se usa ampliamente

como fuente de deuterio, por tanto, se espera que suponga una mayor reducción de costes. Además, el metanol deuterado que es un material de partida del agente de metilación deuterado que tiene el grupo sulfonato es muy seguro en el manejo tal como el transporte dado que el metanol deuterado no presenta mutagénesis como CD<sub>3</sub>l.

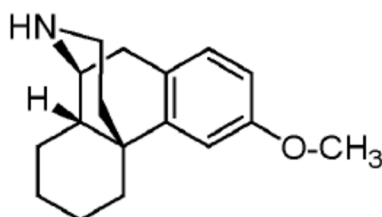
## 5 Descripción de las realizaciones

El término “derivado de morfinano” usado en el presente documento denota el propio morfinano que tiene la estructura mostrada a continuación y derivados de piperidina seleccionados de forma de N-desmetilo de dextrometorfanano (3-metoximorfinano), forma de N-desmetilo de dimemorfanano (3-metilmorfinano), forma de N-desmetilo de dextrorefano (3-hidroximorfinano), forma de N-desmetilo de drotebanol y forma de N-desmetilo de sinomenina. En este caso, el nitrógeno de piperidina significa la amina secundaria del sitio del átomo de nitrógeno en el anillo de piperidina en el compuesto.

[Fórm. quím. 4]



Morfinano



3-Metoximorfinano

El grupo protector para proteger un nitrógeno de piperidina es un grupo protector que tiene un derivado de bencilo, más concretamente, grupo bencilo, grupo 4-nitrobencilo, grupo 4-metoxibencilo, grupo 2-nitrobencilo, grupo 4-clorobencilo, grupo 2,6-diclorobencilo, grupo 4-metilbencilo y grupo 2,4,6-trimetilbencilo. Preferiblemente, es un grupo bencilo.

Los métodos ejemplificados para introducir un grupo protector derivado de bencilo en un nitrógeno de piperidina incluyen métodos divulgados en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, “Greene’s Protective Groups in Organic Síntesis”, 4ª edición, Wiley, Nueva York 2006, o métodos similares. Por ejemplo, incluyen un método de tratamiento con un bencilo halogenado en presencia de una base, y una aminación reductora en la que un nitrógeno de piperidina se hace reaccionar con un compuesto de benzaldehído para dar el compuesto de imina del mismo que se reduce con un agente reductor tal como borohidruro de sodio, borohidruro de cianosodio y triacetoxiborhidruro de sodio.

La desprotección de un grupo derivado de bencilo también puede llevarse a cabo según los métodos divulgados en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, “Greene’s Protective Groups in Organic Síntesis”, 4ª edición, Wiley, Nueva York 2006, o métodos similares. Por ejemplo, para el grupo bencilo o el grupo p-metoxibencilo, el grupo protector puede retirarse mediante hidrogenación con catalizador de paladio, o en condiciones ácidas débiles con DDQ, CAN, o similares.

El término “monometilación con un metilo deuterado” usado en el presente documento denota la sustitución con un grupo metilo, en la que uno o más de los átomos de hidrógeno en el grupo metilo se reemplazan por deuterio. Y es preferible que todos los átomos de hidrógeno en el grupo metilo se reemplacen por deuterio, es decir, [2H<sub>3</sub>]-metilo. En la presente invención, un grupo metilo en el que los tres átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio denota, por ejemplo, [2H<sub>3</sub>]-metilo, d<sub>3</sub>-metilo, metilo-d<sub>3</sub>, metilo deuterado y CD<sub>3</sub>.

El “agente de metilación deuterado” tiene una estructura en la que el grupo metilo deuterado se combina con un grupo saliente adecuado, en el que el grupo metilo deuterado incluye los mencionados anteriormente; y el grupo saliente incluye grupo sulfonato (tal como grupo metanosulfonato, grupo bencenosulfonato, grupo 4-metilbencenosulfonato, grupo 2-nitrobencenosulfonato, grupo 4-nitrobencenosulfonato y grupo trifluorometanosulfonato), así como grupo sulfato y grupo carbonato, que son grupos salientes bivalentes que pueden unirse a dos grupos metilo.

El agente de metilación deuterado incluye metanosulfonato de [2H<sub>3</sub>]-metilo, bencenosulfonato de [2H<sub>3</sub>]-metilo, 4-metilbencenosulfonato de [2H<sub>3</sub>]-metilo, 2-nitrobencenosulfonato de [2H<sub>3</sub>]-metilo, 4-nitrobencenosulfonato de [2H<sub>3</sub>]-metilo, sulfato de di-[2H<sub>3</sub>]-metilo, carbonato de di-[2H<sub>3</sub>]-metilo y trifluorometanosulfonato de [2H<sub>3</sub>]-metilo, preferiblemente grupo sulfonato de [2H<sub>3</sub>]-metilo (en particular, 4-metilbencenosulfonato de [2H<sub>3</sub>]-metilo).

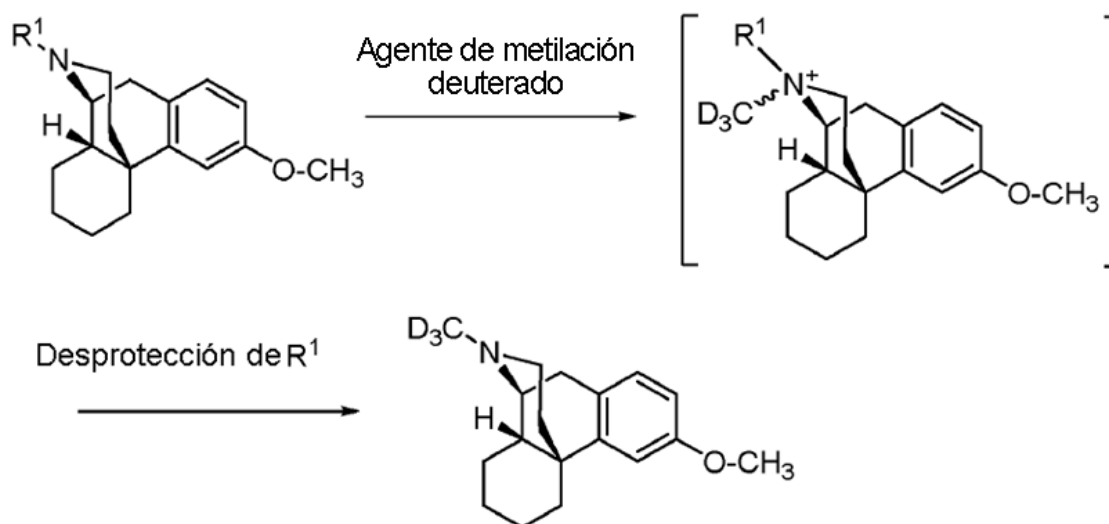
Entre los “agentes de metilación deuterados”, puede prepararse un agente de metilación que incluye un grupo sulfonato mediante un método convencional con, por ejemplo, metanol deuterado. Tal como se muestra en el ejemplo de referencia a continuación, por ejemplo, puede prepararse haciendo reaccionar el reactivo cloruro de sulfonilo y el metanol deuterado en condiciones básicas.

La metilación deuterada de un nitrógeno de piperidina puede lograrse haciendo reaccionar un derivado de piperidina

y un agente de metilación deuterado en un disolvente inerte en condiciones neutras o básicas. La "condiciones neutras" usadas en el presente documento significan las condiciones de pH producidas de manera natural a partir de materiales de partida, reactivos, disolventes y similares, es decir, las condiciones de pH producidas sin ningún ajuste de pH específico, o las condiciones de pH ajustadas a aproximadamente neutro mediante la adición de reactivos que se mencionan en las siguientes condiciones básicas. El pH significa, por ejemplo, aproximadamente 6 - 8, preferiblemente 6,5 - 7,5. Las "condiciones básicas" usadas en el presente documento incluyen las condiciones básicas ajustadas con carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butoxido de sodio, terc-butoxido de potasio, alquil-litio (tal como n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio y n-hexil-litio), amiduro de litio (tal como diisopropilamiduro de litio y hexametildisilaziduro de litio), metóxido de sodio o amina terciaria (tal como trimetilamina, trietilamina, triisopropilamina y diisopropiletilamina), preferiblemente carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio, particularmente de manera preferible bicarbonato de sodio. Estos compuestos básicos pueden usarse individualmente o en combinación de compuestos plurales. La cantidad usada del compuesto básico es generalmente de aproximadamente 1 mol - 10 moles, preferiblemente de aproximadamente 1 mol - 6 moles, por mol de material de partida.

Tal como se muestra en el siguiente esquema, se piensa que el nitrógeno de piperidina se somete a metilación deuterada para dar la amina cuaternizada del mismo en la reacción de la presente invención, pero preferiblemente el compuesto de amina cuaternizada producido se envía a la siguiente etapa sin aislarlo, es decir, desprotegiendo el grupo derivado de bencilo para dar el producto deseado que se somete a monometilación con metilo deuterado.

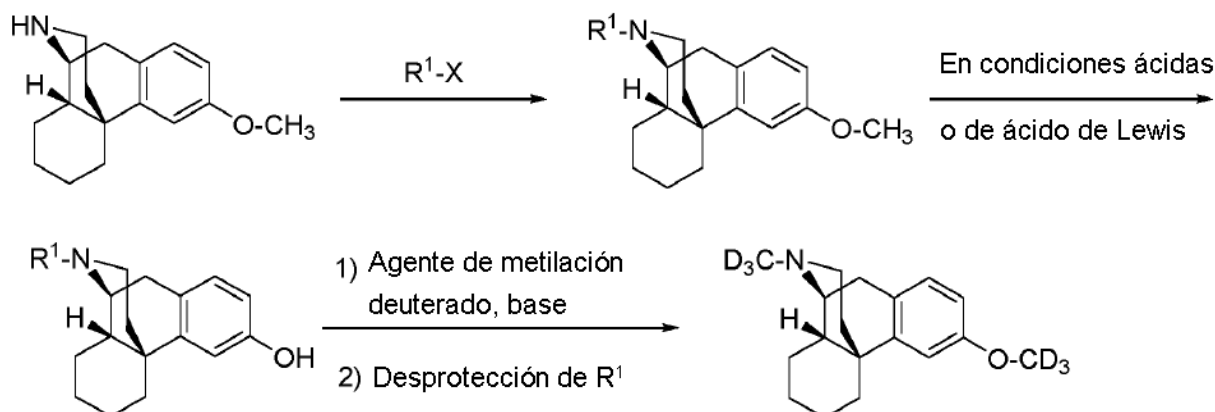
[Fórm. quím. 5]



En la que R<sup>1</sup> es un grupo protector derivado de bencilo tal como bencilo.

Además, tal como se muestra en el siguiente esquema, por ejemplo, puede hacerse reaccionar derivado de 3-metoximorfinano en un disolvente inerte en condiciones ácidas o en presencia de ácido de Lewis para transformar el grupo metoxilo en la 3ª posición en grupo hidroxilo, y luego el grupo hidroxilo también puede someterse a metilación deuterada cuando el nitrógeno de piperidina se somete a metilación deuterada. Cuando el grupo hidroxilo se somete simultáneamente a metilación deuterada, es preferible que la reacción se realice, no en condiciones neutras, sino en condiciones básicas. Las condiciones ácidas en la reacción de transformación del grupo metoxilo en la 3ª posición en grupo hidroxilo pueden ajustarse con ácido bromhídrico o similar, y el ácido de Lewis incluye tribromuro de boro.

[Fórm. quím. 6]



En la que  $R^1$  es un grupo protector derivado de bencilo tal como bencilo, X es halógeno tal como Cl.

5 Las reacciones mencionadas anteriormente de la presente invención pueden realizarse en un disolvente inerte. Dicho disolvente inerte puede elegirse adecuadamente dependiendo de las condiciones de reacción, que incluye, por ejemplo, agua; un disolvente de tipo éter tal como dioxano, tetrahidrofurano, dietil éter, 1,2-dimetoxietano, dimetil éter de dietilenglicol y dimetil éter de etilenglicol; un disolvente de tipo hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno y xileno; un disolvente de tipo alcohol inferior, tal como metanol, etanol e isopropanol; un disolvente de tipo cetona, tal como acetona y metil etil cetona; y un disolvente polar, tal como N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica y acetonitrilo. El disolvente inerte puede ser un único disolvente o una mezcla de dos o más disolventes.

15 Las reacciones mencionadas anteriormente de la presente invención pueden realizarse a presión normal o a presión aumentada, bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno y argón. Las reacciones mencionadas anteriormente se realizan habitualmente a una temperatura de ambiente a 200°C, preferiblemente a una temperatura de ambiente a 150°C, y se completan generalmente en aproximadamente 1 - 30 horas.

20 En la presente invención, los materiales de partida, productos intermedios y/o compuestos deseados pueden ser compuestos de sal de los mismos, y la presente invención también abarca procedimientos que incluyen tales compuestos de sal. Los compuestos de sal pueden estar en forma de sal de adición de ácido, o a veces en forma de sal con una base, dependiendo del tipo de sustituyentes. Dicho ácido incluye, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y un ácido orgánico tal como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico y ácido láctico. Dicha base incluye, por ejemplo, una base inorgánica tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; y una base orgánica tal como metilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, tris(hidroximetil)metilamina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, guanidina, piridina, picolina y colina; y adicionalmente una sal de amonio. Y, dicha sal puede ser una sal con un aminoácido tal como lisina, arginina, aspartato y glutamato.

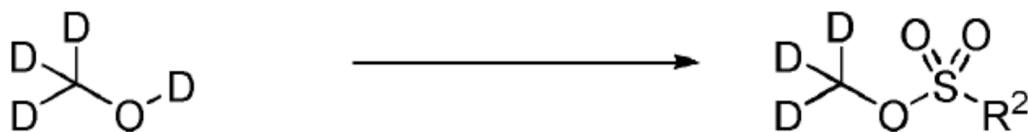
### Ejemplos

35 La presente invención se explica con más detalle en lo siguiente haciendo referencia los ejemplos de referencia y los ejemplos, sin embargo, la presente invención no debe limitarse a los mismos. Cada "pureza por UPLC" mostrada en los ejemplos de referencia y los ejemplos se midió con un instrumento Acquity Ultra Performance LC de Waters.

40

Síntesis de agente de metilación  $d_3$  a partir de  $d_4$ -metanol

[Fórm. quím. 7]



En la que  $\text{R}^2$  es metilo, fenilo, 4-metilfenilo, 2-nitrofenilo o 4-nitrofenilo.

- 5 Se preparó cada agente de metilación  $d_3$ , en el que  $\text{R}^2$  es cada uno de los enumerados anteriormente, en los siguientes ejemplos de referencia 1 - 5.

Ejemplo de referencia 110 Síntesis de metanosulfonato de  $[^2\text{H}_3]$ -metilo

Se disolvieron  $d_4$ -metanol (5,0 ml) y trietilamina (25,7 ml) en diclorometano (123 ml), y se enfrió la disolución a  $-30^\circ\text{C}$ . A la disolución enfriada se le añadió gota a gota una disolución de cloruro de metanosulfonilo (10,6 ml) en diclorometano (20 ml), y se agitó la disolución a  $-30^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Se calentó la disolución hasta  $0^\circ\text{C}$ , y se añadió agua purificada (150 ml) a la misma. Se separó la fase orgánica, se lavó con ácido clorhídrico 1 N (50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío a partir de la disolución obtenida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (9,27 g, rendimiento: 66%).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,02 (3H, s).

Ejemplo de referencia 2Síntesis de bencenosulfonato de  $[^2\text{H}_3]$ -metilo

- 25 Se disolvieron cloruro de bencenosulfonilo (26,1 g) y  $d_4$ -metanol (5,0 ml) en tolueno (200 ml), y se enfrió la disolución por debajo de  $0^\circ\text{C}$ . A la disolución enfriada se le añadió gota a gota hidróxido de sodio acuoso al 48% (30 ml) con cuidado de evitar que la temperatura se eleve por encima de  $10^\circ\text{C}$ , y luego se agitó la disolución por debajo de  $10^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. Luego, se calentó la disolución y se agitó durante una hora pero no por encima de  $30^\circ\text{C}$ , y se calentó y se agitó adicionalmente a  $40^\circ\text{C}$  durante dos horas. Se añadió agua purificada (75 ml) a la misma. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua purificada (50 ml) tres veces, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío a partir de la disolución obtenida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (21,1 g, rendimiento: 97,4%, pureza por UPLC: >99%).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,55-7,61 (2H, m), 7,65-7,71 (1H, m), 7,91-7,95 (2H, m).

Ejemplo de referencia 3Síntesis de 4-metilbencenosulfonato de  $[^2\text{H}_3]$ -metilo

- 40 Se disolvieron cloruro de 4-toluenosulfonilo (282 g) y  $d_4$ -metanol (50 ml) en tolueno (1,0 l), y se enfrió la disolución por debajo de  $0^\circ\text{C}$ . A la disolución enfriada se le añadió gota a gota hidróxido de sodio acuoso al 48% (300 ml) con cuidado de evitar que la temperatura se eleve por encima de  $10^\circ\text{C}$ , y luego se agitó la disolución a  $10^\circ\text{C}$  o menos durante 30 minutos. Luego, se calentó la disolución y se agitó durante una hora pero no por encima de  $30^\circ\text{C}$ , y se calentó y se agitó adicionalmente a  $40^\circ\text{C}$  durante tres horas. Se añadió agua purificada (1,0 l) a la misma, y se agitó la disolución a  $40^\circ\text{C}$  durante una hora más. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua purificada (1,0 l) dos veces. Se eliminó el disolvente a vacío a partir de la disolución obtenida para dar el compuesto del título (262,1 g) como una disolución de tolueno incolora (contenido: 87,1%, rendimiento: 98,0%, pureza por UPLC: >99%).

$^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,45 (3H, s), 7,36 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,80 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz).

Ejemplo de referencia 4Síntesis de 2-nitrobencenosulfonato de  $[^2\text{H}_3]$ -metilo

- 55 Se disolvieron cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (196 g) y  $d_4$ -metanol (30 ml) en tolueno (1,2 l), y se enfrió la disolución por debajo de  $-10^\circ\text{C}$ . A la disolución enfriada se le añadió gota a gota hidróxido de sodio acuoso al 48% (180 ml) con cuidado de evitar que la temperatura se eleve por encima de  $5^\circ\text{C}$ , y luego se agitó la disolución por debajo de  $15^\circ\text{C}$  durante tres horas. Se añadió agua purificada (600 ml) a la misma. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua purificada (300 ml) tres veces. Se eliminaron aproximadamente 900 ml del disolvente a vacío a partir de la disolución

obtenida, y se agitó la disolución concentrada en un baño de hielo para precipitar un cristal. A la suspensión resultante se le añadió heptano (600 ml), y se calentó la suspensión hasta temperatura ambiente, y luego se filtró. Se lavó el sólido en el filtro con heptano (300 ml) y se secó al aire a 50°C para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (120,2 g, rendimiento: 73,9%, pureza por UPLC: >99%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,75-7,87 (3H, m), 8,12-8,15 (1H, m).

#### Ejemplo de referencia 5

#### Síntesis de 4-nitrobenzenosulfonato de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo

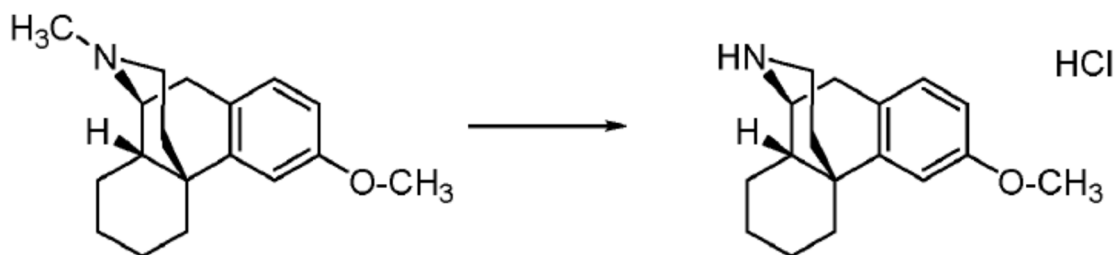
Se disolvieron cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo (12,6 g) y d<sub>4</sub>-metanol (1,92 ml) en tolueno (77 ml), y se enfrió la disolución por debajo de -10°C. A la disolución enfriada se le añadió gota a gota hidróxido de sodio acuoso al 48% (11,5 ml) con cuidado de evitar que la temperatura se eleve por encima de 5°C, y luego se agitó la disolución por debajo de 15°C durante tres horas. Se añadió agua purificada (29 ml) a la misma. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua purificada (19 ml) cuatro veces. Se eliminaron aproximadamente 60 ml del disolvente a vacío a partir de la disolución obtenida, y se agitó la disolución concentrada en un baño de hielo para precipitar un cristal. A la suspensión resultante se le añadió heptano (38 ml), y se calentó la suspensión hasta temperatura ambiente, y luego se filtró. Se lavó el sólido en el filtro con heptano (38 ml) y se secó al aire a 50°C para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (6,64 g, pureza: 63,6%, pureza por UPLC: >99%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,11-8,15 (2H, m), 8,40-8,45 (2H, m).

#### Ejemplo de referencia 6

#### Síntesis de clorhidrato de (9S,13S,14S)-3-metoximorfinano

[Fórm. quím. 8]

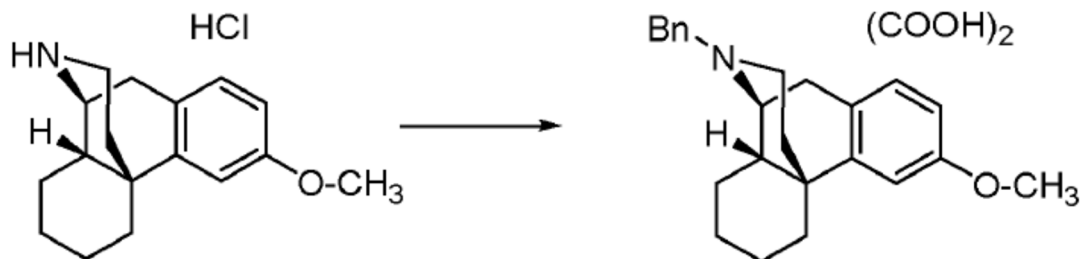


Se disolvió (9S,13S,14S)-3-metoxi-17-metilmorfinano (200 g) en tolueno (1,0 l), y se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (88 ml) a la disolución de tolueno. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante una hora. Se calentó la disolución hasta 65°C, y luego se añadió MeOH (200 ml) a la misma. Se sometió a reflujo la disolución durante una hora. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente, y luego se eliminaron aproximadamente 200 ml del disolvente a vacío a partir de la disolución. Se añadió tolueno (400 ml) a la misma, y se eliminaron aproximadamente 400 ml del disolvente a partir de la disolución diluida, y se añadió luego tolueno (200 ml) a la misma, y se eliminaron aproximadamente 200 ml del disolvente a partir de la disolución diluida. Se añadió 2-propanol (20 ml) a la misma, y se agitó la disolución a 70°C durante una hora. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente y luego se filtró. Se lavó el sólido en el filtro con tolueno (600 ml) y se secó al aire a 60°C durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco a amarillo pálido (182,1 g, rendimiento: 84,1%, pureza por UPLC: >96%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,89-0,96 (1H, m), 1,14 (1H, t, J = 12,6 Hz), 1,25 (2H, t, J = 12,6 Hz), 1,38-1,65 (4H, m), 1,76 (1H, dt, J = 4,8 Hz, J = 13,5 Hz), 1,92 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,36-2,45 (2H, m), 2,96-3,15 (3H, m), 3,60-3,62 (1H, m), 3,73 (3H, s), 6,79-6,84 (2H, m), 7,11-7,14 (1H, m), 9,34 (2H, a).

Ejemplo 1Síntesis de oxalato de (9S,13S,14S)-3-metoxi-17-bencilmorfinano

[Fórm. quím. 9]



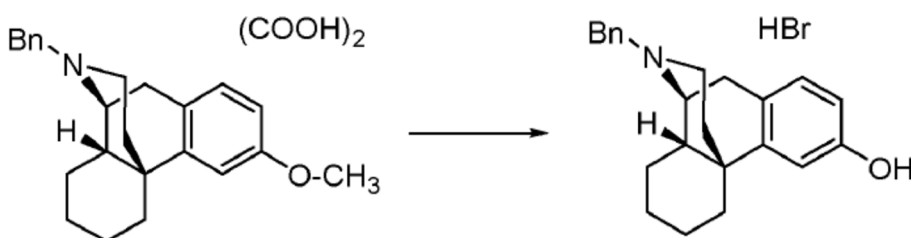
En la que Bn denota grupo bencilo. Lo mismo aplica a continuación en el presente documento.

- 5 Se suspendieron clorhidrato de (9S,13S,14S)-3-metoximorfinano (50,0 g), carbonato de potasio (51,7 g) y yoduro de potasio (2,82 g) en DMF (200 ml), y luego se añadió cloruro de bencilo (19,8 ml) a lo mismo. Se calentó la suspensión hasta 60°C y se agitó durante una hora a la misma temperatura. A la mezcla de reacción se le añadieron tolueno (300 ml) y agua purificada (300 ml), y se sacó la fase orgánica fuera de la mezcla. Se lavó la fase orgánica con agua purificada (300 ml), y se eliminó el disolvente a vacío a partir de la fase orgánica. Al residuo se le añadió 2-propanol (400 ml), y se calentó la disolución hasta 70°C. A la disolución se le añadió ácido oxálico dihidratado (21,5 g), y se agitó la mezcla durante aproximadamente 10 minutos. Después de confirmar la precipitación del cristal, se agitó la mezcla a reflujo durante una hora, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se sometió la mezcla a maduración durante aproximadamente 30 minutos a la misma temperatura. Se recogió el sólido precipitado en un filtro, se lavó con 2-propanol (100 ml), y se secó al aire a 50°C durante la noche para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco a amarillo pálido (70,2 g, rendimiento: 94,4%, pureza por UPLC: >99%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,91-0,99 (1H, m), 1,11-1,60 (7H, m), 1,89 (1H, dt, J = 4,2 Hz, J = 13,2 Hz), 2,09 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,41-2,53 (2H, m), 2,85-2,98 (2H, m), 3,27-3,33 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,31 (2H, s), 5,92 (2H, a), 6,81-6,84 (2H, m), 7,14-7,17 (1H, m), 7,41-7,46 (3H, m), 7,54-7,58 (2H, m).

Ejemplo 2Síntesis de bromhidrato de (9S,13S,14S)-3-hidroxi-17-bencilmorfinano

[Fórm. quím. 10]



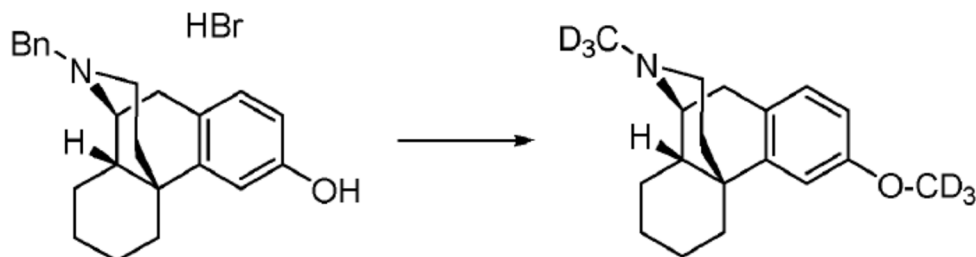
- 30 A oxalato de (9S,13S,14S)-3-metoxi-17-bencilmorfinano (50,0 g) se le añadieron ácido acético (62,5 ml) y ácido bromhídrico acuoso al 48% (187,5 ml), y se calentó la mezcla a 110°C o temperatura superior, y se agitó durante una hora a la misma temperatura. Por separado, se cargó un recipiente diferente con agua purificada (600 ml) y se calentó hasta 80°C. Al agua purificada calentada se le vertió la mezcla de reacción anterior a 60°C o temperatura superior, junto con agua purificada (300 ml) cuya temperatura es de 60°C o superior. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se recogió el precipitado resultante en un filtro. Se lavó el sólido en el filtro con agua purificada (750 ml) antes de que el pH del filtrado se volviera 6 – 7. Se secó al aire el sólido a 60°C para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco a amarillo pálido (45,0 g, rendimiento: 95,1%, pureza por UPLC: >99%).

- 40 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,85-0,99 (1H, m), 1,11-1,60 (7H, m), 1,82-1,91 (1H, m), 2,03-2,07 (1H, m), 2,10-2,45 (2H, m), 2,55-2,75 (2H, m), 2,80-2,95 (1H, m), 3,05-3,20 (1H, m), 4,44 (2H, d, J = 4,8 Hz, principal), 4,66 (2H, d, J = 5,4 Hz, secundario), 6,63-7,72 (2H, m), 6,96-6,99 (2H, m, secundario), 7,05-7,08 (1H, m, principal), 7,46-7,48 (3H, m), 7,62-7,63 (2H, m), 9,27 (1H, s), 9,43 (1H, a, secundario), 9,57 (1H, a, principal).

45

Síntesis de (9S,13S,14S)-3-[<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metoxi-17-[17,17,17-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilmorfinano

[Fórm. quím. 11]



Según los siguientes ejemplos 3 - 8, se preparó el compuesto del título usando cada agente de metilación d<sub>3</sub>.

5 Ejemplo 3 (ejemplo de referencia)Síntesis usando yoduro de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo

Se suspendió bromhidrato de (9S,13S,14S)-3-hidroxi-17-bencilmorfinano (10,0 g) en DMF (100 ml). Se enfrió la suspensión hasta 10°C, y luego se añadió terc-butoxido de sodio (4,87 g) a lo mismo. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 10°C de nuevo, luego se añadió yoduro de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo (1,65 ml) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción a 10 - 20°C durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadieron tolueno (80 ml) y agua purificada (100 ml), y se sacó la fase orgánica fuera de la mezcla. Se lavó la fase orgánica con agua purificada (80 ml), y se eliminó el disolvente a vacío a partir de la fase orgánica. Se usó el compuesto oleoso resultante en la siguiente etapa sin purificación. Al producto en bruto obtenido se le añadieron bicarbonato de sodio (0,41 g), yoduro de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo (1,8 ml) y acetonitrilo (40 ml). Se agitó la mezcla a 50°C durante cinco horas, luego se añadió adicionalmente yoduro de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo (0,45 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla a 50°C durante 3 horas más. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se purgó el interior del recipiente de reacción con nitrógeno. Se añadió agua purificada (20 ml) a la mezcla de reacción, y se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se purgó el interior del recipiente de reacción con nitrógeno de nuevo. Se usó la disolución obtenida en la siguiente etapa como la mezcla deseada de diastereómeros sin purificación adicional. A la disolución en bruto que comprende el producto se le añadió Pd al 5%-C (0,5 g), y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante seis horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se lavó con metanol (20 ml) y agua purificada (20 ml). Se eliminó a vacío la mayor parte del disolvente orgánico en el filtrado. Al residuo se le añadió metanol (20 ml), y se calentó la disolución hasta 50°C. A la disolución se le añadió gota a gota una disolución acuosa que hidróxido de sodio acuoso al 25% (4,6 ml) se diluyó con agua purificada (20 ml) a 50 - 60°C. Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante una hora, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recogió el precipitado sólido obtenido en un filtro, se lavó con un disolvente mixto de metanol (20 ml) y agua purificada (40 ml), y se secó al aire a 60°C para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (5,92 g, rendimiento total: 88,4%, pureza por UPLC: >99,8%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,10-1,19 (1H, m), 1,26-1,53 (6H, m), 1,62-1,83 (3H, m), 2,07 (1H, dt, J = 3,3 Hz, J = 12,0 Hz), 2,33-2,45 (2H, m), 2,58 (1H, dd, J = 5,7 Hz, J = 18,3 Hz), 2,78-2,81 (1H, m), 2,98 (1H, d, J = 18,3 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 8,4 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 4Síntesis usando metanosulfonato de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo

Se suspendió bromhidrato de (9S,13S,14S)-3-hidroxi-17-bencilmorfinano (10,0 g) en DMF (60 ml). Se enfrió la suspensión hasta 10°C, y luego se añadió terc-butoxido de sodio (4,87 g) a la misma. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C de nuevo, luego se añadió metanosulfonato de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo (3,0 g) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción a de 0 a 10°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron tolueno (60 ml) y agua purificada (80 ml), y se sacó la fase orgánica fuera de la mezcla. Se lavó la fase orgánica con agua purificada (60 ml), y se eliminó el disolvente a vacío a partir de la fase orgánica. Se usó el compuesto oleoso resultante en la siguiente etapa sin purificación. Al producto en bruto obtenido se le añadieron bicarbonato de sodio (0,41 g), metanosulfonato de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo (3,28 g) y acetonitrilo (40 ml). Se sometió a reflujo la mezcla durante 10 horas, luego se añadieron adicionalmente bicarbonato de sodio (0,41 g) y agua purificada (20 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla a 80°C durante una hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se usó la disolución obtenida en la siguiente etapa como la mezcla deseada de diastereómeros sin purificación adicional. A la disolución en bruto que comprende el producto se le añadió Pd al 5%-C (0,5 g), y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se lavó con metanol (20 ml) y agua purificada (20 ml). Se eliminó a vacío la mayor parte del disolvente orgánico en el filtrado. A la disolución obtenida se le añadieron tolueno (40 ml), agua purificada (30 ml) e hidróxido de sodio acuoso al 25% (4,56 ml). Se sacó la fase orgánica fuera de la mezcla. Se lavó la fase orgánica con agua purificada (40 ml), y se eliminó el

disolvente a vacío a partir de la fase orgánica para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco a amarillo pálido (6,58 g, rendimiento total: 98,2%, pureza por UPLC: 87,1%).

#### Ejemplo 5

##### Síntesis usando bencenosulfonato de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo

Se suspendió bromhidrato de (9S,13S,14S)-3-hidroxi-17-bencilmorfinano (10 g) en DMF (60 ml), y se añadió terc-butóxido de sodio (4,87 g) a lo mismo. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, luego se añadió bencenosulfonato de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo (4,67 g) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante dos horas. A la mezcla de reacción se le añadieron tolueno (50 ml) y agua purificada (60 ml), y se sacó la fase orgánica fuera de la mezcla. Se lavó la fase orgánica con agua purificada (60 ml) dos veces, y se eliminó el disolvente a vacío a partir de la fase orgánica. Se usó el compuesto oleoso resultante en la siguiente etapa sin purificación. Al producto en bruto obtenido se le añadieron yoduro de sodio (0,36 g), bicarbonato de sodio (0,61 g), bencenosulfonato de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo (5,10 g) y acetonitrilo (40 ml). Se agitó la mezcla a 85°C en un reactor de autoclave durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se purgó el interior del reactor con nitrógeno. Se añadió agua purificada (20 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla de reacción a 85°C durante dos horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se purgó el interior del reactor con nitrógeno de nuevo. Se usó la disolución obtenida en la siguiente etapa como la mezcla deseada de diastereómeros sin purificación adicional. A la disolución en bruto que comprende el producto se le añadió Pd al 10%-C (0,3 g), y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 3 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se lavó con metanol (10 ml) y agua purificada (10 ml). Se eliminó a vacío la mayor parte del disolvente orgánico en el filtrado. Al residuo se le añadió metanol (20 ml), y se calentó la disolución hasta 60°C. A la disolución se le añadió gota a gota una disolución acuosa que hidróxido de sodio acuoso al 25% (5,0 ml) se diluyó con agua purificada (40 ml) a de 50 a 60°C. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 30 minutos, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recogió el precipitado sólido obtenido en un filtro, se lavó con un disolvente mixto de metanol (4 ml) y agua purificada (16 ml), y se secó al aire a 50°C para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (6,20 g, rendimiento total: 92,6%, pureza por UPLC: >98%).

#### Ejemplo 6

##### Síntesis usando 4-metilbencenosulfonato de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo

Se suspendió bromhidrato de (9S,13S,14S)-3-hidroxi-17-bencilmorfinano (20 g) en DMF (120 ml), y se añadió terc-butóxido de sodio (9,74 g) a lo mismo. Se enfrió la suspensión hasta 0°C, y luego se añadió una disolución de tolueno de 4-metilbencenosulfonato de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo (10,83 g, contenido: 92,7%) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron tolueno (100 ml) y agua purificada (120 ml), y se sacó la fase orgánica fuera de la mezcla. Se lavó la fase orgánica con agua purificada (120 ml), y se eliminó el disolvente a vacío a partir de la fase orgánica. Se usó el compuesto oleoso resultante en la siguiente etapa sin purificación. Al producto en bruto obtenido se le añadieron yoduro de sodio (0,72 g), bicarbonato de sodio (0,81 g), una disolución de tolueno de 4-metilbencenosulfonato de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo (11,81 g, contenido: 92,7%) y acetonitrilo (60 ml). Se agitó la mezcla a 85°C en un reactor de autoclave durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se purgó el interior del reactor con nitrógeno. Se añadió agua purificada (20 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla de reacción a 85°C durante dos horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se purgó el interior del reactor con nitrógeno de nuevo. Se usó la disolución obtenida en la siguiente etapa como la mezcla deseada de diastereómeros sin purificación adicional. A la disolución en bruto que comprende el producto se le añadió Pd al 10%-C (0,6 g), y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 5 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se lavó con acetonitrilo (20 ml) y agua purificada (20 ml). Se eliminó a vacío la mayor parte del disolvente orgánico en el filtrado. Al residuo se le añadió metanol (20 ml), y se calentó la disolución hasta 50°C. A la disolución se le añadió gota a gota una disolución acuosa que hidróxido de sodio acuoso al 25% (8,9 ml) se diluyó con agua purificada (40 ml) a de 50 a 60°C. Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante una hora, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recogió el precipitado sólido obtenido en un filtro, se lavó con un disolvente mixto de metanol (20 ml) y agua purificada (40 ml), y se secó al aire a 60°C para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (13,24 g, rendimiento total: 98,9%, pureza por UPLC: >99,8%).

#### Ejemplo 7

##### Síntesis usando 2-nitrobencenosulfonato de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo

Se suspendió bromhidrato de (9S,13S,14S)-3-hidroxi-17-bencilmorfinano (20 g) en DMF (120 ml), y se añadió terc-butóxido de sodio (9,74 g) a lo mismo. Se enfrió la suspensión hasta -10°C, y luego se añadió 4-metilbencenosulfonato de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo (12,75 g) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a -10°C durante una hora. Luego, adicionalmente, se añadió terc-butóxido de sodio (1,62 g) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante una hora. A la mezcla de reacción se le añadieron tolueno (120 ml) y agua purificada (120 ml), y se sacó la fase orgánica fuera de la mezcla. Se lavó la fase orgánica con agua purificada (120 ml), y se eliminó el disolvente a vacío a partir de la fase orgánica. Se usó el compuesto oleoso resultante en la siguiente etapa sin purificación. Al producto en bruto obtenido se le añadieron bicarbonato de sodio (0,81 g), 4-metilbencenosulfonato de

[<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo (11,69 g) y acetonitrilo (40 ml). Se agitó la mezcla a 60°C en un reactor de autoclave durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se añadió agua purificada (40 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se usó la disolución obtenida en la siguiente etapa como la mezcla deseada de diastereómeros sin purificación adicional. A la disolución en bruto que comprende el producto se le añadió Pd al 10%-C (0,6 g), y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se lavó con acetonitrilo (40 ml). Se eliminó a vacío la mayor parte del disolvente orgánico en el filtrado. A la disolución obtenida se le añadieron tolueno (80 ml), agua purificada (70 ml) e hidróxido de sodio acuoso al 25% (10 ml). Se sacó la fase orgánica fuera de la mezcla. Se lavó la fase orgánica con agua purificada (80 ml x 3), y se eliminó el disolvente a vacío a partir de la fase orgánica. Al residuo se le añadió metanol (20 ml), y se calentó la disolución hasta 60°C. Se añadió agua purificada (180 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla de reacción a 80°C durante 30 minutos más. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se recogió el precipitado sólido obtenido en un filtro, se lavó con un disolvente mixto de metanol (10 ml) y agua purificada (90 ml), y se secó al aire a 50°C para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (12,94 g, rendimiento total: 96,6%, pureza por UPLC: >99,8%).

#### Ejemplo 8

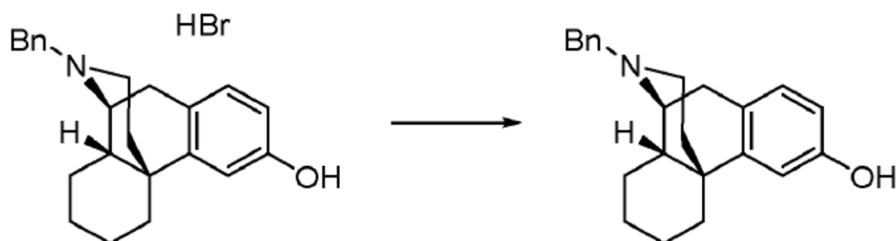
##### Síntesis usando 4-nitrobencenosulfonato de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo

Se suspendió bromhidrato de (9S,13S,14S)-3-hidroxi-17-bencilmorfinano (8,0 g) en DMF (48 ml), y se añadió terc-butóxido de sodio (3,90 g) a lo mismo. Se enfrió la suspensión hasta 0°C, y luego se añadió 4-nitrobencenosulfonato de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo (4,68 g) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante dos horas. A la mezcla de reacción se le añadieron tolueno (40 ml) y agua purificada (48 ml), y se sacó la fase orgánica fuera de la mezcla. Se lavó la fase orgánica con agua purificada (48 ml x 2), y se eliminó el disolvente a vacío a partir de la fase orgánica. Se usó el compuesto oleoso resultante en la siguiente etapa sin purificación. Al producto en bruto obtenido se le añadieron yoduro de sodio (0,29 g), bicarbonato de sodio (0,49 g), 4-nitrobencenosulfonato de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo (5,10 g) y acetonitrilo (32 ml). Se agitó la mezcla a 85°C en un reactor de autoclave durante 4 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se purgó el interior del reactor con nitrógeno. Se añadió agua purificada (16 ml) a la mezcla de reacción, y se agitó la mezcla de reacción a 85°C durante una hora. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y luego se purgó el interior del reactor con nitrógeno de nuevo. Se usó la disolución obtenida en la siguiente etapa como la mezcla deseada de diastereómeros sin purificación adicional. A la disolución en bruto que comprende el producto se le añadió Pd al 10%-C (0,24 g), y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a 50°C durante 3 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se lavó con metanol (8 ml) y agua purificada (8 ml). Se eliminó a vacío la mayor parte del disolvente orgánico en el filtrado. Al residuo se le añadió metanol (20 ml), y se calentó la disolución hasta 60°C. A la disolución se le añadió gota a gota una disolución acuosa que hidróxido de sodio acuoso al 25% (4,0 ml) se diluyó con agua purificada (40 ml) a de 50 a 60°C. Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante una hora, y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se recogió el precipitado sólido obtenido en un filtro, se lavó con un disolvente mixto de metanol (8 ml) y agua purificada (32 ml), y se secó al aire a 60°C para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (4,98 g, rendimiento total: 93,0%, pureza por UPLC: >98%).

#### Ejemplo 9

##### Síntesis de (9S,13S,14S)-3-hidroxi-17-bencilmorfinano

[Fórm. quím. 12]



Se suspendieron bromhidrato de (9S,13S,14S)-3-hidroxi-17-bencilmorfinano (30,0 g) y carbonato de sodio (8,44 g) en metanol (200 ml), y se sometió a reflujo la suspensión durante una hora. A la suspensión se le añadió agua purificada (300 ml) a 60°C en 4 ó 5 porciones, y se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante una hora más. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se recogió el precipitado sólido obtenido en un filtro, se lavó con una disolución de metanol-agua al 30% (v/v, 150 ml), y se secó al aire a 50°C para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (23,6 g, rendimiento total: 99,2%, pureza por UPLC: >99%).

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,02-1,18 (1H, m), 1,20-1,40 (5H, m), 1,43-1,53 (1H, m), 1,56-1,78 (2H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 2,12 (1H, dt, J = 3,0 Hz, J = 12,0 Hz), 2,20-2,30 (1H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 2,59 (1H, dd, J = 5,7 Hz, J = 18,0 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 5,7 Hz), 2,98 (1H, d, J = 18,0 Hz), 3,61 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,72 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,30 (1H, a), 6,61 (1H, dd, J = 2,7 Hz, J = 8,1 Hz), 6,70 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,22-7,37 (5H, m).

#### Ejemplo 10

Síntesis de (9S,13S,14S)-3-[<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metoxi-17-[17,17,17-<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilmorfinano

[Fórm. quím. 13]



Se suspendieron (9S,13S,14S)-3-hidroxi-17-bencilmorfinano (10,0 g), una disolución de tolueno de 4-metilbencenosulfonato de [<sup>2</sup>H<sub>3</sub>]-metilo (13,45 g, contenido: 92,7%) y bicarbonato de sodio (0,50 g) en acetonitrilo (25 ml), y se sometió a reflujo la suspensión durante 4 horas. Después de la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, a la que se añadió hidróxido de sodio acuoso al 48% (3,0 g). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 16 horas y adicionalmente a 80°C durante 4 horas, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. A la disolución obtenida se le añadió Pd al 10%-C (0,6 g), y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 19 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se lavó con acetonitrilo (10 ml) y agua purificada (10 ml). Se eliminó a vacío la mayor parte del disolvente orgánico en el filtrado. Al residuo se le añadió tolueno (40 ml), agua purificada (30 ml) e hidróxido de sodio acuoso al 25% (5,5 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua purificada (30 ml). Se eliminó el disolvente a vacío a partir de la fase orgánica obtenida. Al residuo obtenido se le añadió metanol (20 ml), y se calentó la disolución hasta 60°C. Luego, se añadió agua purificada (40 ml) a la misma, y se agitó la disolución a 60°C durante 30 minutos más. Se enfrió la disolución hasta temperatura ambiente, y se recogió el precipitado obtenido en un filtro y se lavó con una mezcla de metanol (10 ml) y agua purificada (40 ml). Se secó al aire el sólido en el filtro a 50°C para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (7,97 g, rendimiento total: 95,8%, pureza por UPLC: >99,8%).

#### Aplicabilidad industrial

La presente invención proporciona un método útil para la monometilación de un nitrógeno de piperidina de un derivado de piperidina con metilo deuterado sin producir un subproducto dimetilado con metilo deuterado. Concretamente, la presente invención permite preparar el isómero de dextrometorfano en el que el grupo metilo en la 3ª posición o los grupos metilo en las posiciones 3ª y 17ª se reemplazan por un grupo d<sub>3</sub>-metilo, con alta calidad y de manera económica.

## REIVINDICACIONES

1. Método de monometilación de un nitrógeno de piperidina en un derivado de piperidina con un metilo deuterado mediante  
 5 proteger el nitrógeno de piperidina con un grupo protector derivado de bencilo,  
 metilar el nitrógeno de piperidina con un agente de metilación deuterado en condiciones neutras o básicas, y  
 10 luego  
 desproteger el grupo protector derivado de bencilo,  
 en el que el derivado de piperidina se selecciona del grupo que consiste en morfinano, 3-metoximorfinano, 3-metilmorfinano, 3-hidroximorfinano, una forma de N-desmetilo de drotebanol, una forma de N-desmetilo de sinomenina y sales de los mismos,  
 15 el agente de metilación deuterado es metanosulfonato de [ $^2\text{H}_3$ ]-metilo, bencenosulfonato de [ $^2\text{H}_3$ ]-metilo, 4-metilbencenosulfonato de [ $^2\text{H}_3$ ]-metilo, 2-nitrobencenosulfonato de [ $^2\text{H}_3$ ]-metilo, 4-nitrobencenosulfonato de [ $^2\text{H}_3$ ]-metilo, sulfato de di- $^2\text{H}_3$ -metilo, carbonato de di- $^2\text{H}_3$ -metilo o trifluorometanosulfonato de [ $^2\text{H}_3$ ]-metilo,  
 20 y  
 el grupo protector derivado de bencilo se selecciona del grupo que comprende un grupo bencilo, un grupo 4-nitrobencilo, un grupo 4-metoxibencilo, un grupo 2-nitrobencilo, un grupo 4-clorobencilo, un grupo 2,6-diclorobencilo, un grupo 4-metilbencilo y un grupo 2,4,6-trimetilbencilo.  
 25
2. Método según la reivindicación 1, en el que el derivado de piperidina se selecciona del grupo que comprende morfinano, 3-metoximorfinano, 3-metilmorfinano y 3-hidroximorfinano.
3. Método según la reivindicación 2, en el que el derivado de piperidina es 3-metoximorfinano.
- 30 4. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la desprotección es para desproteger el grupo protector derivado de bencilo mediante hidrogenación.
5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que las condiciones básicas se ajustan con carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, alquil-litio (por ejemplo, n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butil-litio, n-hexil-litio), amiduro de litio (por ejemplo, diisopropilamiduro de litio, hexametildisilaziduro de litio), metóxido de sodio o amina terciaria (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, triisopropilamina, diisopropiletilamina).  
 35
6. Método para preparar 3-(metoxi- $\text{d}_3$ )-17-(metil- $\text{d}_3$ )-morfinano a partir de 3-metoximorfinano mediante el método según una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5,  
 40 en el que el grupo metoxilo en la 3ª posición del morfinano se transforma en un grupo hidroxilo en condiciones ácidas o condiciones de ácido de Lewis después de proteger el nitrógeno de piperidina con un grupo protector derivado de bencilo, y  
 45 seguido de la metilación deuterada y la desprotección.