

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090162** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.04.24

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

(22) Дата подачи заявки
2018.06.29

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ МОРФИНАНА**

(31) **PP 00059-2017**

(32) **2017.07.04**

(33) **SK**

(86) **PCT/SK2018/000003**

(87) **WO 2019/009820 2019.01.10**

(71) Заявитель:
САНЕКА ФАРМАСЬЮТИКАЛС А.С.
(SK)

(72) Изобретатель:

**Гашпар Ян, Герцек Рихард, Кавала
Мирослав (SK)**

(74) Представитель:

Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.
(RU)

(57) Изобретение описывает способ каталитического О-деметилирования соединений 3-метоксиморфина с использованием трибромида бора. Добавление катализаторов сокращает время реакции, улучшает взаимодействие субстрата, обеспечивая продукт с очень хорошей чистотой и выходом. Указанный подход может применяться, например, для получения оксиморфона, налтрексона, налоксона и налбуфина из их соответствующих О-метильных производных.

A1

202090162

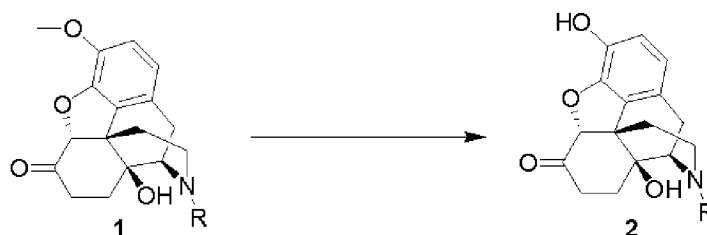
202090162

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ МОРФИНАНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к области фармацевтической промышленности. Оно относится к получению промежуточных или конечных активных веществ (АФИ) на основе соединений морфинана. Изобретение относится к синтезу соединений 3-гидроксиморфинана путем O-деметилирования соединений 3-метоксиморфинана по следующей схеме:



Указанные производные оказывают действие на рецепторы центральной нервной системы и как таковые могут применяться в качестве лекарственных средств для лечения боли и для снижения психологической зависимости у пациентов, страдающих наркоманией. Наиболее часто используемые производные морфинана в этой области включают, например, оксикодон, оксиморфон, налоксон, налтрексон и налбуфин.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Наиболее часто используемые O-деметирующие агенты, применяемые для получения производных 3-гидроксиморфинана, включают бромистоводородную кислоту, трибромид бора и систему метансульфоновая кислота/метионин, как описано в литературе. Выходы указанных процессов деметилирования составляют от 30 до 80 %, в зависимости от самого соединения морфинана. Сводная информация о деалкилирующих агентах, используемых в литературе, содержится в работах *Tetrahedron*, 61, 2005, 7833-7863 и *Synthesis* 1983, 249-283.

В международной заявке WO2013050748 A2 описано получение бупренорфина; авторы используют смесь меркаптана и сильного органического основания при повышенной температуре для O-деметилирования. Таким образом авторы получили деметилированный продукт с выходами от 70 до 85 %.

В патенте US4667037 описано O-деалкилирование с использованием HBr, HCl и HI с добавлением борной кислоты или различных неорганических солей. Таким способом авторы получили соответствующие гидроксипроизводные с выходами от 65 до 85 %.

В патенте CN103113378 описано получение гидрохлорида оксиморфона путем O-деметилирования оксикодона. Авторы описывают O-деметилирование с использованием аминокислот в кислой среде с получением таким образом продукта высокой чистоты с выходами от 70 до 80 %.

В патенте US5071985 описано получение производных морфинана O-деметилированием 3-метоксипроизводных метансульфоновой кислотой или трифторметансульфоновой кислотой в присутствии сульфида (метионина). В зависимости от исходного морфинана авторы получали продукт с выходами от 60 до 90 %.

Общим признаком вышеуказанных способов является варьирующая степень разложения исходного субстрата в ходе O-деметилирования, что приводит к снижению выхода и качества продукта.

В этой связи использование триборида бора (BBr_3) представляется более предпочтительным, поскольку O-деметилирование протекает более избирательно, с более высокой чистотой и с более высокими выходами. Его преимущество заключается в высокой реакционной способности агента в мягких условиях, что также исключает O-деметилирование в сильной кислой или щелочной среде и при повышенных температурах. BBr_3 селективно деметирует простые метиловые эфиры, не затрагивая двойные связи или сложноэфирные группы, присутствующие в молекуле. Деметилирование обычно происходит в апротонных растворителях (например, дихлорметане, хлороформе, хлорбензоле, толуоле, пентане и т. д.) при комнатной температуре. Обработка реакционной смеси включает гидролиз водой и осаждение продукта в форме основания после регулирования pH, или экстракцию продукта в подходящий растворитель после регулирования pH. В зависимости от условий этим способом получают высококачественный продукт с выходами от 70 до 98 %.

В международной заявке WO9902529A1 описано получение налтрексона O-деметилированием 3-метоксипроизводного с использованием BBr_3 в дихлорметане. Авторы получили продукт с выходом 98 %.

В международной заявке WO2007/137785A2 описано получение производных морфинана путем O-деметилирования с использованием BBr_3 в апротонных растворителях. Авторы получили продукт с выходами от 60 до 90 %.

В международной заявке WO2009/111162 описано получение оксиморфона путем O-деметилирования оксикодона с использованием BBr_3 в дихлорметане. Внимание авторов направлено на изучение влияния pH на гидролиз промежуточных соединений. Авторы выделили продукт в виде неочищенного основания с выходом 78 %.

В настоящее время начинает преобладать подход, выражающийся в стремлении сократить или исключить использование хлорированных растворителей, и поэтому необходимо испытать вышеупомянутую процедуру О-деметилирования в негалогенированных растворителях. Поскольку VBr_3 обладает высокой реакционной способностью, в качестве реакционной среды может быть использован только инертный растворитель, такой как толуол. При реакции основания оксикодона в толуоле с 3,3 экв. VBr_3 в соответствии со стандартным протоколом реакции через 23 часа около 10 % непрореагировавшего оксикодона остается в реакционной смеси при комнатной температуре.

Каталитическое О-деметилирование с использованием VBr_3 еще не было описано в литературе. О-деметилирование с использованием NBr с добавлением катализаторов межфазного переноса хорошо известно. (Landini, D.; Montanari, F.; Rolla, F. *Synthesis* 1978, 771-773, Brindaban C. R.; Sanjay B. *Org. Prep. Proced. Int.* 28, (4), 1996, 371-409).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

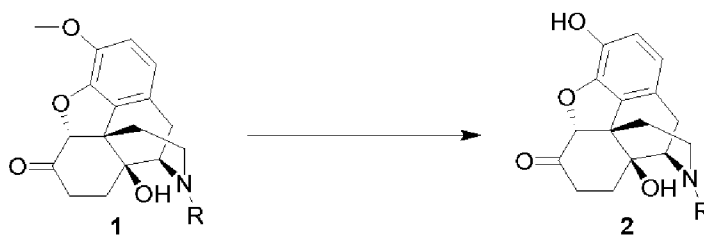
Трибромид бора (VBr_3) является одним из наиболее преимущественных агентов для О-деметилирования простых метиловых эфиров. Помимо токсичности и сложности обращения с агентом, еще одним недостатком способов уровня техники является работа в галогенированных растворителях. При использовании негалогенированного растворителя, совместимого с VBr_3 , например, толуола, для превращения исходного вещества менее чем на 5 % наблюдается длительное время реакции (иногда до 68 ч), особенно если субстрат плохо растворим в реакционной среде. Из-за низкой растворимости основания оксикодона в толуоле и того факта, что реакционная смесь остается гетерогенной на протяжении всей реакции, было изучено влияние катализаторов на реакцию. Неожиданно было обнаружено, что при добавлении катализатора реакция ускоряется без отрицательного влияния на выход и качество продукта. Напротив, выделенный продукт содержал меньше непрореагировавшего субстрата.

Изобретение относится к О-деметилированию соединений морфинана с использованием VBr_3 при добавлении катализаторов, и их влиянию на скорость протекания реакции.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

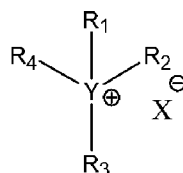
Данное изобретение определено в прилагаемой формуле изобретения.

Способ получения соединения морфинана (2) из соединения морфинана (1) или его солей осуществляют по следующей схеме:



где R в соединении морфинана 1 и 2 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, например, метил, этил, пропил, аллил, циклопропилметил, циклобутилметил, где соединение морфинана 1 может представлять собой следующие соединения: 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метоксиморфинан-6-он (нороксикодон), или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-метилморфинан-6-он (оксикодон), или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-этилморфинан-6-он, или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-пропилморфинан-6-он, или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-аллилморфинан-6-он (3-метоксиналоксон), или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-циклопропилметилморфинан-6-он (3-метоксиналтрексон), или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-циклобутилметилморфинан-6-он (3-метоксиналбуфон), и соединение морфинана 2 представляет собой 4,5 α -эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-он (нороксиморфон), или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-метилморфинан-6-он (оксиморфон), или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-этилморфинан-6-он, или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-пропилморфинан-6-он, или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-аллилморфинан-6-он (налоксон), или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-циклопропилметилморфинан-6-он (налтрексон), или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-циклобутилметилморфинан-6-он (налбуфон). Реакция соединения морфинана формулы 1 или его солей с трибромидом бора (BBr_3) происходит в присутствии катализаторов в апротонном растворителе, выбранном из группы, состоящей из бензола, толуола, оксилола, м-ксилола, п-ксилола, хлорбензола, дихлорметана, хлороформа или их смесей. BBr_3 обычно добавляют в смесь в избытке относительно соединения морфинана 1 при пониженной температуре от 5 до 15 °C, затем реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры. В общем случае BBr_3 медленно добавляют в реакционную смесь, состоящую из соединения морфинана 1 и катализатора. В отдельных случаях возможно добавление раствора соединения 1 и катализатора в апротонном растворителе к раствору BBr_3 в указанном растворителе при пониженной температуре. Обычно используют избыток агента относительно соединения морфинана 1, составляющий более 1 молярного эквивалента, предпочтительно от 3 до 4 молярных эквивалентов.

Используемый катализатор представляет собой неорганический иодид или четвертичное соединение иминия или фосфония следующей формулы:



Используемый катализатор может представлять собой, например, иодид лития, иодид натрия, иодид калия или соединение иминия или фосфония, где Y представляет собой N, P, и R1 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, арил, циклоалкил, R2 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, арил, циклоалкил, R3 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, арил, циклоалкил, R4 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, арил, циклоалкил, и X представляет собой F, Cl, Br, I, сульфат, сульфит, гидросульфат, гидросульфит, нитрат, нитрит, фосфат, гидрофосфат, дигидрофосфат.

Катализатор используют в количестве от 0,1 до 1 молярного эквивалента относительно соединения морфинана 1, предпочтительно от 0,3 до 0,5 молярных эквивалентов, где предпочтительно использовать хлорид тетрабутиламмония, бромид тетрабутиламмония (ТВАВ), иодид тетрабутиламмония (ТВАИ), хлорид бензилтриэтиламмония, бромид бензилтриэтиламмония (ТЕВА), иодид бензилтриэтиламмония, хлорид бензилтриметиламмония, бромид бензилтриметиламмония, иодид бензилтриметиламмония, хлорид цетилтриэтиламмония, бромид цетилтриэтиламмония (СТАВ), иодид цетилтриэтиламмония.

Реакция протекает при температуре от 15 до 25 °С в течение от 4 до 15 часов, затем производят обработку гидролизом в водной среде. Затем продукт 2 выделяют из водной фазы после регулирования рН путем экстракции в подходящий растворитель или путем осаждения неочищенного основания из смеси с использованием неорганического основания (NH₄OH, NaOH или KOH).

Таблица 1: получение оксиморфона (ОМ), сравнение влияния добавления катализатора на степень О-деметилирования оксикодона (ОК)

Растворитель	Агент (избыток)	Катализатор	Площадь в ВЭЖХ, % Через 1 ч		Площадь в ВЭЖХ, % Через 3 ч		Площадь в ВЭЖХ, % Через 6 ч		Площадь в ВЭЖХ, % Через 23 ч	
			ОМ	ОК	ОМ	ОК	ОМ	ОК	ОМ	ОК
Толуол	ВВr ₃ (3,33 экв.)	-	-	-	67,8	31,8	-	-	86,5	12,7

Растворитель	Агент (избыток)	Катализатор	Площадь в ВЭЖХ, % Через 1 ч		Площадь в ВЭЖХ, % Через 3 ч		Площадь в ВЭЖХ, % Через 6 ч		Площадь в ВЭЖХ, % Через 23 ч	
			ОМ	ОК	ОМ	ОК	ОМ	ОК	ОМ	ОК
Толуол	VBr_3 (3,33 экв.)	NaI (0,5 экв.)	21,8	77,6	88,9	10,7	90,2	5,9	97,1	2,8
Толуол	VBr_3 (3,33 экв.)	KI (0,5 экв.)	73,2	25,9	78,6	20,8	83,1	15,8	94,1	4,7
Толуол	VBr_3 (3,33 экв.)	TVAI (0,5 экв.)	86,6	12,5	90,9	8,2	93,2	5,8	96,9	1,3
Толуол ^{*а}	VBr_3 (3,33 экв.)	TVAВ (0,5 экв.)	92,6	6,8	97,5	2,3	99,8	0,1	-	-
Толуол	VBr_3 (3,33 экв.)	СТАВ (0,1 экв.)	77,9	21,5	82,3	17,1	85,6	13,8	92,1	7,1
Толуол	VBr_3 (3,33 экв.)	ТНРВ (0,1 экв.)	97,9	1,9	98,43	1,2	98,8	0,9	-	-

*^а превращение менее 1 % площади через 5 ч

Полученное неочищенное основание соединения морфина 2 затем может быть превращено в соответствующую соль путем добавления соответствующей кислоты к неочищенному основанию. Для этой цели можно использовать соляную, серную, фосфорную, винную и другие кислоты.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показано влияние катализатора на степень O-деметилирования оксикодона в оксиморфон под действием VBr_3 .

Примеры

Приведенные примеры предназначены для иллюстрации изобретения.

Пример 1: получение оксиморфона путем O-деметилирования оксикодона в присутствии NaI

Основание оксикодона (5,0 г) взвешивают вместе с иодидом натрия (0,5 экв.) и добавляют толуол (75 мл), суспендированную смесь охлаждают до 0 °С. Через 15 минут по каплям добавляют VBr_3 (3,3 экв.) с помощью капельной воронки при непрерывном перемешивании. Во время добавления температуру поддерживают между 5 и 15 °С.

Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры после добавления и продолжают перемешивание. Через 23 часа в реакционной смеси оставалось 2,0 % площади исходного вещества.

Реакционную смесь гидролизуют водой и выделяют оксиморфон путем осаждения или экстракции в органический растворитель после регулирования рН до более 7.

Пример 2: получение оксиморфона путем О-деметилирования оксикодона в присутствии KI

Основание оксикодона (5,0 г) взвешивают вместе с иодидом калия (0,5 экв.) и добавляют толуол (75 мл), суспендированную смесь охлаждают до 0 °С. Через 15 минут по каплям добавляют VBr_3 (3,3 экв.) с помощью капельной воронки при непрерывном перемешивании. Во время добавления температуру поддерживают между 5 и 15 °С. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры после добавления и продолжают перемешивание. Через 23 часа в реакционной смеси оставалось 4,1 % площади исходного вещества. Реакционную смесь гидролизуют водой и выделяют оксиморфон осаждением или экстракцией в органический растворитель после регулирования рН до более 7.

Пример 3: получение оксиморфона путем О-деметилирования оксикодона в присутствии TBAI

Основание оксикодона (5,0 г) взвешивают вместе с TBAI (0,5 экв.) и добавляют толуол (75 мл), суспендированную смесь охлаждают до 0 °С. Через 15 минут по каплям добавляли VBr_3 (3,3 экв.) с помощью капельной воронки при непрерывном перемешивании. Во время добавления температуру поддерживают между 5 и 15 °С. Реакционной смеси даюти нагреться до комнатной температуры после добавления и продолжают перемешивание. Через 8 часов в реакционной смеси оставалось 3,8 % площади исходного вещества. Реакционную смесь гидролизуют водой и выделяют оксиморфон осаждением или экстракцией в органический растворитель после регулирования рН до более 7.

Пример 4: получение оксиморфона путем О-деметилирования оксикодона в присутствии TBAV

Основание оксикодона (5,0 г) взвешивают вместе с TBAV (0,5 экв.) и добавляют толуол (75 мл), суспендированную смесь охлаждают до 0 °С. Через 15 минут по каплям добавляют VBr_3 (3,6 экв.) с помощью капельной воронки при непрерывном

перемешивании. Во время добавления температуру поддерживают между 5 и 15 °С. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры после добавления и продолжают перемешивание. Через 5 часов в реакционной смеси оставалось менее 1 % площади исходного вещества. Реакционную смесь гидролизуют водой и выделяют оксиморфон осаждением или экстракцией в органический растворитель после регулирования рН до более 7.

Пример 5: получение оксиморфона путем О-деметилирования в присутствии СТАВ

Основание оксикодона (5,0 г) взвешивают вместе с СТАВ (0,1 экв.) и добавляют толуол (75 мл), суспендированную смесь охлаждают до 0 °С. Через 15 минут по каплям добавляют VBr_3 (3,3 экв.) с помощью капельной воронки при непрерывном перемешивании. Во время добавления температуру поддерживают между 5 и 15 °С. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры после добавления и продолжают перемешивание. Через 23 часа в реакционной смеси оставалось 5,9 % площади исходного вещества. Реакционную смесь гидролизуют водой и выделяют оксиморфон осаждением или экстракцией в органический растворитель после регулирования рН до более 7.

Пример 6: получение оксиморфона путем О-деметилирования в присутствии ТЕВА

Основание оксикодона (5,0 г) взвешивают вместе с ТЕВА (0,3 экв.) и добавляют толуол (75 мл), суспендированную смесь охлаждают до 0 °С. Через 15 минут по каплям добавляют VBr_3 (3,6 экв.) с помощью капельной воронки при непрерывном перемешивании. Во время добавления температуру поддерживают между 5 и 15 °С. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры после добавления и продолжают перемешивание. Через 8 часов в реакционной смеси оставалось менее 5 % площади исходного вещества. Реакционную смесь гидролизуют водой и выделяют оксиморфон осаждением или экстракцией в органический растворитель после регулирования рН до более 7.

Пример 7: получение оксиморфона путем О-деметилирования оксикодона в присутствии бромид трибутилгексадецилфосфония (ТНРВ)

Основание оксикодона (5,0 г) взвешивают вместе с ТНРВ (0,1 экв.) и добавляют толуол (75 мл), суспендированную смесь охлаждают до 0 °С. Через 15 минут по каплям добавляли VBr_3 (4,0 экв.) с помощью капельной воронки при непрерывном перемешивании. Во время добавления температуру поддерживают между 5 и 15 °С.

Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры после добавления и продолжают перемешивание. Через 5 часов в реакционной смеси оставалось менее 1 % площади исходного вещества. Реакционную смесь гидролизуют водой и выделяют оксиморфон осаждением или экстракцией в органический растворитель после регулирования рН до более 7.

Пример 8: получение нороксиморфона путем O-деметилирования нороксикодона в присутствии бромид тетрабутилфосфония (ТРВ-Br)

Нороксикодон (5,0 г) взвешивают вместе с ТРВ-Br (0,8 экв.) и добавляют хлорбензол (75 мл), суспендированную смесь охлаждают до 0 °С. Через 15 минут по каплям добавляют VBr_3 (3,8 экв.) с помощью капельной воронки при непрерывном перемешивании. Во время добавления температуру поддерживают между 5 и 15 °С. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры после добавления и продолжают перемешивание. Через 6 часов в реакционной смеси оставалось менее 2 % площади исходного вещества. Реакционную смесь гидролизуют водой и выделяют нороксиморфон осаждением или экстракцией в органический растворитель после регулирования рН до более 7.

Пример 9: получение налтрексона путем O-деметилирования 3-метоксиналтрексона в присутствии ТВАВ

3-метоксиналтрексон (5,0 г) взвешивают вместе с ТВАВ (0,1 экв.) и добавляют толуол (75 мл), суспендированную смесь охлаждают до 0 °С. Через 15 минут по каплям добавляли VBr_3 (3,1 экв.) с помощью капельной воронки при непрерывном перемешивании. Во время добавления температуру поддерживают между 5 и 15 °С. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры после добавления и продолжают перемешивание. Через 3 часа в реакционной смеси оставалось менее 1 % площади исходного вещества.

Реакционную смесь гидролизуют водой и выделяют налтрексон осаждением или экстракцией в органический растворитель после регулирования рН до более 7.

Пример 10: получение налоксона путем O-деметилирования 3-метоксиналлоксона в присутствии ТВАВ

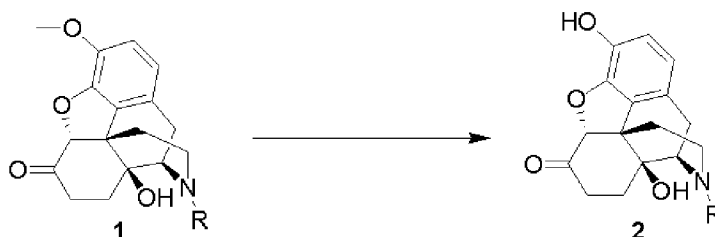
3-метоксиналлоксон (5,0 г) взвешивают вместе с ТВАВ (0,2 экв.) и добавляют толуол (75 мл), суспендированную смесь охлаждают до 0 °С. Через 15 минут по каплям добавляют VBr_3 (3,2 экв.) с помощью капельной воронки при непрерывном

перемешивании. Во время добавления температуру поддерживают между 5 и 15 °С. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры после добавления и продолжают перемешивание. Через 3 часа в реакционной смеси оставалось менее 1 % площади исходного вещества.

Реакционную смесь гидролизуют водой и выделяют налоксон осаждением или экстракцией в органический растворитель после регулирования pH до более 7.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения соединения морфинана (2) из соединения морфинана (1) или его солей согласно схеме в апротонном органическом растворителе с помощью трибромида бора с использованием катализатора, где заместитель R выбран из водорода, гидрокарбила или замещенного гидрокарбила



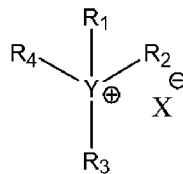
2. Способ по п. 1, где R в соединении морфинана 1 и 2 представляет собой водород, метил, этил, пропил, аллил, циклопропилметил или циклобутилметил, и апротонный растворитель выбран из группы, содержащей бензол, толуол, о-ксилол, м-ксилол, п-ксилол, хлорбензол, дихлорметан, хлороформ или их смеси.

3. Способ по п. 1, где соединение морфинана 1 представляет собой 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метоксиморфинан-6-он (нороксикодон), или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-метилморфинан-6-он (оксикодон), или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-этилморфинан-6-он, или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-пропилморфинан-6-он, или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-аллилморфинан-6-он (3-метоксиналоксон), или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-циклопропилметилморфинан-6-он (3-метоксиналтрексон), или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-циклобутилметилморфинан-6-он (3-метоксиналбуфон), и соединение морфинана 2 представляет собой 4,5 α -эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-он (нороксиморфон), или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-метилморфинан-6-он (оксиморфон), или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-этилморфинан-6-он, или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-пропилморфинан-6-он, или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-аллилморфинан-6-он (налуксон), или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-циклопропилметилморфинан-6-он (налтрексон), или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-циклобутилметилморфинан-6-он (налбуфон).

4. Способ по пп. 1-3, где трибромид бора используют в избытке относительно соединения морфинана 1.

5. Способ по п. 4, где избыток трибромида бора составляет более 1 молярного эквивалента, предпочтительно от 3 до 4 молярных эквивалентов.

6. Способ по п. 1 или п. 2, где используемый катализатор представляет собой неорганический иодид или четвертичное соединение иминия или фосфония следующей формулы:

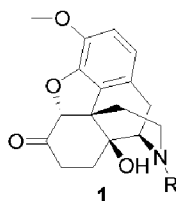


7. Способ по п. 6, где используемый катализатор представляет собой иодид лития, иодид натрия, иодид калия или соединение иминия или фосфония, где Y представляет собой N или P, и R1 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, арил или циклоалкил, R2 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, арил или циклоалкил, R3 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, арил или циклоалкил, R4 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, арил или циклоалкил, и X представляет собой F, Cl, Br, I, сульфат, сульфит, гидросульфат, гидросульфит, нитрат, нитрит, фосфат, гидрофосфат или дигидрофосфат.

8. Способ по п. 6, где указанный катализатор используют в количестве от 0,1 до 1 молярного эквивалента относительно соединения морфинана 1, предпочтительно от 0,3 до 0,5 молярных эквивалентов.

9. Способ по п. 6, где используемый катализатор представляет собой хлорид тетрабутиламмония, бромид тетрабутиламмония, иодид тетрабутиламмония, хлорид бензилтриэтиламмония, бромид бензилтриэтиламмония, иодид бензилтриэтиламмония, хлорид бензилтриметиламмония, бромид бензилтриметиламмония, иодид бензилтриметиламмония, хлорид цетилтриэтиламмония, бромид цетилтриэтиламмония или иодид цетилтриэтиламмония.

10. Применение трибромид бора в апротонном органическом растворителе в присутствии катализатора для каталитического O-деметилирования соединений морфинана структуры 1 со следующей формулой, где заместитель R выбран из водорода, гидрокарбила или замещенного гидрокарбила



11. Применение по п. 10, где R в соединении морфинана 1 представляет собой водород, метил, этил, пропил, аллил, циклопропилметил, циклобутилметил, и апротонный

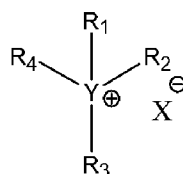
растворитель выбран из группы, содержащей бензол, толуол, о-ксилол, м-ксилол, п-ксилол, хлорбензол, дихлорметан, хлороформ или их смеси.

12. Применение по п. 10, где соединение морфинана 1 представляет собой 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метоксиморфинан-6-он (нороксикодон), или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-метилморфинан-6-он (оксикодон), или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-этилморфинан-6-он, или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-пропилморфинан-6-он, или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-аллилморфинан-6-он (3-метоксиналоксон), или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-циклопропилметилморфинан-6-он (3-метоксиналтрексон), или 4,5 α -эпокси-14-гидрокси-3-метокси-17-циклобутилметилморфинан-6-он (3-метоксиналбуфон).

13. Применение по пп. 10-12, где трибромид бора используют в избытке относительно соединения морфинана 1.

14. Применение по п. 13, где избыток трибромида бора составляет более 1 молярного эквивалента, предпочтительно от 3 до 4 молярных эквивалентов.

15. Применение по пп. 10-12, где используемый катализатор представляет собой неорганический иодид или четвертичное соединение иминия или фосфония следующей формулы:



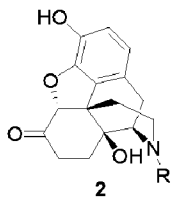
16. Применение по п. 15, где используемый катализатор представляет собой иодид лития, иодид натрия, иодид калия или соединение иминия или фосфония, где Y представляет собой N или P, и R1 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, арил или циклоалкил, R2 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, арил или циклоалкил, R3 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, арил или циклоалкил, R4 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, арил или циклоалкил, и X представляет собой F, Cl, Br, I, сульфат, сульфит, гидросульфат, гидросульфит, нитрат, нитрит, фосфат, гидрофосфат или дигидрофосфат.

17. Применение по п. 15, где указанный катализатор используют в количестве от 0,1 до 1 молярного эквивалента относительно соединения морфинана 1, предпочтительно от 0,3 до 0,5 молярных эквивалентов.

18. Применение по п. 15, где используемый катализатор представляет собой хлорид тетрабутиламмония, бромид тетрабутиламмония, иодид тетрабутиламмония, хлорид

бензилтриэтиламмония, бромид бензилтриэтиламмония, иодид бензилтриэтиламмония, хлорид бензилтриметиламмония, бромид бензилтриметиламмония, иодид бензилтриметиламмония, хлорид цетилтриэтиламмония, бромид цетилтриэтиламмония или иодид цетилтриэтиламмония.

19. Применение трибромида бора в апротонном органическом растворителе в присутствии катализатора для получения соединений морфинана структуры 2 со следующей формулой, где заместитель R выбран из водорода, гидрокарбила или замещенного гидрокарбила:



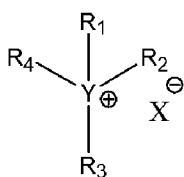
20. Применение по п. 19, где R в соединении морфинана 2 представляет собой водород, метил, этил, пропил, аллил, циклопропилметил или циклобутилметил, и апротонный растворитель выбран из группы, содержащей бензол, толуол, о-ксилол, м-ксилол, п-ксилол, хлорбензол, дихлорметан, хлороформ или их смеси.

21. Применение по п. 19, где соединение морфинана 2 представляет собой 4,5 α -эпокси-3,14-дигидроксиморфинан-6-он (нороксиморфон), или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-метилморфинан-6-он (оксиморфон), или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-этилморфинан-6-он, или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-пропилморфинан-6-он, или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-аллилморфинан-6-он (налоксон), или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-циклопропилметилморфинан-6-он (налтрексон), или 4,5 α -эпокси-3,14-дигидрокси-17-циклобутилметилморфинан-6-он (налбуфон).

22. Применение по пп. 19-21, где трибромид бора используют в избытке относительно соединения морфинана 2.

23. Применение по п. 22, где избыток трибромида бора составляет более 1 молярного эквивалента, предпочтительно от 3 до 4 молярных эквивалентов.

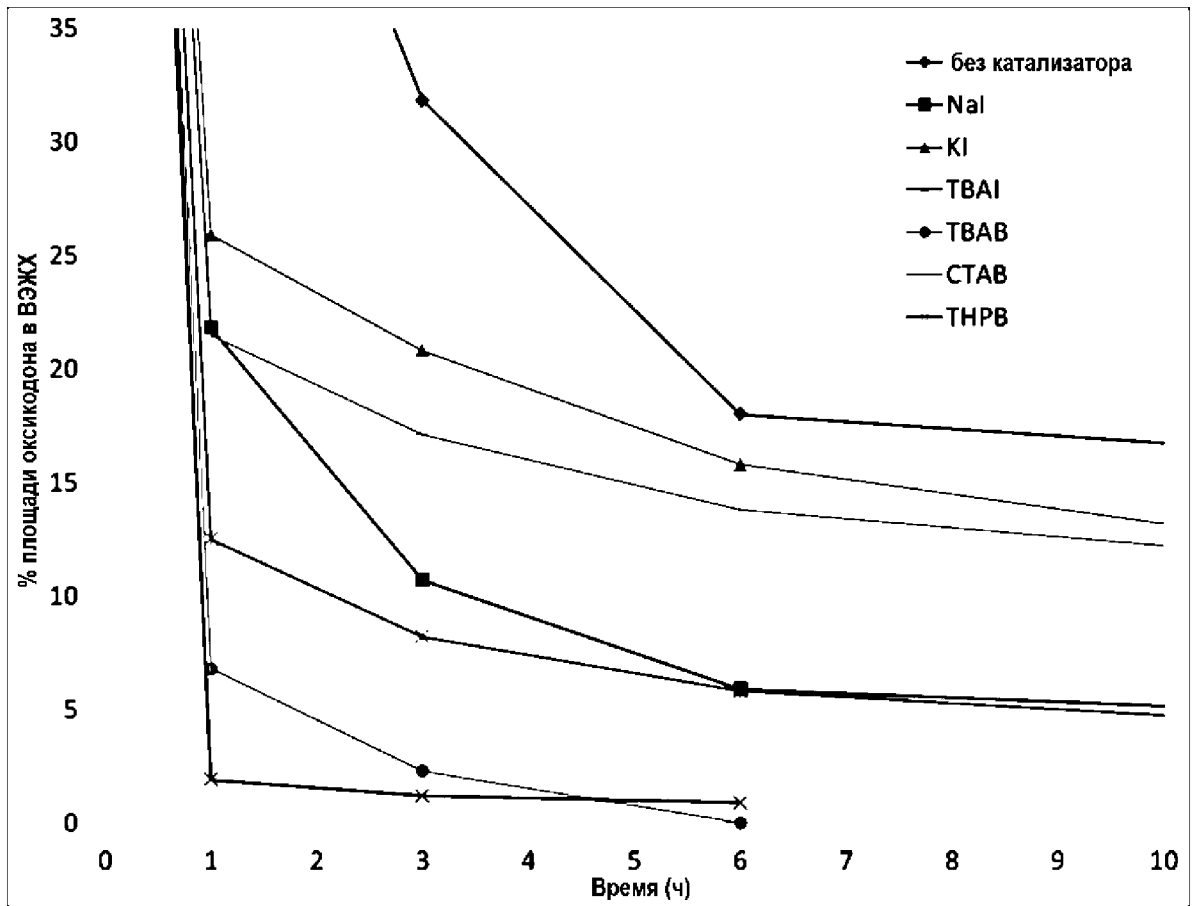
24. Применение по пп. 19-21, где используемый катализатор представляет собой неорганический иодид или четвертичное соединение иминия или фосфония следующей формулы:



25. Применение по п. 24, где используемый катализатор представляет собой иодид лития, иодид натрия, иодид калия или соединение иминия или фосфония, где Y представляет собой N или P, и R1 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, арил или циклоалкил, R2 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, арил или циклоалкил, R3 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, арил или циклоалкил, R4 представляет собой водород, гидрокарбил или замещенный гидрокарбил, арил, циклоалкил, и X представляет собой F, Cl, Br, I, сульфат, сульфит, гидросульфат, гидросульфит, нитрат, нитрит, фосфат, гидрофосфат или дигидрофосфат.

26. Применение по п. 24, где указанный катализатор используют в количестве от 0,1 до 1 молярного эквивалента относительно соединения морфинана 2, предпочтительно от 0,3 до 0,5 молярных эквивалентов.

27. Применение по п. 24, где в используемый катализатор представляет собой хлорид тетрабутиламмония, бромид тетрабутиламмония, иодид тетрабутиламмония, хлорид бензилтриэтиламмония, бромид бензилтриэтиламмония, иодид бензилтриэтиламмония, хлорид бензилтриметиламмония, бромид бензилтриметиламмония, иодид бензилтриметиламмония, хлорид цетилтриэтиламмония, бромид цетилтриэтиламмония или иодид цетилтриэтиламмония.



Фиг. 1