

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039283**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.28

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

(21) Номер заявки
202090162

(22) Дата подачи заявки
2018.06.29

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ СОЕДИНЕНИЙ МОРФИНАНА

(31) **PP 00059-2017**

(32) **2017.07.04**

(33) **SK**

(43) **2020.04.30**

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

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

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**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)**

(56) **US-A1-2009299069**

GB-A-2444052

ИИМА I. ET AL.: "Studies in the (+) morphinan series. V. Synthesis and biological properties of (+) naloxone", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 21, no. 4, 1 January 1978 (1978-01-01), pages 398-400, XP002428747, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM00202A018, page 400, preparation of compound 5

WEISSMAN S.A. ET AL.: "Recent advances in ether dealkylation", TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 61, no. 33, 15 August 2005 (2005-08-15), pages 7833-7863, XP027861887, ISSN: 0040-4020 [retrieved on 2005-08-15], page 1834, chapter 2.1.1

(57) Изобретение описывает способ каталитического O-деметилирования соединений 3-метоксиморфинана с использованием триборида 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 O-метильных производных.

B1

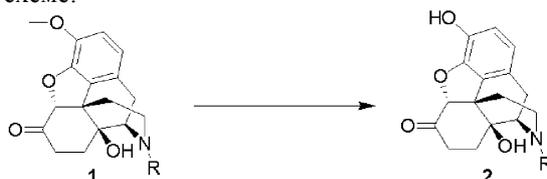
039283

039283

B1

Область техники

Изобретение относится к области фармацевтической промышленности. Оно относится к получению промежуточных или конечных активных веществ (АФИ) на основе соединений морфина. Изобретение относится к синтезу соединений 3-гидроксиморфина путем О-деметиляции соединений 3-метоксиморфина 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 морфина в этой области включают, например, оксикодон, оксиморфон, налоксон, налтрексон и налбуфин.

Уровень техники

Наиболее часто используемые О-деметилирующие агенты, применяемые для получения производных 3-гидроксиморфина, 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 морфина. Сводная информация о деалкилирующих агентах, используемых в литературе, содержится в работах Tetrahedron, 61, 2005, 7833-7863 и Synthesis 1983, 249-283.

В международной заявке WO 2013050748 A2 описано получение бупренорфина; авторы используют смесь меркаптана и сильного органического основания при повышенной температуре для О-деметиляции. Таким образом, авторы получили деметилированный продукт с выходами от 70 до 85%.

В патенте US 4667037 описано О-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 CN 103113378 описано получение гидрохлорида оксиморфона путем О-деметиляции оксикодона. Авторы описывают О-деметиляцию с использованием аминокислот в кислой среде с получением таким образом продукта высокой чистоты с выходами от 70 до 80%.

В патенте US 5071985 описано получение производных морфина О-деметилением 3-метоксипроизводных метансульфоновой кислотой или трифторметансульфоновой кислотой в присутствии сульфида (метионина). В зависимости от исходного морфина авторы получали продукт с выходами от 60 до 90%.

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

В этой связи использование трибромида бора (BBr_3) представляется более предпочтительным, поскольку О-деметиление 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 О-деметиление в сильной кислой или щелочной среде и при повышенных температурах. BBr_3 селективно деметилирует простые метиловые эфиры, не затрагивая двойные связи или сложноэфирные группы, присутствующие в молекуле. Деметиление 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 WO 9902529 A1 описано получение налтрексона О-деметилением 3-метоксипроизводного с использованием BBr_3 в дихлорметане. Авторы получили продукт с выходом 98%.

В международной заявке WO 2007/137785 A2 описано получение производных морфина путем О-деметиляции с использованием BBr_3 в апротонных растворителях. Авторы получили продукт с выходами от 60 до 90%.

В международной заявке WO 2009/111162 описано получение оксиморфона путем О-деметиляции 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-деметиляции в негалогенированных растворителях. Поскольку BBr_3 обладает высокой реакционной способностью, в качестве реакционной среды может быть использован только инерт-

ный растворитель, такой как толуол. При реакции основания оксикодона в толуоле с 3,3 экв. BBr_3 в соответствии со стандартным протоколом реакции через 23 ч около 10% непрореагировавшего оксикодона остается в реакционной смеси при комнатной температуре.

Каталитическое О-деметилирование с использованием BBr_3 еще не было описано в литературе. О-деметилирование с использованием HBr с добавлением катализаторов межфазного переноса хорошо известно (Landini D.; Montanari F.; Rolla F. *Synthesis* 1978, 771-773, Brindaban C.K.; Sanjay B. *Org. Prep. Proc. Int.* 28, (4), 1996, 371-409).

Краткое описание изобретения

Трибромид бора (BBr_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 BBr_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 BBr_3 при добавлении катализаторов и их влиянию на скорость протекания реакции.

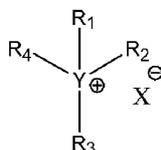
Подробное описание изобретения

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-дигидрокси-морфинан-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, о-ксилола, 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 морфина 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°C в течение от 4 до 15 ч, затем производят обработку гидролизом в водной среде. Затем продукт 2 выделяют из водной фазы после регулирования pH путем экстракции в подходящий растворитель или путем осаждения неочищенного основания из смеси с использованием неорганического основания (NH₄OH, NaOH или KOH).

Получение оксиморфона (ОМ), сравнение влияния добавления катализатора на степень О-деметилирования оксикодона (ОК)

Растворитель	Агент (избыток)	Катализатор	Площадь в ВЭЖХ, %							
			Через 1 ч		Через 3 ч		Через 6 ч		Через 23 ч	
			ОМ	ОК	ОМ	ОК	ОМ	ОК	ОМ	ОК
Толуол	ВВг ₃ (3,33 экв.)	-	-	-	67,8	31,8	-	-	86,5	12,7
Толуол	ВВг 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	ВВг 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	ВВг ₃ (3,33 экв.)	ТВАИ (0,5 экв.)	86,6	12,5	90,9	8,2	93,2	5,8	96,9	1,3
Толуол ^{*а}	ВВг ₃ (3,33 экв.)	ТВАВ (0,5 экв.)	92,6	6,8	97,5	2,3	99,8	0,1	-	-
Толуол	ВВг 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	ВВг 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 фигуре показано влияние катализатора на степень О-деметилирования оксикодона в оксиморфон под действием ВВг₃.

Примеры

Приведенные примеры предназначены для иллюстрации изобретения.

Пример 1. Получение оксиморфона путем О-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°C. Через 15 мин по каплям добавляют ВВг₃ (3,3 экв.) с помощью капельной воронки при непрерывном перемешивании. Во время добавления температуру поддерживают между 5 и 15°C.

Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры после добавления и продолжают перемешивание. Через 23 ч 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 pH 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°C. Через 15 мин по каплям добавляют ВВг₃ (3,3 экв.) с

вещества.

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

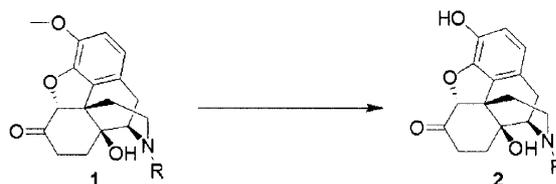
Пример 10. Получение налоксона путем O-деметилирования 3-метоксиналоксона в присутствии ТВАВ.

3-Метоксиналоксон (5,0 г) взвешивают вместе с ТВАВ (0,2 экв.) и добавляют толуол (75 мл), суспендированную смесь охлаждают до 0°C. Через 15 мин по каплям добавляют BBr_3 (3,2 экв.) с помощью капельной воронки при непрерывном перемешивании. Во время добавления температуру поддерживают между 5 и 15°C. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры после добавления и продолжают перемешивание. Через 3 ч в реакционной смеси оставалось менее 1% площади исходного вещества.

Реакционную смесь гидролизуют водой и выделяют налтрексон 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, метила, этила, пропила, аллила, циклопропилметила или циклобутилметила; указанный апротонный растворитель представляет собой толуол; используемый катализатор представляет собой неорганический иодид, 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.

2. 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-дигидрокси-морфинан-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 (налтрексон), 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).

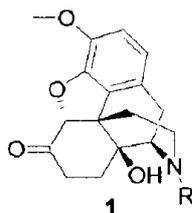
3. Способ по п.1 или 2, где трибромид бора используют в избытке относительно соединения морфинана 1.

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

5. Способ по п.1, где неорганический иодид представляет собой иодид лития, иодид натрия или иодид калия.

6. Способ по п.1, 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.

7. Применение трибромида 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, метила, этила, пропила, аллила, циклопропилметила или циклобутилметила



указанный апротонный растворитель представляет собой толуол; используемый катализатор представляет собой неорганический иодид, 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.

8. Применение по п.7, 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-метоксиналксон), 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).

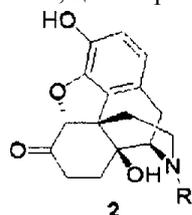
9. Применение по п.7 или 8, где трибромид бора используют в избытке относительно соединения морфинана 1.

10. Применение по п.9, где избыток трибромида бора составляет более 1 молярного эквивалента, предпочтительно от 3 до 4 молярных эквивалентов.

11. Применение по п.7, где неорганический иодид представляет собой иодид лития, иодид натрия или иодид калия.

12. Применение по п.7, 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.

13. 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, метила, этила, пропила, аллила, циклопропилметила или циклобутилметила



указанный апротонный растворитель представляет собой толуол; используемый катализатор представляет собой неорганический иодид, 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.

14. Применение по п.13, 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 (налксон), 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).

15. Применение по п.13 или 14, где трибромид бора используют в избытке относительно соединения морфинана 2.

16. Применение по п.15, где избыток трибромида бора составляет более 1 молярного эквивалента, предпочтительно от 3 до 4 молярных эквивалентов.

17. Применение по п.13, где неорганический иодид представляет собой иодид лития, иодид натрия или иодид калия.

18. Применение по п.13, 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.

