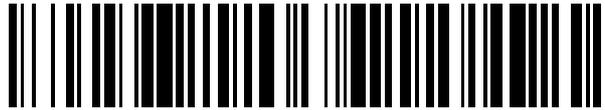


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 462 756**

51 Int. Cl.:

C07D 489/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2009 E 09744220 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2344508**

54 Título: **Procedimientos de síntesis de alcaloides opiáceos con formación reducida de impurezas**

30 Prioridad:

30.09.2008 US 194686 P

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

26.05.2014

73 Titular/es:

**MALLINCKRODT LLC (100.0%)
675 McDonnell Boulevard
Hazelwood, MO 63042 , US**

72 Inventor/es:

**ORR, BRIAN y
STEELE, MIRANDA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 462 756 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).

DESCRIPCION

Procedimientos de síntesis de alcaloides opiáceos con formación reducida de impurezas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere de manera general a procedimientos para la síntesis de alcaloides opiáceos. En particular, la presente invención proporciona procedimientos para la formación de alcaloides opiáceos que minimizan la formación de impurezas.

Antecedentes de la invención

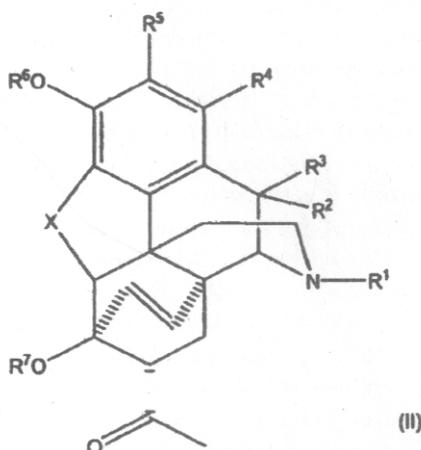
10 La tebaína es un alcaloide opiáceo. Aunque la tebaína no se usa por sí misma terapéuticamente, puede convertirse industrialmente en una diversidad de alcaloides opiáceos importantes terapéuticamente incluyendo oxycodona, oximorfona, nalbufina, naloxona, naltrexona, diprenorfina, buprenorfina y etorfina. La buprenorfina, por ejemplo, es un derivado de tebaína con una poderosa analgesia de aproximadamente veinticinco a cuarenta veces más potente que la morfina, y está indicada para el tratamiento del dolor crónico moderado a severo o para la analgesia pre-operativa.

15 El Documento WO 2007/81506 divulga la reacción de Diels Alder de oropavina con metil vinil cetona en isopropanol. La buprenorfina se obtiene mediante una vía de síntesis que comienza con la conversión de tebaína a 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahydro-tebaína. En particular, la tebaína se ha hecho reaccionar con un dienófilo (por ejemplo, metil vinil cetona) en la presencia de un alcohol para producir el producto de Diels Alder 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahydro-tebaína (K.W. Bentley y D.G. Hardy, *J. Amer. Chem. Soc.*, vol. 89, (nº. 13), págs. 3267-3273, (1967)). De manera más precisa, el producto de Diels Alder es una mezcla de dos epímeros: 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahydro-tebaína y 6,14-endo-eteno-7 β -acetiltetrahydro-tebaína. La relación reportada del epímero 7 α al epímero 7 β formado mediante el procedimiento anteriormente mencionado es de 98,44:1,56, respectivamente. De estos dos epímeros, el epímero 7 α es un importante compuesto intermediario primero usado para producir buprenorfina, y el epímero 7 β es una impureza que da como resultado la formación de compuestos secundarios no deseados. Por ejemplo, si el epímero 7 β no se aísla, este pasa a la síntesis de buprenorfina, produciendo la 7 β -buprenorfina, una impureza, a niveles superiores a las directrices actualmente prescritas establecidas por la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Como tal, son indeseables incluso cantidades traza del epímero 7 β en un producto final. Por tanto, aunque la conversión de Diels Alder tradicional de tebaína a 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahydro-tebaína da como resultado la formación de un rendimiento relativamente alto del producto de Diels Alder, este igualmente produce niveles inaceptablemente altos del epímero 7 β en el compuesto intermedio clave. En consecuencia, existe una necesidad de un procedimiento que proporcione un alto nivel de 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahydro-tebaína, al tiempo que minimice la formación de 6,14-endo-eteno-7 β -acetiltetrahydro-tebaína.

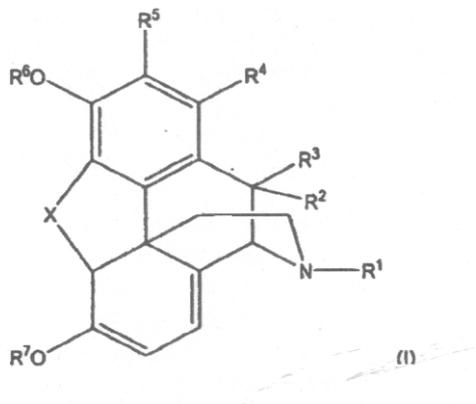
Sumario de la invención

35 La presente invención proporciona una vía de síntesis para la producción de uno o más compuestos alcaloides en un procedimiento de un solo reactor mediante una reacción de Diels Alder que usa un sistema disolvente que comprende agua y un disolvente que es miscible en agua para reducir la formación de impurezas, tal como el epímero 7 β de 6,14-endo-eteno-7-acetiltetrahydro-tebaína. La vía de síntesis puede usarse para producir una diversidad de compuestos, incluyendo compuestos intermedios usados en la producción de alcaloides opiáceos.

En resumen, de acuerdo con ello, en un aspecto, la presente invención abarca un procedimiento para la preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (II) que contiene bajos niveles de epímero 7 β .



El procedimiento comprende la formación de una mezcla de reacción mediante la combinación de un compuesto de Fórmula (I), con un dienófilo y un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, t-butanol, n-butanol, y combinaciones de los mismos, comprendiendo el disolvente desde 10% hasta 35% (v/v) de agua, comprendiendo el compuesto de Fórmula (I):



5

La mezcla de reacción se calienta durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la formación de un compuesto que comprende la Fórmula (II). Para cada uno de los compuestos que comprenden la Fórmula (I) o (II), las variables representan lo siguiente:

10

R^1 y R^8 están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^2 y R^3 están independientemente seleccionadas entre el grupo de hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

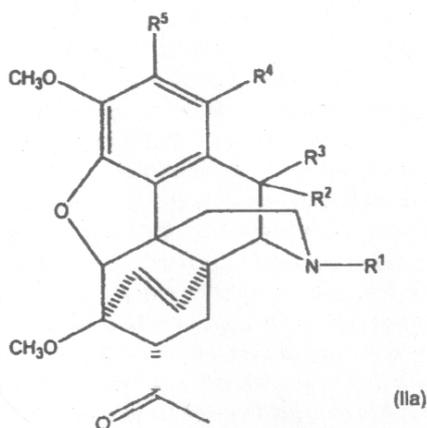
R^4 y R^5 están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, (-OH), (-NH₂), (-SH), (-SR⁸), y (-OR⁸);

15

R^6 y R^7 están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo de protección, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y

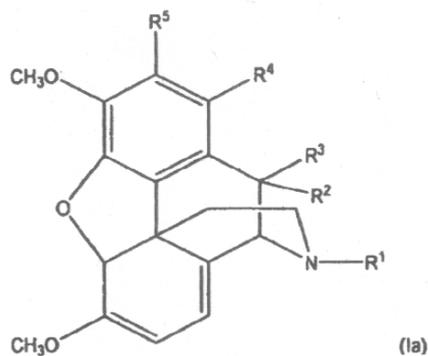
X es un heteroátomo.

Otro aspecto aún de la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (IIa):



20

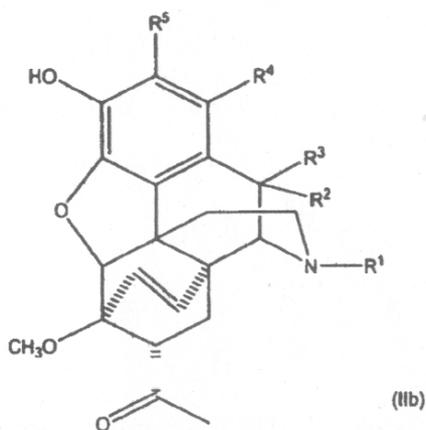
El procedimiento comprende la formación de una mezcla de reacción mediante la combinación de un compuesto de Fórmula (Ia), con un dienófilo y un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, t-butanol, n-butanol, y combinaciones de los mismos, comprendiendo el disolvente desde 10% hasta 35% (v/v) de agua, comprendiendo el compuesto de Fórmula (Ia):



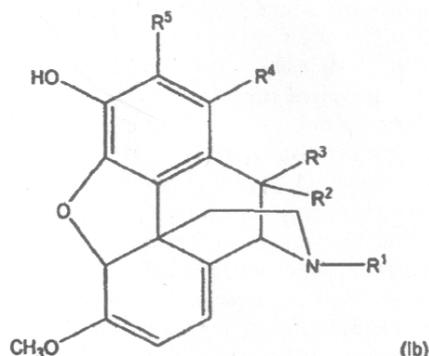
La mezcla de reacción se calienta durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la formación de un compuesto que comprende la Fórmula (IIa). Para cada uno de los compuestos que comprenden la Fórmula (Ia) o (IIa), las variables representan lo siguiente:

- 5 R^1 y R^8 están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- R^2 y R^3 están independientemente seleccionadas entre el grupo de hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y
- 10 R^4 y R^5 están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, (-)OH, (-)NH₂, (-)SH, (-)SR⁸, y (-)OR⁸.

Otro aspecto de la invención abarca un procedimiento para la preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (IIb):



- 15 El procedimiento comprende la formación de una mezcla de reacción mediante la combinación de un compuesto de Fórmula (Ib), con un dienófilo y un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, t-butanol, n-butanol, y combinaciones de los mismos, comprendiendo el disolvente desde 10% hasta 35% (v/v) de agua, comprendiendo el compuesto de Fórmula (Ib):



La mezcla de reacción se calienta durante un periodo de tiempo suficiente para permitir la formación de un compuesto que comprende la Fórmula (Ib). Para cada uno de los compuestos que comprenden la Fórmula (Ib) o (IIb), las variables representan lo siguiente:

- 5 R^1 y R^8 están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- R^2 y R^3 están independientemente seleccionadas entre el grupo de hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y
- 10 R^4 y R^5 están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, (-)OH, (-)NH₂, (-)SH, (-)SR⁸, y (-)OR⁸.

Más adelante se describen con mayor detalle otras características e iteraciones.

Breve descripción de las figuras

15 La **Figura 1** representa una gráfica que ilustra la relación entre la cantidad de epímero 7 β formado conforme se incrementa el porcentaje (v/v) de agua durante la reacción de tebaína con metil vinil cetona para producir 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidro-tebaína. La gráfica representa el uso de seis cantidades diferentes de agua, fundamentalmente 0% (v/v), 15% (v/v), 26% (v/v), 37% (v/v), 55% (v/v), y 100% (v/v). Tal como se muestra en la gráfica, 0% (v/v) de agua da como resultado la formación de 1,401% en peso de epímero 7 β , 15% (v/v) de agua da como resultado la formación de 0,828% en peso de epímero 7 β , 26% (v/v) de agua da como resultado la formación de 0,724% en peso de epímero 7 β , 37% (v/v) de agua da como resultado la formación de 1,010% en peso de epímero 7 β , 55% (v/v) de agua da como resultado la formación de 1,155% en peso de epímero 7 β , y 100% (v/v) de agua da como resultado la formación de 2,160% en peso de epímero 7 β . Las reacciones se llevaron a cabo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 1**.

25 La **Figura 2** ilustra que el sembrado del procedimiento reduce adicionalmente los niveles de epímero β . En el lado izquierdo se presenta un análisis de capacidad del procedimiento, en el cual está representado el % en peso de epímero β para 6 ensayos en planta piloto. En el lado derecho se presentan los índices de capacidades del procedimiento (es decir, Cpk, Ppk) y en el lado derecho se presentan otros índices.

Descripción detallada de la invención

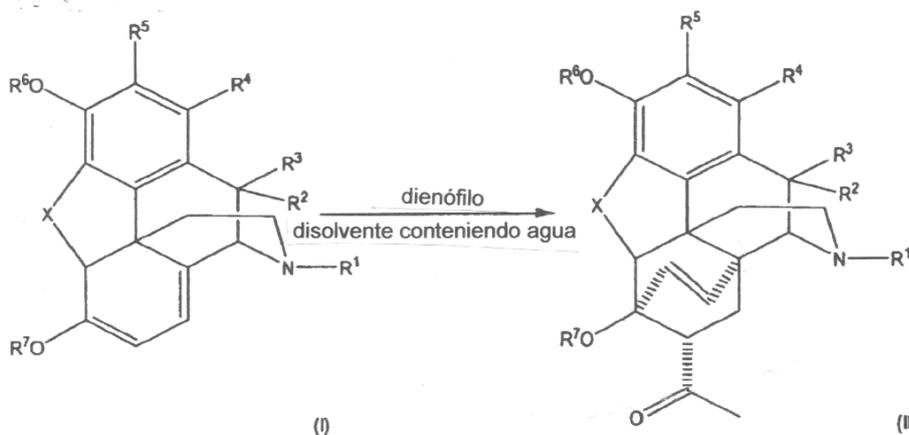
30 La invención proporciona una vía de síntesis eficaz para la producción de alcaloides opiáceos en un procedimiento de un solo reactor, mediante una reacción de ciclo-adición entre un compuesto opiáceo que comprende un dieno conjugado y un dienófilo. Se ha descubierto que el uso de un sistema disolvente que comprende agua en el procedimiento reduce la formación de impurezas, tal como del epímero 7 β de la 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidro-tebaína. El sistema disolvente comprende generalmente una combinación de agua y uno o más de otros disolventes que son miscibles en agua. Tal como se ilustra en la Figura 1, la adición de agua la reacción de tebaína con metil vinil cetona reduce de manera significativa la cantidad de impureza formada (es decir, el epímero 7 β de la 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidro-tebaína). Por ejemplo, la adición de aproximadamente 25% (v/v) de agua al disolvente que comprende alcohol isopropílico en la reacción anteriormente mencionada, da como resultado un 50% a 80% de disminución en la cantidad de epímero 7 β formado, en comparación a cuando el disolvente comprende alcohol isopropílico puro. Además de reducir la cantidad de impurezas formadas, se ha encontrado que el uso de un sistema disolvente que comprende agua da como resultado un producto de reacción que cristaliza más prontamente tras el enfriamiento, eliminándose, de esta forma, la necesidad de eliminar el dienófilo (por ejemplo, metil vinil cetona), lo cual es extremadamente ventajoso dado que el dienófilo es típicamente peligroso de manejar. Igualmente, se ha descubierto que la adición de una cantidad traza de material de siembra a la mezcla de reacción mientras se está enfriando, reduce adicionalmente la cantidad de impureza formada. Tal como se describe en el **Ejemplo 2**, la adición de 0,001 kg de material de siembra a la mezcla de reacción que comprende 20 kg de tebaína, metil vinil cetona y un

disolvente que contiene agua, da como resultado una reducción del 88% en la cantidad del epímero 7β formado. Los alcaloides producidos mediante el procedimiento de la invención son típicamente compuestos intermedios que pueden usarse para producir una diversidad de alcaloides biológicamente activos, incluyendo buprenorfina y diprenorfina.

5 (I) **Síntesis de compuestos que comprenden la Fórmula (II)**

El procedimiento de la invención comprende una reacción de ciclo-adición entre el compuesto opiáceo que comprende un dieno conjugado, fundamentalmente un compuesto que comprende la Fórmula (I), y un dienófilo en la presencia de un sistema disolvente que comprende agua, para producir un alcaloide opiáceo que comprende la Fórmula (II). La reacción se conoce generalmente como reacción de Diels Alder. Con fines ilustrativos, el Esquema de Reacción 1 representa la producción del compuesto que comprende la Fórmula (II) de acuerdo con un aspecto de la invención:

Esquema de Reacción 1



en el que:

15 R^1 y R^8 están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

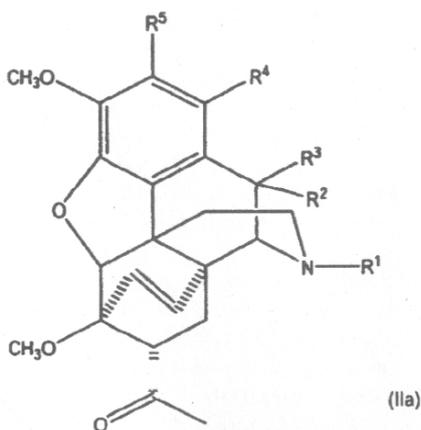
R^2 y R^3 están independientemente seleccionadas entre el grupo de hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

20 R^4 y R^5 están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, (-)OH, (-)NH₂, (-)SH, (-)SR⁸, y (-)OR⁸;

R^6 y R^7 están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo de protección, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y

X es un heteroátomo.

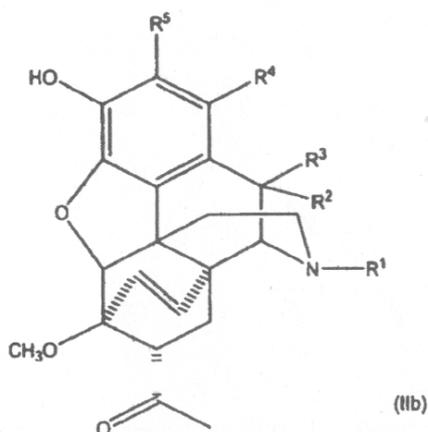
25 En un ejemplo de realización, el compuesto que comprende la Fórmula (II) es 6,14-endo-eteno-7α-acetiltetrahidro-tebaína o un derivado de 6,14-endo-eteno-7α-acetiltetrahidro-tebaína que comprende la Fórmula (IIa):



en la que:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son tal como se han definido para los compuestos que comprenden la Fórmula (II). En un ejemplo de realización, el compuesto de Fórmula (IIa) es 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidro-tebaína (es decir, cuando R^1 es metilo, y R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno).

- 5 En otro ejemplo aún de realización, el compuesto que comprende la Fórmula (II) es 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidro-oripavina o un derivado de 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidro-oripavina que comprende la Fórmula (IIb):



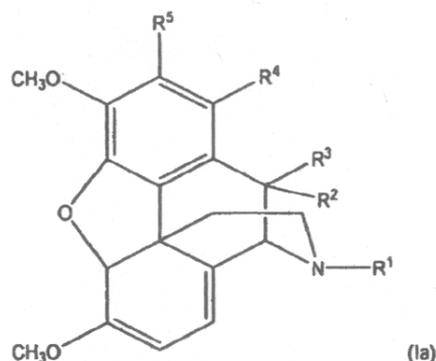
en la que:

- 10 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son tal como se han definido para los compuestos que comprenden la Fórmula (II). En un ejemplo de realización, el compuesto de Fórmula (IIb) es 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidro-oripavina (es decir, cuando R^1 es metilo, y R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno).

(a) Mezcla de reacción

- 15 El procedimiento comienza con la formación de una mezcla de reacción mediante la combinación de un compuesto que comprende la Fórmula (I), con un dienófilo en la presencia de un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, t-butanol, n-butanol, y combinaciones de los mismos, comprendiendo el disolvente desde 10% hasta 35% (v/v) de agua. Para uso en el procedimiento, son adecuados una diversidad de compuestos que tienen la Fórmula (I). En una iteración del procedimiento, para el compuesto que tiene la Fórmula (I), R^1 es un alquilo o alquilo sustituido, R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno, y X es oxígeno. En una iteración alternativa, R^6 es metilo, y R^7 es metilo. En otra iteración alternativa aún, R^6 es hidrógeno y R^7 es metilo.
- 20

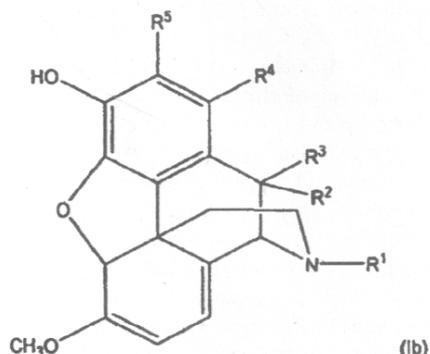
En un ejemplo de realización del procedimiento, el compuesto que comprende la Fórmula (I) es tebaína o un derivado de tebaína que comprende la Fórmula (Ia):



en la que:

- 25 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son tal como se han definido para los compuestos que comprenden la Fórmula (I). En un ejemplo de realización, el compuesto de Fórmula (Ia) es tebaína (es decir, cuando R^1 es metilo, y R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno). En el procedimiento, cuando el compuesto de Fórmula (Ia) comprende tebaína, en ese caso, el producto resultante es 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidro-tebaína.

En una realización alternativa del procedimiento, el compuesto que comprende la Fórmula (I) es oripavina o un derivado de oripavina que comprende la Fórmula (Ib):



en la que:

- 5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son tal como se han definido para los compuestos que comprenden la Fórmula (II). En un ejemplo de realización, el compuesto de Fórmula (Ib) es oripavina (es decir, cuando R^1 es metilo, y R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno). En el procedimiento, cuando el compuesto de Fórmula (Ib) comprende oripavina, en ese caso, el producto resultante es 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahydro-oripavina.

10 Además de un compuesto que comprende la Fórmula (I), la mezcla de reacción comprende también un dienófilo. Típicamente, el dienófilo es un dienófilo deficiente en electrones α,β -insaturado, tal como metil vinil cetona.

La relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al dienófilo puede variar y variará. Típicamente, la relación molar es desde aproximadamente 1:1,5 hasta aproximadamente 1:5,5. En una realización preferida, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al dienófilo es desde aproximadamente 1:1,75 hasta 1:3.

15 La mezcla de reacción, tal como se detalla en la presente invención, incluye también un sistema disolvente que comprende agua. Tal como se muestra en los ejemplos, la inclusión de agua dentro de un intervalo optimizado minimiza la formación de impurezas, y en particular, el epímero β tanto de la 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahydro-tebaína como de la 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahydro-oripavina. Como tal, el disolvente puede comprender al menos 10%, 15%, 20%, 25%, o 30% de agua.

20 El disolvente comprenderá agua y al menos un alcohol seleccionado entre metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, t-butanol, n-butanol y combinaciones de los mismos.

(b) Condiciones de reacción y adición de material de siembra

25 En general, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que varía desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C durante un período de tiempo que es suficiente para convertir una porción substancial del compuesto que comprende la Fórmula (I) al compuesto que comprende la Fórmula (II). En una realización preferida, la temperatura de la reacción puede variar desde aproximadamente 75°C hasta aproximadamente 85°C. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo bajo presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).

30 Típicamente, la reacción se deja desarrollar durante un período de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, tal como se determina mediante cromatografía (por ejemplo, HPLC). En este contexto, una "reacción completada" generalmente significa que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente disminuida de compuestos que comprenden o bien la Fórmula (I), (Ia) o bien (Ib) y una cantidad significativamente incrementada de compuestos que comprenden la Fórmula (II), (IIa) o (IIb) en comparación con las cantidades presentes de cada uno al comienzo de la reacción. Típicamente, la cantidad de compuestos que comprenden la Fórmula (I), (Ia) o (Ib) que permanece en la mezcla de reacción puede ser menor de aproximadamente 0,01%.

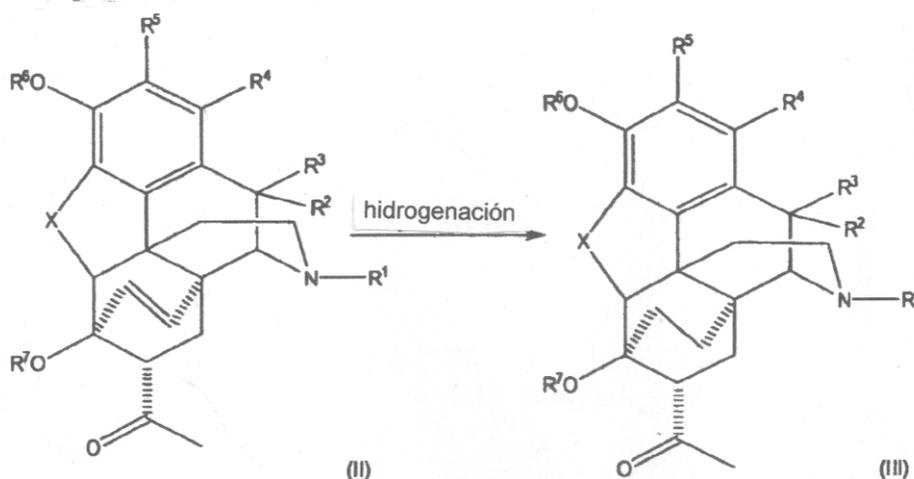
35 Cuando la reacción se ha completado, la mezcla de reacción se enfría. Típicamente, tal como se detalla en los Ejemplos, la mezcla de reacción se enfría desde la temperatura de reacción (es decir, aproximadamente 80°C) hasta aproximadamente temperatura ambiente y, a continuación, hasta aproximadamente 5°C. Al enfriarse la mezcla de reacción, el compuesto que comprende la Fórmula (II), (IIa), o (IIb) típicamente cristaliza a partir de la mezcla de reacción. En este momento, la mezcla de reacción comprende el disolvente, compuestos sin reaccionar de Fórmula (I) y dienófilo. Puesto que el producto cristaliza directamente después de una reacción en un solo reactor, el compuesto que comprende la Fórmula (II) puede fácilmente separarse de la mezcla de reacción sin destilación del disolvente. Esto evita de manera beneficiosa la necesidad de manipular la mezcla de reacción que comprende el dienófilo con el fin de aislarlo del producto de reacción.

- Se ha descubierto que la adición de material de siembra a la mezcla de reacción cuando está enfriándose, reduce adicionalmente la cantidad de impurezas formadas. Típicamente, el material de siembra comprende una forma cristalina del compuesto que comprende la Fórmula (II). Además, el material de siembra comprende igualmente típicamente un porcentaje en peso muy bajo de la impureza diana, tal como por debajo de aproximadamente 0,5% en peso. La cantidad de material de siembra agregado puede variar y variará, pero la adición de incluso cantidades traza (tal como un único cristal) puede reducir la impureza diana. En una iteración a modo de ejemplo, el compuesto que comprende la Fórmula (I) es tebaína, el compuesto que comprende la Fórmula (II) es 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidro-tebaína, y la impureza diana a minimizar es el epímero 7 β de la 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidro-tebaína. En esta iteración, a modo de ejemplo no limitativo, pueden agregarse 0,001 kg de material de siembra que comprende 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidro-tebaína cristalina por cada 20 kg de tebaína cargada a la mezcla de reacción. El material de siembra puede agregarse al enfriarse la reacción, tal como, por ejemplo, cuando la reacción se ha enfriado a aproximadamente 45°C. Tal como se ilustra en los ejemplos, el uso de este protocolo de sembrado en combinación con un sistema disolvente que comprende agua, puede reducir la cantidad del epímero 7 β en tanto como el 90% en peso.
- El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar. Típicamente, el rendimiento del compuesto puede variar desde aproximadamente 70% hasta aproximadamente 95%. En una realización, el rendimiento del compuesto puede variar desde aproximadamente 70% hasta aproximadamente 80%. En otra realización, el rendimiento del compuesto puede variar desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 90%. En una realización adicional, el rendimiento del compuesto puede ser superior al 90%.
- En una realización ejemplar, cuando el compuesto de Fórmula (I) es tebaína u oripavina y el producto del procedimiento es 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidro-tebaína o 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidro-oripavina, en ese caso, la cantidad del epímero 7 β formado es menor de aproximadamente 1% del producto (es decir, el compuesto que comprende la Fórmula (II)). En otra realización, la cantidad del epímero 7 β formado es menor de aproximadamente 0,75% en peso del producto. En otra realización aún, la cantidad del epímero 7 β formado es menor de aproximadamente 0,5% en peso del producto. En otra realización todavía, la cantidad del epímero 7 β formado es menor de aproximadamente 0,25% en peso del producto. En una realización ejemplar, la cantidad del epímero 7 β formado es menor de aproximadamente 0,20% en peso del producto. Dicho de otra manera, preferiblemente la cantidad del epímero 7 α formado es típicamente superior al 99% en peso del producto, más típicamente, superior a aproximadamente 99,5% en peso del producto, y en un ejemplo de realización, la cantidad del epímero 7 α formado es típicamente superior al 99,8% en peso del producto.

(II) Síntesis de compuestos que comprenden la Fórmula (III)

- Cualquiera de los compuestos que comprenden las Fórmulas (II) pueden someterse a hidrogenación para formar un compuesto que comprende la Fórmula (III). La hidrogenación puede llevarse a cabo mediante procedimientos comúnmente conocidos en la técnica, tal como mediante la puesta en contacto de los compuestos que comprenden las Fórmulas (II) con agua o un donante de protones bajo condiciones de reacción adecuadas de acuerdo con el Esquema de Reacción 2:

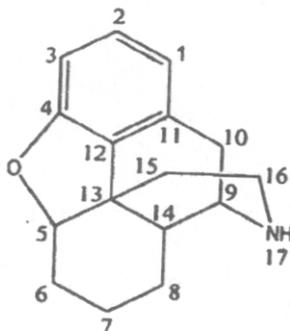
Esquema de Reacción 2



en el que:

- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , y R^7 son tal como se han descrito anteriormente para los compuestos que tienen la Fórmula (II).

- Los compuestos que comprenden cualquiera de las Fórmulas (I), (II), o (III) pueden ser (-) o (+) con respecto a la rotación de la luz polarizada en base a si el material de partida usado están en la forma absoluta opiácea (-) o (+). Más específicamente, cada centro quiral puede tener una configuración R o una S. Los compuestos formados mediante los procedimientos de la invención comprenden morfina. Para fines ilustrativos, los átomos de anillo de un compuesto morfina están numerados de acuerdo con el diagrama siguiente.



- Algunos compuestos descritos en la presente invención, tales como los compuestos que comprenden la Fórmula (II), pueden tener al menos seis centros quirales, fundamentalmente los carbonos C5, C6, C7, C9, C13, y C14.
- La invención abarca igualmente el uso de sales aceptables farmacéuticamente de cualquiera de los compuestos descritos en la presente invención. Los ejemplos de sales incluyen sin limitación: hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, sulfato, metanosulfonato, acetato, formiato, ácido tartárico, maléico, málico, citrato, isocitrato, succinato, lactato, gluconato, glucoronato, piruvato, oxalato, fumarato, propionato, aspartato, glutamato, benzoato, fluoruro de metilo, cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo, y similares.

Definiciones

- Los compuestos descritos en la presente invención pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido puede aislarse en forma racémica u ópticamente activa. Todas las formas quirales, diastereómeras, racémicas y todas las formas isómeras geométricas de una estructura están incluidas, salvo que esté específicamente indicada la forma isómera o estereoquímica específica. Todos los procedimientos usados para preparar los compuestos de la presente invención y compuestos intermedios obtenidos en la presente invención se consideran que forman parte de la presente invención.
- El término "acilo", tal como se usa en la presente invención, solo o como parte de otro grupo, indica el resto formado mediante la eliminación del grupo hidroxilo procedente del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, RC(O)-, en el que R es R¹, R¹O-, R¹R²N-, o R¹S-, R¹ es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido, o heterociclo, y R² es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.
- El término "aciloxi", tal como se usa en la presente invención, solo o como parte de otro grupo, indica un grupo acilo tal como se ha descrito anteriormente unido a través de un enlace oxígeno (O), por ejemplo, RC(O)O- en el que R es tal como se ha definido en relación con el término "acilo".
- El término "alquilo", tal como se usa en la presente invención, describe grupos que son preferiblemente alquilos inferiores que contienen desde uno hasta ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena recta o ramificada o cíclicos e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.
- El término "alqueniilo", tal como se usa en la presente invención, describe grupos que son preferiblemente alqueniilos inferiores que contienen desde dos hasta ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena recta o ramificada o cíclicos e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo y similares.
- El término "alquinilo", tal como se usa en la presente invención, describe grupos que son preferiblemente alquinilos inferiores que contienen desde dos hasta ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena recta o ramificada e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y similares.
- El término "aromático", tal como se usa en la presente invención, solo o como parte de otro grupo, indica grupos aromáticos homo- o heterocíclicos opcionalmente sustituidos. Estos grupos aromáticos son preferiblemente grupos monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos que contienen desde 6 hasta 14 átomos de carbono en la porción anillo. El término "aromático" abarca los grupos "arilo" y "heteroarilo" definidos más adelante.
- El término "arilo" o "Ar", tal como se usa en la presente invención, solo o como parte de otro grupo, indica grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen

desde 6 hasta 12 átomos de carbono en la porción anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. El fenilo y fenilo sustituido son los arilo más preferidos.

Los términos “halógeno” o “halo”, tal como se usan en la presente invención, solos o como parte de otro grupo, se refieren a cloro, bromo, flúor, y yodo.

5 El término “heteroátomo” suele indicar átomos diferentes de carbono e hidrogeno.

Los términos “heterociclo” o “heterocíclico”, tal como se usan en la presente invención, solos o como parte de otro grupo, indican grupos aromáticos o no aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, saturados o insaturados que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo preferiblemente tiene 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los ejemplos de grupos heterociclo incluyen heteroaromáticos tal como se describen más adelante. Los ejemplos de sustituyentes incluyen uno o más de los grupos siguientes: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

El término “heteroarilo”, tal como se usa en la presente invención, solo o como parte de otro grupo, indica grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroarilo preferiblemente tiene 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono. Los ejemplos de heteroarilos incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piracino, piridacino, indolilo, isoindolilo, indolicino, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridacino, carbazolilo, purinilo, quinoleinilo, isoquinoleinilo, imidazopiridilo y similares. Los ejemplos de sustituyentes incluyen uno o más de los grupos siguientes: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

Los términos “hidrocarbano” e “hidrocarbilo”, tal como se usan en la presente invención, describen compuestos orgánicos o radicales que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alqueno, y arilo. Igualmente, estos restos incluyen restos alquilo, alqueno, alquino, y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarburo alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenoarilo, y alquinarilo. Salvo que se indique lo contrario, estos restos comprenden preferiblemente 1 a 20 átomos de carbono.

Los restos “hidrocarbilo sustituido” descritos en la presente invención, son restos hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto del carbono, incluyendo restos en los cuales un átomo de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre, o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

Cuando se introducen los elementos de la presente invención o la(s) realización(es) preferidas de los mismos, los artículos “uno”, “un”, “el” y “dicho” están destinados a indicar que existen uno o más elementos. Los términos “comprenden”, “incluyen” y “tienen” están destinados a ser inclusivos y significan que pueden ser elementos adicionales distintos de los elementos listados.

Una vez descrita la invención detalladamente, resultará obvio que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

40 Ejemplos

Los ejemplos siguientes ilustran diversas iteraciones de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidro-tebaína

Bajo nitrógeno, se suspendieron mediante agitación en 1 litro de isopropanol (grado ACS), 575 g de tebaína grado técnico húmeda (72% de humedad mediante ensayo = 414,11 g; 1,329 moles; 28% p/p de agua). A continuación, se agregaron a la mezcla 264 ml de metil vinil cetona al 90% (~2,2 equiv.) y 200 ml de agua. El agua total en la mezcla es igual al agua obtenida de tebaína + agua agregada [(574 x 0,28 = 161 ml) + 200 ml = 361 ml; ~26% v/v con relación al disolvente total: isopropanol + agua total = ~1361 ml]. A continuación, la mezcla se calentó suavemente a reflujo (79° - 80°C) durante un período de 4 horas usando un condensador eficaz con un depurador por lavado para minimizar la pérdida de vapores de metil vinil cetona. La reacción fue ligeramente exotérmica pero no auto-sostenida. A continuación, la mezcla se calentó a 79° - 80°C durante 14 horas. (Después de aproximadamente 1 hora a reflujo, la masa pastosa heterogénea se volvió homogénea).

La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 4 horas y, a continuación, se enfrió a 5°C y se mantuvo a esta temperatura durante 4 horas (la solución de color rojo/pardo cristalizó al enfriar, proporcionando una suspensión de color amarillo). En la manta calefactora se observó típicamente un calor de cristalización a 4-5°C, pero en un reactor encamisado únicamente se observó a 1°C. El sólido se filtró y se

lavó con isopropanol a 5°C (2 x 100 ml), proporcionando el producto en forma de un sólido cristalino de color blanco. Los licores madre (los cuales típicamente contenían aproximadamente 6% de rendimiento de producto) se descartaron como resto peligroso.

5 El producto sólido se secó bajo vacío (aproximadamente 559 mm de Hg) durante aproximadamente 12 horas, proporcionando 464,99 g de sólido cristalino de color blanco. Cuando el producto (464,65 g; 91,58%, p.fus. 118-120°C) fue para almacenar, se llevó a cabo un secado secundario en una estufa de vacío a 559 mm de Hg y 60°C durante aproximadamente 12 horas (con las trampas apropiadas). HPLC del producto sólido típicamente ensayado con más del 99% en peso de producto: aproximadamente 0,32-0,73% en peso de epímero 7 β , y menos del 0,0087% en peso de tebaína sin reaccionar.

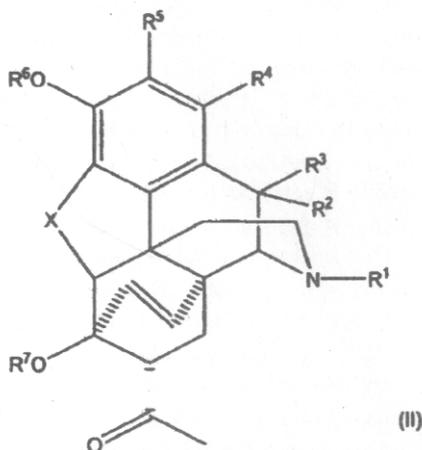
10 **Ejemplo 2: Preparación de 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahydro-tebaína con sembrado**

La 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahydro-tebaína se preparó esencialmente tal como se ha detallado anteriormente en el Ejemplo 1, excepto que se agregaron cristales de siembra de 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahydro-tebaína (1 g por 20 kg de tebaína) a 45°C cuando la reacción se enfrió. Los valores del ensayo fueron similares excepto que los niveles de epímero 7 β fueron consistentemente de aproximadamente 0,19% en peso.

15

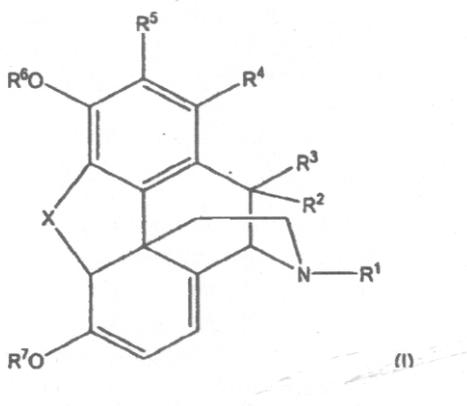
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (II):



comprendiendo el procedimiento:

- 5 (a) formación de una mezcla de reacción mediante la combinación de un compuesto de Fórmula (I) con un dienófilo y un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, t-butanol, n-butanol, y combinaciones de los mismos, comprendiendo el disolvente desde 10% hasta 35% (v/v) de agua, comprendiendo el compuesto de Fórmula (I):



- 10 (b) calentamiento de la mezcla de reacción para formar el compuesto de la Fórmula (II), en la que:
- R^1 y R^6 están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- R^2 y R^3 están independientemente seleccionadas entre el grupo de hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- 15 R^4 y R^5 están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, (-)OH, (-)NH₂, (-)SH, (-)SR⁸, y (-)OR⁸;
- R^6 y R^7 están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo de protección, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y
- X es un heteroátomo.
- 20 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el dienófilo es metil vinil cetona; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al dienófilo es desde aproximadamente 1:1,5 hasta aproximadamente 1:5,5;

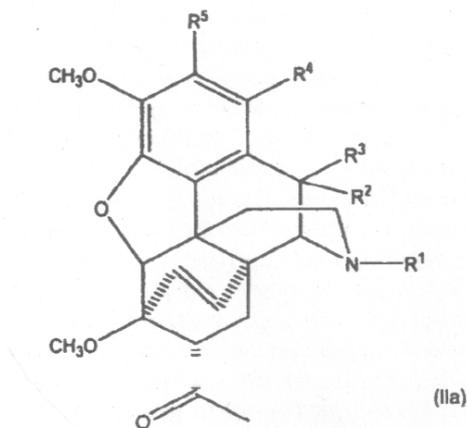
y la mezcla de reacción se calienta a una temperatura de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C durante un período de tiempo que es suficiente para la conversión de una porción substancial del compuesto que comprende la Fórmula (I) al compuesto que comprende la Fórmula (II).

3. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que:

- 5 R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno;
 R^6 está seleccionada entre el grupo que consiste en (-)CH₃, e hidrógeno;
 R^7 es (-)CH₃; y
 X es un oxígeno.

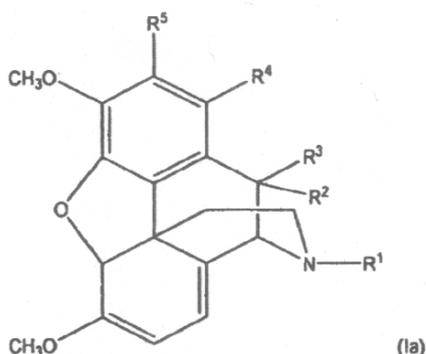
10 4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que un material de siembra que comprende una forma cristalina del compuesto que comprende la Fórmula (II) se agrega a la mezcla de reacción al enfriarse la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 5°C.

5. Un procedimiento de la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (IIa):



comprendiendo el procedimiento:

- 15 (a) formación de una mezcla de reacción mediante la combinación de un compuesto de Fórmula (Ia) con un dienófilo y un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, t-butanol, n-butanol, y combinaciones de los mismos, comprendiendo el disolvente desde 10% hasta 35% (v/v) de agua, comprendiendo el compuesto de Fórmula (Ia):

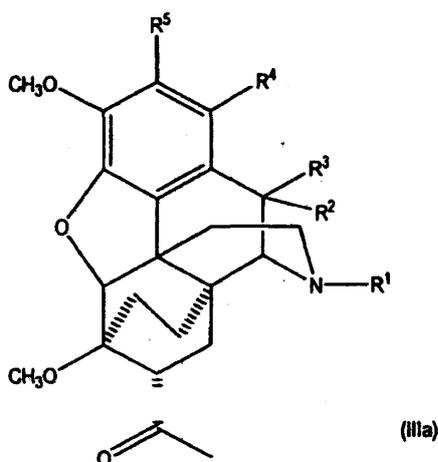


20 (b) calentamiento de la mezcla de reacción para formar el compuesto de la Fórmula (IIa), en la que:

- R^1 y R^3 están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^2 y R^3 están independientemente seleccionadas entre el grupo de hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y

R^4 y R^5 están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, (-)OH, (-)NH₂, (-)SH, (-)SR⁸, y (-)OR⁸.

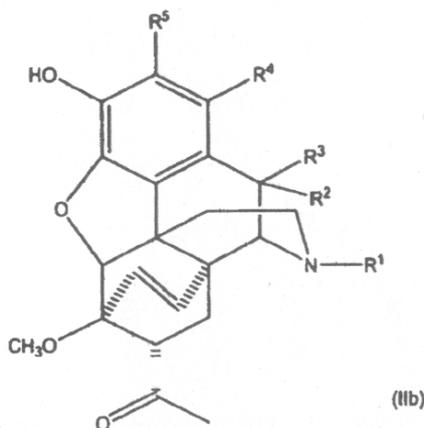
- 5 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (Ia) al dienófilo es desde aproximadamente 1:1,75 hasta aproximadamente 1:3; la mezcla de reacción se calienta a una temperatura de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C durante un período de tiempo que es suficiente para la conversión de una porción substancial del compuesto que comprende la Fórmula (Ia) al compuesto que comprende la Fórmula (II) y, a continuación, la mezcla de reacción se enfría.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, que comprende además la adición de material de siembra que comprende una forma cristalina del compuesto que tiene la Fórmula (IIa) al enfriarse la mezcla de reacción.
- 10 8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 6 ó 7, que comprende además someter el compuesto que comprende la Fórmula (IIa) a hidrogenación para formar un compuesto que comprende la Fórmula (IIIa):



en la que:

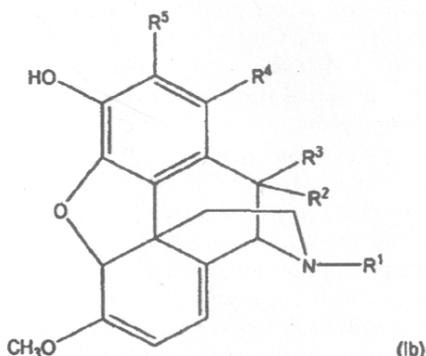
R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son tal como se han definido en la reivindicación 6.

- 15 9. Un procedimiento de la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (IIb):



comprendiendo el procedimiento:

- 20 (a) formación de una mezcla de reacción mediante la combinación de un compuesto de Fórmula (Ib) con un dienófilo y un disolvente seleccionado entre metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, t-butanol, n-butanol, y combinaciones de los mismos, comprendiendo el disolvente desde 10% hasta 35% (v/v) de agua, comprendiendo el compuesto de Fórmula (Ib):



(b) calentamiento de la mezcla de reacción para formar el compuesto de la Fórmula (Ib), en la que:

R¹ y R⁸ están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

5 R² y R³ están independientemente seleccionadas entre el grupo de hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y

R⁴ y R⁵ están independientemente seleccionadas entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, (-)OH, (-)NH₂, (-)SH, (-)SR⁸, y (-)OR⁸.

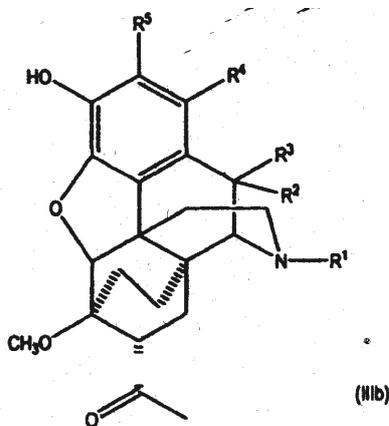
10 10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (Ib) al dienófilo es desde aproximadamente 1:1,75 hasta aproximadamente 1:3; la mezcla de reacción se calienta a una temperatura de aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C durante un período de tiempo que es suficiente para la conversión de una porción substancial del compuesto que comprende la Fórmula (Ib) al compuesto que comprende la Fórmula (Ib) y, a continuación, la mezcla de reacción se enfría.

15 11. El procedimiento de la reivindicación 10, que comprende además la adición de material de siembra que comprende una forma cristalina del compuesto que tiene la Fórmula (Ib) al enfriarse la mezcla de reacción.

12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en el que el dienófilo es metil vinil cetona y R², R³, R⁴, y R⁵ son hidrógeno.

20 13. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la cantidad del epímero α formado en C(7) es mayor de aproximadamente 99,5% en peso de la cantidad de compuesto que comprende la Fórmula (II), (IIa) o (IIb); y la cantidad del epímero α formado en C(7) es menor de aproximadamente 0,50% en peso de la cantidad de compuesto que comprende la Fórmula (II), (IIa) o (IIb).

14. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, que comprende además someter el compuesto que comprende la Fórmula (Ib) a hidrogenación para formar un compuesto que comprende la Fórmula (IIIb):



25 en la que:

R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son tal como se han definido en la reivindicación 9.

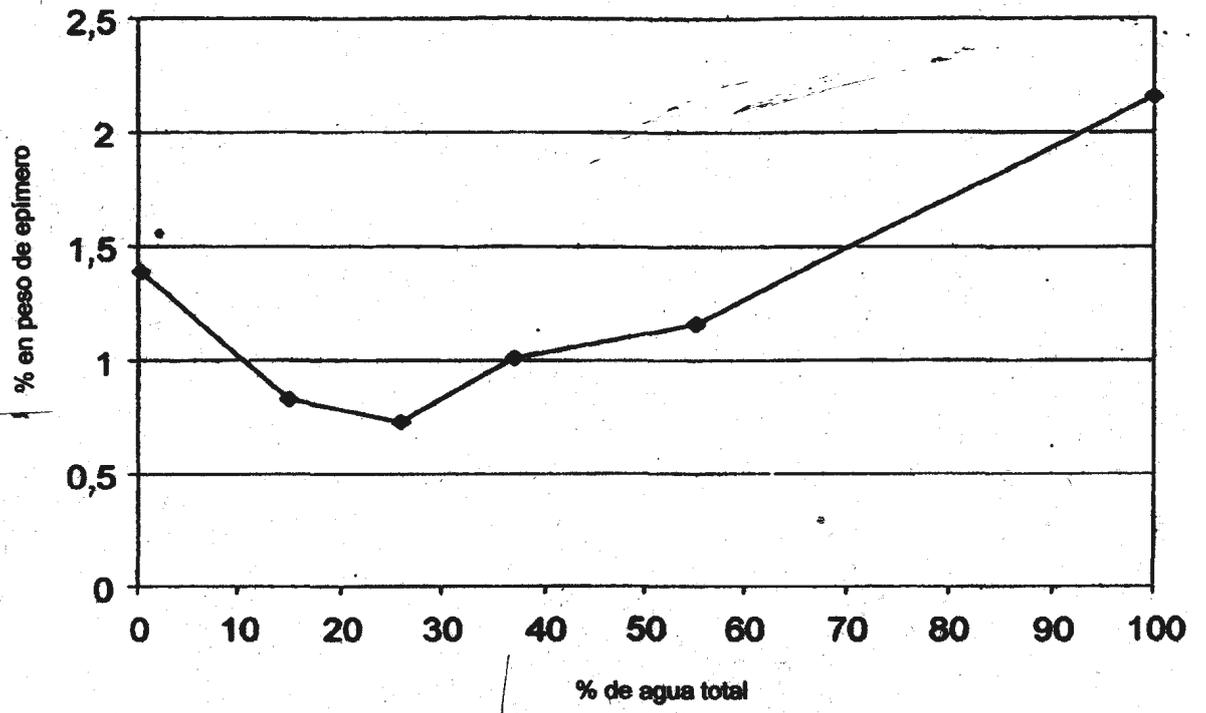


FIG. 1

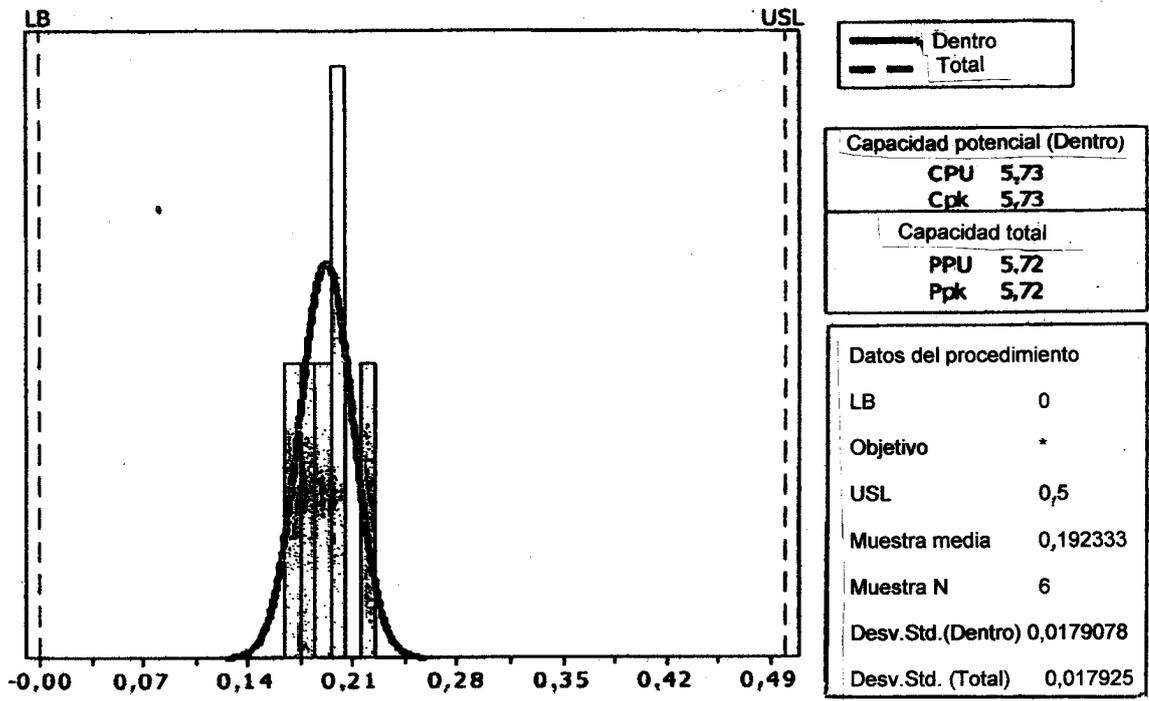


FIG. 2