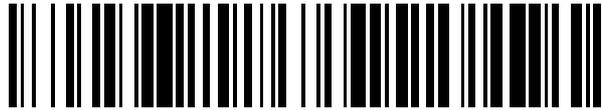


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 340**

51 Int. Cl.:

C07D 489/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2011 E 11746371 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2601195**

54 Título: **Procedimiento en tándem para preparar N-alquilmorfinanos**

30 Prioridad:

04.08.2010 US 370628 P

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

05.06.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LIAO, SUBO;
WANG, PETER X.;
BERBERICH, DAVID W. y
MILLER, DOUGLAS C.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 465 340 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento en tándem para preparar N-alquilmorfinanos.

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas.

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de EE.UU. N° 61/370.628 presentada el 4 de agosto de 2.010.

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a la preparación de N-alquil-morfinanos sin el aislamiento de compuestos intermedios de nor-morfinanos.

Antecedentes de la invención

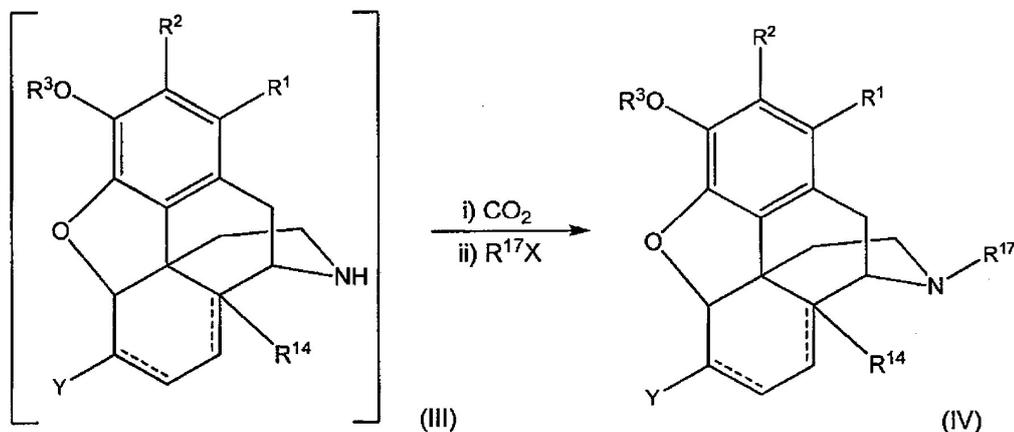
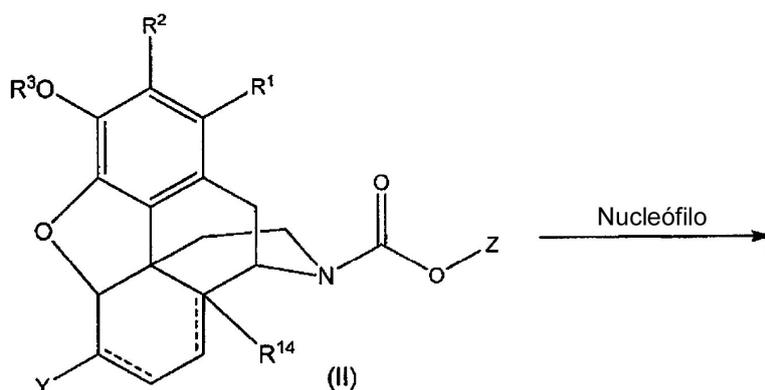
10 Los N-alquil-morfinanos tales como naltrexona, nalbufina, naloxona, nalmefeno y buprenorfina son importantes productos farmacéuticos narcóticos. La patente internacional WO 2009/079013 y la patente internacional WO 2009/122436 describen procedimientos mejorados para la preparación de análogos de morfina. Los procedimientos actuales para preparar N-alquil-morfinanos comprenden varias etapas separadas en que se aísla
15 siempre el compuesto intermedio de nor-morfina y después se hace reaccionar con un reactivo N-alquilante para formar el N-alquilmorfina. Debido a que los nor-morfinanos son muy solubles en agua, típicamente se requieren múltiples extracciones para minimizar la pérdida del compuesto intermedio de nor-morfina. Por consiguiente, estos procedimientos de aislamiento con frecuencia llevan mucho tiempo, a veces, incluso días para separar las fases orgánica y acuosa. Lo que se requiere, por lo tanto, es un procedimiento de coste eficaz, simplificado, en que se puedan preparar N-alquil-morfinanos en menos tiempo, con menos esfuerzo y con alto rendimiento.

20 Sumario de la invención

La presente invención proporciona procedimientos para preparar N-alquil-morfinanos a partir de N-hidrocarboxicarbonil-morfinanos a través de reacciones de hidrólisis /alquilación en tándem.

25 En resumen, por lo tanto, un aspecto de la presente invención incluye un procedimiento para preparar un N-alquil-morfina a partir de un N-hidrocarboxicarbonil-morfina. El procedimiento comprende poner en contacto el N-hidrocarboxicarbonil-morfina con un nucleófilo para formar un nor-morfina y después poner en contacto el nor-morfina con gas dióxido de carbono seguido por un agente N-alquilante para formar el N-alquilmorfina.

30 Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto que comprende la Fórmula (IV) de un compuesto que comprende la Fórmula (II). El procedimiento comprende (a) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (II) con un nucleófilo para formar un compuesto que comprende la Fórmula (III) y (b) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (III) con gas dióxido de carbono seguido por un agente N-alquilante que comprende $R^{17}X$ para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV) según el siguiente esquema de reacción:



en el que:

R^1 y R^2 se eligen independientemente de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, $\{-OR^8\}$, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

5 R^3 se elige de: hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^{14} se elige de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-OR^8\}$, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

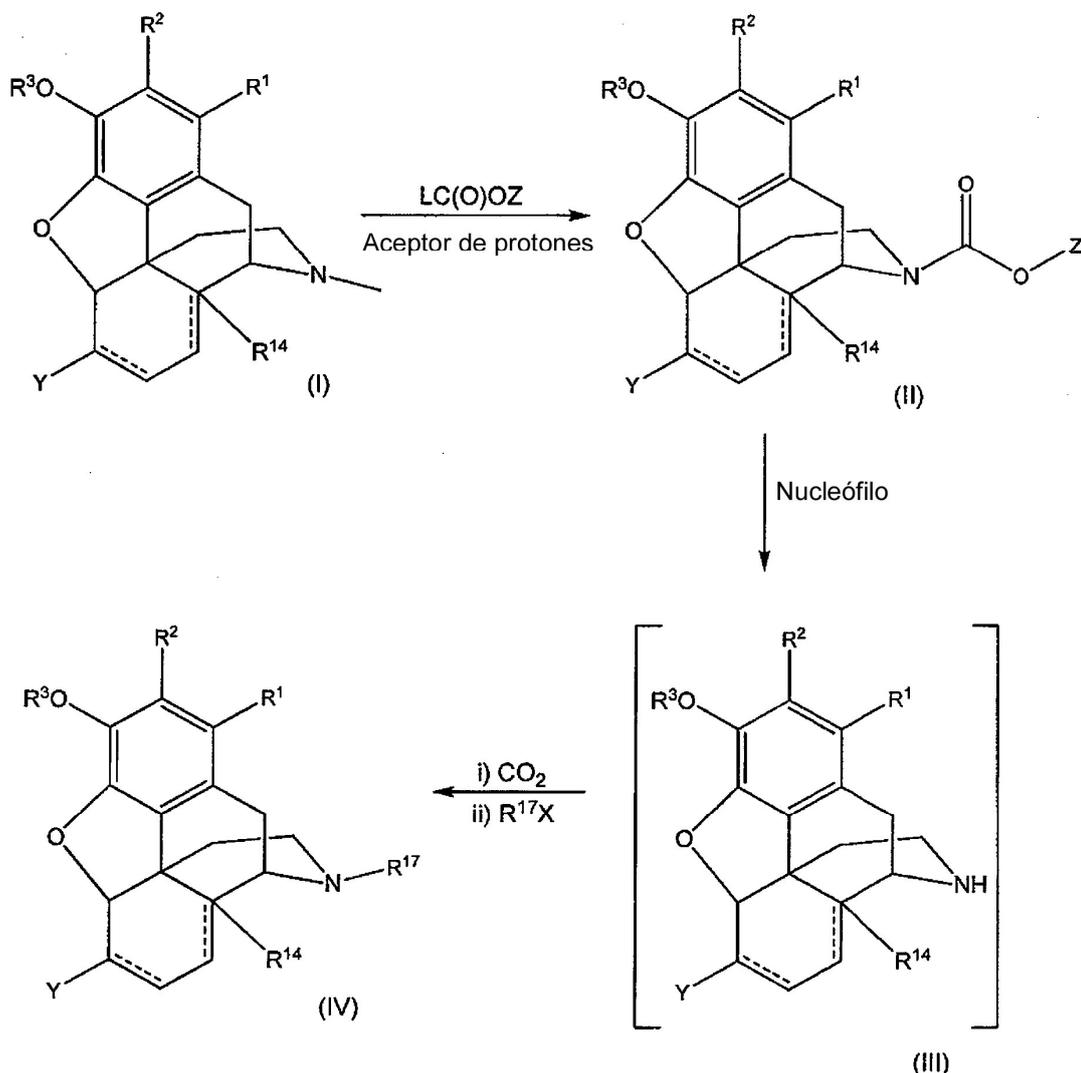
R^8 , R^{17} y Z se eligen independientemente de hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

X es un grupo saliente e

Y se elige de: hidroxilo, alcoxi, ariloxi y acetal, en el que cada línea discontinua indica un doble enlace opcional.

10 Un aspecto más de la invención incluye un procedimiento para preparar un compuesto que comprende la Fórmula (IV) de un compuesto que comprende la Fórmula (I). El procedimiento comprende: a) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (I) con un agente N-desmetilante que comprende $LC(O)OZ$ y un aceptor de protones para formar un compuesto que comprende la Fórmula (II); b) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (II) con un nucleófilo para formar un compuesto que comprende la Fórmula (III) y c) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (III) con gas dióxido de carbono seguido por un agente N-alquilante que comprende $R^{17}X$ para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV) según el siguiente esquema de reacción:

15



en el que:

R^1 y R^2 se eligen independientemente de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, $\{-OR^8$, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

5 R^3 se elige de: hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^{14} se elige de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-OR^8$, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^8 , R^{17} y Z se eligen independientemente de hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

L es halógeno;

X es un grupo saliente e

10 Y se elige de: hidroxilo, alcoxi, ariloxi y acetal, en el que cada línea discontinua indica un doble enlace opcional.

Otras características e iteraciones de la invención se describen con más detalle a continuación.

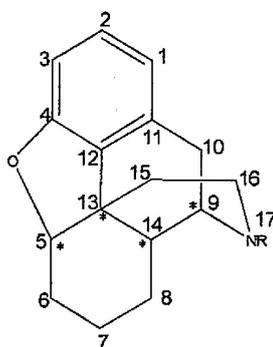
Descripción detallada de la invención

15 Se describe en la presente memoria un procedimiento sintético eficaz para preparar N-alkil-morfinanos a partir de N-metil-morfinanos. En particular, el N-metil-morfinano se desmetila en un N-hidroxicarbonyl-morfinano, que se hidroliza después en un nor-morfinano. En gran medida, el compuesto intermedio de nor-morfinano no se aísla y se hace reaccionar directamente *in situ* con un agente N-alkilante para formar el N-alkilmorfinano. El N-alkilmorfinano, por lo tanto, se prepara a partir del N-hidroxicarbonyl-morfinano usando reacciones de

hidrólisis/alquilación en tándem. Puesto que este nuevo procedimiento en tándem se realiza en un recipiente, hay una reducción significativa en tiempo de proceso y esfuerzo.

(I) Procedimientos para la preparación de N-alquil-morfinanos

- 5 Un aspecto de la invención incluye un procedimiento para la síntesis de un N-alquil-morfinano a partir de un N-hidrocarboxicarbonil-morfinano. Los procedimientos comprenden poner en contacto el N-hidrocarboxicarbonil-morfinano con un nucleófilo para formar un nor-morfinano y poner en contacto el nor-morfinano con gas dióxido de carbono seguido por un agente N-alquilante para formar el N-alquilmorfinano. Ventajosamente, las dos etapas del procedimiento se pueden realizar en tándem en un solo recipiente, sin aislar el compuesto intermedio de nor-morfinano.
- 10 En general, los morfinanos detallados en la presente memoria incluyen cualquier compuesto que comprende una estructura de morfinano como se esquematiza a continuación. Para los fines de ilustración, los átomos del anillo de la estructura de morfinano del núcleo se numeran como se esquematiza a continuación, en la que R es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido:

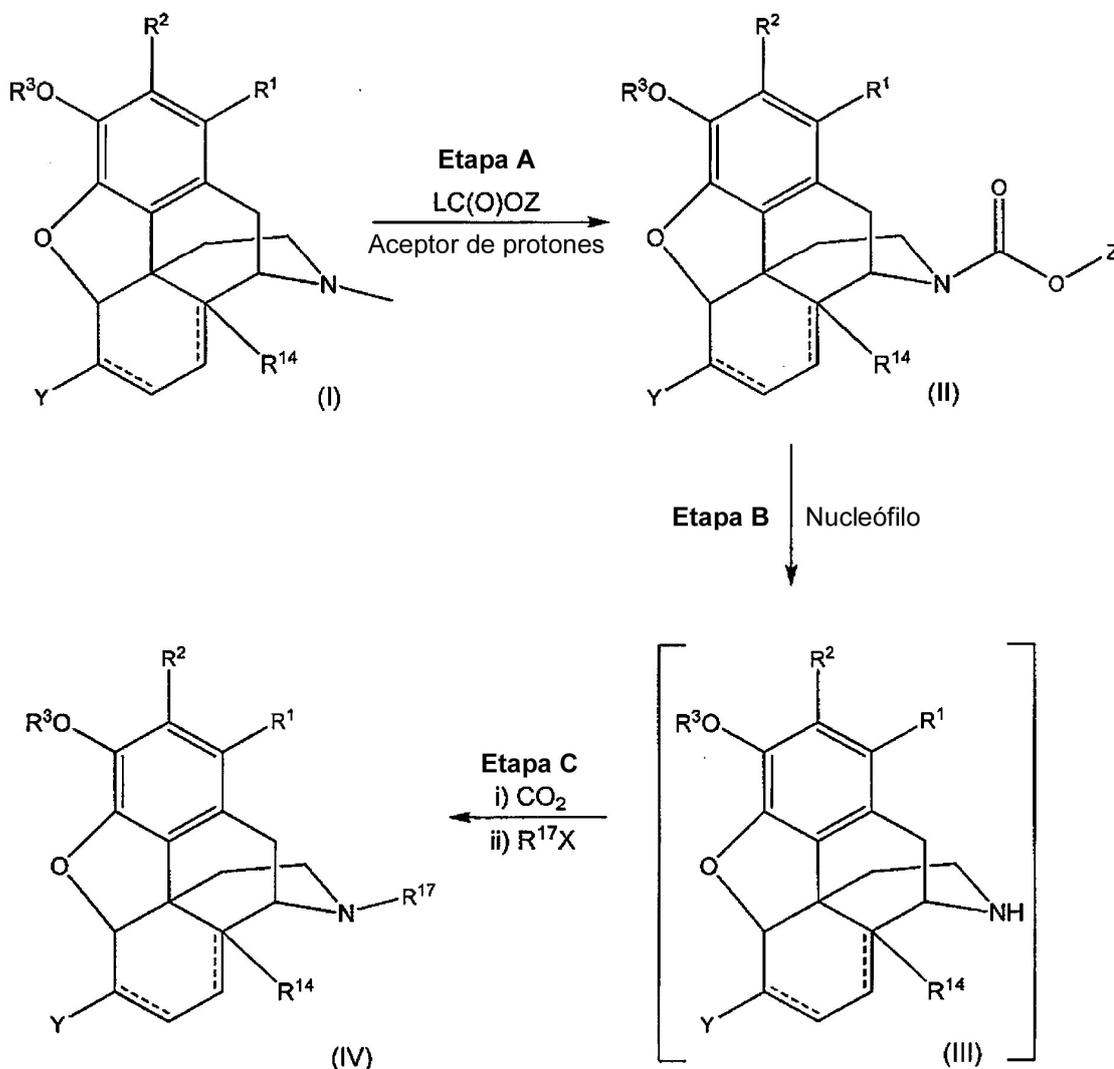


- 15 Los compuestos de morfinano presentan centros asimétricos. En particular, el compuesto de morfinano del núcleo puede tener al menos cuatro carbonos quirales (designados por asteriscos); es decir, C-5, C-13, C-14 y C-9.

(II) Procedimientos para la preparación de compuestos que comprenden la Fórmula (IV) a partir de compuestos que comprenden la Fórmula (I).

- 20 En otra realización de la invención, se prepara un N-alquil-morfinano que comprende la Fórmula (IV) a partir de un N-metil-morfinano que comprende la Fórmula (I). El procedimiento comprende poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (I) con un agente N-desmetilante que comprende LC(O)OZ y un aceptor de protones para formar un N-hidrocarboxicarbonil-morfinano que comprende la Fórmula (II). El compuesto que comprende la Fórmula (II) se hidroliza por contacto con un nucleófilo para formar un nor-morfinano que comprende la Fórmula (III). El procedimiento comprende además poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (III) con gas dióxido de carbono seguido por un agente N-alquilante que comprende R¹⁷X para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV). Una ventaja del procedimiento es que la etapa de alquilación puede seguir directamente a la etapa de hidrólisis sin aislar el compuesto intermedio que comprende la Fórmula (III). Para los fines de ilustración, el Esquema de Reacción 1 representa la síntesis del compuesto que comprende la Fórmula (IV) según este aspecto de la invención:
- 25

Esquema de reacción 1:



en el que:

- 5 R^1 y R^2 se eligen independientemente de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, $\{-OR^8$, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- R^3 se elige de: hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- R^{14} se elige de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-OR^8$, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- R^8 , R^{17} y Z se eligen independientemente de hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- 10 L es halógeno;
- X es un grupo saliente e
- Y se elige de: hidroxilo, alcoxi, ariloxi y acetal, en el que cada línea discontinua indica un doble enlace opcional.

- En una realización, R^1 , R^2 y R^{14} se eligen independientemente de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquiloxi, acilo, alquilo, alqueno, arilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido, arilo sustituido, alcoxycarbonilo y aroxycarbonilo. En una realización preferida, R^1 y R^2 son hidrógeno y R^{14} es hidrógeno, hidroxilo o hidroxilo protegido. En otra realización, R^3 se elige de: hidrógeno, alquilo, alqueno, arilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido, arilo sustituido, acilo, alcoxycarbonilo, aroxycarbonilo, acetal, éter, silil éter y alquilsulfonilo. Preferiblemente, R^3 es hidrógeno, metilo o un grupo protector de oxígeno. En otra realización más, R^{17} se elige de: alquilo, alqueno, alquilarilo, aralquilo, arilo,

alquilo sustituido, alquenoil sustituido, alquilarilo sustituido, aralquilo sustituido y arilo sustituido. Los grupos R¹⁷ preferidos incluyen: metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, butilo, isobutilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, pentilo, isopenilo, neopentilo, ciclopentilo, bencilo y alilo. En una realización más, X es halógeno o SO₂OR, en el que R es alquilo, arilo, alquilo sustituido o arilo sustituido. En otra realización más, Y es metoxi, etoxi o etilenoacetal. En una realización alternativa, Z se elige de: alquilo, alquenoil, alquilarilo, aralquilo, arilo, alquilo sustituido, alquenoil sustituido, alquilarilo sustituido, aralquilo sustituido y arilo sustituido. Los grupos Z preferidos incluyen: alquilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, fenilo, bencilo, metoximetilo, vinilo y 2-cloroetil. Grupos Z incluso más preferidos son alquilo y fenilo.

En una realización preferida, R¹ y R² son hidrógeno; R³ es hidrógeno, metilo o un grupo protector de oxígeno; R¹⁴ es hidrógeno, hidroxilo o hidroxilo protegido; R¹⁷ es etilo, alilo, bencilo, ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo; X es halógeno; Y es metoxi, etoxi o etilenoacetal y Z es alquilo o fenilo.

(a) Etapa A del procedimiento

El procedimiento comienza con la formación de una mezcla de reacción por combinación del compuesto que comprende la Fórmula (I) con un agente N-desmetilante que comprende LC(O)OZ y un aceptor de protones. Los componentes de la mezcla de reacción y las condiciones de reacción de esta etapa del procedimiento se describen a continuación.

(i) (i) Agente N-desmetilante que comprende LC(O)OZ

Una variedad de agentes N-desmetilantes es adecuada para uso en el procedimiento de la invención. En general, el agente N-desmetilante será un haloformiato de hidrocarbilo con la fórmula LC(O)OZ, en la que L y Z como se definió anteriormente. En una realización preferida, L puede ser cloro o bromo y Z puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, fenilo, bencilo, metoximetilo, vinilo o 2-cloroetil. En realizaciones preferidas, el agente N-desmetilante puede ser un haloformiato de alquilo (por ej., cloroformiato de metilo, bromoformiato de metilo, cloroformiato de etilo, bromoformiato de etilo, cloroformiato de propilo, bromoformiato de propilo, cloroformiato de isopropilo, bromoformiato de isopropilo, cloroformiato de butilo, bromoformiato de butilo, cloroformiato de isobutilo, bromoformiato de isobutilo y similares), un haloformiato de alcoxilalquilo (por ej., cloroformiato de metoximetilo, bromoformiato de metoximetilo, cloroformiato de etoximetilo, bromoformiato de etoximetilo, etc.), haloformiato de bencilo, haloformiato de fenilo, haloformiato de vinilo o haloformiato de 2-cloroalquilo. En general, el alquilo comprende de uno a ocho átomos de carbono. En realizaciones ejemplares, el agente N-desmetilante puede ser un cloroformiato de alquilo, cloroformiato de fenilo, cloroformiato de bencilo, cloroformiato de vinilo o cloroformiato de 2-cloroalquilo.

La relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al agente N-desmetilante puede variar y variará dependiendo. En general, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al agente N-desmetilante puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3. En diversas realizaciones, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al agente N-desmetilante puede ser aproximadamente 1:1,0; 1:1,1; 1:1,2; 1:1,3; 1:1,4; 1:1,5; 1:1,6; 1:1,7; 1:1,8; 1:1,9; 1:2,0; 1:2,1; 1:2,2; 1:2,3; 1:2,4; 1:2,5; 1:2,6; 1:2,7; 1:2,8; 1:2,9 ó 1:3,0. En una realización ejemplar, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al agente N-desmetilante puede ser aproximadamente 1:1,2.

(ii) aceptor de protones

Para facilitar la N-desmetilación del compuesto que comprende la Fórmula (I), la reacción se lleva a cabo típicamente en presencia de un aceptor de protones. En general, el aceptor de protones presenta un pKa de entre aproximadamente 7 y aproximadamente 13, preferiblemente entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10. Los aceptores de protones representativos que se pueden emplear incluyen, pero no se limitan a, sales de borato (tales como, por ejemplo, Na₃BO₃), sales de fosfato di- y tri-básicas (tales como, por ejemplo, Na₂HPO₄ y Na₃PO₄), sales de bicarbonato (tales como, por ejemplo, NaHCO₃, KHCO₃, mezclas de los mismos y similares), sales de hidróxido (tales como, por ejemplo, NaOH, KOH, mezclas de los mismos y similares), sales de carbonato (tales como, por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, mezclas de los mismos y similares), bases orgánicas (tales como, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina y mezclas de los mismos), tampones orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido N-(2-acetamido)-2-aminoetanosulfónico (ACES), ácido N-(2-acetamido)-iminodiacético (ADA), N,N-bis(2-hidroxietil)glicina (BICINE), ácido 3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico (CAPS), ácido 2-(ciclohexilamino)etanosulfónico (CHES), ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinpropanosulfónico (EPPS), ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico (HEPES), ácido 2-(4-morfolinil)etanosulfónico (MES), ácido 4-morfolinpropanosulfónico (MOPS), ácido 1,4-piperazindietanosulfónico (PIPES), ácido [(2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil)amino]-1-propanosulfónico (TAPS), ácido 2-[(2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil)amino]etano sulfónico (TES), sales y/o mezclas de los mismos y similares) y combinaciones de los mismos. Cuando el aceptor de protones es un tampón orgánico, el tampón orgánico preferiblemente carece de un átomo de nitrógeno hidroxil-sustituido, ya que este sustituyente puede competir por reacción con un agente reaccionante de haloformiato de hidrocarbilo. En una realización, el aceptor de protones se elige de: NaHCO₃, KHCO₃, K₂CO₃, NaOH, KOH y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el aceptor de protones es NaHCO₃, KHCO₃ o una combinación de los mismos.

La relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al aceptor de protones puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:6. En algunas realizaciones, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al aceptor de protones puede ser aproximadamente 1:1; 1:1,5; 1:2; 1:2,5; 1:3; 1:3,5; 1:4; 1:4,5; 1:5; 1:5,5 ó 1:6. En una realización preferida, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al aceptor de protones puede oscilar de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:3.

(iii) disolvente - Etapa A

La reacción se realiza en general en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser un disolvente orgánico no polar o un disolvente aprótico polar. Los disolventes no polares representativos incluyen, pero no se limitan a, disolventes de alcano y alcano sustituido (incluyendo cicloalcanos), hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, cetonas y combinaciones de los mismos. Los disolventes no polares específicos que se pueden emplear incluyen, por ejemplo, benceno, acetato de butilo, t-butil metil éter, t-butil metil cetona, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, dietil éter, acetato de etilo, fluorobenceno, heptano, hexanos, isobutil metil cetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, acetato de pentilo, acetatos de propilo, tolueno y combinaciones de los mismos. Ejemplos no limitantes de disolventes apróticos adecuados incluyen: acetona, acetonitrilo, dietoximetano, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilpropionamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetoximetano, bis(2-metoxietil) éter, N,N-dimetilacetamida (DMAC), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), 1,4-dioxano, formiato de etilo, formamida, hexacloroacetona, hexametilfosforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, N-metilformamida, cloruro de metileno, metoxietano, morfolina, nitrobenzoceno, nitrometano, propionitrilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidropirano, triclorometano y combinaciones de los mismos. En una realización ejemplar, el disolvente puede ser cloroformo, acetato de etilo o acetonitrilo.

En general, la relación molar del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) oscilará de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 100:1. En diversas realizaciones, la relación molar del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) puede oscilar de 0,5:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 25:1 o de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 100:1. En realizaciones preferidas, la relación molar del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) puede oscilar de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 20:1. En una realización ejemplar, la relación molar del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) puede oscilar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1.

(iv) condiciones de reacción - Etapa A

En general, la reacción se llevará a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C o más preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C. En diversas realizaciones, la reacción de desmetilación se puede llevar a cabo a aproximadamente 30°C, aproximadamente 40°C, aproximadamente 50°C, aproximadamente 55°C o aproximadamente 60°C. La reacción se realiza típicamente a presión atmosférica y preferiblemente en una atmósfera inerte (por ej., nitrógeno o argón).

Típicamente, se permite que la reacción transcurra durante un periodo de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción, cuando se determina por cromatografía (por ej., HPLC). En este contexto, una "reacción completada" en general significa que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente disminuida del compuesto que comprende la Fórmula (I) y una cantidad significativamente aumentada del compuesto que comprende la Fórmula (II) comparado con las cantidades de cada uno presentes al comienzo de la reacción. Típicamente, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (I) que queda en la mezcla de reacción después de que se completa la reacción puede ser menor que aproximadamente 3% y preferiblemente menor que aproximadamente 1%. En general, la reacción puede transcurrir durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas y más típicamente, durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 8 horas.

El compuesto que comprende la Fórmula (II) se puede aislar de la mezcla de reacción usando técnicas conocidas para los expertos en la materia. Ejemplos no limitantes de técnicas adecuadas incluyen: precipitación, extracción, evaporación, destilación, cromatografía y cristalización.

El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar y variará. Típicamente, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede ser al menos aproximadamente 65%. En una realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede oscilar de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%. En otra realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede oscilar de aproximadamente 75% a aproximadamente 85%. En una realización más, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede oscilar de aproximadamente 85% a aproximadamente 95%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede ser mayor que aproximadamente 95%.

(b) Etapa B del procedimiento

El procedimiento comprende además poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (II) con un nucleófilo de manera que el compuesto que comprende la Fórmula (II) se escinde para formar el compuesto que comprende la Fórmula (III). Los agentes reaccionantes y las condiciones de reacción de esta etapa del procedimiento se detallan a continuación.

(i) nucleófilo

Una variedad de nucleófilos es adecuada para uso en esta etapa del procedimiento. En general, el nucleófilo puede tener un pKa mayor que aproximadamente 13. Los nucleófilos que tienen esta característica incluyen hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalino-térreos (tales como, por ejemplo, NaOH y Ca(OH)₂ y similares); alcóxidos (tales como, por ej., metóxido, etóxido, etc.); sales del grupo 1 de carbaniones (tales como, por ej., metil-litio, butil-litio, etc.); amidas (tales como, por ej., amida de sodio, metilamida de litio, isopropilamida de litio y similares) e hidruros (tales como, por ejemplo, hidruro de sodio, NaBH₄ y similares). En realizaciones preferidas, el nucleófilo puede ser hidróxido de potasio o hidróxido de sodio.

La cantidad de nucleófilo añadida a la mezcla de reacción puede variar y variará. En general, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al nucleófilo puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:8. En diversas realizaciones, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al nucleófilo puede ser aproximadamente 1:1; 1:1,5; 1:2; 1:2,5; 1:3; 1:3,5; 1:4; 1:4,5; 1:5; 1:5,5; 1:6; 1:6,5; 1:7; 1:7,5 ó 1:8.

(ii) disolvente - Etapas B y C

La mezcla de reacción también comprende un sistema disolvente. El sistema disolvente incluye preferiblemente un disolvente no polar. Los disolventes no polares representativos se detallaron anteriormente en la sección (II)(a)(iii). En realizaciones preferidas, el disolvente no polar puede ser: benceno, cloroformo, dietil éter, acetato de etilo, heptano, hexano, acetato de n-propilo, tolueno o combinaciones de los mismos. En una realización ejemplar, el disolvente no polar puede ser tolueno. La cantidad de disolvente no polar añadida a la mezcla de reacción puede variar y variará. En general, la relación molar del disolvente no polar al compuesto que comprende la Fórmula (II) puede oscilar de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 100:1. En una realización, la relación molar del disolvente no polar al compuesto que comprende la Fórmula (II) puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1. En una realización preferida, la relación molar del disolvente no polar al compuesto que comprende la Fórmula (II) puede oscilar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1. En una realización ejemplar, la relación molar del disolvente no polar al compuesto que comprende la Fórmula (II) puede ser aproximadamente 4:1.

En algunas realizaciones, el sistema disolvente puede comprender además un disolvente prótico. Ejemplos no limitantes de disolventes próticos adecuados incluyen: agua, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol isobutílico, alcohol t-butílico, alcohol n-propílico, alcohol n-butílico y combinaciones de los mismos. La relación en volumen del disolvente prótico al disolvente no polar puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:200 o más preferiblemente de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:100.

En otra realización más, el sistema disolvente puede comprender además un disolvente aprótico. Los disolventes apróticos adecuados se presentaron anteriormente en la sección (II)(a)(iii). Los disolventes apróticos preferidos incluyen: acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidina, N, N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N, N-formamida, acetona, tetrahidrofurano y combinaciones de los mismos. En una realización ejemplar, el disolvente aprótico puede ser dimetilsulfóxido. La relación en volumen del disolvente aprótico al disolvente no polar puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10 o más preferiblemente aproximadamente 1:5. En una realización ejemplar, el sistema disolvente comprende tolueno y dimetilsulfóxido.

(iii) condiciones de reacción - Etapa B

La reacción se pueden realizar a una temperatura que oscila de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C o más preferiblemente de aproximadamente 50°C a aproximadamente 90°C. En diversas realizaciones, la temperatura de la reacción puede oscilar desde aproximadamente 50-70°C, desde aproximadamente 70-80°C, desde aproximadamente 80-85°C o desde aproximadamente 80-90°C. La reacción se realiza típicamente a presión atmosférica y preferiblemente en una atmósfera inerte (por ej., nitrógeno o argón).

Típicamente, se permite que la reacción transcurra durante un periodo de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción, como se determina por cromatografía (por ej., HPLC). En una reacción completada, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (II) que queda en la mezcla de reacción puede ser menor que aproximadamente 3% y preferiblemente menor que aproximadamente 1%. En general, la reacción puede transcurrir durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas y más típicamente, durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas.

Como se mencionó anteriormente, una ventaja del procedimiento es que no es necesario aislar el compuesto que comprende la Fórmula (III) de la mezcla de reacción y el compuesto que comprende la Fórmula (III) se puede usar directamente en la Etapa C del procedimiento.

(c) Etapa C del procedimiento

El procedimiento comprende además poner en contacto la mezcla de reacción que comprende el compuesto que tiene la Fórmula (III) con gas dióxido de carbono para neutralizar el nucleófilo en exceso, seguido por contacto con un agente N-alquilante para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV). Más específicamente, se burbujea

gas dióxido de carbono por la mezcla de reacción de la etapa B, en la que el gas dióxido de carbono reacciona con el nucleófilo para formar un compuesto de carbonato. Como consecuencia, se ajusta el pH de la mezcla de reacción. En realizaciones en que el nucleófilo es KOH o NaOH, por lo tanto, el contacto con el gas dióxido de carbono convierte el KOH o NaOH en KHCO_3 o NaHCO_3 , respectivamente. La cantidad de dióxido de carbono añadida a la mezcla de reacción y la duración de contacto puede variar y variará. En algunas realizaciones, la formación del compuesto de carbonato resultante se puede seguir de manera visual (es decir, precipita de la mezcla de reacción). La temperatura de la reacción puede oscilar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C . En realizaciones preferidas, el contacto con el gas dióxido de carbono se puede llevar a cabo a temperatura ambiente.

La Etapa C del procedimiento comprende además poner en contacto el compuesto que tiene la Fórmula (III) con un agente N-alquilante que comprende R^{17}X , en el que R^{17} y X son como se definió anteriormente. En una realización, el agente N-alquilante puede ser un haluro de alquilo que tiene de uno a diez átomos de carbono o un haluro de alquilo sustituido que tiene de uno a diez átomos de carbono. En otra realización, el agente N-alquilante puede ser un haluro de alqueno que tiene de uno a diez átomos de carbono o un haluro de alqueno sustituido que tiene de uno a diez átomos de carbono. En otra realización más, el agente N-alquilante puede ser un haluro de arilo o un haluro de arilo sustituido. En una realización alternativa, el agente N-alquilante puede ser un haluro heterocíclico o un haluro heterocíclico sustituido. En otra realización más, el agente N-alquilante puede ser un metanosulfonato de alquilo o un p-toluenosulfonato de alquilo. En realizaciones preferidas, el agente N-alquilante puede ser: haluro de ciclopropilmetilo, haluro de ciclobutilmetilo, haluro de alilo o haluro de bencilo. En realizaciones ejemplares, el agente N-alquilante puede ser: bromuro de ciclopropilmetilo, bromuro de ciclobutilmetilo, bromuro de alilo o bromuro de bencilo.

La cantidad de agente N-alquilante usada en la reacción puede variar y variará. Típicamente, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al agente N-alquilante puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5. En realizaciones preferidas, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al agente N-alquilante puede oscilar aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2. En una realización ejemplar, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al agente N-alquilante puede ser aproximadamente 1:1,1.

La temperatura de la reacción de alquilación puede oscilar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C . En realizaciones preferidas, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 25°C a aproximadamente 90°C . En realizaciones ejemplares, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C .

Se permite que la reacción en general transcurra durante un periodo de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción, como se determina por cromatografía (por ej., HPLC). Típicamente, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (III) que queda en la mezcla de reacción en la terminación de la reacción puede ser menor que aproximadamente 3% y preferiblemente menor que aproximadamente 1%. En general, la reacción puede transcurrir durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas y más típicamente, durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 8 horas.

El compuesto que comprende la Fórmula (IV) se puede aislar de la mezcla de reacción usando técnicas conocidas para los expertos en la materia. Ejemplos no limitantes de técnicas adecuadas incluyen: precipitación, extracción, evaporación, destilación, cromatografía y cristalización. El compuesto que comprende la Fórmula (IV) se puede usar como tal o se puede convertir en otro compuesto usando técnicas familiares para los expertos en la materia.

El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede variar y variará. Típicamente, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede ser al menos aproximadamente 35%. En una realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede oscilar de aproximadamente 35% a aproximadamente 65%. En otra realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede oscilar de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede oscilar de aproximadamente 75% a aproximadamente 85%. En una realización más, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede oscilar de aproximadamente 85% a aproximadamente 95%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede ser mayor que aproximadamente 95%.

(d) estereoquímica

Los compuestos que comprenden cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) pueden tener una orientación (-) o una (+) con respecto a la rotación de luz polarizada. Más específicamente, cada centro quiral de los morfinaños puede tener una configuración R o una S. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener al menos cuatro centros quirales, es decir los carbonos C-5, C-9, C-13 y C-14. En cada centro quiral, la estereoquímica en el átomo de carbono es independientemente R o S. La configuración de C-5, C-9, C-13 y C-14, respectivamente, puede ser *RRRR*, *RRRS*, *RRSR*, *RSRR*, *SRRR*, *RRSS*, *RSSR*, *SSRR*, *SRRS*, *SRSR*, *RSRS*, *RSSS*, *SRSS*, *SSRS*, *SSSR* o *SSSS*, siempre que los átomos C-15 y C-16 estén los dos en la cara alfa de la molécula o los dos en la cara beta de la molécula.

El compuesto que comprende cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III) o (IV) puede ser una base libre o una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, acetato, aspartato, benzoato, bitartrato, citrato, formiato, gluconato, glucuronato, glutamato, fumarato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, hipofosfito, isobutirato, isocitrato, lactato, malato, maleato, meconato, bromuro de metilo, metanosulfonato, monohidrato, mucato, nitrato, oxalato, priopionato de fenilo, fosfato, ftalato, propionato, piruvato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, tereftalato, valerato y similares.

(III) Procedimiento para la preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (IV) a partir de un compuesto que comprende la Fórmula (II)

Un aspecto más de la invención incluye un procedimiento en que se prepara un N-alquil-morfinano que comprende la Fórmula (IV) a partir de un N-hidrocarboxicarbonil-morfinano que comprende la Fórmula (II), como se detalló anteriormente en las secciones (II)(b) y (c). En resumen, el compuesto que comprende la Fórmula (II) se pone en contacto con un nucleófilo para formar un compuesto intermedio de nor-morfinano que comprende la Fórmula (III). El procedimiento comprende además poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (III) con gas dióxido de carbono, seguido por un agente N-alquilante que comprende $R^{17}X$ para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV).

Definiciones

Los compuestos descritos en la presente memoria presentan centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido se pueden aislar en forma ópticamente activa o racémica. Todas las formas racémicas, diastereómeras, quirales y todas las formas isómeras geométricas de una estructura se destinan, a menos que se indique de manera específica la estereoquímica o forma isómera específica.

El término "acilo," como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, indica el resto formado por eliminación del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ej., $RC(O)-$, en el que R es R^1 , R^1O- , R^1R^2N- o R^1S- , R^1 es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido o heterociclo y R^2 es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

El término "aciloxi," como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, indica un grupo acilo como se describió anteriormente unido por una unión de oxígeno (O), por ej., $RC(O)O-$ en el que R es como se definió en relación al término "acilo."

El término "alquilo" como se usa en la presente memoria describe grupos que son preferiblemente alquilo inferior que contienen de uno a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cíclica e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.

El término "alquenilo" como se usa en la presente memoria describe grupos que son preferiblemente alquenilo inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cíclica e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo y similares.

El término "alquinilo" como se usa en la presente memoria describe grupos que son preferiblemente alquinilo inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y similares.

El término "aromático" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo indica anillo o sistema de anillo plano, conjugado, homo- o heterocíclico opcionalmente sustituido que comprende electrones deslocalizados. Estos grupos aromáticos son grupos preferiblemente monocíclicos (por ej., furano o benceno), bicíclicos o tricíclicos que contienen de 5 a 14 átomos en la porción del anillo. El término "aromático" incluye grupos "arilo" definidos a continuación.

Los términos "arilo" o "Ar" como se usan en la presente memoria solos o como parte de otro grupo indican grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo, tal como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido.

Los términos "carbociclo" o "carbocíclico" como se usan en la presente memoria solos o como parte de otro grupo indican anillo o sistema de anillo homocíclico, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido en que todos los átomos en el anillo son carbono, con preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono en cada anillo. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetal, fosfo, nitro y tio.

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

El término "heteroátomo" se refiere a átomos distintos de carbono e hidrógeno.

El término "heteroaromático" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo indica grupos aromáticos opcionalmente sustituidos con al menos un heteroátomo en al menos un anillo y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroaromático presenta preferiblemente 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y se une al resto de la molécula por un carbono. Grupos ejemplares incluyen: furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares. Sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetal, fosfo, nitro y tio.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" como se usa en la presente memoria solos o como parte de otro grupo indican grupos aromáticos o no aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, completamente saturados o insaturados, opcionalmente sustituidos, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo presenta preferiblemente 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y se une al resto de la molécula por un carbono o heteroátomo. Los grupos heterociclo ejemplares incluyen compuestos heteroaromáticos como se describió anteriormente. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetal, fosfo, nitro y tio.

Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo" como se usan en la presente memoria describen compuestos orgánicos o radicales que constan exclusivamente de los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquínilo y arilo. Estos restos también incluyen restos alquilo, alquenilo, alquínilo y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique de otro modo, estos restos preferiblemente comprenden 1 a 20 átomos de carbono.

El término "grupo protector de oxígeno" como se usa en la presente memoria indica un grupo capaz de proteger un átomo de oxígeno (y por lo tanto, formando un hidroxilo protegido), en el que el grupo protector se puede eliminar, posterior a la reacción para la que se emplea protección, sin alterar el resto de la molécula. Los grupos protectores ejemplares incluyen: éteres (por ej., alilo, trifenilmetilo (trilito o Tr), p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (por ej., metoximetilo (MOM), β-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropiranilo (THP), etoxietilo (EE), metiltiommetilo (MTM), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM)), ésteres (por ej., benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo), éteres silílicos (por ej., trimetilsilílico (TMS), trietilsilílico (TES), triisopropilsilílico (TIPS), trifenilsilílico (TPS), t-butildimetilsilílico (TBDMS), t-butildifenilsilílico (TBDPS) y similares. Una variedad de grupos protectores y la síntesis de los mismos se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene y P.G.M. Wuts, 3^a ed., John Wiley & Sons, 1.999.

Los restos "hidrocarbilo sustituido" descritos en la presente memoria son restos hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono, incluyendo restos en que un átomo de la cadena carbonada está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro o un átomo de halógeno y restos en que la cadena carbonada comprende sustituyentes adicionales. Estos sustituyentes incluyen alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetal, fosfo, nitro y tio.

Cuando se introducen elementos de la presente invención o la realización o las realizaciones de la misma, los artículos "un", "uno", "el" y "dicho" se destinan a significar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" se destinan a ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

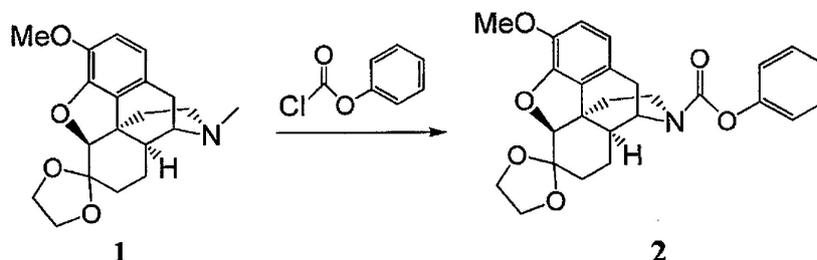
Habiéndose descrito la invención con detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definido en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Se debería apreciar por los expertos en la materia que las técnicas descritas en los ejemplos representan técnicas descubiertas por los autores para servir bien en la práctica de la invención. Los expertos en la materia, sin embargo, a la luz de la presente descripción, deberían apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y aún se obtiene un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención, por lo tanto toda la materia explicada se tiene que interpretar como ilustrativa y no en un sentido limitante.

Ejemplo 1: Síntesis de 17-fenilcarbomatil-4,5-epoxi-3-metoxi-1,2-etanodiil-acetal cíclico-(5 α)-morfinano-6-ona - Estudio 1

El siguiente esquema de reacción representa la reacción de desmetilación:



5

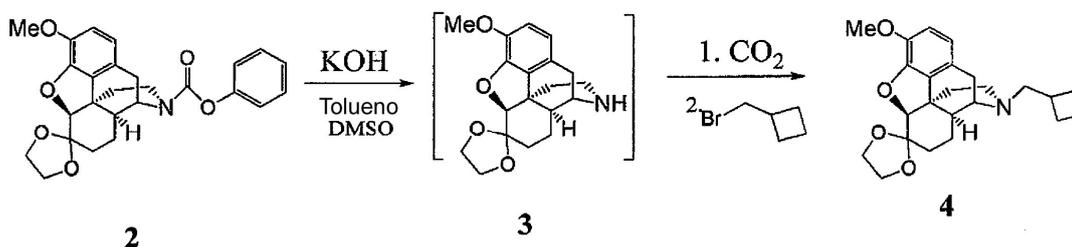
Se preparó una mezcla de 17-metil-4,5-epoxi-3-metoxi-1,2-etanodiil-acetal cíclico-(5 α)-morfinano-6-ona **1** (32,4 g), bicarbonato de sodio (23,8 g) y cloroformo (145 ml) en un baño de hielo (y se enfrió durante 10 min). A la mezcla fría se añadió cloroformiato de fenilo gota a gota. Se calentó gradualmente la mezcla resultante a 53°C durante dos horas. El análisis HPLC indicó que la reacción era completa. Se filtró la mezcla. Se lavó el sólido con CHCl_3 (2 x 20 ml). Se añadió la disolución a Na_2CO_3 al 5% (145 ml) enfriada con hielo. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CHCl_3 (2 x 60 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 100 ml). La capa orgánica se evaporó en rotavapor y proporcionó una espuma sólida, 44,7 g de material bruto. Parte del producto bruto (29,7 g) se recrystalizó de una mezcla de isopropanol (297 ml) y heptano (130 ml), para proporcionar 28 g de producto **2** sólido blanco (rendimiento = 99%; pureza = 97%). MS (ESP): MW+1 =450,0.

15 Ejemplo 2: Síntesis de 17-fenilcarbomatil-4,5-epoxi-3-metoxi-1,2-etanodiil-acetal cíclico-(5 α)-morfinano-6-ona - Estudio 2

Una mezcla de 17-metil-4,5-epoxi-3-metoxi-1,2-etanodiil-acetal cíclico-(5 α)-morfinano-6-ona **1** (1,0 g), bicarbonato de sodio (0,74 g) y acetato de etilo (5 ml) se enfrió en baño de hielo durante 10 min. A la mezcla fría se añadió cloroformiato de fenilo (0,44 ml) gota a gota. Se calentó gradualmente la mezcla resultante a 50°C durante tres horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 5 ml de agua a la mezcla de reacción y se dejó que se separan las fases. Se eliminó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de hidróxido de sodio 1,0 N (2 x 5 ml), disolución de HCl al 2,5% (2 x 5 ml) y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar sobre agente de secado, se evaporó el líquido filtrado a vacío y proporcionó 1,3 g, pureza = 82%.

25 Ejemplo 3: Síntesis de 17-(ciclobutilmetil)-4,5-epoxi-3-metoxi-1,2-etanodiil-acetal cíclico-(5 α)-morfinano-6-ona.

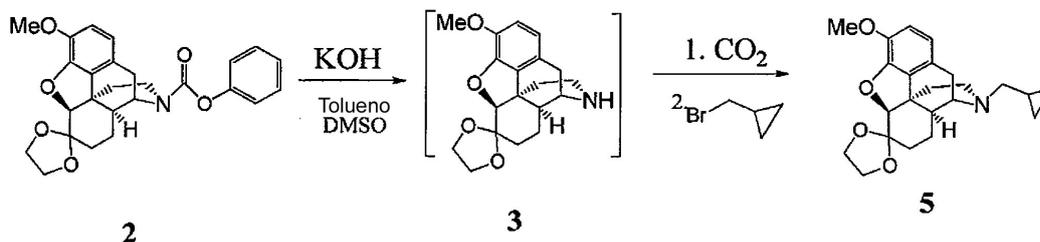
El N-alquil-compuesto se preparó según el siguiente esquema de reacción:



Se preparó una mezcla de 17-fenilcarbomatil-4,5-epoxi-3-metoxi-1,2-etanodiil-acetal cíclico-(5 α)-morfinano-6-ona **2** (1 g), tolueno (4 ml), DMSO (1 ml) y KOH en polvo (0,5 g) en nitrógeno y se calentó a 86°C (en un baño de aceite) durante dos h. El seguimiento por HPLC de la reacción indicó que la reacción era completa. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se burbujeó dióxido de carbono por la mezcla de reacción durante 10 min y se formó más que suficiente precipitado blanco. A la mezcla de reacción se añadieron 2 ml de DMF seco, seguido por la adición de bromometilciclobutano (0,27 ml). Se calentó la mezcla resultante a 75°C durante la noche. Después el seguimiento por HPLC indicó que la reacción era completa, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron 80 ml de acetato de etilo y se separó la fase orgánica resultante y se lavó con disolución acuosa de hidróxido de sodio 3,0 N hasta que se eliminó el fenol completamente. Se lavó después la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar los volátiles orgánicos, se obtuvieron 0,75 g de producto **4** como un sólido blanco (rendimiento = 86%).

Ejemplo 4: Síntesis de 17-(ciclopropilmetil)-4,5-epoxi-3-metoxi-1,2-etanodiil-acetal cíclico-(5 α)-morfinano-6-ona.

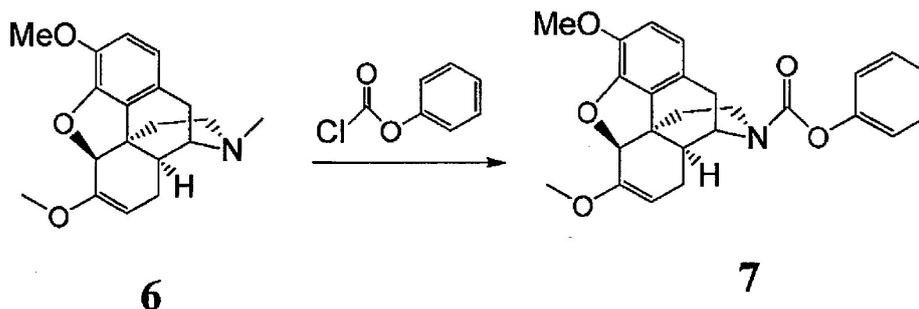
Se preparó el ciclopropilmetil-derivado según el siguiente esquema de reacción:



Se preparó una mezcla de 17-fenilcarbomatil-4,5-epoxi-3-metoxi-1,2-etanodiil-acetal cíclico-(5 α)-morfinano-6-ona **2** (10 g), tolueno (43 ml), DMSO (11 ml) y KOH en polvo (5 g) en nitrógeno y se calentó a 86°C (en un baño de aceite) durante dos h. El seguimiento por HPLC indicó que la reacción era completa. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se burbujeó dióxido de carbono por la mezcla de reacción durante 10 min, en la que se formó un precipitado blanco. A la mezcla de reacción se añadieron 23 ml de NMP y después bromometilciclobutano (2,37 ml). Se calentó la mezcla resultante a 60°C durante tres h. Después de que el seguimiento por HPLC indicara que la reacción era completa, se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron 400 ml de acetato de etilo/DCM (8:1) y se separó la fase orgánica resultante y se lavó con disolución acuosa de hidróxido de sodio 1,0 N hasta que se eliminó el fenol completamente. Se lavó después la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar los volátiles, se obtuvieron 8 g de aceite pardo claro.

Ejemplo 5: Síntesis de N-fenoxicarbonildihidrotebaína

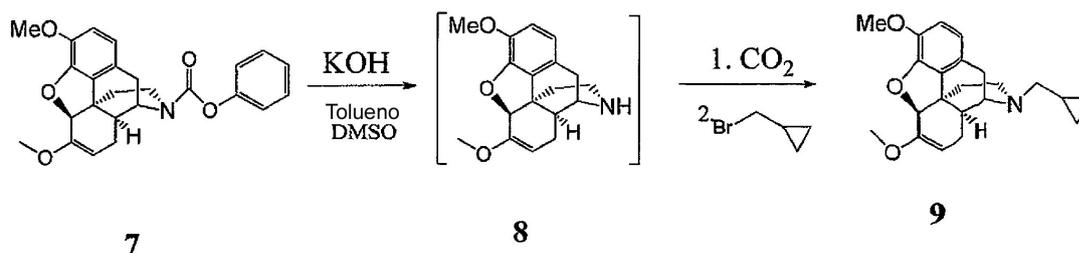
Se desmetiló dihidrotebaína según el siguiente esquema de reacción:



Se preparó una mezcla de dihidrotebaína **6** (30 g), bicarbonato de sodio (24,2 g) y 216 ml de acetonitrilo en un baño de hielo y se añadió cloroformiato de fenilo (18 ml) gota a gota. Se calentó después gradualmente la reacción a 50°C (en un baño de aceite) durante dos h. Se enfrió la reacción a 0°C en baño de hielo durante 10 min y se añadieron otros 4,8 g de bicarbonato de sodio, seguido por adición de otros 6 ml de cloroformiato de fenilo. Se calentó la reacción a 50°C grados y el seguimiento por HPLC después de tres h indicó que la reacción había terminado. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadieron 500 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua. Se separó la fase orgánica y se lavó con hidróxido de sodio 2 N (4 x 150 ml), agua (200 ml) y disolución de ácido fórmico al 5% (2 x 60 ml) y salmuera y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminación de los volátiles, se obtuvo el producto carbomato **7** de fenilnordihidrotebaína como un sólido púrpura claro (42 g), con un rendimiento cuantitativo y pureza = 88%.

Ejemplo 6: Síntesis de 17-(ciclopropanilmetil)-4,5-epoxi-3-metoxi-6-metoxi-(5 α)-morfinano-6-eno.

El siguiente esquema de reacción representa la preparación del ciclopropil-derivado:

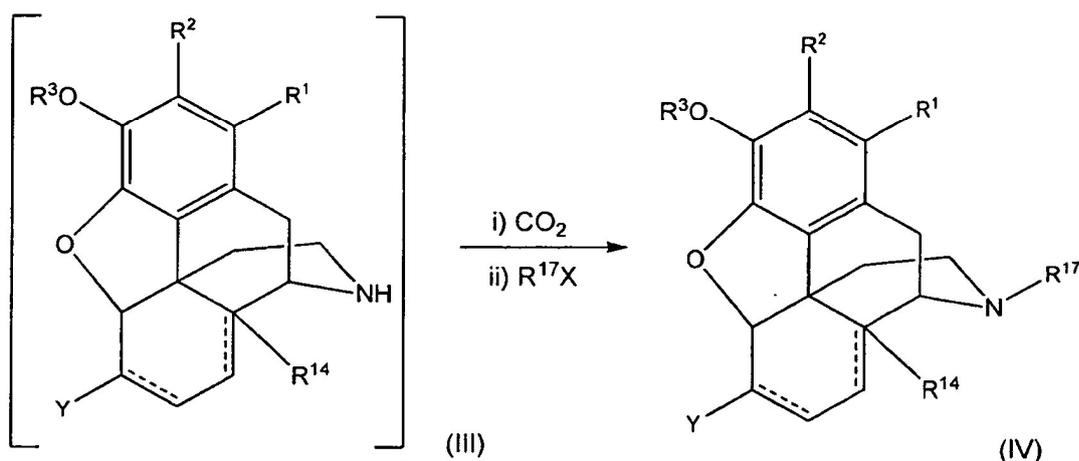
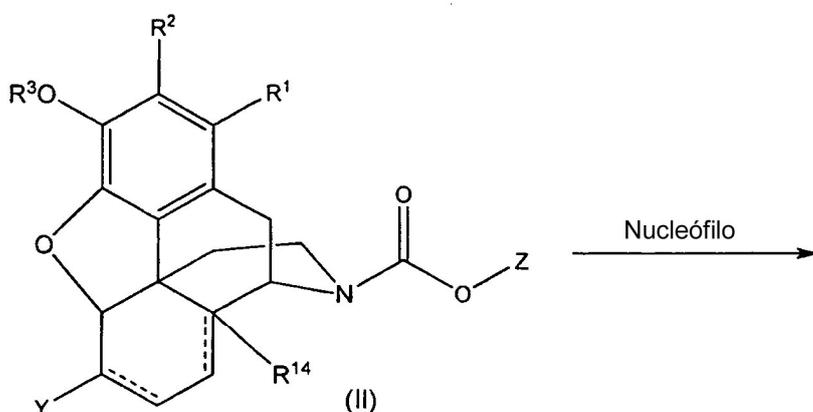


Se calentó una mezcla de N-fenoxicarbonil-dihidrotebaína **7** (6,7 g), tolueno (29 ml), dimetilsulfóxido (7,3 ml) e hidróxido de potasio en polvo (3,6 g, 0,064 moles, 4. eqv) a 86°C (en un baño de aceite). Se siguió la reacción con

5 HPLC. Después de dos h, se enfrió la mezcla de reacción después a temperatura ambiente y se burbujeó dióxido de carbono seco por la mezcla de reacción durante 20 min, en la que se formó un precipitado blanco. Se añadieron a la mezcla de reacción 15 ml de NMP seca y después 1,7 ml de bromometil-ciclopropano. Se calentó la mezcla resultante a 60°C (en un baño de aceite) durante tres h; se mantuvo la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron 200 ml de acetato de etilo y 100 ml de agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con hidróxido de sodio 2 N (4 x 50 ml) y agua (100 ml) y después se secó sobre sulfato de sodio. Después de eliminación de los volátiles, se obtuvieron 4,6 g de producto **9** como material brillante pegajoso.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un N-alquil-morfinano a partir de un N-hidrocarboxicarbonil-morfinano, comprendiendo el procedimiento poner en contacto el N-hidrocarboxicarbonil-morfinano con un nucleófilo para formar un nor-morfinano y poner en contacto el nor-morfinano con gas dióxido de carbono seguido por un agente N-alquilante para formar el N-alquilmorfinano.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el N-alquil-morfinano es un compuesto que comprende la Fórmula (IV), el N-hidrocarboxicarbonil-morfinano es un compuesto que comprende la Fórmula (II), el nor-morfinano es un compuesto que comprende la Fórmula (III) y el agente N-alquilante es $R^{17}X$, comprendiendo el procedimiento:
- a) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (II) con el nucleófilo para formar un compuesto que comprende la Fórmula (III) y
- b) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (III) con gas dióxido de carbono seguido por $R^{17}X$ para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV):



15 en la que:

R^1 y R^2 se eligen independientemente de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, $\{-OR^8$, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^3 se elige de: hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

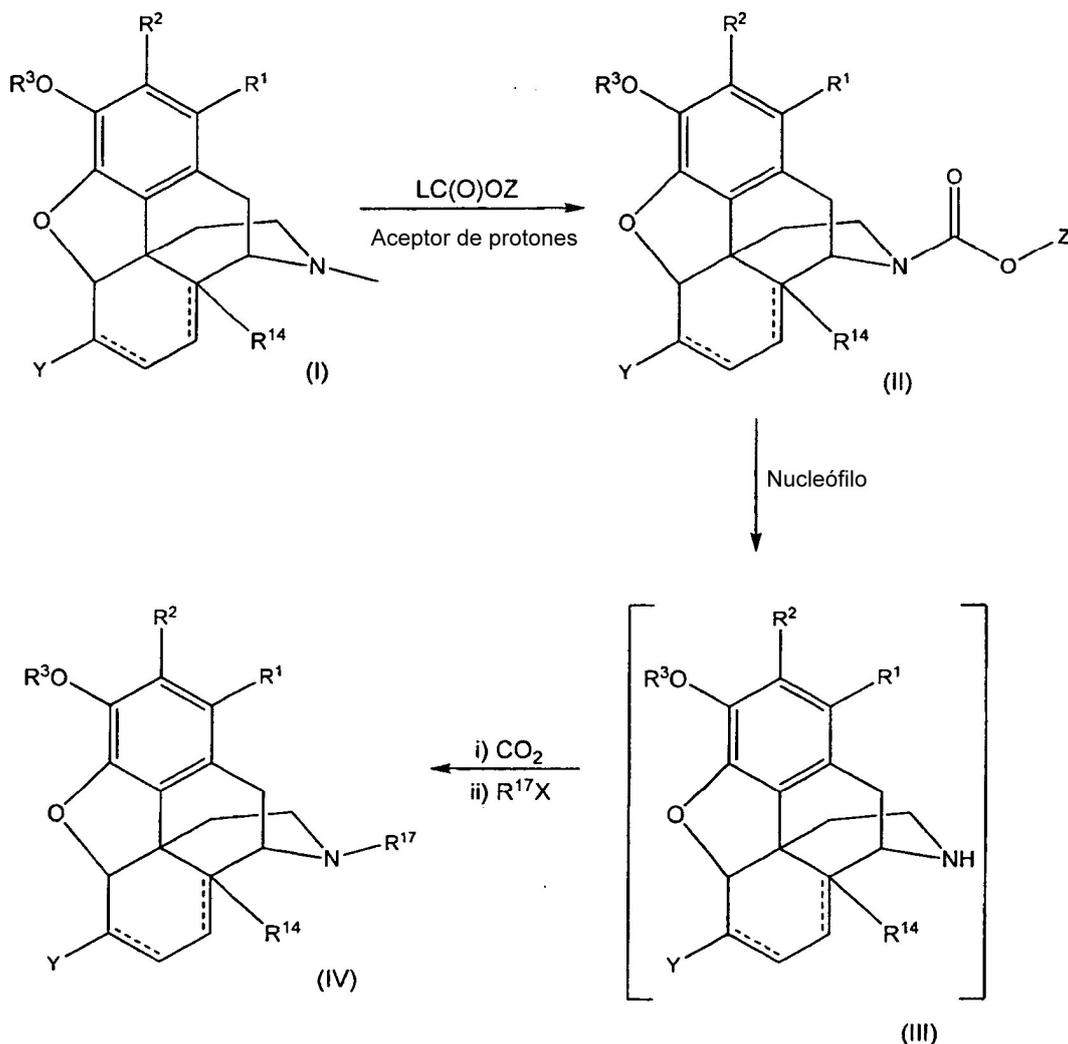
R^{14} se elige de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-OR^8$, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R⁸, R¹⁷ y Z se eligen independientemente de hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

X es un grupo saliente e

Y se elige de: hidroxilo, alcoxi, ariloxi y acetal, en la que cada línea discontinua indica un doble enlace opcional.

- 5 3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que no se aísla el compuesto que comprende la Fórmula (III); el nucleófilo se elige de: una amida, un alcóxido, un hidruro y un hidróxido; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al nucleófilo es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:8; el agente N-alquilante se elige de un haluro de alquilo, un haluro de alqueno, un haluro de arilo, un metanosulfonato de alquilo y un p-toluenosulfonato de alquilo; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al agente N-alquilante es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2; el procedimiento se realiza en presencia de un sistema disolvente que comprende un disolvente orgánico no polar elegido de: benceno, cloroformo, dietil éter, acetato de etilo, heptano, hexano, acetato de n-propilo, tolueno y combinaciones de los mismos; la relación molar del disolvente no polar al compuesto que comprende la Fórmula (II) es de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 20:1 y el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.
- 10
- 15 4. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el nucleófilo es hidróxido de potasio o hidróxido de sodio; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al nucleófilo es aproximadamente 1:4,1; el agente N-alquilante se elige de haluro de ciclopropilmetilo, haluro de ciclobutilmetilo, haluro de alilo y haluro de bencilo; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al agente N-alquilante es aproximadamente 1:1,1; el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un sistema disolvente que comprende tolueno y dimetilsulfóxido; la relación molar de tolueno al compuesto que comprende la Fórmula (II) es aproximadamente 4:1; la relación en volumen de tolueno a dimetilsulfóxido es aproximadamente 5:1; el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 90°C y el compuesto que comprende la Fórmula (IV) presenta un rendimiento de al menos aproximadamente 50%.
- 20
- 25 5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que la actividad óptica de los compuestos que comprenden las Fórmulas (II), (III) y (IV) se eligen de (-) enantiómero, (+) enantiómero y combinaciones de los mismos y la configuración de C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, se elige de: RRRR, RRRS, RRSR, RSRR, SRRR, RRSS, RSSR, SSRR, SRRS, SRSR, RSRS, RSSS, SRSS, SSRS, SSSR y SSSS, siempre que C-15 y C-16 estén los dos en la cara alfa o la cara beta de la molécula.
- 30 6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el N-alquil-morfinano es un compuesto que comprende la Fórmula (IV), el N-hidrocarbocarboxil-morfinano es un compuesto que comprende la Fórmula (II), el nor-morfinano es un compuesto que comprende la Fórmula (III) y el agente N-alquilante es R¹⁷X, comprendiendo el procedimiento:
- a) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (I) con un agente N-desmetilante que comprende LC(O)OZ y un aceptor de protones para formar un compuesto que comprende la Fórmula (II);
- b) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (II) con el nucleófilo para formar un compuesto que comprende la Fórmula (III) y
- 35 c) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (III) con gas dióxido de carbono seguido por R¹⁷X para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV);



en la que:

R^1 y R^2 se eligen independientemente de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, $\{-\text{OR}^8$, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

5 R^3 se elige de: hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^{14} se elige de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-\text{OR}^8$, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^8 , R^{17} y Z se eligen independientemente de hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

L es halógeno;

X es un grupo saliente e

10 Y se elige de: hidroxilo, alcoxi, ariloxi y acetal, en las que cada línea discontinua indica un doble enlace opcional.

7. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el agente N-desmetilante se elige de un haloformiato de alquilo, un haloformiato de alcoxilalquilo, haloformiato de bencilo, haloformiato de fenilo, haloformiato de vinilo y haloformiato de 2-cloroalquilo; el aceptor de protones tiene un pKa mayor que aproximadamente 7 y se elige de NaHCO_3 , KHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaOH , KOH y combinaciones de los mismos; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al agente N-desmetilante al aceptor de protones es de aproximadamente 1:1:1 a aproximadamente 1:3:6; el nucleófilo se elige de: una amida, un alcóxido, un hidruro y un hidróxido; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al nucleófilo es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:8; el agente N-alquilante se elige de un haluro de alquilo, un haluro de alqueno, un haluro de arilo, un metanosulfonato de alquilo y un p-toluenosulfonato de alquilo; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al agente N-alquilante es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2 y el compuesto que comprende la Fórmula

20

(III) no se aísla.

8. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un disolvente elegido de: benceno, cloroformo, dietil éter, acetato de etilo, acetato de n-propilo, heptano, hexano, tolueno, acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidinona, N, N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N, N-formamida, acetona, tetrahidrofurano y combinaciones de los mismos; la relación molar del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) es de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 20:1; la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C; las reacciones de las etapas (b) y (c) se llevan a cabo en presencia de un sistema disolvente que comprende un disolvente orgánico no polar elegido de: benceno, cloroformo, dietil éter, acetato de etilo, heptano, hexano, acetato de n-propilo, tolueno y combinaciones de los mismos; la relación molar del disolvente no polar al compuesto que comprende la Fórmula (II) es de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 20:1 y las reacciones de las etapas (b) y (c) se llevan a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

9. El procedimiento según la reivindicación 6, en el que el agente N-desmetilante es un cloroformiato de alquilo o cloroformiato de fenilo; el aceptor de protones es NaHCO_3 o KHCO_3 ; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al agente N-desmetilante al aceptor de protones es de aproximadamente 1:1:1,5 a aproximadamente 1:3:3; la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C y en presencia de un disolvente elegido de cloroformo o acetonitrilo; la relación molar del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1; el nucleófilo es hidróxido de potasio o hidróxido de sodio; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al nucleófilo es aproximadamente 1:4,1; el agente N-alquilante se elige de: haluro de ciclopropilmetilo, haluro de ciclobutilmetilo, haluro de alilo y haluro de bencilo; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al agente N-alquilante es aproximadamente 1:1,1; las reacciones de las etapas (b) y (c) se llevan a cabo a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 90°C y en presencia de un sistema disolvente que comprende tolueno y dimetilsulfóxido; la relación molar de tolueno al compuesto que comprende la Fórmula (II) es aproximadamente 4:1 y la relación en volumen de tolueno a dimetilsulfóxido es aproximadamente 5:1.

10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que la actividad óptica de los compuestos que comprenden las Fórmulas (I), (II), (III) y (IV) se eligen de (-) enantiómero, (+) enantiómero y combinaciones de los mismos y la configuración de C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, se elige de: RRRR, RRRS, RRSR, RSRR, SRRR, RRSS, RSSR, SSRR, SRRS, SRSR, RSRS, RSSS, SRSS, SSRS, SSSR y SSSS, siempre que C-15 y C-16 estén los dos en la cara alfa o la cara beta de la molécula.

11. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en el que:

R^1 , R^2 y R^{14} se eligen independientemente de: hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alquilo, alqueno, arilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido y arilo sustituido;

R^3 se elige de: hidrógeno, alquilo, alqueno, arilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido, arilo sustituido, acilo, acetal y éter;

R^{17} y Z se eligen independientemente de: alquilo, alqueno, alquilarilo, aralquilo, arilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido, alquilarilo sustituido, aralquilo sustituido y arilo sustituido;

X es halógeno o SO_2OR , en el que R es alquilo, arilo, alquilo sustituido o arilo sustituido e

Y es metoxi, etoxi o etilenoacetal.

12. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5 u 8 a 11, en el que el sistema disolvente comprende además un disolvente prótico elegido de: agua, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol isobutílico, alcohol t-butílico, alcohol n-propílico, alcohol n-butílico y combinaciones de los mismos o en el que el sistema disolvente comprende además un disolvente aprótico elegido de: acetonitrilo, 1-metil-2-pirrolidinona, N, N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, N, N-formamida, acetona, tetrahidrofurano y combinaciones de los mismos y la relación en volumen del disolvente aprótico al disolvente no polar es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10.

13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el procedimiento es un procedimiento en un recipiente.

14. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el nor-morfinano no se aísla.

15. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la actividad óptica de los morfinaos se elige de (-) enantiómero, (+) enantiómero y combinaciones de los mismos.