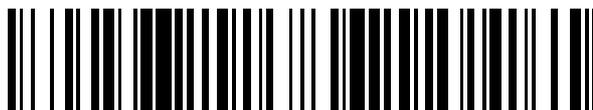


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 666**

51 Int. Cl.:

C07D 489/02 (2006.01)
C07H 17/04 (2006.01)
C07H 17/00 (2006.01)
C07H 15/24 (2006.01)
A61K 31/70 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.12.2009 E 09803824 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2376496**

54 Título: **Síntesis de morfina-6-glucurónido o de uno de sus derivados**

30 Prioridad:

10.12.2008 FR 0806948

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

24.06.2014

73 Titular/es:

**SANOFI (100.0%)
54, rue La Boétie
75008 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**DLUBALA, ALAIN;
RIPOCHE, ISABELLE y
TRECANT, CLAIRE**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 470 666 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

Síntesis de morfina-6-glucurónido o de uno de sus derivados

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de morfina-6-glucurónido (M6G) o de uno de sus derivados

Descripción del contexto de la invención

10 La morfina es actualmente el analgésico más utilizado en el tratamiento de los dolores de media y gran intensidad. Este opioide se utiliza en aproximadamente 80% de los casos de dolor pos-operatorio agudo. A pesar de una gran eficacia, la utilización de la morfina va acompañada de numerosos efectos secundarios indeseables, característicos de los opioides, tales como depresión respiratoria, náuseas, vómitos, inhibición del tránsito intestinal, dependencia y tolerancia (Minoru Nariata et coll. Pharmacol. Et Ther. 2001, 89, 1-15).

15 Se sabe que la morfina sufre un importante metabolismo que conduce especialmente a la formación de morfina-6-glucurónido (M6G). Este metabolito penetra débilmente en el cerebro en razón de su carácter hidrófilo. Presenta una actividad analgésica más potente que la que presenta la morfina por administración central con una disminución de la depresión respiratoria, de las náuseas y de los vómitos (Paul et col. J. Pharmacol. Exp. The 1989, 251, 477-483 ; Frances et al J. Pharmacol. Exp. The 1992, 262, 25-31). La solicitud de patente WO95/05831 describe la utilización de M6G en forma oral para el tratamiento del dolor.

20 El M6G fue sintetizado en 1968 por Yoshimurai et coll. (Yoshimura, H.; Oguri, K.; Tsukamoto, H. Chem. Pharm. Bull. 1968, 16, 2114-2119). A escala industrial, este procedimiento, que se basa en el principio de Koenigs Knorr, presenta un rendimiento bajo. Ha sido modificado en 1997 por Berrang et coll. (Synthesis 1997, 1165-1168). Los metales pesados en estado de trazas en el producto final son difíciles de eliminar. Por último, las sales de plata deben ser recicladas. En la solicitud de patente WO 99/64430 se ha propuesto además un procedimiento para la síntesis de M6G por vía de la síntesis de un donante de glicosilo en forma de ortoéster en presencia de perclorato de lutidio. No obstante, este método sólo presenta un escaso rendimiento de glicosilación, del orden de 30%. Además, estos métodos, que implican una glicosilación en medio heterogéneo con agitación, son difíciles de realizar a escala industrial.

30 Se han considerado otros modos de realización de la O-glicosilación, especialmente por vía de una activación en forma de un imidato (documento WO 93/03051) o de un tioarilo. Estos modos de realización, que requieren una ejecución en condiciones particulares, a saber estricta anhidricidad, es decir un contenido en agua inferior a 100 ppm, y baja temperatura, imponen importantes obstáculos a nivel industrial. Además, la activación por intermedio de un tioarilo utiliza generalmente tiofenol, que desprende un olor nauseabundo problemático en el marco de una ejecución a escala industrial.

Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de disponer de un procedimiento que permita producir tales derivados a escala industrial, no sólo con un rendimiento más elevado sino igualmente con un mínimo de problemas técnicos.

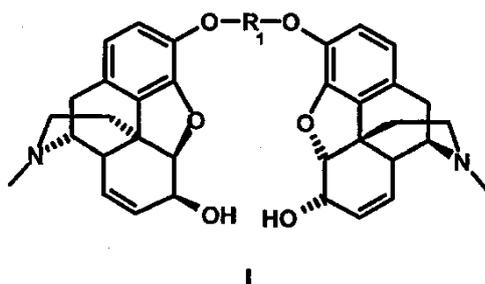
35 El objeto de la presente invención es proponer un procedimiento de preparación de M6G o de uno de sus derivados que presente un rendimiento de al menos 60%, en donde la etapa de glicosilación se efectúe en medio homogéneo, sea tolerante de la humedad, es decir que soporte un contenido en agua que llegue hasta 3000 ppm y que se pueda realizar a temperatura del orden de 20°C.

40 Este fin se alcanza por el procedimiento según la invención, el cual comprende la utilización combinada de un derivado glicosilado con una activación con trihalogenoacetamido como donante de derivados glicosilados, y de derivados dimorfinicos como aceptantes de derivados glicosilados, el cual permita obtener una estereo-selectividad muy buena.

Se ha encontrado, ahora, un procedimiento que permite un rendimiento satisfactorio con un mínimo de problemas industriales.

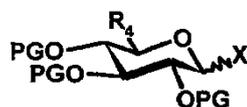
45 También según un primer aspecto, la presente invención apunta a un procedimiento de preparación de M6G o de uno de sus derivados, que comprende las etapas que consisten: :

(i) en hacer reaccionar un compuesto que responde a la fórmula (I) siguiente :



en la que :

- 5 R₁ representa un grupo carbonilo, COR₅CO en donde R₅ representa un grupo alcano(C₁-C₄)-diilo, alqueno(C₂-C₄)-diilo, alquino(C₂-C₄)-diilo, heteroalcano(C₁-C₄)-diilo, heterocicloalcano(C₃-C₆)-diilo, areno(C₅-C₁₄)-diilo, heteroareno(C₄-C₁₀)-diilo, biareno(C₁₀-C₁₆)-óxido-diilo, o biareno(C₁₀-C₁₆)-diilo, SO₂R₆SO₂ en donde R₆ representa un grupo alcano(C₁-C₄)-diilo, alqueno(C₂-C₄)-diilo, alquino(C₂-C₄)-diilo, heteroalcano(C₁-C₄)-diilo, heterocicloalcano(C₃-C₆)-diilo, areno(C₅-C₁₄)-diilo, heteroareno(C₄-C₁₀)-diilo, biareno(C₁₀-C₁₆)-óxido-diilo o biareno(C₁₀-C₁₆)-diilo, con un derivado de ácido glucurónico que responde a la fórmula (II) siguiente:



(II)

10 en la que :

PG representa un grupo acetilo, isobutirilo, benzoílo o pivaloílo,

X representa un grupo trihalogenoacetamido, y

R₄ representa un grupo alquil(C₁-C₄)carboxilato;

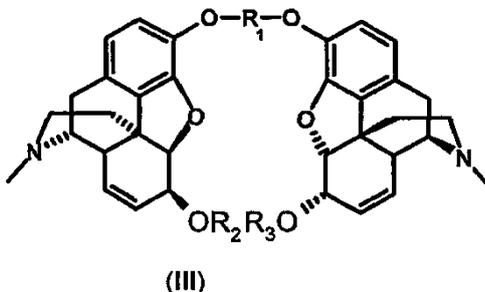
en presencia :

- 15 - de un disolvente aromático no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) y un grupo alquilo(C₁-C₄), presentando dicho disolvente un punto de fusión inferior o igual a - 20°C, y
- de trifluorometanosulfonilo de trimetilsilano

(ii) en hacer reaccionar el producto obtenido en la etapa (i) con un agente fuertemente básico, después

20 (iii) en recuperar el producto obtenido en la etapa (ii).

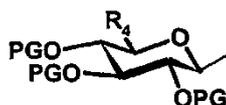
La presente invención tiene igualmente por objeto los compuestos que responden a la fórmula (III) siguiente



en la que :

R₁ es tal como se ha definido anteriormente,

- 25 R₂ y R₃ representan independientemente un grupo PG tal como se ha definido anteriormente o un grupo que responde a la fórmula (IV) siguiente :



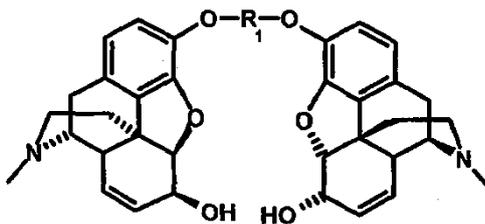
(IV)

en la que :

R₄ y PG son tal como se han definido anteriormente,

con la condición de que al menos uno de los R₂ y R₃ represente un grupo de fórmula (IV).

- 5 La presente invención tiene también por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I) siguiente :



I

en la que :

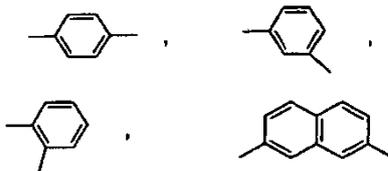
R₁ es tal como se ha definido anteriormente,

DEFINICIONES

- 10 En el marco de la presente invención, se entiende por:

- un grupo PG : un grupo protector que permite, por una parte, proteger una función reactiva tal como un hidroxilo o una amina durante una síntesis y, por otra parte, regenerar la función reactiva intacta al final de la síntesis; ejemplos de grupos protectores así como de métodos de protección y de desprotección se indican en «Protective Groups in Organic Synthesis», Green et al., 2ª Edición (John Wiley & Sons, Inc., Nueva York).1991 ; se citarán en particular los grupos acetilo, isobutirilo, benzoilo y pivaloilo ;
- 15 • un átomo de halógeno: un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo;
- un grupo alquilo (C₁-C₄): un grupo alifático saturado, lineal o ramificado, sustituido o no sustituido, que tenga 1 a 4 átomos de carbono ; como ejemplos, se pueden citar los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terbutilo, etc.;
- 20 • un grupo hidroxilo: un grupo -OH;
- un grupo alquilo(C₁-C₄): un grupo -O-alquilo(C₁-C₄) donde el grupo alquilo(C₁-C₄) es tal como se ha definido anteriormente;
- un grupo carbonilo, un grupo C=O ;
- 25 • un grupo alcano(C₁-C₄)-diilo, un grupo alifático saturado divalente lineal, ramificado o cíclico, sustituido o no sustituido, que tenga 1 a 4 átomos de carbono ; como ejemplos, se pueden citar los grupos metano-diilo (-CH₂-), etano-diilo (-CH₂-CH₂-), propano-2,3-diilo (-CH(CH₃)CH₂-), propano-1,3-diilo (-CH₂-CH₂-CH₂-); etc
- un grupo alqueno(C₂-C₄)-diilo, un grupo alifático divalente mono- o poli-insaturado, lineal o ramificado que tenga 2 a 4 átomos de carbono y que comprenda por ejemplo una o dos insaturaciones etilénicas; como ejemplos se pueden citar los grupos eteno-diilo (-CH=CH-), 1-propeno-1,3-diilo (-CH₂-CH=CH-), etc.
- 30 • un grupo alqueno(C₂-C₄)-diilo, un grupo alifático divalente mono- o poli-insaturado, lineal o ramificado que tenga 2 a 4 átomos de carbono y que comprenda por ejemplo una o dos insaturaciones acetilénicas; como ejemplo se pueden citar los grupos etino-diilo (-C≡C-), 1-propino-1,3-diilo (-C≡C-CH₂-) ;
- un grupo areno(C₅-C₁₄)-diilo, un grupo aromático cíclico divalente sustituido o no, que tenga preferentemente 5 y 14 átomos de carbono ;

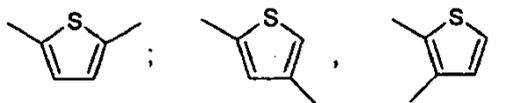
- como ejemplo, se pueden citar los grupos



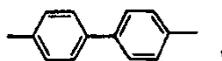
- un grupo heteroalcano(C₁-C₄)-diilo, un grupo alcano-diilo, tal como se ha definido más arriba, sustituido o no sustituido, que tenga preferentemente entre 1 y 4 átomos de carbono, que comprenda uno o varios heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre ; como ejemplo, se puede citar el grupo heteróxido-diilo;

- un grupo heterocicloalcano(C3-C6)-diilo, un grupo cicloalcano(C3-C6)-diilo, tal como se ha definido más arriba, sustituido o no sustituido, que tenga preferentemente entre 3 y 6 átomos de carbono, que comprenda uno o varios heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre ; como ejemplos, se pueden citar los grupos oxirano-diilo, aziridina-diilo, tirano-diilo y pirano-diilo ;

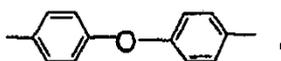
- un grupo heteroareno(C₄-C₁₀)-diilo, un grupo aromático cíclico divalente que tenga preferentemente entre 4 y 10 átomos de carbono y que comprenda uno o varios heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno o azufre ; como ejemplo, se pueden citar los grupos



- un grupo biareno(C₁₀-C₁₆)-diilo, un grupo divalente que comprenda dos ciclos aromáticos pudiendo estar cada uno independientemente sustituido o no, que tengan preferentemente de 10 a 16 átomos de carbono, como ejemplo se puede citar el grupo



- un grupo biareno(C₁₀-C₁₆)-óxido-diilo, un grupo divalente que comprenda dos ciclos aromáticos pudiendo estar cada uno independientemente sustituido o no, que tengan de 10 a 16 átomos de carbono, como ejemplo se puede citar el grupo



y

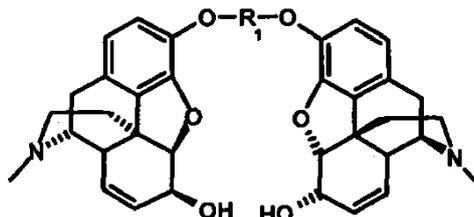
- un grupo alquil(C₁-C₄)carboxilato, un grupo -CO-O-alquilo(C₁-C₄), siendo el grupo alquilo(C₁-C₄) tal como se ha definido más arriba.

La expresión « agente fuertemente básico », designa de manera bien conocida por el experto en la materia cualquier agente básico que se disocie de forma completa en solución acuosa neutra o que tenga al menos un elevado grado de disociación en solución acuosa neutra. La expresión « agente fuertemente básico » designa en particular sosa, potasa, hidróxido de litio e hidróxido de amonio.

- Por la expresión « temperatura ambiente », se entiende una temperatura que va de 20 a 25°C.

Descripción detallada de la invención

Compuesto de fórmula (I)



en la que :

5 R_1 representa un grupo carbonilo, COR_5CO en donde R_5 representa un grupo alcano(C_1-C_4)-diilo, alqueno(C_2-C_4)-diilo, alquino(C_2-C_4)-diilo, heteroalcano($C_{x1}-C_{y1}$)-diilo, heterocicloalcano(C_3-C_6)-diilo, areno(C_5-C_{14})-diilo, heteroareno(C_4-C_{10})-diilo, biaren-óxido($C_{10}-C_{16}$)-diilo, o biareno($C_{10}-C_{16}$)-diilo, $SO_2R_6SO_2$ en donde R_6 representa un grupo alcano(C_1-C_4)-diilo, alqueno(C_2-C_4)-diilo, alquino(C_2-C_4)-diilo, heteroalcano(C_1-C_4)-diilo, heterocicloalcano(C_3-C_6)-diilo, areno(C_5-C_{14})-diilo, heteroareno(C_4-C_{10})-diilo, biaren-óxido($C_{10}-C_{16}$)-diilo o biareno($C_{10}-C_{16}$)-diilo,

Entre los compuestos de la fórmula (I), se pueden citar en particular:

- el tereftalato de dimorfina-3-ilo,
- el isoftalato de dimorfina-3-ilo,
- 10 • el ftalato de dimorfina-3-ilo,
- el fumarato de dimorfina-3-ilo,
- el benceno-1,2-disulfonato de dimorfina-3-ilo,
- el benceno-1,3-disulfonato de dimorfina-3-ilo,
- el tiofeno-2,5-dicarboxilato de dimorfina-3-ilo,
- 15 • el naftaleno-2,7-dicarboxilato de dimorfina-3-ilo,
- el 4,4'-oxibenzoato de dimorfina-3-ilo,
- el bifenil-4,4-dicarboxilato de dimorfina-3-ilo, y
- el carbonato de dimorfina-3-ilo.

20 El compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente se puede preparar según diferentes procedimientos, especialmente por esterificación del grupo fenol de la morfina por un ácido dicarboxílico y eliminación del agua por destilación azeotrópica.

También se puede preparar según el procedimiento descrito a continuación.

25 Según un modo de realización particular del procedimiento de la presente invención, éste comprende previamente a la etapa (i), las etapas que consisten en hacer reaccionar un compuesto de fórmula R_1Cl_2 , en la cual R_1 es tal como se ha definido anteriormente, con la morfina en un medio difásico que comprende al menos agua, un agente fuertemente básico y un disolvente aromático no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C_1-C_4) y un grupo alquiloxi(C_1-C_4), presentando dicho disolvente un punto de fusión inferior o igual a $-20^\circ C$.

30 En este modo de realización de la preparación del compuesto de fórmula (I), la morfina se introduce de preferencia en exceso con relación al compuesto de fórmula R_1Cl_2 , por ejemplo en una relación molar de 2,2 moles de morfina por 1 mol de compuesto R_1Cl_2 .

El agente fuertemente básico puede ser sosa.

35 Entre los disolventes que se pueden utilizar en el procedimiento, tales como se han definido más arriba, se pueden citar en particular clorobenceno, tolueno, 1,2-diclorobenceno, 1,3,5-trifluorobenceno y mesitileno. Ventajosamente, se utiliza clorobenceno que asegura la mejor solubilización de los reactivos.

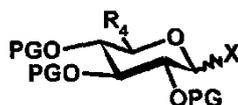
Ventajosamente, primero se prepara la mezcla de morfina y agua, a la cual se añade el agente fuertemente básico en una cantidad que permita obtener un pH superior o igual a 10. La mezcla se agita hasta la obtención de una solución homogénea. A esta solución homogénea se añaden el disolvente y el compuesto de fórmula R_1Cl_2 , de preferencia lentamente y bajo fuerte agitación de manera a permitir la transferencia de fase.

40 La presente invención tiene igualmente por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I):

Estos compuestos son útiles como intermediarios para la síntesis de M6G o de sus derivados.

Compuesto de fórmula (II)

Derivado de ácido glucurónico que responde a la fórmula (II) siguiente:



(II)

en la que :

PG representa un grupo acetilo, isobutirilo, benzoílo o pivaloílo,

X representa un grupo trihalogenoacetamido, y

5 R₄ representa un grupo alquil(C_{x1}-C_{y1})carboxilato.

Entre los derivados de ácido glucurónico de fórmula (II), se pueden citar en particular aquellos que presentan una o varias de las características siguientes :

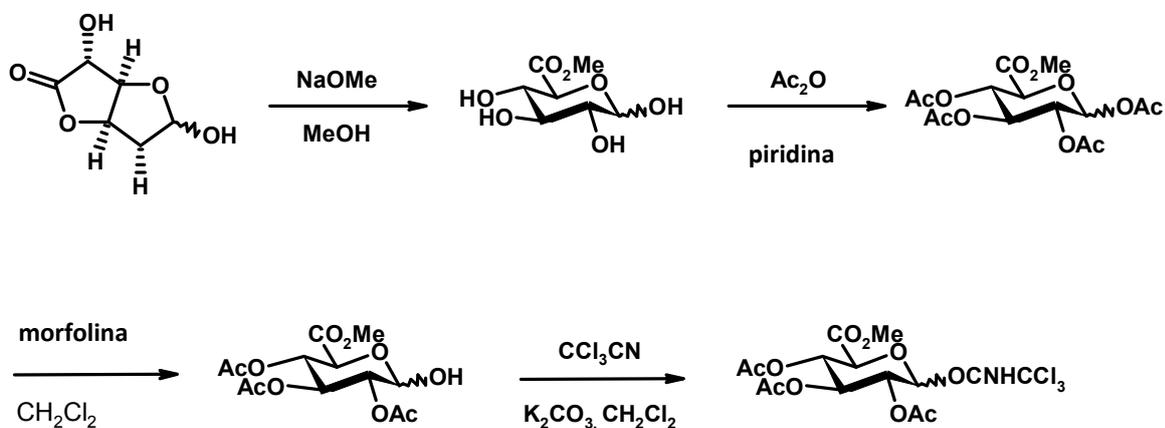
- PG representa un grupo acetilo,
- X representa un grupo -OCNHCl₃ o un grupo -OCNPhCF₃, y
- 10 • R₄ representa un grupo metilcarboxilato.

Según un modo de realización particular del procedimiento según la invención, el derivado de ácido glucurónico de fórmula (II) es el tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-O-acetil- α -D-glucopiranosiluronato de metilo .

El compuesto de fórmula (II) se puede preparar según diferentes procedimientos bien conocidos por el experto en la materia.

15 Por ejemplo, el tricloroacetimidato 2,3,4-tri-O-acetil- α -D-glucopiranosiluronato de metilo se puede sintetizar según el procedimiento descrito en el esquema 1 siguiente :

Esquema 1



20 Tales procedimientos de síntesis se describen particularmente en Chem.Pharm. Bull. 53 (6) 684-687 (2005) para el tricloroacetimidato 2,3,4-tri-O-acetil- α -D-glucopiranosiluronato en J.Chem. Soc. Perkin trans. 1 1995, para el derivado tri-O pivaloílo y en Liebigs Ann. Chem. 1983, 570-574 para el derivado tri-O-benzoato.

Parámetros de la etapa (i)

25 Como se ha indicado anteriormente, en el procedimiento de la invención se hace reaccionar, en la etapa (i), un compuesto de fórmula (I) con un derivado de ácido glucurónico de fórmula (II) en presencia de un disolvente aromático y trifluorometanosulfonilo de trimetilsilano.

Entre los disolventes aromáticos tales como se han definido anteriormente, que pueden ser utilizados, se pueden citar en particular clorobenceno, tolueno, 1,2-diclorobenceno, 1,3,5-trifluorobenceno y mesitileno. En particular, el clorobenceno se utiliza ventajosamente a la vez en la etapa (i) y después de la preparación del compuesto de fórmula (I) como se ha indicado anteriormente.

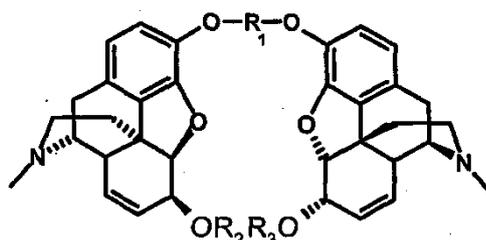
Según un modo de realización particular, la relación molar de dicho derivado de fórmula (II) a dicho compuesto de fórmula (I) está comprendida entre 2 y 5 y, en particular, es 4.

La reacción se efectúa en presencia de un ácido débil de Lewis, el trifluorometanosulfonilo de trimetilsilano (TMSOTf).

- 5 La relación molar de TMSOTf al compuesto de fórmula (I) está comprendida entre 2,2 y 20 y, en particular, es de 3,1.

Según un modo de realización particular, el TMSOTf se introduce en dos tiempos : una primera parte se introduce en la solución del producto de fórmula (I) en el disolvente aromático previamente a la adición del derivado de ácido glucurónico, con el fin de salificar los dos nitrógenos del compuesto de fórmula (I) y, después, la parte restante se introduce después de la adición del derivado de ácido glucurónico con el fin de asegurar la O-glicosilación.

La realización de la etapa (i) conduce a la formación del compuesto que responde a la fórmula (III) siguiente :

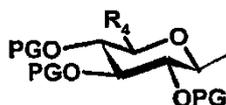


(III)

en la que :

R₁ es tal como se ha definido anteriormente,

- 15 R₂ y R₃ representan independientemente un grupo PG tal como se ha definido anteriormente o un grupo que responde a la fórmula (IV) siguiente :



(IV)

en la que :

R₄ y PG son tal como se han definido anteriormente,

- 20 con la condición de que al menos uno de los R₂ y R₃ represente un grupo de fórmula (IV).

La presente invención tiene igualmente por objeto los compuestos que responden a la fórmula (III): Estos compuestos son útiles como intermediarios para la síntesis de M6G o de sus derivados.

De preferencia, R₂ y R₃ representan los dos un grupo de fórmula (IV).

- 25 Entre los compuestos de fórmula (III) objeto de la invención, un primer grupo de compuestos presentan una o varias de las características siguientes :

- R₁ representa un grupo tereftaloilo,
- al menos uno de los R₂ y R₃ representa un grupo de fórmula (IV) en la cual R₄ es un grupo 2,3,4-tri-O-acetil-β-D-glucopiranosiluronato de metilo y PG es un grupo acetilo.

Entre estos compuestos se pueden citar en particular :

- 30
- el tereftalato de 6-O-acetilmorfina-3-ilo y de 6-O-(2,3,4-tri-O-acetil-β-D-glucopiranosiluronato de metil)morfina-3-ilo, y
 - el tereftalato de di- 6-O-(2,3,4-tri-O-acetil- β-D-glucopiranosiluronato de metil)morfina-3-ilo.

Parámetros de la etapa (ii)

Como se ha indicado anteriormente, el producto obtenido en la etapa (i), a saber el compuesto de fórmula (III), se hace reaccionar con un agente fuertemente básico.

- 5 Según un modo de realización particular, previamente a la adición del agente fuertemente básico se elimina el disolvente aromático según métodos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo por extracción de la fase orgánica completada eventualmente por evaporación a presión reducida.

Generalmente, el compuesto de fórmula (III) se disuelve a continuación en una mezcla hidroalcohólica, por ejemplo en una mezcla de etanol/agua, en una relación que va de 20/80 a 80/20, bajo agitación, hasta la obtención de una mezcla homogénea.

- 10 Esta mezcla se enfría generalmente a una temperatura inferior o igual a 5°C.

El agente fuertemente básico se introduce a continuación en la mezcla generalmente en una cantidad que permita obtener un pH superior o igual a 10 y, en particular, superior o igual a 12,5, de preferencia manteniendo la temperatura a lo sumo a 5°C.

Según un modo de realización particular, el agente fuertemente básico es sosa.

- 15 La mezcla obtenida se puede calentar a continuación, por ejemplo a 20°C durante un tiempo suficiente para acabar la reacción, por ejemplo durante una hora.

- 20 Cuando se desea disponer de M6G o de uno de sus derivados en forma de base, la mezcla, previamente refrigerada por ejemplo a una temperatura inferior o igual a 5°C, se acidifica de manera que presente un pH inferior al pK_a del producto a sintetizar, por ejemplo a un pH de 5,6. Esta acidificación se puede efectuar en particular por adición de ácido clorhídrico.

La mezcla obtenida se puede calentar a continuación, por ejemplo a 20°C durante un tiempo suficiente para finalizar la reacción, por ejemplo durante 30 minutos.

Parámetros de la etapa (iii)

- 25 El producto obtenido procedente de la etapa (ii) se puede recuperar tal cual, es decir en forma bruta, por ejemplo por filtración y después concentración a vacío del filtrado.

Puede ser recuperado ventajosamente en forma purificada, lo que se puede realizar según cualquier método de purificación conocido por el experto en la materia, en particular por desalación, seguida eventualmente por una o varias etapas de adsorción y desorción sobre resinas intercambiadoras de iones y, después eventualmente, por uno o varios ciclos de disolución/evaporación/cristalización.

- 30 Con el fin de reducir el contenido en sal con objeto especialmente de eliminar el acetato de sodio y el tereftalato de sodio residuales, se puede por ejemplo volver a suspender el filtrado en alcohol, en particular en metanol, en condiciones que permitan la disolución del M6G o de sus derivados, por ejemplo a 50°C durante 3 horas, filtrar después la mezcla obtenida para eliminar las partículas sólidas y secar el residuo obtenido, por ejemplo por evaporación a presión reducida.

- 35 La purificación se puede continuar con ayuda de resinas intercambiadoras de iones. Según un modo de realización particular, el residuo obtenido anteriormente se vuelve a suspender en agua desmineralizada, después la suspensión se acidifica a un pH comprendido entre 2 y 4 y, en particular, superior o igual a 3, por ejemplo por adición de ácido sulfúrico, se filtra y el filtrado se pone en contacto con una resina catiónica en condiciones que permitan la adsorción del M6G o de su derivado, por ejemplo bajo agitación a 20°C durante 30 minutos, después de filtra. Se repiten estas operaciones hasta que el filtrado sea agotado de M6G o de su derivado. A continuación, las resinas se desorben con una solución básica, por ejemplo con ayuda de amoníaco. La solución básica obtenida se acidifica a un pH comprendido entre 5 y 7 y, en particular, 6, después se seca por ejemplo por evaporación a presión reducida.

- 45 Por último, este residuo se vuelve a suspender en una mezcla de hidro-alcohólica, por ejemplo en una mezcla metanol/agua, en una relación que va de 20/80 a 80/20, se calienta en condiciones que permitan su disolución total, por ejemplo a reflujo durante 30 minutos, después la mezcla homogénea se enfría lentamente por ejemplo hasta 0°C en 2 horas, apareciendo los primeros cristales a 35°C.

Los cristales se aíslan, por ejemplo sobre vidrio fritado, se lavan, por ejemplo con ayuda de metanol y, finalmente, se secan, por ejemplo por calentamiento y evaporación a vacío.

- 50 La invención se ilustra de manera no limitativa por los ejemplos más adelante.

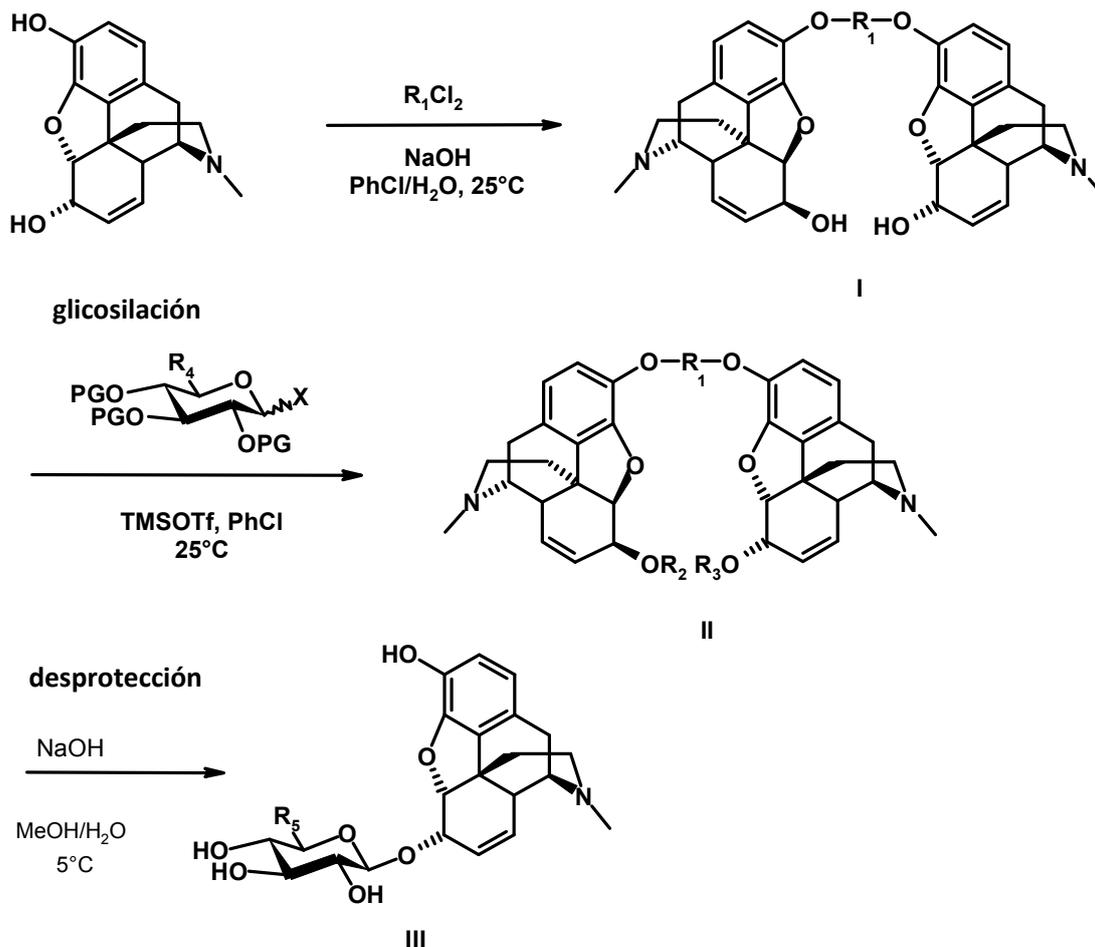
EJEMPLOS

Síntesis

El esquema 2 describe la síntesis de los compuestos, de los compuestos intermedios de fórmulas (I) y (III), así como del M6G y de sus derivados.

- 5 En el esquema 2, los compuestos de partida y los reactivos, cuando no se describe su modo de preparación, están disponibles comercialmente o están descritos en la bibliografía o bien se pueden preparar según los métodos que se describen en ésta o que son conocidos por el experto en la técnica.

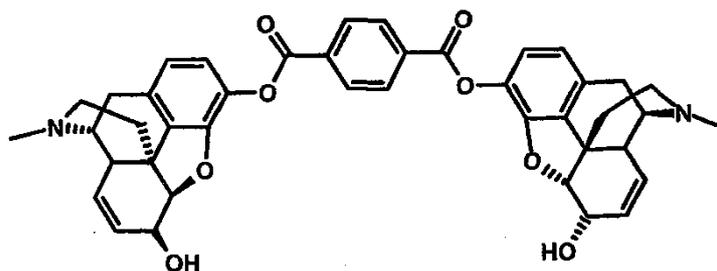
Esquema 2



- 10 Los ejemplos siguientes describen la preparación de algunos compuestos según la invención. Estos ejemplos no son limitativos y no hacen más que ilustrar la presente invención.

Preparación de compuestos de fórmula (I)

Ejemplo 1 - Tereftalato de dimorfin-3-ilo



A una solución de morfina monohidrato (40,0 g, 0,132 mol) en sosa 0,66N (300 mL, 0,198 mol) y clorobenceno (300 mL) se añade, a la temperatura ambiente, en 2,5 h, cloruro de tereftaloilo (12,0 g, 0,0594 mol) en pequeñas porciones. El medio de reacción se agita durante 15 minutos una vez finalizada la adición.

- 5 El precipitado formado se filtra y se vuelve a empastar en una mezcla de clorobenceno/sosa 0,66N (300 mL/300 mL), después se lava con agua (3 veces, 250 mL) para obtener el tereftalato de dimorfin-3-ilo en forma de cristales blancos (38,2 g, 92%).

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (s, 4H, CH-tereftalato), 6,87 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-1), 6,67 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2), 5,83 (m, 2H, H-8), 5,32 (m, 2H, H-7), 4,95 (d, 2H, J 6,0 Hz, H-5), 4,20 (m, 2H, H-6), 3,40 (m, 2H, H-9), 3,10 (m, 2H, H-10a), 2,74 (m, 2H, H-14), 2,67-2,61 (m, 2H, H-16a), 2,47 (s, 6H, N_{CH3}), 2,42-2,31 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,13-2,05 (m, 2H, H-15a), 1,96-1,92 (m, 2H, H-15b).

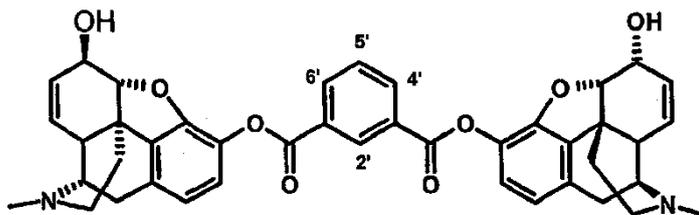
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 163,3 (C=O), 148,8 (C-ipso), 134,3 (C-8), 130,5 (CH-tereftalato), 129,7, 128,6 (C-ipso), 127,8 (C-7), 126,4 (C-ipso), 121,1 (C-1), 120,0 (C-2), 92,5 (C-5), 65,9 (C-6), 58,9 (C-9), 46,4 (C-16), 43,1 (NCH₃), 42,7 (C-13), 40,5 (C-14) 35,3 (C-15), 20,9 (C-10).

Masa Alta Resolución (ES)

- 15 • Calculada para C₄₂H₄₂N₂O₈ [M+H₂]²⁺ : m/z = 351,1471
 • Encontrados: m/z = 351,1467

De la misma manera, se preparan los compuestos de los ejemplos 2 a 11 siguientes.

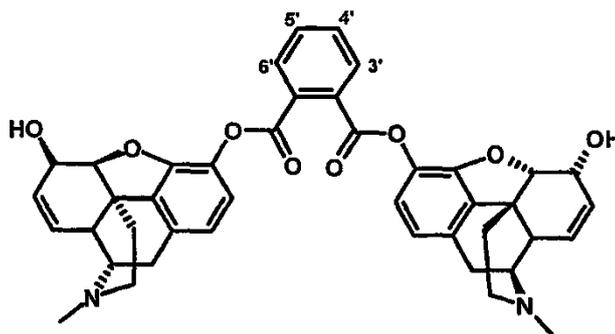
Ejemplo 2 - Isoftalato de dimorfin-3-ilo



- 20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (t, 1H, J 1,5 Hz, H-2'), 8,44 (dd, J 1,5 Hz, J 8,0 Hz, H-4', H-6'), 7,66 (t, 1H, J 8,0 Hz, H-5'), 6,87 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-1), 6,67 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2), 5,83 (m, 2H, H-8), 5,32 (m, 2H, H-7), 4,95 (d, 2H, J 6,0 Hz, H-5), 4,20 (m, 2H, H-6), 3,40 (m, 2H, H-9), 3,09 (m, 2H, H-10a), 2,72 (m, 2H, H-14), 2,66-2,60 (m, 2H, H-16a), 2,47 (s, 6H, NCH₃), 2,43-2,30 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,15-2,04 (m, 2H, H-15a), 1,95-1,91 (m, 2H, H-15b).

Masa (ionización química) : [M+H]⁺ = 701,6

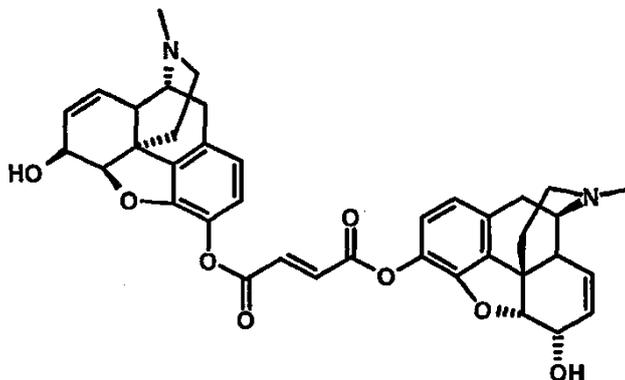
- 25 Ejemplo 3 - Ftalato de dimorfin-3-ilo



- 30 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (dd, 2H, J 3,5 Hz, J 6,0 Hz, H-3', H-6'), 7,67 (dd, J 3,5 Hz, J 6,0 Hz, H-4', H-5'), 6,87 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-1), 6,59 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2), 5,74 (m, 2H, H-8), 5,29 (m, 2H, H-7), 4,81 (d, 2H, J 6,5 Hz, H-5), 4,15 (m, 2H, H-6), 3,37 (m, 2H, H-9), 3,06 (m, 2H, H-10a), 2,70 (m, 2H, H-14), 2,61-2,56 (m, 2H, H-16a), 2,44 (s, 6H, NCH₃), 2,42-2,27 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,08-2,05 (m, 2H, H-15a), 1,80 (m, 2H, H-15b).

Masa (ionización química) : [M+H]⁺ = 701,6

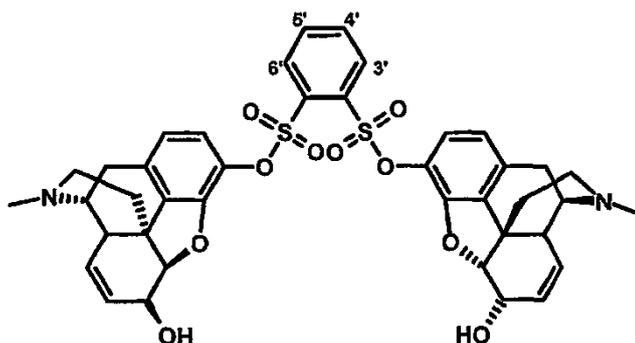
Ejemplo 4 - Fumarato de dimorfin-3-ilo



5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,23 (s, 2H, CHCOO), 6,81 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-1), 6,64 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2), 5,78 (m, 2H, H-8), 5,30 (m, 2H, H-7), 4,95 (d, 2H, J 6,0 Hz, H-5), 4,19 (m, 2H, H-6), 3,42 (m, 2H, H-9), 3,08 (m, 2H, H-10a), 2,74 (m, 2H, H-14), 2,69-2,63 (m, 2H, H-16a), 2,47 (s, 6H, NCH₃), 2,42-2,30 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,16-2,06 (m, 2H, H-15a), 1,92 (m, 2H, H-15b).

Masa (ionización química) : [M+H]⁺ = 651,6

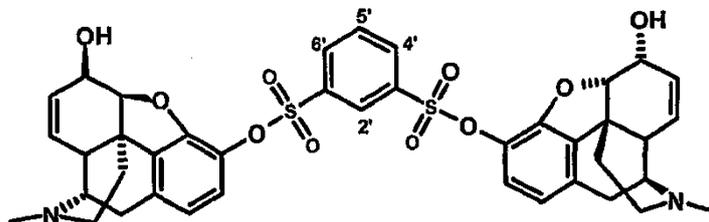
Ejemplo 5 - Benceno-1,2-disulfonato de dimorfin-3-ilo



10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (dd, 2H, J 3,5 Hz, J 6,0 Hz, H-3', H-6'), 7,77 (dd, J 3,5 Hz, J 6,0 Hz, H-4', H-5'), 6,79 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-1), 6,51 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-2), 5,69 (m, 2H, H-8), 5,22 (m, 2H, H-7), 4,81 (d, 2H, J 6,5 Hz, H-5), 4,15 (m, 2H, H-6), 3,35 (m, 2H, H-9), 3,02 (m, 2H, H-10a), 2,65 (m, 2H, H-14), 2,60-2,54 (m, 2H, H-16a), 2,41 (s, 6H, NCH₃), 2,40-2,22 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,05-2,00 (m, 2H, H-15a), 1,77-1,72 (m, 2H, H-15b).

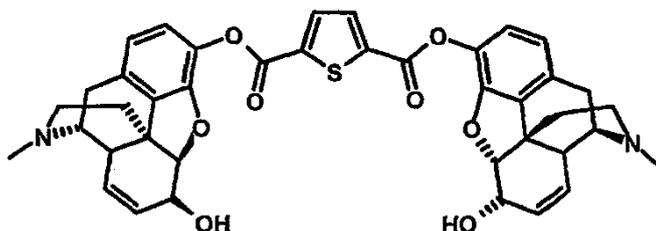
Masa (ionización química) : [M+H]⁺ = 773,6

15 Ejemplo 6 - Benceno-1,3-disulfonato de dimorfin-3-ilo



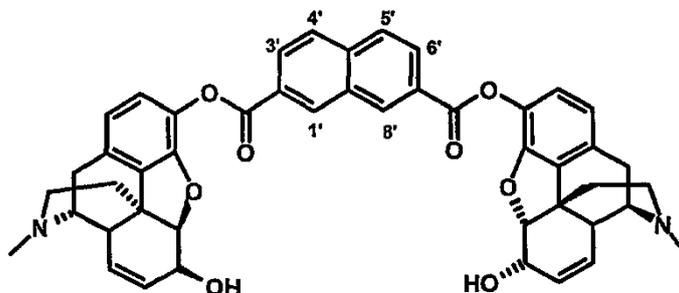
20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (m, 3H, H-2', H-4', H-6'), 7,78 (t, 1H, J 8,5 Hz, H-5'), 6,51 (m, 4H, H-1, H-2), 5,66 (m, 2H, H-8), 5,27 (m, 2H, H-7), 4,85 (d, 2H, J 6,5 Hz, H-5), 4,15 (m, 2H, H-6), 3,34 (m, 2H, H-9), 3,03 (m, 2H, H-10a), 2,65 (m, 2H, H-14), 2,61-2,55 (m, 2H, H-16a), 2,42 (s, 6H, NCH₃), 2,35-2,24 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,09-1,99 (m, 2H, H-15a), 1,79-1,75 (m, 2H, H-15b).

Masa (ionización química) : [M+H]⁺ = 773,6

Ejemplo 7- Tiofeno-2,5-dicarboxilato de dimorfin-3-ilo

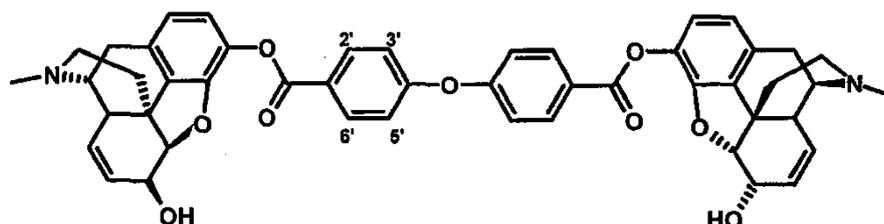
5 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,95 (s, 2H, CH-tiofeno), 6,86 (d, 1 H, J 8,0 Hz, H-1), 6,66 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2), 5,79 (m, 2H, H-8), 5,30 (m, 2H, H-7), 4,95 (d, 2H, J 6,5 Hz, H-5), 4,18 (m, 2H, H-6), 3,40 (m, 2H, H-9), 3,09 (m, 2H, H-10a), 2,75 (m, 2H, H-14), 2,68-2,62 (m, 2H, H-16a), 2,41 (s, 6H, NCH₃), 2,40-2,30 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,14-2,05 (m, 2H, H-15a), 1,95-1,90 (m, 2H, H-15b).

Masa (ionización química) : [M+H]⁺ = 708,6

Ejemplo 8 - Naftaleno-2,7-dicarboxilato de dimorfin-3-ilo

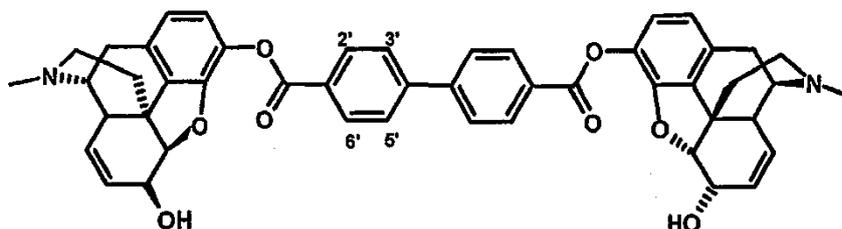
10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (s, 2H, H-1', H-8'), 8,27 (dd, J 1,5 Hz, J 8,5 Hz, 2H, H-3', H-6'), 8,08 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-4', H-5'), 6,92 (d, 1 H, J 8,0 Hz, H-1), 6,69 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2), 5,84 (m, 2H, H-8), 5,34 (m, 2H, H-7), 4,95 (d, 2H, J 6,5 Hz, H-5), 4,20 (m, 2H, H-6), 3,40 (m, 2H, H-9), 3,11 (m, 2H, H-10a), 2,74 (m, 2H, H-14), 2,68-2,61 (m, 2H, H-16a), 2,47 (s, 6H, NCH₃), 2,44-2,32 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,14-2,05 (m, 2H, H-15a), 1,96-1,90 (m, 2H, H-15b).

Masa (ionización química) : [M+H]⁺ = 751,6

Ejemplo 9 - 4,4'-oxibenzoato de dimorfin-3-ilo

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,16 (d, 4H, J 8,5 Hz, H-2', H-6'), 7,14 (d, 4H, J 8,5 Hz, H-3', H-5'), 6,87 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-1), 6,67 (d, 2H, J 8,5 Hz, H-2), 5,82 (m, 2H, H-8), 5,31 (m, 2H, H-7), 4,95 (d, 2H, J 6,5 Hz, H-5), 4,20 (m, 2H, H-6), 3,40 (m, 2H, H-9), 3,10 (m, 2H, H-10a), 2,73 (m, 2H, H-14), 2,66-2,61 (m, 2H, H-16a), 2,42 (s, 6H, NCH₃), 2,40-2,30 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,18-2,10 (m, 2H, H-15a), 1,95-1,90 (m, 2H, H-15b).

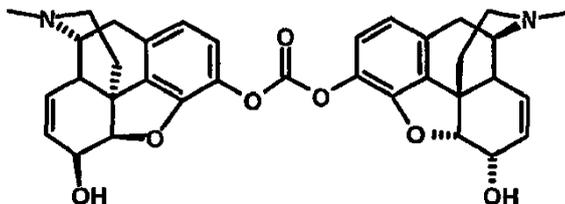
Masa (ionización química) : [M+H]⁺ = 793,5

Ejemplo 10 - Bifenil-4,4-dicarboxilato de dimorfin-3-ilo

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (d, 4H, J 8,0 Hz, H-2', H-6'), 7,79 (d, 4H, J 8,0 Hz, H-3', H-5'), 6,90 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-1), 6,68 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2), 5,84 (m, 2H, H-8), 5,32 (m, 2H, H-7), 4,95 (d, 2H, J 6,5 Hz, H-5), 4,22 (m, 2H, H-6), 3,41 (m, 2H, H-9), 3,11 (m, 2H, H-10a), 2,74 (m, 2H, H-14), 2,68-2,63 (m, 2H, H-16a), 2,43 (s, 6H, NCH_3), 2,42-2,32 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,17-2,11 (m, 2H, H-15a), 1,95-1,90 (m, 2H, H-15b).

5 Masa (ionización química) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 777,5$

Ejemplo 11 - Carbonato de dimorfin-3-ilo



10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,88 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-1), 6,59 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2), 5,70 (m, 2H, H-8), 5,23 (m, 2H, H-7), 4,97 (d, 2H, J 6,5 Hz, H-5), 4,15 (m, 2H, H-6), 3,36 (m, 2H, H-9), 3,11 (m, 2H, H-10a), 2,69 (m, 2H, H-14), 2,68-2,60 (m, 2H, H-16a), 2,43 (s, 6H, NCH_3), 2,40-2,27 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,10-2,04 (m, 2H, H-15a), 1,94-1,90 (m, 2H, H-15b).

Masa (ionización química) : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 597,5$

Glicosilación

15 A una solución de tereftalato de dimorfin-3-ilo (50 mg, 0,071 mmol) en clorobenceno (4 mL) de añade, a la temperatura ambiente TMSOTf (27 μL , 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 3 min, después se añaden tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-O-acetil- α -D-glucopiranosiluronato de metilo (171 mg, 0,36 mmol) y, después TMSOTf (13 μL , 0,071 mmol).

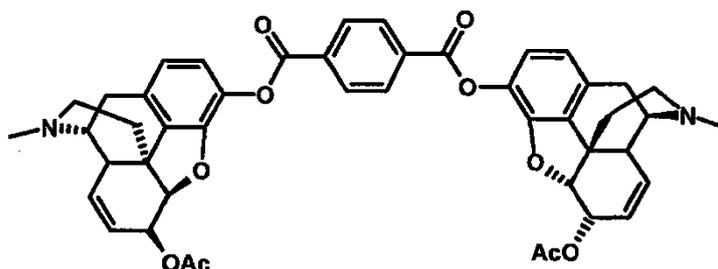
El medio de reacción se agita durante 0,5 horas a temperatura ambiente.

20 Se añaden NaHCO_3 (100 mg), después CH_2Cl_2 (5 mL) y agua (5 mL). La fase orgánica se separa y se seca sobre Na_2SO_4 .

Se elimina el disolvente a presión reducida. Se obtiene una mezcla de tres productos: tereftalato de di 6-O-acetilmorfin-3-ilo, tereftalato de 6-O-acetilmorfin-3-ilo y 6-O-(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-glucopiranosiluronato de metil)morfin-3-ilo y tereftalato de di 6-O-(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-glucopiranosiluronato de metil)morfin-3-ilo, en proporciones 7:30:63.

25 Una purificación por cromatografía preparativa en fase inversa (gradiente ($\text{H}_2\text{O}+0,1\%\text{TFA}$)- CH_3CN de 95:5 a 20:80) permite aislar las tres especies.

Ejemplo 12 - Tereftalato de di 6-O-acetilmorfin-3-ilo



30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (s, 4H, CH-tereftalato), 6,91 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-1), 6,66 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2), 5,67 (m, 2H, H-8), 5,46 (m, 2H, H-7), 5,15 (m, 4H, H-5, H-6), 3,43 (m, 2H, H-9), 3,10 (m, 2H, H-10a), 2,81 (m, 2H, H-14), 2,67 (m, 2H, H-16a), 2,47 (s, 6H, NCH_3), 2,43-2,34 (m, 4H, H-10b, H-16b), 2,14-1,91 (m, 10H, CH_3CO , H-15).

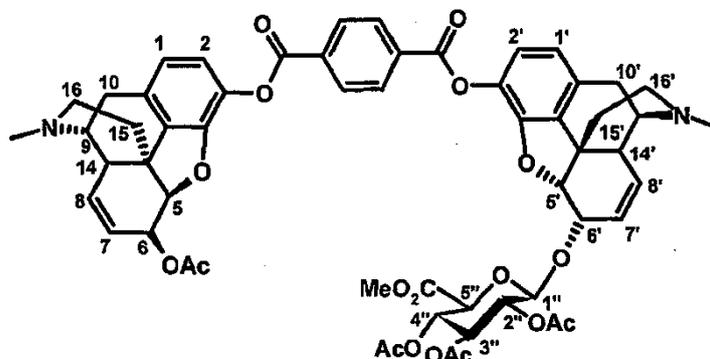
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170,4, 163,2 (C=O), 149,5, 133,6, 132,5, 131,8, 131,6 (C-*ipso*), 130,3 (CH-tereftalato), 129,2 (C-7), 128,7 (C-8), 121,9 (C-1), 119,5 (C-2), 88,7 (C-5), 68,0 (C-6), 58,9 (C-9), 46,5 (C-16), 42,8 (NCH_3), 42,7 (C-13), 40,3 (C-14) 35,0 (C-15), 20,8 (C-10), 20,6 (CH_3CO).

35 Masa Alta Resolución (ES)

- Calculada para $\text{C}_{46}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}_2]^{2+}$: $m/z = 393,1576$

- Encontrados: $m/z = 393,1560$

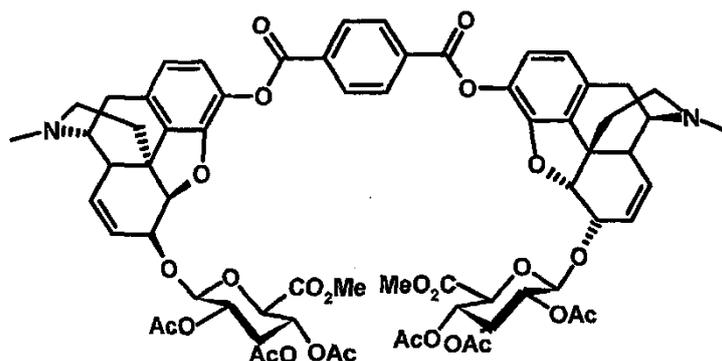
Ejemplo 13 - Tereftalato de 6-O-acetilmorfin-3-ilo y de 6-O-(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-glucopiranosiluronato de metil)morfin-3-ilo



- 5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,31 (m, 4H, CH-tereftalato), 6,89 (m, 2H, H-1, H-1'), 6,65 (m, 2H, H-2, H-2'), 5,77 (m, 1 H, H-8'), 5,68 (m, 1 H, H-8), 5,46 (m, 1 H, H-7), 5,33 (m, 1 H, H-7'), 5,19 (m, 2H, H-3'', H-4''), 5,15 (m, 1 H, H-6), 4,96 (m, 3H, H-2'', H-5, H-5'), 4,86 (d, 1H, J 7.5 Hz, H-1''), 4,31 (m, 1 H, H-6'), 4,05 (m, 1 H, H-5''), 3,72 (s, 3H, OCH_3), 3,48 (m, 2H, H-9, H-9'), 3,11 (m, 2H, H-10a, H-10a'), 2,85-2,65 (m, 4H, H-14, H-14', H-16a, H-16a'), 2,52-2,37 (m, 10H, NCH_3 , H-10b, H-10b', H-16b, H-16b'), 2,15-1,85 (m, 13H, H-15, H-15', CH_3CO), 1,73 (s, 3H, CH_3CO).
- 10 RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170,4, 170,1, 169,4, 169,0, 167,3, 163,6, 163,3 (C=O), 150,4, 149,5 133,7, 133,6 (C-ipso), 132,0, 131,6, 130,8, 130,6, 130,3 129,0, 128,9 (CH-tereftalato, C-8, C-8', C-7, C-7', C-ipso), 122,2, 122,0 (C-1, C-1'), 119,6, 119,3 (C-2, C-2'), 99,3 (C-1''), 89,8, 88,7 (C-5, C-5'), 73,7 (C-6'), 72,7 (C-5''), 71,8 (C-3'' o C-4''), 71,0 (C-2''), 69,4 (C-3'' o C-4''), 67,9 (C-6), 59,0, 58,8 (C-9, C-9'), 46,6, 46,3 (C-16, C-16'), 42,8 (NCH_3), 40,6, 40,2 (C-14, C-14') 35,2, 34,9 (C-15, C-15'), 21,2, 21,0, 20,7, 20,6, 20,5, 20,4 (C-10, C-10' CH_3CO).
- 15 Masa Alta Resolución (ES)

- Calculada para $\text{C}_{57}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_{18}$ $[\text{M}+\text{H}_2]^{2+}$: $m/z = 530,1921$
- Encontrados: $m/z = 530,1918$

Ejemplo 14 - Tereftalato de di-6-O-(2,3,4-tri-O-acetil- β -D-glucopiranosiluronato de metil)morfin-3-ilo



- 20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,34 (s, 4H, CH-tereftalato), 6,90 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-1), 6,63 (d, 2H, J 8,0 Hz, H-2), 5,77 (m, 2H, H-8), 5,34 (m, 2H, H-7), 5,23 (m, 4H, H-3', H-4'), 5,02-4,94 (m, 4H, H-2', H-5), 4,86 (d, 2H, J 7,5 Hz, H-1'), 4,32 (m, 2H, H-6), 4,06 (d, 2H, J 9,5 Hz, H-5'), 3,72 (s, 6H, OCH_3), 3,48 (m, 2H, H-9), 3,11 (m, 2H, H-10a), 2,75-2,60 (m, 4H, H-14, H-16a), 2,51-2,25 (m, 10H, NCH_3 , H-10b, H-16b), 2,16-1,90 (m, 16H, H-15, CH_3CO), 1,75 (s, 6H, CH_3CO).
- 25 RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 170,0, 169,4, 169,3, 167,4, 163,9 (C=O), 150,4, 133,7, 132,5, 131,7, 131,4 (C-ipso), 130,6 (CH-tereftalato, C-8), 128,9 (C-7), 122,0 (C-1), 119,3 (C-2), 99,2 (C-1'), 88,7 (C-5), 73,6 (C-6), 72,9 (C-5'), 71,7 (C-3' o C-4'), 70,9 (C-2'), 69,4 (C-3' o C-4'), 58,8 (C-9), 52,9 (OCH_3), 46,2 (C-16), 43,1 (NCH_3), 41,1 (C-14), 35,7 (C-15), 21,0 (C-10), 20,6, 20,5, 20,4 (CH_3CO).

Masa Alta Resolución (ES)

- Calculada para $\text{C}_{68}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_{26}$ $[\text{M}+\text{H}_2]^{2+}$: $m/z = 667,2265$

- Encontrados: $m/z = 667,2253$

Saponificación de los intermediarios procedentes del acoplamiento O-glicosídico

5 Después del tratamiento y la extracción de la fase orgánica (clorobenceno) procedente del acoplamiento, el clorobenceno se evapora a presión reducida (15 mbar) para obtener un aceite parduzco ($m = 47,4$ g). A este aceite se añade bajo agitación una mezcla de metanol (140 ml) y agua desmineralizada (35 ml) a 30°C , hasta la obtención de una mezcla homogénea. La mezcla se enfría a continuación a -5°C .

A esta mezcla se añaden 62,5 ml de una solución de sosa concentrada (30% m/m) no sobrepasando de una temperatura de 5°C en el reactor. A continuación, esta mezcla ($\text{pH} = 12,72$) se calienta a 20°C durante 1 h bajo nitrógeno, después se enfría a -3°C .

10 A la mezcla así obtenida se añaden 37 ml de una solución de ácido clorhídrico (HCl 37%) ($\text{pH} = 5,6$). La mezcla se calienta a 20°C y se mantiene a esta temperatura durante 30 min (pH estable a 5,6). La mezcla se filtra a continuación y el filtrado obtenido se concentra a vacío (15 mbar) para obtener un extracto seco de 67,0 g.

Purificación del residuo procedente de la saponificación y acidificación

15 Este residuo se suspende en 500 ml de metanol a 50°C durante 3 h (desalación) para obtener después de la filtración y evaporación a presión reducida (15 mbar) un residuo de 30,8 g que comprende una mezcla de morfina analizada en H.P.L.C. (del orden del 30%) y M6G (del orden de 70%).

El residuo obtenido anteriormente se suspende en 100 ml de agua desmineralizada y la suspensión obtenida se acidifica a un pH igual a 3,58 con H_2SO_4 98% (2 ml), después se filtra.

20 Al filtrado se añaden 6g de la resina comercializada bajo la denominación « IRP 69 » por la sociedad Rohm y Hass (en una relación ponderal de 3 con respecto al peso de M6G contenido según la estimación obtenida por HPLC). La mezcla heterogénea así obtenida se mantiene bajo agitación a 20°C durante 30 min, después se filtra.

La operación se repite hasta agotar el M6G contenido.

Las resinas obtenidas se desorben con amoníaco diluido (3% NH_4OH) y la solución básica obtenida ($\text{pH} = 10,9$) se neutraliza a un pH del orden de 5 a 6 con HCl diluido.

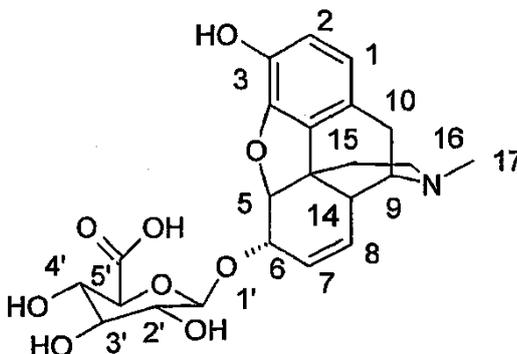
25 La solución acuosa ácida obtenida se evapora a presión reducida (15 mbar) para obtener un residuo seco de 5,6 g.

Se ha identificado en H.P.L.C (contenido en M6G del orden de 80%).

Recristalización del M6G

30 El residuo seco precedente (5,55 g) se suspende en una mezcla de agua (166,5 ml) y metanol (277,5 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo a 90°C durante 30 min, después se enfría hasta 0°C en 2 horas. Los primeros cristales se forman a 35°C .

Los cristales se aíslan sobre vidrio fritado, después se lavan con 5 ml de metanol. Después del secado a 80°C a 15 mbar, se aíslan 2,6 g de M6G puro (pureza orgánica $>99\%$).



HPLC (contenido en M6G) = 98,6%

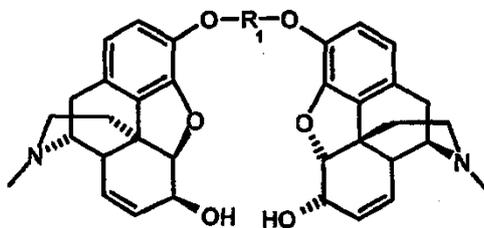
35 Masa (ionización química) = $M + H^+ = 462,2$

RMN 13C (75 MHz, CDCl_3) (D_2O / intercambio NaOD) δ (ppm $\pm 0,01$ ppm): 129,71, 127,42 (C1, C2); 155,73, 149,25 (C3, C4); 98,19 (C5); 111,12 (C1'); 85,82, 85,17, 82,94, 82,77, 81,40 (C6, C2', C3', C4', C5'); 68,66 (C9); 55,76 (C16); 52,07 (C13); 50,79 (C17); 48,34 (C14); 42,80 (C15); 30,70 (C10); 185,30 (CO2H)

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de morfina-6-glucurónido o uno de sus derivados, que comprende las etapas que consisten:

(i) en hacer reaccionar un compuesto que responde a la fórmula (I) siguiente :



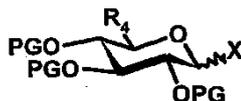
I

5

en la que:

R₁ represente un grupo carbonilo, COR₅CO en donde R₅ representa un grupo alcano(C₁-C₄)-diilo, alqueno(C₂-C₄)-diilo, alquino(C₂-C₄)-diilo, heteroalcano(C₁-C₄)-diilo, heterocicloalcano(C₃-C₆)-diilo, areno(C₅-C₁₄)-diilo, biareno(C₁₀-C₁₆)-óxido-diilo, biareno(C₁₀-C₁₆)-diilo, o heteroareno(C₄-C₁₀)-diilo, SO₂R₆SO₂ en donde R₆ representa un grupo alcano(C₁-C₄)-diilo, alqueno(C₂-C₄)-diilo, alquino(C₂-C₄)-diilo, heteroalcano(C₁-C₄)-diilo, heterocicloalcano(C₃-C₆)-diilo, areno(C₅-C₁₄)-diilo, heteroareno(C₄-C₁₀)-diilo, biareno(C₁₀-C₁₆)-óxido-diilo o biareno(C₁₀-C₁₆)-diilo, con un derivado de ácido glucurónico que responde a la fórmula (II) siguiente:

10



(II)

en la que :

15 PG representa un grupo acetilo, isobutirilo, benzoílo o pivaloílo,

X representa un grupo trihalogenoacetamido, y

R₄ representa un grupo alquil(C₁-C₄)carboxilato;

en presencia :

20 - de un disolvente aromático no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) y un grupo alquilo(C₁-C₄), presentando dicho disolvente un punto de fusión inferior o igual a - 20°C, y

- de trifluorometanosulfonilo de trimetilsilano

(ii) en hacer reaccionar el producto obtenido en la etapa (i) con un agente fuertemente básico, después

(iii) en recuperar el producto obtenido en la etapa (ii).

25 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el cual previamente a la etapa (i), se hace reaccionar un compuesto de fórmula R₁Cl₂ en la cual R₁ es tal como se ha definido en la reivindicación 1, con morfina en un medio difásico que comprende al menos agua, un agente fuertemente básico y un disolvente aromático no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados del grupo constituido por un átomo de halógeno, un grupo alquilo(C₁-C₄) y un grupo alquilo(C₁-C₄), presentando dicho disolvente un punto de fusión inferior o igual a -20°C.

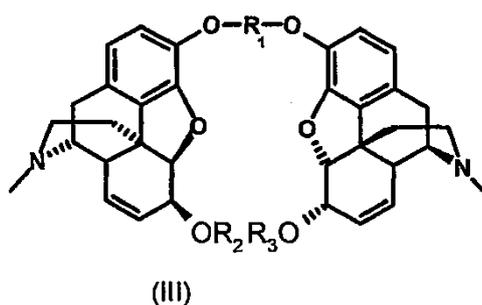
30 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (I) se elige del grupo constituido por :

- el tereftalato de dimorfina-3-ilo,

- el isoftalato de dimorfina-3-ilo,

- el ftalato de dimorfina-3-ilo,

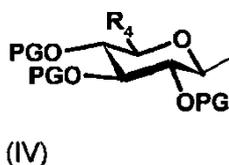
- el fumarato de dimorfina-3-ilo,
 - el benceno-1,2-disulfonato de dimorfina-3-ilo,
 - el benceno-1,3-disulfonato de dimorfina-3-ilo,
 - el tiofeno-2,5-dicarboxilato de dimorfina-3-ilo,
- 5 - el naftaleno-2,7-dicarboxilato de dimorfina-3-ilo,
- el 4,4'-oxibenzoato de dimorfina-3-ilo,
 - el bifenil-4,4-dicarboxilato de dimorfina-3-ilo, y
 - el carbonato de dimorfina-3-ilo.
- 10 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (II) presenta una o varias de las características siguientes:
- PG representa un grupo acetilo,
 - X representa un grupo $-\text{OCNHCl}_3$ o un grupo $-\text{OCNPhCF}_3$, y
 - R_4 representa un grupo metilcarboxilato.
- 15 5. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicho compuesto de fórmula (II) es tricloroacetimidato de 2,3,4-tri-O-acetil- α -D-glucopiranosiluronato de metilo.
6. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicho disolvente aromático se elige entre clorobenceno, tolueno, 1,2-diclorobenceno, 1,3,5-trifluorobenceno y mesitileno.
7. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dicho agente fuertemente básico es sosa.
- 20 8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la relación molar de dicho derivado de ácido glucurónico de fórmula (II) a dicho compuesto de fórmula (I) está comprendida entre 2 y 5.
9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la relación molar de trifluorometanosulfonilo de trimetilsilano a dicho compuesto de fórmula (I) está comprendida entre 2,2 y 20.
- 25 10. Compuesto de fórmula



en la que :

R_1 es tal como se ha definido en la reivindicación 1,

- 30 R_2 y R_3 representan independientemente un grupo PG tal como se ha definido en la reivindicación 1 o un grupo de fórmula (IV) siguiente :



en la que :

R₄ y PG son tal como se han definido en la reivindicación 1,

con la condición de que al menos uno de los R₂ y R₃ represente un grupo de fórmula (IV).

5 11. Compuesto según la reivindicación 10, caracterizado porque presenta una o varias de las características siguientes :

- R₁ representa un grupo tereftaloilo,

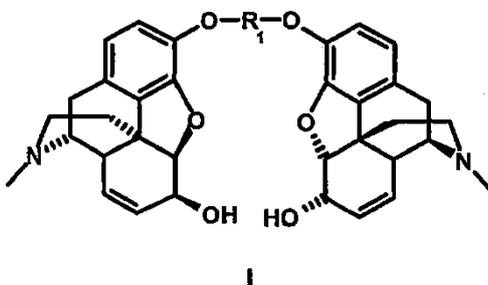
- al menos uno de los R₂ y R₃ representa un grupo de fórmula (IV) en la cual R₄ es un grupo 2,3,4-tri-O-acetil-β-D-glucopiranosiluronato de metilo y PG es un grupo acetilo.

12. Compuesto según la reivindicación 10 u 11, caracterizado porque se ha seleccionado del grupo constituido por :

10 - el tereftalato de 6-O-acetilmorfina-3-ilo y de 6-O-(2,3,4-tri-O-acetil-β-D-glucopiranosiluronato de metil)morfina-3-ilo, y

- el tereftalato de di- 6-O-(2,3,4-tri-O-acetil- β-D-glucopiranosiluronato de metil)morfina-3-ilo.

13. Compuesto de fórmula



15 en la que :

R₁ es tal como se ha definido en la reivindicación 1.

14. Compuesto según la reivindicación 13, seleccionado del grupo constituido por:

- el tereftalato de dimorfina-3-ilo,

- el isoftalato de dimorfina-3-ilo,

20 - el ftalato de dimorfina-3-ilo,

- el fumarato de dimorfina-3-ilo,

- el benceno-1,2-disulfonato de dimorfina-3-ilo,

- el benceno-1,3-disulfonato de dimorfina-3-ilo,

- el tiofeno-2,5-dicarboxilato de dimorfina-3-ilo,

25 - el naftaleno-2,7-dicarboxilato de dimorfina-3-ilo,

- el 4,4'-oxibenzoato de dimorfina-3-ilo,

- el bifenil-4,4-dicarboxilato de dimorfina-3-ilo, y

- el carbonato de dimorfina-3-ilo.