(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 527 315**

(51) Int. CI.:

C07D 489/02 (2006.01)
C07D 489/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2011 E 11717891 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.10.2014 EP 2563793**

(54) Título: **Preparación de compuestos morfinano con cetona saturada que tienen un bajo contenido en metal**

(30) Prioridad:

29.04.2010 US 329125 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.01.2015

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

JIANG, TAO;
WANG, PETER X. y
BERBERICH, DAVID W.

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

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

Preparación de compuestos morfinano con cetona saturada que tienen un bajo contenido en metal

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional Estadounidense Nº 61/329,125, depositada el 29 de abril de 2010, aquí incorporada en su totalidad.

Campo de la invención

La presente invención se relaciona, en general, con la preparación de compuestos morfinano con cetona saturada, donde los compuestos están substancialmente libres de metal. En particular, la invención se relaciona con el uso de un catalizador de metal de transición para convertir un morfinano que tiene un resto de anillo de alcohol alílico en un morfinano que tiene un resto de anillo de cetona saturada y la posterior eliminación del catalizador de metal de transición usando un depurador de metales.

Antecedentes de la invención

La hidromorfona y la hidrocodona son fármacos analgésicos opioides disponibles en el mercado y ambas son generalmente utilizadas para el alivio del dolor de moderado a severo en pacientes en los que resulta apropiado un analgésico opioide. La hidrocodona es el opiáceo más frecuentemente prescrito en los Estados Unidos. Aunque la hidromorfona es de dos a tres veces más potente que la hidrocodona, es también al menos de dos a cuatro veces más cara que la hidrocodona. El mayor coste de la hidromorfona es debido a la dificultad de su producción. A pesar de ello, sin embargo, las prescripciones de productos de hidromorfona aumentaron de aproximadamente 0,47 millones en 1998 a aproximadamente 1,83 millones en 2006. La cuota de producción agregada para la hidromorfona establecida por DEA aumentó de 766 kilogramos en 1998 a 3,300 kilogramos en 2006.

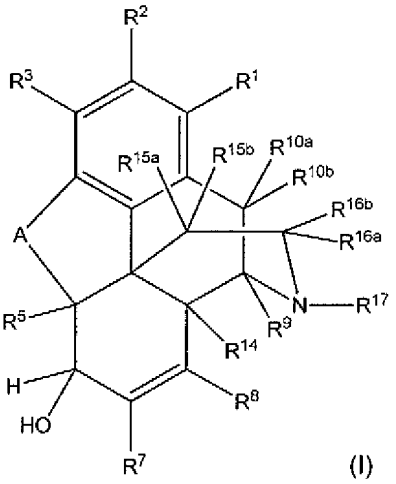
Uno de los métodos actuales para la producción de hidromorfona o hidrocodona conlleva una vía de oxidación/reducción en dos etapas a partir de morfina o codeína, respectivamente. Este método, sin embargo, es caro, de bajo rendimiento, y forma impurezas difíciles de eliminar. Otro método de producción conlleva la isomerización de morfina a hidromorfona en presencia de un metal de transición tardío y de un cloruro de metal. Este método es también de bajo rendimiento, ya que se generan cantidades significativas de impurezas. Además, los productos tienen altos niveles de contaminación metálica. Por lo tanto, se necesitan nuevos procedimientos para producir hidromorfona o hidrocodona a menores costes, con mayores rendimientos y mayor pureza con objeto de satisfacer la creciente demanda de estos analgésicos.

Se hace además referencia a WO2005/047291 y a WO2005/100361.

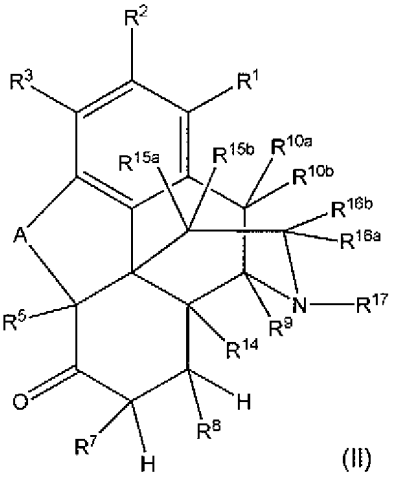
Resumen de la invención

Entre los diversos aspectos de la presente invención se encuentra la provisión de un procedimiento para preparar un morfinano que tiene un resto de anillo de cetona saturada, donde el morfinano que tiene el resto de anillo de cetona saturada está substancialmente libre de metales. El procedimiento consiste en poner en contacto un morfinano que tiene un resto de anillo de alcohol alílico con un catalizador de metal de transición, de tal forma que el resto de anillo de alcohol alílico se isomeriza catalíticamente al resto de anillo de cetona saturada. El procedimiento consiste además en poner en contacto el producto de la reacción de isomerización con un depurador metálico, donde el depurador metálico se une al catalizador de metal de transición, para dar así el morfinano que tiene el resto de anillo de cetona saturada que está substancialmente libre de metales.

Otro aspecto de la invención incluye un procedimiento para preparar un compuesto que la tiene la Fórmula (II), donde el compuesto que tiene la Fórmula (II) está substancialmente libre de metales. El procedimiento consiste en poner en contacto un compuesto que tiene la Fórmula (I) con un catalizador de metal de transición para formar un producto de reacción que comprende el compuesto que tiene la Fórmula (II). El procedimiento consiste además en poner en contacto el producto de reacción que comprende el compuesto que tiene la Fórmula (II) con un depurador de metales, donde el depurador de metales se une al catalizador de metal de transición, para dar así el compuesto substancialmente libre de metales que tiene la Fórmula (II). Los compuestos que tienen las Fórmulas (I) y (II) tienen las siguientes estructuras:



(I)



(II)

donde:

A es oxígeno o azufre;
R^1, R^2, y R^3 son independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxi, hidroxi protegido, {-}SH, {-}SR^{1611}, {-}OR^{1611} y {-}$NR^{1611}R^{1612}$, hidrocarbilo e hidrocarbilo substituido;
R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10a}, R^{10b}, R^{14} R^{15a}, R^{15b}, R^{16a}, R^{16b} y R^{17} son independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxi, {-}SH, {-}SR^{1611}, {-}OR^{1611} y {-}$NR^{161}R^{1612}$, hidrocarbilo e hidrocarbilo substituido; siempre que cualquiera de R^{10a} y R^{10b}, R^{15a} y R^{15b} y R^{16a} y R^{16b} puedan formar juntos un resto seleccionado entre el grupo consistente en {=}O, {=}S y {=}NR^{1613};
R^{1611}, R^{1612} y R^{1613} son independientemente seleccionados entre hidrocarbilo e hidrocarbilo substituido; y
uno o más de R^1, R^2, R^3, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10a}, R^{10b}, R^{14}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b} pueden formar parte de un anillo o sistema de anillos seleccionado entre el grupo consistente en carbocíclico, heterocíclico, arilo, heteroarilo y sus combinaciones.

A continuación se detallan otros aspectos y características de la invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un procedimiento de síntesis en un solo recipiente eficaz para la preparación de un morfinano con cetona saturada que tiene un bajo contenido metálico. El procedimiento consiste en catalizar la isomerización de un morfinano con alcohol alílico a un morfinano con cetona saturada con un catalizador de metal de transición, seguido de eliminación del catalizador de metal de transición usando un depurador de metales. El morfinano con cetona saturada resultante tiene generalmente un contenido metálico de menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 20 ppm o incluso menos de aproximadamente 5 ppm. Por lo tanto, la presente invención proporciona procedimientos efectivos en cuanto a costes para la preparación de morfinanos con cetona saturada de gran pureza y excelentes rendimientos. En realizaciones ejemplares, los procedimientos de la invención pueden ser usados para convertir catalíticamente morfina o codeína en hidromorfona o hidrocodona, respectivamente, donde la hidromorfona o hidrocodona producto está substancialmente libre de metales.

(I) Procedimientos para preparar cetomorfinanos saturados que tienen un bajo contenido en metales

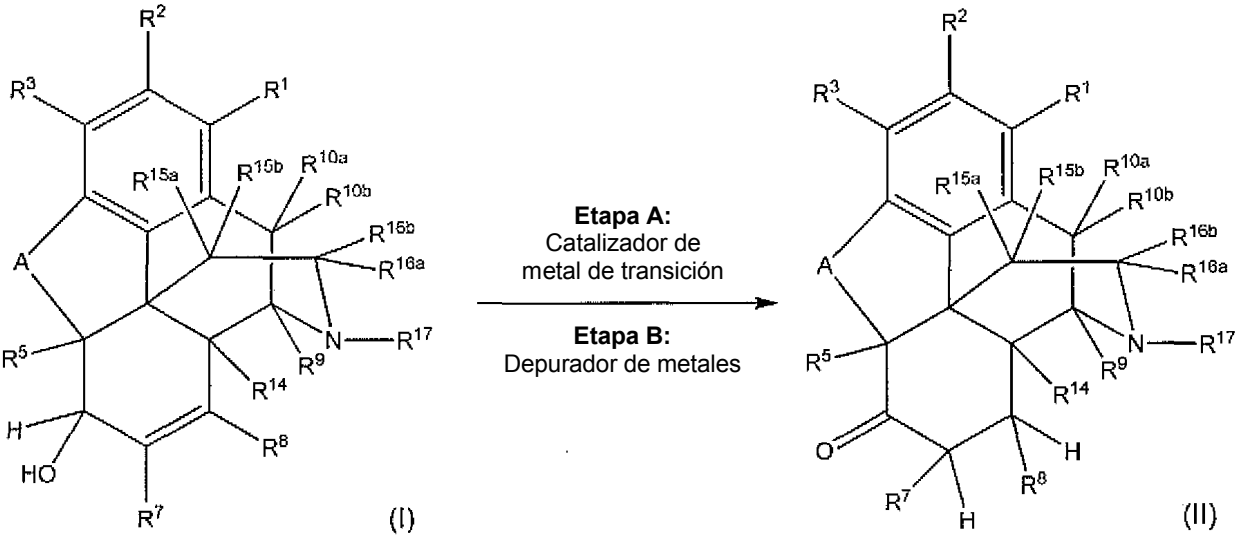
Un aspecto de la presente invención proporciona un procedimiento para convertir un morfinano que tiene un resto de anillo de alcohol alílico en un morfinano que tiene un resto de anillo de cetona saturada, donde el morfinano que tiene el resto de anillo de cetona saturada está substancialmente libre de metales. El procedimiento consiste en poner en contacto el morfinano que tiene el resto de anillo de alcohol alílico con un catalizador de metal de transición, donde el resto de anillo de alcohol alílico sufre una reacción de isomerización, para formar así el resto de anillo de cetona saturada. El procedimiento consiste además en poner en contacto el producto de la reacción de isomerización con un depurador de metales, donde el depurador de metales se une al catalizador de metal de transición, para formar así el morfinano con cetona saturada substancialmente libre de metales.

(II) Procedimientos para preparar un compuesto que tiene las Fórmulas (II) y que tiene un bajo contenido en metal

Otro aspecto de la presente invención incluye un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (II), donde el compuesto que tiene la Fórmula (II) está substancialmente libre de metales. El procedimiento comprende la Etapa A, en la que se pone en contacto un compuesto que tiene la Fórmula (I) con un catalizador de metal de transición, donde el compuesto que tiene la Fórmula (I) sufre una isomerización del doble enlace para formar un producto de reacción consistente en el compuesto que tiene la Fórmula (II). El procedimiento comprende

además la Etapa B, en la que se pone en contacto el producto de reacción consistente en el compuesto que tiene la Fórmula (II) con un depurador de metales, donde el depurador de metales se une al catalizador de metal de transición, para formar así el compuesto que tiene la Fórmula (II) substancialmente libre de metales. Con fines ilustrativos, el Esquema de Reacción 1 representa la preparación del compuesto que tiene la Fórmula (II) según este aspecto de la invención:

Esquema de Reacción 1:



donde:

A es oxígeno o azufre;
R^1, R^2 y R^3 son independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxi, hidroxi protegido, {-}SH, {-}SR^{1611}, {-}OR^{1611} y {-}$NR^{1611}R^{1612}$, hidrocarbilo e hidrocarbilo substituido;
R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10a}, R^{10b}, R^{14}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a}, R^{16b} y R^{17} son independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxi, {-}SH, {-}SR^{1611}, {-}OR^{1611} y {-}$NR^{1611}R^{1612}$, hidrocarbilo e hidrocarbilo substituido; con la condición de que cualquiera de R^{10a} y R^{10b}, R^{15a} y R^{15b} y R^{16a} y R^{16b} puedan formar juntos un resto seleccionado entre el grupo consistente en {=}O, {=}S y {=}NR^{1613};
R^{1611}, R^{1612} y R^{1613} son independientemente seleccionados entre hidrocarbilo e hidrocarbilo substituido; y
uno o más de R^1, R^2, R^3, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10a}, R^{10b}, R^{14}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b} pueden formar parte de un anillo o sistema de anillos seleccionado entre el grupo consistente en carbocíclico, heterocíclico, arilo, heteroarilo y sus combinaciones.

En una realización, A es oxígeno, En otra realización, cada uno de R^1, R^2, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10a}, R^{10b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b} es hidrógeno. En aún otra realización, R^3 es seleccionado entre el grupo consistente en hidroxi, hidroxi protegido, alquiloxi y aciloxi. En aún otra realización, R^{17} es seleccionado entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, alilo y arilo. En otra realización, R^{14} es hidrógeno o hidroxi. En aún otra realización, A es oxígeno; cada uno de R^1, R^2, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10a}, R^{10b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b} es hidrógeno; R^3 es hidroxi o metoxi; R^{14} es hidrógeno; y R^{17} es metilo.

(a) Etapa A - mezcla de reacción

La Etapa A del procedimiento consiste en poner en contacto el compuesto que tiene la Fórmula (I) con un catalizador de metal de transición, de tal forma que el resto de anillo de alcohol alílico del compuesto que tiene la Fórmula (I) se isomerice catalíticamente al resto de anillo de cetona saturada del compuesto que tiene la Fórmula (II). El procedimiento comienza con la formación de una mezcla de reacción que comprende el substrato, es decir, el compuesto que tiene la Fórmula (I), el catalizador de metal de transición y un solvente.

(i) Catalizador de metal de transición

Se puede usar una amplia variedad de catalizadores de metales de transición en el procedimiento para catalizar la reacción de isomerización. Tal como se usa aquí, el término "catalizador de metal de transición" se refiere a un elemento metálico de transición, una sal de metal de transición o un complejo de metal de transición. En general, el metal de transición puede ser cualquier metal de transición. En algunas realizaciones, el metal de transición puede ser iridio, níquel, osmio, paladio, platino, rodio o rutenio. Un experto en la técnica aprecia que el estado de oxidación del metal de transición puede variar.

En algunas realizaciones, el catalizador de metal de transición puede ser el propio elemento metálico de transición. Por ejemplo, el elemento metálico de transición puede ser un polvo o una esponja, tal como, *v.g.*, polvo de rutenio, polvo de rodio, esponja de rutenio, esponja de rodio, esponja de paladio, etc. De manera alternativa, el elemento metálico de transición puede ser negro de rodio, negro de rutenio, negro de paladio, etc. En aún otras realizaciones, el elemento metálico de transición puede estar inmovilizado sobre una superficie o soporte sólido. Como ejemplos adecuados, se incluyen, aunque sin limitación, rutenio sobre carbono, rodio sobre carbono, paladio sobre carbono, rutenio sobre alúmina, rodio sobre alúmina, platino sobre alúmina, paladio sobre alúmina, rodio sobre sílice, paladio sobre sílice, paladio sobre carbón, paladio sobre piedra pómez, etc.

En otras realizaciones, el catalizador de metal de transición puede ser una sal de metal de transición. Como ejemplos no limitativos de sales adecuadas, se incluyen acetatos, acetilacetonatos, alcóxidos, butiratos, carbonilos, dióxidos, haluros, hexonatos, hidruros, mesilatos, octanatos, nitratos, nitrosilhaluros, nitrosilnitratos, sulfatos, sulfuros, sulfonatos, fosfatos, trifluorometanosulfonatos, trimetilacetatos, tosilatos y sus combinaciones. Como ejemplos no limitativos de sales de metal de transición adecuadas, se incluyen $RuCl_3$, $RuBr_3$, $Ru(CF_3SO_3)_2$, $Ru_2(SO_4)_3$, $Ru(NO_3)_3$, $Ru(OAc)_3$, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$, $RhCl_3$, $RhBr_3$, $Rh_2(SO_4)_3$, $(Rh(CO_2)Cl)_2$, $Rh_2(SO_4)_3$, $Rh_2(OAC)_4$, $IrCl_3$ y $OsCl_3$. La sal de metal de transición puede ser soluble (es decir, homogénea). De manera alternativa, la sal de metal de transición puede estar inmovilizada sobre un soporte sólido (es decir, heterogénea). La sal de metal de transición puede estar inmovilizada sobre el soporte sólido por medio de enlaces no covalentes o covalentes. En algunas realizaciones, el soporte sólido puede ser un material inorgánico. Como materiales inorgánicos adecuados, se incluyen sílices, alúmina, titania, carbondio, zirconia, carbón activado, zeolitas, arcillas, polímeros, cerámica y carbón activado. Como sílices adecuadas, se incluyen dióxido de silicio, sílice amorfa y sílices microporosas o mesoporosas. En otras realizaciones, el soporte sólido puede ser un polímero. El polímero puede ser un polímero natural, un polímero sintético, un polímero semisintético o un copolímero. Como ejemplos no limitativos de polímeros, se incluyen agarosa, celulosa, nitrocelulosa, metilcelulosa, poliacrílico, poliacrilamida, poliacrilonitrilo, poliamida, poliéter, poliéster, polietileno, poliestireno, polisulfona, cloruro de polivinilo, polivinilideno, copolímero de metacrilato y copolímero de poliestireno-cloruro de vinilo.

En otras realizaciones, el catalizador de metal de transición puede ser un complejo de metal de transición. En general, un complejo de metal de transición está constituido por el metal de transición y 4, 5 ó 6 especies coordinadas con estados de oxidación que van de 0 a 8. Los complejos pueden ser iónicos, o los complejos pueden incluir ligandos covalentemente unidos y contraiones. De manera alternativa, los complejos pueden incluir una mezcla de enlaces iónicos y covalentes entre el metal, el/los ligando(s) y/o el/los contraión(es). El ligando puede ser monodentado o polidentado. Como ejemplos no limitativos de ligandos adecuados, se incluyen ligandos areno, ligandos olefina, ligandos alquino, ligandos heterocicloalquilo, ligandos heteroarilo, ligandos alquilo, ligandos ciclopentadienilo, ligandos hidruro, ligandos amina, ligandos carbonilo, ligandos donadores de nitrógeno, ligandos donadores de fósforo, ligandos donadores de oxígeno, etc. El ligando puede ser también un solvente, tal como, *v.g.*, DMSO, metanol, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, acetona, etanol, piridina o un compuesto de tetraalquilamonio. Como contraiones adecuados, se incluyen, aunque sin limitación, haluros, BF_4, PF_6, ClO_4, CHO_2, CF_3SO_3, CH_3CO_2, $ArCO_2$, CH_3SO_3, p-tolilSO_3, HSO_4, H_2PO_4 y aniones hidrocarbilo. Se detallan numerosos complejos de metales de transición en "Transposition of Allylic Alcohols into Carbonyl Compounds Mediated by Transition Metal Complexes", de Uma *et al.*, Chem. Rev. 103: 27-51 (2003).

En algunas realizaciones, el complejo de metal de transición puede ser un complejo de metal de transición bisalílico. Como ejemplos no limitativos de complejos de metales de transición bisalílicos adecuados, se incluyen complejos de rutenio bis-η^3-unidos, tales como, *v.g.*, $\{Ru(n^3{:}\eta^3\text{-}C_{10}H_{16})(\mu\text{-}Cl)Cl\}_2$, $Ru(\eta^3{:}\eta^2{:}\eta^3\text{-}C_{12}H_{18})Cl_2$, $\{Ru(\eta^3{:}\eta^3\text{-}C_{12}H_{20})(\mu\text{-}Cl)Cl\}_2$ y bis(η^3-alil)-rutenio-(1,5-ciclooctadieno).

En otras realizaciones, el catalizador de metal de transición puede ser un complejo consistente en el metal de transición y un fosfito terciario, una fosfina terciaria o un haluro de fosfina terciaria, como se detalla en las Patentes Estadounidenses Nº 7,321,038, 7,399,858 y 7,323,565, cada una de las cuales es aquí incorporada en su totalidad. Como ejemplos no limitativos de complejos que contienen fosfina, se incluyen $(fosfino)_xPdCl_2$, $(PPh_3)_4Pd$, $RuCl_2(PPh_3)_3$, $RuCl_2(PPh_3)_4$, $RuH_2(PPh_3)_4$ y $RhCl(PPh_3)_3$. En aún otra realización, el catalizador de metal de transición puede ser un complejo consistente en el metal de transición y un complejo de amina y fosfina, como se describe en la Patente Estadounidense Nº 7,399,859, aquí incorporada en su totalidad.

El complejo de metal de transición puede ser soluble (es decir, homogéneo). De manera alternativa, el complejo de metal de transición puede estar inmovilizado sobre un soporte sólido (es decir, heterogéneo). El complejo de metal de transición puede estar inmovilizado sobre el soporte sólido por medio de enlaces no covalentes o covalentes. Se han presentado anteriormente ejemplos de soportes sólidos adecuados.

La razón de pesos del compuesto que tiene la Fórmula (I) al catalizador de metal de transición puede variar y variará. En general, la razón de pesos del compuesto que tiene la Fórmula (I) al catalizador de metal de transición puede variar de aproximadamente 1:0,0001 a aproximadamente 1:0,1. En diversas realizaciones, la razón de pesos del compuesto que tiene la Fórmula (I) al catalizador de metal de transición puede variar de aproximadamente 1:0,0001 a aproximadamente 1:0,001, de aproximadamente 1:0,001 a aproximadamente 1:0,01 o de aproximadamente 1:0,01 a aproximadamente 1:0,1. En una realización, la razón de pesos del compuesto que tiene

la Fórmula (I) al catalizador de metal de transición puede variar de aproximadamente 1:0,001 a aproximadamente 1:0,05. En otra realización, la razón de pesos del compuesto que tiene la Fórmula (I) al catalizador de metal de transición puede variar de aproximadamente 1:0,001 a aproximadamente 1:0,01.

(ii) Solvente

La mezcla de reacción de la etapa A también incluye un solvente. El solvente puede ser un solvente prótico, un solvente aprótico o sus combinaciones. Como ejemplos no limitativos de solventes próticos adecuados, se incluyen un alcohol C_1-C_4 (tal como, *v.g.*, metanol, etanol, isopropanol, *n*-propanol, isobutanol, *n*-butanol, *s*-butanol, *t*-butanol), ácido fórmico, ácido acético, agua y sus combinaciones. Como ejemplos de solventes apróticos adecuados, se incluyen, aunque sin limitación, acetona, acetonitrilo, dietoximetano, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *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, éter bis(2-metoxietílico), *N*,*N*-dimetilacetamida (DMAC), 1,4-dioxano, *N*-metil-2-pirrolidinona (NMP), acetato de etilo, formiato de etilo, etilmetilcetona, formamida, hexacloroacetona, hexametilfosforamida, acetato de metilo, *N*-metilacetamida, *N*-metilformamida, cloruro de metileno, nitrobenceno, nitrometano, propionitrilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, triclorometano y sus combinaciones. En algunas realizaciones, el solvente puede ser un solvente prótico. En una versión, el solvente puede ser una mezcla de un alcohol y agua. Por ejemplo, el solvente puede ser una mezcla de etanol y agua. En general, la razón de volúmenes de etanol a agua variará de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1.

La razón de pesos del solvente al compuesto que tiene la Fórmula (I) puede variar y variará. Típicamente, la razón de pesos del solvente al compuesto que tiene la Fórmula (I) puede variar de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 20:1. En diversas realizaciones, la razón de pesos del solvente al compuesto que tiene la Fórmula (I) puede variar de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 2:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1 o de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 20:1. En una realización, la razón de pesos del solvente al compuesto que tiene la Fórmula (I) puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1. En otra realización, la razón de pesos del solvente al compuesto que tiene la Fórmula (I) puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 6:1.

El pH de la mezcla de reacción puede ser ajustado para optimizar la actividad del catalizador de metal de transición. En general, el pH óptimo variará dependiendo de la naturaleza del catalizador de metal de transición. Un experto en la técnica sabrá cómo determinar el nivel de pH óptimo para el catalizador de metal de transición de interés.

(b) Etapa A - condiciones de reacción

La temperatura de la reacción puede variar. En general, se deja que la reacción proceda a una temperatura que puede variar de aproximadamente 10° a aproximadamente 120°C. En algunas realizaciones, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 45° a aproximadamente 100°C. En otras realizaciones, la temperatura puede variar de aproximadamente 65° a aproximadamente 90°C. En una realización, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 75° a aproximadamente 85°C. En otra realización, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 80° a aproximadamente 100°C. En general, la reacción será llevada a cabo a presión ambiente y bajo una atmósfera inerte (*v.g.*, nitrógeno o argón).

La duración de la reacción puede variar y variará. Por ejemplo, se puede dejar que la reacción proceda durante aproximadamente 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 8 horas, 10 horas, 12 horas, 14 horas, 16 horas, 18 horas, 20 horas, 22 horas o 24 horas. Típicamente, sin embargo, se deja que la reacción proceda durante un período de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción, según se determina por cualquier método conocido para un experto en la técnica, tal como cromatografía (*v.g.*, HPLC). En este contexto, una "reacción completada" significa, en general, que la mezcla de productos de reacción contiene una cantidad significativamente disminuida del compuesto que tiene la Fórmula (I) y una cantidad significativamente aumentada del compuesto que tiene la Fórmula (II) en comparación con las cantidades de cada uno de ellos que están presentes al inicio del procedimiento. Típicamente, la cantidad del compuesto que tiene la Fórmula (I) que queda en la mezcla de reacción puede ser menor de aproximadamente un 3%, menor de aproximadamente un 1% y preferiblemente menor de aproximadamente un 0,5%.

Tras completarse la reacción, se puede enfriar la mezcla de productos de reacción. Típicamente, el producto de reacción que incluye el compuesto que tiene la Fórmula (II) será usado directamente para la etapa B, como se detalla a continuación. La totalidad del procedimiento en dos etapas, por lo tanto, comprende una síntesis en un solo recipiente.

(c) Etapa B - mezcla de reacción

La Etapa B del procedimiento consiste en poner en contacto el producto de reacción que incluye el compuesto que tiene la Fórmula (II) con un depurador de metales. Durante esta etapa del procedimiento, el depurador de metales se une al catalizador de metal de transición, para formar así el compuesto que tiene la Fórmula (II) substancialmente libre de metales.

(i) Depurador de metales

Una variedad de depuradores de metales son adecuados para uso en el procedimiento de la invención. La elección del depurador de metales depende del metal de transición presente en el producto de reacción de la Etapa A, del estado de oxidación o rangos de estados de oxidación del metal, de la naturaleza del compuesto que tiene la Fórmula (II), del solvente presente en el producto de reacción y del pH de la mezcla. La naturaleza del grupo funcional del depurador de metales puede variar y variará. Como ejemplos no limitativos de grupos funcionales adecuados, se incluyen acetilo, amida, amina, amino, guanidina, imidazol, imina, mercaptofenilo, ácido fosfónico, trimercaptotriazina, triamina, tiol, tiourea y sus combinaciones. En una realización, el depurador de metales contiene un grupo funcional tiol.

En algunas realizaciones, el depurador de metales puede estar unido a un soporte sólido. La unión puede ser covalente o no covalente. En algunas realizaciones, el soporte sólido puede ser un material inorgánico. Como materiales inorgánicos adecuados, se incluyen, sin limitación, sílices, alúmina, titania, carbondio, zirconia, carbón activado, zeolitas, arcillas, polímeros, cerámica y carbón activado. Como sílices adecuadas, se incluyen dióxido de silicio, sílice amorfa y sílices microporosas o mesoporosas. En otras realizaciones, el soporte sólido puede ser un polímero orgánico. Como ejemplos no limitativos de polímeros, se incluyen agarosa, celulosa, nitrocelulosa, metilcelulosa, poliacrílico, poliacrilamida, poliacrilonitrilo, poliamida, poliéter, poliéster, polietileno, poliestireno, polisulfona, cloruro de polivinilo, polivinilideno, copolímero de metacrilato y copolímero de poliestireno-cloruro de vinilo.

La cantidad de depurador de metales que se añade al producto de reacción puede variar y variará. En general, la razón de pesos del substrato de partida, es decir, del compuesto que tiene la Fórmula (I), con respecto al depurador de metales variará de aproximadamente 1:0,005 a aproximadamente 1:0,5. En algunas realizaciones, la razón de pesos del compuesto que tiene la Fórmula (I) al depurador de metales puede variar de aproximadamente 1:0,005 a aproximadamente 1:0,015, de aproximadamente 1:0,015 a aproximadamente 1:0,05, de aproximadamente 1:0,05 a aproximadamente 1:0,15 o de aproximadamente 1:0,15 a aproximadamente 1:0,5. En algunas realizaciones, la razón de pesos del compuesto que tiene la Fórmula (I) al depurador de metales puede variar de aproximadamente 1:0,02 a aproximadamente 1:0,1. En una realización, la razón de pesos del compuesto que tiene la Fórmula (I) al depurador de metales puede ser de aproximadamente 1:0,05.

(ii) Solvente

La Etapa B del procedimiento es típicamente llevada a cabo en presencia de un solvente. El solvente puede ser un solvente prótico, un solvente aprótico o sus combinaciones. Se han presentado solventes próticos y apróticos adecuados anteriormente en la sección (II)(a)(ii). En una realización, el solvente puede ser una mezcla de un alcohol y agua. Por ejemplo, el solvente puede ser una mezcla de etanol y agua. En general, la razón de volúmenes de etanol a agua variará de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10:1. Se han detallado anteriormente las concentraciones adecuadas del solvente en (II)(a)(ii).

En general, la reacción de la etapa B es llevada a cabo en un ambiente ácido. Es decir, el pH de la mezcla de reacción puede variar de aproximadamente 0 a aproximadamente 7. En algunas realizaciones, el pH de la mezcla puede variar de aproximadamente 1 a 2, de aproximadamente 2 a 3, de aproximadamente 3 a 4, de aproximadamente 4 a 5, de aproximadamente 5 a 6 o de aproximadamente 6 a 7. En una realización, el pH de la mezcla de reacción puede ser menor de aproximadamente 2,5. En una realización, el pH de la mezcla de reacción puede variar de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5,5. En otra realización, el pH de la mezcla de reacción puede ser ajustado a aproximadamente pH 2,5 y luego, tras un período de reacción, el pH puede ser ajustado a aproximadamente pH 4 a 6. Los expertos en la técnica sabrán cómo ajustar el pH de la mezcla de productos de reacción para conseguir el valor deseado de pH.

(d) Etapa B - condiciones de reacción

Típicamente, se deja que la Etapa B del procedimiento proceda a una temperatura que puede variar de aproximadamente 10° a aproximadamente 120°C. En algunas realizaciones, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 50° a aproximadamente 110°C, En otras realizaciones, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 60° a aproximadamente 105°C. En otras realizaciones, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 80° a aproximadamente 103°C. La reacción es típicamente llevada a cabo a presión ambiente y en una atmósfera inerte (es decir, nitrógeno o argón).

La duración de la reacción puede variar y variará. Típicamente, la reacción puede proceder durante un período de tiempo de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 48 horas. En algunas realizaciones, la duración de la reacción puede variar de aproximadamente 3-6 horas, de aproximadamente 6-12 horas, de aproximadamente 12-24 horas o de aproximadamente 24-48 horas. Típicamente, se deja que la reacción proceda hasta que substancialmente todo el metal de transición se haya unido al, o se haya acomplejado con, el depurador de metales, para formar así un complejo depurador de metales/metal de transición. Se puede monitorizar la compleción de la reacción por técnicas conocidas para los expertos en la materia. Tras completarse la reacción, se puede enfriar la

mezcla de reacción y se puede aislar el compuesto que tiene la Fórmula (II) substancialmente libre de metales usando técnicas conocidas para los expertos en la materia.

(e) Etapa de separación eventual

En algunas realizaciones, el compuesto que tiene la Fórmula (II) substancialmente libre de metales puede ser separado del complejo depurador de metales/metal de transición. En algunas realizaciones, la separación puede incluir una etapa de filtración. Para ello, se pueden añadir carbón y/o una ayuda de filtración a la mezcla de reacción para facilitar la filtración. En otra realización, la separación puede incluir una etapa de centrifugación, donde se puede separar el sobrenadante que contiene el compuesto de Fórmula (II) de la pella que contiene el complejo depurador de metales/metal de transición. En aún otra realización, se puede realizar la separación dejando que el complejo depurador de metales/metal de transición se sedimente por gravedad, donde se puede separar el sobrenadante que contiene el compuesto de Fórmula (II) del complejo depurador de metales/metal de transición sedimentado.

Tras la separación del complejo depurador de metales/metal de transición del compuesto que tiene la Fórmula (II) substancialmente libre de metales, el compuesto que tiene la Fórmula (II) puede ser además aislado usando medios bien conocidos para los expertos en la técnica. Como medios adecuados, se incluyen precipitación, filtración, destilación, extracción de fases, cristalización, etc. El producto final puede ser lavado y secado y analizado por HPLC, UPLC, MS, RMN, IR o TGA. El producto final tendrá generalmente una coloración blanca o blancuzca.

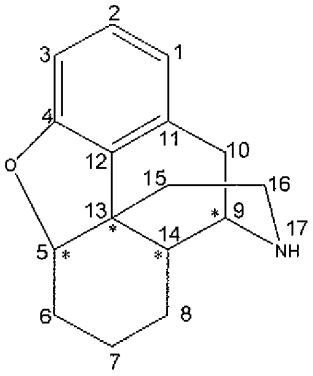
El rendimiento del compuesto que tiene la Fórmula (II) puede variar y variará. Típicamente, el rendimiento molar del compuesto que tiene la Fórmula (II) será de al menos aproximadamente el 60%. En algunas realizaciones, el rendimiento molar del compuesto que tiene la Fórmula (II) puede ser de al menos aproximadamente el 65%, o de al menos aproximadamente el 70%. En otras realizaciones, el rendimiento molar del compuesto que tiene la Fórmula (II) puede ser de al menos aproximadamente el 75%, de al menos aproximadamente el 80% o de al menos aproximadamente el 85%. En aún otras realizaciones, el rendimiento molar del compuesto que tiene la Fórmula (II) puede ser de al menos aproximadamente el 90%, de al menos aproximadamente el 95%, de al menos el 97% o de al menos aproximadamente el 99%.

Tras completarse el proceso, el compuesto que tiene la Fórmula (II) está substancialmente libre de metales. En una realización, el compuesto que tiene la Fórmula (II) puede tener un contenido en metales menor de aproximadamente 100 ppm. En otra realización, el compuesto que tiene la Fórmula (II) puede tener un contenido en metales menor de aproximadamente 50 ppm. En aún otra realización, el compuesto que tiene la Fórmula (II) puede tener un contenido en metales menor de aproximadamente 10 ppm. En otra realización, el compuesto que tiene la Fórmula (II) puede tener un contenido en metales menor de aproximadamente 5 ppm. En una realización adicional, el compuesto que tiene la Fórmula (II) puede tener un contenido en metales menor de aproximadamente 2 ppm.

El compuesto que tiene la Fórmula (II) preparado mediante el procedimiento de la invención puede ser un producto final por sí mismo, o puede ser además derivatizado en una o más etapas para obtener otros intermediarios o productos finales. En algunas realizaciones, el compuesto que tiene la Fórmula (II) puede ser convertido en una sal farmacéuticamente aceptable usando técnicas bien conocidas para los expertos en la materia. Como sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen, sin limitación, acetato, aspartato, benzoato, bitartrato, citrato, formiato, gluconato, glucuronato, glutamato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hipofosfito, isobutirato, isocitrato, lactato, malato, maleato, meconato, metilbromuro, metanosulfonato, monohidrato, mucato, nitrato, oxalato, fenilpropionato, fosfato, ftalato, propionato, piruvato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, tereftalato, valerato y similares.

(f) Estereoquímica

Los substratos y los productos de los procedimientos de la invención son compuestos morfinano. Con fines de discusión, se numeran los átomos de los anillos de un compuesto morfinano como en el siguiente diagrama. Los compuestos morfinano tienen centros asimétricos. En particular, el compuesto morfinano nuclear puede tener al menos cuatro carbonos quirales (designados mediante asteriscos), a saber, C-5, C-13, C-14 y C-9.

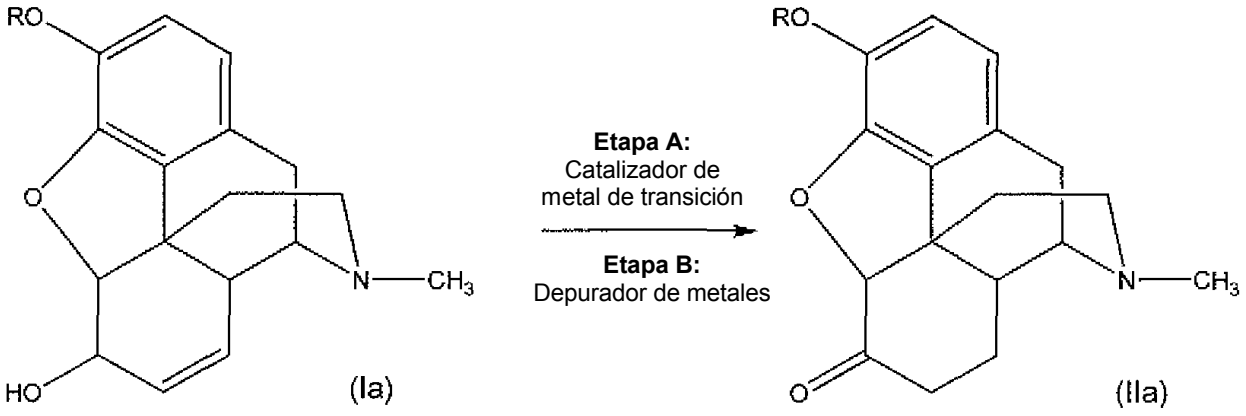


Cualquiera de los compuestos que tienen la Fórmula (II) puede tener una orientación (-) o (+) con respecto a la rotación de la luz polarizada, dependiendo de si el substrato de partida, es decir, el compuesto que tiene la Fórmula (I), tiene actividad óptica (-) o (+). Más específicamente, cada centro quiral tiene una configuración R o S. En particular, la configuración de los carbonos quirales C-5, C-13, C-14 y C-9 puede ser RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, RSRS, RSSS, SRRR, SRSR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS o SSSS, con la condición de que los carbonos C-15 y C-16 estén ambos o bien en la cara alfa o bien en la cara beta de la molécula.

(III) Procedimientos para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (IIa) y que tiene un bajo contenido en metales

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la Fórmula (IIa) y que está substancialmente libre de metales. El procedimiento comprende una Etapa A, en la que se pone en contacto un compuesto que tiene la Fórmula (Ia) con un catalizador de metal de transición, donde el compuesto que tiene la Fórmula (Ia) sufre una isomerización del doble enlace para formar un producto de reacción que incluye el compuesto que tiene la Fórmula (IIa). El procedimiento comprende además una Etapa B, en la que se pone en contacto el producto de reacción que incluye el compuesto que tiene la Fórmula (IIa) con un depurador de metales, donde el depurador de metales se une al catalizador de metal de transición, para formar así el compuesto que tiene la Fórmula (IIa) substancialmente libre de metales. Con fines de ilustración, el Esquema de Reacción 2 representa la preparación del compuesto que tiene la Fórmula (IIa) según este aspecto de la invención:

Esquema de Reacción 2:

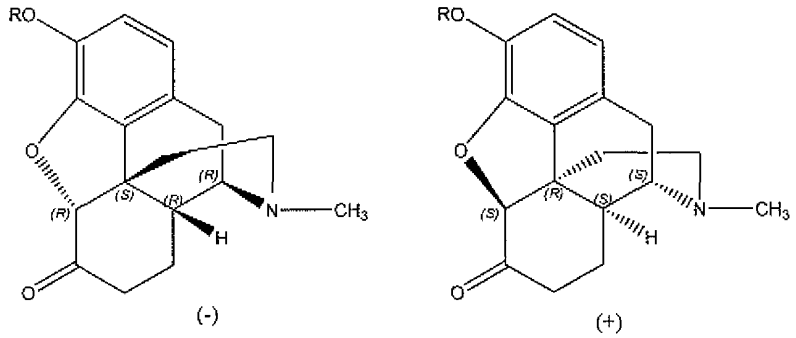


donde:

R es hidrógeno o metilo.

Las Etapas A y B del procedimiento han sido detalladas anteriormente en las secciones (II)(a)(b) y (II)(c)(d), respectivamente. En una realización, el catalizador de metal de transición puede ser un complejo bis(alil)-rutenio; la razón de pesos del compuesto que tiene la Fórmula (Ia) al complejo bis(alil)-rutenio puede variar de aproximadamente 1:0,001 a aproximadamente 1:0,05; la etapa A del procedimiento puede ser realizada en presencia de un solvente prótico que comprende etanol y agua; la razón de pesos del solvente prótico al compuesto que tiene la Fórmula (Ia) puede ser de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1; la temperatura de la etapa A puede variar de aproximadamente 65°C a aproximadamente 90°C; el depurador de metales puede tener un grupo funcional tiol y puede estar unido a una fase sólida basada en sílice; la razón de pesos del compuesto que tiene la Fórmula (Ia) al depurador de metales puede variar de aproximadamente 1:0,02 a aproximadamente 1:0,1; la etapa B

puede ser realizada en presencia del mismo solvente utilizado en la etapa A, pero a un pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 5,5; la etapa B puede ser realizada a una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 105°C; el compuesto que tiene la Fórmula (IIa) puede ser separado del depurador de metales por filtración después de la etapa B; el compuesto que tiene la Fórmula (IIa) puede tener un rendimiento de al menos aproximadamente el 80%; y el compuesto que tiene la Fórmula (IIa) puede tener un contenido en metales menor de aproximadamente 50 ppm. En realizaciones en las que la actividad óptica de los compuestos que tienen las Fórmulas (Ia) y (IIa) es (-), la configuración de C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, puede ser *RSRR*. En realizaciones en las que la actividad óptica de los compuestos que tienen las Fórmulas (Ia) y (IIa) es (+), la configuración de C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, puede ser *SRSS*.



Definiciones

Los compuestos aquí descritos tienen centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente substituido pueden ser aislados en forma ópticamente activa o racémica. Se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas y todas las formas de isómeros geométricos de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isomérica específica.

El término "acilo", tal como se utiliza aquí solo o como parte de otro grupo, significa el resto formado por eliminación del grupo hidroxi del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, *v.g.*, RC(O)-, donde R es R^1, R^1O-, R^1R^2N- o R^1S-, R^1 es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosubstituido o heterociclo, y R^2 es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo substituido.

El término "aciloxi", tal como se utiliza aquí solo o como parte de otro grupo, significa un grupo acilo como se ha descrito anteriormente unido a través de una unión de oxígeno (O), *v.g.*, RC(O)O-, donde R es como se ha definido en relación al término "acilo".

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

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

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

El término "aromático", tal como se utiliza aquí solo o como parte de otro grupo, significa un anillo o sistema de anillos planar conjugado homo- o heterocíclico eventualmente substituido que tiene electrones deslocalizados. Estos grupos aromáticos son preferiblemente grupos monocíclicos (*v.g.*, furano o benceno), bicíclicos o tricíclicos que contienen de 5 a 14 átomos en la porción del anillo. El término "aromático" abarca grupos "arilo", definidos a continuación.

Los términos "arilo" o "Ar", tal como se utilizan aquí solos o como parte de otro grupo, significan grupos aromáticos homocíclicos eventualmente substituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo substituido, bifenilo substituido o naftilo substituido.

Los términos "carbociclo" o "carbocíclico", tal como se utilizan aquí solos o como parte de otro grupo, significan un anillo o sistema de anillos homocíclico aromático o no aromático eventualmente substituido en el que todos los átomos del anillo son carbonos, preferiblemente con 5 ó 6 átomos de carbono en cada anillo. Como ejemplos de substituyentes, se incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo substituido, alquilo, alcoxi,

acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxi, ceto, cetal, fosfo, nitro y tío.

Los términos "halógeno" o "halo", tal como se utilizan aquí 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", tal como se utiliza aquí solo o como parte de otro grupo, significa grupos aromáticos eventualmente substituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroaromático preferiblemente tiene 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y se une al resto de la molécula a través de un carbono. Como ejemplos de grupos, se incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares. Como ejemplos de substituyentes, se incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo substituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxi, ceto, cetal, fosfo, nitro y tío.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico", tal como se utilizan aquí solos o como parte de otro grupo, significan grupos aromáticos o no aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, totalmente saturados o insaturados y eventualmente substituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo preferiblemente tiene 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y se une al resto de la molécula a través de un carbono o de un heteroátomo. Como ejemplos de grupos heterociclo, se incluyen los heteroaromáticos antes descritos. Como ejemplos de substituyentes, se incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo substituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxi, ceto, cetal, fosfo, nitro y tío.

Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo", tal como se utilizan aquí, describen compuestos o radicales orgánicos consistentes exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo. Estos restos también incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo substituidos con otros grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique algo diferente, estos restos preferiblemente contienen de 1 a 20 átomos de carbono.

El término "grupo protector", tal como se utiliza aquí, significa un grupo capaz de proteger a un átomo de oxígeno (y, por lo tanto, de formar un hidroxi protegido), donde el grupo protector puede ser eliminado, tras la reacción para la que se emplea la protección, sin alterar el resto de la molécula. Como ejemplos de grupos protectores, se incluyen éteres (*v.g.*, alilo, trifenilmetilo (tritilo o Tr), p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (*v.g.*, metoximetilo (MOM), β-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropiranilo (THP), etoxietilo (EE), metiltiometilo (MTM), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM)), ésteres (*v.g.*, benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo), éteres de sililo (*v.g.*, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS) y similares. Se puede encontrar una variedad de grupos protectores y su síntesis en "Protective Groups in Organic Synthesis", de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999.

Los restos "hidrocarbilo substituidos" aquí descritos son restos hidrocarbilo que están substituidos con al menos un átomo distinto del carbono, incluyendo restos en los que un átomo de la cadena carbonada está substituido con un heteroátomo, tal como un átomo de nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro o halógeno, y restos en los que la cadena carbonada tiene substituyentes adicionales. Estos substituyentes incluyen alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxi, ceto, cetal, fosfo, nitro y tío.

Al presentar los elementos de la presente invención o su(s) realización(es) preferida(s), los artículos "un(a)", “unos(as)”, “el/la” y “los/las” y “dicho(s)” y “dicha(s)” quieren significar que existen uno o más de los elementos. Los términos "que comprende(n)", "que incluye(n)" y "que tiene(n)" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales aparte de los elementos enumerados.

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

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran diversas realizaciones de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de hidromorfona a partir de morfina

Se añadieron agua (150 ml) y *c*-H_2SO_4 (30 g) a un matraz. Se añadió morfina base (húmeda 127 g, que contenía 100 g de base seca) con agitación. Se roció el reactor con nitrógeno y se mantuvo bajo nitrógeno a lo largo de la reacción de isomerización. Se añadieron etanol (50 ml) y dímero de rutenio-isopreno (0,4 g). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 h y se enfrió después hasta 75°C (la HPLC indicaba que la reacción se había completado).

Se añadió a la anterior solución NaOH al 50% (19 g). Se añadieron perlas de tiol (5,0 g, Thiol-SAMMS®, Steward Advanced Materials, Chattanooga, TN) y agua (100 ml). Después de agitar durante 15 min, se comprobó el pH y se ajustó a 2,85 con NaOH al 50% o con *c*-H_2SO_4. Se calentó la mezcla para destilar aproximadamente 65 ml de los solventes y se calentó después la mezcla a reflujo (100-102°C) durante 6 h. Se enfrió la mezcla hasta 75°C, se ajustó el pH a 6,2 y se calentó entonces la mezcla a reflujo durante 6 h más. Después de enfriar la mezcla hasta 75°C, se añadieron carbón (2,5 g) y ayuda de filtro (7,5 g) y se mantuvo la mezcla a 75°C durante 1 h. Se filtró luego la mezcla y se lavaron los sólidos del filtro con agua caliente (2 X 50 ml, 75°C).

Al filtrado y los lavados combinados, se les añadieron HOAc (10 ml), EDTA (2,5 g) y ácido L-ascórbico (2,5 g). Se ajustó el pH a 5,3 con c-NH_4OH. Se mantuvo la mezcla a 75°C durante 2 h y se enfrió después hasta 50°C. Se añadió c-NH_4OH hasta que el pH fue de 7,2. Se volvió a ajustar el pH a 9 y se mantuvo la mezcla a 50°C durante 30 min. Se enfrió entonces la mezcla hasta la temperatura ambiente, se ajustó el pH a 9,0, se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h y se filtró después. Se lavaron los sólidos con agua (3 X 50 ml) y se secaron a 55 - 65°C durante 18 h, para obtener 93 g de producto como un sólido blancuzco/blanco. El rutenio en el producto representaba 2,5 ppm, según se midió por ICP-MS.

Ejemplo 2: Preparación de hidromorfona a partir de morfina

Se añadió morfina base (1,0 kg, base seca) a una solución consistente en agua (1,2 l) y H_2SO_4 al 49% (0,60 kg). Se añadió EtOH (100%, 0,5 l). Se roció el reactor con nitrógeno durante 10 min. Se cargó dímero de Ru-Isopre (0,004 kg). Se calentó la mezcla con reflujo (87-90°C) durante 3 horas y se enfrió hasta 65°C (la HPLC indicaba que la reacción se había completado).

Se ajustó el pH de la mezcla de reacción con NaOH al 25% a 2,4-2,8, Se cargaron depurador de metales (Thiol SAMMS, 0,05 kg) y agua (1,0 kg). Se eliminaron los volátiles por destilación hasta que la temperatura de la mezcla de reacción alcanzó 100°C. Se calentó la mezcla con reflujo durante 12 h horas y se enfrió hasta 65°C. Se cargaron carbón (0,025 kg), ayuda de filtro (0,075 kg) y agua (2,0 l). Se calentó la mezcla a 65°C durante 60 min. Se separó el residuo sólido por filtración y se lavó con agua (1,0 l).

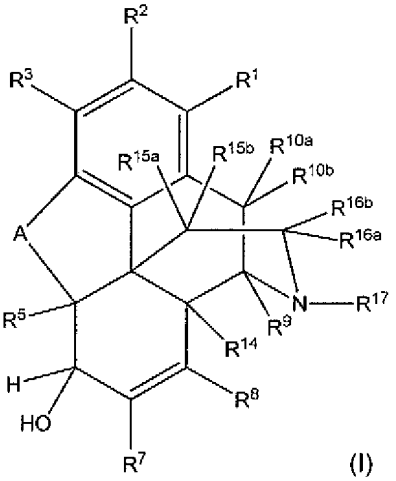
Se añadieron al filtrado EDTA (0,03 kg), bisulfito de sodio (0,005 kg), ácido acético (0,3 kg) e hidróxido de amonio (0,15 kg, ajustar pH a 4,0-4,7), acetonitrilo (0,25 l) y etanol (1,0 l). Se calentó a 75°C durante 2 h y se enfrió hasta 55°C. Se añadió hidróxido de amonio y se ajustó el pH a 8,7-9,2. Se recogió entonces la hidromorfona base precipitada por centrifugación o filtración, se lavó con agua (3 X 0,5 l) y se secó a 55-65°C. El rendimiento fue del 90-95%. El nivel de Ru en el producto era de 2 ppm, según se midió por ICP-MS.

REIVINDICACIONES

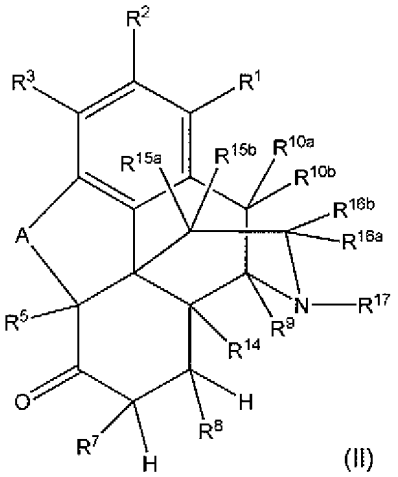
1. Un procedimiento para preparar un morfinano que tiene un resto de anillo de cetona saturada que tiene un contenido en metales menor de 100 ppm, consistiendo el procedimiento en:

a. poner en contacto un morfinano que tiene un resto de anillo de alcohol alílico con un catalizador de metal de transición, de tal forma que el resto de anillo de alcohol alílico se isomeriza catalíticamente al resto de anillo de cetona saturada; y
b. poner en contacto el producto de la reacción de isomerización con un depurador de metales, de tal forma que el depurador de metales se une al catalizador de metal de transición, para dar así el morfinano que tiene el resto de anillo de cetona saturada que tiene un contenido en metales menor de 100 ppm.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el morfinano que tiene un resto de anillo de cetona saturada es un compuesto según la Fórmula (II) y el morfinano que tiene un resto de anillo de alcohol alílico es un compuesto según la Fórmula (I):



(I)



(II)

donde:

A es oxígeno o azufre;
R^1, R^2, y R^3 son independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxi, hidroxi protegido, {-}SH, {-}SR^{1611}, {-}OR^{1611} y {-}$NR^{1611}R^{1612}$, hidrocarbilo e hidrocarbilo substituido;
R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10a}, R^{10b}, R^{14} R^{15a}, R^{15b}, R^{16a}, R^{16b} y R^{17} son independientemente seleccionados entre hidrógeno, halógeno, hidroxi, {-}SH, {-}SR^{1611}, {-}OR^{1611} y {-}$NR^{161}R^{1612}$, hidrocarbilo e hidrocarbilo substituido; siempre que cualquiera de R^{10a} y R^{10b}, R^{15a} y R^{15b} y R^{16a} y R^{16b} puedan formar juntos un resto seleccionado entre el grupo consistente en {=}O, {=}S y {=}NR^{1613};
R^{1611}, R^{1612} y R^{1613} son independientemente seleccionados entre hidrocarbilo e hidrocarbilo substituido; y
uno o más de R^1, R^2, R^3, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10a}, R^{10b}, R^{14}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b} pueden formar parte de un anillo o sistema de anillos seleccionado entre el grupo consistente en carbocíclico, heterocíclico, arilo, heteroarilo y sus combinaciones.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, donde A es oxígeno; R^1, R^2, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10a}, R^{10b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b} son hidrógeno; R^3 es seleccionado entre hidroxi, hidroxi protegido, alquiloxi y aciloxi; R^{14} es hidrógeno o hidroxi; y R^{17} es seleccionado entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, alilo y arilo.

4. El procedimiento de la reivindicación 2 ó 3, donde R^3 es hidroxi o metiloxi; R^{14} es hidrógeno; y R^{17} es metilo.

5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que además incluye la separación del depurador de metales del morfinano que tiene el resto de anillo de cetona saturada y que tiene un contenido en metales menor de 100 ppm.

6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el catalizador de metal de transición es seleccionado entre un elemento metálico de transición, una sal de metal de transición y un complejo de metal de transición, y contiene un metal de transición seleccionado entre iridio, níquel, osmio, paladio, platino, rodio y rutenio.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, donde la sal de metal de transición incluye un anión seleccionado entre un acetato, un acetilacetonato, un alcóxido, un butirato, un carbonilo, un dióxido, un haluro, un hexonato, un hidruro, un

mesilato, un octanato, un nitrato, un nitrosilhaluro, un nitrosilnitrato, un sulfato, un sulfuro, un sulfonato, un fosfato, un trifluorometanosulfonato, un trimetilacetato, un tosilato y sus combinaciones.

8. El procedimiento de la reivindicación 6, donde el complejo de metal de transición es seleccionado entre un complejo bis(alil)-rutenio seleccionado entre $\{Ru(\eta^3:\eta^3\text{-}C_{10}H_{16})(\mu\text{-}Cl)Cl\}_2$, $Ru(\eta^3:\eta^3:\eta^3\text{-}C_{12}H_{18})Cl_2$ y $\{Ru(\eta^3:\eta^3\text{-}C_{12}H_{20})(\mu\text{-}Cl)Cl\}_2$, y un complejo de fosfina seleccionado entre $(fosfino)_xPdCl_2$, $(PPh_3)_4Pd$, $RuCl_2(PPh_3)_3$, $RuCl_2(PPh_3)_4$, $RuH_2(PPh_3)_4$ y $RhCl(PPh_3)_3$.

9. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la razón de pesos del morfinano que tiene un resto de anillo de alcohol alílico al catalizador de metal de transición es de aproximadamente 1:0,0001 a aproximadamente 1:0,1 y la razón de pesos del morfinano que tiene un resto de anillo de alcohol alílico al depurador de metales es de aproximadamente 1:0,005 a aproximadamente 1:0,5.

10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el depurador de metales tiene un grupo funcional seleccionado entre acetilo, amida, amina, amino, guanidina, imidazol, imina, mercaptofenilo, ácido fosfónico, trimercaptotriazina, triamina, tiol, tiourea y sus combinaciones.

11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde las etapas (a) y (b) son llevadas a cabo en presencia de un solvente prótico o aprótico; las etapas (a) y (b) son llevadas a cabo a una temperatura de aproximadamente 10°C a aproximadamente 120°C; y la etapa (b) es llevada a cabo a un pH de aproximadamente 0 a aproximadamente 7.

12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el procedimiento es una síntesis en un solo recipiente.

13. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde el morfinano que tiene un resto de anillo de cetona saturada tiene un contenido en metales menor de 20 ppm.

14. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el depurador de metales está unido a una fase sólida seleccionada entre un material inorgánico y un polímero orgánico.

15. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde la actividad óptica del morfinano que tiene un resto de anillo de cetona saturada y el morfinano que tiene un resto de anillo de alcohol alílico es (-) o (+), y la configuración de C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, es seleccionada entre el grupo consistente en RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, RSRS, RSSS, SRRR, SRSR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS y SSSS, con la condición de que los carbonos C-15 y C-16 estén ambos sobre la cara alfa de la molécula o la cara beta de la molécula.