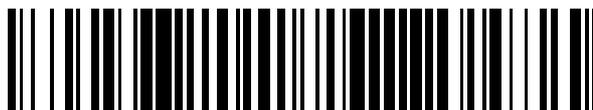


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 057**

51 Int. Cl.:

C07D 489/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2009 E 09789377 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2342206**

54 Título: **Procedimientos para la hidrogenación de derivados de alcaloides opiáceos**

30 Prioridad:

30.09.2008 US 194779 P

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

16.02.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MANNINO, ANTHONY y
ZDRODOWSKI, JAMES**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 529 057 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

Procedimientos para la hidrogenación de derivados de alcaloides opiáceos

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona, en general, con procedimientos para la síntesis de alcaloides opiáceos. En particular, la presente invención proporciona procedimientos para la formación de alcaloides opiáceos que minimizan la formación de impurezas y disminuyen el tiempo de reacción.

10

Antecedentes de la invención

La tebaína es un alcaloide opiáceo. Aunque la tebaína no es usada terapéuticamente por sí misma, puede ser convertida industrialmente en una variedad de alcaloides opiáceos terapéuticamente importantes, entre los que se incluyen oxycodona, oximorfona, nalbufeno, naloxona, naltrexona, diprenorfina, buprenorfina y etorfina. La buprenorfina, por ejemplo, es un derivado de tebaína con potente analgesia, aproximadamente de veinticinco a cuarenta veces más potente que la morfina, y está indicada para el tratamiento del dolor crónico de moderado a severo o para la analgesia preoperatoria.

15

20

La buprenorfina es preparada por una ruta sintética que comienza con la conversión de tebaína en 6,14-endoeteno-7- α -acetiltetrahidrotebaína. En particular, la tebaína reacciona con un dienófilo (v.g., metilvinilcetona) en presencia de un alcohol para producir el producto de Diels Alder 6,14-endoeteno-7 α -acetiltetrahidrotebaína. El producto de Diels Alder es entonces hidrogenado para producir 7-acetil-6,14-endoetano-6,7,8,14-tetrahidrotebaína.

25

Varias de las rutas sintéticas usadas para producir 7-acetil-6,14-endoetano-6,7,8,14-tetrahidrotebaína presentan serios inconvenientes. Por ejemplo, la Patente Estadounidense 5.849.915 (patente '915) describe un procedimiento para formar buprenorfina que incluye la reacción de tebaína con un exceso de metilvinilcetona en una etapa de Diels-Alder. Se elimina el exceso de cetona insaturada tras la reacción por destilación a presión reducida. Se disuelve el residuo producido en esta etapa en metanol hirviendo, el cual es después enfriado para producir un sólido cristalino, que se filtra y se lava con metanol frío y se seca a presión reducida, para producir 7-acetil-6,14-endoetenotetrahidrotebaína con un rendimiento del 92%. Se disuelve luego la 7-acetil-6,14-endoetenotetrahidrotebaína en etanol y se hidrogena con catalizador de paladio al 5% sobre carbón durante 30 horas a temperatura ambiente y a una presión de 60 psig. Tras la eliminación del catalizador, se obtiene 7-acetil-6,14-endoetanotetrahidrotebaína con un rendimiento de sólo el 80% por recristalización del producto formado con etanol. Se convierte entonces la 7-acetil-6,14-endoetanotetrahidrotebaína producida en buprenorfina usando una serie de etapas de reacción adicionales.

30

35

Como se ilustra mediante el procedimiento detallado en la patente '915, la cantidad de tiempo necesaria para llevar a cabo la reacción de Diels-Alder y la reacción de hidrogenación según los procedimientos anteriores es indeseablemente elevada. Además, el requerimiento que existe en los procedimientos anteriores de eliminación del exceso de metilvinilcetona tiene las consecuencias potencialmente perjudiciales de aumentar la posibilidad de exponer a los trabajadores a la metilvinilcetona, que es una sustancia nociva. Por otra parte, se requiere una serie relativamente compleja de etapas para recristalizar la 7-acetil-6,14-endoetanotetrahidrotebaína procedente de la mezcla de reacción de hidrogenación y para eliminar la relativamente grande cantidad de impureza epimérica formada en el proceso. Además, el rendimiento del 80% en la etapa de hidrogenación es demasiado bajo.

40

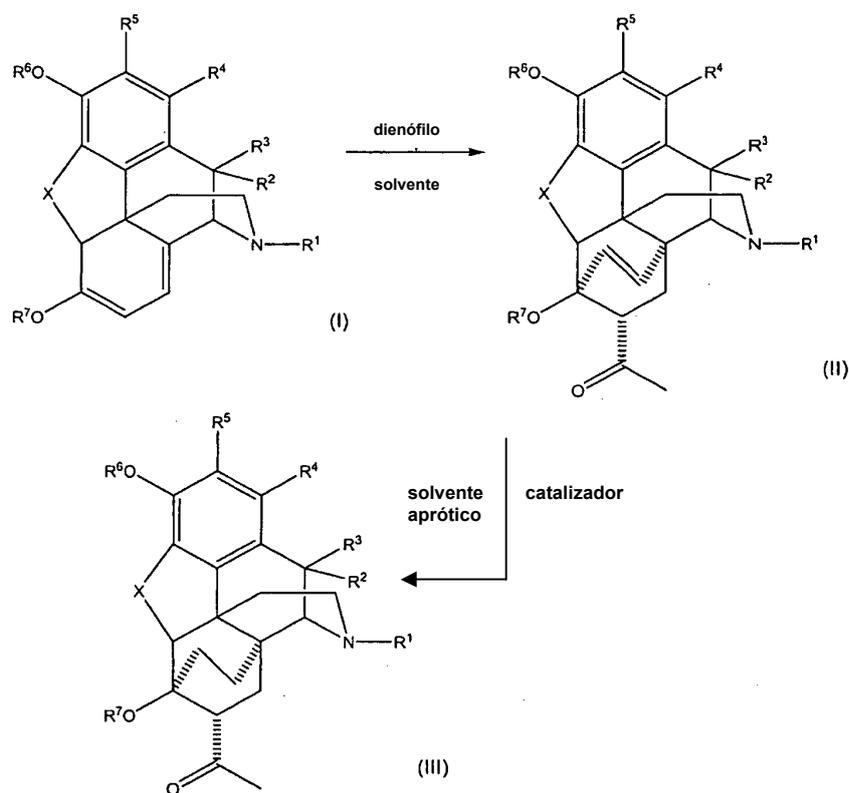
45

MARTON, J. *et al.*, MONATSCHEFTE FUER CHEMIE, vol. 125, n° 11, 1994, páginas 1229-1240, desvelan la hidrogenación catalítica de derivados de morfina en tolueno en presencia de Pd/C.

50 Resumen de la invención

Resumiendo, por lo tanto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (III), donde el procedimiento comprende una primera reacción que consiste en poner en contacto un compuesto de Fórmula (I) con un solvente aprótico que incluye acetato de isopropilo y un dienófilo, para formar un compuesto de Fórmula (II), y luego una segunda reacción que consiste en poner en contacto el compuesto de Fórmula (II) con un catalizador metálico de transición, hidrógeno gaseoso y el solvente aprótico, para formar un compuesto de Fórmula (III) según el siguiente esquema de reacción:

55



donde:

- 5 la primera reacción y la segunda reacción son ambas llevadas a cabo en un procedimiento de un solo recipiente y el solvente utilizado para la primera reacción y el solvente aprótico para la segunda reacción son los mismos;
 R^1 y R^8 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^2 y R^3 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 10 R^4 y R^5 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, {-}OH, {-}NH₂, {-}SH, {-}SR⁸ y {-}OR⁸;
 R^6 y R^7 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y
 15 X es un heteroátomo.

En particular, se ha descubierto que el uso de un solvente aprótico en la reacción de hidrogenación no sólo da lugar a un mayor rendimiento y una mayor pureza del producto, sino que también reduce beneficiosamente el tiempo de reacción.

20

Se describen con más detalle a continuación aspectos e iteraciones adicionales de la invención.

Descripción detallada de la invención

- 25 La invención proporciona una ruta sintética eficaz para la producción de alcaloides opiáceos en un procedimiento de un solo recipiente mediante una reacción de cicloadición entre un compuesto opiáceo que tiene un dieno conjugado y un dienófilo, seguida de hidrogenación del producto resultante para formar un alcaloide opiáceo. En particular, se ha descubierto que el uso de un solvente aprótico en la reacción de hidrogenación no sólo da lugar a un aumento en el rendimiento y la pureza del producto, sino que también reduce beneficiosamente el tiempo de reacción, y que el uso de un solvente aprótico (es decir, acetato de isopropilo) en comparación con un solvente prótico (es decir, ácido acético) en la reacción de hidrogenación reduce el tiempo de reacción global en más de un cincuenta por ciento en varias iteraciones de la invención. El procedimiento de la invención también elimina substancialmente la necesidad de que los trabajadores manipulen el peligroso dienófilo (v.g., metilvinilcetona) utilizado como reactivo en la reacción de cicloadición. Con este fin, la totalidad de la reacción (es decir, la cicloadición y la hidrogenación) es llevada a cabo en un procedimiento de un solo recipiente, eliminando así la necesidad de retirar el dienófilo tras la reacción de cicloadición. Además, si el dienófilo es metilvinilcetona, la mayor parte del mismo se reduce a la mucho menos tóxica cetona-2 durante la reacción de hidrogenación. También se ha descubierto que la adición de un alcano mientras se enfría la reacción de hidrogenación da lugar a cristalización del producto alcaloide en forma

35

substantialmente pura. Los alcaloides producidos mediante el procedimiento de la invención son típicamente compuestos intermediarios que pueden ser utilizados para producir una variedad de alcaloides biológicamente activos, incluyendo buprenorfina y diprenorfina.

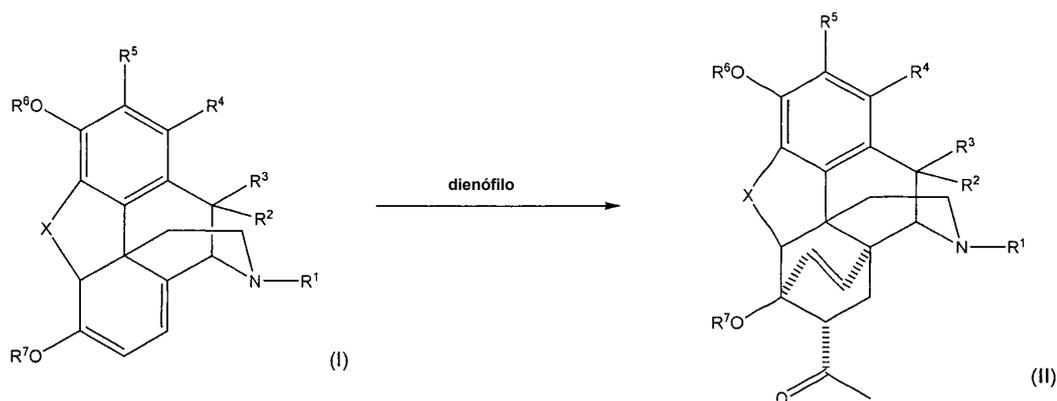
5 Por razones de conveniencia, la primera etapa de reacción del procedimiento conlleva una reacción de cicloadición entre un compuesto opiáceo que tiene un dieno conjugado y un dienófilo. Esta reacción es generalmente conocida como reacción de Diels Alder y da lugar a la producción de un alcaloide opiáceo. A veces se hace aquí referencia a la segunda etapa de reacción por conveniencia como la reacción de hidrogenación. Se describe la reacción de Diels Alder en la sección (I) más adelante y se describe la reacción de hidrogenación en la sección (II) más adelante.

10 Estas reacciones pueden ser llevadas a cabo por lotes, pero en el mismo recipiente, o de un modo continuo o semicontinuo. De hecho, una ventaja de ciertas realizaciones de la presente invención es que los presentes métodos se adaptan más fácilmente que muchos de los métodos anteriores al uso en relación con procedimientos continuos o semicontinuos. Así, se apreciará que la descripción de cada una de las etapas en las secciones independientes de la presente solicitud tiene fines de conveniencia, pero no ningún fin necesariamente limitante.

(I) Síntesis de compuestos de Fórmula (II): Reacción de Diels Alder

20 El procedimiento de la invención incluye una reacción de cicloadición entre un compuesto opiáceo que tiene un dieno conjugado, a saber, un compuesto de Fórmula (I), y un dienófilo para producir un alcaloide opiáceo de Fórmula (II). Con fines de ilustración, el Esquema de Reacción 1 representa la producción del compuesto de Fórmula (II) según un aspecto de la invención:

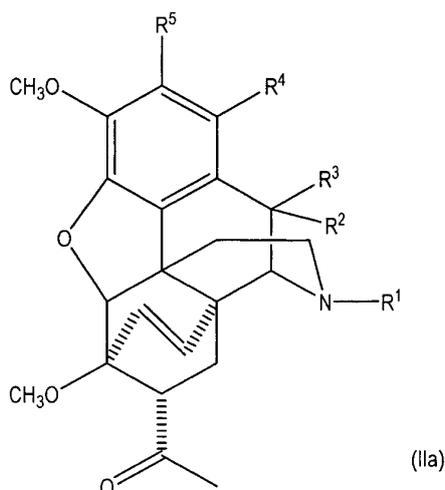
Esquema de Reacción 1



25 donde:

30 R^1 y R^8 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^2 y R^3 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^4 y R^5 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, $\{-\}OH$, $\{-\}NH_2$, $\{-\}SH$, $\{-\}SR^8$ y $\{-\}OR^8$;
 R^6 y R^7 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y
 35 X es un heteroátomo.

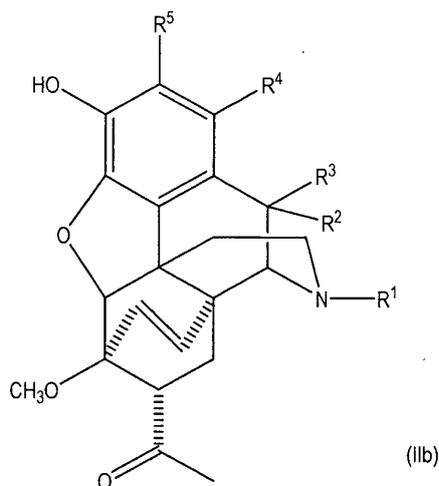
40 En una realización ejemplar, el compuesto de Fórmula (II) es 6,14-endoeteno-7-acetiltetrahidrotebaína o un derivado de 6,14-endoeteno-7-acetiltetrahidrotebaína de Fórmula (IIa):



donde:

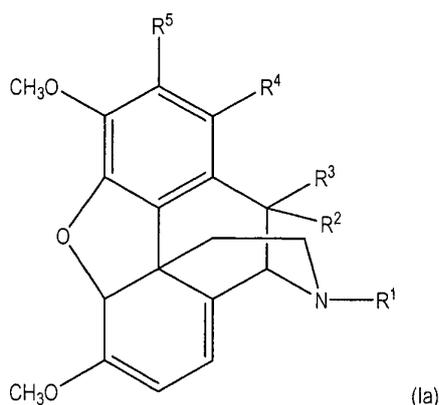
- 5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se ha definido para los compuestos de Fórmula (II). En una realización ejemplar, el compuesto de Fórmula (IIa) es 6,14-endoeteno-7-acetiltetrahidrotebaína (es decir, cuando R^1 es metilo y R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno).

- 10 En aún otra realización ejemplar, el compuesto de Fórmula (II) es 6,14-endoeteno-7-acetiltetrahidrooripavina o un derivado de 6,14-endoeteno-7-acetiltetrahidrooripavina de Fórmula (IIb):



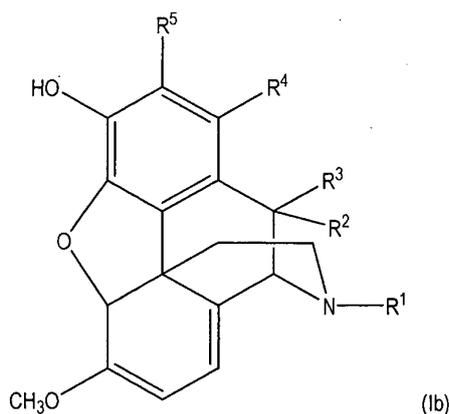
donde:

- 15 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se ha definido para los compuestos de Fórmula (II). En una realización ejemplar, el compuesto de Fórmula (IIb) es 6,14-endoeteno-7-acetiltetrahidrooripavina (es decir, cuando R^1 es metilo y R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno).
- 20 El procedimiento comienza con la formación de una mezcla de reacción combinando un compuesto de Fórmula (I) con un dienófilo. La reacción es llevada a cabo en presencia de un solvente. Una variedad de compuestos de Fórmula (I) son adecuados para uso en el procedimiento. En una iteración del procedimiento, para el compuesto de Fórmula (I), R^1 es un alquilo o alquilo sustituido, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno y X es oxígeno. En una iteración alternativa, R^6 es metilo y R^7 es metilo. En aún otra iteración alternativa, R^6 es hidrógeno y R^7 es metilo.
- 25 En una realización ejemplar del procedimiento, el compuesto de Fórmula (I) es tebaína o un derivado de tebaína de Fórmula (Ia):



donde:

- 5 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se ha definido para los compuestos de Fórmula (I). En una realización ejemplar, el compuesto de Fórmula (Ia) es tebaína (es decir, cuando R^1 es metilo y R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno). En el procedimiento, cuando el compuesto de Fórmula (Ia) consiste en tebaína, entonces el producto resultante es 6,14-endoeteno-7-acetiltetrahidrotebaína.
- 10 En una realización alternativa del procedimiento, el compuesto de Fórmula (I) es oripavina o un derivado de oripavina de Fórmula (Ib):



15 donde:

- R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se ha definido para los compuestos de Fórmula (I). En una realización ejemplar, el compuesto de Fórmula (Ib) es oripavina (es decir, cuando R^1 es metilo y R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno). En el procedimiento, cuando el compuesto de Fórmula (Ib) consiste en oripavina, entonces el producto resultante es 6,14-endoeteno-7-acetiltetrahidrooripavina.
- 20

Además de un compuesto de Fórmula (I), la mezcla de reacción también contiene un dienófilo. Típicamente, el dienófilo es un dienófilo deficiente en electrones α,β -insaturado. Un ejemplo de dienófilo es la metilvinilcetona. Otros dienófilos adecuados incluyen, aunque sin limitación, anhídrido maleico, acrilato de metilo, fumarato de dietilo, benzoquinona, acetileno, 4-fenil-1,2,4-triazolin-3,4-diona y 2-metilpropenal.

25

La mezcla de reacción, como se detalla aquí, también incluye un solvente. Tal como se usa aquí, el término "solvente" se refiere a cualesquiera uno o más compuestos que son capaces de establecer una fase substancialmente continua en la que se transportan los reactivos antes citados, tal como por suspensión, solución o similares. En ciertas realizaciones preferidas, el solvente es generalmente líquido a temperatura ambiente y tiene la capacidad de solvatar al menos una porción, y preferiblemente substancialmente todos, de los reactivos aquí mencionados en las condiciones de reacción. El solvente es acetato de isopropilo, e incluye combinaciones de acetato de etilo y/o tolueno con acetato de isopropilo. El solvente comprende, e incluso más preferiblemente consiste esencialmente en, acetato de isopropilo. Aunque se contempla que se pueden usar otros solventes, tales como metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida y similares, en combinación con los solventes antes mencionados.

30

35

En general, se contempla que la temperatura de la etapa de reacción de Diels-Alder puede variar ampliamente

dentro del alcance de la presente invención. En ciertas realizaciones altamente preferidas, la temperatura de la reacción es preferiblemente de aproximadamente 50°C a aproximadamente 110°C, y más preferiblemente de aproximadamente 70°C a aproximadamente 100°C, e incluso más preferiblemente, en ciertas realizaciones, es de aproximadamente 80°C.

También se contempla, en general, que la presión de la etapa de reacción de Diels-Alder puede variar ampliamente dentro del alcance de la presente invención. En ciertas realizaciones altamente preferidas, se mantiene la presión de la reacción en el rango de aproximadamente 5 psig a aproximadamente 50 psig, y más preferiblemente de aproximadamente 20 psig a aproximadamente 40 psig, e incluso más preferiblemente, en ciertas realizaciones, a aproximadamente 30 psig.

Con respecto a los tiempos de reacción, también se contempla que se pueden variar estas condiciones de reacción en un rango relativamente amplio, dependiendo de las circunstancias particulares de cada aplicación. Sin embargo, los solicitantes piensan que ciertos aspectos de la presente invención permiten el uso de tiempos de reacción relativamente cortos para producir rendimientos relativamente altos de los componentes deseados. Así, en ciertas realizaciones ejemplares, se prefiere que el tiempo de reacción de la reacción de Diels-Alder, particularmente en el caso del procesado por lotes, sea un tiempo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 8 horas, más preferiblemente un tiempo de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 5 horas, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 4 horas.

Se contempla también que el rendimiento del producto de reacción deseado de la etapa de reacción de Diels-Alder puede variar ampliamente dentro del alcance de la presente invención. Sin embargo, en ciertas realizaciones altamente preferidas, particular y especialmente aquéllas en las que el material de partida del alcaloide opiáceo es la tebaína y el dienófilo es la metilvinilcetona, el rendimiento del producto de reacción deseado, incluyendo preferiblemente la 7-acetil-6,14-endoeteno-6,7,8,14-tetrahidrotebaína, es de al menos aproximadamente el 88%, más preferiblemente de al menos aproximadamente el 93% e incluso más preferiblemente de al menos aproximadamente el 95%.

Las proporciones relativas de los reactivos y el solvente presentes en la reacción de Diels-Alder pueden también variar ampliamente y permanecer dentro del amplio alcance de la presente invención. En realizaciones preferidas, el dienófilo, tal como la metilvinilcetona, está presente en un exceso molar con respecto al material de partida del alcaloide opiáceo, e incluso más preferiblemente en una cantidad que es al menos aproximadamente 2,2 veces la cantidad estequiométrica, e incluso más preferiblemente al menos aproximadamente 1,2 veces la cantidad estequiométrica. En ciertas realizaciones preferidas, la razón de pesos de la tebaína a la metilvinilcetona introducidas en el recipiente de reacción es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 4:1, más preferiblemente de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 2,5:1 e incluso más preferiblemente de aproximadamente 1,7:1 a aproximadamente 2,2:1. Además, se contempla que la cantidad del solvente presente será fácilmente determinada por los expertos en la técnica considerando las necesidades particulares de la reacción en cada caso específico. Sin embargo, en realizaciones preferidas, la razón de pesos de la tebaína al solvente, acetato de isopropilo, introducidos en el recipiente de reacción, es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:8, más preferiblemente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5 e incluso más preferiblemente de aproximadamente 1:2,3 a aproximadamente 1:2,9.

Es opcional, aunque se prefiere, someter el producto de reacción, que preferiblemente contiene el aducto de Diels-Alder deseado en un rendimiento relativamente alto como aquí se describe, a una etapa de filtración que elimine al menos una porción, y preferiblemente al menos una porción substancial, de cualquier subproducto sólido o semisólido no deseado producido durante la reacción de Diels-Alder. En realizaciones preferidas, la etapa de filtración incluye la introducción de un medio de filtro, tal como preferiblemente tierra de diatomeas o un material similar, en la mezcla de productos de reacción, seguida de separación de la ayuda de filtro para obtener un filtrado que contiene el aducto de Diels-Alder deseado.

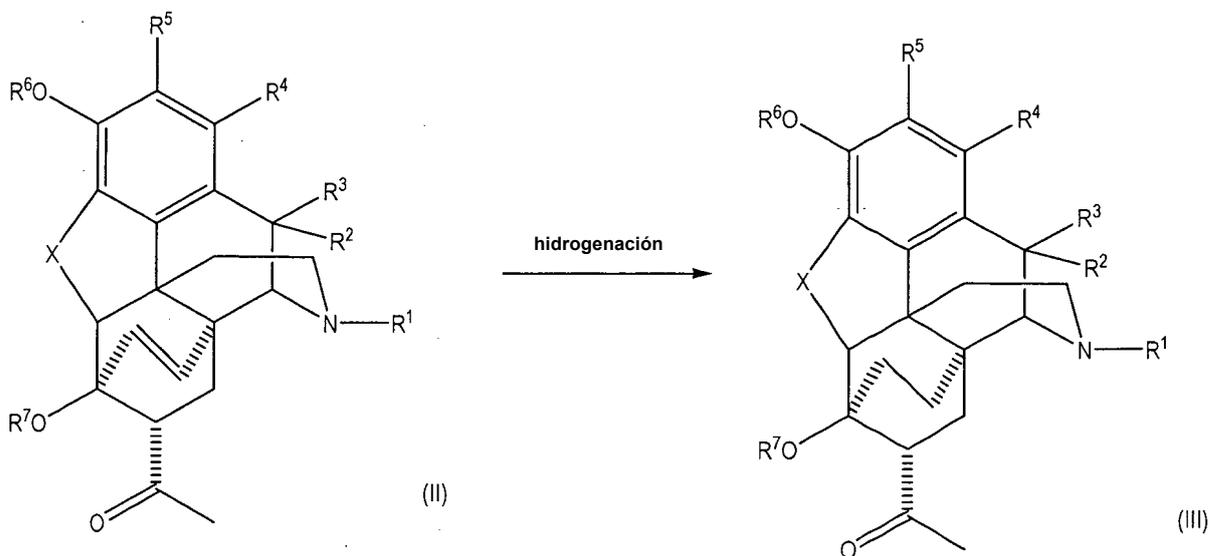
En general, se contempla que el producto de reacción incluirá también uno o más isómeros del aducto de Diels-Alder deseado, material dienofílico no reaccionado, incluyendo particularmente metilvinilcetona, y al menos una porción substancial del solvente, incluyendo preferiblemente acetato de isopropilo. Aunque los solicitantes no pretenden inclinarse necesariamente por ninguna teoría específica, se cree que al menos algunas de las ventajas de realizaciones preferidas de la presente invención derivan del carácter relativamente único del producto de reacción de la reacción de Diels-Alder, particularmente en tanto que dicho producto de reacción pueda ser introducido directamente en la posterior etapa de hidrogenación, sin necesidad de aislamiento del aducto de Diels-Alder deseado de estos otros materiales contenidos en la mezcla de productos de reacción. De hecho, los solicitantes piensan, sin inclinarse necesariamente por ello, que la presencia de acetato de isopropilo aumenta el rendimiento de la posterior etapa de hidrogenación, que se describe con más detalle a continuación.

(II) Síntesis de compuestos de Fórmula (III): Reacción de hidrogenación

Un importante aspecto de la presente invención conlleva la etapa de hidrogenación de un compuesto endoalqueno de Fórmula (II) en presencia del solvente aprótico para producir un producto de reacción que comprende un derivado

5 hidrogenado del compuesto endoalqueno. En realizaciones preferidas, al menos una porción del filtrado del producto de reacción bruto de la reacción de Diels-Alder antes descrita, que comprende epímeros y otros subproductos, metilvinilcetona no reaccionada y solvente, forma al menos una porción de la mezcla de reacción para la reacción de hidrogenación, convirtiendo así al menos una porción del compuesto de Fórmula (II) en el compuesto deseado de Fórmula (III). Con fines de ilustración, se representa la reacción de hidrogenación en el Esquema de Reacción 2:

Esquema de Reacción 2



donde:

10 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y X son como se ha descrito anteriormente para los compuestos de Fórmula (II).

(a) Mezcla de reacción de hidrogenación

15 El procedimiento comienza con la formación de una mezcla de reacción de hidrogenación combinando un compuesto de Fórmula (II) con un catalizador en presencia del solvente aprótico. Una variedad de compuestos de Fórmula (II) son adecuados para uso en el procedimiento. En una iteración del procedimiento, para el compuesto de Fórmula (II), R^1 es un alquilo o alquilo sustituido, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son hidrógeno y X es oxígeno. En una iteración alternativa, R^6 es metilo y R^7 es metilo. En aún otra iteración alternativa, R^6 es hidrógeno y R^7 es metilo. En una realización ejemplar, el compuesto de Fórmula (II) es 6,14-endoeteno-7-acetiltetrahidrotebaína o un derivado de 6,14-endoeteno-7-acetiltetrahidrotebaína de Fórmula (IIa) como se detalla en la Sección (I). En una realización ejemplar alternativa, el compuesto de Fórmula (II) es 6,14-endoeteno-7-acetiltetrahidrooripavina o un derivado de 6,14-endoeteno-7-acetiltetrahidrooripavina de Fórmula (IIb) como se detalla en la Sección (I).

25 Se usa el mismo solvente tanto en la reacción de Diels-Alder como en la reacción de hidrogenación. El uso del mismo solvente, es decir, acetato de isopropilo, tanto para la reacción de Diels-Alder como para la reacción de hidrogenación ofrece claras ventajas sobre las reacciones realizadas por separado en diferentes solventes. En primer lugar, no es necesario el aislamiento del producto de la reacción de Diels-Alder, ahorrando así tiempo de procesado en la fabricación y disminuyendo la exposición de los trabajadores al dienófilo tóxico, tal como la metilvinilcetona. Además, la metilvinilcetona se reduce a la mucho menos tóxica cetona 2-butanona durante la etapa de hidrogenación, añadiendo así otro elemento de seguridad. Por otra parte, como se describe más adelante, la hidrogenación procede más rápidamente, ahorrando de este modo tiempo de procesado en la fabricación. El tiempo de procesado global ahorrado para las dos etapas, la reacción de Diels-Alder y la hidrogenación, utilizando acetato de isopropilo, en ambas etapas es de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 90%, preferiblemente de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 85%, más preferiblemente de aproximadamente el 67% a aproximadamente el 80%. Además, se obtiene un producto de mayor pureza, producido con un mayor rendimiento global.

40 El catalizador de hidrogenación puede consistir en un catalizador que catalice la adición de hidrógeno al puente de alqueno, preferiblemente al puente de eteno, del compuesto endoalqueno, es decir, el aducto de Diels-Alder de Fórmula (II), para producir el puente de alcano, preferiblemente etano, es decir, el producto de hidrogenación preferido de Fórmula (III). En realizaciones preferidas, el catalizador de hidrogenación es un catalizador heterogéneo capaz de ser filtrado de la mezcla de reacción. El catalizador es un catalizador de metal de transición, eventualmente adsorbido sobre un soporte, tal como alúmina, sulfato de bario, carbonato de bario, carbonato de calcio, carbón y

similares, e incluso más preferiblemente el metal de transición es un metal del grupo del platino, tal como rutenio, osmio, rodio, iridio, paladio o platino. En ciertas realizaciones altamente preferidas, el metal del grupo del platino es paladio, eventualmente adsorbido sobre un soporte de carbón. Dichos catalizadores están comercializados por proveedores tales como Degussa y Engelhard.

5 La carga del catalizador de hidrogenación es preferiblemente de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 15% molar, preferiblemente de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 10% molar, más preferiblemente de aproximadamente un 6 a aproximadamente un 7% molar de paladio al 5% sobre carbón.

10 La presión de hidrógeno gaseoso durante la reacción de hidrogenación es preferiblemente de aproximadamente 10 psig a aproximadamente 60 psig, más preferiblemente de aproximadamente 15 psig a aproximadamente 50 psig e incluso más preferiblemente de aproximadamente 20 psig a aproximadamente 40 psig.

15 En general, la reacción de hidrogenación puede ser llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 55°C a aproximadamente 85°C. En una realización preferida, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 70°C a aproximadamente 75°C.

20 Típicamente, se deja que la reacción de hidrogenación proceda durante un período de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción, según se determina por cromatografía (v.g., HPLC). En este contexto, una "reacción completada" generalmente significa que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente disminuida de compuestos de Fórmula (II), (IIa) o (IIb) y una cantidad significativamente aumentada de compuestos de Fórmula (III). En general, sin embargo, el tiempo de la reacción de hidrogenación es preferiblemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 horas, más preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 horas e incluso más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 horas. Una clara ventaja del presente procedimiento es el reducido tiempo de reacción utilizando un solvente como aquí se describe como medio de soporte de la hidrogenación, preferiblemente como solvente de la reacción. Por el contrario, la técnica anterior típicamente indica solventes próticos para la reacción de hidrogenación (v.g., solventes alcohólicos, tales como etanol o isopropanol, o solventes ácidos, tales como ácido acético). Las reducciones observadas en el tiempo de reacción usando acetato de isopropilo, en comparación con un solvente prótico, son de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 70%, más preferiblemente de aproximadamente un 40% a aproximadamente un 60% e incluso más preferiblemente de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 55%.

35 Otra clara ventaja del solvente utilizado en la reacción de hidrogenación (acetato de isopropilo) es que la cantidad de compuesto endoalqueno (es decir, compuesto de Fórmula II) no hidrogenado está significativamente reducida en comparación con el uso de un solvente prótico, tal como el ácido acético. Por ejemplo, los solicitantes han descubierto que el uso de ácido acético típicamente da lugar a más de un 1% de compuesto endoalqueno no hidrogenado. Comparativamente, el uso de acetato de isopropilo da lugar a una hidrogenación completa o casi completa del compuesto endoalqueno. En una realización ejemplar, la cantidad de compuesto endoalqueno no hidrogenado es menor de aproximadamente un 0,05% en peso. En otra realización, la cantidad de compuesto endoalqueno no hidrogenado es menor de aproximadamente un 0,025% en peso. En una realización ejemplar, la cantidad de compuesto endoalqueno no hidrogenado es menor de aproximadamente un 0,01% en peso.

(b) Aislamiento del producto de la reacción de hidrogenación

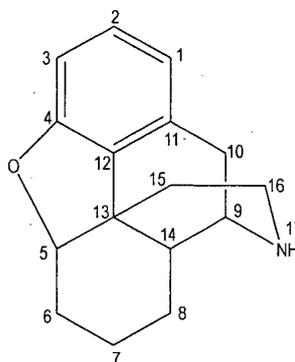
45 Tras completarse substancialmente la reacción de hidrogenación, típicamente se concentra la mezcla de reacción de hidrogenación para ayudar a la purificación del producto de la hidrogenación. En este contexto, el catalizador es generalmente eliminado por filtración, y el solvente, acetato de isopropilo, es parcialmente eliminado por destilación. La cantidad de solvente eliminada puede variar y variará. En una realización, se elimina de aproximadamente un 50% a aproximadamente un 100% del solvente por destilación. En una realización ejemplar, se elimina al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90% o más de un 95% del solvente por destilación.

50 En una iteración ejemplar, después de eliminar el solvente de la mezcla de reacción de hidrogenación, se añade un alcano. Se ha visto que la adición de un alcano facilita la cristalización del producto de la reacción de hidrogenación deseado, tal como el compuesto de Fórmula (III). El alcano puede ser lineal, ramificado o un cicloalcano. Como ejemplos adecuados de alcanos, se incluyen, aunque sin limitación, n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, isopentano, neopentano, isohexano, neohexano, isoheptano, neoheptano, ciclopentano y ciclohexano. En una alternativa ejemplar de esta realización, el alcano es heptano o ciclohexano. La cantidad de alcano añadida a la mezcla de reacción de hidrogenación puede variar y variará sin desviarse del alcance de la invención. En una realización, la cantidad de alcano añadida puede variar de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 kg por cada kg de producto de hidrogenación formado. En ciertas realizaciones, el alcano puede ser añadido a la mezcla de reacción de hidrogenación al enfriarse. En otras realizaciones, el alcano puede ser añadido a la mezcla de reacción de hidrogenación mientras se calienta la mezcla, tal como hasta una temperatura de aproximadamente 60°C a aproximadamente 90°C. Tras la adición del alcano, sin embargo, la mezcla de reacción de hidrogenación es típicamente enfriada hasta una temperatura inferior a aproximadamente 20°C durante el proceso de cristalización.

65 En una realización ejemplar, se reduce al temperatura a menos de aproximadamente 10°C durante el proceso de cristalización. Se ha visto que este proceso de cristalización preferiblemente elimina substancialmente todas las

impurezas epiméricas (v.g., el epímero β de 6,14-endoeteno-7 α -acetiltetrahidrotebaína o de 6,14-endoeteno-7 α -acetiltetrahidrooripavina) y proporciona el producto de reacción deseado en forma cristalina, tal como 7-acetil-6,14-endoetano-6,7,8,14-tetrahidrotebaína cristalina, preferiblemente con un rendimiento de al menos aproximadamente un 95% y con una pureza de aproximadamente un 95% a aproximadamente un 97%, preferiblemente una pureza de aproximadamente un 98% a aproximadamente un 99%. El material de esta calidad es adecuado para uso en la mayoría de las aplicaciones sin mayor purificación por recristalización. Por ejemplo, según realizaciones preferidas, se puede usar la 7-acetil-6,14-endoetano-6,7,8,14-tetrahidrotebaína así aislada directamente para ulterior procesamiento en buprenorfina.

Los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I), (II) o (III) pueden tener un (-) o un (+) con respecto a la rotación de la luz polarizada en base a si el material de partida utilizado está en la forma absoluta del opiáceo (-) o (+). Más específicamente, cada centro quiral puede tener una configuración R o S. Los compuestos formados mediante los procedimientos de la invención comprenden los morfinaños. Con fines ilustrativos, los átomos de anillo de un compuesto morfinaño son numerados como se indica en el siguiente diagrama.



Algunos compuestos aquí descritos, tales como los compuestos de Fórmula (II), pueden tener al menos seis centros quirales, a saber, los carbonos C5, C6, C7, C9, C13 y C14.

La invención también ampara el uso de sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos aquí descritos. Como sales ejemplares, se incluyen, sin limitación, clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, metanosulfonato, acetato, formiato, tartrato, maleato, malato, citrato, isocitrato, succinato, lactato, gluconato, glucuronato, piruvato, oxalato, fumarato, propionato, aspartato, glutamato, benzoato, fluoruro de metilo, cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo y similares.

Definiciones

Los compuestos aquí descritos pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden ser aislados en forma ópticamente activa o racémica. Todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas y todas las formas de isómeros geométricos de una estructura quedan incluidas, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica específica. Todos los procedimientos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermediarios en ellos preparados son considerados como parte de la presente invención.

El término "acilo", tal como se usa aquí solo o como parte de otro grupo, indica el resto formado por eliminación del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, v.g., RC(O)-, donde R es R¹, R¹O-, R¹R²N- o R¹S-, R¹ es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido o heterociclo y R² es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

El término "aciloxi", tal como se usa aquí solo o como parte de otro grupo, indica 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 usa 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 "alqueniilo", tal como se usa aquí, describe grupos que son preferiblemente alqueniilo 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 usa 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 usa aquí solo o como parte de otro grupo, indica grupos aromáticos homo- o heterocíclicos eventualmente substituidos. Estos grupos aromáticos son preferiblemente grupos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos de 6 a 14 átomos en la porción de anillo. El término "aromático" incluye los grupos "arilo" y "heteroarilo" definidos a continuación.

El término "arilo" o "Ar", tal como se usa aquí solo o como parte de otro grupo, indica grupos aromáticos homocíclicos eventualmente substituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos de 6 a 12 carbonos en la porción de anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo substituido, bifenilo substituido o naftilo substituido. Fenilo y fenilo substituido son el arilo más preferido.

Los términos "halógeno" o "halo", tal como se usan aquí solos o como parte de otro grupo, se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término "heteroátomo" significará átomos distintos de carbono e hidrógeno.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico", tal como se usan aquí solos o como parte de otro grupo, indican 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 heterocíclico 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 heterocíclicos, se incluyen heteroaromáticos como se describe a continuación. Como ejemplos de substituyentes, se incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo substituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxilo, alcoxi, alquenoxilo, alquinoxilo, ariloxilo, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

El término "heteroarilo", tal como se usa aquí solo o como parte de otro grupo, indica 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 heteroarilo 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 heteroarilo, se incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares. Como ejemplos de substituyentes, se incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo substituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxilo, alcoxi, alquenoxilo, alquinoxilo, ariloxilo, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo", tal como se usan aquí, describen compuestos o radicales orgánicos consistentes exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquínilo y arilo. Estos restos también incluyen restos alquilo, alquenilo, alquínilo 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 tienen de 1 a 20 átomos de carbono.

Los restos "hidrocarbilo substituido" 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 nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre o un átomo de halógeno. Estos substituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxilo, ariloxilo, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxilo, nitro, amino, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

Cuando se presentan los elementos de la presente invención o de su(s) realización(es) preferida(s), los artículos "un", "una", "el" y "la" y "dicho" y "dicha" pretenden 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 además 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 iteraciones de la invención.

Ejemplo Comparativo 1: Preparación de 6,14-endoetano-7-acetiltetrahidrotebaína - Hidrogenación en ácido acético

El siguiente ejemplo ilustra el método de hidrogenación tradicional, es decir, usando un solvente prótico. Se añadió el aducto de Diels-Alder eteno, 6,14-endoetano-7-acetiltetrahidrotebaína, (8,5 kg, 22,3 moles) por porciones con agitación a un reactor de hidrogenación que contenía 41 l de ácido acético glacial. Después de disolverse el material

de partida, se añadieron 223 g de dióxido de platino suspendido en 1 l de ácido acético a la solución resultante. Se inició la hidrogenación a una presión de hidrógeno de 15 psig y a temperatura ambiente. Se mantuvo la temperatura por debajo de 40°C y se llevó a cabo la reacción durante aproximadamente 18 horas. Se eliminó el catalizador por filtración a través de tierra de diatomeas y se lavó con ácido acético (3 x 1 l). Se añadió el filtrado lentamente a una mezcla de 54 l de hidróxido de amonio concentrado, 54 kg de hielo y 42 l de cloroformo. Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con cloroformo (2 x 20 l). Se secaron parcialmente los extractos orgánicos por filtración a través de una gruesa almohadilla de tierra de diatomeas. Se eliminó el cloroformo por destilación, manteniendo una temperatura del recipiente de 85-90°C, y se mezcló el aceite residual con 32 l de hexano. Se destiló el solvente (16 l) y se enfrió la mezcla hasta 10°C. Se recogió el producto sólido por filtración y se lavó con hexano (3 x 2 l). El rendimiento bruto fue del 75%. Se recristalizó el producto bruto con etanol (4 ml/g) para eliminar el material de partida eteno no reaccionado y las impurezas epiméricas. La recuperación fue del 93%. (Si el contenido en impurezas era demasiado alto, se usó una segunda recristalización con etanol (3 ml/g)).

Ejemplo 2: Preparación de 6,14-endoetano-7-acetiltetrahidrotebaína - Hidrogenación en acetato de isopropilo

Para determinar si se podría realizar la hidrogenación en presencia de un solvente aprótico, se llevó a cabo la siguiente reacción. Se añadió el filtrado de una reacción de Diels-Alder (en la que reaccionaron 50 kg de tebaína con 26 kg de metilvinilcetona en 150 l de acetato de isopropilo) a un reactor de hidrogenación. Se añadieron entonces 5 kg de paladio al 5% sobre carbón, suspendidos en 10 l de acetato de isopropilo, con agitación. Se introdujo hidrógeno gaseoso a una presión de 30 psig y se agitó la mezcla y se calentó hasta 60-70°C durante 6 horas. Se eliminó el catalizador por filtración y se eliminó parcialmente el acetato de isopropilo por destilación (es decir, se destilaron 130-150 l de acetato de isopropilo). Se añadió heptano, 160 l, y se enfrió la mezcla hasta menos de 10°C. Se aisló la 6,14-endoetano-7-acetiltetrahidrotebaína cristalizada por filtración con un rendimiento del 90%, sin necesidad de mayor purificación (es decir, no se pudieron detectar niveles de epímeros y los niveles de alqueno eran menores de aproximadamente un 0,2%). Este ejemplo ilustra que la hidrogenación en presencia de un solvente aprótico permitía un tiempo de reacción más corto, con menos impurezas.

Ejemplo 3: Hidrogenación con una destilación y adición de heptano

El siguiente ejemplo detalla una reacción llevada a cabo con una proporción típica de acetato de isopropilo a compuesto de partida. Se purgó el reactor de hidrogenación con nitrógeno y 107 kg de 6,14-endoetano-7-acetiltetrahidrotebaína y se añadieron al reactor 7,2 kg de paladio al 5% sobre carbón (base húmeda) (0,067 kg/kg de compuesto de partida). Se volvió a purgar el reactor con nitrógeno y se añadieron 471 kg de acetato de isopropilo (4,4 kg/kg de compuesto de partida). Se accionó el agitador y se presurizó el reactor con 30 psig de hidrógeno y se calentó hasta 70°C durante seis horas. Al completarse la reacción, se enfrió el reactor hasta 30°C, se evacuó la presión de hidrógeno y se purgó el reactor con 30 psig de nitrógeno. Se recalentó la mezcla (que contenía ~18% en peso del producto endoetano en acetato de isopropilo) a aproximadamente 55°C y se eliminó el catalizador por filtración. Se aclaró entonces el hidrogenador con 61 kg de acetato de isopropilo (0,57 kg/kg de compuesto de partida) y se juntaron los dos filtrados.

Se destiló el acetato de isopropilo del filtrado bruto bajo un leve flujo de purga de nitrógeno aplicando vapor a la camisa del tanque. Se continuó con la destilación hasta recoger 453 kg (~139 galones) de acetato de isopropilo en el receptor de destilado, y la temperatura del recipiente era de entre 94 y 97°C. El concentrado al final de la destilación contenía una solución aproximadamente al 57% en peso del producto endoetano. Se añadieron a esta mezcla 107 kg de heptano (1,0 kg/kg de compuesto de partida) y se mantuvo la temperatura a entre 80 y 90°C. Se enfrió luego el lote a menos de 10°C a lo largo de un período de cuatro a seis horas con agitación constante (el producto comenzó a cristalizarse a una temperatura de entre 70 y 80°C). Se agitó la suspensión durante al menos una hora después de que la temperatura alcanzara 10°C y se filtró o centrifugó después para aislar el producto endoetano. Se lavó el sólido con 91 kg de heptano (0,85 kg/kg de compuesto de partida) y se secó a vacío a una temperatura de 65 a 75°C durante 6 a 8 horas, para obtener aproximadamente 100 kg de 6,14-endoetano-7-acetiltetrahidrotebaína (93% de rendimiento aislado).

Ejemplo 4: Hidrogenación diluida con dos destilaciones y adiciones de heptano

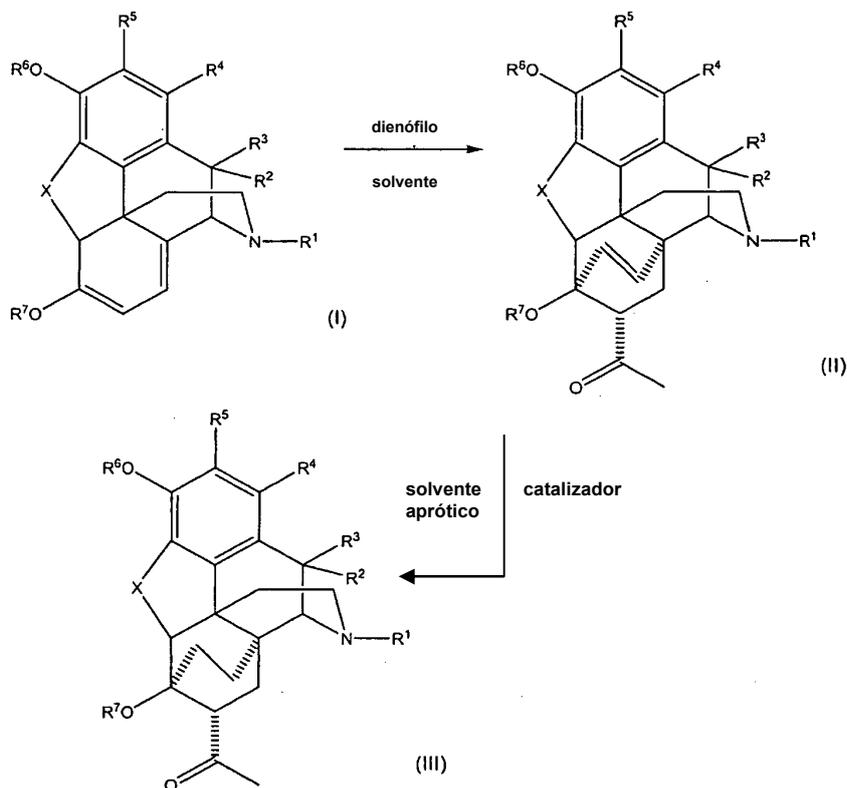
El siguiente ejemplo detalla una reacción que utiliza una elevada razón de carga de acetato de isopropilo a compuesto de partida. Se llevó a cabo esta reacción esencialmente como se ha descrito antes en el Ejemplo 3, excepto por dos cambios. En primer lugar, se añadió un total de 1.070 kg de acetato de isopropilo al reactor (es decir, una razón de carga de 10,0 kg de acetato de isopropilo por kg de compuesto de partida). En segundo lugar, sólo hubo que calentar la mezcla de reacción diluida (que contenía ~9% en peso de producto en acetato de isopropilo) a una temperatura de 35 a 40°C para mantener el producto en solución durante la etapa de filtración del catalizador.

Se destiló el acetato de isopropilo del filtrado como se detalla en el Ejemplo 3. Se continuó con la primera destilación hasta que se recogieron 880 kg (~269 galones) de acetato de isopropilo en el receptor de destilado. En este punto, la concentración de producto en el lote era del 30% en peso y la temperatura del recipiente era de entre 90 y 93°C. Se añadieron luego 503 kg de heptano (4,7 kg/kg de compuesto de partida), mientras se mantenía la temperatura a

entre 65 y 90°C. Se realizó después una segunda destilación hasta destilar 549 kg (~194 gal) adicionales de acetato de isopropilo y heptano y se aumentó la temperatura del recipiente a entre 95 y 98°C. Tras completarse la segunda destilación, se añadieron 214 kg adicionales de heptano (2,0 kg/kg de compuesto de partida) mientras se mantenía la temperatura a entre 80 y 90°C. En este punto, la composición del lote era de aproximadamente un 20% en peso de producto, un 7% en peso de acetato de isopropilo y un 73% en peso de heptano. Se enfrió luego gradualmente el lote hasta menos de 10°C a lo largo de un período de cuatro a seis horas y se agitó la suspensión durante al menos una hora después de que la temperatura hubiese alcanzado 10°C. Se filtró o centrifugó después la suspensión para aislar el producto endoetano. Se lavó el sólido con 91 kg de heptano (0,85 kg/kg de material de partida) y se secó a vacío a una temperatura de 65 a 75°C durante 6 a 8 horas, para obtener aproximadamente 100 kg de 6,14-endoetano-7-acetiltetrahidrotebaína (93% de rendimiento aislado).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula (III), donde el procedimiento comprende una primera reacción que consiste en poner en contacto un compuesto de Fórmula (I) con un solvente aprótico consistente en acetato de isopropilo y un dienófilo, para formar un compuesto de Fórmula (II), y luego una segunda reacción que consiste en poner en contacto el compuesto de Fórmula (II) con un catalizador de metal de transición, hidrógeno gaseoso y el solvente aprótico, para formar un compuesto de Fórmula (III), según el siguiente esquema de reacción:



- donde:
- la primera reacción y la segunda reacción son ambas llevadas a cabo en un procedimiento de un solo recipiente y el solvente utilizado para la primera reacción y el solvente aprótico para la segunda reacción son los mismos;
- R^1 y R^6 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- R^2 y R^3 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- R^4 y R^5 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, $\{-\}OH$, $\{-\}NH_2$, $\{-\}SH$, $\{-\}SR^8$ y $\{-\}OR^8$;
- R^6 y R^7 son independientemente seleccionados entre el grupo consistente en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y
- X es un heteroátomo.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, donde el dienófilo es metilvinilcetona y la primera reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 100°C, el catalizador es un catalizador de paladio adsorbido sobre un soporte de carbón y la segunda reacción es llevada a cabo a una temperatura de aproximadamente 65°C a aproximadamente 85°C.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, que además incluye la eliminación de al menos una porción del acetato de isopropilo después de haberse completado substancialmente la segunda reacción, seguida de adición de un alcano al enfriarse la segunda reacción a menos de 20°C.
4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el compuesto de Fórmula (III) es seleccionado entre el grupo consistente en 6,14-endoeteno-7-acetiltetrahidroorpavina y 6,14-endoeteno-7-acetiltetrahidrotebaína.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, donde queda menos de un 0,5% en peso del compuesto de Fórmula (II)

en la mezcla de reacción tras completarse la reacción de hidrogenación y el rendimiento del compuesto de Fórmula (III) es mayor del 97%.