

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 568 475**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 13/02 (2006.01)

A61P 17/04 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2006 E 06731279 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 1873158**

54 Título: **Cristales de derivado de morfina y procedimiento para producir los mismos**

30 Prioridad:

06.04.2005 JP 2005110096

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

29.04.2016

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**WAKITA, HISANORI;
AKIMOTO, MASAHIRO y
TAKEDA, TAKAHIRO**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 568 475 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

Cristales de derivado de morfinano y procedimiento para producir los mismos

5 Sector técnico

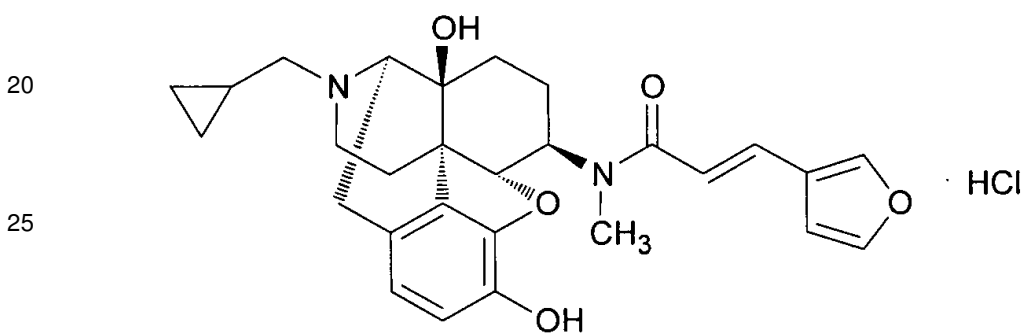
La presente invención se refiere a un cristal de clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano que tiene una acción analgésica, diurética y antiprurítica, y es útil como un principio activo de agentes analgésicos, diuréticos y antipruríticos, y a un procedimiento para la producción del mismo.

10

Técnica anterior

El clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano representado por la fórmula siguiente (I):

15



35

se da a conocer en el documento de patente 1. Se ha demostrado que este compuesto es un compuesto útil como principio activo de agentes analgésicos, diuréticos y antipruríticos. El documento de patente 1 da a conocer, de manera específica, el compuesto junto con las propiedades fisicoquímicas del mismo.

40

[Documento de patente 1]: Patente de Japón No. 2525552 (Ejemplo 68)

Durante estudios en profundidad sobre las propiedades físicas del compuesto representado por la fórmula (I) anterior, los presentes inventores han descubierto que mientras que el compuesto (I) producido según el ejemplo 68 en el documento de patente 1 es amorfo, tal como se muestra en la figura 4, el compuesto (I) presenta polimorfismo cristalino, es decir, está presente como un cristal de forma A, forma B o forma C, tal como se describe más adelante, cuando se produce mediante un procedimiento diferente al procedimiento anterior.

45

En general, un compuesto que presenta polimorfismo cristalino a veces tiene propiedades físicas diferentes para cada cristal. En particular, en el sector de la medicina, se conoce que hay diferencias con respecto a la solubilidad, la velocidad de disolución, la estabilidad, la capacidad de absorción, o similares. De este modo, es posible que incluso la utilización del mismo compuesto no proporcione la potencia deseada del mismo o conduzca a una potencia diferente a la predicha debido a una diferencia en la forma cristalina, lo cual provoca circunstancias imprevistas. Por esta razón, existe la necesidad de dar a conocer un compuesto de una calidad consistente que se puede esperar que tenga siempre una potencia constante.

50

De este modo, cuando un compuesto que presenta polimorfismo cristalino se utiliza como medicamento, es necesario proporcionar de forma estable el compuesto que tiene una forma cristalina uniforme a efectos de asegurar la calidad uniforme y la potencia constante del mismo.

55

La presencia de un cristal del compuesto representado por la fórmula (I) anterior era previamente bastante desconocida, y el documento de patente 1 tampoco describe o sugiere la presencia de un cristal o polimorfismo cristalino del mismo.

Por consiguiente, los presentes inventores compararon una forma amorfa del compuesto (I) preparada según el ejemplo 68 en el documento de patente 1 con un cristal del compuesto (I) producido mediante un procedimiento diferente al procedimiento anterior. Como resultado, se ha descubierto que, mientras que el compuesto amorfo no es consistente en calidad después de la producción y presenta una pureza baja, el cristal no presenta dichos problemas y es excelente como principio activo de medicamentos o como una preparación para el análisis de medicamentos.

60

65

Descripción de la invención

La presente invención abarca la siguiente invención.

5 (1) Un procedimiento para producir un cristal de clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano, que comprende hacer reaccionar 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano con ácido clorhídrico en un buen disolvente, seguido de la mezcla de la solución de reacción con un mal disolvente y agitación de la mezcla, en el que el buen disolvente se selecciona de la lista que comprende metanol, etanol y n-propanol y el mal disolvente se selecciona de la lista que comprende 2-propanol, 2-butanol y t-butanol.

10 (2) El procedimiento descrito en el punto (1) anterior, en el que el buen disolvente es metanol y el mal disolvente es 2-propanol.

15 (3) Un procedimiento para producir un cristal descrito en el punto (1) anterior, que comprende recrystalizar el clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano en metanol/2-propanol.

20 (4) Un procedimiento para producir un cristal descrito en el punto (1) anterior, que comprende recrystalizar, en metanol/2-propanol, el clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano obtenido mediante la reacción de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano con ácido clorhídrico.

25 El cristal de la presente invención es óptimo como medicamento que debe tener un valor constante de pH del producto después de la producción y una calidad constante. El cristal también presenta un contenido extremadamente bajo de isómero cis como impureza principal y es de pureza elevada.

Modo óptimo de llevar a cabo la invención

30 La presente invención da a conocer un cristal del compuesto representado por la fórmula (I) anterior.

El cristal de la presente invención se puede producir mediante cualquiera de los procedimientos descritos a continuación.

35 <Primer procedimiento>

Se hace reaccionar el 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano (en lo sucesivo, en algunos casos, referido como "derivado de morfinano libre") con ácido clorhídrico en un buen disolvente, seguido de la mezcla de la solución de reacción con un mal disolvente y agitación de la mezcla.

40 El buen disolvente se selecciona entre metanol, etanol y n-propanol; de manera preferente, es metanol. El mal disolvente se selecciona entre 2-propanol, 2-butanol, y t-butanol; de manera preferente, es 2-propanol.

45 La cantidad del buen disolvente utilizado para la reacción con ácido clorhídrico es habitualmente de 2 a 100 ml, de manera preferente, de 8 a 12 ml, en base a 1 g del derivado de morfinano libre.

El ácido clorhídrico se utiliza habitualmente a una concentración de 0,1 a 12 N, de manera preferente, de 1 a 2 N. La cantidad de ácido clorhídrico es habitualmente de 0,9 a 1,5 equivalentes, de manera preferente, de 1,0 a 1,1 equivalentes.

50 La proporción en volumen del buen disolvente con respecto al mal disolvente es habitualmente de 1 a 3:5, de manera preferente, de 1,5 a 2,5:5.

55 Después de mezclarse con el mal disolvente y agitar la mezcla, se añade, de manera preferente, un cristal de siembra. Entre los ejemplos del cristal de siembra utilizado en el presente documento se incluyen un cristal de forma A o un cristal de forma C.

60 Después de añadir el cristal de siembra, la mezcla se agita habitualmente durante 1 a 30 días, de manera preferente, de 1 a 5 días. La agitación se lleva a cabo de 0 a 30°C.

65 El tratamiento se lleva a cabo utilizando metanol como buen disolvente y 2-propanol como mal disolvente en las condiciones anteriores para proporcionar un cristal de forma A del compuesto representado por la fórmula (I) anterior, es decir, un cristal que tiene picos de difracción muy intensos en las posiciones de 2θ de aproximadamente 12,0°, aproximadamente 18,9° y aproximadamente 19,2° en un patrón de difracción de rayos X en polvo del mismo.

<Segundo procedimiento>

El clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano se recristaliza en metanol/2-propanol.

El procedimiento para producir el clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano utilizado en el segundo procedimiento no está limitado de manera particular; entre los ejemplos del mismo se incluyen un procedimiento que implica la reacción del derivado de morfinano libre con ácido clorhídrico.

La proporción en volumen de metanol con respecto a 2-propanol es habitualmente de 1 a 3:5, de manera preferente, de 1,5 a 2,5:5.

La cantidad del disolvente de recristalización es habitualmente de 10 a 100 ml, de manera preferente, de 30 a 40 ml en base a 1 g del clorhidrato.

La utilización de metanol/2-propanol como disolvente de recristalización proporciona el cristal de forma A anterior.

La utilización de etanol como disolvente de recristalización proporciona un cristal de forma C del compuesto representado por la fórmula (I) anterior, es decir, un cristal que tiene picos de difracción muy intensos en las posiciones de 2θ de aproximadamente 7,2°, aproximadamente 17,2° y aproximadamente 21,2° en un patrón de difracción de rayos X en polvo del mismo. El cristal de forma C no pertenece a la presente invención, pero se puede utilizar como cristal de siembra para la producción del cristal según la presente invención.

Los cristales resultantes se pueden aislar mediante lavado y secado mediante un procedimiento habitual.

El cristal de forma A de la presente invención y los cristales de forma B y forma C presentan sustancialmente los mismos patrones de difracción de rayos X en polvo que los mostrados en las figuras 1, 2 y 3, respectivamente, y sustancialmente el mismo espectro de absorción infrarroja que los representados en las figuras 5, 6 y 7, respectivamente. Los cristales de forma B y forma C no pertenecen a la presente invención.

Cada dato espectral no debe interpretarse en sentido estricto, ya que puede variar debido a la naturaleza del mismo. A modo de ejemplo, debido a la naturaleza de los datos del espectro de difracción de rayos X en polvo, el ángulo de difracción 2θ y el patrón general son importantes a la hora de calificar la identidad de los cristales; la intensidad relativa puede variar algo dependiendo de la dirección de crecimiento del cristal, el tamaño de las partículas del cristal y las condiciones de medición. Además, el patrón general es importante a la hora de calificar la identidad de los cristales también para los datos del espectro de absorción infrarroja; el patrón puede variar algo dependiendo de las condiciones de medición. De este modo, el cristal de la presente invención incluye aquel que tiene un patrón totalmente similar al de los datos del espectro de difracción de rayos X en polvo o del espectro de absorción infrarroja del cristal de la presente invención.

Descripción breve de los dibujos

La figura 1 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un cristal de forma A del clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano;

la figura 2 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un cristal de forma B del clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano;

la figura 3 es un patrón de difracción de rayos X en polvo de un cristal de forma C del clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano;

la figura 4 es un patrón de difracción de rayos X en polvo del polvo amorfo del clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano dado a conocer en el documento de patente 1;

la figura 5 es un espectro de absorción infrarroja de un cristal de forma A del clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano;

la figura 6 es un espectro de absorción infrarroja de un cristal de forma B del clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano;

la figura 7 es un espectro de absorción infrarroja de un cristal de forma C del clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano; y

la figura 8 es un espectro de absorción infrarroja del polvo amorfo del clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano dado a conocer en el documento de patente 1.

Ejemplos

5 La presente invención se describe de manera más específica a continuación en base a ejemplos. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a estos ejemplos.

Ejemplo de referencia 1

10 Polvo amorfo del compuesto (I)

15 Se tomaron 2,02 g de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano, que, a continuación, se suspendieron en 20 ml de etanol, seguido de la adición de 4,2 ml de ácido clorhídrico 1 N antes de la concentración y secado de la mezcla para proporcionar 2,34 g de un polvo amorfo del compuesto del título.

20 El espectro de absorción infrarroja del mismo se muestra en la figura 8. El patrón de difracción de rayos X en polvo del mismo se muestra en la figura 4.

Ejemplo de referencia 2

Polvo amorfo del compuesto (I)

25 Se tomaron 3,00 g de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano, que, a continuación, se suspendieron en 30 ml de etanol, seguido de la adición de 6,25 ml de ácido clorhídrico 1 N antes de la concentración y secado de la mezcla para proporcionar 3,45 g de un polvo amorfo del compuesto del título. Este compuesto tenía un espectro de absorción infrarroja en concordancia con el del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1.

Ejemplo de referencia 3

Polvo amorfo del compuesto (I)

35 Se tomaron 2,01 g de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano, que, a continuación, se suspendieron en 20 ml de etanol, seguido de la adición de 4,2 ml de ácido clorhídrico 1 N antes de la concentración y secado de la mezcla para proporcionar 2,31 g de un polvo amorfo del compuesto del título. Este compuesto tenía un espectro de absorción infrarroja en concordancia con el del compuesto obtenido en el ejemplo de referencia 1.

Ejemplo 1

Cristal de forma A del compuesto (I)

45 Se tomaron 2,00 g de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano, que, a continuación, se suspendieron en 20 ml de metanol, seguido de la adición de 4,4 ml de ácido clorhídrico 1 N antes de la filtración. El filtrado se añadió a 50 ml de 2-propanol, que se agitó a continuación. El cristal de forma C del ejemplo 7 o el cristal de forma A de los ejemplos 2 ó 3 se añadieron como cristal de siembra al mismo, que se agitó durante 5 días y, a continuación, se filtró, seguido de secado del cristal a temperatura ambiente. Como resultado, se obtuvieron 1,82 g de un cristal de forma A del compuesto del título.

50 El espectro de absorción infrarroja del mismo se muestra en la figura 5. El patrón de difracción de rayos X en polvo del mismo se muestra en la figura 1.

Ejemplo 2

Cristal de forma A del compuesto (I)

60 Se tomaron 20,65 g de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano, que, a continuación, se suspendieron en 200 ml de metanol, seguido de la adición de 22,6 ml de ácido clorhídrico 2 N antes de la filtración. El filtrado se añadió a 500 ml de 2-propanol, que se agitó a continuación. El cristal de forma C del ejemplo 7 o el cristal de forma A de los ejemplos 1 ó 3 se añadieron como cristal de siembra al mismo, que se agitó durante la noche y, a continuación, se filtró, seguido de secado del cristal a temperatura ambiente. Como resultado, se obtuvieron 16,66 g de un cristal de forma A del compuesto del título. Este

compuesto tenía un patrón de difracción de rayos X en polvo y un espectro de absorción infrarroja en concordancia con los del compuesto obtenido en el ejemplo 1.

Ejemplo 3

5

Cristal de forma A del compuesto (I)

10 Se tomaron 2,00 g de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano, que, a continuación, se suspendieron en 20 ml de metanol, seguido de la adición de 4,4 ml de ácido clorhídrico 1 N antes de la filtración. El filtrado se añadió a 50 ml de 2-propanol, que se agitó a continuación. El cristal de forma C del ejemplo 7 o el cristal de forma A de los ejemplos 1 ó 2 se añadieron como cristal de siembra al mismo, que se agitó durante la noche y, a continuación, se filtró, seguido de secado del cristal a temperatura ambiente. Como resultado, se obtuvieron 1,21 g de un cristal de forma A del compuesto del título. Este compuesto tenía un espectro de absorción infrarroja en concordancia con el del compuesto obtenido en el ejemplo 1.

15

Ejemplo 4 (no pertenece a la presente invención)

Cristal de forma B del compuesto (I)

20 Se tomaron 10,01 g de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano, que, a continuación, se suspendieron en 79 ml de agua, seguido de la adición de 20,8 ml de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se dejó en la oscuridad durante 4 días; el cristal resultante se filtró y se secó bajo presión reducida a una temperatura desde temperatura ambiente hasta 40°C. Como resultado, se obtuvieron 6,87 g de un cristal de forma B del compuesto del título.

25

El espectro de absorción infrarroja del mismo se muestra en la figura 6. El patrón de difracción de rayos X en polvo del mismo se muestra en la figura 2.

Ejemplo 5 (no pertenece a la presente invención)

30

Cristal de forma B del compuesto (I)

35 Se tomaron 2,01 g de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano, que, a continuación, se suspendieron en 14 ml de agua, seguido de la adición de 4,2 ml de ácido clorhídrico 1 N. El cristal de forma B de los ejemplos 4 ó 6 se añadió como cristal de siembra al mismo, que, a continuación, se dejó en la oscuridad durante 3 días; el cristal resultante se filtró y se secó bajo presión reducida a una temperatura desde temperatura ambiente hasta 40°C. Como resultado, se obtuvieron 0,61 g de un cristal de forma B del compuesto del título. Este compuesto tenía un espectro de absorción infrarroja en concordancia con el del compuesto obtenido en el ejemplo 4.

40

Ejemplo 6 (no pertenece a la presente invención)

Cristal de forma B del compuesto (I)

45 Se tomaron 2,01 g de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano, que, a continuación, se suspendieron en 5,8 ml de agua, seguido de la adición de 4,2 ml de ácido clorhídrico 1 N. A la solución resultante se añadieron 10 ml de etanol, que, a continuación, se concentró bajo presión reducida hasta que el peso de la solución fue de 6,3 g. El concentrado se dejó en un frigorífico durante 8 días; a continuación, el cristal resultante se filtró y se secó bajo presión reducida a temperatura ambiente. Como resultado, se obtuvieron 1,67 g de un cristal de forma B del compuesto del título. Este compuesto tenía un patrón de difracción de rayos X en polvo y un espectro de absorción infrarroja en concordancia con los del compuesto obtenido en el ejemplo 4.

50

Ejemplo 7 (no pertenece a la presente invención)

55

Cristal de forma C del compuesto (I)

60 Se tomaron 2,02 g de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano, que, a continuación, se suspendieron en 100 ml de etanol, seguido de la adición de 4,2 ml de ácido clorhídrico 1 N. La solución resultante se concentró bajo presión reducida y se secó para proporcionar un sólido. A éste se le añadieron 200 ml de etanol, que se disolvió mediante calentamiento de 40 a 50°C, seguido de la concentración de la solución bajo presión reducida, de manera que el peso del mismo fue de 17,31 g después de la concentración. El concentrado se dejó en la oscuridad durante 12 días; el cristal resultante se filtró y se secó a temperatura ambiente. Como resultado, se obtuvieron 1,92 g de un cristal de forma C del compuesto del título.

El espectro de absorción infrarroja del mismo se muestra en la figura 7. El patrón de difracción de rayos X en polvo del mismo se muestra en la figura 3.

Ejemplo 8 (no pertenece a la presente invención)

Se tomaron 2,00 g de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano, que, a continuación, se suspendieron en 100 ml de etanol, seguido de la adición de 4,2 ml de ácido clorhídrico 1 N. La solución resultante se concentró bajo presión reducida y se secó para proporcionar un sólido. A éste se le añadieron 200 ml de etanol, que se disolvió mediante calentamiento de 40 a 50°C, seguido de la concentración de la solución bajo presión reducida, de manera que el peso del mismo fue de 17,31 g después de la concentración. El cristal de forma C del ejemplo 7 se añadió como cristal de siembra al mismo, que, a continuación, se dejó en la oscuridad durante 4 días; el cristal resultante se filtró y se secó a temperatura ambiente. Como resultado, se obtuvieron 1,77 g de un cristal de forma C del compuesto del título. Este compuesto tenía un espectro de absorción infrarroja en concordancia con el del compuesto obtenido en el ejemplo 7.

Ejemplo de prueba 1

Se midió la pureza del polvo amorfo obtenido en el ejemplo de referencia 3 y los cristales obtenidos en los ejemplos 2, 5 y 8 utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

Columna: YMC-Pack ODS-AM-303

Fase móvil: solución A: 50 mmol/l, solución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio, solución B: 50 mmol/l, solución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio/acetronitrilo = 60/40 (v/v)

Composición de la solución B en la fase móvil: de 0 a 30 min: 0 → 50%, de 30 a 75 min: 50 → 100%, de 75 a 90 min: 100%, de 90 a 120 min: 0%

Caudal: 1 ml/min.

Temperatura de la columna: 40°C

UV: 210 nm

Tal como se muestra en la tabla 1, los cristales de 17-ciclopropilmetil-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano de la presente invención tenían una pureza elevada debido a su contenido extremadamente bajo del isómero cis (17-ciclopropilmetil-dihidroxi-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-cis-3-(3-furil)acrilamido]morfinano como el impureza principal contenida en el compuesto.

[Tabla 1]

Contenido de isómero cis contenido en el compuesto

Compuesto	Contenido de isómero cis
Forma libre	0,12%
Clorhidrato (polvo amorfo obtenido en el ejemplo de referencia 3)	0,13%
Clorhidrato (cristal de forma A obtenido en el ejemplo 2)	0,05%
Clorhidrato (cristal de forma B obtenido en el ejemplo 5)	0,03%
Clorhidrato (cristal de forma C obtenido en el ejemplo 8)	0,09%

Ejemplo de prueba 2

Se tomaron 100 mg de cada uno de los polvos amorfos obtenidos en los ejemplos de referencia 1 a 3 y de los cristales de forma A obtenidos en los ejemplos 1 a 3, a los que se añadió 10 ml de agua descarbonatada para la disolución, seguido de la medición del pH. Los resultados se muestran en la tabla 2.

[Tabla 2]

Reproducibilidad del pH después de la producción

	Compuesto	pH
Polvo amorfo	Ejemplo de referencia 1	3,7
	Ejemplo de referencia 2	4,7
	Ejemplo de referencia 3	3,5
Cristal de forma A	Ejemplo 1	5,8
	Ejemplo 2	5,4
	Ejemplo 3	5,6

Mientras que el polvo amorfo del clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14 β -dihidroxi-4,5 α -epoxi-6 β -[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano no presentaba reproducibilidad en el pH después de la producción, el cristal de forma A de la presente invención presentaba un valor de pH constante, que es muy útil para lograr una calidad consistente.

5 Aplicabilidad Industrial

La presente invención se utiliza en el sector de la medicina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para producir un cristal de clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14 β -dihidroxi-4,5 α -epoxi-6 β -[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano, que comprende hacer reaccionar 17-ciclopropilmetil-3,14 β -dihidroxi-4,5 α -epoxi-6 β -[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano con ácido clorhídrico en un buen disolvente que se selecciona de la lista que comprende metanol, etanol y n-propanol, seguido de la mezcla de la solución de reacción con un mal disolvente que se selecciona de la lista que comprende 2-propanol, 2-butanol y t-butanol, y agitación de la mezcla.
- 10 2. Procedimiento, según la reivindicación 1, en el que el buen disolvente es metanol y el mal disolvente es 2-propanol.
- 15 3. Procedimiento para producir un cristal de clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14 β -dihidroxi-4,5 α -epoxi-6 β -[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano, que comprende recristalizar el clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14 β -dihidroxi-4,5 α -epoxi-6 β -[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano en metanol/2-propanol.
4. Procedimiento, según la reivindicación 3, en el que el clorhidrato de 17-ciclopropilmetil-3,14 β -dihidroxi-4,5 α -epoxi-6 β -[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano se obtiene mediante la reacción de 17-ciclopropilmetil-3,14 β -dihidroxi-4,5 α -epoxi-6 β -[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano con ácido clorhídrico.

Fig. 1

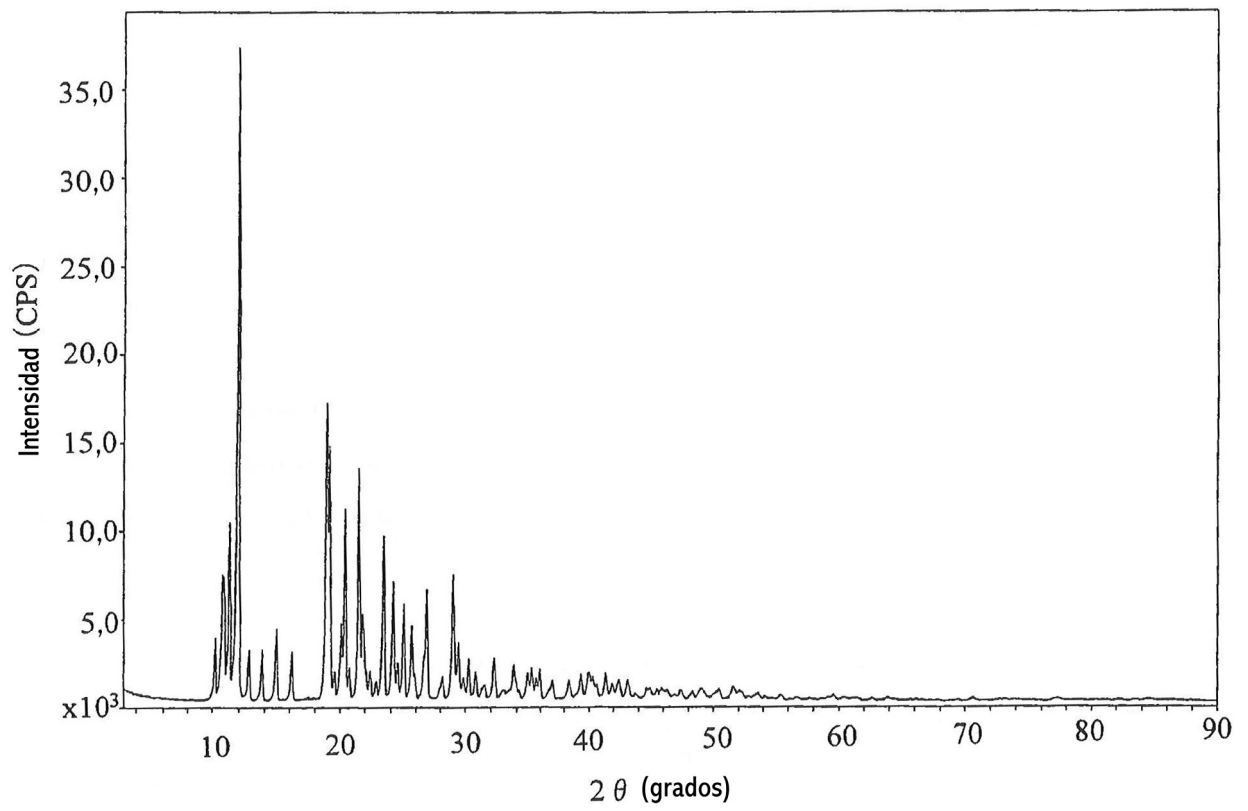


Fig. 2

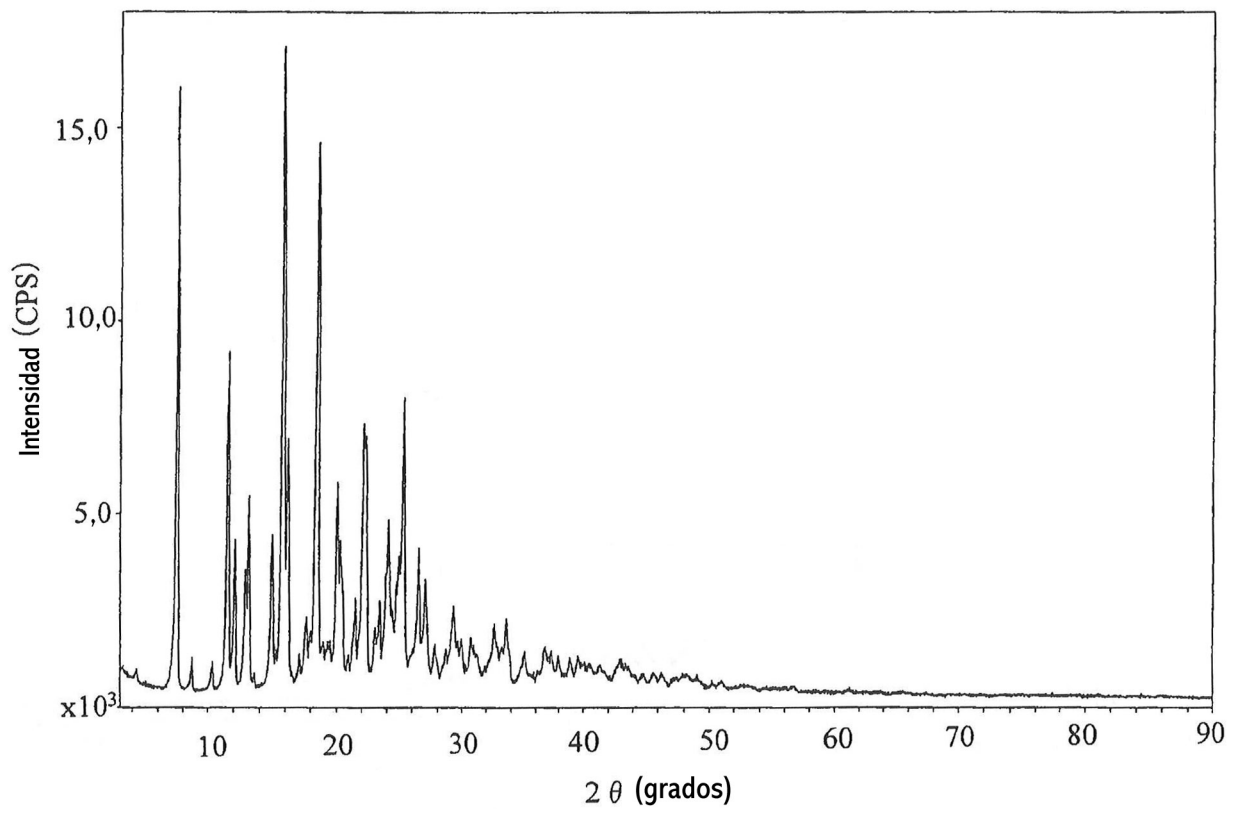


Fig. 3

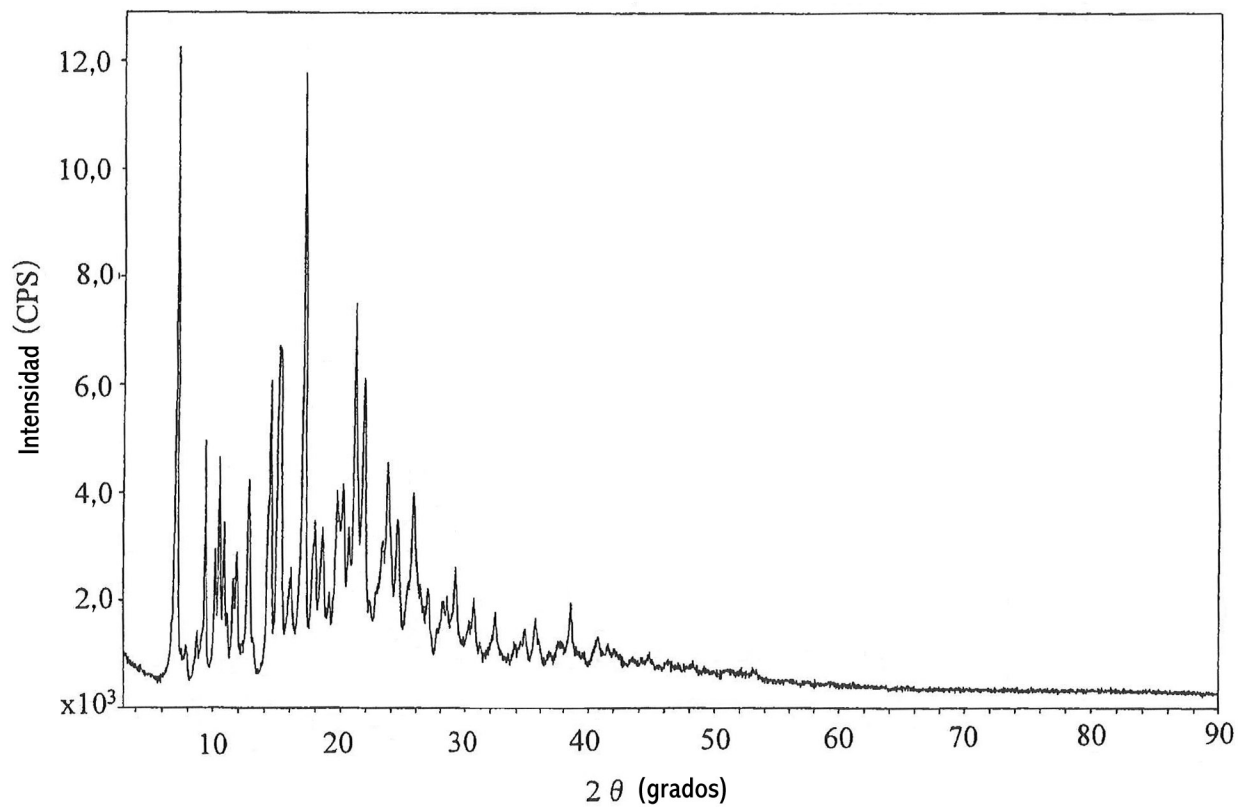


Fig. 4

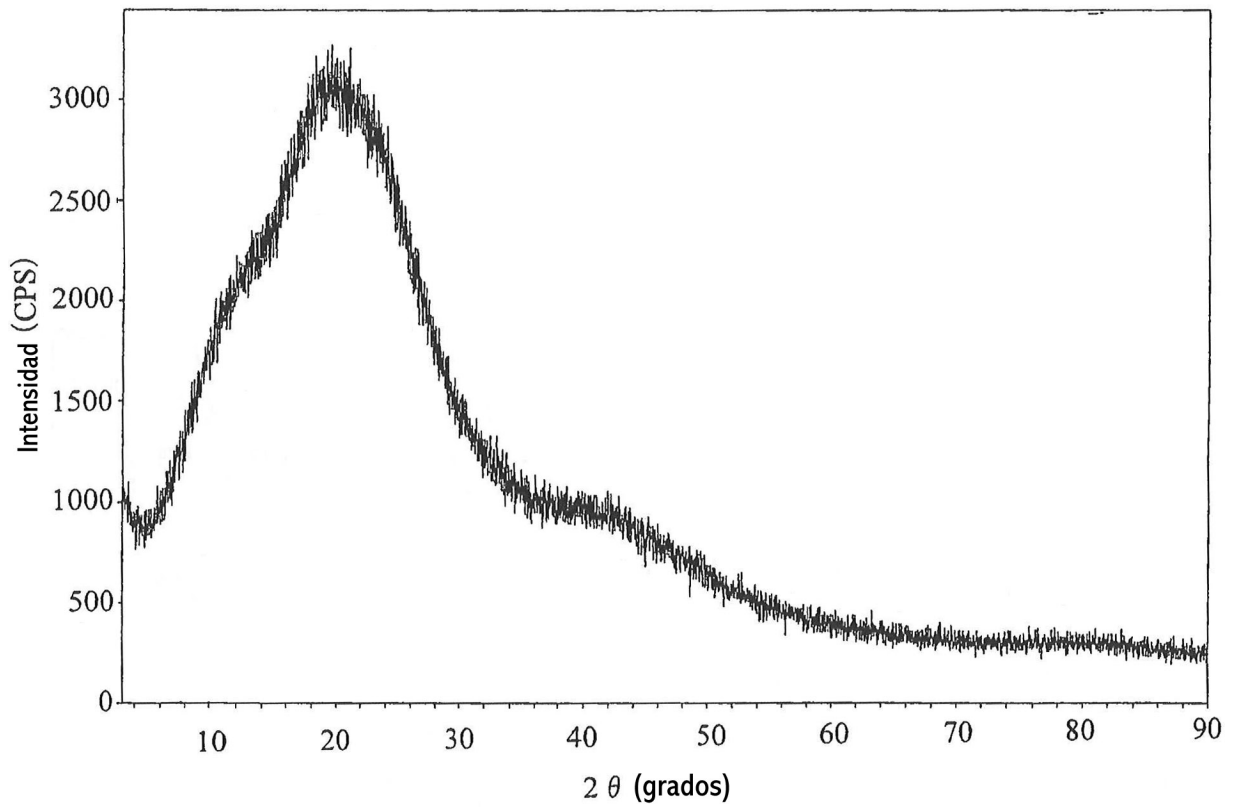


Fig. 5

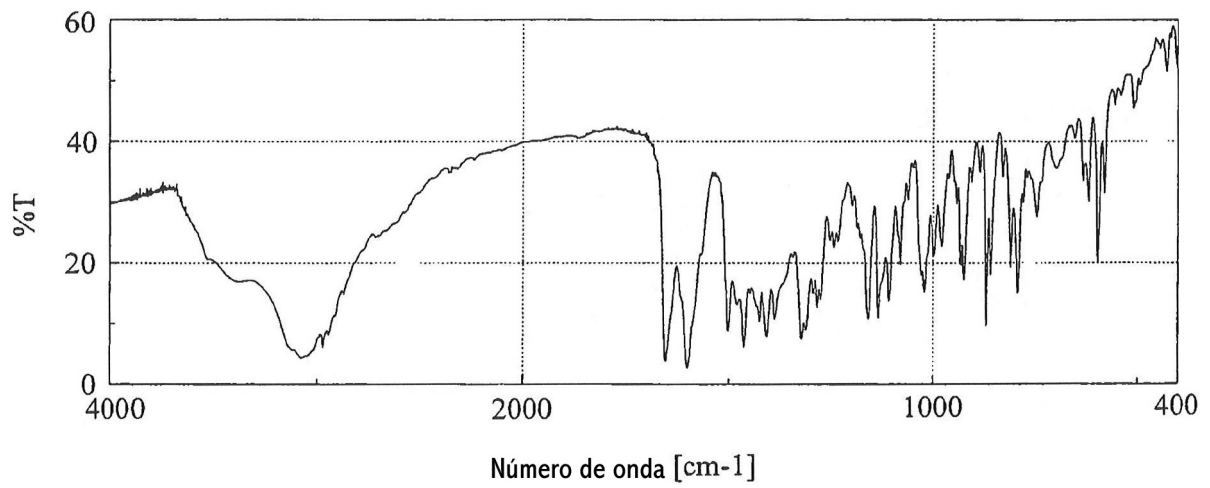


Fig. 6

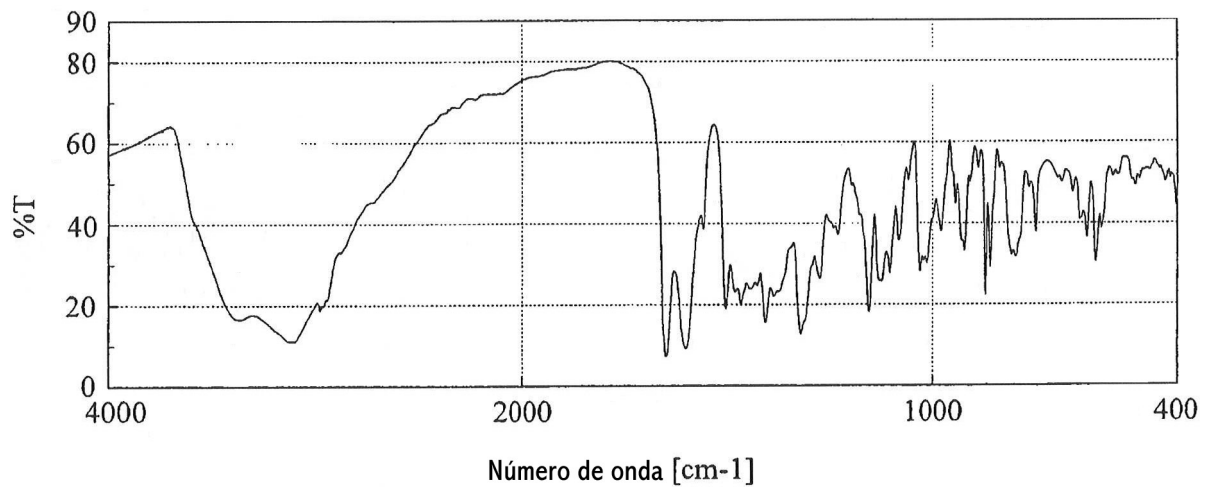


Fig. 7

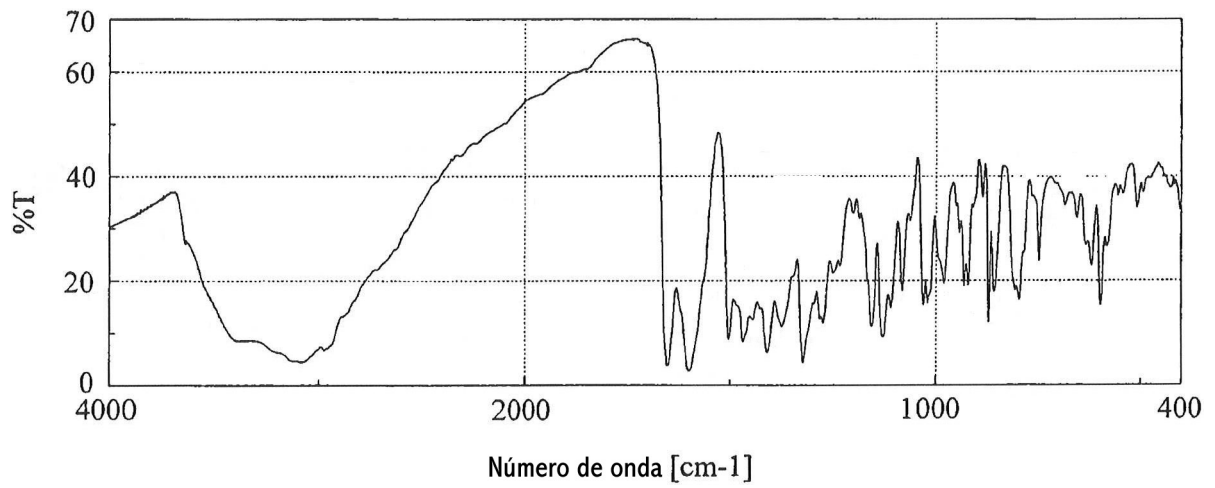


Fig. 8

