

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 232**

51 Int. Cl.:

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: **09.04.2010** **E 10714136 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016** **EP 2417139**

54 Título: **Preparación de compuestos de morfina de cetona saturada mediante isomerización catalítica**

30 Prioridad:

09.04.2009 US 167876 P

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

24.05.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 571 232 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

Preparación de compuestos de morfina de cetona saturada mediante isomerización catalítica

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere de forma general a la preparación de compuestos de morfina de cetona saturada mediante isomerización catalítica. En particular, la invención se refiere al uso de un catalizador de alilo-metal de transición para convertir un morfina que comprende un resto de anillo de alcohol alílico en un morfina que comprende un resto de anillo de cetona saturada.

Antecedentes de la invención

La hidromorfona y la hidrocodona son fármacos analgésicos opiáceos disponibles en el mercado y ambos se utilizan de forma general para aliviar el dolor de moderado a grave en pacientes para los que es apropiado un analgésico opioide. La hidrocodona es el opiáceo prescrito con más frecuencia en Estados Unidos. Aunque la hidromorfona es de dos a tres veces más potente que la hidrocodona, es como mínimo de dos a cuatro veces más caro que la hidrocodona. El mayor coste de la hidromorfona se debe a la dificultad de su producción. A pesar de esto, sin embargo, las prescripciones de los productos de hidromorfona aumentaron de aproximadamente 0,47 millones en 1998 a aproximadamente 1,83 millones en 2006. La cuota de producción agregada de la hidromorfona, según la DEA, aumentó de 766 kilogramos en 1998 a 3.300 kilogramos en 2006.

Uno de los métodos actuales para producir la hidromorfona o la hidrocodona implica una ruta de oxidación/reducción en dos etapas a partir de morfina o codeína, respectivamente. Este método, sin embargo, es caro e ineficaz. La reacción se lleva a cabo en presencia de una base fuerte tal como *tert*-butoxido de potasio y en estas condiciones de reacción rigurosas, se forman dímeros como impurezas, que son muy difíciles de eliminar. Otro método de producción utiliza la isomerización de la morfina a hidromorfona en presencia de un metal de transición tardío y un cloruro metálico. El método se desarrolló originalmente en Alemania hace medio siglo y se modificó hace una década. Teóricamente, el catalizador se forma *in situ* en condiciones de reacción rigurosas donde se produce la conversión entre el metal y el ion metálico. Incluso aunque la isomerización de la morfina en hidromorfona transcurre bien, las reacciones secundarias de dimerizaciones catalíticas y la formación de dihidromorfina derivada de la reducción de la morfina o la hidromorfona también son significativas. Cada uno de los métodos de producción actuales genera solamente un rendimiento moderado en el entorno industrial, de forma típica 40 %-60 % mol/mol incluso tras la optimización, debido a la dificultad para eliminar las impurezas. El documento US2006155130 describe un proceso para convertir el grupo alcohol alílico en el correspondiente resto cetona en morfina y codeína mediante el uso de $[Ru(P(C_6H_5)_3)_2Cl_2]$ como catalizador.

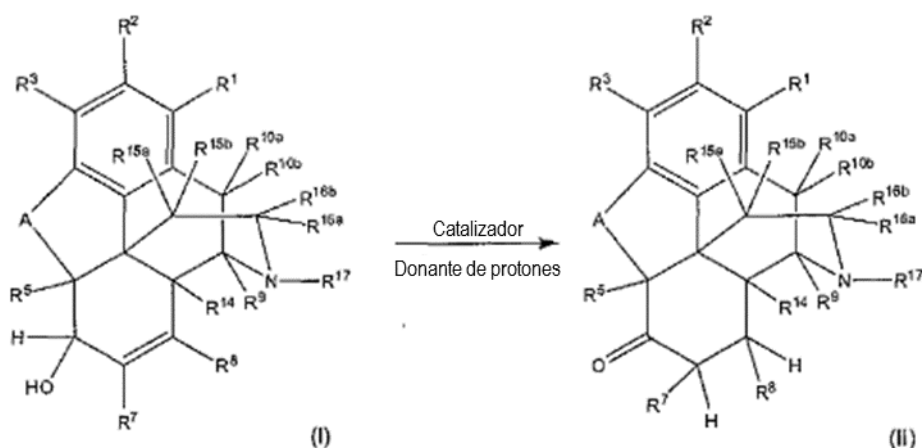
De esta manera, existe la necesidad de nuevos procesos para producir la hidromorfona a un coste inferior, con rendimiento más alto y mayor pureza para satisfacer la creciente demanda de hidromorfona.

40 **Sumario de la invención**

Entre los diferentes aspectos de la presente invención se encuentra la provisión de procesos para la preparación de morfina de cetona saturada mediante reacciones de isomerización en una etapa catalizada mediante catalizadores de alilo-metal de transición.

La invención abarca un proceso para la preparación de un morfina que comprende un resto de anillo de cetona saturada. El proceso comprende poner en contacto un morfina de fórmula (I) o (Ia) que comprende un resto de anillo de alcohol alílico con un catalizador de alilo-metal de transición, donde el catalizador de alilo-metal de transición es un complejo de rutenio con enlace bis- η^3 , en condiciones ácidas de forma que el resto de anillo de alcohol alílico se isomericé catalíticamente para dar el resto de anillo de cetona saturada.

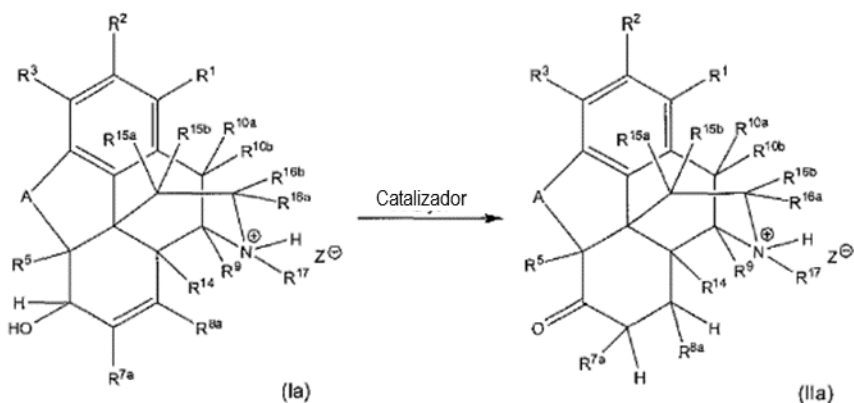
Un aspecto de la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (II). El proceso comprende poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (I) con un catalizador de alilo-metal de transición y un donador de protones para formar el compuesto que comprende la Fórmula (II)₃, en condiciones ácidas y donde el catalizador de alilo-metal de transición es un complejo de rutenio con enlace bis- η^3 .



donde:

- 5 A es oxígeno;
 R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, $\{-\}SH$, $\{-\}SR^{1611}$, $\{-\}OR^{1611}$ y $\{-\}NR^{1611}R^{1612}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 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} se seleccionan independientemente entre el grupo que
 10 consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-\}SH$, $\{-\}SR^{1611}$, $\{-\}OR^{1611}$ y $\{-\}NR^{1611}R^{1612}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 con la condición de que cualquier R^{10a} y R^{10b} , R^{15a} y R^{15b} y R^{16a} y R^{16b} pueden formar conjuntamente un resto seleccionado del grupo que consiste de $\{=O$, $\{=S$ y $\{=R^{1613}$;
 R^{1611} , R^{1612} y R^{1613} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 15 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} puede formar parte de un anillo o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de carbocíclico, heterocíclico, arilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos.

20 Otro aspecto de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (IIa). El proceso comprende poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (Ia) con un catalizador de alilo-metal de transición para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IIa), en condiciones ácidas y donde el catalizador de alilo-metal de transición es un complejo de rutenio con enlace bis- η^3 :



25 donde:

- A es oxígeno;
 R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, $\{-\}SH$, $\{-\}SR^{1611}$, $\{-\}OR^{1611}$ y $\{-\}NR^{1611}R^{1612}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 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} se seleccionan independientemente entre el grupo que
 30 consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-\}SH$, $\{-\}SR^{1611}$, $\{-\}OR^{1611}$ y $\{-\}NR^{1611}R^{1612}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 con la condición de que cualquier R^{10a} y R^{10b} , R^{15a} y R^{15b} y R^{16a} y R^{16b} pueden formar conjuntamente un resto seleccionado del grupo que consiste de $\{=O$, $\{=S$ y $\{=NR^{1613}$;
 R^{1611} , R^{1612} y R^{1613} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 35

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} puede formar parte de un anillo o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de carbocíclico, heterocíclico, arilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos;
y Z es una sal farmacéuticamente aceptable.

5 Otros aspectos y rasgos de la invención se detallan a continuación.

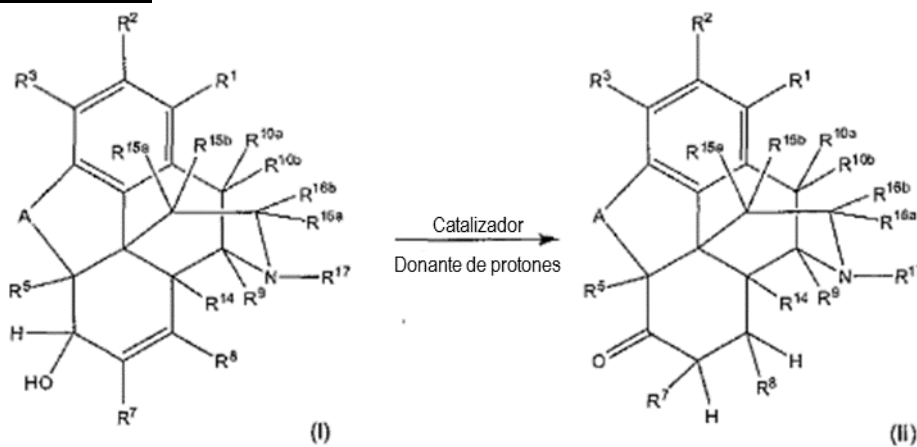
Descripción detallada de la invención

10 La presente invención proporciona procesos eficaces para la preparación de morfina de cetona saturada mediante isomerización catalítica. Más específicamente, los procesos utilizan un complejo de alilo-metal de transición para catalizar la isomerización de un morfina que comprende un resto de anillo de alcohol alílico en un morfina que comprende un resto de anillo de cetona saturada. En realizaciones ilustrativas, la morfina o la codeína se isomeriza catalíticamente en hidromorfona o hidrocodona, respectivamente. Los procesos de la invención comprenden un proceso en un único recipiente que transcurre en condiciones ácidas. Estas reacciones de isomerización catalítica no son solamente eficaces, sino que también tienen mayores rendimientos con menos impurezas que los métodos anteriores.

Procesos para la preparación de morfina que comprenden restos de anillo de cetona saturada

20 Un aspecto de la presente invención abarca un proceso para la preparación de un compuesto de morfina de cetona saturada que comprende la Fórmula (II). El proceso comprende poner en contacto un compuesto de morfina de alcohol alílico que comprende la Fórmula (I) con un catalizador de alilo-metal de transición y un donante de protones, en condiciones ácidas, donde el catalizador de alilo-metal de transición es un complejo de rutenio con enlace bis- η^3 , donde el compuesto que comprende la Fórmula (I) experimenta una isomerización del doble enlace para formar un compuesto que comprende la Fórmula (II). El Esquema de reacción 1 representa gráficamente la preparación del compuesto que comprende la Fórmula (II) de acuerdo con este aspecto de la invención:

Esquema de reacción 1



donde:

35 A es oxígeno;
 R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, $\{-\}SH$, $\{-\}SR^{1611}$, $\{-\}OR^{1611}$ y $\{-\}NR^{1611}R^{1612}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 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} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-\}SH$, $\{-\}SR^{1611}$, $\{-\}OR^{1611}$ y $\{-\}NR^{1611}R^{1612}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 40 con la condición de que cualquier R^{10a} y R^{10b} , R^{15a} y R^{15b} y R^{16a} y R^{16b} pueden formar conjuntamente un resto seleccionado del grupo que consiste de $\{=O\}$, $\{=S\}$ y $\{=NR^{1613}\}$;
 R^{1611} , R^{1612} y R^{1613} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 45 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} puede formar parte de un anillo o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de carbocíclico, heterocíclico, arilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos.

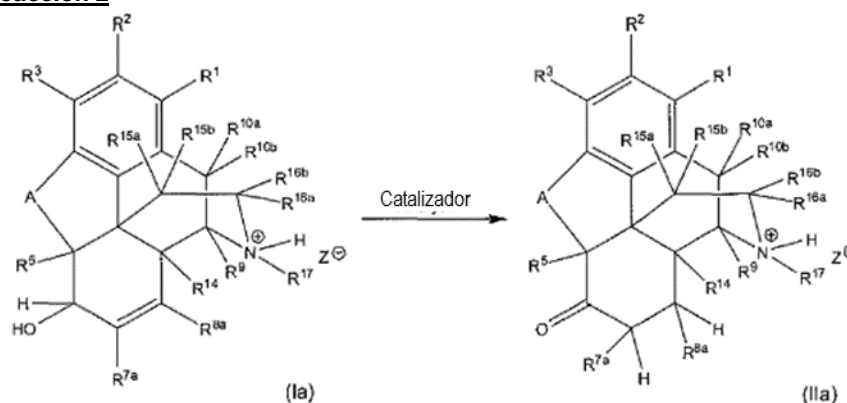
50 En una realización preferida, cada uno de R^1 , R^2 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{16a} y R^{16b} es hidrógeno. En otra realización adicional preferida, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, hidroxilo protegido,

alquiloxi y aciloxi. En otra realización más preferida, R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, alilo y arilo. En una realización especialmente preferida, R¹⁴ es hidrógeno o hidroxilo.

- 5 En una realización ilustrativa, cada uno de R¹, R², R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R^{10a}, R^{10b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b} es hidrógeno; R³ es hidroxilo; R¹⁴ es hidrógeno; y R¹⁷ es metilo. En otra realización ilustrativa, cada uno de R¹, R², R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R^{10a}, R^{10b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b} es hidrógeno; R³ es metoxi; R¹⁴ es hidrógeno; y R¹⁷ es metilo.

- Otro aspecto de la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (IIa), que es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto que comprende la Fórmula (II). El proceso comprende poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (Ia), que es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto que comprende la Fórmula (I), con un catalizador de alilo-metal de transición en condiciones ácidas, donde el catalizador de alilo-metal de transición es un complejo de rutenio con enlace bis-η³, donde el compuesto que comprende la Fórmula (Ia) experimenta una isomerización del doble enlace para formar un compuesto que comprende la Fórmula (IIa). El Esquema de reacción 2 representa gráficamente la preparación del compuesto que comprende la Fórmula (IIa), de acuerdo con este aspecto la invención:

Esquema de reacción 2



20 donde:

R¹, R², R³, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R^{10a}, R^{10b}, R¹⁴, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a}, R^{16b} y R¹⁷ son como se definen anteriormente para los compuestos que comprenden las Fórmulas (I) y (II); y Z es una sal farmacéuticamente aceptable.

A es oxígeno. En una realización preferida, cada uno de R¹, R², R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R^{10a}, R^{10b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b} es hidrógeno. En otra realización adicional preferida, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, hidroxilo protegido, alquiloxi y aciloxi. En otra realización más preferida, R¹⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, alilo y arilo. En una realización especialmente preferida, R¹⁴ es hidrógeno o hidroxilo.

En realizaciones preferidas, Z se selecciona del grupo que consiste de acetato, aspartato, benzoato, bitartrato, citrato, formiato, gluconato, glucuronato, glutamato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hipofosfito, isobutirato, isocitrato, lactato, malato, maleato, meconato, metanosulfonato, monohidrato, mucato, nitrato, oxalato, fenilpropionato, fosfato, ftalato, propionato, piruvato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, tereftalato, valerato y similares. En realizaciones ilustrativas, Z es sulfato, clorhidrato, o bitartrato.

En una realización ilustrativa, cada uno de R¹, R², R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R^{10a}, R^{10b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b} es hidrógeno; R³ es hidroxilo; R¹⁴ es hidrógeno; R¹⁷ es metilo; y Z es sulfato o clorhidrato. En otra realización ilustrativa, cada uno de R¹, R², R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R^{10a}, R^{10b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b} es hidrógeno; R³ es metoxi; R¹⁴ es hidrógeno; R¹⁷ es metilo; y Z es sulfato, clorhidrato, o bitartrato.

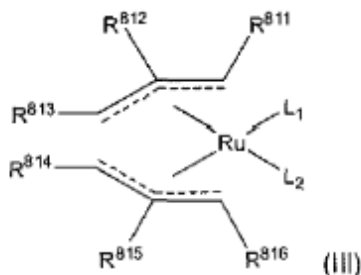
(a) mezcla de reacción

Los procesos de la invención comprenden procesos en un solo recipiente en que el compuesto que comprende las Fórmulas (I) o (Ia) se pone en contacto con un catalizador de alilo-metal de transición en condiciones ácidas de tal forma que el resto de anillo de alcohol alílico del compuesto que comprende las Fórmulas (I) o (Ia) se isomeriza catalíticamente al resto de anillo de cetona saturada del compuesto que comprende las Fórmulas (II) o (IIa), respectivamente, donde el catalizador de alilo-metal de transición es un complejo de rutenio con enlace bis-η³.

(i) *catalizador de alilo-metal de transición*

La mezcla de reacción comprende el sustrato, es decir, el compuesto que comprende las Fórmulas (I) o (Ia) y el catalizador de alilo-metal de transición. El catalizador de metal de transición del catalizador de alilo-metal de transición es rutenio. El rutenio puede ser rutenio(II) o rutenio(IV). El catalizador de alilo-metal de transición es un complejo de rutenio con enlace bis- η^3 .

En una realización, el complejo de rutenio con enlace bis- η^3 puede comprender



Fórmula (III):
donde:

R^{811} , R^{812} , R^{813} , R^{814} , R^{815} y R^{816} se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

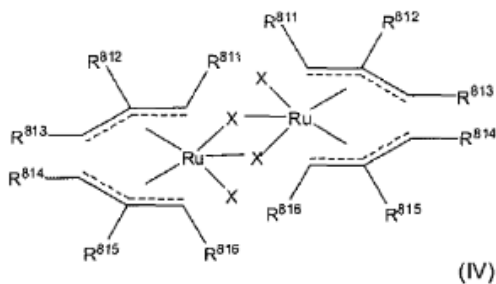
con la condición de que uno o más de R^{811} , R^{812} , R^{813} , R^{814} , R^{815} y R^{816} puede formar parte de un anillo o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de carbocíclico, heterocíclico, arilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos;

con la condición de que dos o más de R^{811} , R^{813} , R^{814} y R^{816} se pueden unir entre sí para formar una cadena más larga;

y L_1 y L_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de anión, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

con la condición de que L_1 y L_2 conjuntamente pueden formar el anión, un resto hidrocarbilo, o un resto hidrocarbilo sustituido.

En otra realización, el complejo de rutenio con enlace bis- η^3 puede comprender la Fórmula (IV):

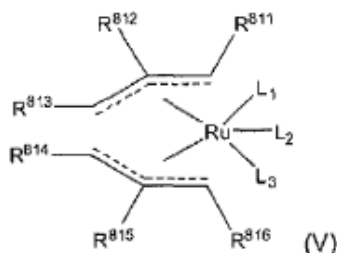


donde:

R^{811} , R^{812} , R^{813} , R^{814} , R^{815} y R^{816} son como se definen anteriormente para el compuesto que comprende la Fórmula (III);

y X es halógeno seleccionado del grupo que consiste en cloruro, bromuro y yoduro.

En otra realización adicional, el complejo de rutenio con enlace bis- η^3 puede comprender la Fórmula (V):



donde:

R^{811} , R^{812} , R^{813} , R^{814} , R^{815} , R^{816} , L_1 y L_2 son como se definen anteriormente para el compuesto que comprende la Fórmula (III);

y L_1 y L_2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de anión, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

5 con la condición de que L_1 y L_2 conjuntamente pueden formar el anión, un resto hidrocarbilo, o un resto hidrocarbilo sustituido;

y L_3 es un ligando coordinado.

10 En realizaciones preferidas, L_1 y L_2 de los compuestos que comprenden las Fórmulas (III) o (V) son aniones. Los aniones pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos no limitantes de los aniones adecuados pueden incluir hidruro, halógeno (por ejemplo, cloruro, bromuro, o yoduro), $MeSO_3^-$, $p-MeC_6H_4SO_3^-$, $H_2PO_4^-$, $CF_3SO_3^-$, ClO_4^- , PF_6^- , BF_4^- , $CF_3SO_3^-$, HSO_4^- , anión hidrocarbilo y anión hidrocarbilo sustituido. En una realización, L_1 y L_2 conjuntamente puede formar un anión con carga -2, tal como SO_4^{2-} o HPO_4^{2-} . El hidrocarbilo o anión hidrocarbilo sustituido puede ser RO^- , RCO_2^- y RSO_3^- , donde R es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido. Preferentemente, R puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, fenilo, o versiones sustituidas de los mismos.

15 En otras realizaciones preferidas, L_3 del compuesto que comprende la Fórmula (V) es un ligando coordinado o disolvente seleccionado del grupo que consiste de agua, alcohol, acetonitrilo, acetona, monóxido de carbono, éter, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, N-metilpirrolidona, propilamina, piridina, trifenilfosfina y tetrahidrofurano. En otras realizaciones preferidas, el grupo funcional de amina del compuesto que comprende las Fórmulas (I) o (Ia) se puede coordinar con el metal de transición del catalizador. Dicho de otra forma, el grupo funcional de amina del sustrato de morfina puede funcionar como L_3 .

20 El estado de valencia del ion rutenio del compuesto que comprende las Fórmulas (III), (IV), o (V) puede variar. El ion rutenio puede tener una carga de +4, es decir, rutenio(IV), o una carga de +2, es decir, rutenio(II). El menor estado de valencia puede realizarse por reducción del rutenio(IV) o mediante la adición de dos protones a cualquiera de los compuestos que comprenden las Fórmulas (III), (IV), o (V), como se representa gráficamente en lo anterior. La reducción se puede llevar a cabo por contacto con hidrógeno o con un agente reductor. Los ejemplos no limitantes de los agentes reductores adecuados incluyen hidruros (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de litio, e hidruro de potasio, hidruro de aluminio y litio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro sódico y similares), o combinaciones de un metal (por ejemplo, estaño, cinc, o hierro) o un compuesto metálico (por ejemplo, cloruro de cromo, acetato de cromo y similares) con un ácido orgánico o inorgánico (por ejemplo, ácido fórmico, ácido hidrofosforoso y similares), yoduro de samario y otros. El menor estado de valencia del compuesto que comprende las Fórmulas (III), (IV), o (V) puede ser inherente del compuesto o se puede fabricar *in situ*.

25 En realizaciones ilustrativas, el complejo de rutenio con enlace bis- η^3 puede ser $\{Ru(\eta^3:\eta^3-C_{10}H_{16})(\mu-Cl)Cl\}_2$, que es un dímero del dicloruro de $\eta^3:\eta^3$ -2,7-dimetil-2,6-octadieno-1,8-diil-rutenio(IV); $Ru(\eta^3:\eta^2:\eta^3-C_{12}H_{18})Cl_2$, que es dicloruro de $\eta^3:\eta^2:\eta^3$ -dodeca-2,6,10-trieno-1,12-diil-rutenio(IV); $\{Ru(\eta^3:\eta^3-C_{12}H_{20})(\mu-Cl)Cl\}_2$, que es un dímero del dicloruro de $\eta^3:\eta^3$ -2,3,6,7-tetrametil-2,6-octadieno-1,8-diil-rutenio(IV); o bis(η^3 -alil)-rutenio-(1,5-ciclooctadieno). En una realización ilustrativa, el complejo de rutenio con enlace bis- η^3 puede ser $\{Ru(\eta^3:\eta^3-C_{10}H_{16})(\mu-Cl)Cl\}_2$.

30 La relación peso:peso del compuesto que comprende las Fórmulas (I) o (Ia) y el catalizador de alilo-metal de transición puede y debe variar. Por lo general, la relación peso:peso del compuesto que comprende las Fórmulas (I) o (Ia) y el catalizador de alilo-metal de transición puede estar comprendida de aproximadamente 1:0,0001 a aproximadamente 1:0,05. En varias realizaciones, la relación peso:peso del compuesto que comprende las Fórmulas (I) o (Ia) y el catalizador de alilo-metal de transición puede estar comprendida 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 1:0,05. En realizaciones preferidas, la relación peso:peso del compuesto que comprende las Fórmulas (I) o (Ia) y el catalizador de alilo-metal de transición puede estar comprendida de aproximadamente 1:0,002 a aproximadamente 1:0,04. En una realización ilustrativa, la relación peso:peso del compuesto que comprende las Fórmulas (I) o (Ia) y el catalizador de alilo-metal de transición puede estar comprendida de aproximadamente 1:0,005 a aproximadamente 1:0,02, o más preferentemente aproximadamente 1:0,01.

(ii) donante de protones opcional

35 Los procesos de la invención comprenden poner en contacto el sustrato, es decir, el compuesto que comprende las Fórmulas (I) o (Ia), con el catalizador de alilo-metal de transición en condiciones ácidas. En realizaciones donde el sustrato es la base libre, es decir, el compuesto que comprende la Fórmula (I), el proceso comprende además poner en contacto el sustrato y el catalizador con un donante de protones. En realizaciones donde el sustrato es una sal farmacéuticamente aceptable, es decir, el compuesto que comprende la Fórmula (Ia), el proceso puede comprender además poner en contacto el sustrato y el catalizador con un donante de protones opcional.

40 Una variedad de donantes de protones son adecuados para su uso en los procesos de la invención. Por lo general, el donante de protones tiene un pKa inferior a aproximadamente 5 y preferentemente menos de aproximadamente 0. Los donantes de protones incluyen, son límites, HOAc, HCO_2H , H_2CO_3 , $MeSO_3H$, poli H_3PO_4 , H_3PO_4 , H_2SO_4 , HCl, HBr, $HClO_4$, HI, HNO_3 , CF_3SO_3H , ácido p-metiltoluenosulfónico, $HClO_3$, $HBrO_4$, HIO_3 , HIO_4 y combinaciones de los

mismos. En una realización ilustrativa, el donante de protones puede ser ácido metanosulfónico (MeSO_3H). En otra realización ilustrativa, el donante de protones puede ser ácido clorhídrico (HCl).

5 La cantidad de donante de protones que se pone en contacto con el compuesto que comprende la Fórmula (I) puede y debe variar, dependiendo de una variedad de factores entre los que se incluyen la identidad del donante de protones. Por lo general, se pone en contacto suficiente donante de protones con el sustrato para crear una mezcla de reacción que tiene un nivel de pH que está comprendido entre aproximadamente 7. En realizaciones preferidas, el pH de la mezcla de reacción puede estar comprendido entre 1 y aproximadamente 5. La relación mol:mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con el donante de protones puede estar comprendida de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:5. En algunas realizaciones, la relación mol:mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con el donante de protones puede ser de aproximadamente 1:0,1, aproximadamente 1:0,2, aproximadamente 1:0,5, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:1,5, aproximadamente 1:2, aproximadamente 1:2,5, aproximadamente 1:3, aproximadamente 1:3,5, aproximadamente 1:4, aproximadamente 1:4,5, o aproximadamente 1:5. En una realización ilustrativa, la relación mol:mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con el donante de protones puede ser de aproximadamente 1:1,5.

En realizaciones donde el sustrato es el compuesto que comprende la Fórmula (Ia), el sustrato comprende una fuente de protones. Es decir, la relación mol:mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) con la fuente de protones es 1:1. Por lo general, tras la disolución del compuesto que comprende la Fórmula (Ia) en una solución, la solución suele tener un pH comprendido de aproximadamente 3 a aproximadamente 7. En algunas de estas realizaciones, sin embargo, se puede añadir más cantidad de donante de protones a la mezcla de reacción. Los donantes de protones y las tasas de adición se detallan anteriormente. Por lo general, el donante de protones adicional puede potenciar tanto la velocidad como el rendimiento de la reacción catalítica.

25 (iii) disolvente

Por lo general, los procesos de la invención se llevan a cabo en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser un disolvente prótico, un disolvente aprótico, o combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitantes de disolventes próticos adecuados incluyen metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, n-butanol, s-butanol, t-butanol, ácido fórmico, ácido acético, agua y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de disolventes apróticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetona, acetonitrilo, dietoximetano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilpropionamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (OMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (OMI), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetoximetano, bis(2-metoxietil)éter, N,N-dimetilacetamida (OMAC), 1,4-dioxano, N-metil-2-pirrolidinona (NMP), acetato de etilo, formiato de etilo, etil metil cetona, formamida, hexafluoroacetona, hexametilfosforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, N-metilformamida, cloruro de metileno, nitrobenzono, nitrometano, propionitrilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano, triclorometano y combinaciones de los mismos. En realizaciones preferidas, el disolvente puede ser un disolvente prótico. En una realización preferida, el disolvente puede ser un alcohol. En otra realización preferida, el disolvente puede ser etanol. En otra realización adicional preferida, el disolvente puede ser una mezcla de etanol y agua.

40 La relación peso:peso del disolvente al compuesto que comprende las Fórmulas (I) o (Ia) puede y debe variar. Normalmente, la relación peso:peso del disolvente al compuesto que comprende las Fórmulas (I) o (Ia) puede estar comprendida de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 10:1. En varias realizaciones, la relación peso:peso del disolvente al compuesto que comprende las Fórmulas (I) o (Ia) puede estar comprendida 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. En realizaciones preferidas, la relación peso:peso del disolvente al compuesto que comprende las Fórmulas (I) o (Ia) puede estar comprendida de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1.

50 **(b) condiciones de reacción**

Los procesos de la invención se suelen realizar en una etapa; es decir, el sustrato, el catalizador, el donante de protones opcional y el disolvente se mezclan entre sí en un recipiente de reacción. Se deja que la reacción transcurra a una temperatura que puede estar comprendida entre aproximadamente 10° y aproximadamente 120°C . En realizaciones preferidas, la temperatura de la reacción puede estar comprendida entre aproximadamente 45° y aproximadamente 100°C , o más preferentemente de aproximadamente 65° a aproximadamente 100°C . En una realización ilustrativa, la temperatura de la reacción puede estar comprendida entre aproximadamente 75° y aproximadamente 0°C . En otra realización ilustrativa, la temperatura de la reacción puede estar comprendida entre aproximadamente 0° y aproximadamente 100°C .

60 Normalmente, se deja que la reacción transcurra durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, tal como se determina por cualquier método conocido del experto en la materia, tal como la cromatografía (por ejemplo, HPLC). En este contexto, una "reacción completada" significa de forma general que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente disminuida del compuesto que comprende las Fórmulas (I) o (Ia) y una cantidad significativamente aumentada del compuesto que comprende la Fórmula (II) o (IIa) comparada con las cantidades de cada uno presentes al principio de la reacción. Normalmente, la cantidad del que comprende las Fórmulas (I) o (Ia) que queda en la mezcla de reacción puede ser inferior a aproximadamente el 3 %, menos de

aproximadamente 1 % y preferentemente inferior a aproximadamente 0,5 %.

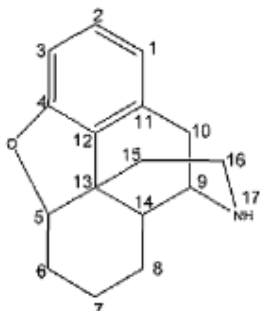
Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se puede enfriar y el producto se puede aislar mediante destilación, extracción de fases, precipitación, filtración, cristalización, u otros medios familiares para el experto en la materia. El producto final puede lavarse y secarse y analizarse mediante HPLC, UPLC, EM, RMN, IR, o TGA.

El rendimiento del compuesto que comprende las Fórmulas (II) o (IIa) puede y debe variar. Normalmente, el rendimiento mol:mol del compuesto que comprende las Fórmulas (II) o (IIa) puede ser de al menos aproximadamente el 60 %. En realizaciones preferidas de la invención, el rendimiento mol:mol del compuesto que comprende las Fórmulas (II) o (IIa) puede ser de al menos aproximadamente el 65 %, o al menos aproximadamente el 70 %. En una realización ilustrativa, el rendimiento mol:mol del compuesto que comprende las Fórmulas (II) o (IIa) puede ser de al menos aproximadamente el 75 %, al menos aproximadamente el 80 %, o al menos aproximadamente el 85 %. En otra realización ilustrativa, el rendimiento mol:mol del compuesto que comprende las Fórmulas (II) o (IIa) puede ser de al menos aproximadamente el 90 %, al menos aproximadamente el 95 %, al menos un 97 %, o al menos aproximadamente el 99 %.

El compuesto que comprende las Fórmulas (II) o (IIa) preparado mediante los procesos de la invención puede ser un producto final por sí mismo, o se puede derivatizar adicionalmente en una o más etapas para proporcionar productos intermedios o finales adicionales. Adicionalmente, el compuesto que comprende las Fórmulas (II) se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable usando técnicas bien conocidas de los expertos en la materia (véanse los Ejemplos 2 y 4). De manera similar, el compuesto que comprende la Fórmula (II) se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable diferente usando técnicas bien conocidas de los expertos en la materia.

(C) estereoquímica

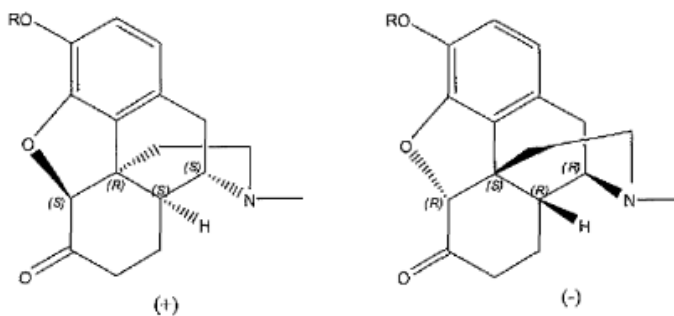
Los sustratos y los productos de los procesos de la invención son compuestos de morfinano. Para los fines de la descripción, los átomos del anillo de un compuesto de morfinano se numeran como se esquematiza a continuación. Los compuestos de morfinano tienen centros asimétricos. En particular, el



compuesto de morfinano nuclear puede tener al menos cuatro átomos de carbono adicionales; a saber, C-5, C-13, C-14 y C-9.

Cualquiera de los compuestos que comprenden las Fórmulas (II) o (IIa) puede tener una orientación (-) o (+) con respecto a la rotación de la luz polarizada, dependiendo de si el sustrato de partida tiene una 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, siempre que los átomos de carbono C-15 y C-16 se encuentren bien en la cara alfa o en la cara beta de la molécula.

En una realización preferida, el compuesto producido por el proceso de la invención es un compuesto como se ha representado gráficamente a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. Cuando R es hidrógeno, el compuesto es hidromorfona y cuando R es metilo, el compuesto es hidrocodona. En una realización ilustrativa, la actividad óptica del compuesto puede ser (+) y la configuración de C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, puede ser *SRSS*. En otra realización ilustrativa, la actividad óptica del compuesto puede ser (-) y la configuración de C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, puede ser *RSRR*.



Definiciones

- 5 Los compuestos descritos en el presente documento tienen centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden estar aislados en forma ópticamente activa o racémica. Están previstas todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas de isómeros geométricos de una estructura, salvo que la estereoquímica específica o la forma isómera esté específicamente indicada.
- 10 El término "acilo", tal como se usa en el presente documento, tanto solo como formando parte de otro grupo, denota el resto formado mediante la eliminación del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido orgánico carboxílico, por ejemplo, RC(O)-, donde R es R¹, R¹O-, R¹R²N-, o R¹S-, R¹ es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido, o un heterociclo y R² es hidrógeno, hidrocarbilo, o hidrocarbilo sustituido.
- 15 El término "aciloxi", tal como se usa en el presente documento, tanto solo como formando parte de otro grupo, denota un grupo acilo como se ha descrito anteriormente unido mediante un enlace de oxígeno (O), por ejemplo, RC(O)O- donde R es como se ha definido con respecto al término "acilo".
- 20 El término "alilo", tal como se usa en el presente documento, no solamente se refiere al compuesto que contiene el grupo alilo simple (CH₂=CH-CH₂-), sino también a los compuestos que contienen grupos alilo sustituidos o grupos alilo que forman parte de un sistema de anillo.
- 25 El término "catalizador de alilo-metal de transición", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos de coordinación donde un metal de transición se compleja con al menos un ligando alílico (o un ligando alílico sustituido) mediante enlaces eta (η^3) deslocalizados. El superíndice se refiere al número de electrones compartidos entre el centro metálico y el ligando alílico.
- 30 El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento describe grupos que son preferentemente de alquilo inferior que contienen de uno a ocho átomos de carbono en la cadena principal y un máximo de 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.
- 35 El término "alqueno" tal como se usa en el presente documento describe grupos que son preferentemente de alqueno inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y un máximo de 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo y similares.
- 40 El término "alquino" tal como se usa en el presente documento describe grupos que son preferentemente de alquino inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y un máximo de 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y similares.
- 45 El término "aromático" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo denota un anillo o sistema de anillo planar conjugado homocíclico o heterocíclico que comprende electrones deslocalizados. Estos grupos aromáticos son preferentemente grupos monocíclicos (por ejemplo, furano benceno), bicíclicos, o tricíclicos que contienen de 5 a 14 átomos en la parte del anillo. El término "aromático" abarca grupos "arilo" definidos a continuación.
- 50 Los términos "arilo" o "Ar" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo denotan grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferentemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 átomos en la parte del anillo, tal como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido, o naftilo sustituido.

Los términos "carbociclo" o "carbocíclico" tal como se usa en el presente documento solos o como parte de otro grupo denotan un anillo o sistema de anillo homocíclico aromático o no aromático opcionalmente sustituido donde todos los átomos del anillo son carbono, preferentemente con 5 o 6 átomos de carbono en cada anillo. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro y tio.

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

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

El término "heteroaromático" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen como mínimo un heteroátomo en al menos un anillo y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroaromático tiene preferentemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y está unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono. Los grupos ilustrativos incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizino, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro y tio.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" tal como se usan en el presente documento solos o como parte de otro grupo denotan grupos completamente saturados o insaturados, monocíclicos o bicíclicos, aromáticos o no aromáticos que tienen, como mínimo, un heteroátomo en al menos un anillo y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferentemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y está unido al resto de la molécula mediante un carbono o un heteroátomo. Los grupos heterociclo ilustrativos incluyen heteroaromáticos como se describen en lo anterior. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro y tio.

Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo" tal como se usan en el presente documento describen compuestos o radicales orgánicos que consisten exclusivamente de los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo. Estos restos también incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarburo alifáticos o cíclicos, tal como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. Salvo que se indique de otra forma, estos restos comprenden preferentemente de 1 a 20 átomos de carbono.

El término "grupo protector" tal como se usa en el presente documento denota un grupo que puede proteger un oxígeno (y, por tanto, que forman un hidroxilo protegido), donde el grupo protector se puede eliminar sin perturbar el resto de la molécula después de la reacción para la que se emplea la protección. Los grupos protectores ilustrativos incluyen éteres (por ejemplo, alilo, trifenilmetilo (trilito o Tr), p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (por ejemplo, metoximetilo (MOM), p-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropiranilo (THP), etoxi etilo (EE), metiltiometilo (MTM), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM)), ésteres (por ejemplo, benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo), éteres de sililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y similares. Una variedad de grupos protectores y la síntesis de los mismos se puede encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T.W. Green y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999.

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

Cuando se introducen elementos de la presente divulgación o la(s) realización(es) preferida(s) de la misma, los artículos "un", "uno", "el" y "dicho" se entienden que significan que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" están previstos para ser inclusivos y significa que puede haber elementos adicionales a los elementos relacionados.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran varias realizaciones de la presente invención.

Ejemplo 1: Isomerización catalítica de morfina a hidromorfona

Se añadió sulfato de morfina (11,85 g) a un matraz de 125 ml. Se añadieron etanol (36 ml), agua (24 ml) y ácido metanosulfónico (3,85 ml). El matraz se purgó con nitrógeno y se añadió el catalizador de rutenio $[\{Ru(\eta^3:\eta^3-C_{10}H_{16})(\mu-Cl)Cl\}_2]$ {180 mg, un dímero del dicloruro de $\eta^3:\eta^3$ -2,7-dimetil-2,6-octadieno-1,8-diil-rutenio(IV)}. La mezcla se calentó a 78°C durante 5 h. El análisis mediante HPLC mostró que la reacción se había completado en un plazo de 3 h.

La mezcla se enfrió a 60°C. Se añadió EDTA.2Na (1,2 g) y se aplicó vacío para ralentizar la destilación. Se eliminó el disolvente volátil (36 ml). Se añadió agua (12 ml) tras la destilación a vacío. La solución resultante se añadió lentamente a una solución de c-NH₄OH/agua (6,0 ml)/12 ml) con agitación rápida para formar una suspensión. El pH se ajustó a 8,9 (es decir, 8,7 -9,1) con c-NH₄OH u HOAc. La mezcla se agitó a 5-10°C durante 1 h y después se filtró. El sólido que se obtuvo se lavó a continuación con agua (2 X 12 ml) - se obtuvieron 12,8 de sólido húmedo.

La torta húmeda se transfirió a un matraz. Se añadieron agua (30 ml), isopropanol (IPA) (10 ml) y HOAc (3 ml). El pH se ajustó a 4 -5 con c-NH₄OH o HOAc. Se añadió carbón activo (240 mg) para formar una suspensión. La suspensión se calentó a 35°C y se mantuvo a dicha temperatura durante 30 min. La suspensión se filtró y la torta de carbón se lavó con agua (10 ml). A la solución filtrada se añadió c-NH₄OH hasta que el pH fue de aproximadamente 7,0-7,5. La solución se agitó a 35°C durante 30 min para formar una suspensión. El pH se ajustó adicionalmente a 8,9, es decir, (8,7 -9,1) con c-NH₄OH. La mezcla se agitó a 35°C durante 30 min, se enfrió a 5 -10°C durante 1 h y se filtró. El sólido se secó a 65°C al vacío durante 18 h para proporcionar 10,22 g del sólido de color blanco.

Ejemplo 2: Conversión de la hidromorfona base a la hidromorfona.HCl

La hidromorfona anteriormente sintetizada (8,50 g) se añadió a un matraz (125 ml). Se añadieron agua (6 ml) e IPA (12 ml). La mezcla se agitó para formar una suspensión homogénea. La suspensión se calentó a 40-50°C para disolver todos los sólidos; después, se añadió c-HCl (1,85 ml). Se añadió más cantidad de c-HCl (0,62 ml) e IPA (36 ml) lentamente a continuación para formar cristales. La mezcla se mantuvo a 40-50°C durante 30 min, se enfrió a 5-10°C durante 1 h, se mantuvo a 5-10°C durante 1 h y se filtró. El sólido obtenido se lavó con IPA (2 X 8,5 ml), se secó al vacío a 65°C durante 18 h para dar 8,83 g de hidromorfona.HCl pura en forma sólida.

Ejemplo 3: Isomerización catalítica de codeína a hidrocodona

Se introdujo codeína (12,0 g) en un matraz de 125 ml. Se añadieron etanol (36 ml), agua (24 ml) y ácido metanosulfónico (3,84 ml). El matraz se purgó con nitrógeno y se añadió el catalizador de rutenio $[\{Ru(\eta^3:\eta^3-C_{10}H_{16})(\mu-Cl)Cl\}_2]$ {180 mg, un dímero del dicloruro de $\eta^3:\eta^3$ -2,7-dimetil-2,6-octadieno-1,8-diil-rutenio(II)}. La mezcla se calentó a 78°C durante 5 h. El análisis mediante HPLC mostró que la reacción se había completado en un plazo de 3 h.

La mezcla se enfrió a 60°C. El disolvente volátil se (30 ml) se eliminó mediante destilación a vacío. Se añadieron agua (18 ml) y carbón activo (240 mg) después de la destilación. La mezcla se enfrió a 35°C, se mantuvo a dicha temperatura durante 30 min y se filtró. La torta de carbón se lavó con agua (12 ml). A la solución filtrada se añadió c-NH₄OH hasta pH = 7,0 -7,5. La solución se agitó a 35°C durante 30 min para formar una suspensión. El pH se ajustó adicionalmente a 10,5 (10,0 -11,0) con c-NH₄OH. La suspensión se agitó a 35°C durante 30 min, se enfrió a 5 -10°C durante 1 h y se filtró. El sólido obtenido se lavó con agua (2 X 12 ml), se secó a 65°C al vacío durante 18 h para proporcionar 12,8 g de sólidos de color blanco.

Ejemplo 4: Conversión de la hidrocodona base a la hidrocodona.HCl

La hidrocodona (8,50 g) se añadió a un matraz (125 ml). Se añadieron agua (6 ml) e IPA (12 ml). La mezcla se agitó para formar una suspensión homogénea. La suspensión se calentó a 40-50°C para disolver todos los sólidos; después, se añadió c-HCl (1,85 ml). Se añadió más cantidad de c-HCl (0,58 ml) e IPA (36 ml) lentamente a continuación para formar cristales. La mezcla se mantuvo a 40-50°C durante 30 min, se enfrió a 5-10°C durante 1 h, se mantuvo a 5-10°C durante 1 h y se filtró. El sólido obtenido se lavó con IPA (2 X 8,5 ml), se secó al vacío a 65°C durante 18 h para dar 9,05 g de hidrocodona.HCl pura como un sólido de color blanco.

Ejemplo 5: Síntesis de $[\{Ru(\eta^3:\eta^3-C_{10}H_{16})(\mu-Cl)Cl\}_2]$

El catalizador $[\{Ru(\eta^3:\eta^3-C_{10}H_{16})(\mu-Cl)Cl\}_2]$ se sintetizó con un rendimiento del 80 -95 % por calentamiento de RuCl₃.3H₂O, isopreno (2-metil-1,3-butadieno) y etanol, seguido por destilación para eliminar el disolvente. Se añadió heptano a la solución resultante para precipitar el producto, que se recuperó mediante filtración.

Ejemplo 6: Isomerización catalítica de morfina a hidromorfona

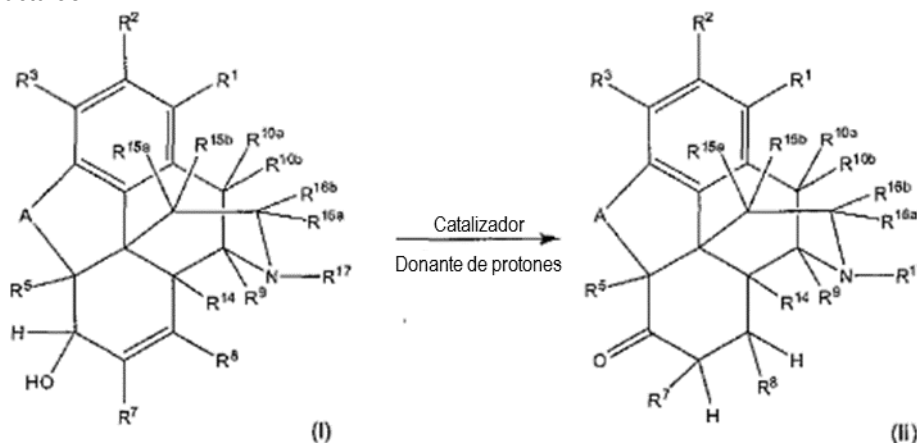
Se añadió sulfato de morfina (30,0 g que contenía un 74 % p/p de alcaloides de morfina) a un matraz de 125 ml. Se añadieron agua (60 ml), EtOH (90 ml) y ácido metanosulfónico (18,0 ml). El matraz se purgó con nitrógeno y se

añadió el catalizador de rutenio $[\{\text{Ru}(\eta^3\text{:}\eta^3\text{-C}_{10}\text{H}_{16})(\mu\text{-Cl})\text{Cl}\}_2]$ {0,30 g, un dímero del dicloruro de $\eta^3\text{:}\eta^3\text{-2,7-dimetil-2,6-octadieno-1,8-diil-rutenio(II)}$). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 5 h. El análisis mediante HPLC mostró que la reacción se había completado en un plazo de 3 horas. La relación hidromorfona:morfina > 99:1 y la pureza de la hidromorfona fue del 99 % (%área).

- 5 La mezcla se enfrió a 60°C. Se añadió EDTA.2Na (3,0 g) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 1 h. Se añadió IPA (2,0 ml). Se añadió c-NH₄OH (30,0 ml) con agitación rápida para formar una suspensión. El pH se ajustó adicionalmente a 8,9, (es decir, 8,7 -9,1) con c-NH₄OH o HOAc. La mezcla se agitó sobre un baño de hielo durante 1 h y a continuación se filtró. El sólido obtenido se lavó a continuación con agua (2 X 15 ml), se secó al vacío a 65°C
- 10 durante 18 h para proporcionar la hidromorfona base como un sólido de color blanco nueve, 15,1 g.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso en un único recipiente para la preparación de un compuesto de morfinano de Fórmula (II), comprendiendo el proceso poner en contacto un morfinano de Fórmula (I) con un catalizador de alilo-metal de transición que es un complejo de rutenio con enlace bis- η^3 , en presencia de un donante de protones y en condiciones ácidas para formar un compuesto de Fórmula (II), donde las Fórmulas (II) y (I) corresponden a las siguientes estructuras:



10 donde:

- A es oxígeno;
 R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, $\{-\text{SH}$, HSR^{1611} , $\{-\text{OR}^{1611}$ y $\{-\text{NR}^{1611}\text{R}^{1612}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 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} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-\text{SH}$, $\{-\text{SR}^{1611}$, $\{-\text{OR}^{1611}$ y $\{-\text{NR}^{1611}\text{R}^{1612}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 con la condición de que cualquier R^{10a} y R^{10b} , R^{15a} y R^{15b} y R^{16a} y R^{16b} pueden formar conjuntamente un resto seleccionado entre $\{=\text{O}$, $\{=\text{S}$ y $\{=\text{NR}^{1613}$;
 R^{1611} , R^{1612} y R^{1613} se seleccionan independientemente de hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 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} puede formar parte de un anillo o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de carbocíclico, heterocíclico, arilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos.

- 25 2. Un proceso en un único recipiente para la preparación de un compuesto de morfinano de Fórmula (IIa), comprendiendo el proceso poner en contacto un morfinano de Fórmula (Ia) con un catalizador de alilo-metal de transición que es un complejo de rutenio con enlace bis- η^3 , en condiciones ácidas para formar un compuesto de Fórmula (IIa), donde las Fórmulas (IIa) y (Ia) corresponden a las siguientes estructuras:

30 donde:

- A es oxígeno;
 R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, hidroxilo protegido, $\{-\text{SH}$, $\{-\text{SR}^{1611}$, $\{-\text{OR}^{1611}$ y $\{-\text{NR}^{1611}\text{R}^{1612}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 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} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-\text{SH}$, $\{-\text{SR}^{1611}$, $\{-\text{OR}^{1611}$ y $\{-\text{NR}^{1611}\text{R}^{1612}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 con la condición de que cualquier R^{10a} y R^{10b} , R^{15a} y R^{15b} y R^{16a} y R^{16b} pueden formar conjuntamente un resto seleccionado entre $\{=\text{O}$, $\{=\text{S}$ y $\{=\text{NR}^{1613}$;
 R^{1611} , R^{1612} y R^{1613} se seleccionan independientemente de hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 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} puede formar parte de un anillo o sistema de anillo seleccionado del grupo que consiste de carbocíclico, heterocíclico, arilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos;
 y Z forma una sal farmacéuticamente aceptable.

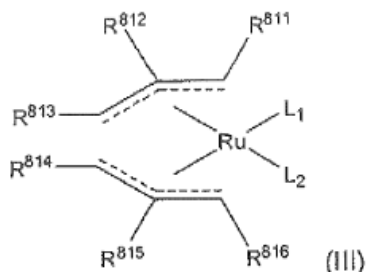
- 45 3. El proceso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde A es oxígeno; R^1 , R^2 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{16a} y R^{16b} son hidrógeno; R^3 se selecciona entre hidroxilo, hidroxilo protegido, alquiloxi y aciloxi; R^{14} es hidrógeno o hidroxilo;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

- 50 4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R^3 es hidroxilo o metoxilo; R^{14} es hidrógeno; y R^{17} es metilo.

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el complejo de rutenio con enlace bis- η^3 se selecciona entre:

(a) un complejo que comprende la Fórmula (III):

5

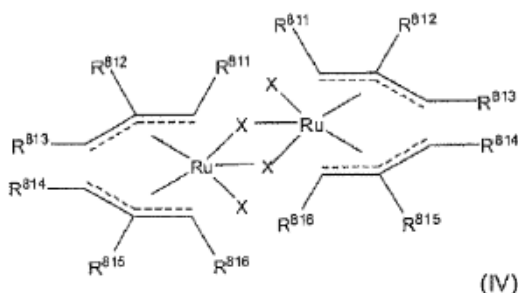


donde:

- 10 R^{811} , R^{812} , R^{813} , R^{814} , R^{815} y R^{816} se seleccionan independientemente entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; con la condición de que uno o más de R^{811} , R^{812} , R^{813} , R^{814} , R^{815} y R^{816} puede formar parte de un anillo o sistema de anillo seleccionado entre carbocíclico, heterocíclico, arilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos; con la condición de que dos o más de R^{811} , R^{813} , R^{814} y R^{816} se pueden unir entre sí para formar una cadena más larga;
- 15 y L_1 y L_2 se seleccionan independientemente entre anión, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido; con la condición de que L_1 y L_2 conjuntamente pueden formar el anión, un resto hidrocarbilo, o un resto hidrocarbilo sustituido;

(b) un complejo que comprende la Fórmula (IV):

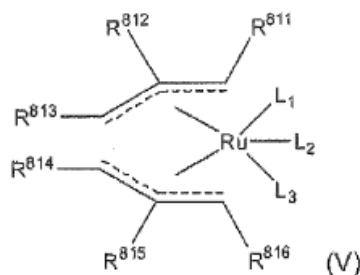
20



- 25 R^{811} , R^{812} , R^{813} , R^{814} , R^{815} y R^{816} se seleccionan independientemente entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; con la condición de que uno o más de R^{811} , R^{812} , R^{813} , R^{814} , R^{815} y R^{816} puede formar parte de un anillo o sistema de anillo seleccionado entre carbocíclico, heterocíclico, arilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos; con la condición de que dos o más de R^{811} , R^{813} , R^{814} y R^{816} se pueden unir entre sí para formar una cadena más larga;
- 30 y X es halógeno;

(c) un complejo que comprende la Fórmula (V):

35



donde:

- R^{811} , R^{812} , R^{813} , R^{814} , R^{815} y R^{816} se seleccionan independientemente entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; con la condición de que uno o más de R^{811} , R^{812} , R^{813} , R^{814} , R^{815} y R^{816} puede formar parte de un anillo o sistema de anillo seleccionado entre carbocíclico, heterocíclico, arilo, heteroarilo y combinaciones de los mismos;

- con la condición de que dos o más de R^{811} , R^{813} , R^{814} y R^{816} se pueden unir entre sí para formar una cadena más larga;
- L_1 y L_2 se seleccionan independientemente entre un anión, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
- con la condición de que L_1 y L_2 conjuntamente pueden formar el anión, un resto hidrocarbilo, o un resto hidrocarbilo sustituido;
- 5 y L_3 es un ligando coordinado seleccionado entre agua, alcohol, acetonitrilo, acetona, monóxido de carbono, éter, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, propilamina, piridina, trifenilfosfina y tetrahydrofurano.
6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el complejo de rutenio con enlace bis- η^3 se selecciona entre un complejo de bis(alil)-rutenio(IV) seleccionado entre $\{Ru(\eta^3:\eta^3-C_{10}H_{16})(\mu-Cl)Cl\}_2$, $Ru(\eta^3:\eta^2:\eta^3-C_{12}H_{18})Cl_2$ y $\{Ru(\eta^3:\eta^3-C_{12}H_{20})(\mu-Cl)Cl\}_2$.
7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la relación peso:peso del compuesto que comprende la Fórmula (I) o (Ia) y el catalizador de alilo-metal de transición es de 1:0,0001 a 1:0,05, la relación mol:mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) o (Ia) con el donante de protones es de 1:0,1 a 1:5; la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente; la relación peso:peso del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) o (Ia) es de 0,5:1 a 10:1; el disolvente se selecciona entre un disolvente prótico, un disolvente aprótico y combinaciones de los mismos; y la reacción se realiza a una temperatura de 10 °C a 120°C.
8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde la actividad óptica de los compuestos que comprenden las Fórmulas (I) y (II) o (Ia) y (IIa) es (-) o (+) y la configuración de C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, se selecciona de *RRRR*, *RRSR*, *RRRS*, *RRSS*, *RSRR*, *RSSR*, *RSRS*, *RSSS*, *SRRR*, *SRSR*, *SRRS*, *SRSS*, *SSRR*, *SSSR*, *SSRS* y *SSSS*, siempre que los átomos de carbono C-15 y C-16 se encuentren bien en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula.
9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el catalizador de alilo-metal de transición es un complejo de rutenio con enlace bis- η^3 seleccionado entre $\{Ru(\eta^3:\eta^3-C_{10}H_{16})(\mu-Cl)Cl\}_2$, $Ru(\eta^3:\eta^2:\eta^3-C_{12}H_{18})Cl_2$ y $\{Ru(\eta^3:\eta^3-C_{12}H_{20})(\mu-Cl)Cl\}_2$; la relación peso:peso del compuesto que comprende la Fórmula (I) o (Ia) y el complejo de rutenio con enlace bis- η^3 es de 1:0,005 a 1:0,02; el donante de protones tiene un pKa inferior a 5; la relación mol:mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) o (Ia) con el donante de protones es de 1:1 a 1:2; la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente prótico; y la reacción se realiza a una temperatura de 65 °C a 100°C.
10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la actividad óptica de los compuestos que comprenden las Fórmulas (I) y (II) o (Ia) y (IIa) es (-) y la configuración de C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, es *RSRR*.
11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la actividad óptica de los compuestos que comprenden la Fórmula (I) y (II) o (Ia) y (IIa) es (+) y la configuración de C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, es *SRSS*.
12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, donde la sal farmacéuticamente aceptable se selecciona entre clorhidrato, sulfato y bitartrato.