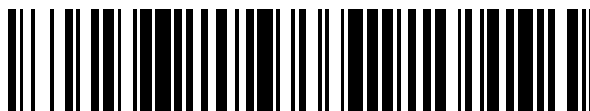


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 698 408**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2012 PCT/US2012/041458**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012 WO12170759**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2012 E 12727996 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 2718294**

54 Título: **Aminación reductora de 6-ceto morfinanos por transferencia de hidrógeno catalítico**

30 Prioridad:

09.06.2011 US 201161494965 P

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

04.02.2019

73 Titular/es:

**SPECGX LLC (100.0%)
385 Marshall Avenue
Webster Groves, Missouri 63119, US**

72 Inventor/es:

**GROTE, CHRISTOPHER, W.;
MCCLURG, JOSEPH P.;
JOHNSON, JR., JOHN E. y
FARRIS, SARAH, M.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 698 408 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

Aminación reductora de 6-ceto morfinanos por transferencia de hidrógeno catalítico

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a procesos para la producción de compuestos de 6-amino morfinano. Estos procesos conciernen a la aminación reductora de un compuesto 6-ceto morfinano para producir un 6-amino morfinano, donde ambos compuestos morfinano carecen del anillo 4,5-epoxi.

10

Antecedentes de la invención

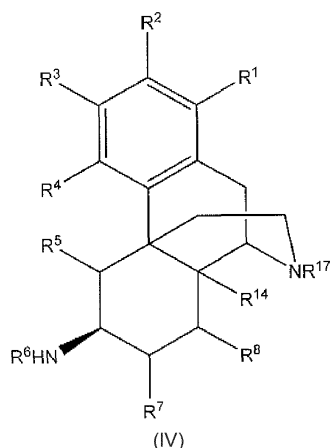
Los morfinanos constituyen importantes sustancias farmacéuticas utilizadas normalmente como analgésicos o fármacos/agentes de desintoxicación de alcohol. Los morfinanos sustituidos como los derivados 6-amino, pueden ser útiles terapéuticamente ya que tienen una eficacia superior, una mayor potencia y/o pueden funcionar como profármacos. Por otra parte, la potencia de los compuestos de morfinano en particular puede incrementarse con configuraciones en particular en los centros quirales de los compuestos. Aunque se han notificado varios métodos para formar 6-amino morfinanos a partir de 6-ceto morfinanos en la bibliografía, ninguno de ellos proporciona la síntesis selectiva de 6-amino morfinanos, donde los compuestos de morfinano carecen de anillo 4,5-epoxi, que produce epímeros y diastereómeros en particular en un buen rendimiento. La patente estadounidense US 2010/0317683 concierne a la síntesis de 6-alfa-amino morfinanos N-sustituidos. El documento CN 101 265 266 concierne a la síntesis de derivados de sinomenina. Los autores Li et al han notificado la síntesis y la evaluación biológica de estereoisómeros de análogos de sinomenina (Bioorg. Med. chem. 2011, 19, 3096-3104). Existe la necesidad, por tanto de procesos sencillos, suaves y eficientes para la preparación de estos 6-amino morfinanos diastereoméricamente o epiméricamente enriquecidos.

25

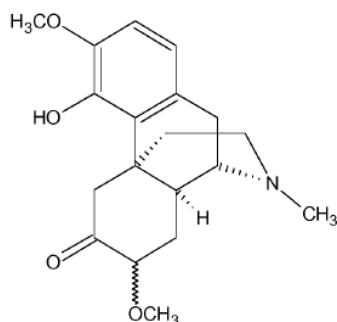
Sumario de la invención

La presente invención proporciona procesos para formar compuestos de 6-amino morfinano que carecen del anillo 4,5-epoxi, tal como se define en la reivindicación 1. Estos procesos permiten la preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (IV):

30



35 El proceso comprende la reducción de un compuesto que comprende la Fórmula (I) en presencia de una fuente de amina (R^6NH_2), un catalizador de metal de transición, un donador de hidrógeno que comprende un anión (X) y un aceptor de protones para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV). El compuesto de Fórmula (I) comprende:



Dihydrosinomenina (I)

40

Para cada uno de los compuestos que comprenden la Fórmulas (I) o (IV), las variables representan lo siguiente:

R^1 , R^2 , R^5 y R^8 son hidrógeno;

R^3 y R^7 son metoxi;

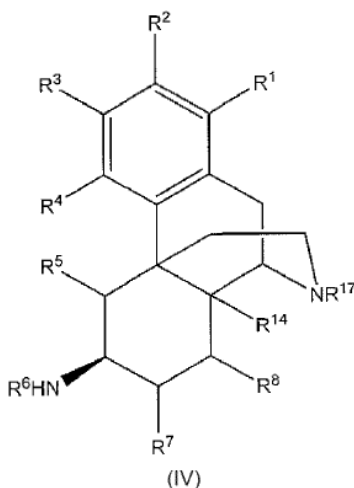
R^4 es OH;

R^6 es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, donde hidrocarbilo sustituido significa una fracción hidrocarbilo en la que: un átomo de la cadena de carbonos está sustituido con a átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de silicio, un átomo de fósforo, un átomo de boro o un átomo halógeno; y/o la cadena de carbonos comprende sustituyentes adicionales seleccionados entre alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetal, fosfo, nitro y tio;

R^{14} es hidrógeno; y

R^{17} es metilo.

Los procesos de reivindicación 1 permiten a las personas especializadas producir una composición que comprende un compuesto que comprende la Fórmula (IV) y menos de aproximadamente 15 % de un epímero 6-alfa-amino del compuesto que comprende la Fórmula (IV):



A continuación, se describen con más detalle otras características e iteraciones de la invención.

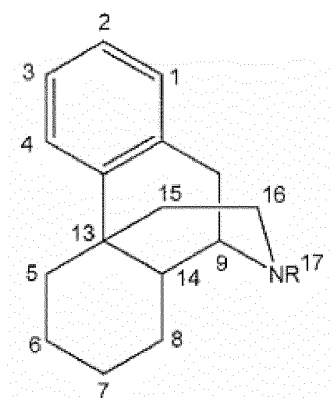
Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona procesos para la síntesis de compuestos de 6-amino morfinano, donde los procesos proporcionan además la producción de compuestos de 6-amino morfinano con un enriquecimiento diastereomérico o epimérico. El proceso implica la transformación una fracción 6-ceto de un morfinano en una fracción 6-amino por aminación reductora en un entorno de hidrogenación de transferencia. Específicamente, la fracción 6-ceto del compuesto de morfinano está condensada con una fuente de amina en presencia de un catalizador de metal de transición, un donador de hidrógeno que comprende un anión y un aceptor de protones. Los procesos proporcionan el producto 6-amino morfinano con un enriquecimiento de diastereómeros y epímeros. Asimismo, los procesos de la invención evitan el uso de gas hidrógeno y agentes reductores de grupo principal altamente reactivos. Por consiguiente, los procesos son suaves y toleran muchos grupos funcionales que se pueden reducir en presencia de un agente de reducción más activo. Ventajosamente, los procesos de la invención proporcionan los compuestos con enriquecimientos epiméricos y diastereoméricos.

(I) Procesos para la preparación de 6-amino morfinanos

Los procesos comprenden el contacto de un 6-ceto morfinano con una fuente de amina, un donador de hidrógeno que comprende un anión, un catalizador de metal de transición y un aceptor de protones para formar a 6-amino morfinano.

La estructura de morfinano núcleo del material de partida 6-ceto morfinano contiene al menos tres estereo centros en las posiciones 9-, 13- y 14-. La configuración de estas posiciones puede ser R o S, de tal modo que C-15 y C-16 de la estructura de anillo N- se encuentran ambos en el lado alfa de la molécula o ambos en el lado beta de la molécula. Se entiende por alfa y beta, respectivamente, dentro, en relación con el plano en el que se dibuja el compuesto y fuera, en relación con el plano en el que se dibuja el compuesto. La estructura de morfinano núcleo y la numeración se muestran a continuación.

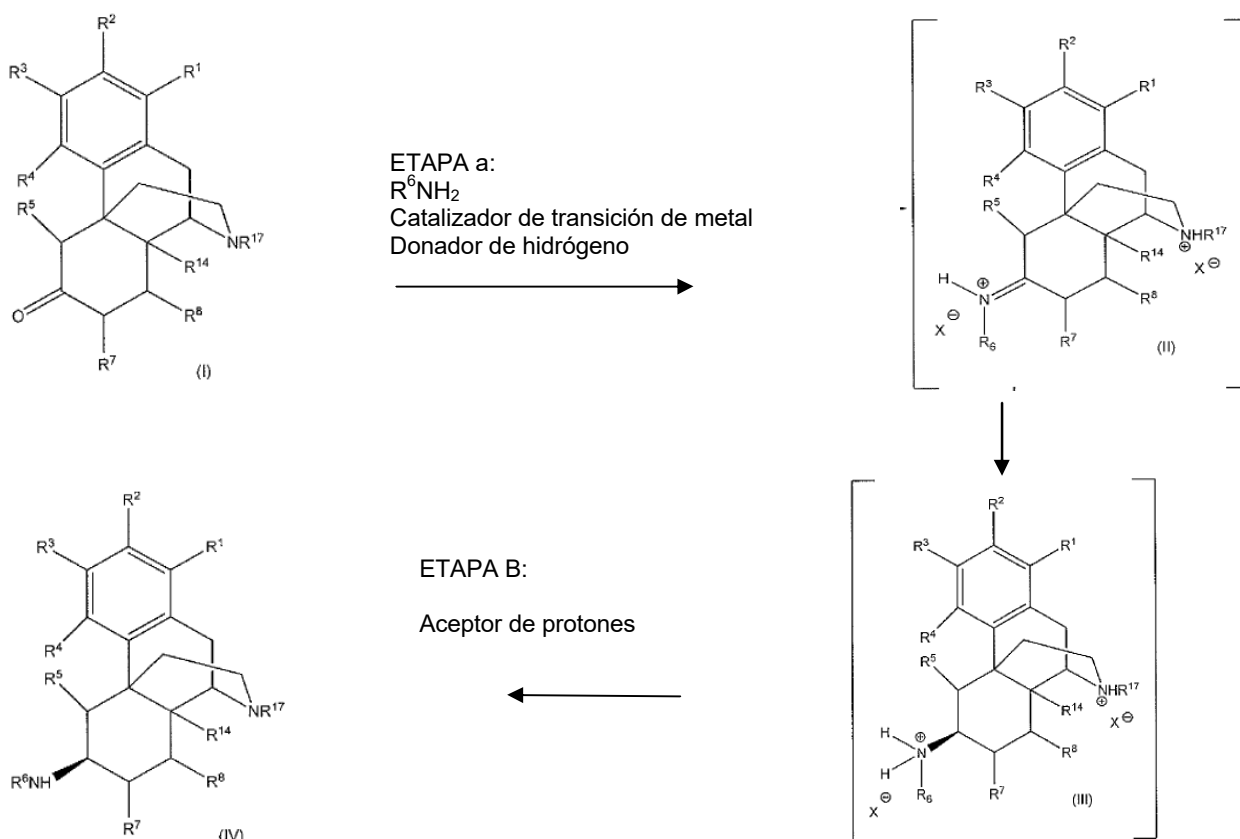


El Contacto de la fracción 6-ceto con la fuente de amina, el catalizador de metal de transición y el donador de hidrógeno lleva a la formación de un compuesto intermedio, es decir, una sal de 6-imine morfinano. La fracción imina del producto intermedio se convierte *in situ* en 6-amino morfinano. La transformación desde cetona o fracción imina en una fracción amina representa también una transformación de configuración sp^2 carbono a sp^3 , de tal modo que C-6 del 6-amino morfinano puede tener una configuración alfa o beta.

(II) Procesos para la preparación de compuestos que comprenden la Fórmula (IV)

El proceso comprende la reducción del compuesto que comprende la Fórmula (I) en presencia de una fuente de amina (R^6NH_2), un donador de hidrógeno que comprende un anión (X) y un catalizador de metal de transición, donde se forma un compuesto intermedio que comprende la Fórmula (II). El compuesto que comprende la Fórmula (II) se convierte *in situ* en un compuesto que comprende la Fórmula (III). El proceso comprende además el contacto del compuesto que comprende la Fórmula (III) con un aceptor de protones para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV). Con fines ilustrativos, Esquema de reacción 1 representa la síntesis del compuesto que comprende la Fórmula (IV) de acuerdo con un aspecto de la invención:

Esquema de reacción 1



donde X es un anión.

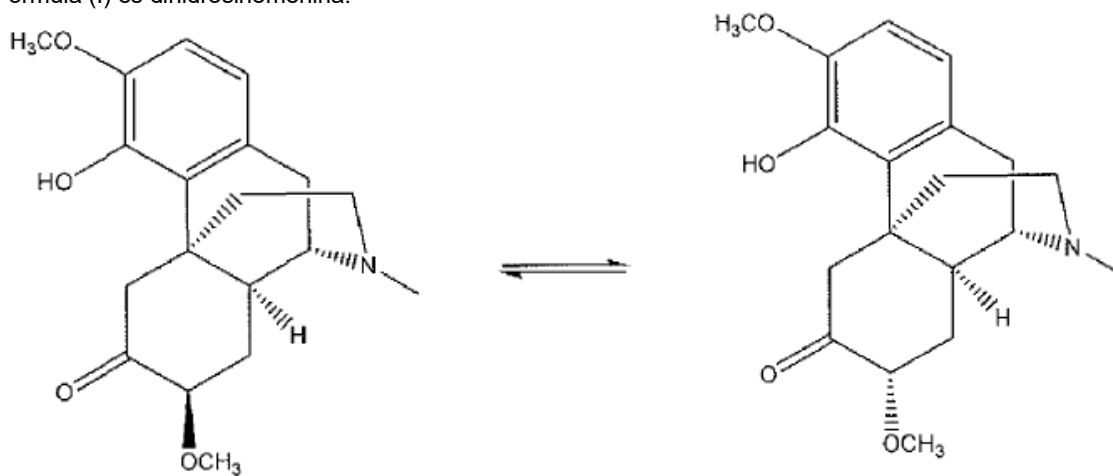
En algunas realizaciones, R^6 es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo y arilo sustituido, donde los sustituyentes opcionales son como se han definido anteriormente.

(a) Etapa A del proceso

5 El proceso comienza con la formación de una mezcla de reacción combinando un 6-ceto morfinano que comprende la Fórmula (I) con una fuente de amina, un donador de hidrógeno que comprende X y un catalizador de metal de transición, donde el compuesto que comprende la Fórmula (I) experimenta aminación reductora.

10 Tal como podrán apreciar las personas especializadas en la técnica, la sustitución en la posición 7- hace que el carbono 7- sea un centro estereogénico, ya que está sustituido con cuatro sustituyentes diferentes. La combinación de la fracción 6-ceto adyacente al sustituyente 7-alcoxi o hidroxilo tiene propiedades electrónicas, de tal modo que existe un significativo equilibrio en la posición 7- entre las configuraciones (R) y (S) (o alfa y beta).

15 La Fórmula (I) es dihidrosinomenina.



Dihydrosinomenina

20 (i) Fuente de amina

La mezcla de reacción comprende también una fuente de amina que comprende la fórmula R^6NH_2 , donde R^6 se selecciona entre hidrocarbilo y hidrocarbilo sustituido, tal como se ha definido. La fuente de amina puede ser una amina primaria o un éster amino. En realizaciones preferentes, R^6 es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico. Entre los ejemplos no exhaustivos de aminas primarias adecuadas se incluyen metilamina, etilamina, isopropilamina, propil amina, alilamina, n-bencilamina, anilina, metanolamina y etanolamina. Entre los ésteres amino, se incluyen, pero sin limitarse a ellos, alanina, el éster metilo de alanina y glicina.

30 La relación molar entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y la fuente de amina puede variar y lo hará. La relación molar entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y la fuente de amina puede oscilar entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:20. En algunas realizaciones, la relación molar entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y la fuente de amina oscilará normalmente entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:5. En varias realizaciones, la relación molar entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y la fuente de amina puede oscilar entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:3 o de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:5. En una realización ilustrativa, la relación molar entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y la fuente de amina puede oscilar entre aproximadamente 1:1.25 y aproximadamente 1:2.

40 (ii) Donador de hidrógeno

Además del compuesto que comprende la Fórmula (I) y la fuente de amina, la mezcla de reacción comprende también un donador de hidrógeno que comprende X, donde X es un anión. En general, el anión es formato. Entre los donadores de hidrógeno que comprenden un ion formato adecuados se incluyen ácido fórmico, sales de ácido fórmico, donde la sal puede ser una sal orgánica o una sal inorgánica y una mezcla de ácido fórmico y una base orgánica. Entre las sales formato inorgánicas adecuadas se incluyen, pero sin limitarse a ellos, formato cálcico, formato de cesio, formato de litio, formato de magnesio, formato de potasio y formato de sodio. Entre los ejemplos no exhaustivos de sales orgánicas de ácido fórmico adecuadas se incluyen formato de amonio, formato de etilo, formato de metilo, formato de amina, formato de butilo, formato de propilo, ortoformato de trietilo, ortoformato de trietilo, formato de trietilamonio, formato de trimetilamonio y similares. Entre las bases orgánicas adecuadas para su

combinación con el ácido fórmico se incluyen, pero sin limitarse a ellas, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y N,N-dimetilaminopiridina. En una realización ilustrativa, el donador de hidrógeno comprende una mezcla de ácido fórmico y una base orgánica, donde la base orgánica es trietilamina.

La relación molar entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y el donador de hidrógeno que comprende X puede variar y lo hará. En general, la relación molar entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y el donador de hidrógeno que comprende X oscilará entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:20. En varias realizaciones, la relación molar entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y el donador de hidrógeno que comprende X puede oscilar entre 1:1 y aproximadamente 1:3, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:10 o de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:20. En realizaciones preferentes, la relación molar entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y el donador de hidrógeno que comprende X puede oscilar entre 1:11 y aproximadamente 1:13. En realizaciones ilustrativas en las que el donador de hidrógeno que comprende X es ácido fórmico y trietilamina, la relación molar entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y trietilamina puede oscilar entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:15 o más preferentemente entre aproximadamente 1:3 y aproximadamente 1:5. En algunas realizaciones, puede introducirse lentamente en la mezcla de reacción el donador de hidrógeno que comprende X. Por ejemplo, el donador de hidrógeno que comprende X puede añadirse en pequeñas partes alícuotas o gotas a la mezcla de reacción.

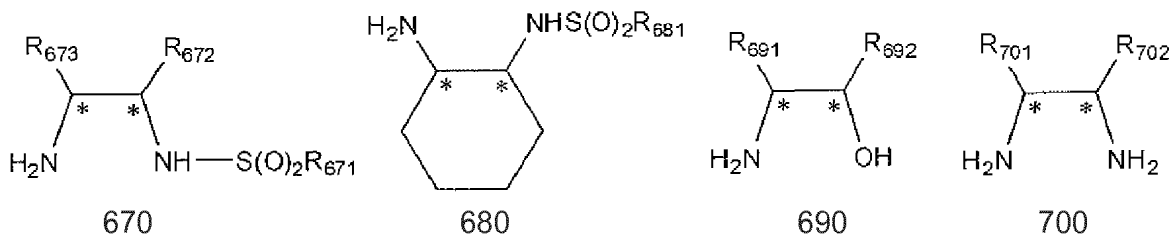
(iii) catalizador de metal de transición

La mezcla de reacción comprende también un catalizador de metal de transición. El metal de transición puede ser rutenio, osmio, rodio, iridio, paladio o platino. En una realización preferente, el metal de transición puede ser rutenio, iridio o rodio. El estado de la valencia del metal de transición puede variar. Por ejemplo, entre los ejemplos no exhaustivos de metales de transición adecuados se incluyen rutenio(II), rutenio(III), rutenio(IV), osmio(II), osmio(III), osmio(IV), rodio(I), rodio(III), iridio(III), iridio(IV), paladio(II), paladio(IV), platino(II) y platino(IV).

El metal de transición puede existir además como un complejo con al menos un ligando. Normalmente, la relación entre el metal y el ligando en el complejo es aproximadamente 1:1. El ligando del complejo de metal de transición catalítico puede ser un donador de nitrógeno mono- o bidentado, un ligando donador de fósforo, un ligando ciclopentadienilo, un ligando de areno, un ligando de olefina, un ligando de alquino, un ligando heterocicloalquilo, un ligando heteroarilo, un ligando hidruro, un ligando alquilo o un ligando carbonilo.

En realizaciones preferentes, el complejo de metal de transición catalítico puede ser dímero de dicloro(areno)Ru(II), dímero de dicloro(pentametilciclopentadienilo)Rh(II), diacetato de BINAP-Ru(II), dicloruro de BINAP-Ru(II), dibromuro de BINAP-Ru(II), diyoduro de BINAP-Ru(II), [RuCl((R o S)BINAP)C₆H₅]Cl, dímero de dicloro(pentametilciclopentadienilo)iridio(III), cloruro de Ru(III), hidrato de RuCl₃, Ru(III) acetilacetato, tetraalquilamonio RuCl₄ o piridinio RuCl₄. En una realización ilustrativa, el catalizador de metal de transición puede ser dímero de dicloro(p-cimeno)Ru(II).

En otras realizaciones, el complejo de metal de transición catalítico puede ser un catalizador asimétrico en el que forma complejo al menos un metal con al menos un nitrógeno que utiliza ligando bidentado, oxígeno o átomos donadores de fósforo. Estos catalizadores se denominan a veces catalizadores Noyori y se describen exhaustivamente por ejemplo en la patente estadounidense US 5.693.820 (Helmchen et al.) y R. Noyori et al., *Asymmetric Catalysts by Architectural and Functional Molecular Engineering: Practical Chemo- y Stereoselective Hydrogenation of Ketones*, Agew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, pp. 40-73. En un ejemplo, el ligando quiral puede comprender las Fórmulas (670), (680), (690) o (700), tal como se muestra a continuación,



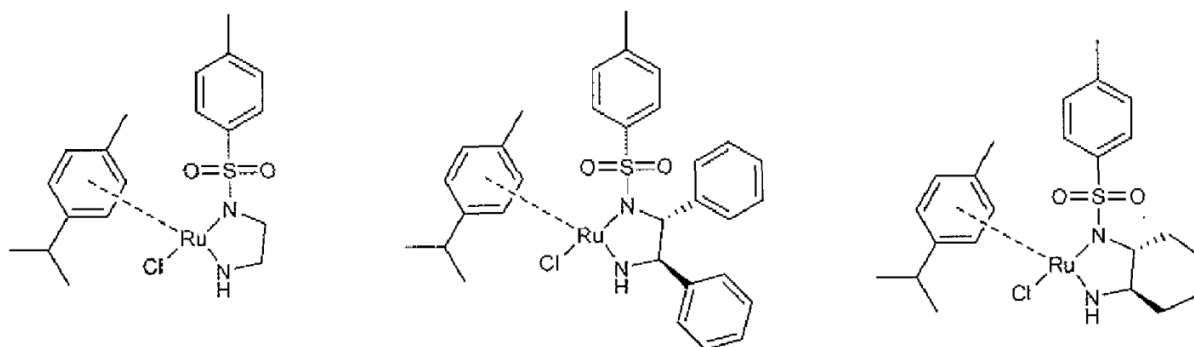
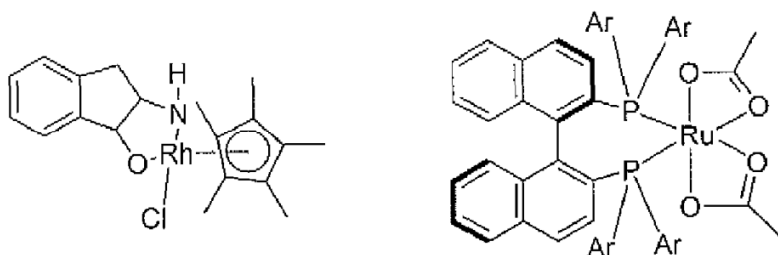
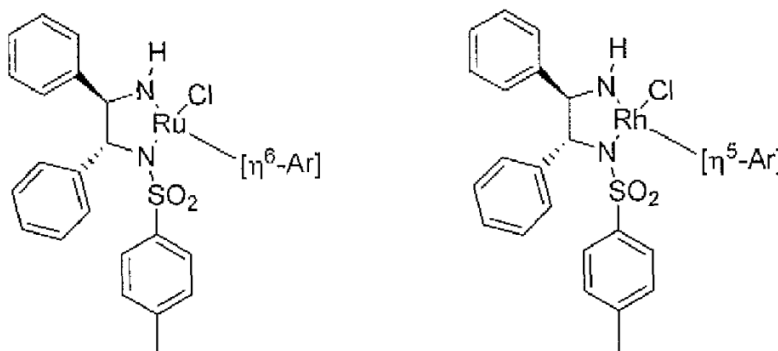
donde R₆₇₁, R₆₇₂, R₆₇₃, R₆₈₁, R₆₉₁, R₆₉₂, R₇₀₁ y R₇₀₂ son independientemente alquilo o arilo y donde R₆₉₁ y R₆₉₂ de la Fórmula (690) y R₇₀₁ y R₇₀₂ de la Fórmula (700) de la Fórmula (700) y los átomos de carbono a los que se unen, pueden formar opcionalmente un complejo cíclico o bicíclico. En estas estructuras, "*" indica un átomo de carbono quiral. La configuración de los carbonos quirales del catalizador asimétrico que tiene dos centros quirales puede ser RR, RS, SR o SS.

En una realización, el ligando comprende Fórmula (670) y R₆₇₂ y R₆₇₃ son cada uno fenilo y R₆₇₁ es arilo. En otro ejemplo de esta realización, R₆₇₁ es toliilo, mesitilo o naftilo. En una realización alternativa, el ligando comprende la Fórmula (680) y R₆₈₁ es toliilo, mesitilo, 2,4,6-triisopropilfenilo o naftilo. En otro ejemplo, el ligando comprende Fórmula (690) y R₆₉₁ y R₆₉₂ son hidrógeno formando así el compuesto, aminoetanol.

En otra realización, el ligando corresponde a la Fórmula (700) y R_{701} y R_{702} son hidrógeno formando así el compuesto, etilendiamina.

En un ejemplo preferente, el ligando quiral puede ser p-toluenesulfonyl-1,2-difeniletilenediamina, (1*S*,2*S*)-(+)-N-4-toluenesulfonyl-1,2-difeniletilen-1,2-diamina, (1*R*,2*R*)-(-)-N-4-toluenesulfonyl-1,2-difeniletilen-1,2-diamina, di-N-tosil-1,2-difeniletilendiamina, N-tosil-1,2-difeniletilendiamina, N-tosil-1,2-etilendiamina o N-tosil-1, 2-diaminociclohexano.

Entre los catalizadores asimétricos de rutenio y rodio se incluyen los siguientes:



La relación molar entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y el complejo de catalizador de metal de transición puede variar y lo hará, por ejemplo, según la naturaleza del catalizador. En general, la relación molar entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y el complejo de catalizador de metal de transición oscilará entre aproximadamente 1:0,0001 y aproximadamente 1:0,01. En algunas realizaciones, la relación molar entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y el complejo de catalizador de metal de transición puede oscilar entre aproximadamente 1:0,0001 y aproximadamente 1:0,001 o más preferentemente entre aproximadamente 1:0,001 y aproximadamente 1:0,01.

(iv) Disolvente

La mezcla de reacción, tal como se detalla en el presente documento, puede comprender también un disolvente. El disolvente puede variar y lo hará dependiendo del sustrato de partida y los reactivos utilizados en el proceso. El disolvente puede ser un disolvente prótico, un disolvente aprótico, un disolvente no-polar o combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de disolventes próticos adecuados se incluyen, pero sin limitarse a ellos, metanol, etanol, isopropanol, *n*-propanol, isobutanol, *n*-butanol, *s*-butanol, *t*-butanol y combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos no exhaustivos de disolventes apróticos adecuados se incluyen acetonitrilo, dietoximetano, N,N-

dimetilacetamida (DMAC), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), N,N-dimetilpropionamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetoximetano, bis(2-metoxietil)éter, 1,4-dioxane, N-metil-2-pirrolidinona (NMP), formato de etilo, formamida, hexametilfosforamida, N-metilacetamida, N-metilformamida, cloruro de metileno, nitrobenzono, nitrometano, propionitrilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano, triclorometano y combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de disolventes no-polares adecuados se incluyen, pero sin limitarse a ellos, disolventes de alcano y alcano sustituido (incluyendo cicloalcanos), hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, combinaciones de los mismos y similares. Entre los disolventes no-polares específicos que se pueden emplear se incluyen, por ejemplo, benceno, acetato de butilo, t-butil metiléter, clorobenceno, cloroformo, clorometano, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, dietil éter, acetato de etilo, dietilen glicol, fluorobenceno, heptano, hexano, acetato de isopropilo, metiltetrahidrofurano, acetato de pentilo, acetato de n-propilo, tetrahidrofurano, tolueno y combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de disolventes se incluyen acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona, acetato de etilo, etanol y metanol. En realizaciones en las que la fuente de amina es amina primaria, un disolvente preferente es acetonitrilo.

En general, la relación en peso entre el disolvente y el compuesto que comprende la Fórmula (I) oscilará entre aproximadamente 0,5:1 y aproximadamente 100:1. En varias realizaciones, la relación en peso entre el disolvente y el compuesto que comprende la Fórmula (I) puede oscilar entre 0,5:1 y aproximadamente 5:1, entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 25:1 o entre aproximadamente 25:1 y aproximadamente 100:1. En realizaciones preferentes, la relación en peso entre el disolvente y el compuesto que comprende la Fórmula (I) puede oscilar entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 10:1.

(v) Condiciones de reacción

En general, la reacción se llevará a cabo a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 100 °C o más preferentemente entre aproximadamente 25 °C y aproximadamente 70 °C. En varias realizaciones, la temperatura de la reacción puede ser aproximadamente la temperatura ambiente (~23 °C), aproximadamente 30 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 50 °C, aproximadamente 60 °C o aproximadamente 70 °C. La reacción puede realizarse a más de una temperatura a lo largo de los procesos. Normalmente, se realiza la reacción en una atmósfera y presión ambiente.

Generalmente, se deja proseguir la reacción durante un período de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción, según lo determina a través de cualquier método la persona especializada en la técnica, como cromatografía (p.ej., HPLC). La duración de la reacción puede oscilar entre aproximadamente 12 horas a más de 5 días. En algunas realizaciones, es posible dejar que prosiga la reacción 12 horas, 18 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 60 horas, 72 horas o 84 horas. En este contexto, un "reacción completada" significa generalmente que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente reducida del compuesto que comprende la Fórmula (I). Normalmente, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (I) que queda en la mezcla de reacción puede ser inferior a aproximadamente 3 % y preferentemente inferior a aproximadamente 1 %.

(b) Compuestos intermedios

Durante la etapa A del proceso, la aminación reductora del compuesto que comprende la Fórmula (I) lleva a la formación de un compuesto intermedio que comprende la Fórmula (II), tal como se representa en el Esquema de reacción 1. La fracción imina se convierte *in situ* en la fracción 6-amino en una configuración en particular. Como consecuencia, se forma un producto intermedio que comprende la Fórmula (III), tal como se muestra en el Esquema de reacción 1.

La configuración de la posición 7- de las Fórmulas (I) y (II) puede estar en equilibrio debido a las propiedades electrónicas del compuesto. Sin embargo, con la conversión de la Fórmula (III) no existe ningún equilibrio significativo en las posiciones 6- y 7- y la configuración de la posición 7- puede ser *R* o *S*.

El compuesto que comprende la Fórmula (III) puede precipitar desde la mezcla de reacción y puede recuperarse desde la mezcla de reacción utilizando procedimientos convencionales. En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la Fórmula (III) puede aislarse desde la mezcla de reacción aplicando procedimientos convencionales conocidos entre las personas especializadas en la técnica, incluyendo secado azeotrópico o filtración.

(c) Etapa B del proceso

El proceso puede comprender además el contacto del compuesto que comprende la Fórmula (III) con un aceptor de protones, donde se forma el compuesto que comprende la Fórmula (IV). Son adecuados diversos aceptores de protones para su uso en esta etapa del proceso. En general, el aceptor de protones tiene una pKa superior a aproximadamente 9. Entre los aceptores de protones que tienen esta característica adecuados se incluyen amoníaco, sales de borato (como, por ejemplo, NaBO₃), sales de bicarbonato (como, por ejemplo, NaHCO₃, KHCO₃, LiHCO₃ y similares), sales carbonato (como, por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, Li₂CO₃ y similares), sales hidróxido

(como, por ejemplo, NaOH, KOH y similares), bases orgánicas (como, por ejemplo, piridina, metilamina, dietilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina) y mezclas de cualquiera de las mencionadas. En realizaciones preferentes, el aceptor de protones puede ser amoníaco, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio. En una realización ilustrativa, el aceptor de protones puede ser amoníaco.

Normalmente, la cantidad del aceptor de protones que se añade a la reacción será la suficiente para ajustar el pH de la mezcla de reacción a un valor entre 9 y 10. Preferentemente, el pH de la mezcla de reacción no excede 10. En algunas realizaciones, el pH de la mezcla de reacción puede oscilar entre aproximadamente 9,0 y aproximadamente 9,2, entre aproximadamente 9,2 y aproximadamente 9,4, entre aproximadamente 9,4 y aproximadamente 9,6, entre aproximadamente 9,6 y aproximadamente 9,8 o entre aproximadamente 9,8 y aproximadamente 10,0. En realizaciones ilustrativas, el pH de la mezcla de reacción puede oscilar entre aproximadamente 9,3 y aproximadamente 9,6. El aceptor de protones puede añadirse en pequeñas partes alícuotas o en gotas a la mezcla de reacción hasta alcanzar el pH deseado.

La mezcla de reacción puede comprender además un disolvente prótico. Los disolventes próticos se han enumerado ya en la sección (II)(a)(iv). En realizaciones ilustrativas, el disolvente prótico puede ser agua.

Normalmente, se deja que prosiga la reacción a temperatura ambiente durante un período de tiempo suficiente hasta completarse la reacción. El compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede precipitar desde la mezcla de reacción. Por consiguiente, la reacción puede completarse cuando deja de formarse precipitado. Alternativamente, es posible determinar que se ha completado la reacción a través de cualquiera de los métodos conocidos entre las personas especializadas, como as cromatografía (p.ej., HPLC). En este contexto, una "reacción completada" significa generalmente que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente menor del compuesto que comprende la Fórmula (III) y una cantidad significativamente mayor del compuesto que comprende la Fórmula (IV) en comparación con las cantidades de cada uno de ellos presentes al comienzo de la reacción. Normalmente, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (III) que queda en la mezcla de reacción puede ser menos de aproximadamente 3 % y preferentemente menos de aproximadamente 1 %.

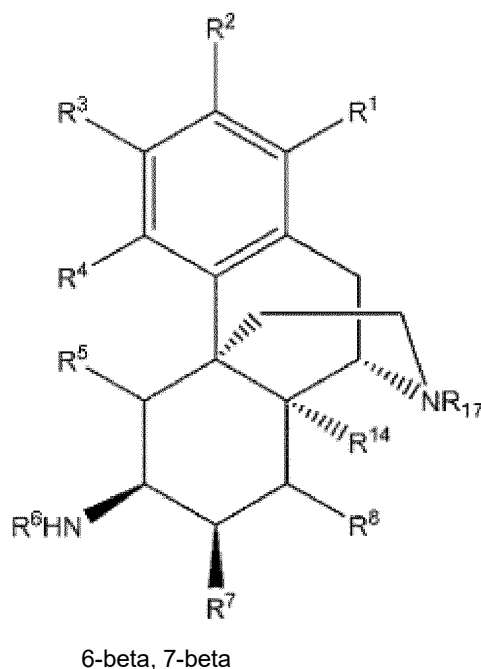
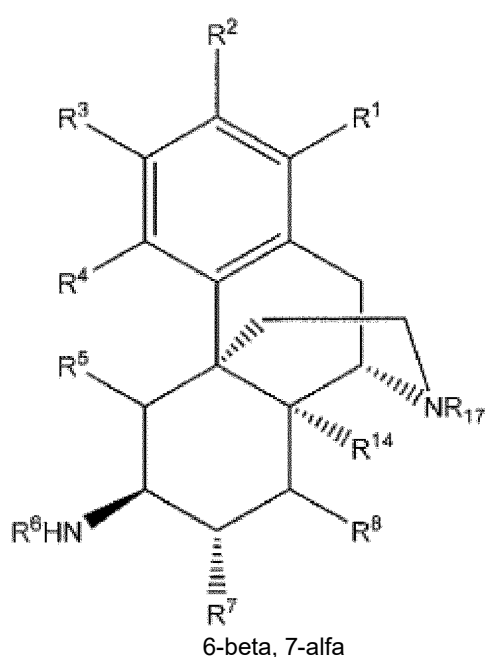
El compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede aislarse de la mezcla de reacción aplicando técnicas conocidas entre las personas especializadas en la técnica. Entre los ejemplos no exhaustivos de técnicas adecuadas se incluyen precipitación, extracción, evaporación, cromatografía y cristalización.

El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede y variará. Normalmente, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) será al menos aproximadamente 60 %. En una realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede oscilar entre aproximadamente 60 % y aproximadamente 80 %. En otra realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede oscilar entre aproximadamente 80 % y aproximadamente 90 %. En otra realización más, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede oscilar entre aproximadamente 90 % y aproximadamente 95 %. En otra realización más aún, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede ser superior a aproximadamente 95 %.

El compuesto que comprende la Fórmulas (IV) puede utilizarse como tal o se puede convertir en otro compuesto a través de técnicas conocidas entre las personas especializadas. El compuesto que comprende las Fórmulas (IV) puede convertirse también a una sal farmacéuticamente aceptable. Los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen iones metálicos e iones orgánicos. Entre los iones metálicos más preferentes se incluyen, pero sin limitarse a ellos, sales apropiadas de metal alcalino, sales de metal alcalinotérreo y otros iones de metal fisiológicamente aceptables. Entre los ejemplos de iones se incluyen aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc en sus valencias habituales. Entre los iones orgánicos preferentes se incluyen aminas terciarias protonadas y cationes de amonio cuaternario incluyendo, en parte, trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina. Entre los ejemplos de ácidos farmacéuticamente aceptables se incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido málico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido pirúvico, ácido oxalacético, ácido fumárico, ácido propiónico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido benzoico y similares.

El (los) compuesto(s) preparado(s) a través de los procesos puede(n) estar diastereoméricamente o epiméricamente enriquecido(s) de modo que el producto final comprenda una cantidad de un solo diastereómero superior a aproximadamente 30 % o superior a aproximadamente 40 % o superior a aproximadamente 50 % o una cantidad de un solo epímero superior a aproximadamente 75 % o en otras realizaciones, superior a aproximadamente 80 % o superior a aproximadamente 90 %. Los compuestos que comprenden cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III) y (IV) puede tener una orientación (-) o (+) con respecto a la rotación de la luz polarizada. Más Específicamente, cada centro quiral del morfano puede tener una configuración R o S. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento tienen al menos cinco centros quirales C-6, C-7, C-9, C-13 y C-14. La configuración de C-6 se puede establecer principalmente en beta, mientras que C-7, C-9, C-13 y C-14 pueden ser R o S. Por tanto, las configuraciones de C-6, C-7, C-9, C-13 y C-14, respectivamente, pueden ser *SRRRR*, *SRRRS*, *SRRSR*, *SRSRR*, *SSRRR*, *SRRSS*, *SRSSR*, *SSSRR*, *SSRRS*, *SSRSR*, *SRSRS*, *SRSSS*, *SSRSS*, *SSSRS*, *SSSSR*, *SSSSS*, *RRRRR*,

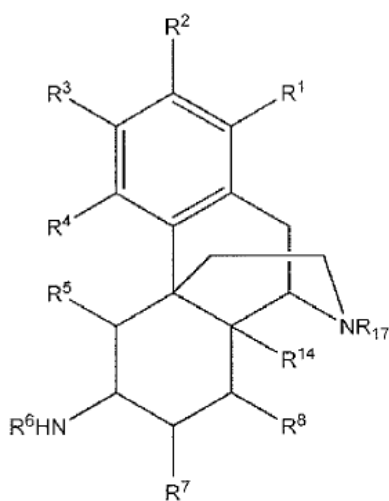
RRRRS, RRRSR, RRSRR, RSRRR, RRRSS, RRSSR, RSSRR, RSRRS, RSRSR, RRSRS, RRSSS, RSRSS, RSSRS, RSSSR o RSSSS, siempre y cuando los átomos C-15 y C-16 se encuentren ambos en la cara alfa de la molécula o ambos en la cara beta de la molécula. En algunas realizaciones, puede aislarse un solo diastereómero. En dichas realizaciones, cada uno de los centros quirales de la molécula se establece en una configuración en particular, *R* o *S*. El aislamiento del diastereómero puede completarse por cristalización, cromatografía o cualquier otro método conocido en la especialidad. Por ejemplo, un diastereómero preferente tiene la configuración en la que C-6, C-7, C-9, C-13 y C-14 son respectivamente beta, beta, alfa, alfa, alfa, (véase "6-beta, 7-beta" a continuación). En otro ejemplo, un diastereómero preferente tiene la configuración donde C-6, C-7, C-9, C-13 y C-14 son respectivamente beta, alfa, alfa, alfa, alfa, alfa (véase "6-beta, 7-alfa" a continuación).



(III) Composiciones

(a) Fórmula (IV)

El proceso que se ha divulgado puede utilizarse para producir un compuesto que comprende la Fórmula (IV); y menos de aproximadamente 15 % de un epímero 6-alfa-amino del compuesto que comprende la Fórmula (IV):

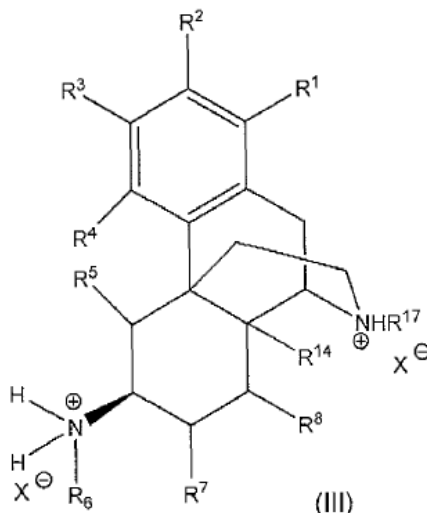


La composición puede estar epiméricamente o diastereoméricamente enriquecida. En ciertas realizaciones, el epímero 6-alfa amino está enriquecido de tal modo que el epímero 6-alfa amino comprende menos de aproximadamente 25 % o menos de aproximadamente 10 % o menos de aproximadamente 5 % o menos de aproximadamente 3%.

En otras realizaciones más, las composiciones de Fórmula (IV) pueden comprender un enriquecimiento de un solo diastereómero. En una realización ilustrativa, el diastereómero es el diastereómero 6-beta, 7-beta que se ha mostrado. En otra realización ilustrativa, el diastereómero es el diastereómero 6-beta, 7-alfa que se ha mostrado. En algunas realizaciones, el diastereómero 6-alfa-amino 7- alfa-R7 comprende menos de aproximadamente 10 % o menos de aproximadamente 5 % o menos de aproximadamente 3 %. En otras realizaciones, el diastereómero 6-alfa- amino 7-beta-R7 comprende menos de aproximadamente 10 % o menos de aproximadamente 5 % o menos de aproximadamente 3%.

(b) Fórmula (III)

El proceso que se ha divulgado puede producir un compuesto intermedio que comprende la Fórmula (III); y menos de aproximadamente 15 % de un epímero 6-alfa-amino del compuesto que comprende la Fórmula (III):



La composición de compuesto intermedio (III) puede estar epiméricamente o diastereoméricamente enriquecido. En ciertas realizaciones, el epímero 6-alfa-amino está enriquecido de tal modo que el epímero 6-alfa amino comprende menos de aproximadamente 25 % o menos de aproximadamente 10 % o menos de aproximadamente 5 % o menos de aproximadamente 3%.

En otras realizaciones las composiciones de Fórmula (III) pueden comprender un enriquecimiento de un solo single diastereómero. En otra realización ilustrativa, el diastereómero es el diastereómero 6-beta, 7-beta que se ha mostrado. En otra realización ilustrativa, el diastereómero 6-beta, 7-alfa diastereómero que se ha mostrado. En algunas realizaciones, el diastereómero 6-alfa-amino 7- alfa-R7 comprende menos de aproximadamente 10 % o menos de aproximadamente 5 % o menos de aproximadamente 3 %. En otras realizaciones, el diastereómero 6-alfa-amino 7-beta-R7 comprende menos de aproximadamente 10 % o menos de aproximadamente 5 % o menos de aproximadamente 3 %.

Por otra parte, los compuestos de las composiciones (III) y (IV) pueden ser sales farmacéuticamente aceptables del compuesto que comprende la Fórmulas (III) y (IV), tal como se ha descrito en detalle en la sección (II)(c).

Las composiciones que comprenden los compuestos obtenidos a través del proceso que se ha descrito pueden formularse para su administración a través de una serie de diferentes medios que suministren una dosis terapéuticamente eficaz. Dichas formulaciones pueden administrarse por vía oral, parental, mediante un pulverizador por inhalación, por vía rectal, intradérmica, transdérmica o tópica en formulaciones de dosis unitarias que contienen vehículos, adyuvantes y excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, según se desee. La administración tópica puede implicar el uso de administración transdérmica, como por ejemplo parchas transdérmicas o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral, tal como se utiliza en el presente documento, incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión. La formulación de fármacos se explica por ejemplo en Gennaro, A. R., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (18^a ed, 1995) y Liberman, H. A. y Lachman, L, Eds. , Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker Inc., Nueva York, N.Y. (1980).

DEFINICIONES

Los compuestos descritos en el presente documento tienen centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente se pueden aislar en una forma ópticamente activa o racémica. Se pretende incluir todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a no ser que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica

específica.

El término "acilo," tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, designa la fracción formada por eliminación del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, p.ej., $RC(O)-$, donde R es R^1 , R^1O- , $R^1R N-$ o R^1S- , R es hidrocarbilo, hidrocarbilo hetero sustituido o heterociclo y R^2 es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

El término "aciloxi," tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, designa un grupo acilo, tal como se ha descrito, unido a través de una unión (O), p.ej., $RC(O)O-$ donde R es como se ha definido en conexión con el término "acilo."

El término "alilo," tal como se emplea en el presente documento, no solo se refiere a un compuesto que contiene un grupo alilo simple ($CH_2=CH-CH_2-$), sino también a compuestos que contienen grupos alilo sustituidos o grupos alilo que forman un sistema de anillo.

El término "alquilo" tal como se emplea en el presente documento describe grupos que son preferentemente alquilo inferior que contienen de uno a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser lineales o ramificados o cíclicos e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.

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

Tal como se emplea en el presente documento, el término "6-amino" abarca fracciones de amina primaria y secundaria conjugadas con C-6 de a morfinano.

El término "aromático" tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, designa un sistema de anillo o un anillo plano conjugado homo- o heterocíclico opcionalmente sustituido que comprende electrones deslocalizados. Estos grupos aromáticos son preferentemente grupos monocíclicos (p.ej., furano o benceno), bicíclicos o tricíclicos que contienen de 5 a 14 átomos en la porción del anillo. El término "aromático" abarca grupos "arilo" que se definen más adelante.

Los términos "arilo" o "Ar" tal como se emplea en el presente documento, solos o como parte de otro grupo, designan grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferentemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo, como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido.

El término "enriquecimiento" significa una cantidad por encima de la distribución estadística si todos los centros quirales han tenido la misma probabilidad de ser alfa o beta.

Los términos "carbociclo" o "carbocíclico" tal como se emplea en el presente documento, solos o como parte de otro grupo, designan un sistema de anillo o un anillo homocíclico no aromático opcionalmente sustituido, en el que todos los átomos del anillo son carbono, preferentemente con 5 o 6 átomos de carbono en cada anillo. Entre los ejemplos de sustituyentes se incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, sustituido hidrocarbilo, 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 emplea 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 distintos a carbono e hidrógeno.

El término "heteroaromático" tal como se emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo designa grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos 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 a través de un carbono. Entre los ejemplos de grupos se incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridacililo, indolilo, isoindolilo, indolilino, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolpiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares. Entre los ejemplos de sustituyentes se incluyen uno o más de los siguientes

grupos: hidrocarbilo, sustituido hidrocarbilo, 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 emplea en el presente documento, solo o como parte de otro grupo, designan grupos aromáticos o no aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, totalmente saturados o insaturados, opcionalmente sustituidos, que tienen al menos 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 a través de un carbono o heteroátomo. Entre los ejemplos de grupos heterociclo se incluyen heteroaromáticos, tal como se ha descrito. Entre los ejemplos de sustituyentes se 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" y "hidrocarbilo" tal como se emplea en el presente documento, describen compuestos orgánicos o radicales que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estas fracciones incluyen fracciones alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo. Estas fracciones también incluyen fracciones alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo sustituidas con otros grupos hidrocarburo alifáticos o cíclicos, como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A no ser que se indique de otro modo, estas fracciones comprenden preferentemente de 1 a 20 átomos de carbono.

El término "grupo protector" tal como se emplea en el presente documento designa un grupo capaz de proteger una fracción en particular, donde el grupo protector puede eliminarse tras la reacción para la que se emplea la protección, sin perturbar al resto de la molécula. Cuando la fracción es un átomo de oxígeno (y por tanto, forma un hidroxilo protegido), entre los ejemplos de grupos protectores se incluyen éteres (p.ej., alilo, trifenilmetilo (trilito o Tr), p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (p.ej., metoximetilo (MOM), β-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropiranilo (THP), etoxi etilo (EE), metiltiometilo (MTM), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM)), ésteres (p.ej., benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo, silil éteres (p.ej., trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y similares. Cuando la fracción es un átomo de nitrógeno (y por tanto forma una amina de protección), entre los ejemplos de grupos protectores se incluyen grupos bencilo, p-metoxifenilo (PMP), 3,4-dimetoxibencilo (PMB)), n-sililo, ésteres (p.ej., grupos benzoato (Bz), carbonilo (p.ej. p-metoxibencilo carbonilo (Moz), terc-butiloxycarbonilo (BOC), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc)), acetilo, carbamatos, n-sililo y similares. En "Protective Groups in Organic Synthesis" by T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999, puede encontrarse diversos grupos protectores, así como su síntesis.

Las fracciones " hidrocarbilo sustituidas " descritas en el presente documento son fracciones hidrocarbilo que están sustituidas al menos con un átomo distinto a carbono, incluyendo fracciones en las que un átomo de la cadena de carbonos está sustituido con un heteroátomo como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro o un átomo de halógeno y las fracciones en las que la cadena de carbonos 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 introducen los elementos de la presente invención o las realizaciones(s) preferentes de los mismos, se pretende que los artículos "Un", "una", "el/la" y el determinante "dicho(a)" signifiquen uno o más de los elementos. Se pretende que las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" sean inclusivas y signifiquen que puede haber elementos adicionales distintos a los elementos enumerados.

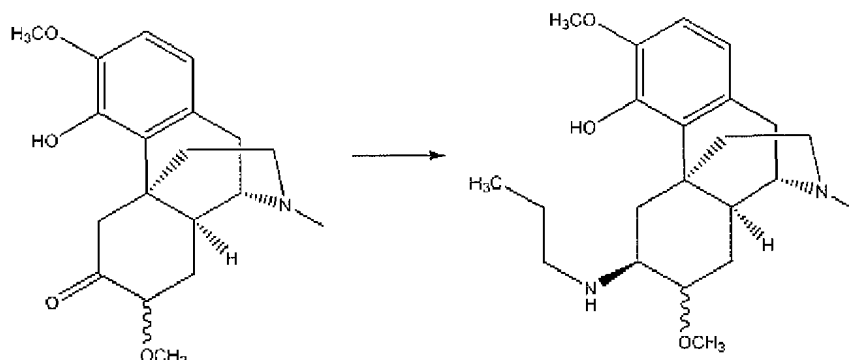
Una vez descrita la invención en detalle, será evidente que es posible introducir modificaciones y variaciones sin por ello alejarse del alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Los ejemplos que se exponen a continuación se incluyen para demostrar realizaciones preferentes de la invención. Las personas especializadas en la técnica deberán apreciar que las técnicas divulgadas en los ejemplos representan técnicas que según han descubierto los autores de la invención funcionan bien en la práctica de la invención. Sin embargo, las personas especializadas en la técnica deberán apreciar, a la luz de la presente invención, que es posible introducir muchos cambios en las realizaciones específicas divulgadas sin dejar de obtener un resultado igual o similar, por lo tanto, toda la materia expuesta ha de interpretarse como ilustrativa y no en un sentido limitativo.

Ejemplo 1. Preparación de 3,7-dimetoxi-17-metil-6-(propilamino)morfinano-4-ol

Se preparó 3,7-dimetoxi-17-metil-6-(propilamino)morfinano-4-ol de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción:



Se mezcló dihidrosinomenina (0,005 moles) con n-propilamina (0,010 moles), trietilamina (0,010 moles) en 10 ml de acetonitrilo. Se enfrió la reacción a 5 °C y se añadió gota a gota ácido fórmico (0,063 moles) a la solución. Después de calentar a la temperatura de reacción, se añadió a la solución dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (0,031 mmoles). Se templó la reacción a 60 °C y se agitó durante 48 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se formó un precipitado, se filtró, se aclaró y se secó. Se formó una suspensión espesa con el sólido en agua destilada (10 ml) y se añadió gota a gota 29 % NH₃/H₂O para ajustar el pH a 9,4. Se aisló el sólido por filtración, se lavó con agua destilada y se secó al vacío durante 48 horas. Se recuperó el producto como un solo diastereómero (0,004 moles). Se evaporó el filtrado, se extrajo y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se aisló el producto por cromatografía de columna eluyendo con 1 % CH₃OH/CHCl₃ a 4 % CH₃OH/CHCl₃. Las fracciones combinadas fueron una mezcla de diastereómeros (0,0047 moles). Rendimiento combinado: 92 %.

Ejemplo 2. Preparación de 3,7-dimetoxi-17-metil-6-(isopropilamino)morfinano-4-ol

Se mezcló dihidrosinomenina (0,005 moles) con isopropilamina (0,010 moles), trietilamina (0,032 moles) en 11 ml de acetonitrilo. Se enfrió la reacción a 5 °C y se añadió gota a gota ácido fórmico (0,060 moles) a la solución. Después de calentar a la temperatura de reacción, se añadió a la solución dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (0,0238 mmoles). Se templó la reacción a 60 °C y se agitó durante 48 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se formó un precipitado, se filtró, se aclaró y se secó. Se formó una suspensión espesa con el sólido en agua destilada (10 ml) y se añadió gota a gota 29% NH₃/H₂O para ajustar el pH a 9,4. Se aisló el sólido por filtración, se lavó con agua destilada y se secó al vacío durante 48 horas. Se recuperó un producto como un solo diastereómero (0,004 moles). Se evaporó el filtrado, se extrajo y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se aisló el producto por cromatografía de columna eluyendo con 1 % CH₃OH/CHCl₃ a 4 % CH₃OH/CHCl₃. Las fracciones combinadas fueron una mezcla de diastereómeros (0,0041 moles). Rendimiento combinado: 87 %.

Ejemplo 3. Preparación de 3,7-dimetoxi-17-metil-6-(bencilamino)morfinano-4-ol

Se mezcló dihidrosinomenina (0,006 moles) con bencilamina (0,012 moles), trietilamina (0,029 moles) en 10 ml de acetonitrilo. Se enfrió la reacción a 5 °C y se añadió gota a gota ácido fórmico (0,074 moles) a la solución. Después de calentar a la temperatura de reacción, se añadió a la solución dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (0,029 mmoles). Se templó la reacción a 60 °C y se agitó durante 36 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se formó un precipitado, se filtró, se aclaró y se secó. Se formó una suspensión espesa con el sólido en agua destilada (10 ml) y se añadió gota a gota 29% NH₃/H₂O para ajustar el pH a 9,2. A continuación, se extrajo la solución con acetato de etilo, se combinaron los extractos y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se aisló el producto como una mezcla de diastereómeros por cromatografía de columna eluyendo con 1 % CH₃OH/CHCl₃ a 5 % CH₃OH/CHCl₃. Rendimiento combinado: 87 %.

Ejemplo 4. Preparación de 3,7-dimetoxi-17-metil-6-(metilamino)morfinano-4-ol

Se mezcló dihidrosinomenina (0,005 moles) con isopropilamina (0,010 moles), trietilamina (0,032 moles) en 1 ml de acetonitrilo. Se enfrió la reacción a 5 °C y se añadió gota a gota ácido fórmico (0,060 moles) a la solución. Después de calentar a la temperatura de reacción, se añadió a la solución dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (0,0238 mmoles). Se templó la reacción a 60 °C y se agitó durante 48 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se formó un precipitado, se filtró, se aclaró y se secó. Se formó una suspensión espesa con el sólido en agua destilada (10 ml) y se añadió gota a gota 29% NH₃/H₂O para ajustar el pH a 9,4. Se aisló el sólido por filtración, se lavó con agua destilada y se secó al vacío durante 48 horas. Se recuperó un producto como un solo diastereómero (0,004 moles). Se evaporó el filtrado, se extrajo y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se aisló el producto por cromatografía de columna eluyendo con 1 % CH₃OH/CHCl₃ a 4% CH₃OH/CHCl₃. Las fracciones combinadas fueron una mezcla de diastereómeros (0,0041 moles). Rendimiento combinado: 87 %.

Ejemplo 5. Preparación de 3,7-dimetoxi-17-metil-6-(bencilamino)morfinano-4-ol

Se mezcló dihidrosinomenina (0,004 moles) con metilamina HCl (0,009 moles), trietilamina (0,021 moles) en 10 ml de acetonitrilo. Se enfrió la reacción a 5 °C y se añadió gota a gota ácido fórmico (0,074 moles) a la solución. Después de calentar a la temperatura de reacción, se añadió a la solución dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (0,029 mmoles). Se templó la reacción a 60 °C y se agitó durante 48 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se formó un precipitado, se filtró, se aclaró y se secó. Se formó una suspensión espesa con el sólido en agua destilada (10 ml) y se añadió gota a gota 29% NH₃/H₂O para ajustar el pH a 9.2. A continuación se extrajo la solución con acetato de etilo, se combinaron los extractos y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se aisló el producto como una mezcla de diastereómeros por cromatografía de columna eluyendo con 1 % CH₃OH/CHCl₃ a 5 % CH₃OH/CHCl₃. Rendimiento combinado: 87 %.

Ejemplo 6. Preparación de 3,7-dimetoxi-17-metil-6-(etanolamino)morfinano-4-ol

Se mezcló dihidrosinomenina (0,005 moles) con etanolamina (0,010 moles), trietilamina (0,025 moles) en 10 ml de acetonitrilo. Se enfrió la reacción a 5 °C y se añadió gota a gota ácido fórmico (0,062 moles) a la solución. Después de calentar a la temperatura de reacción, se añadió a la solución dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (0,0249 mmoles). Se templó la reacción a 60 °C y se agitó durante 48 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se formó un precipitado, se filtró, se aclaró y se secó. Se formó una suspensión espesa con el sólido en agua destilada (10 ml) y se añadió gota a gota 29% NH₃/H₂O para ajustar el pH a 9,4. a continuación, se extrajo la solución con acetato de etilo, se combinaron los extractos y se secó sobre MgSO₄ anhidro. El producto se aisló como una mezcla de diastereómeros por cromatografía de columna eluyendo con 1% CH₃OH/CHCl₃ a 4 % CH₃OH/CHCl₃. Rendimiento combinado: 80 %.

Ejemplo 7. Preparación de 3,7-dimetoxi-17-metil-6-(β-alanina metil éster)morfinano-4-ol

Se mezcló dihidrosinomenina (0,005 moles) con metil éster de β-alanina HCl (0,010 moles), trietilamina (0,024 moles) en 10 ml de acetonitrilo. Se enfrió la reacción a 5 °C y se añadió gota a gota ácido fórmico (0,060 moles) a la solución. Después de calentar a la temperatura de reacción, se añadió a la solución dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (0,0249 mmoles). Se templó la reacción a 60 °C y se agitó durante 48 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se formó un precipitado y se eliminó por filtración. A continuación, se evaporó el filtrado sobre un aceite y se añadieron 20 ml de agua destilada y se ajustó el pH a 9,6 añadiendo gota a gota 29 % NH₃/H₂O a la solución. A continuación, se extrajo la solución con acetato de etilo, se combinaron los extractos y se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. Se aisló el producto como una mezcla de diastereómeros. Rendimiento combinado: 87 %.

Ejemplo 8. Preparación de 3,7-dimetoxi-17-metil-6-(etil éster glicina)morfinano-4-ol

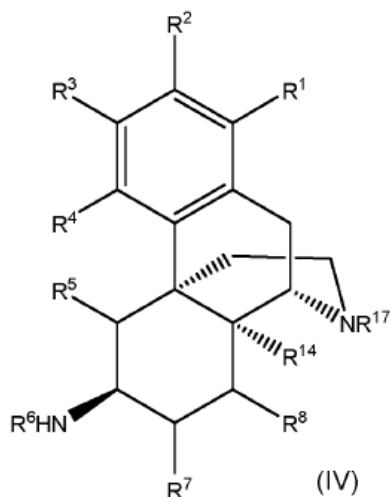
Se mezcló dihidrosinomenina (0,005 moles) con HCl de etil éster glicina (0,007 moles), trietilamina (0,024 moles) en 15 ml de acetonitrilo. Se enfrió la reacción a 5 °C y se añadió gota a gota ácido fórmico (0,047 moles) a la solución. Después de calentar a la temperatura de reacción, se añadió a la solución dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (0,0249 mmoles). Se templó la reacción a 60 °C y se agitó durante 48 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. A continuación, se evaporó la mezcla para dar un aceite y 20 ml de acetonitrilo y se agitó durante 24 horas. A continuación, se evaporó el aceite y se añadieron 20 ml de agua destilada se añadió y se ajustó el pH a 9,4 añadiendo gota a gota 29 % NH₃/H₂O a la solución. A continuación, se extrajo la solución con acetato de etilo, se combinaron los extractos y se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. El producto se aisló como una mezcla de diastereómeros. Rendimiento combinado: 89 %.

Ejemplo 9. Preparación de 3,7-dimetoxi-17-metil-6-(alanina)morfinano-4-ol

Se mezcló dihidrosinomenina (0,005 moles) con alanina (0,010 moles), trietilamina (0,025 moles) en 15 ml de acetonitrilo. Se enfrió la reacción a 5 °C y se añadió gota a gota ácido fórmico (0,061 moles) a la solución. Después de calentar a la temperatura de reacción, se añadió a la solución dímero de dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (0,0249 mmoles). Se templó la reacción a 60 °C y se agitó durante 48 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. A continuación, se evaporó la mezcla para dar un aceite. Se añadieron 20 ml de agua destilada y se ajustó el pH a 9,4 añadiendo gota a gota 29% NH₃/H₂O a la solución. A continuación, se extrajo la solución con acetato de etilo, se combinaron los extractos y se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. Se aisló el producto como una mezcla de diastereómeros por cromatografía de columna con un gradiente de 1 % CH₃OH/CHCl₃ a 4 % CH₃OH/CHCl₃. Rendimiento combinado: 62 %.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (IV):



donde:

R¹, R², R⁵ y R⁸ son hidrógeno;

R³ y R⁷ son metoxi;

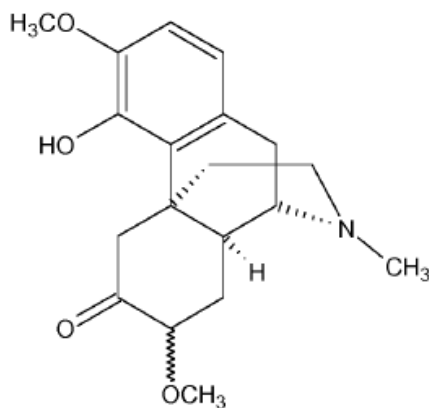
R⁴ es OH;

R⁶ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, donde hidrocarbilo sustituido significa una fracción hidrocarbilo en la que: un átomo de la cadena de carbonos está sustituido con un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de silicio, un átomo de fósforo, un átomo de boro o un átomo de halógeno; y/o la cadena de carbonos comprende sustituyentes adicionales seleccionados entre alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetal, fosfo, nitro y tio;

R¹⁴ es hidrógeno; y

R¹⁷ es metilo,

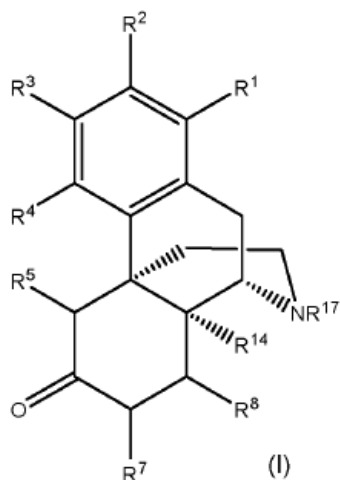
comprendiendo el proceso mezclar dihidrosinomenina de Fórmula (I):



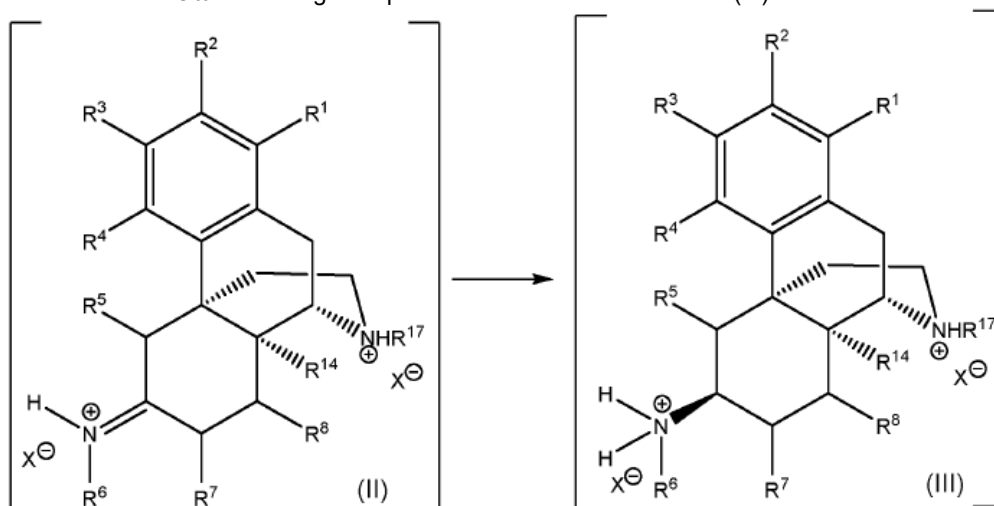
Dihydrosinomenina (I)

con una fuente de amina de la fórmula R⁶NH₂, donde R⁶ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido tal como se ha definido, un donador de hidrógeno que comprende un ion formato, un catalizador de metal de transición y un aceptor de protones seleccionado entre amoníaco, hidróxido de amonio o hidróxido de sodio; para producir el compuesto de Fórmula (IV), donde se produce al menos un compuesto intermedio que comprende una fracción 6-imina durante el proceso.

2. El proceso de la reivindicación 1, donde se forma un primer producto intermedio de Fórmula (II) después de poner en contacto el compuesto de Fórmula (I):



con la fuente de amina, el donador de hidrógeno y el catalizador de metal de transición y se convierte el primer producto intermedio *in situ* en un segundo producto intermedio de Fórmula (III):



donde:
X es un anión.

3. El proceso de las reivindicaciones 1 o 2, donde la fuente de amina se selecciona entre sal de amonio, una amina primaria o un éster amino; el donador de hidrógeno se selecciona entre ácido fórmico, una sal de ácido fórmico o una mezcla de ácido fórmico y una base orgánica; el catalizador de metal de transición comprende rutenio, rodio, paladio o iridio; y el aceptor de protones tiene una pKa superior a aproximadamente 9.
4. El proceso de las reivindicaciones 2 o 3, donde la fuente de amina es una amina primaria; la relación molar entre compuesto de Fórmula (I) y la amina primaria es aproximadamente 1:2; el donador de hidrógeno comprende ácido fórmico y trietilamina; la relación molar entre el compuesto de Fórmula (I) y el ácido fórmico y la trietilamina es aproximadamente 1:12:3; el catalizador de metal de transición es dímero de dicloro(p-cimeno)Ru(II); la relación molar entre el compuesto de Fórmula (I) y el dímero de Ru(II) es de aproximadamente 1:0,0001 a 1:0,01; el contacto con la amina primaria, ácido fórmico/trietilamina y dímero Ru(II) tiene lugar en presencia de acetonitrilo y a una temperatura de aproximadamente 60 °C; el aceptor de protones es amoníaco y el contacto con el donador de protones tiene lugar en un sistema de disolvente que comprende agua, a un pH de aproximadamente 9,5 y a temperatura ambiente.
5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el compuesto de Fórmula (IV) comprende una cantidad del epímero 6-alfa seleccionado entre menos de 25 %, menos de 20 %, menos de 15 %, menos de 10 % o menos de 5 %; y se produce un solo diastereómero del compuesto de Fórmula (IV) en un rendimiento superior a 50 %.
6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el diastereómero 6-alfa-amino 7-alfa-R7 comprende menos de aproximadamente 5 %; y el diastereómero 6-alfa-amino 7-beta-R7 comprende menos de 5 %.