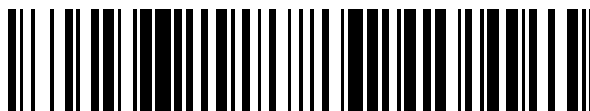


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 033**

51 Int. Cl.:

C07D 489/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2008** **E 10000184 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013** **EP 2180000**

54 Título: **Procedimientos mejorados para la preparación de opiáceos 6-alfa-hidroxi-n-alquilados**

30 Prioridad:

04.05.2007 US 915962 P
11.07.2007 US 949055 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
11.06.2013

73 Titular/es:

MALLINCKRODT LLC (100.0%)
675 MCDONNELL BOULEVARD
HAZELWOOD, MO 63042, US

72 Inventor/es:

GROTE, CHRISTOPHER W.;
WANG, PETER X.;
JIANG, TAO;
CANTRELL, GARY L.;
MOSER, FRANK W. y
THOMASSON, CATHERINE E.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 407 033 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimientos mejorados para la preparación de opiáceos 6-alfa-hidroxi-n-alquilados

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere, de forma general, a procedimientos para la síntesis de productos morfínicos intermedios o finales. Más específicamente, la invención está dirigida a la síntesis de 6-alfa-hidroximorfínicos y a las sales, intermedios y análogos de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 La reducción del grupo 6-ceto de ciertos morfínicos es una etapa necesaria en la preparación de muchos compuestos basados en opiáceos tales como la nalbufina. Tradicionalmente, el grupo 6-ceto se ha reducido con agentes reductores de boro, por ejemplo, NaBH_4 , a temperaturas reducidas. Véase, por ejemplo, R. Van Gurp y cols., Chemistry of Opium Alkaloids Parte XXIV. Synthesis of 7,8-didehydro-3,4-dimethoxy-17-methylmorphinan-6-one and the Regioselective Reduction of the Keto Function, Neth. Bulletin des Societes Chimiques Belges 96 (4), páginas 325-9 (1987) y K. Uwai y cols., Syntheses and Receptor-binding Studies of Derivatives of the Opioid Antagonist Naltrexone, Bioorg. & Med. Chem., 12, página 417 (2004). Por esta ruta sintética, las temperaturas reducidas proporcionan el exceso deseado del epímero 6- α -hidroxi. Dependiendo de la temperatura, la relación epimérica puede ser tan elevada como de 6 α :6 β hidroxi 99:1 a 15 temperaturas inferiores a -20 °C. Temperaturas superiores tienden a mermar esta relación dando como resultado un aumento en el porcentaje del epímero 6- β -hidroxi. Otros agentes reductores derivados de boro han mejorado esta relación y han permitido que la reacción se lleve a cabo a temperaturas más razonables. Véase, por ejemplo, L. Malspeis y cols., Metabolic Reduction of Naltrexone I. Synthesis, Separation and Characterization of Naloxone and Naltrexone 20 Reduction Products and Qualitative Assay of Urine and Bile Following Administration of Naltrexone, α -Naltrexol, or β -Naltrexol, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 2 (43) (1975); L. Olsen y cols., Conjugate Addition Ligands of Opioid antagonists. Methacrylate Esters and Ethers of 6 α - and 6 β -naltrexol, J. Med. Chem., 33 (2), páginas 737-41 (1990); y G. Koolpe y cols., Opioid Agonists and Antagonists, 6-Desoxy-6-substituted Lactone, Epoxide, and Glycidate Ester Derivatives of Naltrexone and Oxymorphone, J. Med. Chem., 28 (7), páginas 949-57 (1985).

25 Tras finalización de la reacción y destrucción del exceso de agente reductor, el opiáceo reducido se aísla típicamente por extracción. Los procedimientos de aislamiento, sin embargo, típicamente no consiguen suministrar cantidades útiles de los compuestos deseados. En su lugar, los rendimientos tienden a ser bajos y la purificación difícil. Normalmente se necesitan extracciones repetidas usando cloroformo para liberar el producto de la reacción. Tras finalizar el proceso de extracción, se requiere una destilación prolongada para eliminar el cloroformo en exceso. Los rendimientos del procedimiento de 30 conversión que utiliza los grupos reductores de boro varían ampliamente, desde aproximadamente el 50 hasta el 90 %. Además, en determinadas condiciones, es esencial la cristalización del producto para mejorar la pureza epimérica.

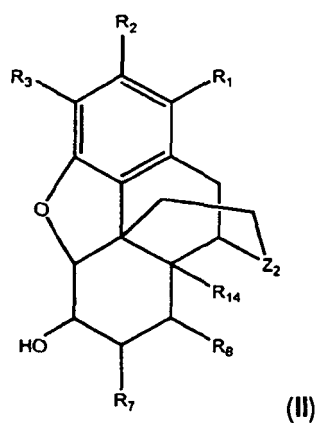
De acuerdo con esto, existe una necesidad de un procedimiento conveniente y eficaz para convertir los 6-cetomorfínicos en 6- α -hidroximorfínicos. Este procedimiento debe asegurar una elevada pureza epimérica y también permitir un aislamiento más sencillo del componente deseado.

35 Sumario de la invención

Entre los diversos aspectos de la presente invención está la provisión de un procedimiento para la conversión de un 6-cetomorfínico en un 6- α -hidroximorfínico en presencia de un catalizador asimétrico de rutenio, rodio, o iridio y de una fuente de hidrógeno. El 6- α -hidroximorfínico puede derivatizarse adicionalmente, si se desea, en una o más etapas 40 adicionales para formar un compuesto morfínico 6- α -hidroxi-N-alquilado. Alternativamente, en determinadas circunstancias, la N-alquilación se puede realizar simultáneamente con la conversión del 6-cetomorfínico en el 6- α -hidroximorfínico. En otro aspecto de la presente invención, la N-alquilación del morfínico, si se desea, se realiza anteriormente a la conversión del 6-ceto en el 6- α -hidroximorfínico.

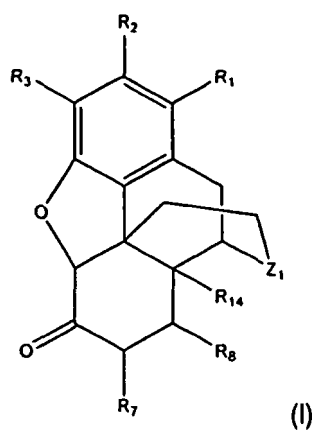
De manera breve, por tanto, la presente invención está dirigida a un procedimiento para la preparación de un 6- α -hidroximorfínico que tiene la fórmula (II),

45



comprendiendo el procedimiento reducir un 6-cetomorfinano (I) en presencia de un catalizador asimétrico de rutenio, rodio, o iridio y de una fuente de hidrógeno, teniendo el 6-cetomorfinano (I) la fórmula:

5



en la que

R_1 es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo, or $-OR_{111}$;

10 R_2 es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo, o $-OR_{211}$;

R_3 es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o $-OR_{311}$;

R_7 es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o $-OR_{711}$;

R_8 es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o $-OR_{811}$;

R_{14} es hidrógeno o hidroxilo;

15 R_{111} es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

R_{211} es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

R_{311} es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

R_{711} es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

R_{811} es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

20 Z_1 es $>NC(O)R_9$, $>NCH_2R_9$, o $>N^+=CH(R_9)$;

Z_2 es

(i) Z_1 cuando Z_1 es $>NC(O)R_9$ o $>NCH_2R_9$; o

(ii) $>NCH_2(R_9)$ cuando Z_1 es $>N^+=CH(R_9)$; y

R_9 es hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o heterociclo.

- 5 Otros objetos y características serán parcialmente evidentes y en parte se destacarán a partir de ahora en el presente documento.

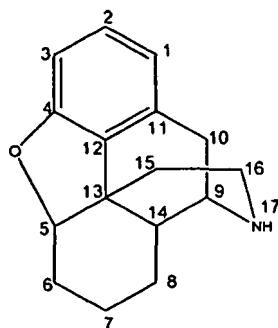
Descripción detallada de la invención

10 La presente invención está dirigida a la mejora de los procedimientos sintéticos para la preparación de 6 α -hidroximorfinanos, sales, intermedios y análogos de los mismos. En un aspecto de la presente invención, los procedimientos sintéticos utilizan un catalizador asimétrico de rutenio, rodio, o iridio y una fuente de hidrogeno para convertir selectivamente 6-cetomorfinanos en 6- α -hidroximorfinanos. Ventajosamente, se puede utilizar una amplia gama de condiciones de reacción para llevar a cabo esta reacción.

15 Utilizando el procedimiento descrito en el presente documento, la conversión del 6-ceto en el grupo 6-hidroxi da como resultado una mezcla de los epímeros 6- α -hidroximorfinano y 6- β -hidroximorfinano. Típicamente, la relación epimérica entre los epímeros 6- α -hidroximorfinano y 6- β -hidroximorfinano es mayor de 9:1 y a menudo mayor de 19:1. En un ejemplo, la relación epimérica entre los epímeros 6- α -hidroxihidroximorfinano y 6- β -hidroximorfinano es mayor de 99:1 preferentemente mayor de 99,5:1.

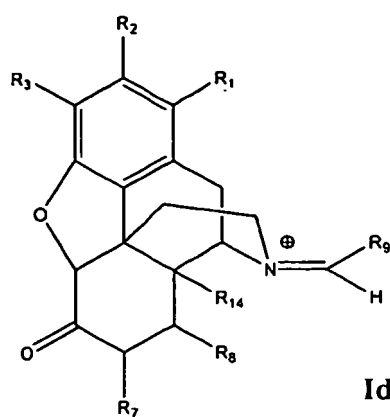
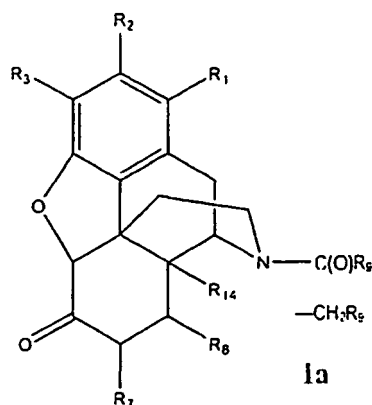
Compuestos de morfinano

20 A efectos de esta discusión, los átomos del anillo de los morfinanos de la presente invención se numeran de la siguiente forma:



25 Como se ilustra en el núcleo de la estructura de un morfinano, puede haber cuatro carbonos quirales, es decir, C-5, C-13, C-14 y C-9.

Además, a efectos de ilustración, los restos Z_1 de los morfinanos de la presente invención, $>NC(O)R_9$, $>NCH_2R_9$ y $>N^+=CH(R_9)$, corresponden a las Fórmulas (1a) y (1d), respectivamente:



Además, tal como se usa en el presente documento, el símbolo ">" se utiliza junto al átomo de nitrógeno para ilustrar los dos enlaces covalentes que unen el átomo de nitrógeno al morfinano.

En una forma de realización de la presente invención, el morfinano corresponde a la Fórmula (1a) donde R_9 es hidrógeno o alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , arilo, heterociclo, o acilo sustituido o no sustituido. Los grupos acilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ésteres, amidas y carbamatos. La actividad óptica, con respecto a la rotación de la luz polarizada, del morfinano que tiene la Fórmula (1a) puede ser (+) o (-). Además, la configuración de los carbonos C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, del compuesto de la Fórmula (1a) puede ser RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, RSRS, RSSS, SRRR, SRSR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS, o SSSS, con la condición de que los carbonos C-15 y C-16 estén ambos bien en el lado alfa de la molécula o bien en el lado beta de la molécula.

En un ejemplo de esta forma de realización, R_9 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , arilo, heterociclo, éster, amida, o carbamato. En un ejemplo más restrictivo, R_9 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, butilo, isobutilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, o alilo; preferentemente, hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilcarbonilo, o ciclobutilcarbonilo.

En otra forma de realización, el 6-ceto-morfinano corresponde a la Fórmula (1d) donde R_9 es hidrógeno, o alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , arilo, heterociclo, o acilo sustituido o no sustituido. Los grupos acilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ésteres, amidas y carbamatos. La actividad óptica del morfinano que tiene la Fórmula (1d) puede ser (+) o (-) y la configuración de los átomos quirales C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, puede ser RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, RSRS, RSSS, SRRR, SRSR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS, o SSSS, con la condición de que los carbonos C-15 y C-16 estén ambos bien en el lado alfa de la molécula o bien en el lado beta de la molécula.

En un ejemplo de esta forma de realización, la imina se convierte en el resto de amina terciaria correspondiente en las mismas condiciones que la conversión del resto 6-ceto en el resto 6- α -hidroxí. De acuerdo con esto, ambos grupos se pueden reducir simultáneamente en una reacción en un único recipiente. Alternativamente, si se desea, la reducción de imina y los grupos 6-ceto se puede llevar a cabo en etapas de reacción separadas. En un ejemplo de esta forma de realización, R_9 es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} , arilo, heterociclo, éster, amida, o carbamato. En un ejemplo más restrictivo, R_9 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, butilo, isobutilo, t-butilo, ciclobutilo,

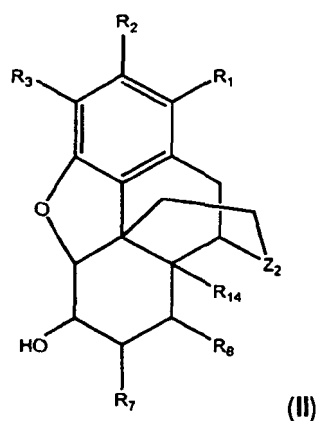
ciclobutilmetilo, metilcarbonilo, eticarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, o alilo; preferentemente, hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo o ciclobutilo. En un ejemplo preferido, R_9 es ciclobutilo.

5 Para cualquiera de las formas de realización anteriores en las que el morfinano corresponde a la Fórmula (I) y Z_1 es $>NC(O)R_9$, $>NCH_2R_9$ o $>N^+=CH(R_9)$, R_3 es típicamente $-OR_{311}$ donde R_{311} es hidrógeno, alquilo, acilo, alcarilo, arilo, o un grupo protector de hidroxilo. En un ejemplo de esta forma de realización, R_{311} es hidrógeno, alquilo C_{1-8} , arilo, alquil $C_{1-8}-C(P)-$, aril- $C(O)-$, alquil $C_{1-8}-OC(O)-$, o aril- $OC(O)-$. En otro ejemplo, R_{311} es hidrógeno o alquilo C_{1-8} ; preferentemente hidrógeno o metilo. En un ejemplo preferido, R_{311} es hidrógeno.

10 En una forma de realización en la que el morfinano corresponde a la Fórmula (I), R_1 , R_2 , R_7 y R_8 son hidrógeno. En una forma de realización alternativa, al menos uno de R_1 , R_2 , R_7 y R_8 es distinto de hidrógeno; por ejemplo, R_1 puede ser hidrocarbilo, halo, u $-OR_{111}$ donde R_{111} es hidrógeno, alquilo, acilo, alcarilo, arilo, o un grupo protector de hidroxilo.

Cuando un 6-cetomorfinano correspondiente a la Fórmula (I) se reduce en presencia de un catalizador asimétrico de rutenio, rodio, o iridio y una fuente de hidrógeno de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, el 6-hidroximorfinano resultante corresponde a la Fórmula (II):

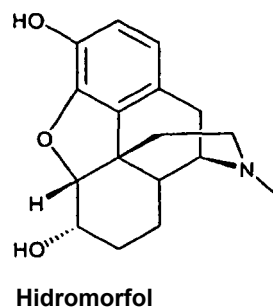
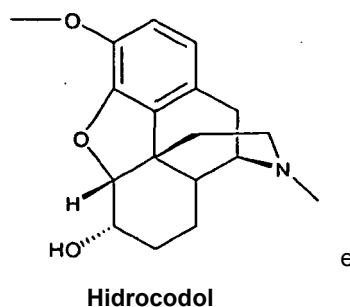
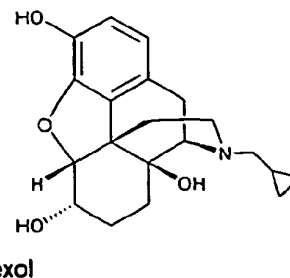
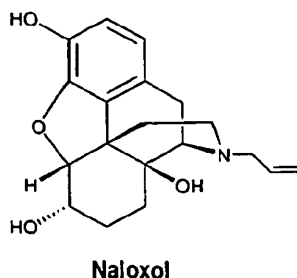
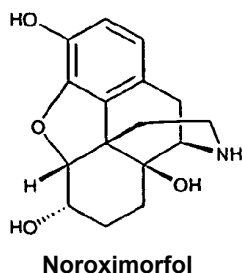
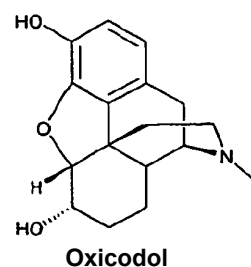
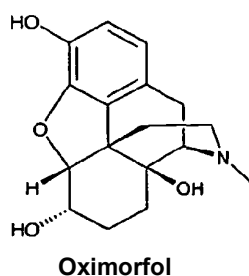
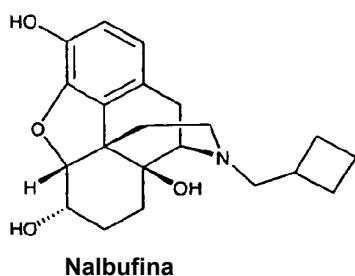
15



20 en la que R_1 , R_2 , R_3 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} y R_{14} son como se han definido anteriormente para la Fórmula (I) y Z_2 es Z_1 cuando Z_1 corresponde a la Fórmula (Ia) o Z_2 es $>NCH_2(R_9)$ cuando Z_1 corresponde a la Fórmula (Id) y en la que el 6-hidroximorfinano (II) tiene un resto 6-alfa-hidroxi.

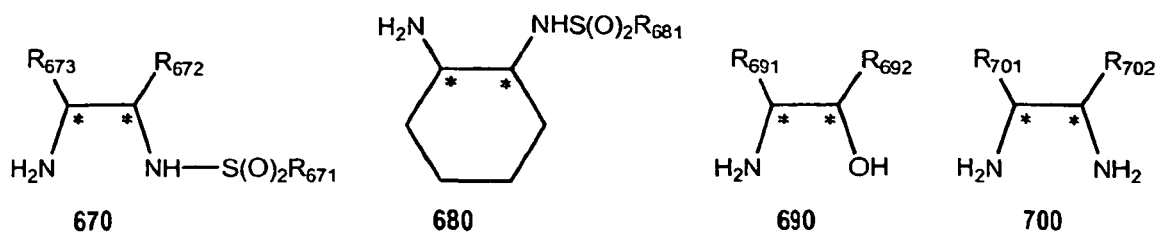
25 La actividad óptica de un 6-hidroximorfinano correspondiente a la Fórmula (II) puede ser (+) o (-) y la configuración de los carbonos quirales, C-6, C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, puede ser RRRRR, RRRRS, RRSRR, RRSRS, RRRSR, RRRSS, RRSSR, RRSSS, RSRRR, RSRRS, RSSRR, RSSRS, RSRSR, RSRSS, RSSSR, RSSSS, SRRRR, SRRRS, SRSRR, SRSRS, SRRSR, SRRSS, SRSSR, SRSSS, SSRRR, SSRRS, SSSRR, SSSRS, SSRSR, SSRSS, SSSSR, o SSSSS, con la condición de que los carbonos C-15 y C-16 estén ambos en el lado alfa de la molécula o en el lado beta de la molécula y el 6-hidroxi esté en el lado alfa de la molécula.

Productos a modo de ejemplo de morfinano (II) incluyen nalbufina, oximorfol, oxicodol, naloxol, naltrexol, hidrocodol, e hidromorfol; y productos morfinano (II) de referencia a modo de ejemplo incluyen noroximorfol:



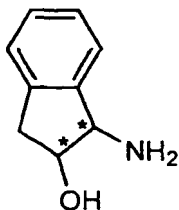
Catalizadores asimétricos de rutenio, rodio, o iridio

- 5 En general, los catalizadores asimétricos de rutenio, rodio, o iridio de la presente invención facilitan las reducciones enantioselectivas del resto 6-ceto de un morfina de un epímero 6- α -hidroxi. Además, estos catalizadores, en determinadas condiciones descritas en el presente documento, también pueden facilitar las reducciones de la N-imina ($Z_1 = >N^+=CH(R_9)$). Por lo general, los catalizadores asimétricos de la presente invención comprenden (a) una fuente de metal que comprende un complejo de rutenio, un complejo de rodio, un complejo de iridio, o una combinación de los mismos y
- 10 (b) uno o más ligandos quirales. Típicamente, la relación de metal a ligando quiral es de aproximadamente 1:1. En un ejemplo, la fuente de metal es un complejo de rutenio o un complejo de rodio. En otro ejemplo, la fuente de metal es un dímero dicloro(areno)Ru(II), un dímero dicloro(pentametilciclopentadienil)Rh(II), diacetato de BINAP-Ru (II), dicloruro de BINAP-Ru (II), dibromuro de BINAP-Ru (II), diyoduro de BINAP-Ru (II), $[RuCl((R \text{ o } S)BINAP)(C_6H_6)]Cl$, o un dímero dicloro(pentametilciclopentadienil)iridio (III).
- 15 Típicamente, los catalizadores asimétricos de la presente invención comprenden rutenio, rodio, iridio, o una combinación de los mismos complejados con ligandos quirales, bidentados que utilizan átomos donantes de nitrógeno, oxígeno, o fósforo como se ha descrito más completamente en, por ejemplo, el documento US 5.693.820 (Helmchen y cols.) y en R. Noyori y cols., Asymmetric Catalysts by Architectural and Functional Molecular Engineering: Practical Chemo- and Stereoselective Hydrogenation of Ketones, Agew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, páginas 40-73. Estos catalizadores se
- 20 denominan a veces catalizadores de Noyori. En un ejemplo, el ligando quiral de los presentes catalizadores asimétricos corresponde a las Fórmulas (670), (680), (690), o (700)



en las que R_{671} , R_{672} , R_{673} , R_{681} , R_{691} , R_{692} , R_{701} y R_{702} son independientemente alquilo o arilo y en las que R_{691} y R_{692} de la Fórmula (690) y R_{701} y R_{702} de la Fórmula (700) y los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar opcionalmente un compuesto cíclico o bicíclico. En las anteriores estructuras, el "*" indica un átomo de carbono quiral. La configuración de los átomos de carbono quirales del catalizador asimétrico puede ser RR, RS, SR, o SS.

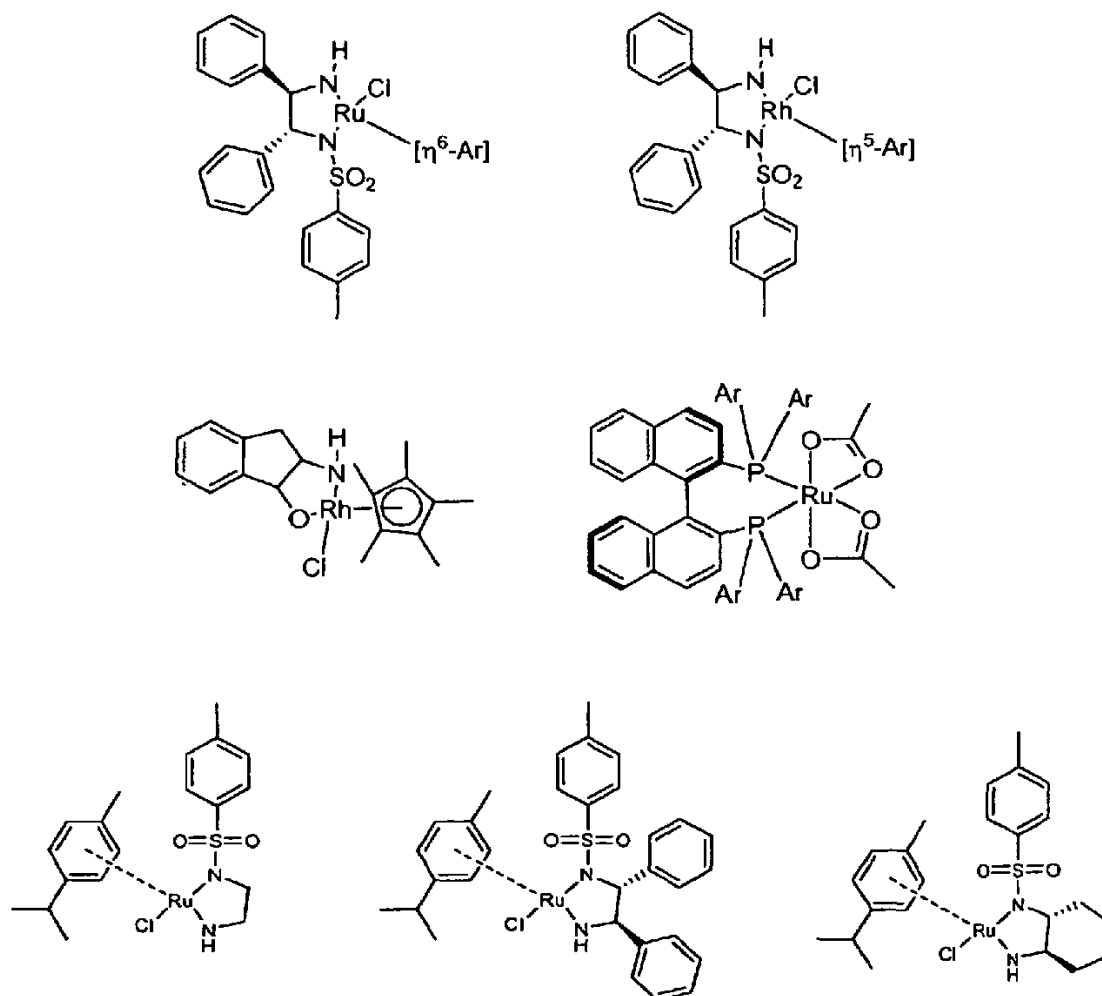
En una forma de realización, el ligando corresponde a la Fórmula (670) y R_{672} y R_{673} son cada uno fenilo y R_{671} es arilo. En otro ejemplo de esta forma de realización, R_{671} es toliilo, mesitilo, o naftilo. En una forma de realización alternativa, el ligando corresponde a la Fórmula (680) y R_{681} es toliilo, mesitilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, o naftilo. En otro ejemplo, el ligando corresponde a la Fórmula (690) y R_{691} y R_{692} son hidrógeno formando de esta forma el compuesto, aminoetanol. En un ejemplo alternativo, el ligando corresponde a la Fórmula (690) y R_{691} y R_{692} se seleccionan para formar el siguiente compuesto:



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

En un ejemplo preferido, el ligando es (1S,2S)-(+)-N-4-toluenosulfonil-1,2-difeniletieno-1,2-diamina, (1S,2R)-(-)-N-4-toluenosulfonil-1,2-difeniletieno-1,2-diamina, dl-N-tosil-1,2-difeniletliendiamina, N-tosil-1,2-difeniletliendiamina, N-tosil-1,2-etliendiamina, o N-tosil-1,2-diaminociclohexano.

Los ejemplos de catalizadores asimétricos activos de rutenio y rodio de la presente invención incluyen los siguientes:



Fórmula química: $C_{20}H_{29}ClN_2O_2RuS$
Masa exacta: 498,1
Peso molecular: 498

Fórmula química: $C_{32}H_{37}ClN_2O_2RuS$
Masa exacta: 650,1
Peso molecular: 650,2

Fórmula química: $C_{24}H_{35}ClN_2O_2RuS$
Masa exacta: 552,1
Peso molecular: 552,1

Fuente de hidrógeno

La fuente de hidrógeno del presente procedimiento es cualquier fuente de hidrógeno conocida de la persona experta en la técnica. Los procedimientos de hidrogenación incluyen la transferencia de hidrógeno *in situ* y la hidrogenación a presión elevada. En un ejemplo, la fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso, que se ha demostrado eficaz para la reducción de los 6-cetomorfinanos. Para conseguir la reducción usando esta fuente, sin embargo, se necesitan reactores especiales. En una escala preparativa, esto plantea retos de seguridad. Una alternativa al hidrógeno gaseoso es producir hidrógeno *in situ* por procedimientos de transferencia de hidrógeno. Al producir la fuente de hidrógeno *in situ*, se evitan las presiones de las hidrogenaciones convencionales (a veces de hasta $1,013 \times 10^7$ N/m² (100 atm) de H₂), permitiendo de esta forma un entorno de preparación más seguro.

En general, la fuente de hidrógeno para el procedimiento de la presente invención es un compuesto prótico, típicamente isopropanol, ácido fórmico, sales orgánicas o inorgánicas del ácido fórmico, o una combinación de los mismos. En algunos casos, se puede usar una pequeña cantidad de base para activar el catalizador. Por ejemplo, en isopropanol, el KOH se usa a menudo como un activador. En otros ejemplos, se puede utilizar la trietilamina. En un ejemplo, la fuente de hidrógeno comprende una sal orgánica o inorgánica del ácido fórmico, preferentemente, la sal de trietilamina del ácido fórmico. En un ejemplo preferido, la fuente de hidrógeno es aproximadamente una mezcla 5:2 de ácido fórmico a trietilamina.

Disolvente

5 Típicamente, el disolvente del procedimiento de la presente invención es un disolvente aprótico, polar. En un ejemplo, el disolvente es un nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo), tetrahidrofurano (THF), un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), un halocarbono (por ejemplo, un cloroalquilo como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, o tetracloroetileno), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), N-metil pirrolidona (NMP), un acetato de alquilo (por ejemplo, acetato de etilo o acetato de propilo), tolueno, agua, o una combinación de los mismos. En un ejemplo más restrictivo, el disolvente es acetonitrilo, DMAc o una combinación de acetonitrilo y metanol.

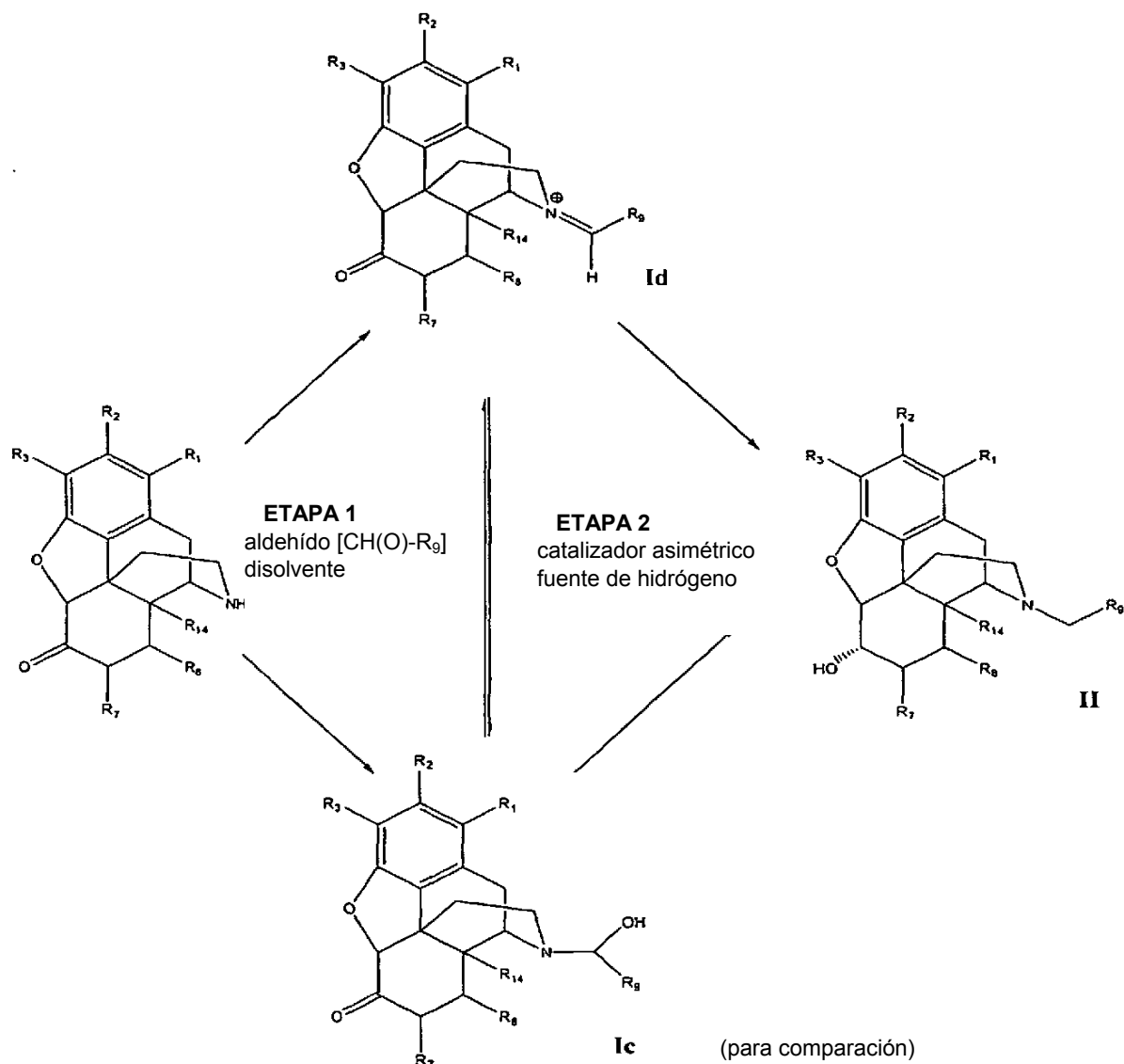
10 En general, la reacción que convierte el grupo 6-ceto en el 6- α -hidroxi puede llevarse a cabo a un intervalo de temperaturas desde temperatura ambiente ($\sim 20^\circ\text{C}$) hasta aproximadamente 120°C . Aunque la reacción puede transcurrir a temperaturas elevadas, las temperaturas más altas tienen a disminuir la relación epimérica. En un ejemplo, la reacción se lleva a cabo a un intervalo de temperatura desde aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C , preferentemente desde aproximadamente temperatura ambiente ($\sim 25^\circ\text{C}$) a aproximadamente 40°C .

Esquemas de reacción

15 El procedimiento de conversión del grupo 6-ceto en el grupo 6- α -hidroxi puede producir un producto morfinano final o un morfinano intermedio, que se puede modificar en una o más etapas adicionales para conseguir el compuesto final deseado. A efectos ilustrativos, los siguientes esquemas representan varias rutas sintéticas para la síntesis de 6- α -hidroximorfinanos.

20 Típicamente, el N-imina morfinano (Id) de la presente invención y el hemiaminal morfinano (Ic) de referencia se sintetizan haciendo reaccionar un normorfinano con un aldehído que tiene la fórmula $\text{R}_6\text{CH}(\text{O})$ tal como se ilustra en el Esquema 1. A continuación se convierten ambos morfinanos en el producto final morfinano (II) de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

Esquema 1



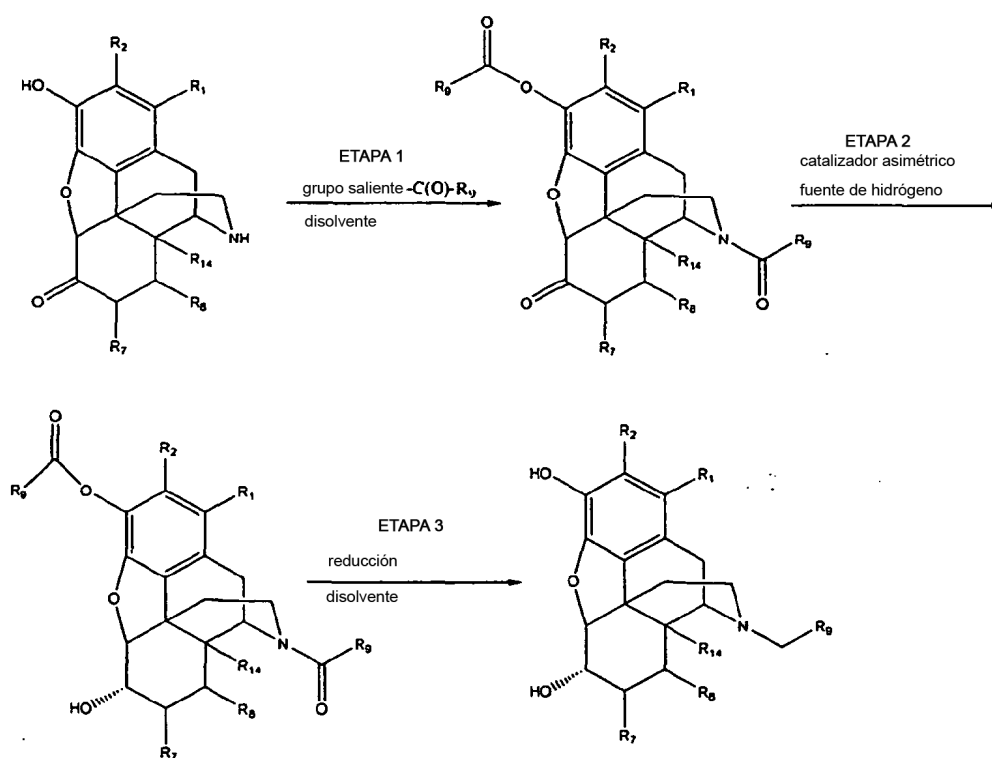
Para el Esquema de reacción 1, R_1 , R_2 , R_3 , R_7 , R_8 , R_{14} y R_9 son como se han definido anteriormente. En la Etapa 1, se forma un nitrógeno imina y/o hemiaminal al reaccionar el 6-cetomorfino con un aldehído de fórmula $CH(O)-R_9$. El aldehído se introduce típicamente en una cantidad que varía de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,25 equivalentes de aldehído por equivalente de 6-cetomorfino. El sistema disolvente de esta etapa comprende típicamente un disolvente orgánico, tal como metanol, acetonitrilo, tolueno, acetato de etilo, o una combinación de los mismos. La reacción de la Etapa 1 se puede llevar a cabo, por ejemplo, a un intervalo de temperatura de aproximadamente temperatura ambiente (25 °C) hasta aproximadamente temperatura de reflujo. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo a aproximadamente temperatura ambiente (25 °C) durante un periodo de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 horas, típicamente aproximadamente 3 horas. Se puede agregar una etapa de destilación azeotrópica para aumentar la velocidad de reacción de la formación de la imina.

En la Etapa 2, se puede llevar a cabo una reducción asimétrica usando transferencia de hidrógeno desde la 6-ceto e imina y/o el hemiaminal. Típicamente, para este tipo de reacción, el N-imina morfino (**Id**) y el hemiaminal morfino (**Ic**) están en equilibrio. Cuando se tratan con el catalizador asimétrico de rutenio, rodio, o iridio y una fuente de hidrógeno, tal como se describe en el presente documento, el resto N-imina se convierte en el correspondiente grupo de amina terciaria y el grupo hidroxilo del resto hemiaminal se elimina de este modo formando el producto 6- α -hidroximorfino (**II**). Sin pretender quedar supeditado a ninguna teoría, se cree que el producto (**II**) está predominantemente, si no en su totalidad, formado a partir del N-imina morfino (**Id**). Puede ocurrir que la reducción del N-imina morfino al producto, acoplada al

equilibrio formado con el hemiaminal morfinano, sea la fuerza impulsora que subyace en la reacción. Esto es, cuanto más N-imina morfinano se reduzca a producto, más hemiaminal morfinano se convierte en el N-imina morfinano para mantener estabilidad en el equilibrio. Se carece, sin embargo, de evidencia suficiente para esta teoría. Se sabe que cuando la mezcla de los morfinanos N-imina y hemiaminal se hace reaccionar con un catalizador asimétrico de rutenio, rodio, o iridio y una fuente de hidrógeno, el producto final se forma con elevado rendimiento.

Aunque las reducciones del ceto, imina y hemiaminal se puedan llevar a cabo de forma independiente en determinadas condiciones, es ventajoso por lo general llevar a cabo una reacción simultánea en un único recipiente para reducir todos los grupos. Para la reacción en un único recipiente, se introduce el catalizador en una relación de carga de aproximadamente 1/50 a aproximadamente 1/1000. La fuente de hidrógeno puede ser cualquiera de las anteriormente descritas. En un ejemplo preferido, la fuente de hidrógeno es de 1 a 8 equivalentes de una mezcla 2:5 de trietilamina a ácido fórmico ($\text{NEt}_3/\text{HCO}_2\text{H}$). Si se utilizan grandes cantidades de aldehídos, se requiere más cantidad de $\text{NEt}_3/\text{HCO}_2\text{H}$. El sistema disolvente de esta etapa comprende típicamente un halocarbono, metanol, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de propilo, THF, DMF, DMAc, tolueno, o una combinación de los mismos. La concentración de sustrato a disolvente es típicamente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, preferentemente de aproximadamente 1:5. El intervalo de temperaturas para esta reacción sintética en un único recipiente es de aproximadamente temperatura ambiente (25°C) a aproximadamente 40°C . A temperatura ambiente, la reacción tarda habitualmente de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 72 horas. El tiempo de reacción, sin embargo, dependerá de la relación de carga del catalizador y de la temperatura de reacción.

Esquema 2



Para el Esquema de reacción 2, R_1 , R_2 , R_3 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{14} son como se han definido anteriormente. Para propósitos de ilustración, R_3 es hidroxilo. Un protocolo de reducción de acilación se representa en el Esquema 2. La acilación del 3-hidroxilo y del nitrógeno tiene lugar antes de la conversión del grupo 6-ceto al grupo 6- α -hidroxilo.

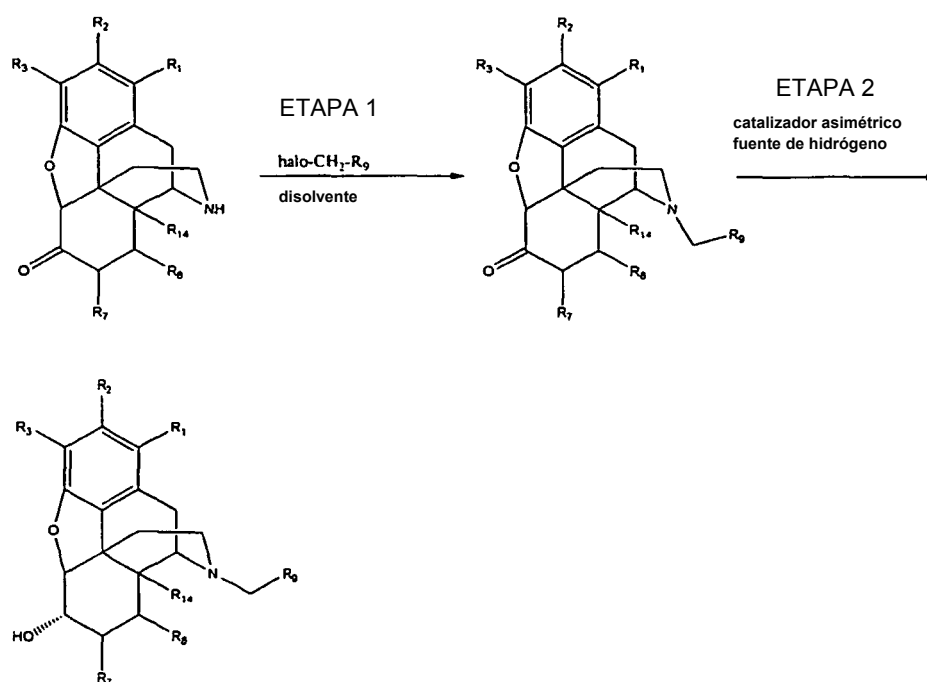
En la Etapa 1, el nitrógeno se acila usando, por ejemplo, un cloruro de alquilcarbonilo. Otros grupos salientes, tales como p-toluenosulfonato, mesilato, etc. se pueden usar en combinación con condensación de Finkelstein interna. El triflato se puede usar también en ciertas condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Los disolventes para esta reacción incluyen, por ejemplo, THF, éter, acetato de etilo, DMF, DMAc y NMP. Como se muestra en este esquema particular, el grupo 3-hidroxilo también se acila. Si el morfínano de partida tiene un sustituyente en 3 distinto de hidroxilo, la posición 3 probablemente no se acilaría. Típicamente, la reacción tiene lugar a una temperatura que varía de aproximadamente -78°C

°C a aproximadamente temperatura ambiente (25 °C); sin embargo, son también aceptables temperaturas más altas.

En la Etapa 2, el grupo 6-ceto del intermedio de morfinano 3,14-bis-acilado se convierte al intermedio 6- α -hidroxi por medio del procedimiento descrito previamente.

- 5 En la Etapa 3, el intermedio 6- α -hidroxi se reduce con reactivos hidruro del grupo principal, por ejemplo, hidruro de litio aluminio, boranos, etc. En este procedimiento, el éster fenólico en la posición 3 se reduce de nuevo al fenol al mismo tiempo que el grupo acilo en el nitrógeno se convierte al correspondiente grupo alquilo.

Esquema 3



- 10 En el Esquema de reacción 3, R_1 , R_2 , R_3 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{14} son como se han definido anteriormente. La Etapa 1 del Esquema 3 representa una reacción de alquilación del nitrógeno utilizando, por ejemplo, un grupo haloalquilo. En un ejemplo, el grupo haloalquilo es un bromuro de alquilo. Se pueden utilizar otros grupos salientes, tales como cloruro, p-toluenosulfonato, mesilato, etc., en combinación con una condensación interna de Finkelstein. También se puede usar
- 15 triflato en determinadas condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Dependiendo de la base (orgánica o inorgánica) utilizada y de la equivalencia del reactivo en la alquilación, se puede producir una alquilación en 3 y/o en 14. El subproducto 3,N-bis alquilado normalmente aparece cuando se utiliza un exceso de agente alquilante. Los disolventes típicos para esta reacción incluyen acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, DMF, DMAc, NMP, DMSO, etc.

- 20 En la Etapa 2, el 6-cetomorfino se convierte en el correspondiente 6- α -hidroxilmorfino mediante el procedimiento anteriormente descrito.

Definiciones

- Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en forma ópticamente activa o racémica. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se han descrito y se han aislado en
- 25 forma de mezcla de isómeros o como formas isoméricas independientes. Se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas de una estructura, salvo que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica. Todos los procedimientos utilizados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios preparados en ellos se considera que son parte de la presente invención.

- 30 El término "acilo", tal como se usa en el presente documento en solitario o como parte de otro grupo, denota el resto formado por eliminación del grupo hidroxilo a partir del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, $RC(O)-$

, en el que R es R_1 , R_1O- , R_1R_2N- , o R_1S- , R_1 es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido, o heterociclo y R_2 es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

El término "aciloxi", tal como se usa en el presente documento en solitario o como parte de otro grupo, denota un grupo acilo como se describe anteriormente unido mediante un enlace de oxígeno (O), por ejemplo, $RC(O)O-$ en el que R es como se ha definido en relación al término "acilo."

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 hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser cadenas lineales o ramificadas o cíclicas e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.

El término "alquenilo" tal como se usa en el presente documento describe grupos que son preferentemente de alquenilo inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser cadenas lineales o ramificadas o cíclicas e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo y similares.

El término "alquinilo" tal como se usa en el presente documento describe grupos que son preferentemente de alquinilo inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser cadenas lineales o ramificadas o cíclicas e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y similares.

El término "aromático" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos homo- o heterocíclicos opcionalmente sustituidos. Estos grupos aromáticos son preferentemente grupos monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos que contienen de 6 a 14 átomos en la porción del anillo. El término "aromático" abarca las siguientes definiciones de grupos "arilo" y "heteroarilo".

El término "arilo" o "Ar" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos. preferentemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son los arilos más preferidos.

El término "reacción de Finkelstein" tal como se usa en el presente documento describe un intercambio de haluro (grupo saliente) como se explica en, por ejemplo, "March's Advanced Organic Chemistry, Quinta Edición", John Wiley & Sons, 2001, páginas 517-518. Esta reacción se puede usar, por ejemplo, para preparar yoduros de alquilo muy reactivos *in situ* al mezclar una fuente de yoduro (normalmente una sal de sodio o potasio) con un cloruro o bromuro de alquilo. En este tipo de reacción se pueden utilizar también tosilatos, mesilatos, etc.

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

El término "heteroátomo" debe referirse a átomos distintos a carbono e hidrógeno.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" tal como se usan en el presente documento en solitario o como parte de otro grupo denotan grupos completamente saturados o insaturados, monocíclicos o bicíclicos, aromáticos o no aromáticos 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 de 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 a modo de ejemplo incluyen compuestos heteroaromáticos como se describe a continuación. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxi, hidroxi protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinox, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

El término "heteroarilo" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo denota 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 heteroarilo tiene preferentemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y está unido al resto de la molécula mediante un carbono. Heteroarilos a modo de ejemplo incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinox, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo", como se usan en el presente documento describen compuestos o radicales orgánicos que contienen exclusivamente los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo. Estos restos incluyen también restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo sustituidos con otros grupos de hidrocarburos alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique de otro

modo, estos restos comprenden preferentemente de 1 a 20 átomos de carbono.

La expresión "grupo protector de hidroxilo" como se usa en el presente documento denota un grupo capaz de proteger un grupo hidroxilo libre ("hidroxilo protegido") que, tras la reacción en la que se ha empleado la protección, se puede eliminar sin perturbar el resto de la molécula. Los grupos protectores hidroxilo a modo de ejemplo incluyen los grupos protectores de oxígeno de alquilsulfonatos y arilsulfonatos, éteres (por ejemplo, alilo, trifenilmetilo (trilito o Tr), bencilo, p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (por ejemplo, metoximetilo (MOM), β -metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropiranilo (THP), etoxietilo (EE), metiltiomietilo (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 del grupo hidroxilo y la síntesis de los mismos se puede encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999.

Los restos de "hidrocarbilo sustituido" descritos en el presente documento son restos hidrocarbilo que se han sustituido con al menos un átomo distinto al carbono, incluyendo restos en los que una cadena de átomos de carbono se ha sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre, o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi; ariloxi, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

Como se usa en el presente documento, DCBC es diciclobutylcarbonilo y BINAP es 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, THF es tetrahidrofurano, DMF es dimetilformamida, DMAc es dimetilacetamida, NMP es N-metil-pirrolidona y DMSO es dimetilsulfóxido.

Cuando se introducen elementos de la presente invención o la forma o formas de realización preferida(s) de los mismos, los artículos "un", "uno", "el" y "dicho" están previstos para querer decir que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" están previstos para ser inclusivos y quieren decir que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos listados.

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

Ejemplos

Se proporcionan los siguientes ejemplos no limitantes para ilustrar adicionalmente la presente invención.

Ejemplo 1: síntesis de 6- α -naltrexol

Se añadió noroximorfona (2,12 g, 7,4 mmoles) a acetonitrilo (9 ml). Se agregó ciclopropano-carboxaldehído (1,03 g, 14,8 mmol, 1,10 ml) y la suspensión se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. En ese momento, se agregó una mezcla 5 a 2 de ácido fórmico al 98 %/triethylamina [preparada añadiendo ácido fórmico al 98 % (4,25 g, 92,3 mmol, 3,48 ml) a triethylamina (3,73 g, 37 mmol, 5,14 ml) en 9 ml de acetonitrilo]. Se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (21 mg, 0,034 mmol) seguido por la adición de (1S, 2S)-(+)-N-tosil-difeniletildiamina (25 mg, 0,069 mmol). A continuación la reacción se purgó mediante nitrógeno gaseoso (argón) durante 10 minutos. Tras la purga de nitrógeno, se permitió pasar un flujo de nitrógeno sobre la reacción. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción estaba completa (6- α -naltrexol: 99,1 %, 6- β -naltrexol: 0,9 %). Se eliminó aproximadamente un 80 % del acetonitrilo a presión reducida. A continuación se añadió agua destilada (10 ml) y se formó un precipitado blanco. La filtración del precipitado blanco y su lavado con agua destilada dieron como resultado el producto (2,32 g, rendimiento del 92 %).

Ejemplo 2: síntesis de 6- α -oximorfol

Se añadió noroximorfona (1,20 g, 4,17 mmoles) a acetonitrilo (5,0 ml). A continuación se añadió paraformaldehído (0,25 g, 8,33 mmol) y la suspensión se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. En ese momento, se agregó una mezcla 5 a 2 de ácido fórmico al 98 %/triethylamina [preparada añadiendo ácido fórmico al 98 % (2,40 g, 52,1 mmol, 1,97 ml) a triethylamina (2,11 g, 20,8 mmol, 2,91 ml) en 5,0 ml de acetonitrilo]. Se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (12,0 mg) seguido por la adición de (1S, 2S)-(+)-N-tosil-difeniletildiamina (15 mg). La reacción se purgó mediante nitrógeno gaseoso (argón) durante 30 minutos. Tras la purga de nitrógeno, se permitió pasar un flujo de nitrógeno sobre la reacción. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción se había completado (6- α -oximorfol: 98,9 %, 6- β -oximorfol: 0,9 %). A continuación la mezcla se evaporó dando un aceite espeso. A continuación se añadieron 5,0 ml de acetonitrilo y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas punto en el que se formó un precipitado. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con 2,0 ml de acetonitrilo frío (5°C). El precipitado se secó dando como resultado el producto (1,15 g, rendimiento del 92 %).

Ejemplo 3: síntesis de nalbufina

Se añadió noroximorфона (2,26 g, 7,86 mmoles) a acetonitrilo (15,0 ml). A continuación se añadió ciclobutanocarboxaldehído (1,32 g, 15,6 mmol) y la suspensión se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. En ese momento, se agregó una mezcla 5 a 2 de ácido fórmico al 98 %/triethylamina [preparada añadiendo ácido fórmico al 98 % (4,53 g, 98,4 mmol, 3,71 ml) a triethylamina (3,98 g, 39,9 mmol, 5,48 ml) en 15,0 ml de acetonitrilo]. Se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (23 mg) seguido por la adición de (1S, 2S)-(+)-N-tosil-difeniletildiamina (20 mg). A continuación la reacción se purgó mediante nitrógeno gaseoso (argón) durante 30 minutos. Tras la purga de nitrógeno, se permitió pasar un flujo de nitrógeno sobre la reacción. La reacción se agitó a continuación durante 24 horas a temperatura ambiente. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción estaba completa (nalbufina: 98,7 %, 6-β-naltrexol: 1,3 %). A continuación la mezcla se evaporó dando un aceite espeso. A continuación se añadieron 2,0 ml de acetonitrilo y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora punto en el que se formó un precipitado. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con 2,0 ml de acetonitrilo frío (5 °C). El precipitado se secó dando como resultado el producto (2,60 g, rendimiento del 92,5 %).

Ejemplo 4: síntesis de 6-α-oximorfol a partir de oximorфона

Se añadieron triethylamina (3,88 g, 38,4 mmol, 5,3 ml) y 15 ml de acetonitrilo seco a un matraz de fondo redondo. A esta mezcla se añadió ácido fórmico al 98 % (4,95 g, 10,75 mmol, 4,05 ml). La reacción fue exotérmica y se agitó durante 30 minutos hasta que la temperatura alcanzó la temperatura ambiente. A continuación se añadió oximorфона (3,50 g, 11,6 mmol). A esta suspensión se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (35 mg, 0,057 mmol) seguido por (1S, 2S)-(+)-N-tosil-difeniletildiamina (42 mg, 0,115 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno, a continuación se mantuvo un flujo de nitrógeno sobre la reacción. La reacción se agitó durante 24 horas y se analizó mediante HPLC. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con 5 ml de acetonitrilo. El sólido se secó en la estufa a 40 °C durante 18 horas. Rendimiento (3,38 g, 96 %).

Ejemplo 5: síntesis de metilbromuro de (R)-6-α-naltrexol a partir de metilbromuro de (R)-naltrexona

Se añadieron triethylamina (1,80 g, 18 mmol, 2,48 ml) y 18,0 ml de acetonitrilo a un matraz de fondo redondo. A esta mezcla se añadió ácido fórmico al 98 % (2,29 g, 0,50 mmol, 1,88 ml). La reacción fue exotérmica y se agitó durante 20 minutos hasta que la temperatura alcanzó la temperatura ambiente. Se añadió metilbromuro de naltrexona (2,35 g, 5,4 mmol). A esta suspensión se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (24 mg, 0,039 mmol) seguido por (1S, 2S)-(+)-N-tosil-difeniletildiamina (29 mg, 0,079 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno, a continuación se mantuvo cierto flujo de nitrógeno sobre la reacción. La reacción se agitó durante 36 horas y se analizó mediante HPLC. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con 5 ml de acetonitrilo. El sólido se secó en la estufa a 40 °C durante 18 horas. Rendimiento (2,22 g, 94 %).

Ejemplo 6: síntesis de 3-acetil-6-α-oximorfol a partir de 3-acetil-oximorфона

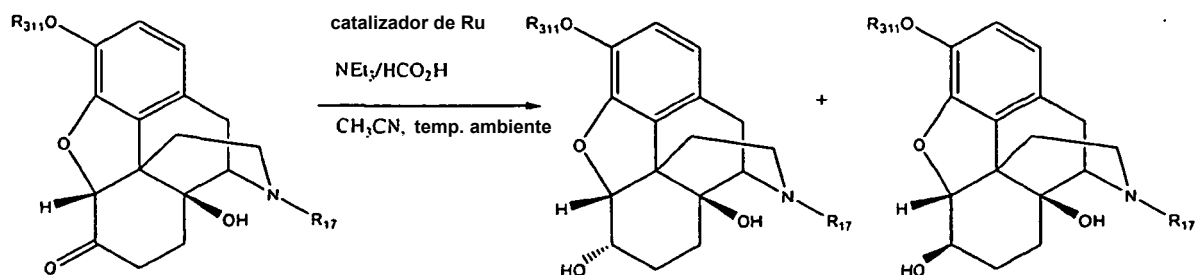
En un matraz de fondo redondo se añadieron triethylamina (3,98 g, 39,3 mmol, 5,48 ml) y 25 ml de acetonitrilo seco. A esta mezcla se añadió ácido fórmico al 98 % (5,13 g, 11,4 mmol, 4,20 ml). La reacción fue exotérmica y se agitó durante 30 minutos hasta que la temperatura alcanzó la temperatura ambiente. Se añadió 3-acetil-oximorфона (4,50 g, 13,1 mmol). A esta suspensión se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (53 mg, 0,0865 mmol) seguido por (1S, 2S)-(+)-N-tosil-difeniletildiamina (63 mg, 0,173 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno y a continuación se mantuvo una corriente de nitrógeno sobre la reacción. La reacción se agitó durante 48 horas. La mezcla se evaporó a vacío formando un semisólido. El semisólido se lavó con agitación con 15 ml de acetonitrilo. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con acetonitrilo (10 ml) y se secó en la estufa a 40 °C durante 18 horas. Rendimiento (4,20g, 93 %, 6-α: 99 %).

Ejemplo 7: síntesis de 6-α-hidromorfol a partir de hidromorфона

Se añadieron triethylamina (6,10 g, 60,3 mmol, 8,4 ml) y 25,0 ml de acetonitrilo seco a un matraz de fondo redondo. A esta mezcla se añadió ácido fórmico al 98 % (7,78 g, 0,17 mol, 6,4 ml). La reacción fue exotérmica y se agitó durante 30 minutos hasta que la temperatura alcanzó la temperatura ambiente. Se añadió la base hidromorфона (5,21 g, 18,3 mmol). A esta suspensión se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (50 mg, 0,082 mmol) seguido por (1S, 2S)-(+)-N-tosil-difeniletildiamina (60 mg, 0,163 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno, a continuación se mantuvo cierto flujo de nitrógeno sobre la reacción. La reacción se agitó durante 36 horas y se analizó mediante HPLC. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con 5 ml de acetonitrilo. El sólido se secó en la estufa a 40 °C durante 18 horas. Rendimiento (4,94 g, 94 %).

Ejemplo 8: relaciones epiméricas y rendimientos

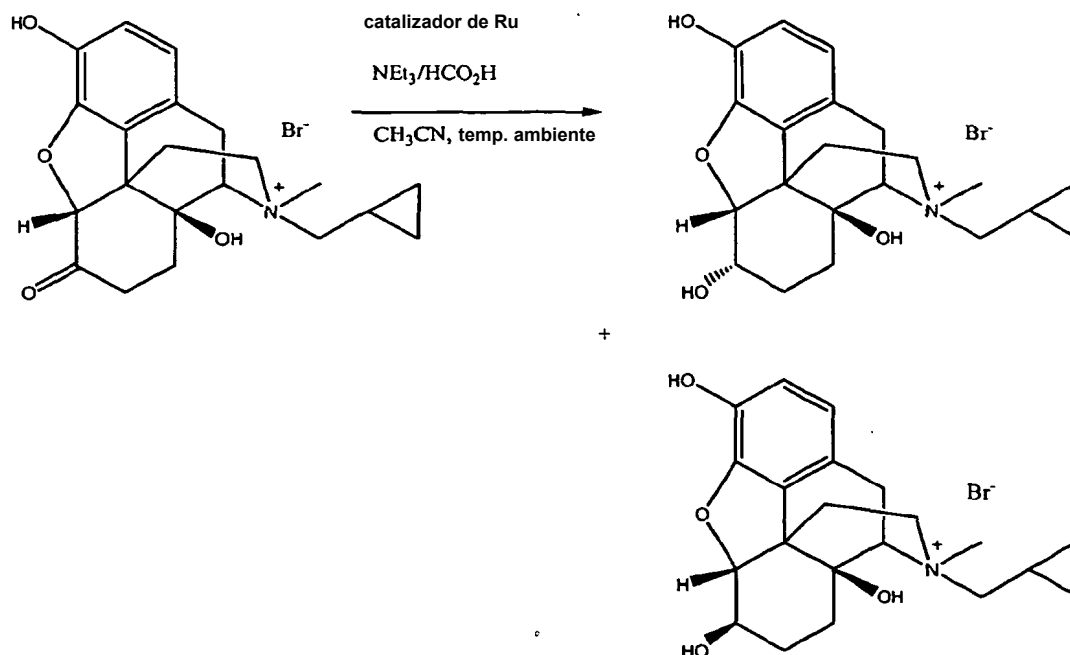
El Ejemplo 8 representa la conversión de algunos 6-cetomorfinanos (oximorфона, noroximorфона, oxycodona, naloxona y naltrexona) a sus correspondientes 6-hidroximorfinanos. Específicamente, la siguiente tabla proporciona la relación epimérica de 6-α-hidroximorfinano a 6-β-hidroximorfinano y el correspondiente rendimiento de cada compuesto.



Nombre	R ₁₇	R ₃₁₁	Tiempo de reacción (h)	Producto	Sustrato a disolvente	Relación 6 α :6 β (% de área)	% de rendimiento
Oximorfona	CH ₃	H	24	Oximorfol	1 g a 5 ml	99,7:0,3	96
Noroximorfona*	H	H	24	Noroximorfol	1 g a 5 ml	99,6:0,4	95
Oxicodona,	CH ₃	CH ₃	8	Oxicodol	1 g a 5 ml	99,8:0,2	94
Naloxona,	CH ₂ CH=CH ₂	H	24	Naloxol	1 g a 7 ml	99,6:0,4	93
Naltrexona	CH ₂ (ciclopropano)	H	24	Naltrexol	1 g a 7 ml	99,6:0,4	96

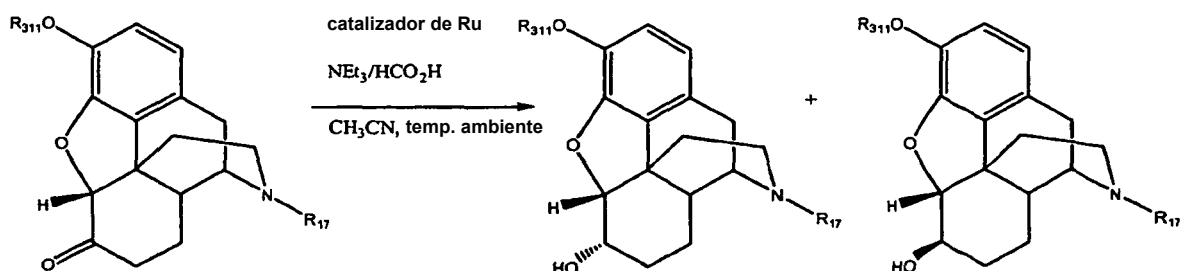
*solo para comparación

Además de los morfínanos anteriores, las sales de amina de los opiáceos son también sustratos viables. Por ejemplo, el grupo 6-ceto de metilbromuro de naltrexona se redujo eficazmente como se muestra en la tabla siguiente:



Nombre	Tiempo de reacción (h)	Producto	Sustrato a disolvente	Relación 6α:6β (% de área)	% de rendimiento
(R)-Naltrexona MeBr	36	(R)-6α-Naltrexol	1 g a 10 ml	99,3:0,7	94

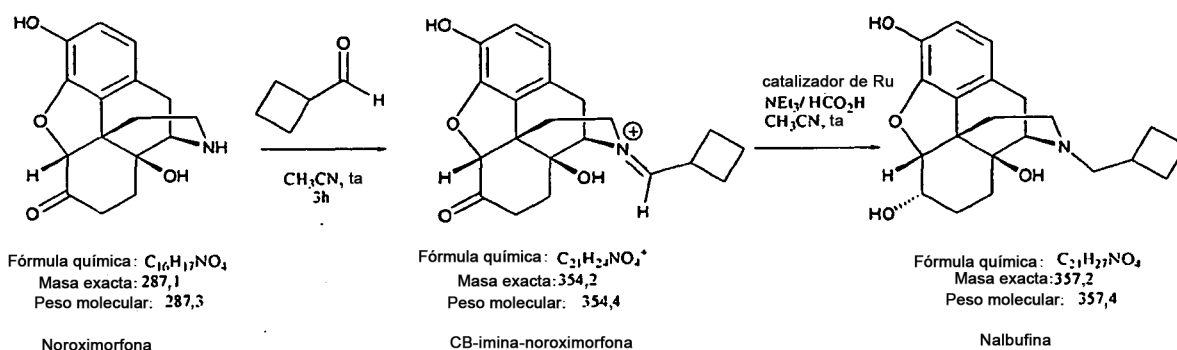
5 Hidrocodona e hidromorfona también se sometieron a reducción mediante transferencia de hidrógeno. La siguiente tabla indica los resultados.



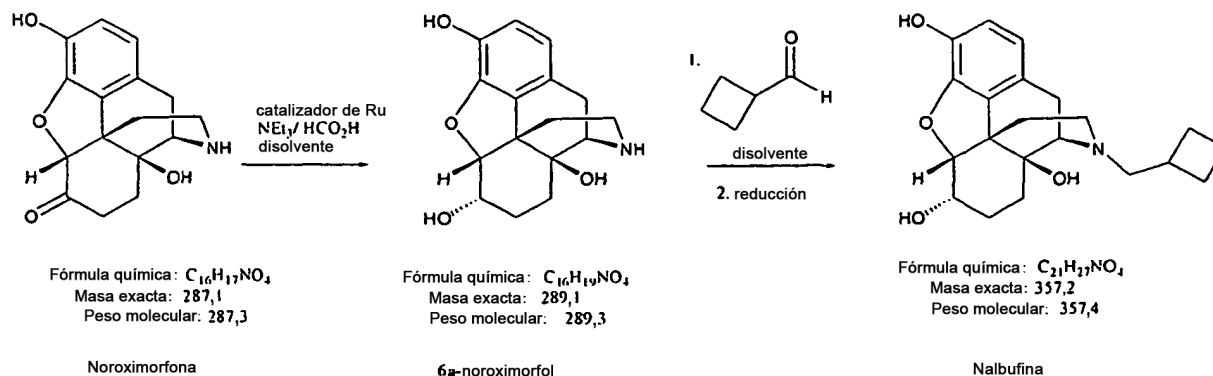
Nombre	R^{17}	R_{311}	Tiempo de reacción (h)	Producto	Sustrato a disolvente	Relación α :6β (% de área)	% de rendimiento
Hidrocodona	CH_3	CH_3	6	Hidrocodol	1 g a 5 ml	98,2 : 1,8	94
Hidromorfona	CH_3	H	24	Hidromorfol	1 g a 5 ml	97,7 : 2,3	96

Ejemplo 9: Preparación de nalbufina

Las siguientes reacciones representan varios procedimientos de sintetizar nalbufina a partir de noroximorфона. Todos los procedimientos comprenden la etapa de catálisis asimétrica de convertir un 6-cetomorfinano en el 6- α -hidroxilmorfinano descrito en el presente documento.

5 Síntesis 9(a)

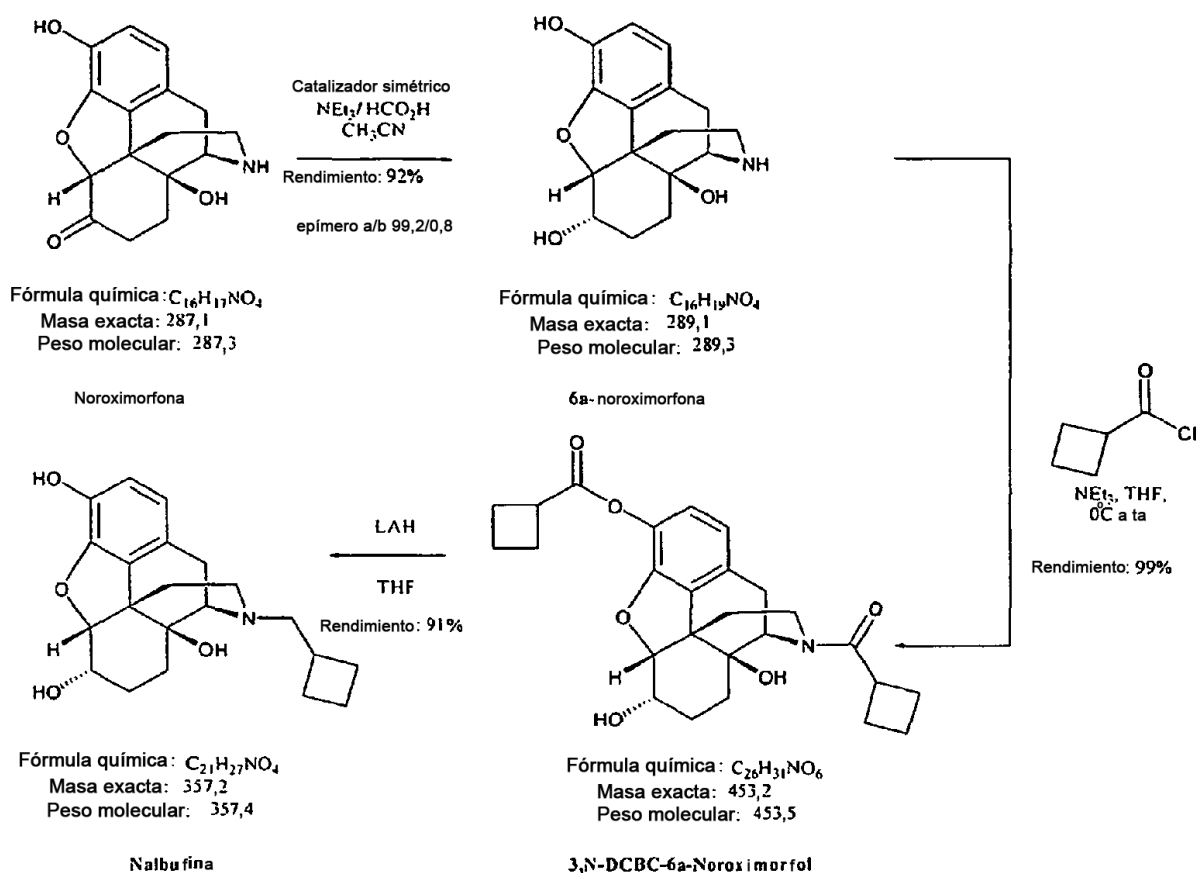
El procedimiento de esta reacción se detalla en el Ejemplo 3.

10 Síntesis 9(b) (para comparación)**Etapa 1: síntesis de 6- α -noroximorfol a partir de noroximorфона**

- 15 Dentro de un matraz de fondo redondo se añadieron trietilamina (4.157g, 45,2 mmol, 6,29 ml) y 20 ml de acetonitrilo seco. A esta mezcla se añadió ácido fórmico al 98 % (5,82 g, 126,4 mmol, 4,77 ml). La reacción fue exotérmica y se agitó durante 30 minutos hasta que la temperatura alcanzó la temperatura ambiente. Se añadió noroximorфона (3,93 g, 13,7 mmol). A esta suspensión se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (39 mg, 0,0637 mmol) seguido por (1S, 2S)-(+)-N-tosil-difeniletildiamina (47 mg, 0,128 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno, a continuación se mantuvo cierto
- 20 flujo de nitrógeno sobre la reacción. La reacción se agitó durante 48 horas y se analizó mediante HPLC (99,6 % de 6- α -noroximorfol, 0,4 % de 6- β -noroximorfol). La mezcla se evaporó dando un sólido. El sólido se lavó con agitación con 15 ml de acetonitrilo. El producto (como sal de formiato) se aisló posteriormente mediante filtración, lavando el sólido con acetonitrilo (10 ml). La sal de formiato se suspendió en acetonitrilo (10 ml) y a continuación se añadió NH_3 al 29 %/ H_2O gota a gota hasta pH 10,0. Se formó un precipitado, que se filtró y a continuación se lavó con acetonitrilo (10 ml). El sólido
- 25 se secó en la estufa a 40 °C durante 18 horas. Rendimiento (3,76g, 95 %).

Etapla 2: síntesis de nalbufina a partir de 6- α -noroximorfol

La sal de hidroformiato de 6- α -noroximorfol (4,10 g, 12,2 mmol) se disolvió en metanol anhidro (20 ml). A esta disolución se agregó ciclobutanocarboxaldehído (2,05 g, 24,4 mmol). Se formó un precipitado blanco y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación se agregó NaBH₄ (470 mg, 12,2 mmol) en cuatro porciones y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción se había completado. Se añadió acetona (5 ml) y se agitó durante 30 minutos. Toda la mezcla de reacción se evaporó y posteriormente se suspendió en agua destilada (5 ml). El pH se ajustó a 9,0 mediante NH₃ al 29 %. Tras agitar durante 30 minutos, se aisló la nalbufina (3,5 g, rendimiento al 80 %) mediante filtración, lavando el sólido con acetonitrilo (10 ml) y secando a 50 °C durante 48 horas.

Síntesis (9c) (para comparación)**Etapla 1: síntesis de 6- α -noroximorfol a partir de noroximorfone**

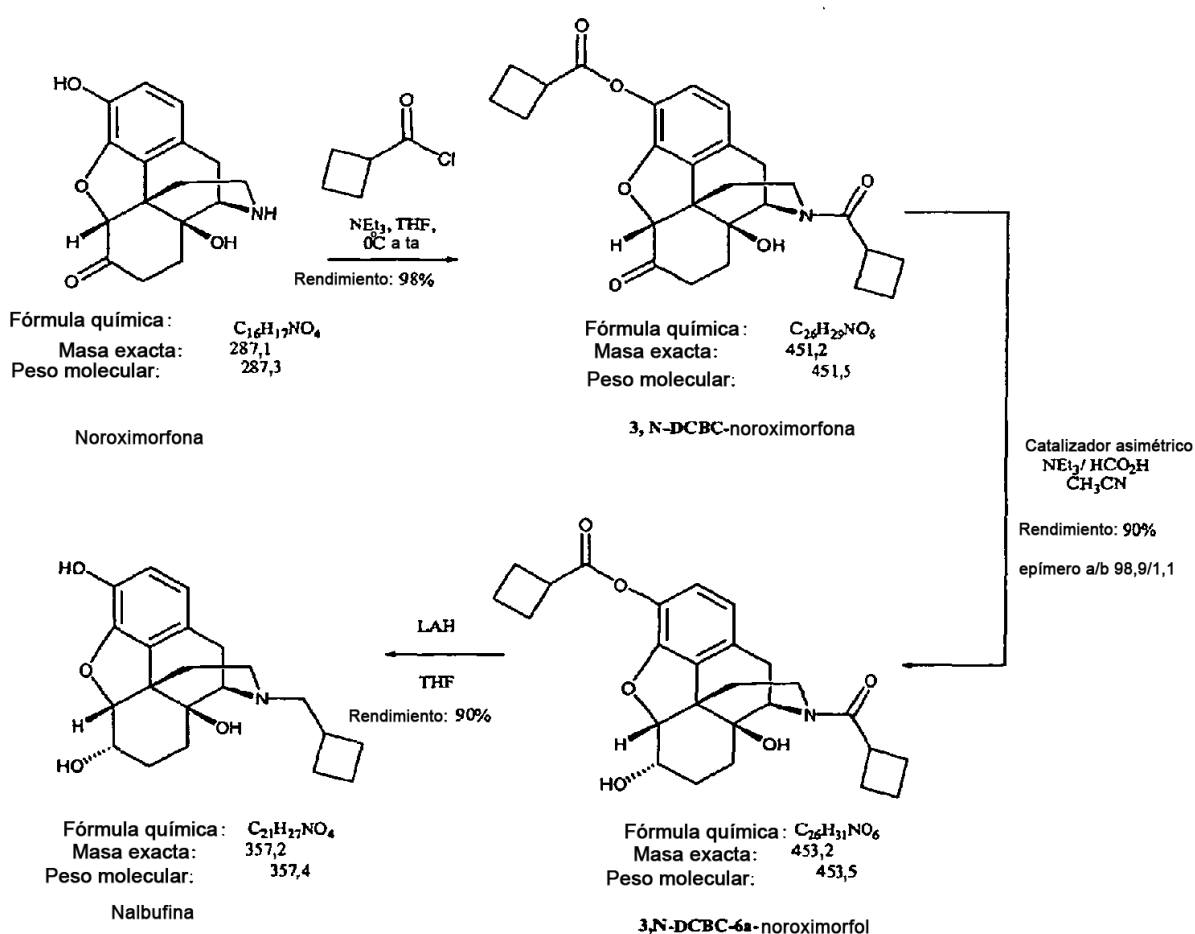
La síntesis de 6- α -noroximorfol a partir de la noroximorfone es como se ha descrito anteriormente en la Síntesis 9(b).

Etapla 2: Síntesis de 3, N-DCBC-6- α -noroximorfol a partir de 6- α -noroximorfol

El 6- α -noroximorfol (2,63 g, 9,1 mmol) se disolvió en THF anhidro (50 ml). Se añadió trietilamina (1,93 g, 19,1 mmol, 2,66 ml). La reacción se enfrió hasta 5 °C (baño de hielo/agua) y a continuación se añadió cloruro de ciclobutanocarboxilo (2,16 g, 18,2 mmol, 2,07 ml) gota a gota. Tras completar la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El clorhidrato de trietilamina se eliminó por filtración lavando el sólido con THF anhidro (15 ml) y el filtrado se evaporó dando un aceite espeso. Este aceite se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con HCl 1,0 M (2 x 25 ml) y agua destilada (25 ml). Tras secar sobre MgSO₄ anhidro, filtrar, evaporar el disolvente y secar con alto vacío durante 16 horas a temperatura ambiente, se obtuvo 3, N-diciclobutilcarbonil-6- α -noroximorfol (4,10 g, rendimiento del 99 %).

Etapas 3: síntesis de nalbufina a partir de 3, N-DCBC-6- α -noroximorfol

En un matraz seco en nitrógeno se introdujo THF (100 ml). A este disolvente, se añadió LiAlH_4 (1,34 g, 35,3 mmol) cuidadosamente en 4 porciones. A la disolución de LiAlH_4 se agregó gota a gota una disolución de 3,N-DCBC-6- α -noroximorfol (4,0 g, 8,8 mmol) en 100 ml de THF anhidro. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción estaba completa. Se añadió gota a gota acetato de etilo (5,0 ml) y a continuación se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió gota a gota HCl al 5 % (100 ml) y a continuación se agitó durante 1 hora adicional. Se añadió amoníaco acuoso al 29 % hasta que el pH llegó a ~9,2. La mezcla se filtró produciendo un sólido. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó dando un semisólido. El sólido canela y el semisólido se suspendieron a temperatura ambiente con acetonitrilo (5 ml) durante 4 horas, se filtraron y se lavaron con acetonitrilo (5 ml). La nalbufina obtenida (2,88 g, rendimiento del 91 %, 6- α : 99 %) se aisló como un sólido blanquecino.

Síntesis 9(d)**Etapas 1: síntesis de 3, N-DCBC-noroximorfona a partir de noroximorfona**

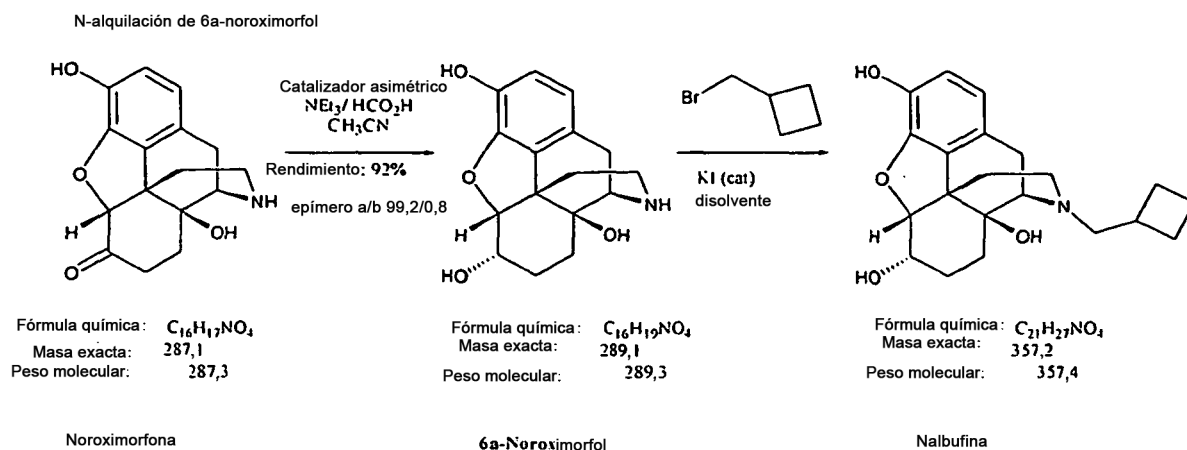
En un matraz seco se añadieron noroximorfona (7,70 g, 26,8 mmol), tetrahidrofurano (anhidro, 35 ml) y a continuación trietilenamina (5,70 g, 56,3 mmol, 7,9 ml). La mezcla se enfrió hasta 5 °C (hielo/ H_2O) y a continuación se añadió cloruro de ciclobutanocarbonilo (6,36 g, 53,6 mmol, 6,11 ml) gota a gota. Tras completarse la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción estaba completa. La reacción se filtró aclarando el sólido con 10 ml de tetrahidrofurano. El filtrado se evaporó a presión reducida produciendo un aceite espeso. El aceite se disolvió en CHCl_3 (100 ml). La disolución de cloroformo se lavó a continuación con HCl al 5 %/ H_2O (2 x 25 ml), se secó con MgSO_4 anhidro (5 g), se filtró y evaporó a sequedad produciendo el producto (12,05 g, rendimiento del 99 %).

Etapla 2: síntesis de 6- α -3, N-DCBC-noroximorfol a partir de 3, N-DCBC-noroximorfona

En un matraz seco se añadieron acetonitrilo (10 ml) y trietilamina (8,14 g, 80,4 mmol, 11,2 ml). A esta mezcla se añadió HCO₂H al 96 % (9,25 g, 201,0 mmol, 7,6 ml) gota a gota. Tras completar la adición, se añadieron 10 ml más de acetonitrilo. Esta mezcla salina se desgasificó con nitrógeno gaseoso durante 15 minutos. A continuación, se agregó una disolución de 3,N-DCBC-noroximorfol en acetonitrilo (10 ml). A esta disolución se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (40 mg, 0,0653 mmol) seguido por (1S, 2S)-(+)-N-tosil-difeniletildiamina (33 mg, 0,090 mmol). La reacción se desgasificó y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. En ese momento, se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (39 mg, 0,0637 mmol) seguido por (1S, 2S)-(+)-N-tosil-difeniletildiamina (47 mg, 0,128 mmol). La reacción se agitó durante 10 días a temperatura ambiente teniendo una ligera purga de nitrógeno. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción estaba completa. La evaporación de la mezcla de reacción a presión reducida produjo un aceite espeso (12,1g, rendimiento del 99 %), que se utilizó directamente formando nalbufina.

Etapla 3: síntesis de nalbufina a partir de 6- α -3, N-DCBC-noroximorfol

En un matraz seco en nitrógeno se introdujo THF (60 ml). A este disolvente, se añadió LiAlH₄ (1,76 g, 46,4 mmol) cuidadosamente en 4 porciones. A la disolución de LiAlH₄ se agregó gota a gota una disolución de 3,N-DCBC-6- α -noroximorfol (6,15 g, 13,6 mmol) en 40 ml de THF anhidro. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora seguido por calentamiento a reflujo durante 3 horas. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción estaba completa. La reacción se enfrió hasta 5 °C (hielo/agua) a continuación se añadió acetato de etilo (5,0 ml) gota a gota a continuación se agitó durante una hora. Finalmente, se añadió gota a gota HCl al 5 % (100 ml) y a continuación se agitó durante una hora adicional. Se añadió amoníaco acuoso al 29 % hasta que el pH llegó a ~9,2. La mezcla se filtró produciendo un sólido. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó dando un semisólido. El sólido canela y el semisólido se suspendieron a temperatura ambiente con acetonitrilo (10 ml) durante 4 horas, se filtraron y se lavaron con acetonitrilo (5 ml). La nalbufina obtenida (4,86 g, rendimiento del 90 %, 6- α : 99 %) se aisló como un sólido blanquecino.

Síntesis 9(e) (para comparación)**Etapla 1: síntesis de 6- α -noroximorfol a partir de noroximorfona**

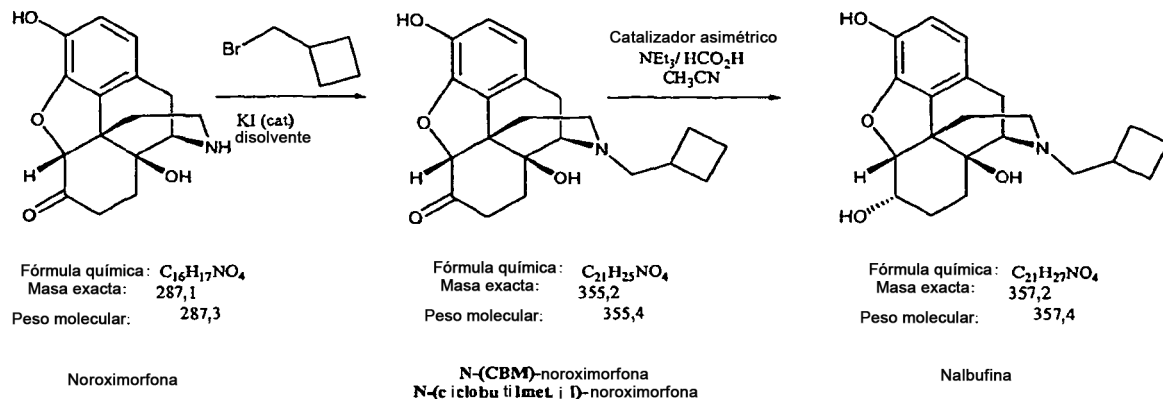
La síntesis de 6- α -noroximorfol a partir de la noroximorfona es como se ha descrito anteriormente en la Síntesis 9(b).

Etapla 2: síntesis de nalbufina a partir de 6- α -noroximorfol

En un matraz seco se añadieron 6- α -noroximorfol (2,22 g, 7,7 mmol) y dimetilacetamida (DMAc) (20 ml). A esta disolución se agregó bicarbonato de potasio (850 mg, 8,5 mmol), bromuro de ciclobutanometilo (1,14 g, 7,6 mmol, 0,86 ml) y yoduro de potasio (1,26 g, 7,7 mmol). Los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 20 días. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción estaba completa. Se añadió agua destilada (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a vacío dando un aceite espeso. Se añadió agua destilada (15 ml) y el pH se ajustó a 9,0 con NH₃ al 29 %/H₂O. Se formó un sólido que se filtró a continuación se lavó con agua destilada (10 ml). El sólido se agitó durante 6 horas en acetonitrilo (25 ml), se filtró, se lavó con acetonitrilo (10 ml) y se secó a 50 °C durante 48 horas dando

como resultado la nalbufina (1,64 g, rendimiento del 60 %, 6- α : 99 %) como un sólido blanquecino.

Síntesis 9(f)



5

Etapas 1: síntesis de N-(ciclobutilmetil)-noroximorfona a partir de noroximorfona

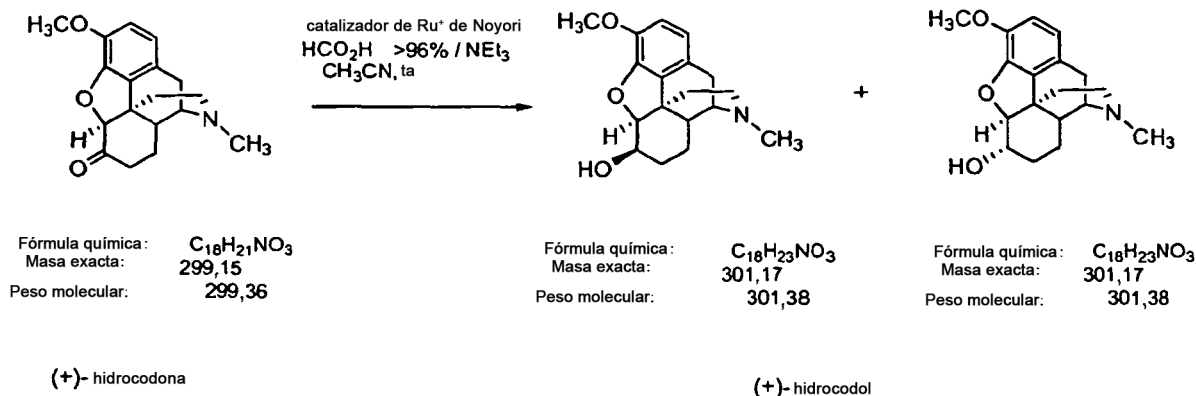
Se añadieron noroximorfona (1,59 g, 5,5 mmol), carbonato de potasio (0,61 g, 6,1 mmol), yoduro de potasio (0,46 g, 2,8 mmol) y dimetil acetamida (10 ml) en un matraz de fondo redondo. Se añadió bromometilciclobutano (0,82 g, 5,5 mmol, 0,62 ml). La reacción se agitó durante 7 días a temperatura ambiente. En ese momento, se añadió bromometilciclobutano (0,82 g, 5,5 mmol, 0,62 ml). La reacción se agitó durante 7 días adicionales. El análisis mediante HPLC indicó que la noroximorfona se consumió. Se añadió agua destilada (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se formó un precipitado de blanquecino, que se eliminó por filtración. El sólido se lavó a continuación con agua destilada (25 ml), se suspendió a continuación durante 24 horas en acetonitrilo (25 ml). La filtración, lavando el sólido con acetonitrilo (10 ml) y secando a temperatura ambiente al vacío durante 24 horas dio como resultado N-(ciclobutilmetil)-noroximorfona (1,43 g, 73 % de rendimiento) como un sólido canela.

Etapas 2: síntesis de nalbufina a partir de N-(ciclobutilmetil)-noroximorfona

En un matraz secado se añadieron trietilamina (0,87 g, 8,6 mmol, 1,2 ml) y acetonitrilo (5 ml). A esta disolución se añadió $HCO_2H > 96\%$ (0,99 g, 21,5 mmol, 0,81 ml). Tras agitar durante 15 minutos en nitrógeno, se añadió N-(ciclobutilmetil)-noroximorfona (1,02 g, 2,9 mmol). A continuación, se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (10 mg, 0,0163 mmol) seguido por (1S, 2S)-(+)-N-tosil-difeniletildiamina (12 mg, 0,033 mmol). Esta reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida formando un aceite marrón espeso. La suspensión del aceite en acetonitrilo (15 ml) durante 18 horas dio como resultado un sólido marrón. El sólido se aisló mediante filtración, que se lavó con acetonitrilo (10 ml). Secar el sólido produjo nalbufina (0,85 g, rendimiento del 83 %, 6- α : 99 %) como un sólido canela.

Ejemplo 10: preparación de (+)-hidrocodol

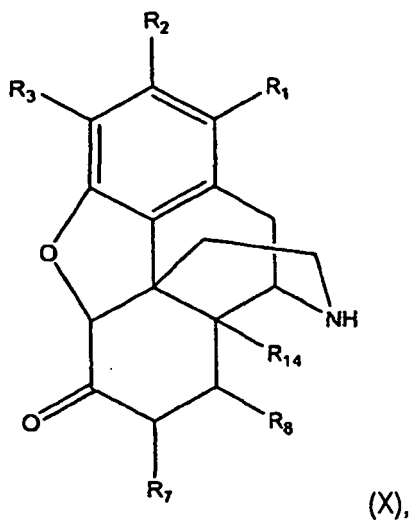
El (+)-hidrocodol se preparó a partir de (+)-hidrocodona de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Se añadieron (+)-hidrocodona (0,31 g, 1,03 mmol) y acetonitrilo (CH_3CN ; 1 ml) a un matraz seco. Se añadió trietilamina (NEt_3 ; 0,63 g, 6,21 mmol, 0,87 ml) y acetonitrilo (1 ml) a esta disolución y se añadió ácido fórmico >96 % (CHO_2H ; 0,38 g, 8,24 mmol, 0,31 ml) gota a gota a la disolución. La disolución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A
5 continuación, se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (3 mg, 0,005 mmol) y (1S,2S)-(+)-p-tosil-1,2-difeniletileno-
diamina (3 mg, 0,009 mmol) y las paredes del matraz se aclararon con una cantidad adicional de acetonitrilo (3 ml)
asegurando que los catalizadores se han introducido en la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante
72 horas. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción fue hasta el final. La disolución de reacción se evaporó dando
un sólido oleoso. Este sólido oleoso se disolvió en NH_3 al 29 %/ H_2O (5 ml), a continuación se extrajo con cloroformo (3 x
10 10 ml). Los extractos se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. El (+)-hidrocodol (0,21 g, rendimiento del 70 %, 6-
 α : 99,3 %) se aisló mediante cromatografía en columna (gel de sílice 60, 5,0 g) con isopropanol al 25 %/cloroformo como
eluyente y las fracciones deseadas se evaporaron a sequedad.

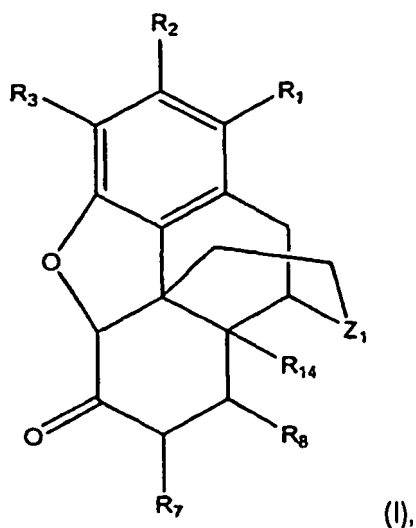
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un 6-cetomorfino, que tiene la fórmula (I) preparado a partir de un 6-cetonormorfino (X) que tiene la fórmula:



5

comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar el 6-ceto-normorfino (X) con un aldehído de la fórmula $\text{CH}(\text{O})\text{R}_9$ en un disolvente para formar el 6-cetomorfino (I) que tiene la fórmula:



10

en la que

R_1 es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo, u $-\text{OR}_{111}$;

R_2 es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo, u $-\text{OR}_{211}$;

15 R_3 es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, u $-\text{OR}_{311}$;

R_7 es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, u $-\text{OR}_{711}$;

R_8 es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, u $-OR_{811}$;

R_9 es hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o heterociclo;

R_{14} es hidrógeno o hidroxilo;

R_{111} es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

5 R_{211} es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

R_{311} es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

R_{711} es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

R_{811} es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo; y

Z_1 es $>N+=CH(R_9)$.

10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente es un disolvente orgánico.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el disolvente es acetonitrilo, metanol, tolueno, acetato de etilo, o una combinación de los mismos.

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R_3 es hidrógeno u $-OR_{311}$ y R_{311} es hidrógeno, alquilo, acilo, alcarilo, arilo, o un grupo protector de hidroxilo.

15 5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_{311} es hidrógeno o alquilo.

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el 6-ceto-normorfinano (X) es noroximorфона.

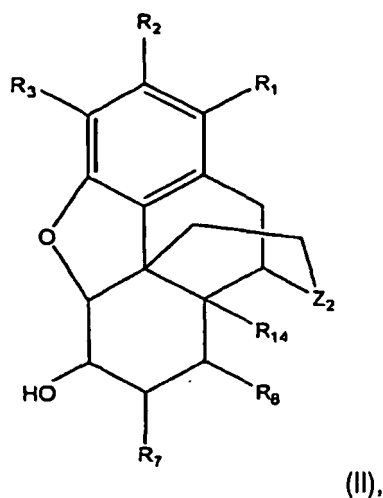
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_9 es hidrógeno, acilo, alquilo C_{1-8} sustituido o no sustituido, alqueno C_{2-8} , arilo, o heterociclo.

20 8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_9 es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, ciclobutilo, o alilo.

9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R_9 es ciclobutilo.

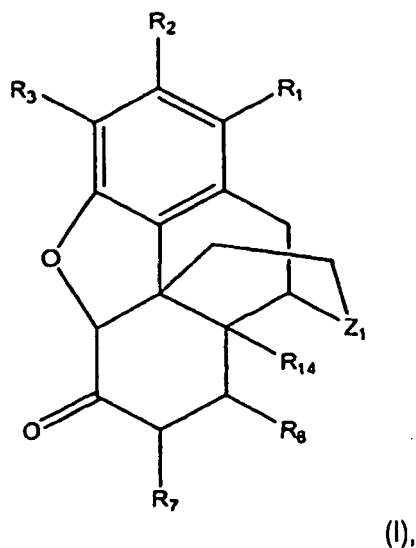
10. El procedimiento de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un procedimiento para la preparación de un 6-hidroximorfinano que tiene la fórmula:

25



comprendiendo el procedimiento reducir el 6-ceto-morfinano (I) en presencia de un catalizador asimétrico de rutenio, rodio,

o iridio y de una fuente de hidrógeno, teniendo el 6-ceto-morfinano (I) la fórmula



5 en la que:

R₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo, u -OR₁₁₁;

R₂ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo, u -OR₂₁₁;

R₃ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, u -OR₃₁₁;

R₇ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, u -OR₇₁₁;

10 R₈ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, u -OR₈₁₁;

R₉ es hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o heterociclo;

R₁₄ es hidrógeno o hidroxilo;

R₁₁₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

R₂₁₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

15 R₃₁₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

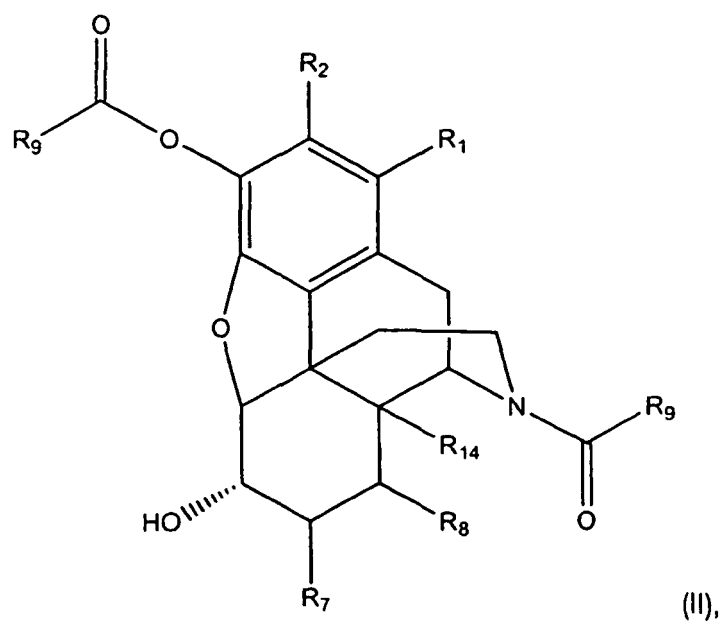
R₇₁₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

R₈₁₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

Z₁ es >N+=CH(R₉); y

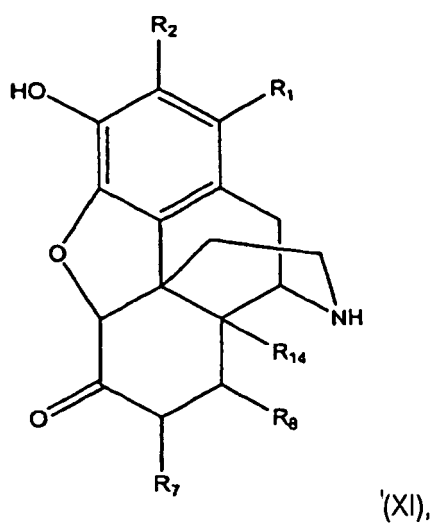
Z₂ es >NCH₂(R₉).

20 11. Un procedimiento para la preparación de un 6-alfa-hidoximorfinano (II) que tiene la fórmula:

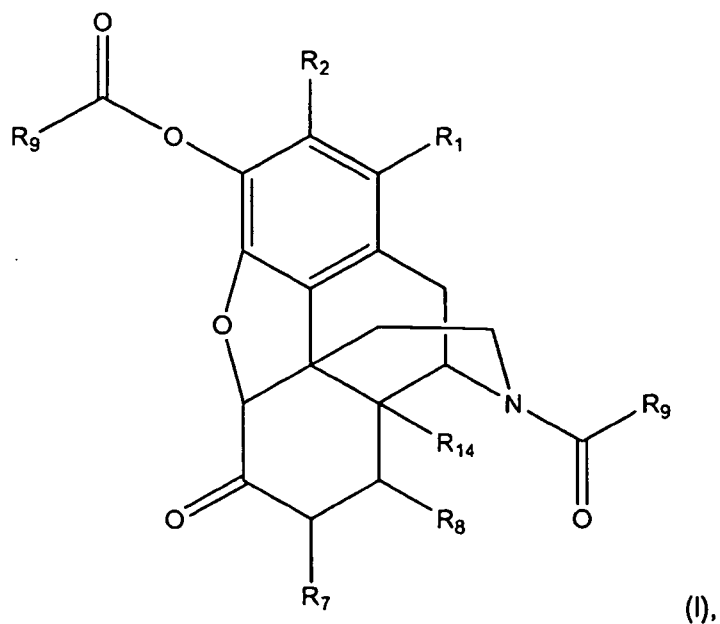


comprendiendo el procedimiento

- 5 (a) preparar un 6-cetomorfino que tiene la fórmula (I) a partir de un 3-hidroxi-6-ceto-normorfino (XI) que tiene la fórmula:



- 10 comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar el 3-hidroxi-6-cetonormorfino (XI) con un compuesto que tiene la fórmula $X-C(O)R_9$ en un disolvente para formar el 6-cetomorfino (I) que tiene la fórmula:



en la que:

R₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo, u -OR₁₁₁;

5 R₂ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo, u -OR₂₁₁;

R₇ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, u -OR₇₁₁;

R₈ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, u -OR₈₁₁;

R₉ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o heterociclo;

R₁₄ es hidrógeno o hidroxilo;

10 R₁₁₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

R₂₁₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

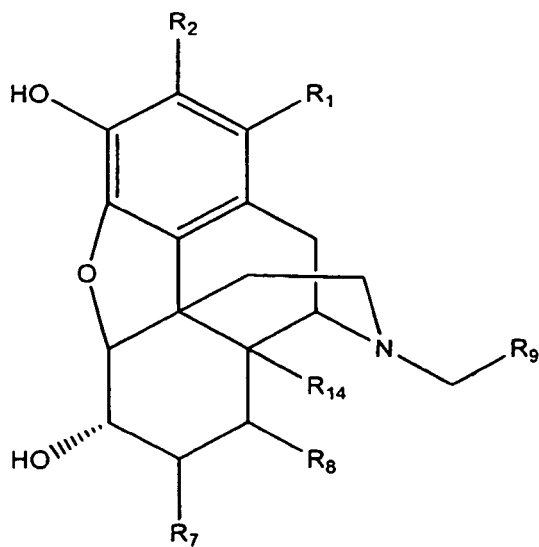
R₇₁₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

R₈₁₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

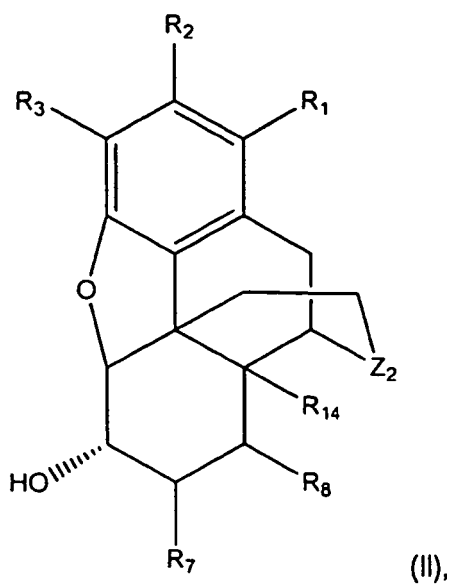
X es halo o heterociclo; y,

15 (b) reducir el 6-cetomorfino (I) en presencia de un catalizador asimétrico de rutenio, rodio, o iridio y de una fuente de hidrógeno, para obtener el 6-alfa-hidroximorfino de fórmula (II).

12. El procedimiento de la reivindicación 11, comprendiendo adicionalmente poner en contacto el compuesto que tiene fórmula (II) con un agente reductor en un disolvente para obtener un compuesto que tiene la fórmula:



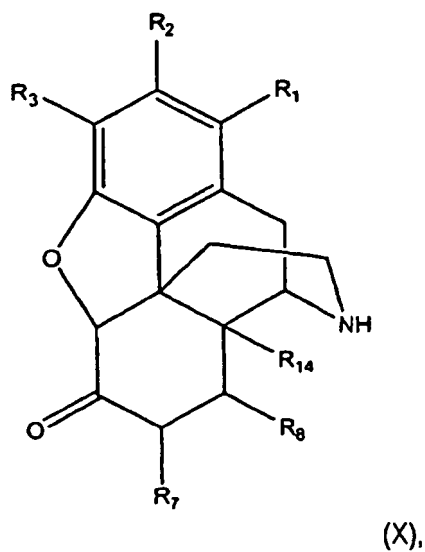
13. Un procedimiento para la preparación de 6-alfa-hidroximorfinano (II) que tiene la fórmula:



5

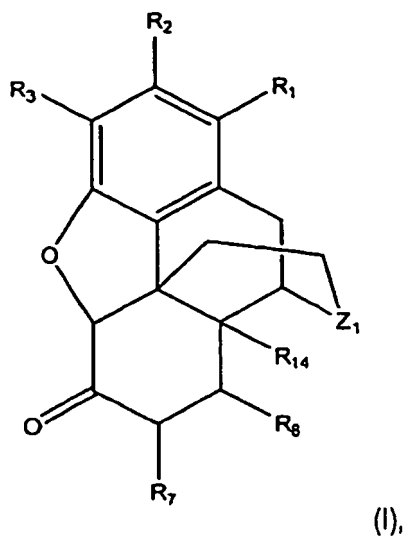
comprendiendo el procedimiento:

- (a) preparar un 6-cetomorfinano que tiene la fórmula (I) a partir de un 6-cetomorfinano (X) que tiene la fórmula:



comprendiendo el procedimiento alquilar el 6-ceto-normorfinano (X) con un grupo halo-CH₂-R₉ en un disolvente para formar el 6-cetomorfino (I) que tiene la fórmula:

5



en la que

R₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo, u -OR₁₁₁;

10 R₂ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo, u -OR₂₁₁;

R₃ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, u -OR₃₁₁;

R₇ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, u -OR₇₁₁;

R₈ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, u -OR₈₁₁;

R₉ es hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o heterociclo;

R₁₄ es hidrógeno o hidroxilo;

R₁₁₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

R₂₁₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

R₃₁₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

5 R₇₁₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

R₈₁₁ es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o un grupo protector de hidroxilo;

Z₁ es >N-CH₂-(R₉); y,

Z₂ es >N-CH₂-(R₉); y,

10 (b) reducir el 6-cetomorfinano (I) en presencia de un catalizador asimétrico de rutenio, rodio, o iridio y de una fuente de hidrógeno, para obtener el 6-alfa-hidroximorfinano de fórmula (II).

14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que R₃ es hidrógeno u -OR₃₁₁ y R₃₁₁ es hidrógeno, alquilo, acilo, alcarilo, arilo o un grupo protector de hidroxilo.

15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que R₃₁₁ es hidrógeno o alquilo.

15 16. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en el que el 6-ceto-normorfinano (X) es noroximorfona.

17. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en el que R₉ es alquilo C₁₋₈ sustituido o no sustituido, alqueno C₂₋₈, arilo o heterociclo.