(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 356 412**

(51) Int. Cl.:
C07D 489/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **08747498 .7**
(96) Fecha de presentación : **02.05.2008**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2152715**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2010**

(54) Título: **Procedimiento mejorado 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 de la mención BOPI:
07.04.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.04.2011

(73) Titular/es: **MALLINCKRODT Inc.**
675 McDonnell Boulevard
Hazelwood, Missouri 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: **Carpintero López, Mario**

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).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Procedimiento mejorado para la preparación de opiáceos 6-alfa-hidroxi-n-alquilados.

Campo de la invención

La presente invención se refiere de forma general a procedimientos para la síntesis de productos morfinanos intermedios o finales. Más específicamente, la invención se dirige a la síntesis de 6-alfa-hidroximorfinanos y a las sales, intermedios, y análogos de los mismos.

Antecedentes de la invención

La reducción del grupo 6-ceto en algunos morfinanos es una etapa necesaria en la preparación de muchos compuestos basados en opiáceos, 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 col., Chemistry of Opium Alkaloids Part 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), pp. 325-9 (1987) y K. Uwai y col., Syntheses and Receptor-binding Studies of Derivatives of the Opioid Antagonist Naltrexone, Bioorg. & Med. Chem., 12, p. 417 (2004). En esta ruta sintética, las temperaturas reducidas proporcionan el exceso deseado del 6-α-hidroxi epímero. Dependiendo de la temperatura, la relación epimérica puede ser tan elevada como de 6α:6β hidroxi 99:1 a temperaturas inferiores a -20ºC. Temperaturas superiores tienden a empeorar esta relación dando como resultado un aumento en el porcentaje del 6-β-hidroxi epímero. 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 col., Metabolic Reduction of Naltrexone I. Synthesis, Separation and Characterization of Naloxone and Naltrexone 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 col., Conjugate Addition Ligands of Opioid antagonists. Methacrylate Esters and Ethers of 6α- and 6β-naltrexol, J. Med. Chem., 33(2), pp. 737-41 (1990); y G. Koolpe y col., Opioid Agonists and Antagonists, 6-Desoxy-6-substituted Lactone, Epoxide, and Glycidate Ester Derivatives of Naltrexone and Oxymorphone, J. Med. Chem., 28(7), pp. 949-57 (1985).

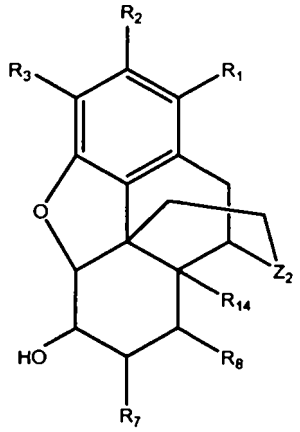
Tras finalización de la reacción y destrucción del exceso de agente reductor, el opiáceo reducido típicamente se aísla por extracción. Los procedimientos de aislamiento, sin embargo, típicamente no consiguen suministrar cantidades útiles de los compuestos deseados. En su lugar, el rendimiento tiende a ser bajo y la purificación difícil. Habitualmente son necesarias repetidas extracciones con cloroformo para liberar el producto de la reacción. Tras finalizar el proceso de extracción, se requiere una destilación larga para eliminar el cloroformo en exceso. El rendimiento del procedimiento de conversión que utiliza los grupos reductores de boro varía ampliamente, desde aproximadamente el 50 al 90%. Además, en determinadas condiciones, se requiere cristalizar el producto para mejorar la pureza epimérica.

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

Resumen de la invención

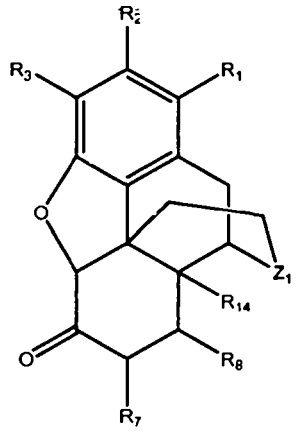
Entre los varios aspectos de la presente invención está la provisión de un procedimiento para la conversión de un 6-cetomorfinano en un 6-α-hidroximorfinano en presencia de un catalizador asimétrico de rutenio, rodio, o iridio y de una fuente de hidrógeno. El 6-α-hidroximorfinano puede derivatizarse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

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



(II)

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:



(I)

en la que

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

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;

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;

Z_1 es $>N(R_9)$, $>N^+(R_9)(R_{10})$, $>NCH(OH)(R_9)$, o $>N^+=CH(R_9)$;

Z_2 es

(i) Z_1 cuando Z_1 es $>N(R_9)$ o $>N^+(R_9)(R_{10})$; o

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

R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o heterociclo.

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

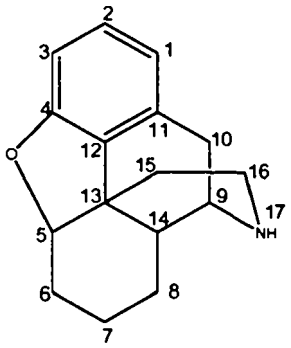
Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige a la mejora de los procedimientos sintéticos para la preparación de los 6α-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 para llevar a cabo esta reacción.

Utilizando el procedimiento descrito en el presente documento, la conversión del grupo 6-ceto en el 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 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 preferiblemente mayor de 99,5:1.

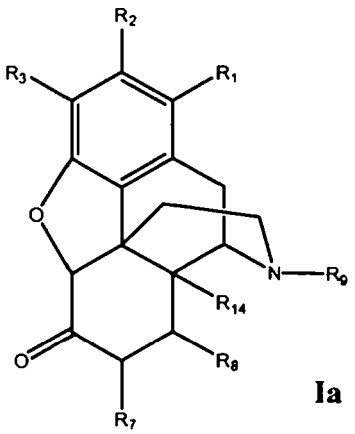
Compuestos de morfinano

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

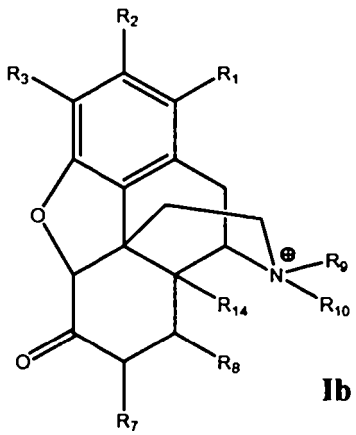


Como se muestra en el núcleo de la estructura de un morfinano, puede haber cuatro carbonos quirales, es decir, C-5, C-13, C-14, y C-9.

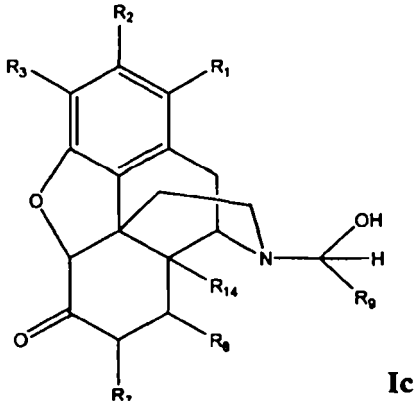
Además, a efectos de ilustración, los restos Z_1 de los morfinanos de la presente invención, $>N(R_9)$, $>N^+(R_9)(R_{10})$, $>NCH(OH)(R_9)$, y $>N^+=CH(R_9)$, corresponden a las Fórmulas (Ia), (Ib), (Ic) y (Id), respectivamente:



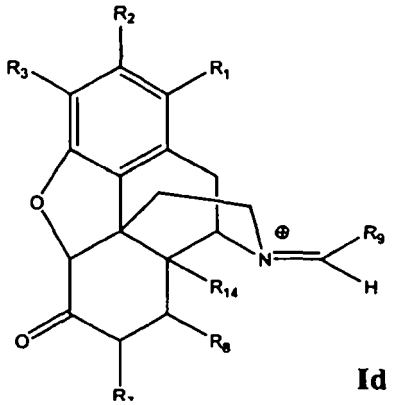
Ia



Ib



Ic

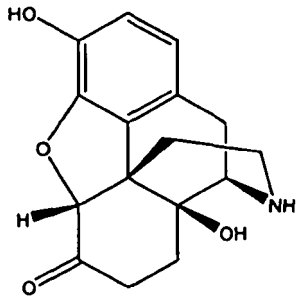


Id

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 (Ia) en la que 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 (Ia) puede ser (+) o (-). En casos adicionales, la configuración de los carbonos C-5, C-13, C-14, y C-9, respectivamente, del compuesto de la Fórmula (Ia) 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 en el lado alfa de la molécula o en el lado alfa 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, eticarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, o alilo; preferiblemente, hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilcarbonilo, o ciclobutilcarbonilo. En un ejemplo preferido de esta forma de realización, el 6-cetomorfinano es noroximorfona; esto es, R_1, R_2, R_7, y R_8 son hidrógeno; R_{14} es β-hidroxi; y R_9 es hidrógeno. Para referencia, la estructura de la noroximorfona es la siguiente:



(-) noroximorfona

En otra forma de realización, el morfinano corresponde a la Fórmula (Ib) en la que R_9 y R_{10} son independientemente 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 limtan a, ésteres, amidas, y carbamatos. La actividad óptica del morfinano que tiene la Fórmula (Ib) puede ser (+) o (-). En las formas de realización en las que R_9 y R_{10} son idénticos, la configuración de los carbonos estereogénicos, 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 en el lado alfa de la molécula o en el lado β de la molécula. Mientras que, en las formas de realización en las que R_6 y R_{10} son diferentes, la configuración de los centros estereogénicos, C-5, C-13, C-14, C-9, y N-17, 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 β de la molécula.

En un ejemplo de esta forma de realización, R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, arilo, heterociclo, éster, amida, o carbamato. En un ejemplo más restrictivo, R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, butilo, isobutilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, metilcarbonilo, eticarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, o alilo; preferiblemente, hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopropilcarbonilo, o ciclobutilcarbonilo. En un ejemplo preferido, R_9 es ciclopropilmetilo y R_{10} es metilo. En otro ejemplo preferido, R_9 es alquilo C_{1-8} y R_{10} es hidrógeno.

En otra forma de realización adicional, el 6-cetomorfinano corresponde a la Fórmula (Ic) en la que 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 (Ic) puede ser (+) o (-). En las formas de realización en las que R_9 es hidrógeno o hidroxilo, la configuración de los carbonos 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 en el lado alfa de la molécula o en el lado β de la molécula. En las formas de realización en las que R_9 no es hidrógeno o hidroxilo, el carbono (C-18) enlazado al N-17 también es quiral, y de este modo, la configuración de los carbonos C-5, C-13, C-14, C-9 y C-18, 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 β de la molécula.

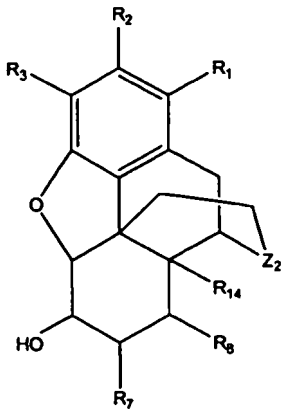
En un ejemplo de esta forma de realización, R_9 es hidrógeno, alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, arilo, heterociclo, éster, amida, o carbamato. En un ejemplo más restrictivo, R_9 es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, butilo, isobutilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, metilcarbonilo, eticarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, o alilo; preferiblemente, hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo o ciclobutilo. En otra forma de realización, el 6-cetomorfinano corresponde a la Fórmula (Id) en la que 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 (Id) puede ser (+) o (-), y la configuración de los carbonos 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 en el lado alfa de la molécula o en el lado β 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-hidroxi. De acuerdo con esto, ambos grupos se pueden reducir simultáneamente en una reacción en un único reactor. 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; preferiblemente, hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo o ciclobutilo. En un ejemplo preferido, R_9 es ciclobutilo.

En cualquiera de las formas de realización anteriores en las que el morfinano corresponde a la Fórmula (I) y Z_1 es $>N(R_9)$, $>N^+(R_9)(R_{10})$, $>NCH(OH)(R_9)$, o $>N^+=CH(R_9)$, R_3 es típicamente $-OR_{311}$ en la que 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(O)-, 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}; preferiblemente hidrógeno o metilo. En un ejemplo preferido, R_{311} es hidrógeno.

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 son distintos del hidrógeno; por ejemplo, R_1 puede ser hidrocarbilo, halo, u $-OR_{111}$ en la que 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):

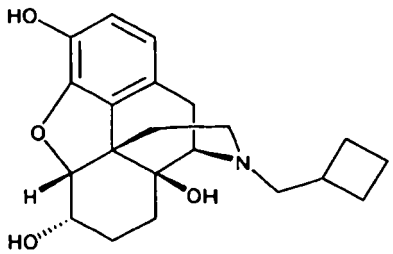


(II)

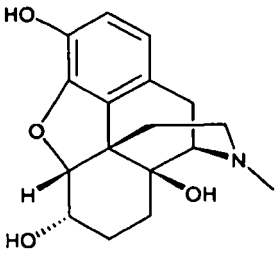
en la que R_1, R_2, R_3, R_7, R_8, R_9, R_{10}, y R_{14} son como se han definido anteriormente en la Fórmula (I) y Z_2 es Z_1 cuando Z_1 corresponde a la Fórmula (Ia) o (Ib) o Z_2 es $>NCH_2(R_9)$ Z_1 cuando Z_1 corresponde a la Fórmula (Ic) o (Id).

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 β de la molécula, y el 6-hidroxi esté en el lado alfa de la molécula.

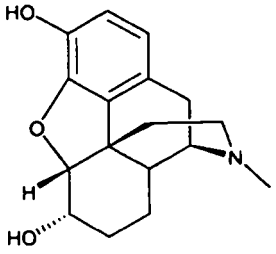
Productos a modo de ejemplo de morfinano (II) incluyen nalbufina, oximorfol, oxicodol, noroximorfol, naloxol, naltrexol, hidrocodol, e hidromorfol:



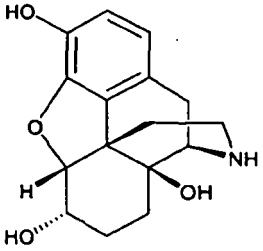
(-) Nalbufina



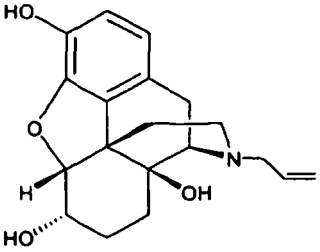
(-) Oximorfol



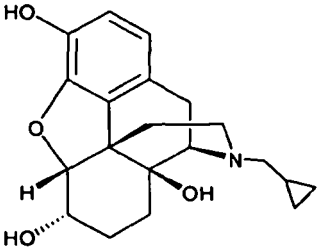
(-) Oxicodol



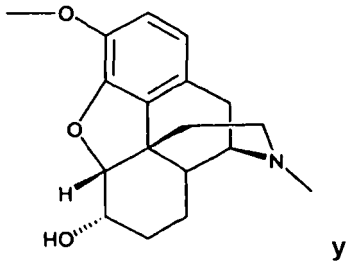
(-) Noroximorfol



(-) Naloxol

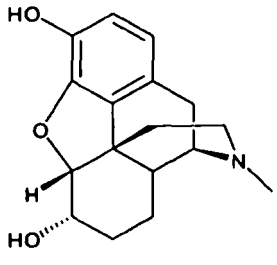


(-) Naltrexol



(-) Hidrocodol

y

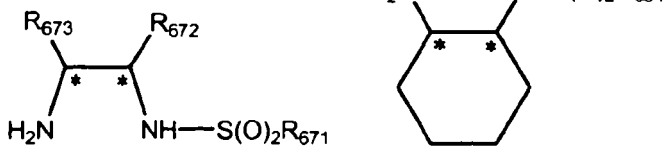


(-) Hidromorfol

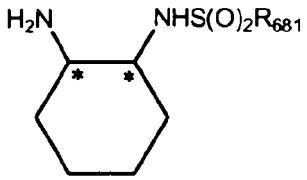
Catalizadores asimétricos de Rutenio, Rodio, o Iridio

En general, los catalizadores asimétricos de rutenio, rodio, o iridio de la presente invención facilitan las reducciones enantioselectivas del resto 6-ceto de un morfinano 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 ($Z_1 = >N^+=CH(R_9)$) o del hemiaminal ($Z_1 = >NCH(OH)(R_9)$). 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 compuesto de iridio, o una combinación de los mismos y (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 cloro(areno)Ru(II), un dímero 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)(C_6H_6)]Cl, o un dímero dicloro(pentametilciclopentadienil) iridio (III).

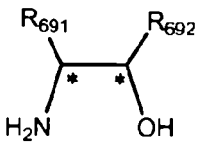
Típicamente, los catalizadores asimétricos de la presente invención comprenden rutenio, rodio, iridio, o una combinación de los mismos complejados con ligandos quirales bidentados que utilizan átomos donantes de nitrógeno, oxígeno, o fósforo, como se ha descrito más completamente en, por ejemplo, el documento US 5.693.820 (Helmchen y col.) y en R. Noyori y col., Asymmetric Catalysts by Architechtural and Functional Molecular Engineering: Practical Chemo- and Stereoselective Hydrogenation of Ketones, Agew. Chem. Int. Ed. 2001, 40, pp. 40-73. Estos catalizadores se 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)



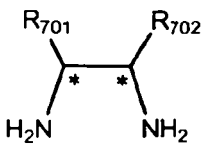
670



680



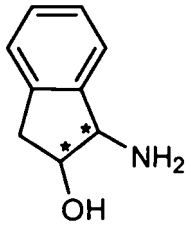
690



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.

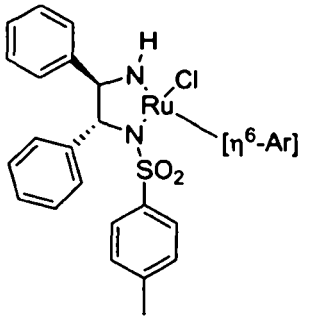
En una forma de realización, el ligando corresponde a la Fórmula (670) y R_{672} y R_{673} son cada uno fenilo y R_{671} es arilo. En otro ejemplo de esta forma de realización, R_{671} es tolilo, mesitilo, o naftilo. En una forma de realización alternativa, el ligando corresponde a la Fórmula (680) y R_{681} es tolilo, 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:

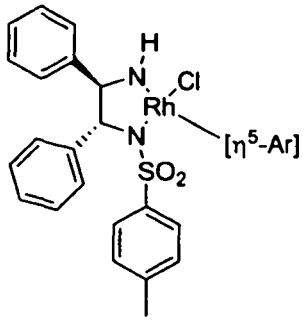


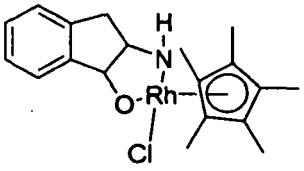
En otra forma de realización, el ligando corresponde a la Fórmula (700) y R_{701} y R_{702} son hidrógeno formando de esta forma el compuesto, etilendiamina.

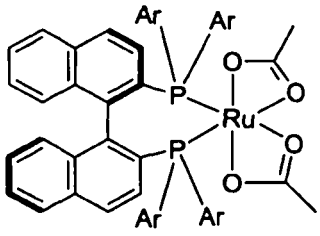
En un ejemplo preferido, el ligando es (1S,2S)-(+)-N-4-toluenosulfonil-1,2-difeniletileno-1,2-diamina, (1S,2R)-(-)-N-4-toluenosulfonil-1,2-difeniletileno-1,2-diamina, dl-N-tosil-1,2-difeniletliendiamina, N-tosil-1,2-difeniletliendiamina, N-tosil-1,2-etilendiamina, o N-tosil-1,2-diaminociclohexano.

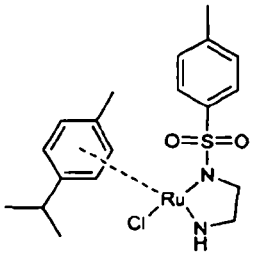
Entre los ejemplos de catalizadores asimétricos activos de rutenio y rodio de la presente invención se incluyen los siguientes:



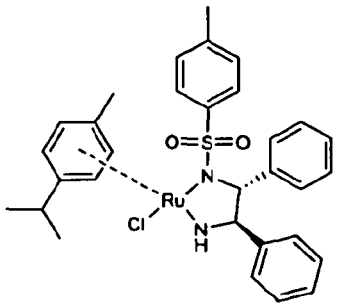




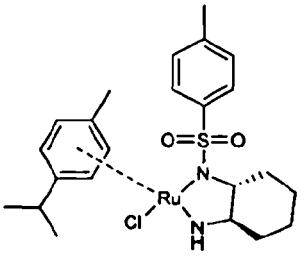




Fórmula Química: $C_{20}H_{25}ClN_2O_2RuS$
Peso Exacto 498.1
Peso Molecular 498



Fórmula Química: $C_{32}H_{31}ClN_2O_2RuS$
Peso Exacto 650.1
Peso Molecular 650.2



Fórmula Química: $C_{24}H_{35}ClN_2O_2RuS$
Peso Exacto 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. Entre los procedimientos de hidrogenación se 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 con esta fuente, sin embargo, se necesitan reacciones especiales. Una alternativa al hidrógeno gaseoso es la producción del hidrógeno *in situ* mediante procedimientos de transferencia. Al producir la fuente de hidrógeno *in situ*, se evitan las presiones de las hidrogenaciones convencionales (a veces de hasta 100 atm ($1{,}013 \times 10^7$ N/m^2) de H_2), permitiendo de esta forma un entorno de preparación más seguro.

En general, la fuente de hidrógeno del procedimiento de la presente invención se selecciona entre 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 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, preferiblemente, 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

Típicamente, el disolvente del procedimiento de la presente invención se selecciona entre 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, o una combinación de los mismos. En un ejemplo más restrictivo, el disolvente es acetonitrilo, DMAc o una combinación de acetonitrilo y metanol.

En general, la reacción que convierte el grupo 6-ceto en el 6-α-hidroxi puede llevarse a cabo a un intervalo de temperatura desde temperatura ambiente (~20ºC) hasta aproximadamente 120ºC. 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 0ºC a aproximadamente 80ºC, preferiblemente desde aproximadamente temperatura ambiente (~25ºC) a aproximadamente 40ºC.

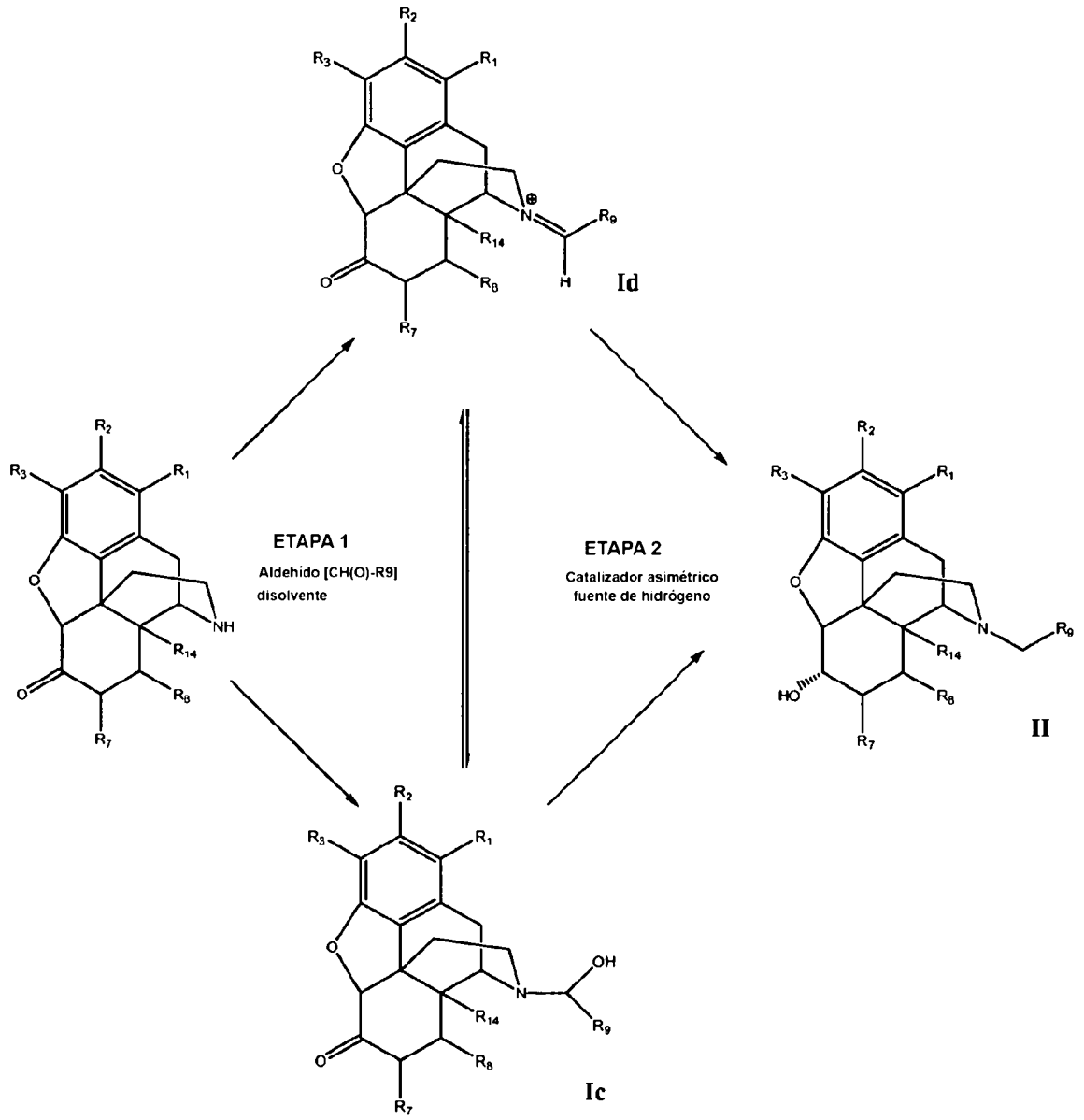
Esquemas de reacción

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. Como se muestra a continuación, el proceso de convertir un 6-cetomorfinano en el correspondiente 6-α-hidroximorfinano se puede producir en cualquier etapa del procedimiento global durante la preparación del morfinano deseado.

Típicamente, el N-imina morfinano (Id) y el hemiaminal morfinano (Ic) de la presente invención se sintetizan haciendo reaccionar un no-morfinano con un aldehído que tiene la fórmula $R_9CH(O)$ 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 pasa a página siguiente)

Esquema 1



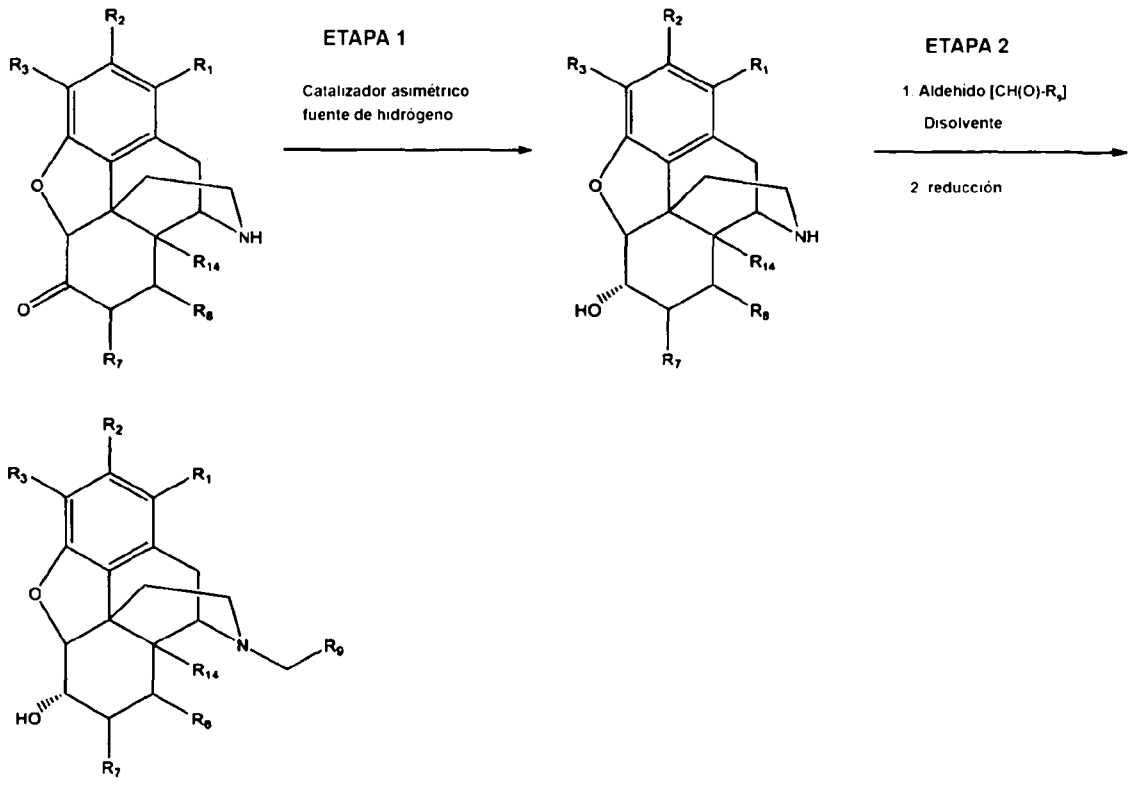
En el Esquema de reacción 1, R_1, R_2, R_3, R_7, R_8, R_{14}, y R_9 son como se han definido anteriormente. En la Etapa 1, se forma un nitrógeno imina y/o hemiaminal al reaccionar el 6-cetomorfinano con un aldehído de fórmula CH(O)-R_9. El aldehído se introduce habitualmente en una cantidad de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,25 equivalentes de aldehído por equivalente de 6-cetomorfinano. 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 se puede llevar a cabo, por ejemplo, a un intervalo de temperatura de aproximadamente temperatura ambiente (25ºC) hasta aproximadamente temperatura de reflujo. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a aproximadamente a temperatura ambiente (25ºC) 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 morfinano (Id) y el hemiaminal morfinano (Ic) están en equilibrio. Cuando se trata 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-hidroximorfinano (II). Sin pretender quedar supeditado a ninguna teoría, se cree que el producto (II) está predominantemente, si no en su totalidad, formado por el N-imina morfinano (Id). Puede ocurrir que la reducción del N-imina morfinano

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 el equilibrio de la reacción. 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 el mismo recipiente para reducir todos los grupos. Para la reacción en el mismo 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 (NEt_3/HCO_2H). Si se utilizan grandes cantidades de aldehídos, se requiere más cantidad de NEt_3/HCO_2H. 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, preferiblemente de aproximadamente 1:5. El intervalo de temperatura para esta reacción sintética en el mismo recipiente es de aproximadamente temperatura ambiente (25ºC) a aproximadamente 40ºC. 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.

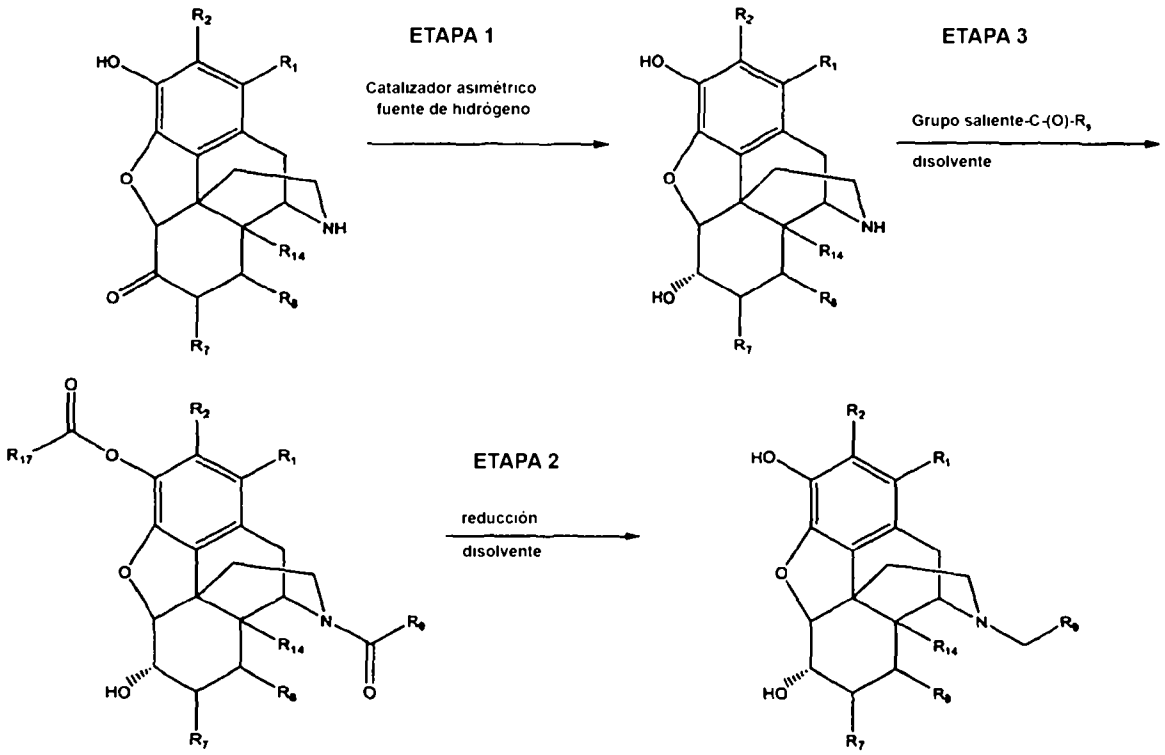
Esquema 2



En 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 los morfinanos de Fórmula (I). A diferencia del Esquema 1, el grupo 6-ceto del Esquema 2 se convierte en el grupo 6-α-hidroxi antes de la N-alquilación. En general, la concentración de sustrato a disolvente es típicamente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:20, preferiblemente de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:5. La fuente de hidrógeno puede ser cualquiera de las anteriormente descritas. En un ejemplo preferido, la fuente de hidrógeno es de 1 a 5 equivalentes de una mezcla 2:5 de trietilamina a ácido fórmico (NEt_3/HCO_2H), más un equivalente adicional para formar una sal con el nitrógeno del morfinano, lo que aumenta la solubilidad del morfinano. Otras sales que se pueden utilizar incluyen las sales de metanosulfonato, acetato, y clorhidrato. Estas sales, sin embargo, pueden reaccionar a menor velocidad. El catalizador se introduce por lo general en una relación de carga de aproximadamente 1/50 a aproximadamente 1/1000 en base molar. Típicamente, esta reacción se produce a un intervalo de temperatura de aproximadamente temperatura ambiente (25ºC) hasta aproximadamente 40ºC. Por encima de 40ºC, la relación epimérica deseada comienza a disminuir rápidamente; esto es, hay un aumento en la formación del 6-β-epímero. Cuanto más diluido esté el disolvente, más tardará la reacción a temperatura ambiente.

En la Etapa 2, el nitrógeno del morfinano se alquila haciendo reaccionar el morfinano con un aldehído de la fórmula CH(O)-R_9 en un disolvente. El disolvente de la Etapa 2 es típicamente un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo, acetato de etilo, DMF, DMAc, NMP, THF, etc., o una combinación de los mismos. Esta reacción se puede producir a un intervalo de temperatura de aproximadamente -20ºC hasta temperatura de reflujo, dependiendo del disolvente. Una vez se ha alquiliado el nitrógeno, el morfinano se reduce utilizando procedimientos conocidos en la técnica para formar el compuesto final morfinano N-alquilado. Típicamente, para esta reducción, se utilizan agentes reductores normales del grupo hidruro principal (por ejemplo, boranos, hidruros de aluminio y litio, hidrógeno en presencia de catalizador). Durante este procedimiento, si el grupo 3-hidroxi se había acilado previamente, se vuelve a reducir a fenol.

Esquema 3

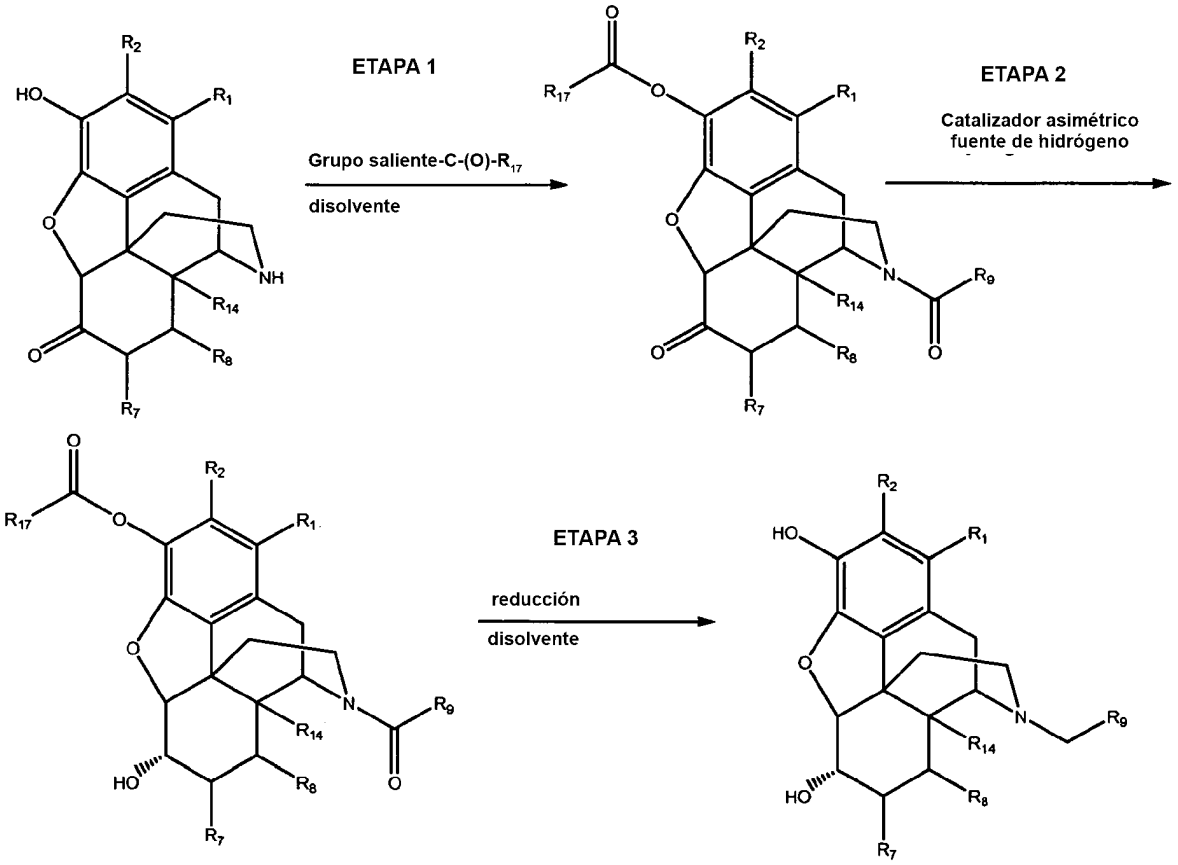


En el Esquema de reacción 3, R_1, R_2, R_7, R_8, R_9, y R_{14} son como se han definido anteriormente. A efectos de ilustración, R_3 es hidroxilo. El Esquema 3 utiliza un protocolo de reducción con acilación. En la Etapa 1, el 6-cetomorfinano se convierte en el correspondiente 6-α-hidroxi mediante el procedimiento anteriormente descrito. De acuerdo con esto, el catalizador, la fuente de hidrógeno, el disolvente, y las condiciones de reacción de la Etapa 1 son cualquiera de las anteriormente descritas.

En la Etapa 2, el nitrógeno del morfinano se alquila utilizando, por ejemplo, un cloruro de alquilcarbonilo. Otros grupos salientes incluyen cloruro, bromuro, y heterocíclicos (por ejemplo, imidazol, triazol, hidroxibenzotriazol, etc.). Los disolventes para esta reacción incluyen, por ejemplo, halocarbonos, tolueno, THF, éter, acetato de etilo, DMF, DMAc, NMP, y combinaciones de los mismos. Para eliminar el hidroácido producido en la reacción entre el haluro de ácido y la amina, se utiliza habitualmente una base, orgánica o inorgánica. Igualmente, el hidroácido se puede eliminar, en condiciones conocidas por la persona experta en la técnica, burbujeando la disolución. Además, también se pueden utilizar agentes de acoplamiento según entiende la persona experta en la técnica (por ejemplo, ácido carboxílico y diciclohexilcarbodiimida (DCC), seguido por amina o ácido carboxílico y carbonilimidazol (CDI), seguido por amina). Como se muestra en este esquema particular, el grupo 3-hidroxi también se acila. Si el morfinano de partida tiene un 3-sustituyente que no sea hidroxilo, la posición 3 probablemente no se acilará. Típicamente, esta reacción se produce a un intervalo de temperatura de aproximadamente 0ºC hasta aproximadamente temperatura ambiente (25ºC); sin embargo, temperaturas mayores también son aceptables.

En la Etapa 3, el intermedio de morfinano 3,14 bis-acilado experimenta reducción con la mayor parte de reactivos del grupo de los hidruros, por ejemplo, hidruro de aluminio y litio, boranos, etc. En este procedimiento, el éster fenólico en posición 3 se vuelve a reducir al fenol. Los disolventes para esta etapa de reacción incluyen THF y tolueno. La temperatura para esta reacción es típicamente entre 0ºC y temperatura de reflujo.

Esquema 4



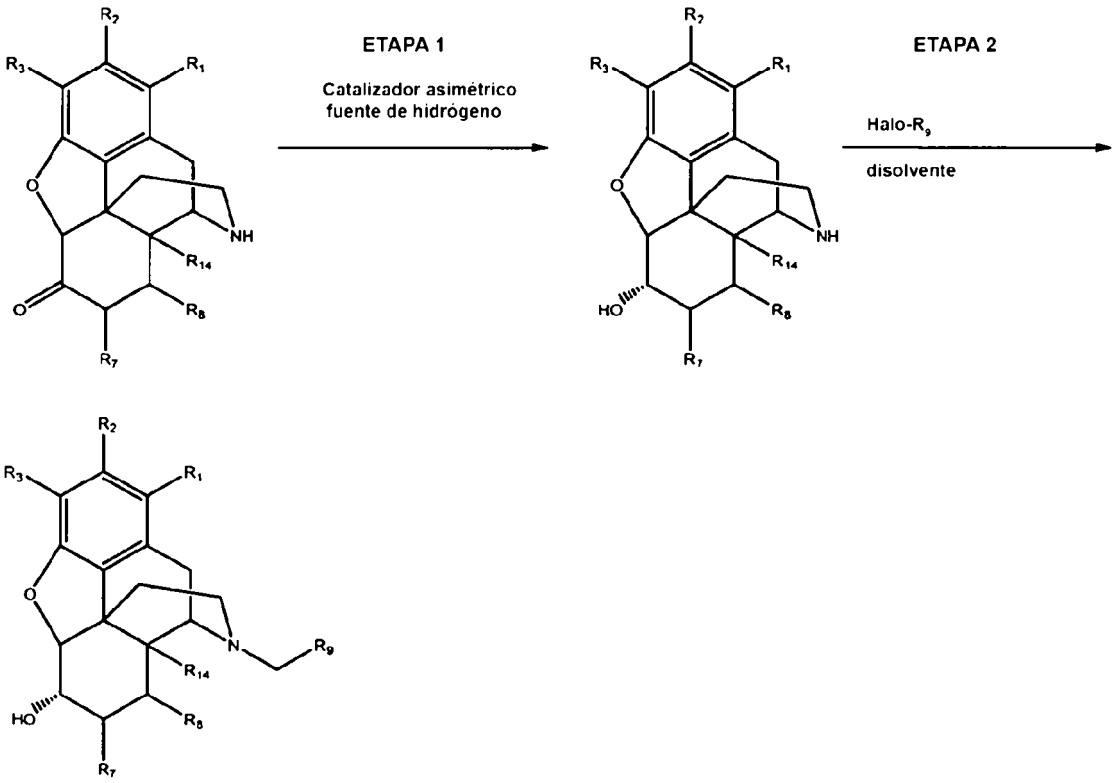
En el Esquema de reacción 4, R_1, R_2, R7, R8, R9, y R_{14} son como se han definido anteriormente. A efectos de ilustración, R_3 es hidroxilo. Como en el Esquema 3, en el Esquema 4 se representa un protocolo de acilación. La acilación del 3-hidroxi y el nitrógeno, sin embargo, se producen antes de la conversión del grupo 6-ceto en el grupo 6-α-hidroximorfinano.

En la Etapa 1, el nitrógeno se acila utilizando, por ejemplo, un cloruro de alquilcarbonilo. Se pueden utilizar otros grupos salientes, tales como p-toluenosulfonato, mesilato, etc. en combinación con una condensación interna de Finkelstein. También se puede usar triflato en determinadas condiciones conocidas 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-hidroxi también se acila. Si el morfinano de partida tiene un 3-sustituyente que no sea hidroxilo, la posición 3 probablemente no se acilará. Típicamente, esta reacción se produce a un intervalo de temperatura de aproximadamente -78ºC hasta aproximadamente temperatura ambiente (25ºC); sin embargo, temperaturas mayores también son aceptables.

En la Etapa 2, el grupo 6-ceto del intermedio morfinano 3,14 bis acilado se convierte en el intermedio de 6-α-hidroxi mediante el procedimiento anteriormente descrito.

En la Etapa 3, el intermedio de 6-α-hidroxi se reduce con la mayor parte de reactivos del grupo de los hidruros, por ejemplo, hidruro de aluminio y litio, boranos, En este procedimiento, el éster fenólico en posición 3 se vuelve a reducir al fenol a la vez que el grupo acilo del nitrógeno se convierte al correspondiente grupo alquilo.

Esquema 5



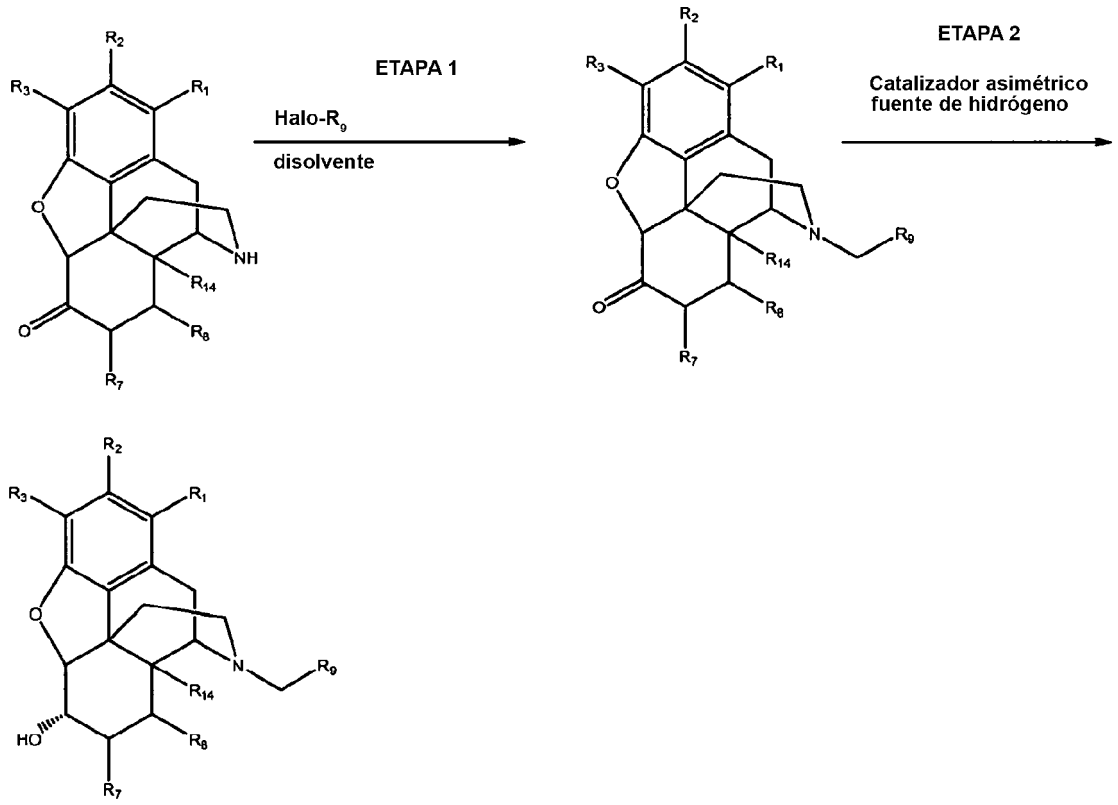
En el Esquema de reacción 5, R_1, R_2, R_3, R_7, R_8, R_9 y R_{14} son como se han definido anteriormente. El Esquema 5 representa una reacción de alquilación del nitrógeno para formar el producto final.

En la Etapa 1, el 6-cetomorfinano se convierte en el correspondiente 6-α-hidroxi morfinano mediante el procedimiento anteriormente descrito.

La Etapa 2 del Esquema 5 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 triflato en determinadas condiciones conocidas en la técnica. Dependiendo de la base (orgánica o inorgánica) utilizada y 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.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 6



En el Esquema de reacción 6, 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 6 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 triflato en determinadas condiciones conocidas en la técnica. Dependiendo de la base (orgánica o inorgánica) utilizada y 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.

En la Etapa 2, el 6-cetomorfinano se convierte en el correspondiente 6-α-hidroxilo 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 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 e intermedios de la presente invención preparados según los anteriores se consideran parte de la presente invención.

El término “acilo”, tal como se usa en el presente documento en solitario o como parte de otro grupo, denota el resto formado al eliminar el grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, RC(O)-, en la 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 ha descrito 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 preferiblemente 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 preferiblemente 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 preferiblemente 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 preferiblemente grupos monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos que contienen de 6 a 14 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. preferiblemente 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 usa 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 preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferiblemente 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, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxi, 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 preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroarilo tiene preferiblemente 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, indolizinilo, 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, alquinoxi, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

Los términos “hidrocarburo” e “hidrocarbilo” tal 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 preferiblemente de 1 a 20 átomos de carbono.

La expresión “grupo protector de hidroxilo” tal 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 de hidroxilo a modo de ejemplo incluyen los grupos protectores de oxígeno de alquilsulfonatos y arilsulfonatos, éteres (por ejemplo, alilo, trifenilmetilo (tritilo o Tr), bencilo, p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (por ejemplo, metoximetilo (MOM), β-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropiranilo (THP), etoxietilo (EE), metiltiometilo (MTM), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM)), ésteres (por ejemplo, benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo), éteres de sililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y similares. Una variedad de grupos protectores 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 por un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre, o un átomo de halógeno. Entre estos sustituyentes se incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi; ariloxi, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

Tal como se usa en el presente documento, DCBC es diciclobutilcarbonilo 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 dimetil sulfóxido.

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 denotar que hay uno o más de los elementos. Los términos “que comprende”, “que incluye” y “que tiene” están previstos para ser inclusivos y denotan que puede haber elementos adicionales a 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%/trietilamina [preparada añadiendo ácido fórmico al 98% (4,25 g, 92,3 mmol, 3,48 ml) a trietilamina (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-difeniletilendiamina (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 cierto 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-Naltrexol: 99,1 %, 6-β-Naltrexol: 0,9%). Se eliminó aproximadamente un 80% del acetonitrilo bajo 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%/trietilamina [preparada añadiendo ácido fórmico al 98% (2,40 g, 52,1 mmol, 1,97 ml) a trietilamina (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-difeniletilendiamina (15 mg). La reacción se purgó mediante nitrógeno gaseoso (argón) durante 30 minutos. Tras la purga de nitrógeno, se permitió cierto 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 para dar un aceite espeso. A continuación se añadieron 5,0 ml de acetonitrilo y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas hasta que se formó un precipitado. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con 2,0 ml de acetonitrilo frío (5ºC). El precipitado se secó dando como resultado el producto (1,15 g, rendimiento del 92%).

Ejemplo 3

Síntesis de Nalbufina

Se añadió noroximorfona (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%/trietilamina [preparada añadiendo ácido fórmico al 98% (4,53 g, 98,4 mmol, 3,71 ml) a trietilamina (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-difeniletilendiamina (20 mg). A continuación la reacción se purgó mediante nitrógeno gaseoso (argón) durante 30 minutos. Tras la purga de nitrógeno, se permitió cierto flujo de nitrógeno sobre la reacción. La reacción se agitó a continuación durante 24 horas a tem-

peratura ambiente. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción se había completado (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 hasta que se formó un precipitado. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó con 2,0 ml de acetonitrilo frío (5ºC). 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 oximorfona

Se añadió trietilamina (3,88 g, 38,4 mmol, 5,3 ml) y 15 ml de acetonitrilo 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 oximorfona (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-difeniletilendiamina (42 mg, 0,115 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno, a continuación se mantuvo cierto 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 40ºC durante 18 horas. Rendimiento (3,38 g, 96%).

Ejemplo 5

Síntesis del metilbromuro de (R)-6-α-Naltrexol a partir de metilbromuro de (R) Naltrexona

Se añadió trietilamina (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-difeniletilendiamina (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 40ºC durante 18 horas. Rendimiento (2,22 g, 94%).

Ejemplo 6

Síntesis de 3-Acetil-6-α-Oximorfonol a partir de 3-Acetil Oximorfona

En un matraz de fondo redondo se añadieron trietilamina (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, 111,4 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-oximorfona (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-difeniletilendiamina (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 40ºC durante 18 horas. Rendimiento (4,20g, 93%, 6-α: 99%).

Ejemplo 7

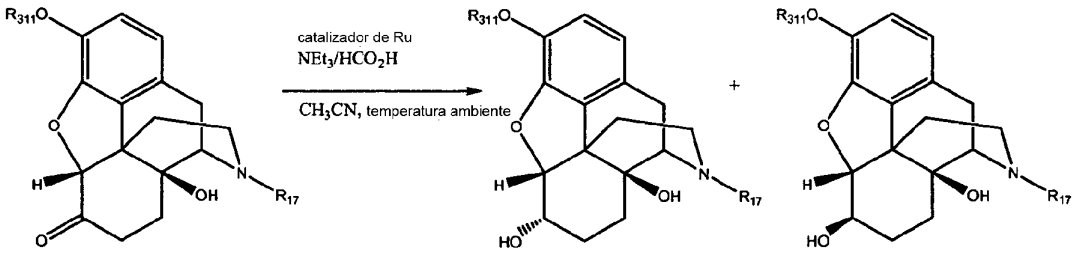
Síntesis de 6-α-Hidromorfol a partir de hidromorfona

Se añadió trietilamina (6,10 g, 60,3 mmol, 8,4 ml) y 25,0 ml de acetonitrilo 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 hidromorfona (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-difeniletilendiamina (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 40ºC durante 18 horas. Rendimiento (4,94 g, 94%).

Ejemplo 8

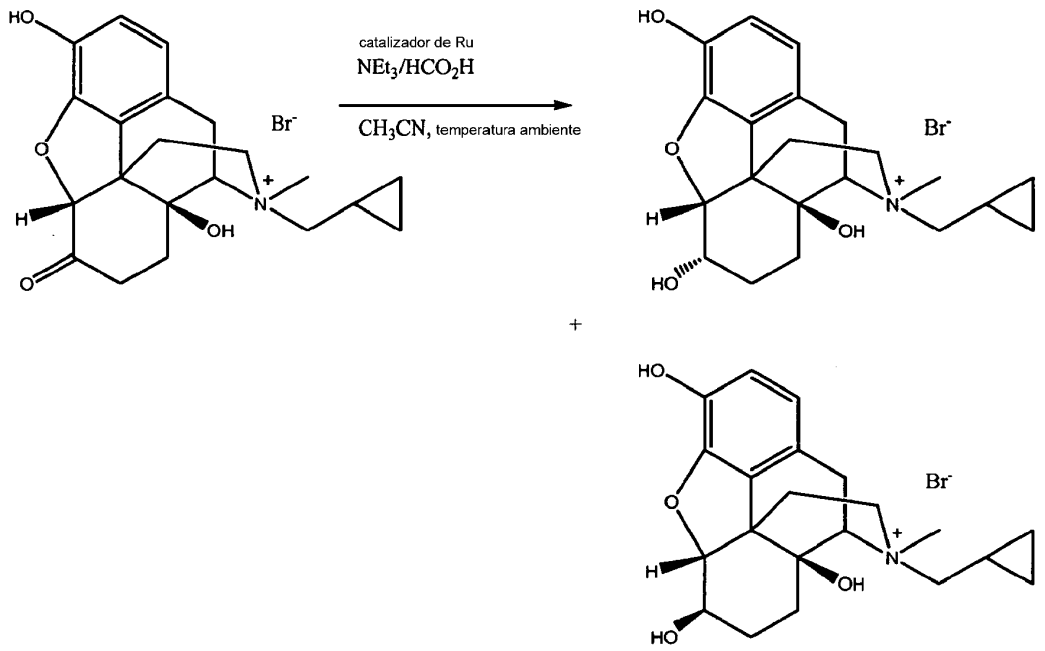
Relaciones epiméricas y rendimientos

El Ejemplo 8 presenta la conversión de algunos 6-cetomorfinanos (oximorfona, noroximorfona, oxicodona, 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.



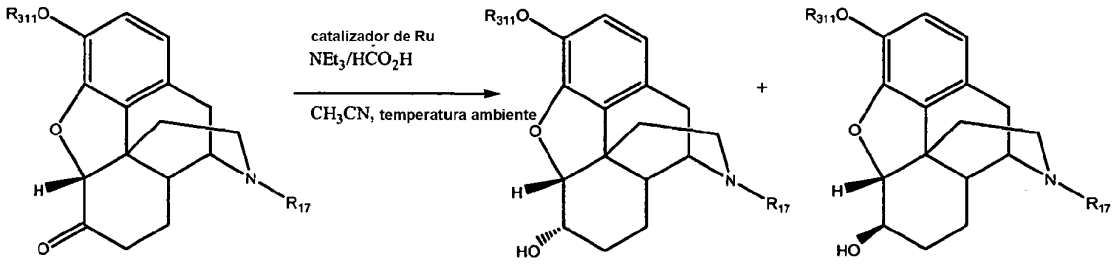
Nombre	R 17	R_{311}	Tiempo de reacción (h)	Producto	Sustrato a disolvente	Relación 6α :6β (% de área)	% de rendimiento
Oximorfona	CH_3	H	24	Oximorfol	1 g a 5 ml	99,7 : 0,3	96
Noroximorfona	H	H	24	Noroximorfol	1 g a 5 ml	99,6 : 0,4	95
Oxicodona,	CH_3	CH_3	8	Oxycodol	1 g a 5 ml	99,8 : 0,2	94
Naloxona,	$CH_2CH{=}CH_2$	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

Además de los morfinanos anteriores, las sales de amina de los opiáceos son también sustratos viables. Por ejemplo, el grupo 6-ceto del 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	99,3 : 0,7	94

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



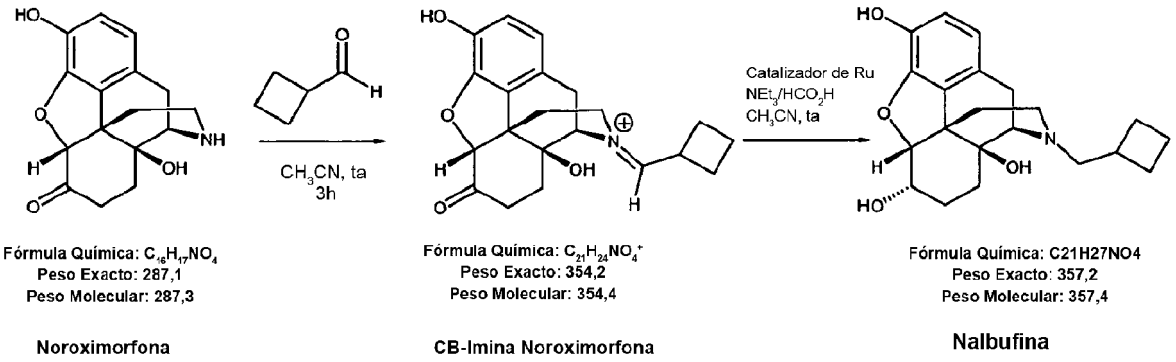
Nombre	R_{17}	R_{311}	Tiempo de reacción (h)	Producto	Sustrato a disolvente	Relación α :6β (% de area %)	% de rendimiento
Hidrocodona	CH_3	CH_3	6	Hidrocodol	1 g a	98,2 : 1,8	94
Hidromorfona	CH_3	H	24	Hidromorfol	5 ml	97,7 : 2,3	96

Ejemplo 9

Preparación de Nalbufina

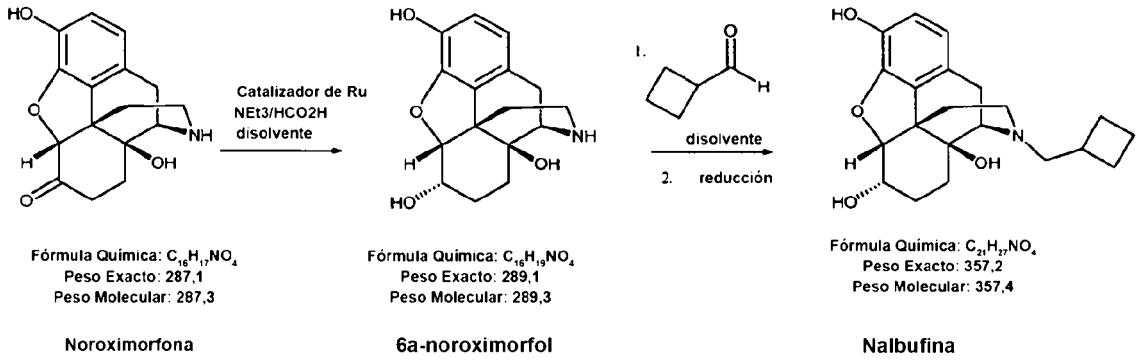
Las siguientes reacciones representan varios procedimientos para sintetizar nalbufina a partir de noroximorfona. Todos los procedimientos comprenden la etapa de catálisis asimétrica para convertir un 6-cetomorfinano en el 6-α-hidroxilmorfinano descrito en el presente documento.

Síntesis 9(a)



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

Síntesis 9(b)



Etapa 1

Síntesis de 6-α-Noroximorfol a partir del Noroximorfona

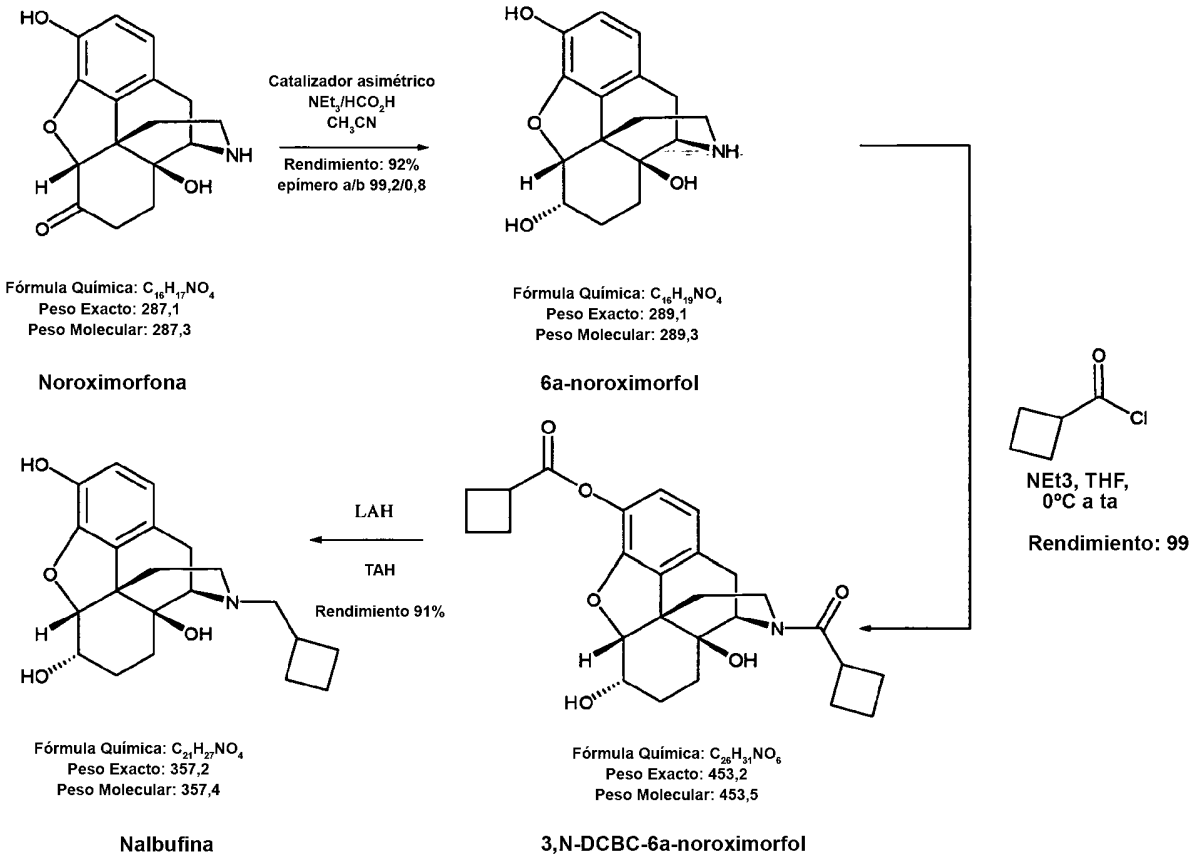
En un matraz de fondo redondo se añadieron trietilamina (4.157g, 45,2 mmol, 6,29 ml) y 20 ml de acetonitrilo seco. A esta mezcla se añadió ácido fórmico al 98% (5,82 g, 126,4 mmol, 4,77 ml). La reacción fue exotérmica y se agitó durante 30 minutos hasta que la temperatura alcanzó la temperatura ambiente. A continuación se añadió noroximorfona (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-difeniletilendiamina (47 mg, 0,128 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno, a continuación se mantuvo cierto flujo de nitrógeno sobre la reacción. La reacción se agitó durante 48 horas y se analizó mediante HPLC (6-α-noroximorfol 99,6%, 6-β-noroximorfol 0,4%). La mezcla se evaporó para dar 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 se secó en la estufa a 40ºC durante 18 horas. Rendimiento (3,76g, 95%).

Etapa 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 $NaBH_4$ (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 NH_3 al 29%. Tras agitar durante 30 minutos, se aisló la nalbufina (3,5 g, 80% de rendimiento) mediante filtración, lavando el sólido con acetonitrilo (10 ml), y secando a 50ºC durante 48 horas.

Síntesis 9(c)



Etapa 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).

Etapa 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). A continuación se añadió trietilamina (1,93 g, 19,1 mmol, 2,66 ml). La reacción se enfrió hasta 5ºC (baño de hielo/agua) y a continuación se añadió cloruro de ciclobutanocarbonilo (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

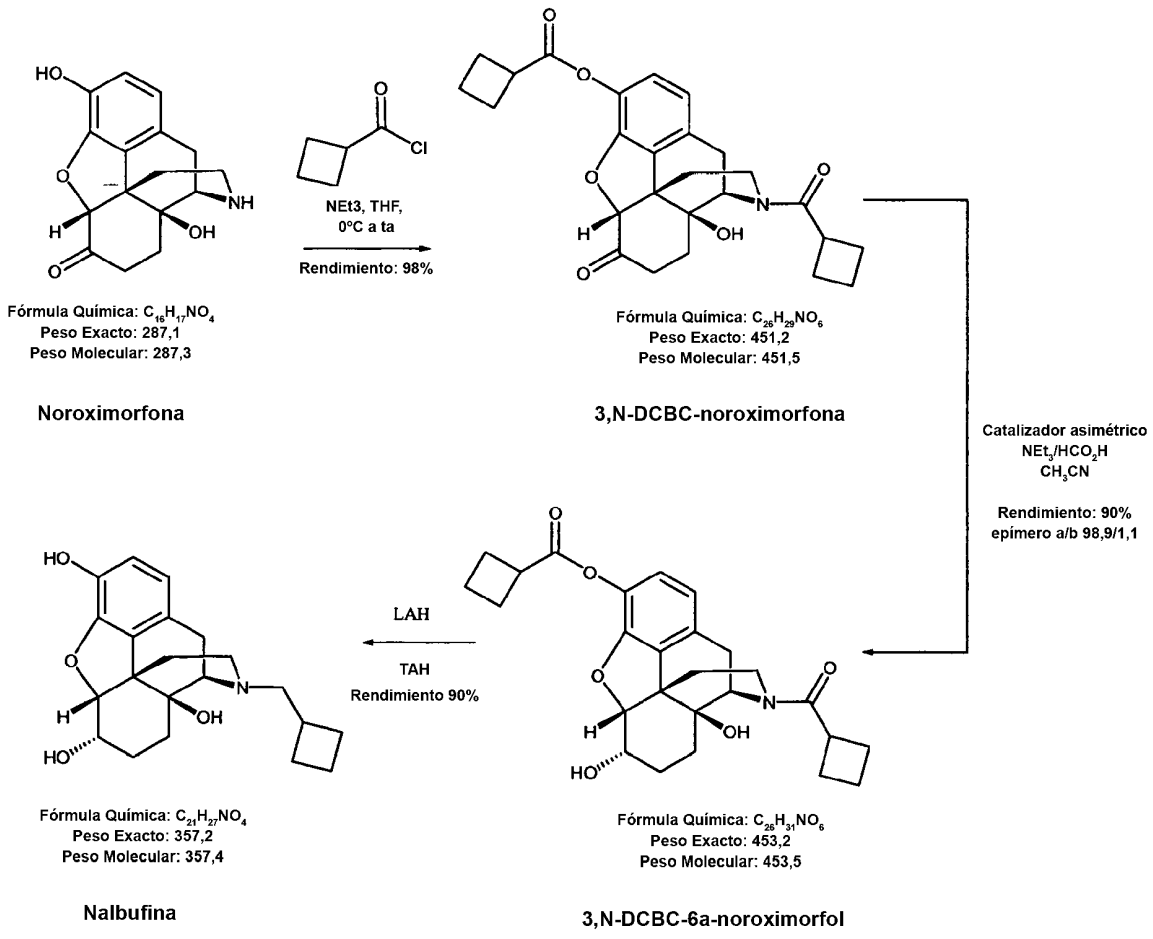
el sólido con THF anhidro (15 ml) y el filtrado se evaporó para dar un aceite espeso. Este aceite se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con HCl 1,0 M (2 x 25 ml) y agua destilada (25 ml). Tras secar con $MgSO_4$ anhidro, filtrar, evaporar el disolvente, y secar con alto vacío durante 16 horas a temperatura ambiente, se obtuvo 3, N-diciclobutilcarbonil-6-α-noroximorfol (4,10 g, rendimiento del 99%).

Etapa 3

Síntesis de Nalbufina a partir de 3, N-DCBC-6-α-Noroximorfol

En un matraz seco bajo 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 se había completado. 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 más. Se añadió amoniaco 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 para dar un semisólido. El sólido de color castaño y el semisólido se suspendieron a temperatura ambiente con acetonitrilo (5 ml) durante 4 horas, se filtró, y se lavó con acetonitrilo (5 ml). La nalbufina obtenida (2,88 g, rendimiento del 91%, 6-α: 99%) se aisló como un sólido de color crema.

Síntesis 9(d)



Etapa 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 5ºC (hielo/H_2O) y a continuación se añadió cloruro de ciclobutanocarbonilo (6,36 g, 53,6 mmol, 6,11 ml) gota a gota. Tras completar la adición, la reacción

se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción se había completado. La reacción se filtró lavando 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%).

Etapa 2

Síntesis de 6-α-3, N-DCBC-6-α-Noroximorfol a partir de 3, N-DCBC-Noroximorfona

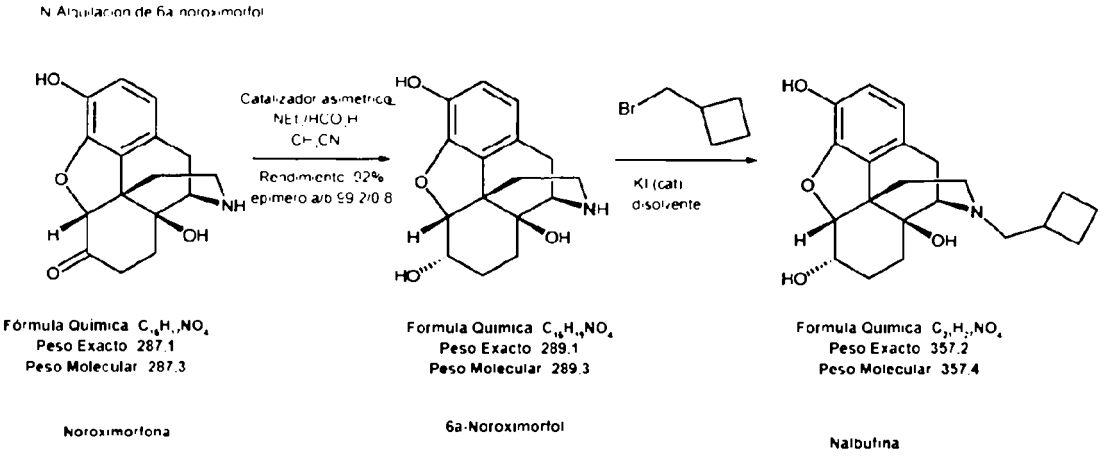
En un matraz seco se añadieron acetonitrilo (10 ml) y trietilamina (8,14 g, 80,4 mmol, 11,2 ml). A esta mezcla se añadió HCO_2H al 96% (9,25 g, 201,0 mmol, 7,6 ml) gota a gota. Tras completar la adición, se añadieron 10 ml más de acetonitrilo. Esta mezcla salina se desgasificó con nitrógeno gaseoso durante 15 minutos. A continuación, se agregó una disolución de 3,N-DCBC-noroximorfona 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-difeniletilendiamina (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-difeniletilendiamina (47 mg, 0,128 mmol). La reacción se agitó durante 10 días a temperatura ambiente con una ligera purga de nitrógeno. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción se había completado. La evaporación de la mezcla de reacción a presión reducida produjo un aceite espeso (12,1g, rendimiento del 99%), que se utilizó directamente para formar nalbufina.

Etapa 3

Síntesis de Nalbufina a partir de 6-α-3, N-DCBC-Noroximorfol

En un matraz seco bajo nitrógeno se introdujo THF (60 ml). A este disolvente, se añadió $LiAlH_4$ (1,76 g, 46,4 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 (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 se había completado. La reacción se enfrió hasta 5ºC (hielo/agua) y a continuación se añadió acetato de etilo (5,0 ml) gota a gota y seguidamente se agitó durante 1 hora. Finalmente, se añadió gota a gota HCl al 5% (100 ml) y a continuación se agitó durante 1 hora más. Se añadió amoniaco 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 para dar un semisólido. El sólido castaño y el semisólido se suspendieron a temperatura ambiente con acetonitrilo (10 ml) durante 4 horas, se filtró, y se lavó con acetonitrilo (5 ml). La nalbufina obtenida (4,86 g, rendimiento del 90%, 6-α: 99%) se aisló como un sólido color crema.

Síntesis 9(e)



Etapa 1

Síntesis de 6-α-Noroximorfol a partir de noroximorfona

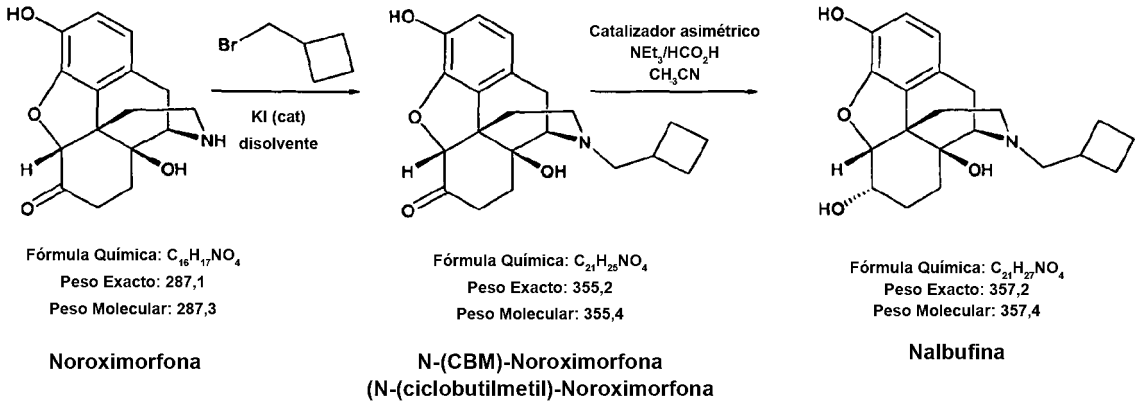
La síntesis de 6-α-noroximorfol a partir de la noroximorfona es como se ha descrito anteriormente en la Síntesis 9(b).

Etapa 2

Síntesis de Nalbufina a partir de 6-α-Noroximorfol

En un matraz seco se añadieron noroximorfona (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 con agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción se había completado. Se añadió agua destilada (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a vacío para dar un aceite espeso. Se añadió agua destilada (15 ml) y el pH se ajustó a 9,0 con NH_3/H_2O al 29%. Se formó un sólido que se filtró y posteriormente 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 50ºC durante 48 horas dando como resultado la nalbufina (1,64 g, rendimiento del 60%, 6-α: 99%) como un sólido color crema.

Síntesis 9(f)



Etapa 1

Síntesis de N-(ciclobutilmetil)-Noroximorfona a partir de noroximorfona

Se añadió 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 más. El análisis mediante HPLC indicó que la noroximorfona se había consumido. Se añadió agua destilada (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se formó un precipitado de color crema, que se eliminó por filtración. El sólido se lavó a continuación con agua destilada (25 ml), y se suspendió a continuación durante 24 horas en acetonitrilo (25 ml). La filtración, lavando el sólido con acetonitrilo (10 ml), y secado a temperatura ambiente bajo vacío durante 24 horas dio como resultado N-(ciclobutilmetil)-noroximorfona (1,43 g, 73% de rendimiento) como un sólido color castaño.

Etapa 2

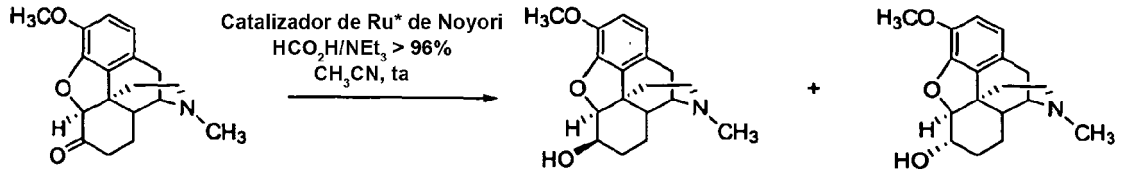
Síntesis de Nalbufina a partir de N-(ciclobutilmetil)-Noroximorfona

En un matraz seco 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 bajo 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-difeniletilendiamina (12 mg, 0,033 mmol). Esta reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida produciendo un aceite espeso de color marrón. 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). El secado del sólido dio como resultado la nalbufina (0,85 g, rendimiento del 83%, 6-α: 99%) como un sólido castaño.

Ejemplo 10

Preparación de (+)-Hidrocodol

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



Fórmula Química: $C_{18}H_{21}NO_3$
Peso Exacto: 299,15
Peso Molecular: 299,36

(+)-Hidrocodona

Fórmula Química: $C_{18}H_{23}NO_3$
Peso Exacto: 301,17
Peso Molecular: 301,38

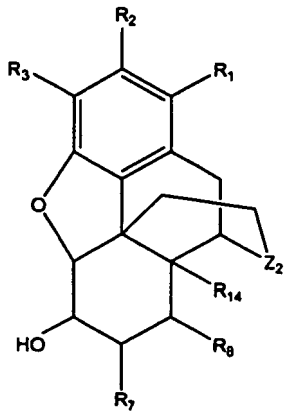
Fórmula Química: $C_{18}H_{23}NO_3$
Peso Exacto: 301,17
Peso Molecular: 301,38

(+)-Hidrocodol

Se añadieron (+)-Hidrocodona (0,31 g, 1,03 mmol) y acetonitrilo (CH_3CN; 1 ml) a un matraz seco. Se añadió trietilamina (NEt_3; 0,63g, 6,21 mmol, 0,87 ml) y acetonitrilo (1 ml) a esta disolución, y se añadió ácido fórmico >96% (CHO_2H; 0,38g, 8,24 mmol, 0,31 ml) gota a gota a la disolución. La disolución se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A 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 lavaron con una cantidad adicional de acetonitrilo (3 ml) para asegurar 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 se había completado. La disolución de reacción se evaporó dando un sólido oleoso. Este sólido oleoso se disolvió en NH_3 al 29%/H_2O (5 ml), y a continuación se extrajo con cloroformo (3 x 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/cloroformo al 25% como eluyente y las fracciones deseadas se evaporaron a sequedad.

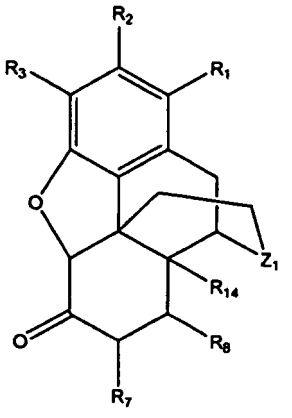
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un 6-hidroximorfinano (II) que tiene la fórmula



(II);

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



(I)

en la que

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

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;

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;

Z_1 es $>N(R_9)$, $>N^+(R_9)(R_{10})$, $>NCH(OH)(R_9)$, o $>N^+=CH(R_9)$;

Z_2 es

(i) Z_1 cuando Z_1 es $>N(R_9)$ o $>N^+(R_9)(R_{10})$; o

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

R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o heterociclo.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el producto de 6-hidroximorfinano (II) es una mezcla de epímeros 6-alfa-hidroximorfinano y 6-beta-hidroximorfinano.

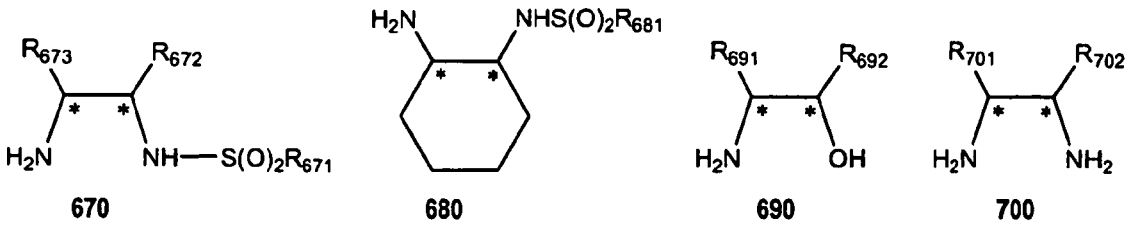
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la relación epimérica entre los epímeros 6-alfa-hidroximorfinano y 6-beta-hidroximorfinano se escoge entre mayor de 9:1 mayor de 19:1, y mayor de 99:1.

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el catalizador comprende un complejo de rutenio o un complejo de rodio.

5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el catalizador se escoge entre:

dímero dicloro(areno)Ru(II), 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 o S)BINAP)(C_6H_6)]Cl, o un dímero dicloro(pentametilciclopentadienil)iridio (III); ligando bidentado quiral complejado con el complejo de rutenio, rodio, o iridio mediante los átomos donantes nitrógeno, oxígeno, o fósforo; y

un ligando quiral que tiene la Fórmula (670), Fórmula (680), Fórmula (690), o Fórmula (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}, y los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar opcionalmente un compuesto cíclico o bicíclico.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que los ligandos se escogen entre:

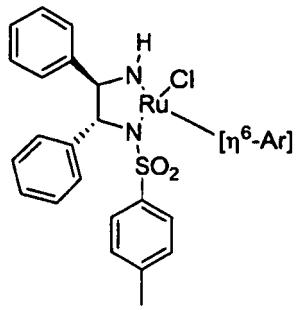
la Fórmula (670) y R_{672} y R_{673} son fenilo; R_{671} es arilo, y R_{671} es tolilo, mesitilo, o naftilo;

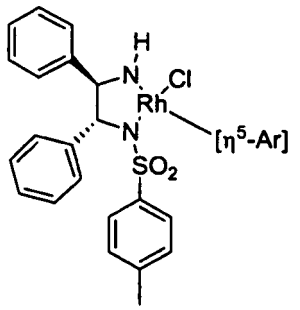
la Fórmula (680) y R_{681} es tolilo, mesitilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, o naftilo; y

la Fórmula (700) y R_{701} y R_{702} son hidrógeno.

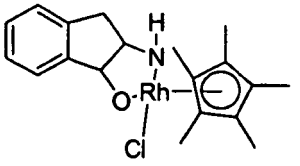
7. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el ligando es (1S,2S)-(+)-N-4-toluenosulfonil-1,2-difeniletileno-1,2-diamina, (1S,2R)-(-)-N-4-toluenosulfonil-1,2-difeniletileno-1,2-diamina, dl-N-tosil-1,2-difeniletliendiamina, N-tosil-1,2-difeniletliendiamina, N-tosil-1,2-etliendiamina, o N-tosil-1,2-diaminociclohexano.

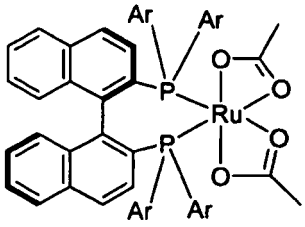
8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el catalizador se selecciona entre el grupo constituido por



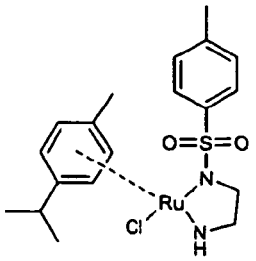
,


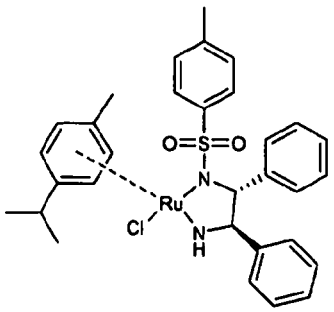
,

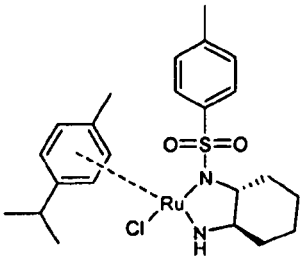


,


,



,


, y


;

en las que

Ar es arilo.

9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el catalizador en un catalizador de Noyori.

10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la fuente de hidrógeno comprende compuestos próticos, el procedimiento se lleva a cabo en un disolvente polar aprótico; y el procedimiento se lleva a cabo en un intervalo de temperatura entre aproximadamente 20ºC y aproximadamente 40ºC.

11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que la fuente de hidrógeno es una mezcla de ácido fórmico y trietilamina; y la relación de ácido fórmico a trietilamina es de aproximadamente 5:2.

12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R_1 es hidrógeno o $-OR_{111}$ y R_{111} es hidrógeno, alquilo, acilo, alcarilo, arilo, o un grupo protector de hidroxilo; R_2 es hidrógeno o $-OR_{211}$ y R_{211} es hidrógeno, alquilo, acilo, alcarilo, arilo, o un grupo protector de hidroxilo; R_3 es hidrógeno o $-OR_{311}$ y R_{311} es hidrógeno, alquilo, acilo, alcarilo, arilo, o un grupo protector de hidroxilo; y R_{311} es hidrógeno o alquilo.

13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que

R_1 es hidrógeno.

R_2 es hidrógeno.

R_3 es $-OR_{311}$; y

R_{311} es hidrógeno o alquilo C_{1-8}.

14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que R_7 es hidrógeno, alquilo C_{1-8}, o alquilo C_{1-8} sustituido con alquilo; R_8 es hidrógeno. R_{14} es hidroxilo; Z_1 y Z_2 son $>N(R_9)$ y R_9 es hidrógeno, o alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, arilo o heterociclo sustituido o no sustituido.

15. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que

Z_1 y Z_2 son $>N^+(R_9)(R_{10})$; y

R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno, acilo, o alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, arilo o heterociclo sustituido o no sustituido.

16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que R_9 y R_{10} son independientemente hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, butilo, isobutilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, o alilo.

17. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que R_9 es ciclopropilmetilo y R_{10} es metilo.

18. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que

Z_1 es $>NCH(OH)(R_9)$;

Z_2 es $>NCH_2(R_9)$; y

R_9 es hidrógeno, acilo, o alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, arilo o heterociclo sustituido o no sustituido.

19. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que

Z_1 es $>N^+=CH(R_9)$;

Z_2 es $>NCH_2(R_9)$; y

R_9 es hidrógeno, acilo, o alquilo C_{1-8}, alquenilo C_{2-8}, arilo o heterociclo sustituido o no sustituido.

20. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que

R_1 es hidrógeno.

R_2 es hidrógeno;

R_3 es $-OR_{311}$;

R_7 es hidrógeno;

R_8 es hidrógeno;

R_{14} es hidroxilo.

R_{311} es hidrógeno;

Z_1 es $>N(R_9)$; y

R_9 es ciclobutilmetilo.

21. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que

R_1 es hidrógeno;

R_2 es hidrógeno;

R_3 es $-OR_{311}$;

R_7 es hidrógeno;

R_8 es hidrógeno;

R_{14} es hidroxilo.

R_{311} es hidrógeno;

Z_1 es $>N^+=CH(R_9)$;

Z_2 es $>NCH_2(R_9)$; y

R_9 es ciclobutilo.