

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 439 015**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2009 E 09789384 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2340253**

54 Título: **Procedimientos de aminación selectiva de cetomorfinanos**

30 Prioridad:

**30.09.2008 US 194696 P**

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

**21.01.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HUDSON, EDMUND C.;  
TERAMURA, DOUGLAS;  
GROTE, CHRISTOPHER W.;  
THOMASSON, CATHERINE E. y  
CANTRELL, GARY L.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 439 015 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimientos de aminación selectiva de cetomorfinanos

La presente invención se refiere, en general, a procedimientos de síntesis de productos intermedios o finales de cetomorfinanos.

5 **Antecedentes de la invención**

Los cetomorfinanos N-alquilados son importantes productos farmacéuticos, usados típicamente como analgésicos, agonistas y antagonistas opiáceos. Al aumentar el uso de estos agentes, es vital un procedimiento práctico y eficaz de preparación de estos compuestos para sintetizar los diversos cetomorfinanos N-alquil sustituidos.

10 Los cetomorfinanos N-alquilados pueden prepararse mediante el uso de una reacción de alquilación reductora. En este tipo de reacción, se hace reaccionar la base libre de la amina con un aldehído para formar una imina, una sal de iminio o una base de Schiff. La reducción de la base de Schiff se consigue normalmente mediante el uso de un agente de transferencia de hidruro. Las metodologías previas de alquilación reductora requieren, sin embargo, que la cetona sea protegida antes de la reducción de la imina y después desprotegida después de la aminación reductora para restaurar el grupo cetona.

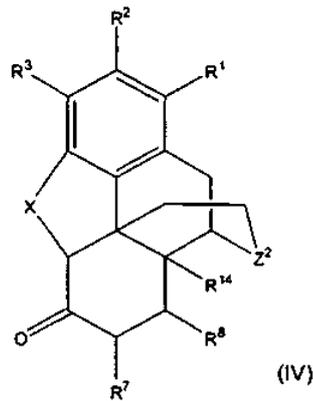
15 Los agentes reductores convencionales para la alquilación reductora pueden incluir reactivos de borhidruro (por ejemplo, reactivos de borhidruro sódico, de cianoborhidruro sódico), boranos y reactivos de hidruro de aluminio (por ejemplo, hidruro de litio y aluminio). Véase, por ejemplo, A. F. Abdel-Magid, y col., Reductive Amination of Aldehydes and Ketones by Using Sodium Triacetoxyborhydride, Tet. Lett. 31 (39), págs. 5595 - 98 (1990). Estos reactivos deben ser usados típicamente en cantidades estequiométricas para conseguir una reducción completa. Las dificultades  
20 resultantes de este procedimiento sintético incluyen la liberación de sales de boro o de aluminio del producto. Unos procedimientos de alquilación reductora mejorados han utilizado una metodología catalítica para conseguir la reducción. Véase, por ejemplo, el documento WO 2006/035195 (N. Goodwin, y col.). También se ha usado gas hidrógeno en presencia de un catalizador metálico de transición para conseguir esta reducción. Aún incluso en las metodologías más recientes, si hay presentes carbonilos y no están protegidos, los carbonilos se han reducido a  
25 alcoholes. A modo de ejemplo, el uso de un catalizador de Noyori (unido a rutenio a través de un ligando activador) junto con una fuente de hidrógeno reduce un grupo 6-ceto al correspondiente alfa-hidroxi-epímero.

Por lo tanto, permanece la necesidad de un procedimiento sintético rápido y eficaz para la preparación de cetomorfinanos N-alquilados que dé como resultado unos elevados rendimientos. En particular, permanece una  
30 necesidad de un procedimiento para la preparación de un cetomorfinano N-alquilado mientras se mantiene el grupo cetona desprotegido. También permanece la necesidad de un procedimiento para la preparación de un cetomorfinano N-alquilado mientras se mantiene el grupo cetona desprotegido, en el que la funcionalidad cetona del cetomorfinano no es sustancialmente reducida.

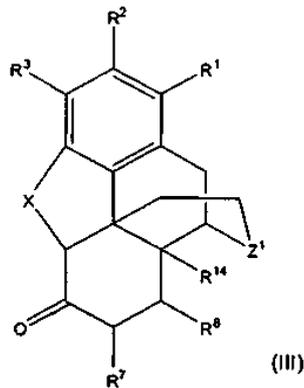
**Sumario de la invención**

35 De entre los diversos aspectos de la presente invención está un procedimiento para la preparación de cetomorfinanos N-alquilados. El procedimiento de la presente invención puede comprender el mantenimiento de un grupo cetona de un N-imina cetomorfinano o de un hemiaminal cetomorfinano, y la reducción de la fracción N-imina o de la fracción hemiaminal en presencia de una fuente de hidrógeno producida *in situ* mediante una transferencia de hidrógeno y un catalizador. Generalmente, el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano puede comprender una sal de iminio. En un aspecto preferido, el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano se  
40 forma mediante la reacción de un 6-cetonormorfinano con un aldehído.

Resumiendo, por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un cetomorfinano N-alquilado que comprende la Fórmula (IV):



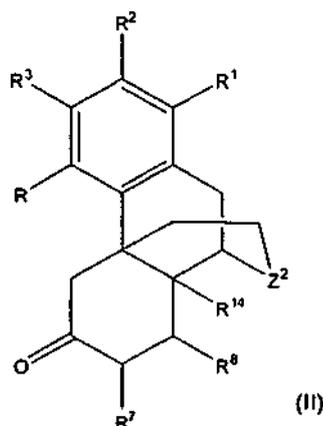
5 comprendiendo el procedimiento: mantener desprotegido un grupo cetona de un N-imina cetomorfinano o de un hemiaminal cetomorfinano; y, reducir el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano en presencia de una fuente de hidrógeno producida *in situ* a través de la transferencia de hidrógeno y un catalizador sin reducir sustancialmente la funcionalidad 6-ceto a un alcohol, comprendiendo el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano la Fórmula (III):



en la que:

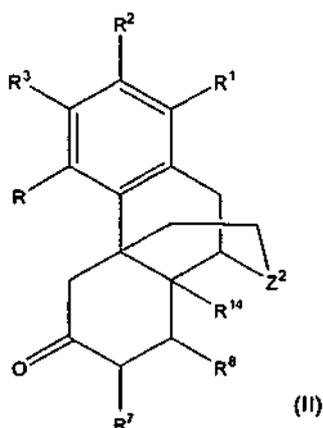
- 10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo y {-}OR<sup>15</sup>;
- R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y {-}OR<sup>15</sup>;
- R<sup>9</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y heterociclo;
- 15 R<sup>14</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno e hidroxil;
- R<sup>15</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo hidroxil protector;
- X es un heteroátomo;
- 20 Z<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en {-}NCH(OH)(R<sup>9</sup>) y {-}N<sup>+</sup>=CH(R<sup>9</sup>); y,
- Z<sup>2</sup> es {-}NCH<sub>2</sub>R<sup>9</sup>

En otra forma de realización, la presente invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de un cetomorfinano N-alkilado que comprende la Fórmula (II):



comprendiendo el procedimiento:

- 5 mantener desprotegido un grupo cetona de un N-imina cetomorfinano o de un hemiaminal cetomorfinano; y, reducir el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano en presencia de una fuente de hidrógeno producida *in situ* a través de la transferencia de hidrógeno y un catalizador sin reducir sustancialmente la funcionalidad 6-ceto a un alcohol, comprendiendo el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano la Fórmula (I):



en la que:

- 10 R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo y {-}OR<sup>15</sup>;
- R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y {-}OR<sup>15</sup>;
- 15 R<sup>9</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y heterociclo;
- R<sup>14</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo;
- R<sup>15</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo hidroxilo protector;
- 20 Z<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en {-}NCH(OH)(R<sup>9</sup>) y {-}N<sup>+</sup>=CH(R<sup>9</sup>);
- Z<sup>2</sup> es {-}NCH<sub>2</sub>R<sup>9</sup>.

Otros aspectos y características serán, en lo sucesivo, en parte apreciables y en parte destacados.

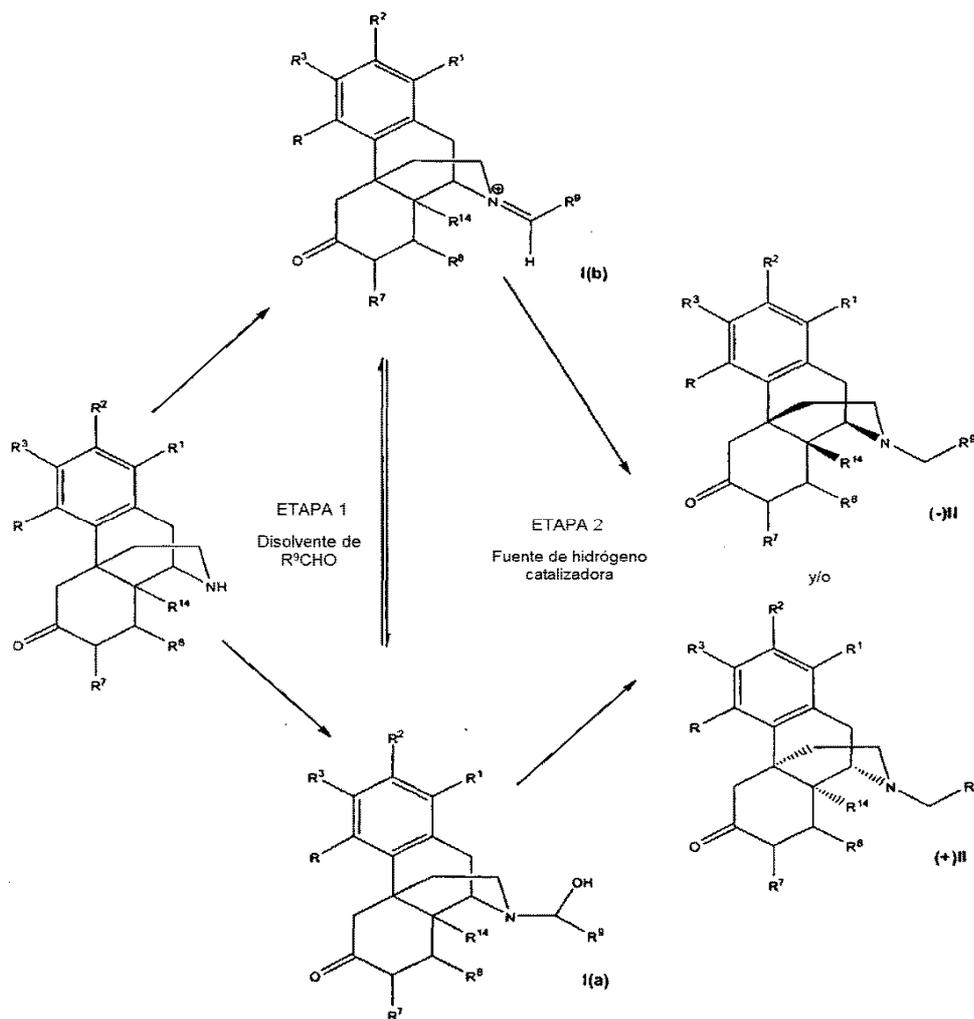
### Descripción detallada de la invención

- 25 La presente invención está dirigida a procedimientos sintéticos mejorados para la preparación de cetomorfinanos N-alquilados, sales, intermedios y análogos de los mismos. En un aspecto de la presente invención, los procedimientos sintéticos implican mantener desprotegido un grupo cetona y utilizar un catalizador y una fuente de hidrógeno producida *in situ* a través de una transferencia de hidrógeno para reducir una fracción de N-imina o una fracción de hemiaminal de un cetomorfinano (denominados a menudo en conjunto en la presente memoria "N-imina / hemiaminal cetomorfinano") al correspondiente grupo alquilo. Sin querer ceñirnos a ninguna teoría, la presente invención incluye un procedimiento para la preparación de un cetomorfinano N-alquilado mediante la reducción

catalítica por transferencia de hidrógeno de la sal de iminio formada a partir de la reacción del cetomorfinano y un aldehído (por ejemplo, un hidrocarboxaldehído). La reacción de aminación reductora de la presente invención puede considerarse selectiva ya que reduce que el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano sin reducir sustancialmente la funcionalidad cetona, aunque el grupo cetona se mantenga desprotegido. Las metodologías previas requerirían la protección del grupo cetona antes de la reducción a la imina y después desproteger tras la aminación reductora para restaurar el grupo cetona, de otro modo el grupo cetona sería sustancialmente reducido a un alcohol. Según otro aspecto de la presente invención, los grupos cetona del cetomorfinano no son sustancialmente reducidos a alcoholes como se habría esperado previamente. En otro aspecto, la presente invención no utiliza ni requiere un ligando metálico auxiliar (es decir, un ligando activador requerido por un catalizador de Noyori). Otro aspecto sorprendente más de la presente invención es que se ha descubierto que ciertos ligandos no activadores, incluyendo la etanolamina, son ineficaces para la reducción del grupo cetona y pueden combinarse con la fuente de hidrógeno producida *in situ* a través de una transferencia de hidrógeno y un catalizador. Por lo tanto, los procedimientos de la presente invención pueden proporcionar unos procedimientos sintéticos más rápidos y más eficaces para la preparación de cetomorfinanos N-alquilados. Los cetomorfinanos N-alquilados resultantes pueden ser adicionalmente derivatizados, si se desea, en una o más etapas adicionales, para formar otros morfinaos.

En una visión general, un procedimiento ejemplar para la preparación de un cetomorfinano N-alquilado puede proceder opcionalmente a través de una ruta sintética en dos etapas. En la primera etapa puede hacerse reaccionar un 6-norcetomorfinano (por ejemplo, "nor", lo que significa que no hay ningún grupo R en el nitrógeno) con un aldehído para formar un N-imina cetomorfinano o un hemiaminal cetomorfinano. En la siguiente etapa, el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano puede reducirse para formar el cetomorfinano N-alquilado sin reducir sustancialmente la funcionalidad 6-ceto a un alcohol. En una repetición puede usarse un nor-opioide en lugar del 6-cetomorfinano. En una repetición ejemplar, la ruta sintética en dos etapas procede según el Esquema de Reacción 1:

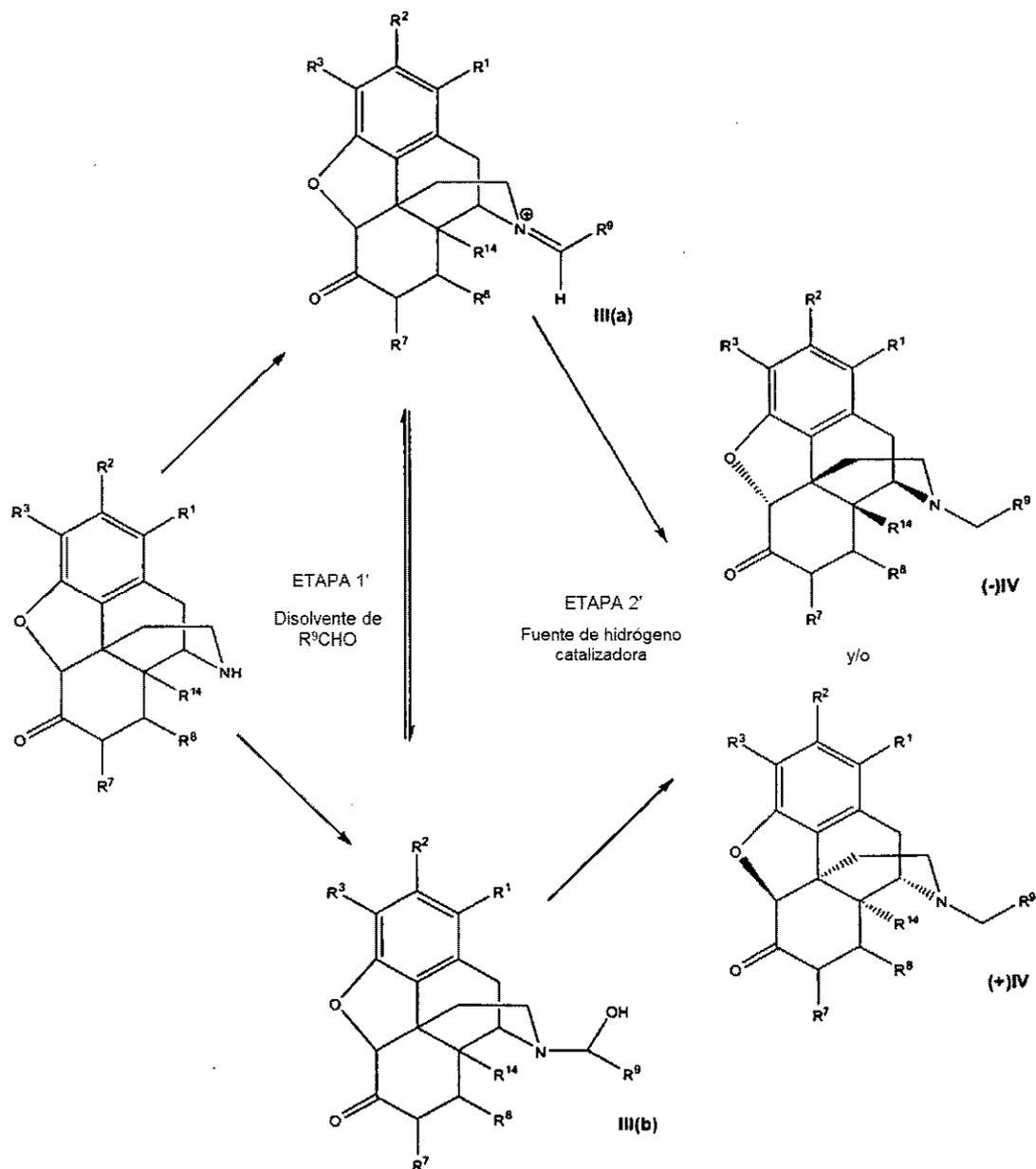
**Esquema de Reacción 1**



Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, el compuesto que comprende la Fórmula (Ia) o (Ib) comprende N-imina cetomorfinano o hemiaminal cetomorfinano, respectivamente, y el compuesto que comprende la Fórmula (II) comprende un cetomorfinano N-alquilado formado según una repetición no limitante de la invención. Cada uno de los grupos R se describe con más detalle a continuación.

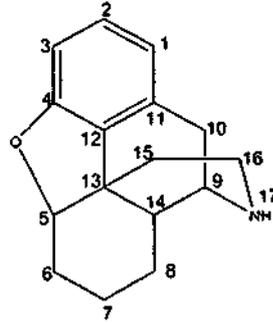
5 En otra repetición ejemplar más, la ruta sintética en dos etapas procede según el Esquema de Reacción 2:

### Esquema de Reacción 2



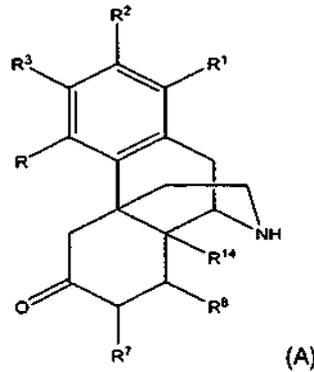
10 Haciendo referencia al Esquema de Reacción 2, el compuesto que comprende la Fórmula (IIIa) o (IIIb) comprende N-imina cetomorfinano o hemiaminal cetomorfinano, respectivamente, y el compuesto que comprende la Fórmula (IV) comprende un cetomorfinano N-alquilado formado según una repetición adicional no limitante de la invención. Cada uno de los grupos R se describe con más detalle a continuación

Con fines analíticos, los átomos del anillo de los cetomorfinanos de la presente invención están numerados e ilustrados como sigue. El cetomorfinano ilustrado numerado continuación, en el que un átomo de oxígeno, C-4 y C-5 comprende un grupo éter, no pretende ser limitante.



**(I) Etapa A: formación del N-imina o del N-hemiaminal cetomorfinano**

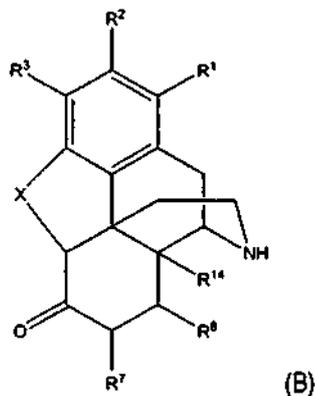
Opcionalmente, según se esquematiza en los Esquemas de Reacción 1 y 2, el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano puede formarse mediante la reacción de un aldehído que comprende la fórmula  $R^9CHO$  con un cetomorfinano. En una forma de realización según el Esquema de Reacción 1, el cetomorfinano comprende la Fórmula (A):



en la que:

- 10 R,  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo y  $\{-OR^{15}\}$ ;
- $R^3$ ,  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y  $\{-OR^{15}\}$ ;
- $R^9$  se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y heterociclo;
- 15  $R^{14}$  se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo; y
- $R^{15}$  se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo protector hidroxilo.

En otra forma de realización según Esquema de Reacción 2, el cetomorfinano comprende la Fórmula (B):



en la que:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son según se han definido anteriormente para los compuestos que comprenden la Fórmula (A); y X es un heteroátomo. En una forma de realización ejemplar, el heteroátomo es oxígeno.

5 En la etapa A, la reacción comienza poniendo en contacto el compuesto de Fórmula (A) o (B) con un aldehído que comprende  $R^9\text{CHO}$  en presencia de un disolvente. Para las repeticiones de la invención en las que se desea un cetomorfinano N-alquilado que comprende la Fórmula (II), entonces el compuesto (A) se pone en contacto con el aldehído. Alternativamente, para las repeticiones de la invención en las que se desea un cetomorfinano N-alquilado que comprende la Fórmula (IV), entonces se pone en contacto el compuesto (B) con el aldehído.

10 El aldehído, según se estableció anteriormente, comprende  $R^9\text{CHO}$ , en la que  $R^9$  se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y heterociclo. En una forma de realización,  $R^9$  es un hidrocarbilo o un hidrocarbilo sustituido. En una forma de realización ejemplar, el aldehído es un hidrocarboxaldehído. En otra forma de realización, el aldehído es un acetaldehído sustituido (por ejemplo, sustitución heterocíclica). En otra forma de realización más, el aldehído es un acetaldehído sustituido que comprende una cadena alquílica. Algunos hidrocarboxaldehídos ejemplares incluyen formaldehído, acetaldehído, 15 ciclopropanoaldehído, ciclobutanoaldehído, benzaldehído, benzaldehído sustituido y combinaciones de los mismos. El aldehído se introduce típicamente en una cantidad que varía desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes de aldehído por equivalente de cetomorfinano con la Fórmula (A) o (B), y más preferiblemente en una cantidad que varía desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,0 equivalentes.

20 Como apreciará el artesano experto, la elección de los disolventes puede variar y variará sin desviarse del ámbito de la invención. Generalmente, el disolvente estará comprendido por un disolvente orgánico. Algunos disolventes orgánicos representativos incluyen, pero no se limitan a, disolventes de alcano y alcano sustituido (incluyendo cicloalcanos), hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, cetonas, combinaciones de los mismos y similares. Algunos disolventes orgánicos específicos que pueden emplearse, incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, benceno, acetato de 25 butilo, t-butil metil éter, t-butil metil cetona, clorobenceno, cloroformo, clorometano, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, fluorobenceno, heptano, hexanos, isobutil metil cetona, acetato de isopropilo, metil etil cetona, metiltetrahidrofurano, acetato de pentilo, acetato de n-propilo, tetrahidrofurano, tolueno, isopropanol, n-propanol, etanol, n-butanol, combinaciones de los mismos y similares. En una forma de realización ejemplar, el disolvente orgánico puede seleccionarse del grupo que consiste en metanol, acetonitrilo, tolueno, acetato de etilo o una combinación de los mismos.

30 En general, la reacción puede realizarse a una temperatura que varía desde aproximadamente  $10^\circ\text{C}$  hasta aproximadamente  $85^\circ\text{C}$  durante un periodo de tiempo que sea suficiente para convertir una porción del compuesto que comprende la Fórmula (A) o (B) en el compuesto que comprende la Fórmula (I) o (III), respectivamente. En un ejemplo, cuando se usa isopropanol como disolvente, puede ser preferido un reflujo aproximadamente a  $82^\circ\text{C}$ . En una forma de realización preferida, la temperatura de la reacción puede variar desde aproximadamente  $10^\circ\text{C}$  hasta 35 aproximadamente  $60^\circ\text{C}$ . Como comprenderá el experto en la técnica, la temperatura de la reacción variará dependiendo del disolvente y del aldehído que se estén usando. Además, la reacción puede realizarse preferiblemente a presión ambiental y preferiblemente en una atmósfera inerte (por ejemplo, de nitrógeno o argón).

40 Típicamente, la reacción se deja proceder durante un periodo de tiempo suficiente para que se complete la reacción, lo que se determina mediante cromatografía (por ejemplo, HPLC). En este contexto, una "reacción completada" significa generalmente que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente disminuida de los compuestos que comprenden bien la Fórmula (A) o bien la (B) y una cantidad significativamente aumentada de los compuestos que comprenden la Fórmula (I) o (III) en comparación con las cantidades presentes de cada uno al 45 comienzo de la reacción. La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, aproximadamente a la temperatura ambiente ( $25^\circ\text{C}$ ) durante un periodo de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 5 horas, típicamente aproximadamente 3 horas. En una forma de realización alternativa, la reacción puede durar entre aproximadamente 1 y aproximadamente 7 días. Si la reacción requiere más o menos tiempo dependerá del análisis mediante HPLC de la mezcla de reacción. Puede añadirse una etapa de destilación azeotrópica para aumentar la velocidad de reacción de la formación de la reacción imina. Una vez completada la reacción, el producto (es decir, el compuesto que comprende la Fórmula (I) o la (III)) puede aislarse mediante procedimientos generalmente conocidos en la técnica.

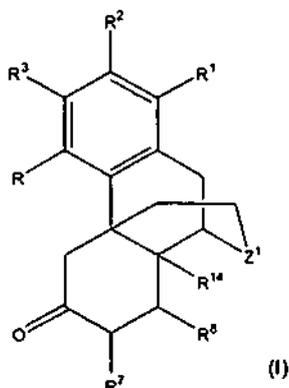
#### 50 **(II) Etapa B: formación del cetomorfinano N-alquilado**

En la etapa B, el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano se reduce para formar el cetomorfinano N-alquilado sin reducir sustancialmente la funcionalidad 6-ceto a un alcohol. Se contempla que el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano puede formarse bien mediante el procedimiento detallado en la Etapa A, o bien mediante otros procedimientos generalmente conocidos en la técnica. De cualquier forma, el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano típicamente se pone en contacto con un catalizador y una fuente de hidrógeno producida *in situ* a través de transferencia de hidrógeno para formar el cetomorfinano N-alquilado.

#### **(a) Cetomorfinano N-alquilado que comprende la Fórmula (II)**

En una forma de realización, el cetomorfinano N-alquilado puede comprender la Fórmula (II) según una repetición

del Esquema de Reacción 1. Según se esquematiza en el Esquema de Reacción 1, para formar un compuesto de Fórmula (II) se pone en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (I) con un catalizador y una fuente de hidrógeno producida *in situ* a través de transferencia de hidrógeno. Las fracciones de N-imina y de hemiaminal de Fórmula (I) para esta forma de realización comprenden:



5

en la que:

R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo y {-}OR<sup>15</sup>;

10 R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, sustituido hidrocarbilo y {-}OR<sup>15</sup>;

R<sup>9</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y heterociclo;

R<sup>14</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo;

15 R<sup>15</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo protector hidroxilo; y

Z<sup>1</sup> se selecciona de entre el grupo que consiste en {-}NCH(OH)(R<sup>9</sup>) y {-}N<sup>+</sup>=CH(R<sup>9</sup>).

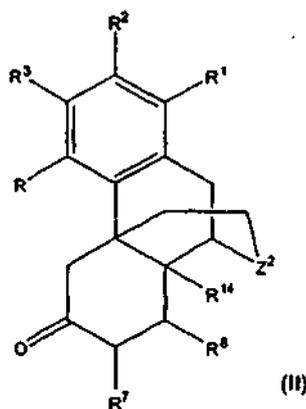
En una forma de realización para los compuestos que comprenden la Fórmula (I), Z<sup>1</sup> es >NCH(OH)(R<sup>9</sup>) o >N<sup>+</sup>=CH(R<sup>9</sup>), R<sup>3</sup> es típicamente -OR<sup>15</sup> en la que R<sup>15</sup> es hidrógeno, alquilo, acilo, alcarilo, arilo o un grupo protector hidroxilo. En un ejemplo de esta forma de realización, R<sup>15</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, alquilo C<sub>1-8</sub>-C(O)-, arilo-C(O)-, alquilo C<sub>1-8</sub>-OC(O)- o arilo-OC(O)-. En otro ejemplo, R<sup>15</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>; preferiblemente hidrógeno o metilo. En un ejemplo preferido, R<sup>15</sup> es hidrógeno.

20

En una forma de realización adicional para el compuesto que comprende la Fórmula (I), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno. En una forma de realización alternativa, al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es distinto a hidrógeno; por ejemplo, R<sup>1</sup> puede ser hidrocarbilo, halo o {-}OR<sup>15</sup>, en la que R<sup>15</sup> es hidrógeno, alquilo, acilo, alcarilo, arilo o un grupo protector hidroxilo. En otro ejemplo, R<sup>7</sup> es un grupo hidrocarbilo sustituido; por ejemplo, 3,3-dimetilbutan-2-ol.

25

El cetomorfinano N-alquilado según esta forma de realización comprende la Fórmula (II):

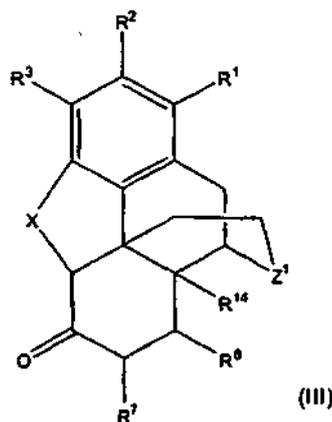


en la que:

R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son según se han definido anteriormente para los compuestos que comprenden la Fórmula (I); y Z<sup>2</sup> es {-}NCH<sub>2</sub>R<sup>9</sup>.

**(b) Cetomorfinano N-alquilado que comprende la Fórmula (IV)**

- 5 En una forma de realización, el cetomorfinano N-alquilado puede comprender la Fórmula (IV) según una repetición del Esquema de Reacción 2. Según se esquematiza en el Esquema de Reacción 2, para formar un compuesto de Fórmula (IV) se pone en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (III) con un catalizador y una fuente de hidrógeno producida *in situ* a través de transferencia de hidrógeno. Las fracciones de N-imina y de hemiaminal de Fórmula (III) para esta forma de realización comprenden:



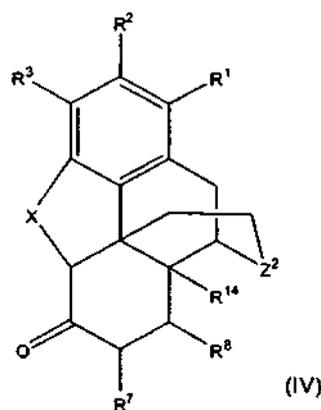
10

en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>; y Z<sup>1</sup> son según se han definido anteriormente para los compuestos que comprenden la Fórmula (I); y X es un heteroátomo.

- 15 En una forma de realización para los compuestos que comprenden la Fórmula (III), Z<sup>1</sup> es >NCH(OH)(R<sup>9</sup>) o >N<sup>+</sup>=CH(R<sup>9</sup>), R<sup>3</sup> es típicamente -OR<sup>15</sup> en la que R<sup>15</sup> es hidrógeno, alquilo, acilo, alcarilo, arilo o un grupo protector hidroxilo. En un ejemplo de esta forma de realización, R<sup>15</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, arilo, alquilo C<sub>1-8</sub>-C(O)-, arilo-C(O)-, alquilo C<sub>1-8</sub>-OC(O)- o arilo-OC(O)-. En otro ejemplo, R<sup>15</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-8</sub>; preferiblemente hidrógeno o metilo. En un ejemplo preferido, R<sup>15</sup> es hidrógeno.
- 20 En una forma de realización adicional para el compuesto que comprende la Fórmula (III), R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son hidrógeno. En una forma de realización alternativa, al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es distinto a hidrógeno; por ejemplo, R<sup>1</sup> puede ser hidrocarbilo, halo o {-}OR<sup>15</sup>, en la que R<sup>15</sup> es hidrógeno, alquilo, acilo, alcarilo, arilo o un grupo protector hidroxilo. En otro ejemplo, R<sup>7</sup> es un grupo hidrocarbilo sustituido; por ejemplo, 3,3-dimetilbutan-2-ol.

El cetomorfinano N-alquilado según esta forma de realización comprende la Fórmula (IV):



25

en la que:

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>; y X son según se han definido anteriormente para los compuestos que

comprenden la Fórmula (III); y  
 $Z^2$  es  $\{-\}NCH_2R^9$ .

5 En una forma de realización de la presente invención, el cetomorfinano puede corresponderse con la Fórmula (IV) o (II), en la que  $R^9$  es hidrógeno, o alquilo  $C_{1-8}$ , alqueno  $C_{2-8}$ , arilo, heterociclo o acilo sustituido o no sustituido. Los grupos acilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ésteres, amidas y carbamatos. En otra forma de realización,  $R^9$  es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, butilo, isobutilo, t-butilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, fenilo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo o alilo; preferiblemente, hidrógeno, metilo, etilo, fenilo, ciclopropilo o ciclobutilo. En un ejemplo preferido,  $R^9$  es ciclopropilo. En otro ejemplo preferido,  $R^9$  es ciclobutilo. En cada una de las formas de realización anteriores, X es preferiblemente oxígeno.

10 Los productos ejemplares de cetomorfinano elaborados según los procedimientos de la presente invención pueden incluir nalbufona, naltrexona, naloxona y combinaciones de los mismos. Generalmente, la nalbufona puede denominarse alternativamente 6-cetonalbufina.

### (c) Mezcla de reacción

15 La etapa 2, tanto del Esquema de Reacción 1 como del Esquema de Reacción 2, comienza generalmente poniendo en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (I) o (III) con un catalizador y una fuente de hidrógeno producida *in situ* a través de transferencia de hidrógeno. Los compuestos adecuados que comprenden la Fórmula (I) y (III) están detallados en las Secciones (Ia) y (Ib), respectivamente. Típicamente, para este tipo de reacción, el N-imina cetomorfinano y el hemiaminal cetomorfinano (por ejemplo, el compuesto (I) o (III)) están en equilibrio. Notablemente, el grupo funcional cetona en el C-6 se mantiene desprotegido durante la reacción de reducción. Cuando se trata con una fuente de hidrógeno y un catalizador (por ejemplo, rutenio, rodio o iridio), según se describe en la presente memoria, la fracción de N-imina se convierte selectivamente en el correspondiente grupo amino terciario y el grupo hidroxilo de la fracción hemiaminal se elimina, formando así el producto cetomorfinano N-alquilado (es decir, el compuesto (II) o (IV)). A pesar de la reducción a las fracciones de imina y hemiaminal, el grupo funcional cetona no es sustancialmente reducido (por ejemplo, es reducido en menos de aproximadamente el 40 - 50%, más preferiblemente en menos de aproximadamente el 30 - 40%, más preferiblemente en menos de aproximadamente el 15 - 30%, más preferiblemente en menos de aproximadamente el 10 - 15%, más preferiblemente en menos de aproximadamente el 5 - 10% e incluso más preferiblemente en menos de aproximadamente el 3 - 5%).

30 Hablando de forma generalizada, un catalizador adecuado facilitará las reducciones de las fracciones hemiaminal ( $Z^1 = >NCH(OH)(R^9)$ ) y/o imina ( $Z^1 = >N^+=CH(R^9)$ ) sin reducir el grupo funcional ceto a un alcohol, tal como el grupo funcional 6-ceto del compuesto que comprende la Fórmula (I) o (III). Estos catalizadores pueden comprender una fuente metálica que consiste en un complejo de rutenio, un complejo de rodio, un complejo de iridio o una combinación de los mismos. El catalizador puede ser un complejo de rutenio o un complejo de rodio. En otro ejemplo, el catalizador comprende un dímero de dicloro(areno) Ru (II), un dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil) Rh (II), diacetato de BINAP-Ru (II), dicloruro de BINAP-Ru (II), dibromuro de BINAP-Ru (II), diioduro de BINAP-Ru (II),  $[RuCl((R \text{ o } S)BINAP)(C_6H_6)]Cl$ , un dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil) iridio (III), cloruro de Ru (III), hidrato de  $RuCl_3$ , acetilacetato de Ru (III), tetraalquilamonio  $RuCl_4$  o piridinio  $RuCl_4$ . En otro aspecto más, la presente invención no utiliza ni requiere un ligando auxiliar activador metálico. Véase, por ejemplo, el documento WO 2007/137785, de Grote y col., que enumera algunos ligandos activadores de Noyori habituales que incluyen (1S,2S)-(+)-N-4-toluensulfonil-1,2-difeniletilen-1,2-diamina, (1R,2R)-(-)-N-4-toluensulfonil-1,2-difeniletilen-1,2-diamina, di-N-tosil-1,2-difeniletilenodiamina, N-tosil-1,2-difeniletilenodiamina, N-tosil-1,2-etilenodiamina y N-tosil-1,2-diaminociclohexano. En particular, los ligandos activadores de Noyori pueden reducir indeseablemente el grupo 6-ceto al correspondiente alfa-hidroxi-epímero. Otro aspecto de la presente invención es que sorprendentemente se ha descubierto que ciertos ligandos no activadores, incluyendo la etanolamina, son ineficaces para reducir el grupo 6-ceto y pueden combinarse con la fuente de hidrógeno y el catalizador de la presente invención.

50 La fuente de hidrógeno se produce *in situ* a través de transferencia de hidrógeno. En una forma de realización ejemplar, la fuente de hidrógeno es un compuesto prótico. En una forma de realización más restrictiva, el compuesto prótico puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en ácido fórmico, sales orgánicas o inorgánicas del ácido fórmico, isopropanol, n-propanol, n-butanol y una combinación de los mismos. En otras formas de realización, puede usarse trietilamina. La fuente de hidrógeno también puede comprender una sal orgánica o inorgánica del ácido fórmico, preferiblemente, la sal de trietilamina del ácido fórmico. A modo de ejemplo no limitante, la fuente de hidrógeno puede ser una mezcla de aproximadamente 5:2 de ácido fórmico y trietilamina. En el ejemplo no limitante, la mezcla de reacción de aproximadamente 5:2 de ácido fórmico y trietilamina no se mantiene.

55 La proporción molar entre el N-imina cetomorfinano y el hemiaminal cetomorfinano con respecto al catalizador y la fuente de hidrógeno (es decir, el donante de hidrógeno) puede variar sin desviarse del ámbito de la invención. En una forma de realización, la proporción molar entre el N-imina cetomorfinano y el hemiaminal cetomorfinano con respecto al catalizador y la fuente de hidrógeno puede variar desde aproximadamente 1:0,0001:1 hasta aproximadamente 1:0,1:20. En una forma de realización ejemplar, la proporción molar entre el N-imina cetomorfinano y el hemiaminal cetomorfinano con respecto al catalizador y la fuente de hidrógeno puede variar

desde aproximadamente 1:0,005:2 hasta aproximadamente 1:0,05: 12. En una forma de realización preferida, la proporción relativa entre el isopropanol con respecto al N-imina cetomorfinano y al hemiaminal cetomorfinano puede ser desde aproximadamente 1 equivalente hasta un gran exceso. Generalmente, el donante de hidrógeno puede comprender ácido fórmico o una sal de ácido fórmico.

5 La reacción se realiza típicamente en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser un disolvente orgánico tal como los disolventes orgánicos detallados en la Sección (I). En una forma de realización alternativa, el disolvente puede ser un nitrilo (por ejemplo, acetonitrilo, propionitrilo), tetrahidrofurano (THF), un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, etc.), un halocarburo (por ejemplo, un cloroalquilo tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano o tetracloroetileno), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), N-metil pirrolidinona (NMP), un acetato de alquilo (por ejemplo, acetato de etilo o acetato de propilo), tolueno, agua o una combinación de los mismos. En otro ejemplo más, el disolvente puede ser acetonitrilo, DMAc o una combinación de acetonitrilo y metanol. La proporción entre el sustrato y el disolvente es desde aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 1:20, preferiblemente desde aproximadamente 1:4 hasta aproximadamente 1:5.

15 La reacción puede realizarse a una temperatura que varía desde la temperatura ambiente (~20°C) hasta aproximadamente 120°C. En un ejemplo, la reacción se realiza a un intervalo de temperatura desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 100°C, preferiblemente desde aproximadamente la temperatura ambiente (~20°C) hasta aproximadamente 60°C. Típicamente, la reacción se deja proceder durante un periodo de tiempo suficiente para que se complete la reacción, lo que se determina mediante cromatografía (por ejemplo, HPLC).

20 El rendimiento del cetomorfinano N-alquilado puede variar. Típicamente, el rendimiento del cetomorfinano N-alquilado puede variar desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 99%. En una forma de realización, el rendimiento del cetomorfinano N-alquilado puede variar desde aproximadamente el 70% hasta aproximadamente el 80%. En otra forma de realización, el rendimiento del cetomorfinano N-alquilado puede variar desde aproximadamente el 80% hasta aproximadamente el 90%. En una forma de realización adicional, el rendimiento del cetomorfinano N-alquilado puede ser mayor del 90%.

Los compuestos que comprenden cualquiera de las Formulas (I), (II), (III) o (IV) o cualquiera de los intermedios detallados en la presente memoria pueden tener una configuración estereoquímica de (-) o (+) con respecto a la rotación de la luz polarizada. Más específicamente, cada centro quiral puede tener una configuración R o S. El número de centros quirales puede variar y variará dependiendo del compuesto.

30 Algunos compuestos descritos en la presente memoria, tales como los compuestos que comprenden la Fórmula (I) o (II), pueden tener tres centros quirales, a saber, los carbonos 13, 14 y 9 (C13, C14 y C9). Para estos compuestos, la estereoquímica para los C13, C14 y C9 puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en RRR, RSR, RRS, RSS, SRR, SSR, SRS y SSS. En esta repetición, los carbonos C15 y C16 están ambos bien en el lado alfa de la molécula o bien en el lado beta de la molécula.

35 Alternativamente, otros compuestos descritos en la presente memoria, tales como los compuestos que comprenden la Fórmula (III) o (IV), pueden tener cuatro centros quirales, a saber, los C-5, C-13, C-14 y C-9. Para estos compuestos, la estereoquímica para los C-5, C-13, C-14 y C-9 pueden seleccionarse de entre el grupo que consiste en RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, RSRs, RSSS, SRRR, SRsR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS y SSSS. En esta repetición, los carbonos C15 y C16 están ambos bien en el lado alfa de la molécula o bien en el lado beta de la molécula.

40 La invención también incluye el uso de sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria. Algunos cationes farmacéuticamente aceptables incluyen iones metálicos e iones orgánicos. Los iones metálicos más preferidos incluyen, pero no se limitan a, sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos y otras sales apropiadas fisiológicamente aceptables de iones metálicos. Algunos iones orgánicos preferidos incluyen aminas terciarias protonadas y cationes de amonio cuaternario, incluyendo en parte, trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N metilglucamina) y procaína. Algunos ácidos farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido málico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido pirúvico, ácido oxalacético, ácido fumárico, ácido propiónico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido benzoico y similares.

45 En otra repetición más, los procedimientos de la presente invención también pueden ser eficaces con morfinanos que no tengan un grupo 6-ceto. En dicha forma de realización, los procedimientos de la presente invención pueden ser eficaces en la realización de una reducción de imina. Como tal, en una repetición, la presente invención puede ser un procedimiento para la preparación de un morfinano N-alquilado, procedimiento que comprende poner en contacto un morfinano que comprende una fracción de imina o un morfinano que comprende una fracción de hemiaminal con un catalizador y una fuente de hidrógeno producida *in situ* a través de transferencia de hidrógeno, de una forma tal que la fracción de imina o la fracción de hemiaminal se reduce para formar el morfinano N-

alquilado. En otra repetición más, la presente invención puede ser un procedimiento para la preparación de un morfinano N-alquilado, procedimiento que comprende poner en contacto un morfinano que comprende una fracción de imina o un morfinano que comprende una fracción de hemiaminal con un catalizador no activado (por ejemplo, un catalizador de Noyori no activado) y una fuente de hidrógeno, de una forma tal que la fracción de imina o la fracción de hemiaminal se reduce para formar el morfinano N-alquilado. El N-imina morfinano o el hemiaminal morfinano puede formarse mediante la reacción de un aldehído que comprende la fórmula  $R^9CHO$  con un normorfinano. El aldehído puede seleccionarse de entre el grupo que consiste en formaldehído, acetaldehído, ciclopropanocarboxaldehído, ciclobutanocarboxaldehído, benzaldehído, benzaldehído sustituido y una combinación de los mismos. Además, la cantidad de aldehído puede ser desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes por equivalente del normorfinano. La reacción entre el aldehído y el normorfinano puede producirse en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 100°C.

#### Definiciones

El término "acilo," según se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, representa la porción formada mediante la eliminación del 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, heterohidrocarbilo sustituido o heterociclo y  $R^2$  es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

El término "aciloxi," según se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, representa un grupo acilo como se ha descrito anteriormente unido a través de una unión de oxígeno (O), por ejemplo,  $RC(O)O-$ , en la que R es según se definió en relación con el término "acilo."

El término "alquilo" según se usa en la presente memoria describe grupos que son preferiblemente alquilo inferior que contiene entre uno y ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Puede ser de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.

El término "alquenilo" según se usa en la presente memoria describe grupos que son preferiblemente alquenilo inferior que contiene entre uno y ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Puede ser de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo y similares.

El término "alquinilo" según se usa en la presente memoria describe grupos que son preferiblemente alquinilo inferior que contiene entre uno y ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Puede ser de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y similares.

El término "aromático," según se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, representa grupos aromáticos homo o heterocíclicos opcionalmente sustituidos. Estos grupos aromáticos son preferiblemente grupos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que contienen entre 6 y 14 átomos en la porción anular. El término "aromático" engloba los grupos "arilo" y "heteroarilo" definidos a continuación.

El término "arilo" o "Ar", según se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, representa opcionalmente grupos aromáticos homocíclicos sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen entre 6 y 12 carbonos en la porción anular, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son los arilos más preferidos.

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

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

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" según se usan en la presente memoria, solos o como parte de otro grupo, representan grupos opcionalmente sustituidos, completamente saturados o insaturados, monocíclicos o bicíclicos, aromáticos o no aromáticos con al menos un heteroátomo en al menos un anillo y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferiblemente 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o entre 1 y 4 átomos de nitrógeno en el anillo y está unido al resto de la molécula a través de un carbono o un heteroátomo. Algunos grupos heterociclo ejemplares incluyen heteroaromáticos según se describe a continuación. Algunos sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxilo, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

El término "heteroarilo" según se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, representa opcionalmente grupos aromáticos sustituidos con al menos un heteroátomo en al menos un anillo y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroarilo tiene preferiblemente 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o entre 1 y 4 átomos de nitrógeno en el anillo y está unido al resto de la molécula a través de un carbono. Algunos heteroarilos ejemplares incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piracínilo, piridacínilo, indolilo, isoindolilo, indolicínilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridacínilo, carbazolilo, purínilo, quinolinilo, isoquinolinilo,

imidazopiridilo y similares. Algunos sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

5 Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo" según se usan en la presente memoria, describen compuestos o radicales orgánicos que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estas fracciones incluyen fracciones de alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo. Estas reacciones también incluyen fracciones de alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarburos alifáticos o cíclicos tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique de otro modo, estas fracciones comprenden preferiblemente entre 1 y 20 átomos de carbono.

10 Las fracciones de "hidrocarbilo sustituido" descritas en la presente memoria son fracciones de hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto a carbono, incluyendo fracciones en las que un átomo de una cadena de carbono está sustituido por un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre o halógeno. Esto sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

15 Según se usa en la presente memoria, el símbolo ">" se usa junto con el átomo de nitrógeno de la imina y el átomo de nitrógeno del hemiaminal para representar los dos enlaces covalentes que unen el átomo de nitrógeno al cetomorfinano.

20 Cuando se presentan los elementos de la presente invención o la(s) forma(s) de realización preferida(s) de los mismos, los artículos "un", "uno/a", "el/la" y "dicho/a" pretenden indicar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden incluir y significar que puede haber elementos adicionales distintos a los elementos enumerados.

Habiendo descrito la invención con detalle, será apreciable que son posibles modificaciones y variaciones sin desviarse del ámbito de la invención definida en las reivindicaciones anexas.

### Ejemplos

25 Los siguientes ejemplos describen varios aspectos de la presente invención.

#### Ejemplo 1: síntesis de nalbufona a partir de noroximorfona

30 Se combinó noroximorfona (3,30 g, 11,5 mmol) con 30 ml de metanol (MeOH). Se añadieron aproximadamente 1,93 g (23 mmol) de ciclobutanocarboxaldehído (CBCA) a la mezcla y la suspensión se agitó durante aproximadamente 3 horas a temperatura ambiente. En ese momento se añadió a la suspensión una mezcla de 5 a 2 de ácido fórmico al 98% / trietilamina, preparada mediante la adición de ácido fórmico al 98% (5,34 g, 116 mmol) en trietilamina (4,70 g, 46,4 mmol) en 10 ml de metanol. Además, se añadieron a la suspensión 9,5 mg de dímero de di- $\mu$ -clorobis (rutenio) (II). La reacción se purgó con gas nitrógeno durante 30 minutos y se volvió homogénea después de ese tiempo. A través de la reacción se dejó pasar un flujo constante de nitrógeno. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La evaporación de la mezcla produjo un aceite pegajoso. Se añadieron aproximadamente 10 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se formó un precipitado. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con 5 ml de metanol frío (5°C). El precipitado se secó para producir un producto. El análisis mediante HPLC indicó que el producto contenía un 0,01% de nalbufina, un 80,0% de nalbufona (6-cetonalbufina) y un 0,67% de noroximorfona en peso.

#### Ejemplo 2: síntesis de nalbufona a partir de noroximorfona con Na<sub>2</sub>EDTA

40 Se combinó noroximorfona (3,30 g, 11,5 mmol) con 30 ml de metanol (MeOH). Se añadieron aproximadamente 1,93 g (23 mmol) de ciclobutanocarboxaldehído (CBCA) a la mezcla y la suspensión se agitó durante aproximadamente 3 horas a temperatura ambiente. En ese momento se añadió a la suspensión una mezcla de 5 a 2 de ácido fórmico al 98% / trietilamina, preparada mediante la adición de ácido fórmico al 98% (5,34 g, 116 mmol) en trietilamina (4,70 g, 46,4 mmol) en 10 ml de metanol. Además, se añadieron a la suspensión 9,5 mg de dímero de di- $\mu$ -clorobis (rutenio) (II) seguido de 3,76 g de etilendiamintetraacetato disódico (Na<sub>2</sub>EDTA). La reacción se purgó con gas nitrógeno durante 30 minutos y se volvió homogénea después de ese tiempo. A través de la reacción se dejó pasar un flujo constante de nitrógeno. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La evaporación de la mezcla produjo un aceite pegajoso. Se añadieron aproximadamente 10 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se formó un precipitado. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con 5 ml de metanol frío (5°C). El precipitado se secó para producir un producto. El análisis mediante HPLC indicó que el producto contenía un 67,7% de nalbufona y un 1,3% de noroximorfona en peso. Este procedimiento se repitió usando un poco menos de agua, produciendo un producto que contiene un 0,00% de nalbufina, un 78,2% de nalbufona (6-cetonalbufina) y un 0,82% de noroximorfona en peso.

#### Ejemplo 3: síntesis de nalbufona a partir de noroximorfona

55 Se combinó noroximorfona (3,30 g, 11,5 mmol) con 30 ml de metanol (MeOH). Se añadieron aproximadamente 1,93

g (23 mmol) de ciclobutanocarboxaldehído (CBCA) a la mezcla y la suspensión se agitó durante aproximadamente 3 horas a temperatura ambiente. En ese momento se añadió a la suspensión una mezcla de 5 a 2 de ácido fórmico al 98% / trietilamina, preparada mediante la adición de ácido fórmico al 98% (5,34 g, 116 mmol) en trietilamina (4,70 g, 46,4 mmol) en 10 ml de metanol. Además, se añadieron a la suspensión 9,5 mg de dímero de di- $\mu$ -clorobis (rutenio). La reacción se purgó con gas nitrógeno durante 30 minutos y se volvió homogénea después de ese tiempo. A través de la reacción se dejó pasar un flujo constante de nitrógeno. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La evaporación de la mezcla produjo un aceite pegajoso. Se añadieron aproximadamente 10 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se formó un precipitado. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con 5 ml de metanol frío (5°C). El precipitado se secó para producir un producto. El análisis mediante HPLC indicó que el producto contenía un 0,01% de nalbufina, un 68,1% de nalbufona (6-cetonalbufina) y un 3,04% de noroximorfona en peso.

#### **Ejemplo 4: síntesis de nalbufona a partir de noroximorfona con CBCA reducido y reflujo del disolvente**

Se calentaron a reflujo aproximadamente 30 ml de metanol (MeOH) durante una hora y después se enfriaron hasta la temperatura ambiente. Se combinó noroximorfona (3,30 g, 11,5 mmol) con el metanol. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se añadieron a la mezcla 1,16 g (13,8 mmol) de ciclobutanocarboxaldehído (CBCA), y la suspensión se agitó durante aproximadamente 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se añadió a la suspensión una mezcla de 5 a 2 de ácido fórmico al 98% / trietilamina, preparada mediante la adición de ácido fórmico al 98% (5,34 g, 116 mmol) en trietilamina (4,70 g, 46,4 mmol) en 10 ml de metanol. Además, se añadieron a la suspensión 20 mg del catalizador dímero de di- $\mu$ -clorobis (rutenio) y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora y se enfrió de nuevo hasta la temperatura ambiente. La reacción se purgó con gas nitrógeno durante 30 minutos y se volvió homogénea después de ese tiempo. A través de la reacción se dejó pasar un flujo constante de nitrógeno. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La evaporación de la mezcla produjo un aceite pegajoso. Se añadieron aproximadamente 10 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se formó un precipitado. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con 5 ml de metanol frío (5°C). El precipitado se secó para producir un producto. El análisis mediante HPLC indicó que el producto contenía un 0,1% de nalbufina, un 94,8% de nalbufona (6-cetonalbufina) y un 0,06% de noroximorfona en peso.

#### **Ejemplo 5: síntesis de nalbufona a partir de noroximorfona con CBCA reducido, reflujo del disolvente y etanolamina**

Se calentaron a reflujo aproximadamente 30 ml de metanol (MeOH) durante una hora y después se enfriaron hasta la temperatura ambiente. Manteniendo esta temperatura se combinó noroximorfona (3,30 g, 11,5 mmol) con el metanol. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se añadieron a la mezcla 1,16 g (13,8 mmol) de ciclobutanocarboxaldehído (CBCA) y la suspensión se agitó durante aproximadamente 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se añadió a la suspensión una mezcla de 5 a 2 de ácido fórmico al 98% / trietilamina, preparada mediante la adición de ácido fórmico al 98% (5,34 g, 116 mmol) en trietilamina (4,70 g, 46,4 mmol) en 10 ml de metanol. Además, se añadieron a la suspensión 20 mg del dímero de di- $\mu$ -clorobis (rutenio) seguido de 20 g de etanolamina, y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora y se enfrió de nuevo hasta la temperatura ambiente. La reacción se purgó con gas nitrógeno durante 30 minutos y se volvió homogénea después de ese tiempo. A través de la reacción se dejó pasar un flujo constante de nitrógeno. La reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La evaporación de la mezcla produjo un aceite pegajoso. Se añadieron aproximadamente 10 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se formó un precipitado. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con 5 ml de metanol frío (5°C). El precipitado se secó para producir un producto. El análisis mediante HPLC indicó que el producto contenía un 0,2% de nalbufina, un 84,0% de nalbufona (6-cetonalbufina) y un 0,58% de noroximorfona en peso. Este procedimiento se repitió excepto porque la etanolamina se añadió después de la agitación inicial de la mezcla durante tres horas a temperatura ambiente produciendo un producto que contiene un 0,00% de nalbufina, un 87,6% de nalbufona (6-cetonalbufina) y un 0,0% de noroximorfona en peso. Cuando el procedimiento se repitió con acetonitrilo (ACN) sustituyendo al disolvente de MeOH y sin reflujo del disolvente, el producto resultante contenía un 0,00% de nalbufina, un 0,00% de nalbufona (6-cetonalbufina) y un 37,8% de noroximorfona.

#### **Ejemplo 6: preparación de naltrexona base mediante el uso de transferencia de hidrógeno**

En un matraz de fondo redondo se cargó noroximorfona (2,00 g, 0,007 moles), trietilamina (3,52 g, 0,035 moles, 4,85 ml), acetonitrilo (15 ml) y ciclopropanocarboxaldehído (0,98 g, 0,014 moles, 0,92 ml). La mezcla se agitó durante aproximadamente 5 minutos a temperatura ambiente y después se añadió gota a gota ácido fórmico > 96% (4,0 g, 0,87 moles, 3,28 ml). Después de agitar la mezcla durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió dímero de dicloro(p-cimeno) Ru (II) (10 mg, 0,000014 moles). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 24 horas. La HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se evaporó hasta un aceite pegajoso, y se añadió agua destilada (5,0 ml). El pH se ajustó a 9,4 usando  $\text{NH}_3$  al 29% /  $\text{H}_2\text{O}$ , cuando se formó un precipitado. La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El precipitado se filtró, se lavó con agua destilada (10 ml) y se secó a 90°C durante aproximadamente 24 horas. El precipitado seco

produjo naltrexona base (2,28 g, 95% de rendimiento).

#### Ejemplo 7: preparación de naltrexona base mediante el uso de transferencia de hidrógeno

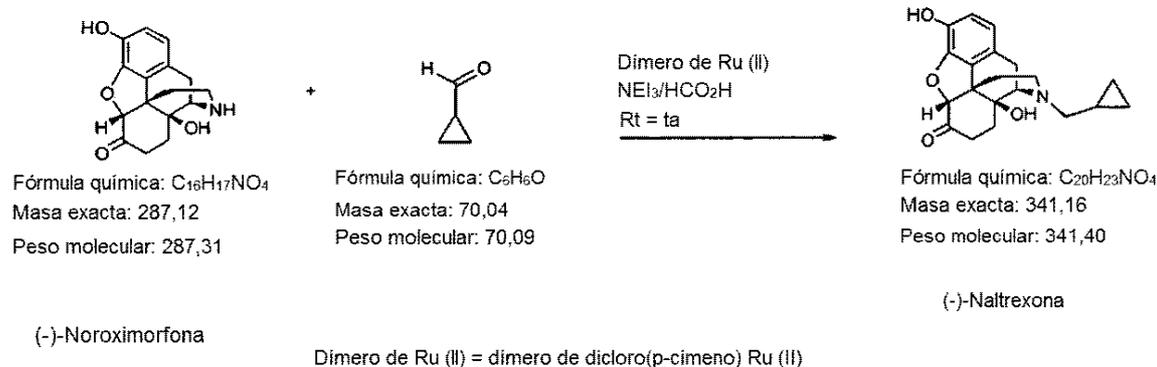
En un matraz de fondo redondo se añadió noroximorfona (2,19 g, 0,008 mol), ciclopropanocarboxaldehído (1,07 g, 0,015 moles, 1,00 ml), formiato amónico (2,40 g, 0,038 mol) e isopropanol (20 ml, calidad HPLC). Después de agitar durante aproximadamente 5 minutos, se añadió cloruro de rutenio (III) (10 mg). La mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas. La HPLC indicó que la reacción se había completado. A la disolución oscura se añadió agua destilada (1 ml) y esta mezcla se agitó durante aproximadamente 18 horas a temperatura ambiente. Toda la mezcla se evaporó a presión reducida hasta una pasta espesa. Se añadió agua destilada (10 ml) y el pH se ajustó a 9,4 desde 7,0 usando  $\text{NH}_3$  al 29% /  $\text{H}_2\text{O}$  cuando se formó un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con agua destilada (10 ml) y se secó durante una noche a  $90^\circ\text{C}$ . El precipitado seco produjo naltrexona base (2,35 g, 91% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

#### Ejemplo 8: preparación de N-benciloximorfona

En un matraz de fondo redondo se añadió noroximorfona (6,79 g, 0,024 mol), trietilamina (11,96 g, 0,118 mol, 16,47 ml), acetonitrilo (30 ml) y benzaldehído (3,76 g, 0,035 mol, 3,93 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y después se añadió gota a gota a la mezcla ácido fórmico > 96% (13,6 g, 0,295 moles, 11,15 ml). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, se añadió dímero de dicloro(p-cimeno) Ru (II) (72 mg, 0,000118 moles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Cuando la HPLC indicó que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se evaporó hasta un aceite pegajoso y después se añadieron agua destilada (25 ml) y metanol (5 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 9,8 mediante la adición gota a gota de  $\text{NH}_3$  al 29% /  $\text{H}_2\text{O}$ , formándose un precipitado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después el precipitado se filtró, se lavó con agua destilada (25 ml) y se secó a  $70^\circ\text{C}$  durante 24 h produciendo N-bencilnoroximorfona (8,30 g, 93% de rendimiento).

#### Ejemplo 9: síntesis de (-)-naltrexona a partir de (-)-noroximorfona - Reacción 1

El siguiente esquema esquematiza una reacción para la preparación de (-)-naltrexona:



25

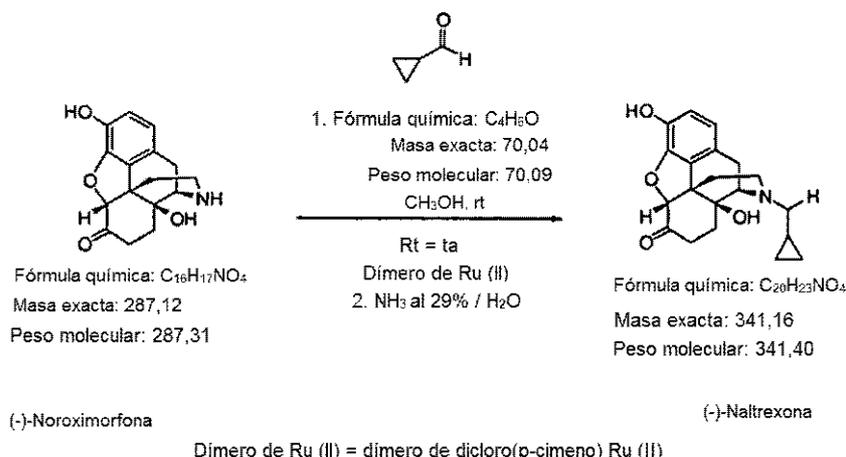
Un matraz de fondo redondo se cargó con noroximorfona (2,00 g, 0,007 moles), acetonitrilo (15 ml) y ciclopropanocarboxaldehído (0,98 g, 0,014 moles, 0,91 ml). Después de agitar durante unos 5 minutos, se añadió trietilamina (3,52 g, 0,035 moles, 4,85 ml) seguido de la adición gota a gota de ácido fórmico > 96% (4,01 g, 0,087 moles, 3,28 ml). Se añadió dímero de dicloro(p-cimeno) Ru (II) (9 mg, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo y después se evaporó a presión reducida hasta un aceite pegajoso. El aceite espeso se disolvió en agua destilada (5 ml). A esta disolución se añadió  $\text{NH}_3$  al 29% /  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) hasta que el pH alcanzó 9,4, momento en el cual se formó un precipitado. Esta mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Entonces, el producto (2,280 g, 0,0067 moles, 95% de rendimiento) se aisló mediante filtración, el sólido se lavó con agua destilada (25 ml) y se secó en un horno de gravedad a  $90^\circ\text{C}$  durante 24 h.

30

35

#### Ejemplo 10: síntesis de (-)-naltrexona a partir de (-)-noroximorfona - Reacción 2

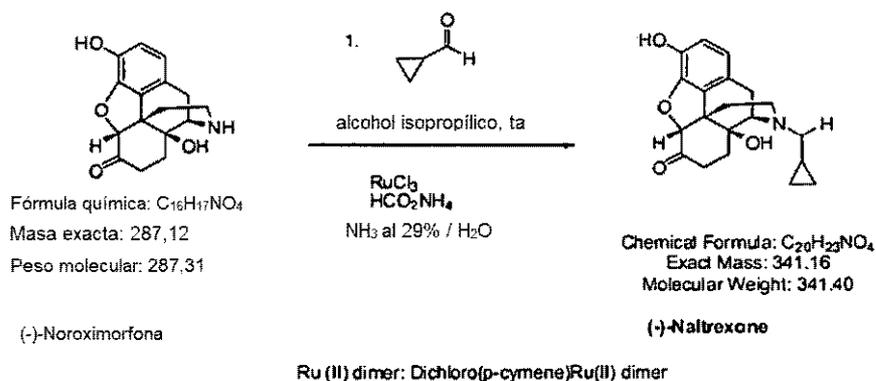
Se sintetizó (-)-naltrexona según el siguiente esquema de reacción:



5 En un matraz de fondo redondo se añadió, noroximorфона (2,94 g, 0,01 moles), metanol (20 ml) y ciclopropanocarboxaldehído (1,43 g, 0,02 moles, 0,91 ml). Se añadió formiato amónico (2,58 g, 0,041 moles). Se añadió dímero de dicloro(p-cimeno) Ru (II) (63 mg, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo y después se evaporó a presión reducida dejando un aceite pegajoso. Al aceite espeso se añadió agua destilada (20 ml). A esta disolución se añadió NH<sub>3</sub> al 29% / H<sub>2</sub>O (~10 ml) hasta que el pH alcanzó 9,6 y se formó un sólido. Esta mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. Entonces, el producto (2,52 g, 0,0074 moles, 72% de rendimiento) se aisló mediante filtración, se lavó con agua destilada (25 ml) y se secó en un horno de gravedad a 90°C durante 24 h.

### Ejemplo 11: síntesis de (-)-naltrexona a partir de (-)-noroximorфона - Reacción 3

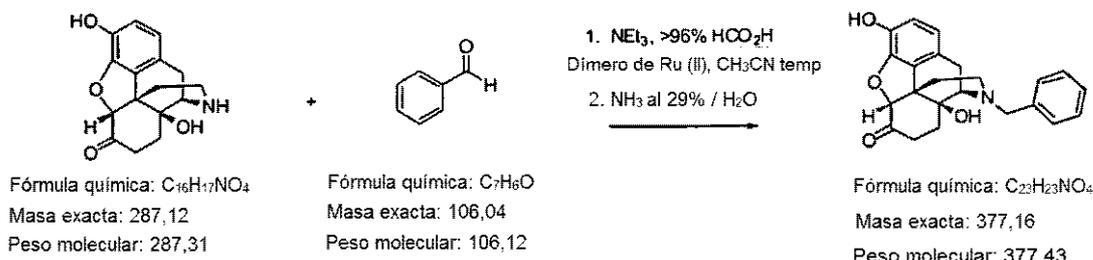
El siguiente esquema de reacción esquematiza otra reacción para la síntesis de (-)- naltrexona:



15 Un matraz de fondo redondo se cargó con noroximorфона (2,19 g, 0,008 moles), isopropanol (20 ml) y ciclopropanocarboxaldehído (1,07 g, 0,02 moles, 0,91 ml). Se añadió formiato amónico (2,40 g, 0,038 moles). A esta disolución se añadió RuCl<sub>3</sub> (anhidro) (10 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se añadió agua destilada (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo y se evaporó a presión reducida dejando un semisólido. Al semisólido se añadió agua destilada (10 ml). A esta disolución se añadió NH<sub>3</sub> al 29% / H<sub>2</sub>O (~5 ml) ajustando el pH desde 7,0 hasta 9,4. Se formó un precipitado blanco. El precipitado se filtró, se lavó con agua destilada (10 ml) y se secó durante 16 h a 95°C produciendo (-)-naltrexona (2,35 g, 0,007 moles, 91% de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

### Ejemplo 12: síntesis de (-)-N-benciloximorфона a partir de (-)-noroximorфона

25 El siguiente esquema de reacción esquematiza la preparación de (-)-N-benciloximorфона:



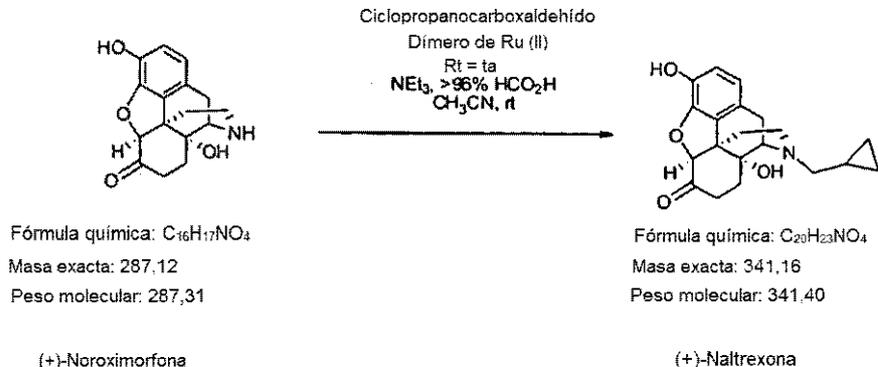
Noroximorfone

Dímero de Ru (II) = dímero de dicloro(p-cimeno) Ru (II)

Un matraz de fondo redondo se cargó con noroximorfone (6,79 g, 0,024 moles), acetonitrilo (25 ml) y benzaldehído (3,76 g, 0,035 moles, 3,93 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió trietilamina (11,96 g, 0,118 moles, 16,47 ml) seguido de la adición gota a gota de ácido fórmico > 96% (13,60 g, 0,295 moles, 11,15 ml). Se añadió dímero de dicloro(p-cimeno) Ru (II) (72 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Cuando el análisis mediante HPLC indicó que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado que contenía celita (~1,0 g) y el embudo se aclaró con acetonitrilo (20 ml). El filtrado se transfirió a un matraz de fondo redondo y el disolvente se eliminó a presión reducida dejando un aceite pegajoso. El aceite espeso se disolvió en agua destilada (25 ml) y metanol (5,0 ml). A esta disolución se añadió  $NH_3$  al 29% /  $H_2O$  (~25 ml) hasta que el pH alcanzó 9,8 y se formó un sólido. Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces, el producto (8,30 g, 0,022 moles, 93% de rendimiento) se aisló mediante filtración, se lavó con una mezcla de agua destilada (25 ml) y metanol (5 ml) y se secó en un horno de vacío durante 24 h.

**Ejemplo 13: síntesis de (+)-naltrexona a partir de (+)-noroximorfone**

Se sintetizó (+)-naltrexona según el siguiente esquema de reacción:



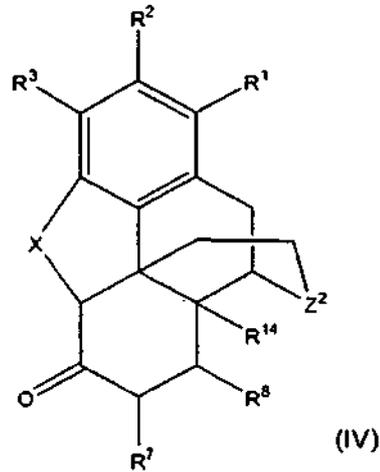
(+)-Noroximorfone

(+)-Naltrexona

En un matraz de fondo redondo se añadió, (+)-noroximorfone (1,73 g, 0,006 moles), acetonitrilo (15 ml) y ciclopropanocarboxaldehído (0,63 g, 0,009 moles, 0,67 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió trietilamina (3,05 g, 0,030 moles, 4,20 ml) seguido de la adición gota a gota de ácido fórmico > 96% (3,46 g, 0,075 moles, 2,84 ml). Se añadió dímero de dicloro(p-cimeno) Ru (II) (18 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo y el disolvente se eliminó a presión reducida dejando un aceite pegajoso. El aceite espeso se disolvió en agua destilada (10 ml). A esta disolución se añadió  $NH_3$  al 29% /  $H_2O$  (~5 ml) hasta que el pH alcanzó 9,6 y se formó un sólido. El sólido (1,21 g, 0,0035 moles) se aisló mediante filtración, se lavó con agua destilada (10 ml) y se secó en un horno de gravedad a 75°C durante 48 h. El filtrado se extrajo usando acetato de etilo (3 x 25 ml), los extractos se combinaron, se secaron sobre  $MgSO_4$  anhidro y después se evaporaron. Se aisló un segundo rendimiento de (+)-naltrexona (0,80 g, 0,0023 moles) mediante cromatografía en columna (gel de sílice G60, 70-230 de malla ASTM) eluyendo con un 80% de acetato de etilo heptano. El rendimiento combinado de (+)-naltrexona obtenido mediante ambos aislamientos era de 2,01 g, 0,0059 moles, 97% de rendimiento, en forma de un sólido de color blanquecino.

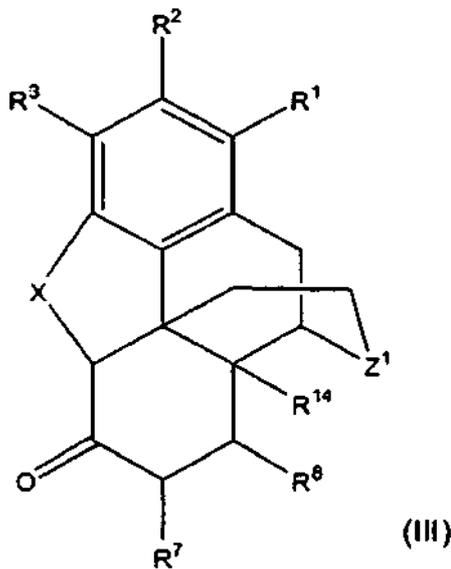
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un cetomorfinano N-alkilado que comprende la Fórmula (IV):



comprendiendo el procedimiento:

- 5 mantener desprotegido un grupo cetona de un N-imina cetomorfinano o de un hemiaminal cetomorfinano; y, reducir el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano en presencia de una fuente de hidrógeno producida *in situ* a través de la transferencia de hidrógeno y un catalizador sin reducir sustancialmente la funcionalidad 6-ceto a un alcohol, comprendiendo el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano la Fórmula (III):



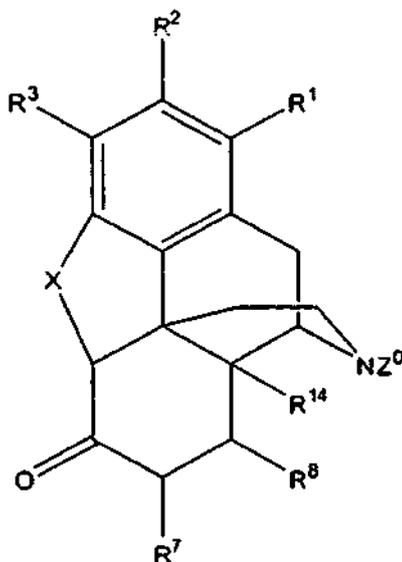
10

en la que:

- 15  $R^1$  y  $R^2$  están seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo y  $\{-OR^{15}\}$ ;  
 $R^3$ ,  $R^7$  y  $R^8$  están seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y  $\{-OR^{15}\}$ ;  
 $R^9$  está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y heterociclo;  
 $R^{14}$  está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno e hidroxil;  
 $R^{15}$  está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo hidroxil protector;  
 20 X es un heteroátomo;

Z<sup>1</sup> está seleccionado de entre el grupo que consiste en {-}NCH(OH)(R<sup>9</sup>) y {-}N<sup>+</sup>=CH(R<sup>9</sup>); y  
Z<sup>2</sup> es {-}NCH<sub>2</sub>R<sup>9</sup>

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano es formado mediante la reacción de un aldehído que comprende la fórmula R<sup>9</sup>CHO con un 6-cetonormorfinano que comprende la siguiente estructura:



en la que:

- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo y {-}OR<sup>15</sup>;  
R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> están seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y {-}OR<sup>15</sup>;  
R<sup>9</sup> está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y heterociclo;  
R<sup>14</sup> está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo;  
R<sup>15</sup> está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo protector hidroxilo;  
Z<sup>0</sup> está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno; y  
X es un heteroátomo.

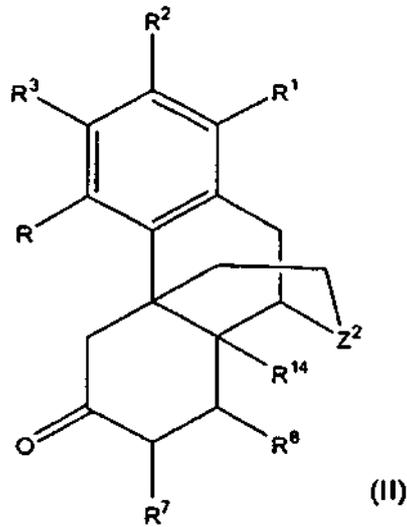
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el aldehído está seleccionado de entre el grupo que consiste en formaldehído, acetaldehído, ciclopropanocarboxaldehído, ciclobutanocarboxaldehído, benzaldehído, benzaldehído sustituido y una combinación de los mismos; el 6-cetonormorfinano se selecciona de entre el grupo que consiste en noroximorfona, noroxicodona, norhidrocodona, nortebaína, nororipavina y norhidromorfona; y el cetomorfinano N-alquilado que comprende la Fórmula (IV) se selecciona de entre el grupo que consiste en nalbufona, naltrexona, naloxona y una combinación de los mismos.

4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la actividad óptica del cetomorfinano N-alquilado que comprende la Fórmula (IV) está seleccionado de entre el grupo que consiste en (+), (-) y una combinación de las mismas; y la configuración de los carbonos quirales C-5, C-13, C-14 y C-9 del cetomorfinano N-alquilado que comprende la Fórmula (IV) puede elegirse de entre el grupo que consiste en RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, RSRS, RSSS, SRRR, SRSR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS y SSSS; a condición de que, sin embargo, los carbonos C-15 y C-16 están ambos bien en el lado alfa de la molécula o bien en el lado beta de la molécula.

5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el N-imina o el hemiaminal cetomorfinano que comprende la Fórmula (III) es un análogo de la noroximorfona; el catalizador comprende un dímero de di-μ-clorobis (rutenio) (II); y, la fuente de hidrógeno comprende ácido fórmico o una sal de ácido fórmico.

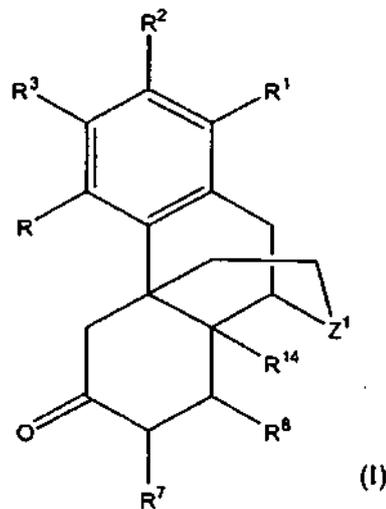
6. El procedimiento de la reivindicación 5, que comprende adicionalmente la producción del cetomorfinano de Fórmula (IV) con un rendimiento mayor del 85%.

7. Un procedimiento de preparación de un cetomorfinano N-alquilado que comprende la Fórmula (II)



comprendiendo el procedimiento:

- 5 mantener desprotegido un grupo cetona de un N-imina cetomorfinano o de un hemiaminal cetomorfinano; y, reducir el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano en presencia de una fuente de hidrógeno producida *in situ* a través de la transferencia de hidrógeno y un catalizador sin reducir sustancialmente la funcionalidad 6-ceto a un alcohol, comprendiendo el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano la Fórmula (I):

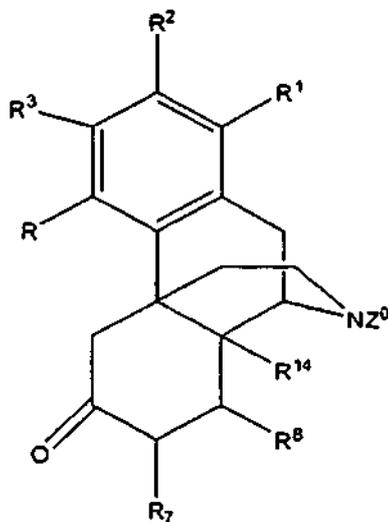


en la que:

- 10 R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo y {-}OR<sup>15</sup>;  
 R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> están seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y {-}OR<sup>15</sup>;  
 15 R<sup>9</sup> está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y heterociclo;  
 R<sup>14</sup> está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo;  
 R<sup>15</sup> está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo protector hidroxilo;  
 20 Z<sup>1</sup> está seleccionado de entre el grupo que consiste en {-}NCH(OH)(R<sup>9</sup>) y {-}N+=CH(R<sup>9</sup>); y  
 Z<sup>2</sup> es {-}NCH<sub>2</sub>R<sup>9</sup>.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el N-imina cetomorfinano o el hemiaminal cetomorfinano se forma mediante la reacción de un aldehído que comprende la fórmula R<sup>9</sup>CHO con un 6-cetonormorfinano que

comprende la siguiente estructura:



en la que:

- 5 R, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo y {-}OR<sup>15</sup>;
- R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> están seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y {-}OR<sup>15</sup>;
- 10 R<sup>9</sup> está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y heterociclo;
- R<sup>14</sup> está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo; y
- R<sup>15</sup> está seleccionado de entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo protector hidroxilo; y
- Z<sup>0</sup> es hidrógeno.
- 15 9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el aldehído está seleccionado de entre el grupo que consiste en formaldehído, acetaldehído, ciclopropanocarboxaldehído, ciclobutanocarboxaldehído, benzaldehído, benzaldehído sustituido y una combinación de los mismos; y el 6-cetonormorfinano está seleccionado de entre el grupo que consiste en 4-metoxi-6-cetomorfinano, 3,4-dimetoxicetomorfinano-6-ona y 4-metoxi-cetomorfinano-3-ol-6-ona.
- 20 10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en el que la actividad óptica del cetomorfinano N-alquilado que comprende la Fórmula (II) está seleccionado de entre el grupo que consiste en (+), (-) y una combinación de las mismas.
- 25 11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la cantidad de aldehído es desde aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 3,0 equivalentes por equivalente del 6-cetonormorfinano; y la reacción del aldehído y el 6-cetonormorfinano se produce en un intervalo de temperatura de desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 60°C y en presencia de un sistema disolvente que comprende un disolvente orgánico.
- 30 12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el disolvente orgánico está seleccionado de entre el grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, éter etílico, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidina, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetato de propilo y una combinación de los mismos.
- 35 13. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la funcionalidad cetona del cetomorfinano se reduce menos de aproximadamente un 5%.
14. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que la fuente de hidrógeno comprende un compuesto práctico seleccionado de entre el grupo que consiste en ácido fórmico, sales orgánicas o inorgánicas del ácido fórmico, isopropanol, n-propanol, n-butanol y una combinación de los mismos; y el catalizador comprende rutenio, rodio o iridio.
15. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la fuente de hidrógeno es ácido fórmico; y el catalizador está seleccionado de entre el grupo que consiste en un dímero de dicloro(areno) Ru (II), un dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil) Rh (II), diacetato de BINAP-Ru (II), dicloruro de BINAP-Ru (II), dibromuro de

## ES 2 439 015 T3

BINAP-Ru (II), diyoduro de BINAP-Ru (II),  $[\text{RuCl}(\text{R o S})\text{BINAP} (\text{C}_8\text{H}_8)]\text{Cl}$ , un dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil) iridio (III), cloruro de Ru (III), hidrato de RuCb, acetilacetonato de Ru (III), tetraalquilamonio  $\text{RuCl}_4$  y piridinio  $\text{RuCl}_4$ .