(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 465 066**

(51) Int. Cl.:

C07D 489/00 (2006.01)
C07B 43/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2010** **E 10724655 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014** **EP 2440561**

(54) Título: **Aminación reductora de 6-ceto-normorfinanos por transferencia de hidrógeno catalítica**

(30) Prioridad:

11.06.2009 US 186047 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2014

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

GROTE, CHRISTOPHER W.;
CANTRELL, GARY L.;
MCCLURG, JOSEPH P.;
THOMASSON, CATHERINE E. y
MOSER, FRANK W.

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 465 066 T3

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

DESCRIPCIÓN

Aminación reductora de 6-ceto-normorfinanos por transferencia de hidrógeno catalítica.

Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a la aminación reductora de 6-ceto-normorfinanos para formar 6-alfa-amino-epímeros. En particular, la invención se refiere a la aminación reductora de 6-ceto-normorfinanos por transferencia de hidrógeno catalítica para formar 6-alfa-amino-epímeros N-formilados.

Antecedentes de la invención

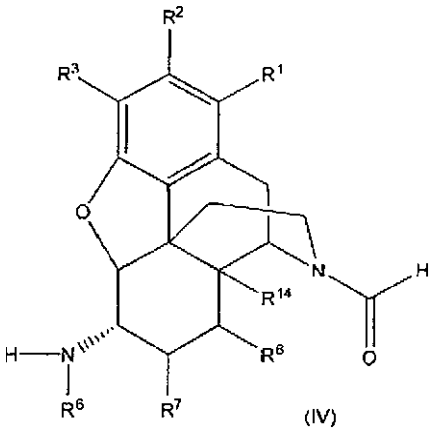
Los morfinanos, incluyendo morfinanos y normorfinanos N-alquilados, son productos farmacéuticos importantes, usados típicamente como analgésicos o agentes de suspensión de droga/alcohol. Los morfinanos sustituidos, tales como 6-amino-derivados, pueden ser útiles terapéuticamente debido a que presentan mayor eficacia, mayor potencia y/o pueden actuar como profármacos. Aunque se han indicado diversos métodos para formar 6-amino-morfinanos de 6-ceto-morfinanos en la bibliografía, ninguno proporciona la síntesis estereoselectiva de 6-alfa-amino-epímeros con buen rendimiento. Además, los métodos existentes requieren el uso de agentes reductores altamente reactivos y/o gas hidrógeno. Hay una necesidad, por lo tanto, de procedimientos simples, suaves y eficaces para la preparación de 6-alfa-amino-morfinanos de alta pureza enantiomérica.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona procedimientos para la síntesis estereoselectiva de 6-alfa-amino-epímeros por la aminación reductora de 6-ceto-normorfinanos en un entorno donador de transferencia de hidrógeno.

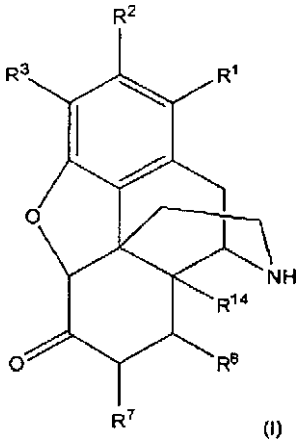
En resumen, por lo tanto, un aspecto de la presente invención incluye un procedimiento para preparar un 6-alfa-amino-N17-formilmorfinano. El procedimiento comprende poner en contacto un 6-ceto-normorfinano con una fuente de amina, un donador de hidrógeno que comprende un ión formiato, un catalizador de metal de transición y un aceptor de protones para formar el 6-alfa-amino-N17-formil-morfinano.

En un aspecto de la invención el 6-alfa-amino-N17-formil-morfinano es de Fórmula (IV):



(IV)

El procedimiento comprende reducir un compuesto que comprende la Fórmula (I) en presencia de una fuente de amina (R^6NH_2), un donador de hidrógeno que comprende un ión formiato, un catalizador de metal de transición y un aceptor de protones para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV). El compuesto de Fórmula (I) comprende:



(I)

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

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno y {-}OR^{15};

R^3, R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y {-}OR^{15};

R^6 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y {-}OR^{15} y

R^{15} se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo protector de hidroxi.

Otras características e iteraciones de la invención se describen con más detalle a continuación.

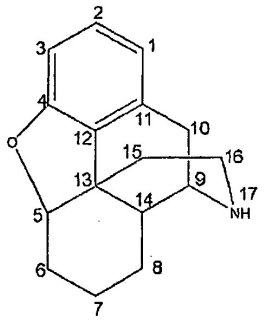
Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona procedimientos mejorados para la síntesis estereoselectiva de epímeros de 6-alfa-amino-morfinano, sales, compuestos intermedios o análogos de los mismos. En particular, el resto 6-ceto de un normorfinano se convierte en el 6-alfa-amino-epímero por aminación reductora en un entorno de hidrogenación por transferencia. Específicamente, el resto 6-ceto del normorfinano se condensa con una fuente de amina en presencia de un catalizador de metal de transición y un donador de hidrógeno que comprende un ión formiato, de manera que se forma un 6-alfa-amino-N17-formil-morfinano. Los procedimientos de la invención, por lo tanto, evitan el uso de gas hidrógeno y agentes reductores de grupo principal altamente reactivo. De acuerdo con esto, los procedimientos son bastante suaves y toleran muchos grupos funcionales que se pueden reducir en presencia de agentes reductores de grupo principal menos peligroso. Ventajosamente, los procedimientos de la invención proporcionan alto rendimiento y alta pureza epimérica de 6-alfa-amino-epímeros. Se pueden obtener composiciones que comprenden un epímero de 6-alfa-amino-N17-formil-morfinano y menos de 5%, preferiblemente menos de 2% e incluso más preferiblemente menos de 1% de un 6-beta-amino-epímero.

(I) Procedimientos para la preparación de 6-alfa-amino-N17-formil-morfinanos

Un aspecto de la invención incluye procedimientos para la síntesis estereoselectiva de 6-alfa-amino-N17-formil-morfinanos. Los procedimientos comprenden poner en contacto un 6-ceto-normorfinano con una fuente de amina tal como una amina primaria o una sal de amonio, un donador de hidrógeno que comprende un ión formiato, un catalizador de metal de transición y un aceptor de protones para formar el 6-alfa-amino-N17-formil-morfinano.

En general, los morfinanos detallados en la presente memoria comprenden cualquier compuesto con una estructura de morfinano de núcleo. Para los fines de ilustración, los átomos del anillo de la estructura de morfinano de núcleo se enumeran en el diagrama presentado a continuación. Los normorfinanos carecen de un sustituyente en el nitrógeno en la posición 17. Esto es, se une al menos un átomo de hidrógeno al nitrógeno del anillo.

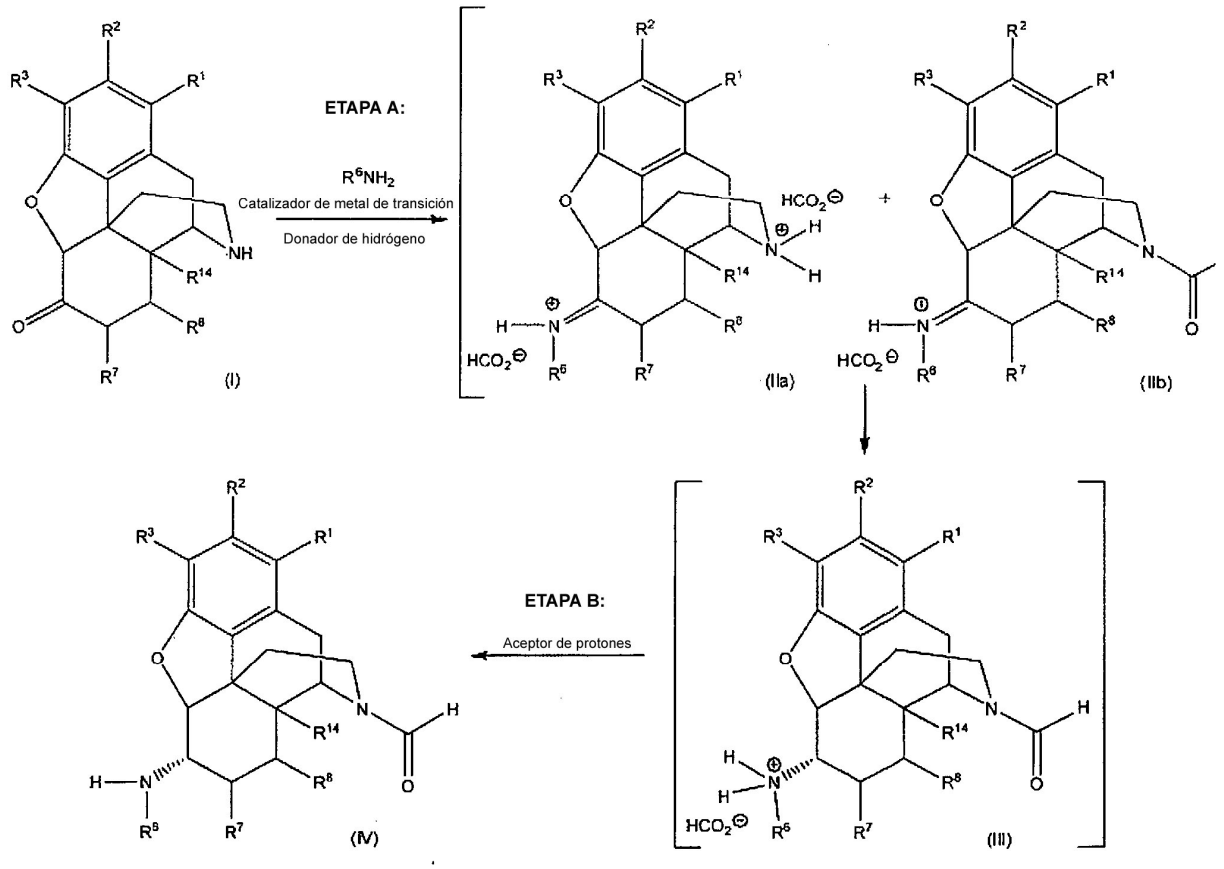


Poner en contacto el 6-ceto-normorfinano con la fuente de amina, el catalizador de metal de transición y el donador de hidrógeno conduce a la formación de dos compuestos intermedios, es decir, una sal de bis-formiato de 6-imina-normorfinano y una sal de formiato de 6-imina-N17-formil-morfinano. El resto imina de cada compuesto intermedio se convierte *in situ* en el 6-alfa-amino-epímero. La extensión de la reacción conduce a la formación de las especies 6-alfa-amino-N17-formilo. El contacto de la sal de formiato del 6-alfa-amino-N17-formil-morfinano con el aceptor de protones proporciona el 6-alfa-amino-N17-formil-morfinano.

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

En una realización de la invención, se prepara un compuesto que comprende la Fórmula (IV) a partir de un compuesto que comprende la Fórmula (I). El procedimiento comprende reducir el compuesto que comprende la Fórmula (I) en la presencia de una fuente de amina (R^6NH_2), un donador de hidrógeno que comprende un ión formiato y un catalizador de metal de transición, en el que se forman dos compuestos intermedios que comprenden las Fórmulas (IIa) o (IIb). Los compuestos que comprenden las Fórmulas (IIa) o (IIb) se convierten *in situ* en un compuesto que comprende la Fórmula (III). El procedimiento comprende además poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (III) con un aceptor de protones para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV). Para fines de ilustración, el Esquema de Reacción 1 representa la síntesis del compuesto que comprende la Fórmula (IV) según un aspecto de la invención:

Esquema de Reacción 1:



en el que:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno y {-}OR^{15};

R^3, R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y {-}OR^{15};

R^6 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

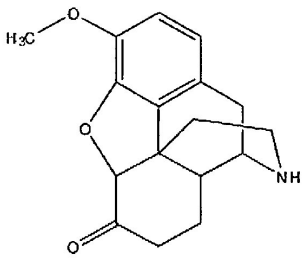
R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y {-}OR^{15} y

R^{15} se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo protector de hidroxi.

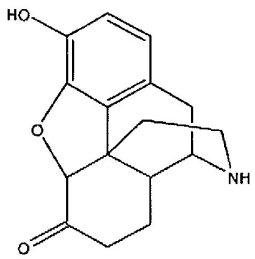
En una realización preferida, cada uno de R^1, R^2, R^7 y R^8 son hidrógeno. En otra realización preferida, R^{14} es hidrógeno o hidroxi. En otra realización preferida más, R^3 se selecciona del grupo que consiste en: alcoxi, hidroxi e hidroxi protegido.

(a) Etapa A del procedimiento

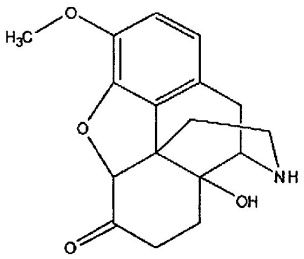
El procedimiento comienza con la formación de una mezcla de reacción por combinación de un 6-cetonormorfinano que comprende la Fórmula (I) con una fuente de amina, un donador de hidrógeno que comprende un ión formiato y un catalizador de metal de transición, en el que el compuesto que comprende la Fórmula (I) experimenta aminación reductora. Una variedad de compuestos que comprende la Fórmula (I) es adecuada para uso en el procedimiento. En realizaciones ejemplares, R^1, R^2, R^7 y R^8 son cada uno hidrógeno; R^3 es hidroxi o metoxi y R^{14} es hidrógeno o hidroxi. Los compuestos representativos que comprenden la Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, norhidrocodona, norhidromorfona, noroxicodona y noroximorfona, que se representan a continuación:



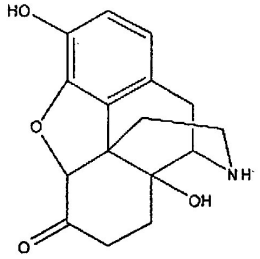
Norhidrocodona



Norhidromorfona



Noroxicodona



Norhidromorfona

(i) fuente de amina

La mezcla de reacción también comprende una fuente de amina que comprende la fórmula R^6NH_2, en la que R^6 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido. En realizaciones en que R^6 es hidrógeno, la fuente de amina, amoníaco (NH_3), se proporciona mediante una sal de amonio. La sal de amonio puede comprender un anión inorgánico o un anión orgánico. Ejemplos no limitantes de aniones inorgánicos adecuados incluyen: bicarbonato, carbonato, cloruro, hidróxido, nitrato, fosfato, sulfuro y sulfato. Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, benzoato, butanoato, acetato, citrato, formiato, fumarato, glutamato, lactato, malato, propionato, oxalato, succinato y tartrato. En una realización preferida, la sal de amonio es acetato de amonio.

En realizaciones en que R^6 es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, la fuente de amina es una amina primaria. En realizaciones preferidas, R^6 es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico. Ejemplos no limitantes de aminas primarias adecuadas incluyen metilamina, etilamina, isopropilamina, alilamina, n-bencilamina, anilina (es decir, fenilamina), metanolamina, etanolamina y aminoácidos tales como alanina o el éster metílico de alanina.

La relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a la fuente de amina puede variar y variará dependiendo de si la fuente de amina es una sal de amonio o una amina primaria. En realizaciones en que la fuente de amina es una sal de amonio, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a la sal de amonio oscilará típicamente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:20. En algunas realizaciones en que la fuente de amina es una sal de amonio, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a la sal de amonio puede oscilar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente o 1:15 o de aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:20. En una realización preferida en que la fuente de amina es una sal de amonio, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a la sal de amonio puede oscilar de aproximadamente 1:11 a aproximadamente 1:13 o más preferiblemente aproximadamente 1:12. En realizaciones en que la fuente de amina es una amina primaria, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a la amina primaria oscilará típicamente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5. En diversas realizaciones en que la fuente de amina es una amina primaria, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a la amina primaria puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:3 o de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:5. En una realización preferida en que la fuente de amina es una amina primaria, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a la amina primaria puede oscilar de aproximadamente 1:1,25 a aproximadamente 1:2.

(ii) donador de hidrógeno que comprende un ión formiato

Además del compuesto que comprende la Fórmula (I) y la fuente de amina, la mezcla de reacción también comprende un donador de hidrógeno que comprende un ión formiato, de manera que puede tener lugar una reacción de hidrogenación por transferencia. El ejemplo no limitante de donadores de hidrógeno adecuados que

comprenden un ión formiato incluyen: ácido fórmico, una sal inorgánica de ácido fórmico, una sal orgánica de ácido fórmico o una mezcla de ácido fórmico y una base orgánica. Las sales inorgánicas adecuadas de ácido fórmico incluyen, pero no se limitan a, formiato de calcio, formiato de cesio, formiato de litio, formiato de magnesio, formiato de potasio y formiato de sodio. Los ejemplos no limitantes son sales orgánicas adecuadas de ácido fórmico incluyen formiato de amonio, formiato de etilo, formiato de metilo, formiato de amina, formiato de butilo, formiato de propilo, ortoformiato de trietilo, ortoformiato de trietilo, formiato de trietilamonio, formiato de trimetilamonio y similares. Las bases orgánicas adecuadas para combinación con ácido fórmico incluyen, pero no se limitan a, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina y N,N-dimetilaminopiridina. En una realización ejemplar, el donador de hidrógeno comprende una mezcla de ácido fórmico y una base orgánica, en la que la base orgánica es trietilamina.

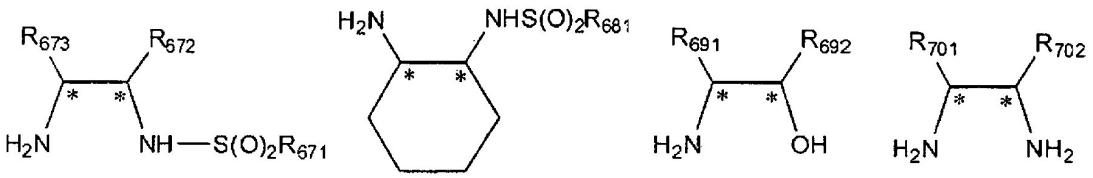
La relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al donador de hidrógeno puede y variará. En general, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al donador de hidrógeno oscilará de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20. En diversas realizaciones, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al donador de hidrógeno puede oscilar de 1:1 a aproximadamente 1:3, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:10 o de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:20. En realizaciones preferidas, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al donador de hidrógeno puede oscilar de 1:11 a aproximadamente 1:13. En realizaciones ejemplares en que el donador de hidrógeno comprende ácido fórmico y trietilamina, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a trietilamina puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10 o más preferiblemente de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:5. El donador de hidrógeno se puede introducir lentamente en la mezcla de reacción. Por ejemplo, el donador de hidrógeno se puede añadir en pequeñas alícuotas o gotas a la mezcla de reacción.

(iii) catalizador de metal de transición

La mezcla de reacción también comprende un catalizador de metal de transición. Como se usa en la presente memoria, el catalizador de metal de transición comprende al menos un metal complejado con al menos un ligando. El metal del complejo de metal de transición catalítico puede ser rutenio, osmio, rodio, iridio, paladio o platino. En una realización preferida, el metal de transición puede ser rutenio, iridio o rodio. El estado de valencia del metal de transición puede variar. Por ejemplo, ejemplos no limitantes de metales de transición adecuados incluyen: rutenio (II), rutenio (III), rutenio (IV), osmio (II), osmio (III), osmio (IV), rodio (I), rodio (III), iridio (III), iridio (IV), paladio (II), paladio (IV), platino (II) y platino (IV). Típicamente, la proporción de metal a ligando en el complejo es aproximadamente 1:1. El ligando del complejo de metal de transición catalítico puede ser un donador de nitrógeno mono- o bidentado, un ligando donador de fósforo, un ligando ciclopentadienilo, un ligando areno, un ligando olefina, un ligando alquino, un ligando heterocicloalquilo, un ligando heteroarilo, un ligando hidruro, un ligando alquilo o un ligando carbonilo.

En realizaciones preferidas, el complejo de metal de transición catalítico puede ser: dímero de dicloro(areno)Ru (II), dímero de dicloro(pentametilciclopentadienilo)Rh (II), diacetato de BINAP-Ru (II), dicloruro de BINAP-Ru (II), dibromuro de BINAP-Ru (II), diyoduro de BINAP-Ru (II), [RuCl((R o S)BINAP)(C_6H_6)]Cl, dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil)iridio (III), cloruro de Ru (III), hidrato de $RuCl_3$, acetilacetonato de Ru (III), tetralquilamonio $RuCl_4$ o piridinio $RuCl_4$. En una realización ejemplar, el catalizador de metal de transición puede ser dímero de dicloro(p-cimeno)Ru (II).

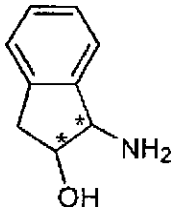
En otras realizaciones, el complejo de metal de transición catalítico puede ser un catalizador asimétrico en que al menos un metal está complejado con al menos un ligando quiral, bidentado, usando átomos donadores de nitrógeno oxígeno o fósforo. Estos catalizadores se refieren a veces como catalizadores Noyori y se describen más completamente en, por ejemplo, la patente de EE.UU. 5.693.820 (Helmchen et al.) y R. Noyori et al., Asymmetric Catalysts by Architechtural and Functional Molecular Engineering: Practical Chemo- and Stereoselective Hydrogenation of Ketones, Agew. Chem. Int. Ed. 2.001, 40, págs. 40-73. En un ejemplo, el ligando quiral puede comprender la Fórmula (670), (680), (690) o (700), como se muestra a continuación,



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 Fórmula (690) y R_{701} y R_{702} de Fórmula (700) y los átomos de carbono a que están unidos, pueden formar opcionalmente un compuesto cíclico o bicíclico. En las estructuras anteriores, el "*" indica un átomo de carbono quiral. La configuración de los carbonos quirales del catalizador asimétrico puede ser RR, RS, SR o SS.

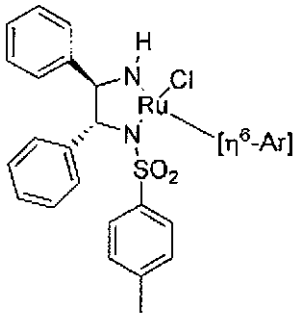
En una realización, el ligando comprende la Fórmula (670) y R_{672} y R_{673} son cada uno fenilo y R_{671} es arilo. En otro ejemplo de esta realización, R_{671} es tolilo, mesitilo o naftilo. En una realización alternativa, el ligando comprende la Fórmula (680) y R_{681} es tolilo, mesitilo, 2,4,6-triisopropilfenilo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

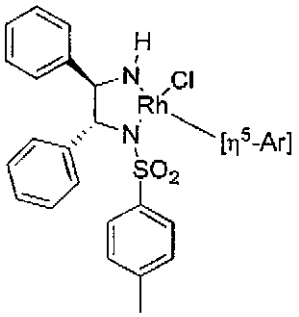


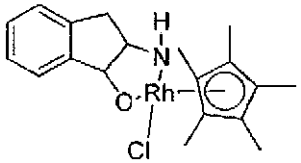
En otra realización, el ligando corresponde a la Fórmula (700) y R_{701} y R_{702} son hidrógeno que forman así el compuesto, etilenodiamina.

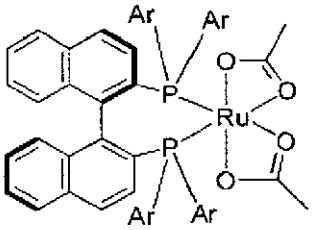
En un ejemplo preferido, el ligando quiral puede ser p-toluenosulfonil-1,2-difeniletilenodiamina, (1S,2S)-(+)-N-4-toluenosulfonil-1,2-difeniletileno-1,2-diamina, (1*R,2R)-(-)-N*-4-toluenosulfonil-1,2-difeniletileno-1,2-diamina, di-N-tosil-1,2-difeniletilenodiamina, N-tosil-1,2-difeniletilenodiamina, N-tosil-1,2-etilenodiamina o N-tosil-1,2-diaminociclohexano.

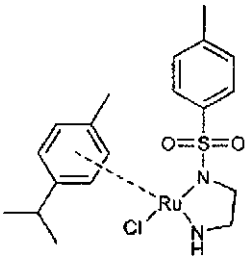
Los catalizadores asimétricos de rutenio o rodio adecuados incluyen lo siguiente:

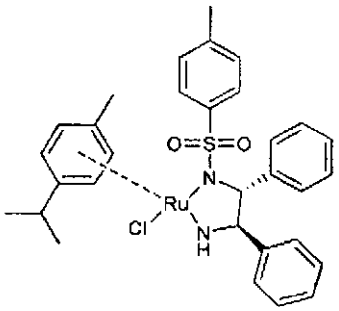


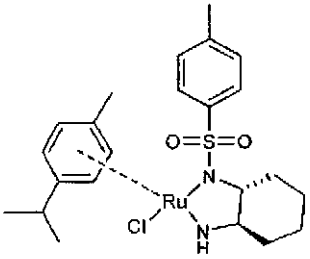












La relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) y el catalizador de metal de transición puede variar y variará dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza del catalizador de metal de transición. En general, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) y el catalizador de metal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

(iv) disolvente

La mezcla de reacción, como se detalla en la presente memoria, también comprende un disolvente. El disolvente

puede variar y variará dependiendo del sustrato de partida y los agentes reaccionantes usados en el procedimiento. El disolvente puede ser un disolvente prótico, un disolvente aprótico, un disolvente no polar o combinaciones de los mismos. Ejemplos adecuados de disolventes próticos incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, n-butanol, s-butanol, t-butanol, agua y combinaciones de los mismos. Ejemplos no limitantes de disolventes apróticos adecuados incluyen: acetonitrilo, dietoximetano, N,N-dimetilacetamida (DMAC), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilpropionamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetoximetano, bis(2-metoxietil) éter, 1,4-dioxano, N-metil-2-pirrolidinona (NMP), formiato de etilo, formamida, hexametilfosforamida, N-metilacetamida, N-metilformamida, cloruro de metileno, nitrobenceno, nitrometano, propionitrilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, triclorometano y combinaciones de los mismos. Ejemplos adecuados de disolventes no polares incluyen, pero no se limitan a, disolventes de alcano y alcano sustituido (incluyendo cicloalcanos), hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, combinaciones de los mismos y similares. Los disolventes no polares específicos que se pueden emplear, incluyen, por ejemplo, benceno, acetato de butilo, t-butil metil éter, clorobenceno, cloroformo, clorometano, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, dietil éter, acetato de etilo, dietilenglicol, fluorobenceno, heptano, hexano, acetato de isopropilo, metiltetrahidrofurano, acetato de pentilo, acetato de n-propilo, tetrahidrofurano, tolueno y combinaciones de los mismos. Los disolventes ejemplares incluyen: acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona, acetato de etilo, etanol y metanol. En realizaciones en que la fuente de amina es una amina primaria, el disolvente preferido es acetonitrilo. En realizaciones en que la fuente de amina es una sal de amonio, el disolvente preferido es etanol.

En general, la relación en peso del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) oscilará de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 100:1. En diversas realizaciones, la relación en peso del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) puede oscilar de 0,5:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 25:1 o de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 100:1. En realizaciones preferidas, la relación en peso del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) puede oscilar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1.

(v) condiciones de reacción

En general, la reacción se llevará a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 20ºC a aproximadamente 100°C o más preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 70°C. En diversas realizaciones, la temperatura de la reacción puede ser aproximadamente temperatura ambiente (~23°C), aproximadamente 30°C, aproximadamente 40°C, aproximadamente 50°C, aproximadamente 60°C o aproximadamente 70°C. La reacción se realiza típicamente en atmósfera ambiental y presión atmosférica.

En general, se permite que transcurra la reacción durante un periodo de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción, cuando se determina por cualquier método conocido para un experto en la materia, tal como cromatografía (por ej., HPLC). La duración de la reacción puede oscilar de aproximadamente 12 horas a más de 3 días. En algunas realizaciones, se permite que transcurra la reacción durante 12 horas, 18 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 60 horas, 72 horas u 84 horas. En este contexto, una "reacción completada" en general significa que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente disminuida del compuesto que comprende la Fórmula (I). Típicamente, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (I) que queda en la mezcla de reacción puede ser menor que aproximadamente 3% y preferiblemente menor que aproximadamente 1%.

(b) compuestos intermedios

Durante la etapa A del procedimiento, la aminación reductora del compuesto que comprende la Fórmula (I) conduce a la formación de dos compuestos intermedios que comprenden las Fórmulas (IIa) o (IIb), como se representa en el Esquema de Reacción 1. El resto imina de cada uno se convierte *in situ* en el 6-alfa-amino-epímero y la extensión de la reacción favorece la formación del morfinano N17-formilado. Como consecuencia, se forma un compuesto intermedio que comprende la Fórmula (III), como se muestra en el Esquema de Reacción 1. Adicionalmente, el disolvente de mezcla de reacción se puede secar de manera azeotrópica, conduciendo además de ese modo a la formación del compuesto que comprende la Fórmula (III).

El compuesto que comprende la Fórmula (III) puede precipitar de la mezcla de reacción y se puede recuperar de la mezcla de reacción usando procedimientos clásicos. En otras realizaciones, el compuesto que comprende la Fórmula (III) se puede aislar de la mezcla de reacción usando procedimientos clásicos conocidos para los expertos en la materia.

(c) Etapa B del procedimiento

El procedimiento comprende además poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (III) con un aceptor de protones, en el que se forma el compuesto que comprende la Fórmula (IV). Una variedad de aceptores de protones es adecuada para uso en esta etapa del procedimiento. En general, el aceptor de protones tendrá un pKa mayor que aproximadamente 9. Los aceptores de protones adecuados con esta característica incluyen: amoníaco, sales de borato (tales como, por ejemplo, $NaBO_3$), sales de bicarbonato (tales como, por ejemplo,

$NaHCO_3$, $KHCO_3$, $LiCO_3$ y similares), sales de carbonato (tales como, por ejemplo, Na_2CO_3, K_2CO_3, Li_2CO_3 y similares), sales de hidróxido (tales como, por ejemplo, NaOH, KOH y similares), bases orgánicas (tales como, por ejemplo, piridina, metilamina, dietilamina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina) y mezclas de cualquiera de lo anterior. En realizaciones preferidas, el aceptor de protones puede ser: amoníaco, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio. En una realización ejemplar, el aceptor de protones puede ser amoníaco.

Típicamente, la cantidad de aceptor de protones que se añade a la reacción será suficiente para ajustar el pH de la mezcla de reacción a un valor entre 9 y 10. Preferiblemente, el pH de la mezcla de reacción no excede de 10. En algunas realizaciones, el pH de la mezcla de reacción puede oscilar de aproximadamente 9,0 a aproximadamente 9,2, de aproximadamente 9,2 a aproximadamente 9,4, de aproximadamente 9,4 a aproximadamente 9,6, de aproximadamente 9,6 a aproximadamente 9,8 o de aproximadamente 9,8 a aproximadamente 10,0. En realizaciones ejemplares, el pH de la mezcla de reacción puede oscilar de aproximadamente 9,3 a aproximadamente 9,6. El aceptor de protones se puede añadir en pequeñas alícuotas o gota a gota a la mezcla de reacción hasta que se alcanza el pH deseado.

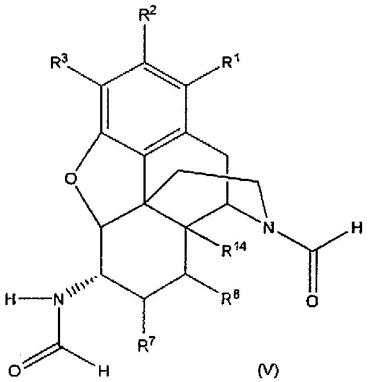
La mezcla de reacción puede comprender además un disolvente prótico. Se enumeraron disolventes próticos adecuados anteriormente en la sección (II)(a)(iv). En realizaciones ejemplares, el disolvente prótico puede ser agua.

Típicamente, se permite que transcurra la reacción a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción. En general, el compuesto que comprende la Fórmula (IV) precipita de la mezcla de reacción. De acuerdo con esto, la reacción se puede completar cuando no se forma más precipitado. Alternativamente, se puede determinar la reacción completa por cualquiera conocida para los expertos en ello, tal como cromatografía (por ej., HPLC). En este contexto, una "reacción completada" en general significa que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente disminuida del compuesto que comprende la Fórmula (III) y una cantidad significativamente aumentada del compuesto que comprende la Fórmula (IV) comparado con las cantidades de cada uno presentes al comienzo de la reacción. Típicamente, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (III) que queda en la mezcla de reacción puede ser menor que aproximadamente 3% y preferiblemente menor que aproximadamente 1%.

El compuesto que comprende la Fórmula (IV) se puede aislar de la mezcla de reacción usando técnicas conocidas para los expertos en la materia. Ejemplos no limitantes de técnicas adecuadas incluyen: precipitación, extracción, evaporación, cromatografía y cristalización.

El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede variar y variará. Típicamente, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) será al menos aproximadamente 60%. En una realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede oscilar de aproximadamente 60% a aproximadamente 70%. En otra realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede oscilar de aproximadamente 70% a aproximadamente 80%. En una realización más, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede oscilar de aproximadamente 80% a aproximadamente 90%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede ser mayor que aproximadamente 90%.

En realizaciones en que la fuente de amina es una sal de amonio, el producto final comprende además un N-formil-6-alfa-amino-N17-formil-morfinano que comprende la Fórmula (V):



(V)

en la que R^1, R^2, R^3, R^7, R^8 y R^{14} son como se definió anteriormente en el Esquema de Reacción 1.

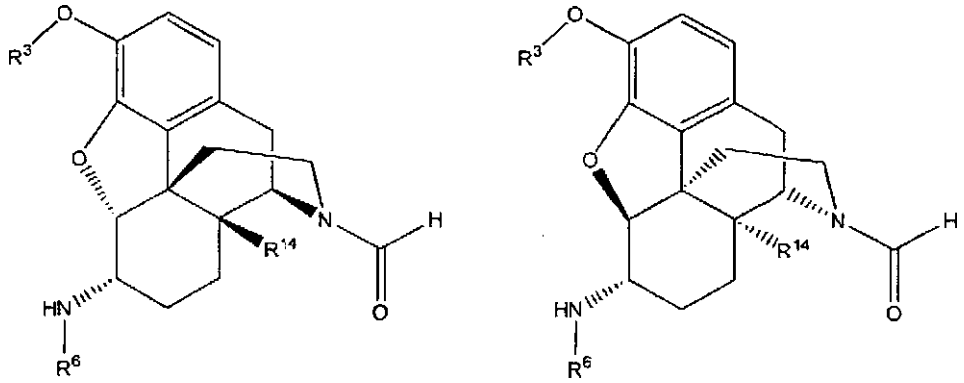
El compuesto que comprende las Fórmulas (IV) o (V) se puede usar como tal o se puede convertir en otro compuesto usando técnicas familiares para los expertos en la materia. El compuesto que comprende las Formulas (IV) o (V) también se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable. Los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen iones metálicos e iones orgánicos. Los iones metálicos más preferidos incluyen, pero no se limitan a, sales de metal alcalino, sales de metal alcalino-térreo y otros iones de metal fisiológicamente aceptables,

apropiados. Los iones ejemplares incluyen: aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc en sus valencias normales. Los iones orgánicos preferidos incluyen aminas terciarias protonadas y cationes amonio cuaternarios incluyendo, en parte, trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N metilglucamina) y procaína. Los ácidos farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido málico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido pirúvico, ácido oxalacético, ácido fumárico, ácido propiónico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido benzoico y similares.

En general, el compuesto o los compuestos preparados por los procedimientos de la invención son enantioméricamente puros por que el producto final comprende menos de aproximadamente 5% de un 6-beta-amino-epímero. En algunas realizaciones, el producto final puede comprender menos de aproximadamente 2% del 6-beta-amino-epímero. En realizaciones adicionales, el producto final puede comprender menos de aproximadamente 1% del 6-beta-amino-epímero.

Los compuestos que comprenden cualquiera de las Fórmulas (I), (IIa), (IIb), (III), (IV) o (V) pueden tener una orientación (-) o una (+) con respecto a la rotación de luz polarizada. Más específicamente, cada centro quiral de los morfinanos puede tener una configuración *R* o una S. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener al menos cuatro centro quirales, es decir carbonos C-5, C-9, C-13 y C-14. En cada centro quiral, la estereoquímica en el átomo de carbono es independientemente *R* o S. La configuración de C-5, C-9, C-13 y C-14, respectivamente, puede ser *RRRR, RRRS, RRSR, RSRR, SRRR, RRSS, RSSR, SSRR, SRRS, SRSR, RSRS, RSSS, SRSS, SSRS, SSSR* o *SSSS*, siempre que los átomos C-15 y C-16 estén los dos en la cara alfa de la molécula o los dos en la cara beta de la molécula. El grupo 6-alfa-amino, es decir, {-}NHR^6, puede ser *R* o S, dependiendo de la identidad (o prioridad) de R^6.

En realizaciones preferidas, el compuesto producido por el procedimiento de la invención es un compuesto como se esquematiza a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.



en el que:

R^3 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo y un grupo protector;

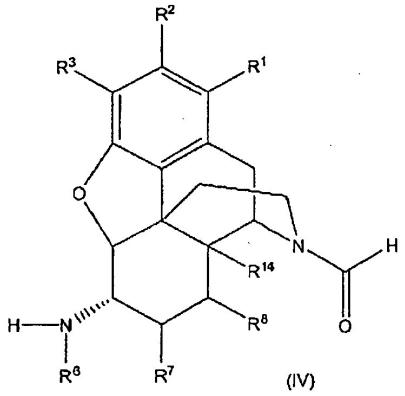
R^6 se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido y

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxi.

En realizaciones preferidas, R es metilo, ciclopropilmetilo o alilo y R^3 es hidrógeno o metilo.

(III) Composiciones

Según el procedimiento de la invención, se puede proporcionar una composición epiméricamente pura que comprenda un compuesto de Fórmula (IV) y menos de aproximadamente 5% de un 6-beta-amino-epímero del compuesto que comprende la Fórmula (IV):



en la que R^1, R^2, R^3, R^6, R^7, R^8 y R^{14} son como se definió anteriormente en el Esquema de Reacción 1.

Por otra parte, los compuestos de la composición pueden ser sales farmacéuticamente aceptables del compuesto que comprende la Fórmula (IV), como se detalló anteriormente en la sección (II)(c).

En una realización, la composición comprende menos de aproximadamente 2% del 6-beta-amino-epímero. En otra realización, la composición comprende menos de 1% del 6-beta-amino-epímero. En una realización más, la composición comprende más de aproximadamente 95% del 6-alfa-amino-epímero. En otra realización más, la composición comprende más de aproximadamente 98% del 6-alfa-amino-epímero. En una realización más, la composición comprende más de 99% del 6-alfa-amino-epímero.

La composición se puede formular para administración por una serie de diferentes medios que suministrarán una dosis terapéuticamente eficaz. Dichas formulaciones se pueden administrar por vía oral, por vía parenteral, por espray de inhalación, por vía rectal, por vía intradérmica, por vía transdérmica o por vía tópica en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, convencionales, como se desee. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral como se usa en la presente memoria incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión intravenosa. La formulación de fármacos se discute, por ejemplo, en Gennaro, A. R., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (18ª ed, 1.995) y Liberman, H. A. y Lachman, L, Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker Inc., Nueva York, N.Y. (1.980).

Definiciones

Los compuestos descritos en la presente memoria presentan centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido se pueden aislar en forma ópticamente activa o racémica. Se incluyen todas las formas racémicas, diastereómeras, quirales y todas las formas geométricamente isómeras de una estructura, a menos que se indique de manera específica la estereoquímica o forma isómera.

El término "acilo," como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, indica el resto formado por eliminación del grupo hidroxi del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ej., RC(O)-, en el que R es R^1, R^1O-, R^1R^2N- o R^1S-, R^1 es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido o heterociclo y R^2 es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

El término "aciloxi," como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, indica un grupo acilo como se describió anteriormente unido a través de una unión de oxígeno (O), por ej., RC(O)O- en la que R es como se definió en relación al término "acilo."

El término "alilo," como se usa en la presente memoria no sólo se refiere a compuesto que contiene el grupo alilo simple (CH_2=CH-CH_2-), sino también a compuestos que contienen grupos alilo sustituidos o grupos alilo que forman parte de un sistema de anillos.

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

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

El término "alquinilo" como se usa en la presente memoria describe grupos que son preferiblemente alquinilo inferior

que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y similares.

Como se usa en la presente memoria, el término "6-amino" incluye restos amina primaria y secundaria conjugados a C-6 de un morfinano.

El término "aromático" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo indica opcionalmente anillo o sistema de anillos planos, conjugados, homo- o heterocíclicos, sustituidos, que comprende electrones deslocalizados. Estos grupos aromáticos son preferiblemente grupos monocíclicos (por ej., furano o benceno), bicíclicos o tricíclicos que contienen de 5 a 14 átomos en la porción del anillo. El término "aromático" incluye grupos "arilo" definidos a continuación.

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

Los términos "carbociclo" o "carbocíclico" como se usa en la presente memoria solos o como parte de otro grupo indican anillo o sistema de anillos homocíclicos, aromáticos o no aromáticos, opcionalmente sustituidos, en que todos los átomos en el anillo son carbono, con preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono en cada anillo. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxi, ceto, cetal, fosfo, nitro y tio.

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

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

El término "heteroaromático" como se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo indica grupos aromáticos opcionalmente sustituidos con al menos un heteroátomo en al menos un anillo y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroaromático presenta preferiblemente 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y está unido al resto de la molécula por un carbono. Los grupos ejemplares incluyen: furilo, benzofurilo oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizinilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxi, ceto, cetal, fosfo, nitro y tio.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" como se usa en la presente memoria solos o como parte de otro grupo indican grupos aromáticos o no aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, completamente saturados o insaturados, opcionalmente sustituidos, con al menos un heteroátomo en al menos un anillo y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo presenta preferiblemente 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y está unido al resto de la molécula por un carbono o heteroátomo. Los grupos heterociclo ejemplares incluyen compuestos heteroaromáticos como se describió anteriormente. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxi, ceto, cetal, fosfo, nitro y tio.

Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo" como se usa en la presente memoria describen compuestos orgánicos o radicales que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo. Estos restos también incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique de otro modo, estos restos comprenden preferiblemente 1 a 20 átomos de carbono.

El término "grupo protector" como se usa en la presente memoria indica un grupo capaz de proteger un átomo de oxígeno (y por lo tanto, formar un hidroxi protegido), en el que el grupo protector se puede eliminar, posteriormente a la reacción para la que se emplea protección, sin alterar el resto de la molécula. Los grupos protectores ejemplares incluyen: éteres (por ej., alilo, trifenilmetilo (tritilo o Tr), p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (por ej., metoximetilo (MOM), β-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropiranilo (THP), etoxietilo (EE), metiltiometilo (MTM), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM)), ésteres (por ej., benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo), silil éteres (por ej., trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y similares. Una variedad de grupos protectores y la síntesis de los mismos se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1.999.

Los restos "hidrocarbilo sustituido" descritos en la presente memoria son restos hidrocarbilo que están sustituidos

con al menos un átomo distinto de carbono, incluyendo restos en que un átomo de la cadena carbonada está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro o un átomo de halógeno y restos en que la cadena carbonada comprende sustituyentes adicionales. Estos sustituyentes incluyen: alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxi, ceto, cetal, fosfo, nitro y tio.

Cuando se introducen elementos de la presente invención o las realizaciones preferidas de la misma, los artículos "un", "uno", "el" y "dicho" se destinan a que signifiquen que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" se destinan a que incluyan y signifiquen que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

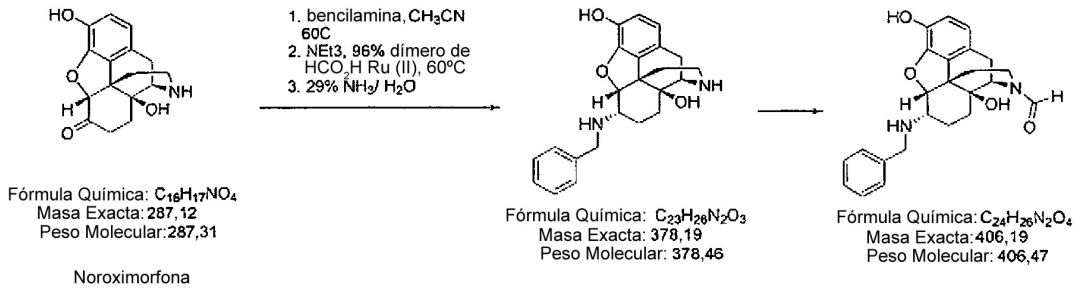
Habiéndose descrito la invención con detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definido en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la materia deberían apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos representan técnicas descubiertas por los autores para funcionar bien en la práctica de la invención. Los expertos en la materia, sin embargo, a la luz de la presente descripción, deberían apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y aún se obtienen un resultado parecido o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención, por lo tanto toda la materia explicada se tiene que interpretar como ilustrativa y no en un sentido limitante.

Ejemplo 1: Aminación reductora de (-)-noroximorfona con bencilamina

El siguiente esquema de reacción representa la preparación de 6-alfa-amino-derivados de (-)-noroximorfona:

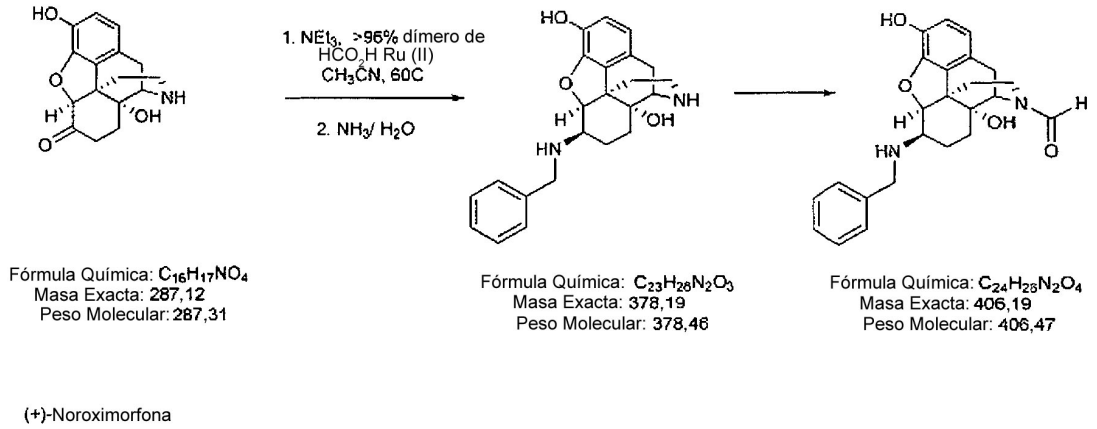


Reacción 1. A un matraz de fondo redondo se añadió noroximorfona (2,50 g, 0,009 moles), bencilamina (1,86 g, 0,017 moles, 1,83 ml), trietilamina (4,40 g, 0,044 moles, 6,06 ml) y acetonitrilo (10 ml). A esta disolución se añadió ácido fórmico >96% (5,01 g, 0,109 moles, 4,10 ml). La temperatura de la reacción generó calor a 50°C. Se agitó la reacción durante 30 minutos hasta que la temperatura alcanzó 25°C. Después, se añadió dímero de dicloro(p-cimeno)Ru (II) (27 mg) y se calentó la reacción a 60°C durante 18 h. LC indicó que se había consumido la noroximorfona y estuvieron presentes dos productos, el N-formil-compuesto y el compuesto de N-H. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y después se evaporó a un aceite. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió 29% de NH_3/H_2O gota a gota hasta que el pH de la mezcla fue 9,4. Después de agitar durante 1 h, se extrajo la mezcla acuosa con isopropanol/cloroformo al 10% (3 x 25 ml). Se combinaron los extractos, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. Se aisló el N-formil-compuesto (2,30 g, rendimiento del 65%) por cromatografía en columna por gravedad (Gel de Sílice G60, 15 g) que eluyó con $MeOH/CHCl_3$ al 5%. Se combinaron las fracciones deseadas, se evaporó el disolvente y se puso el residuo resultante a vacío (24 h, temperatura ambiente).

Reacción *2*. A un matraz de fondo redondo se añadió (-)-noroximorfona (2,50 g, 0,009 moles), bencilamina (1,86 g, 0,017 moles, 1,83 ml), trietilamina (4,40 g, 0,044 moles, 6,06 ml) y acetonitrilo (10 ml). A esta disolución se añadió ácido fórmico >96% (5,01 g, 0,109 moles, 4,10 ml). La reacción generó calor a 50°C. Se agitó la reacción durante 30 minutos hasta que la temperatura alcanzó 25°C. Después, se añadió dímero de dicloro(p-cimeno)Ru (II) (27 mg) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 h. LC indicó que se había consumido la noroximorfona y estaban presentes dos productos, el N-formil-compuesto y el compuesto de N-H. Después, se calentó la reacción a 60°C durante 48 h. HPLC indicó predominantemente el N-formilo y algo de N-H. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se evaporó la mezcla de reacción a un aceite. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió NH_3/H_2O al 29% gota a gota a pH 9,4. Después de agitar durante 1 h, se añadió agua destilada (5 ml) después se extrajo la mezcla con isopropanol/cloroformo al 10% (3 x 25 ml). Se combinaron los extractos, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. El N-formil-compuesto (2,30 g, rendimiento del 65%) se aisló por cromatografía en columna por gravedad (Gel de Sílice G60, 20 g) que eluyó con $MeOH/CHCl_3$ al 5%, combinando las fracciones deseadas, evaporando, poniendo después el residuo a vacío (24 h, temperatura ambiente).

Ejemplo 2: Aminación reductora de (+)-noroximorfona con bencilamina

Un 6-alfa-amino-derivado de (+)-noroximorfona se preparó según el siguiente esquema de reacción:



Reacción 1. A un matraz de fondo redondo se cargó (+)-noroximorfona (0,50 g, 1,74 mmoles), acetonitrilo (20,0 ml) y después bencilamina (0,37 g, 3,45 mmoles). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después se añadió trietilamina (0,88 g, 8,7 mmoles, 1,21 ml). A continuación, se añadió ácido fórmico >96% (1,0 g, 21,72 mmoles, 0,82 ml) gota a gota. La temperatura generó calor a 45°C. Después de que se completó la adición de ácido fórmico, se añadió dímero de dicloro(p-cimeno) Ru (II) (5 mg, 0,008 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 48 h. Después, se añadió una cantidad adicional de ácido fórmico >96% (0,61 g, 13,25 mmoles, 0,5 ml). Después de agitar durante unas 24 h adicionales a 60°C, se determinó completa la reacción por HPLC. Se evaporó la mezcla de reacción a presión reducida a un aceite espeso. A este aceite se añadió agua destilada (10 ml), después se ajustó el pH de esta disolución a 9,6 usando NH_3/H_2O al 29%. Se extrajo la capa acuosa con $CHCl_3$ (3 x 25 ml), se combinaron los extractos, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó a un aceite. El producto (600 mg, 1,47 mmoles, rendimiento del 85%) se aisló por cromatografía en columna (Gel de Sílice G60, malla 70 a 230 ASTM) usando una elución en gradiente de 2,5% de $MeOH/CHCl_3$ a 5,0% de $MeOH/CHCl_3$. Se combinaron las fracciones apropiadas, se evaporó el disolvente y se puso el aceite resultante a vacío durante 24 h a temperatura ambiente produciendo una espuma blanca ligeramente oscurecida.

Reacción 2. A un matraz de fondo redondo se añadió (+)-noroximorfona (0,48 g, 0,002 moles), bencilamina (0,27 g, 0,003 moles, 0,27 ml), trietilamina (0,84 g, 0,008 moles, 1,16 ml) y acetonitrilo (5,0 ml). Después de enfriar la reacción a 5°C (hielo/agua), se añadió ácido fórmico >96% (0,96 g, 0,021 moles, 0,79 ml) gota a gota. La temperatura de reacción generó calor a 50°C. Se agitó la reacción durante 30 minutos hasta que la temperatura alcanzó 25°C. Después, se añadió dímero de dicloro(p-cimeno)Ru (II) (5 mg) seguido por acetonitrilo (5,0 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 48 h. LC indicó que se había consumido la noroximorfona y estaban presentes dos productos, el N-formil-compuesto y el compuesto de N-H. Después, se calentó la reacción a 65°C durante 48 h. LC indicó predominantemente el N-formilo y algo de N-H. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se transfirió a un matraz de fondo redondo (enjuagando el matraz de reacción con 5,0 ml de acetonitrilo) y después se evaporó la mezcla de reacción a un aceite. El residuo se disolvió en agua destilada (10 ml) y se añadió NH_3/H_2O al 29% gota a gota a pH 9,8. Después de agitar durante 1 h, la mezcla se extrajo con isopropanol/cloroformo al 10% (3 x 25 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad. Se evaporó a sequedad la disolución acuosa restante. Después de combinar los residuos de los extractos orgánicos y la disolución acuosa, se aisló el N-formil-compuesto (0,39 g, rendimiento del 57%) por cromatografía en columna por gravedad (Gel de Sílice G60, 15 g) usando una elución en gradiente de $CHCl_3$ a 5% de $MeOH/CHCl_3$, combinando las fracciones deseadas, evaporando, poniendo después el residuo a vacío (24 h, temperatura ambiente).

REIVINDICACIONES

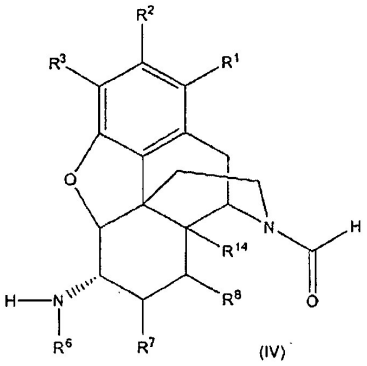
1. Un procedimiento para preparar un 6-alfa-amino-N17-formil-morfinano, comprendiendo el procedimiento poner en contacto un 6-ceto-normorfinano con una fuente de amina, un donador de hidrógeno que comprende un ión formiato, un catalizador de metal de transición y un aceptor de protones para formar el 6-alfa-amino-N17-formil-morfinano.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el 6-ceto-normorfinano se elige de: norhidrocodona, norhidromorfona, noroxicodona y noroximorfona; la fuente de amina se elige de una amina primaria y una sal de amonio; el donador de hidrógeno que comprende un ión formiato se elige de ácido fórmico, una sal de ácido fórmico y una mezcla de ácido fórmico y una base orgánica; el catalizador de metal de transición comprende rutenio, rodio o iridio y el aceptor de protones presenta un pKa mayor que aproximadamente 9.

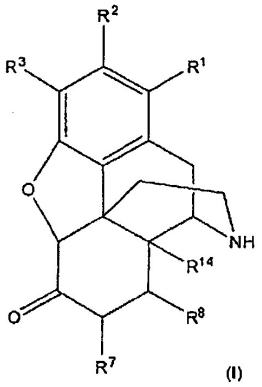
3. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que se produce al menos un compuesto intermedio que comprende un resto 6-imina durante el procedimiento.

4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el 6-beta-amino-epímero no comprende más de aproximadamente 2%.

5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el 6-alfa-amino-N17-formil-morfinano es de Fórmula (IV):



el 6-ceto normorfinano es de Fórmula (I),



y la fuente de amina es de fórmula R^6NH_2,

en la que:

R^1 y R^2 se eligen independientemente de: hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno y {-}OR^{15};

R^3, R^7 y R^8 se eligen independientemente de: hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y {-}OR^{15};

R^6 se elige de: hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^{14} se elige de hidrógeno y {-}OR^{15} y

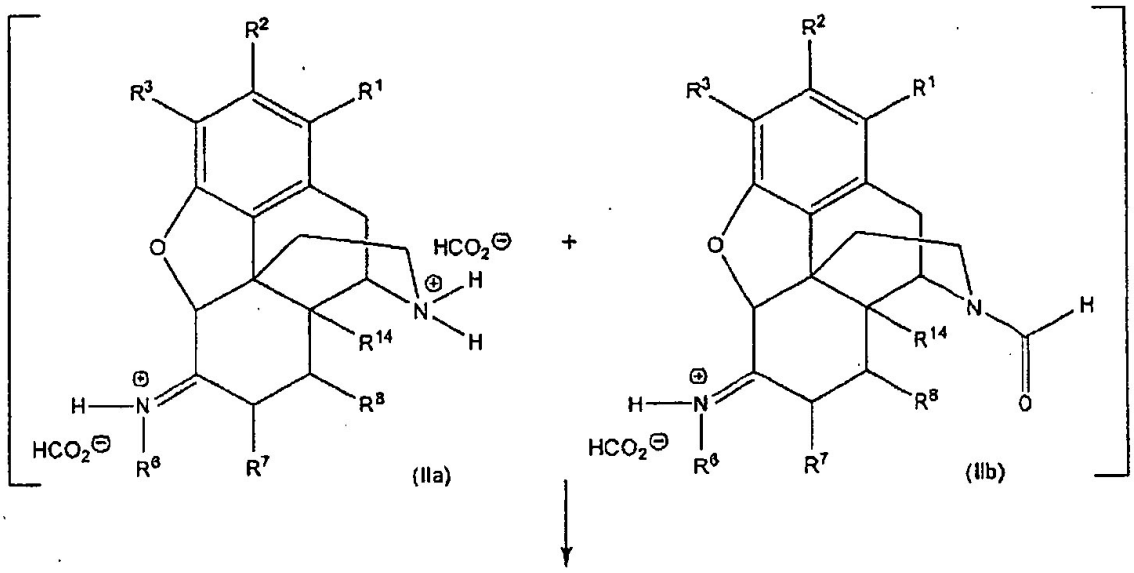
R^{15} se elige de: hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo protector de hidroxi.

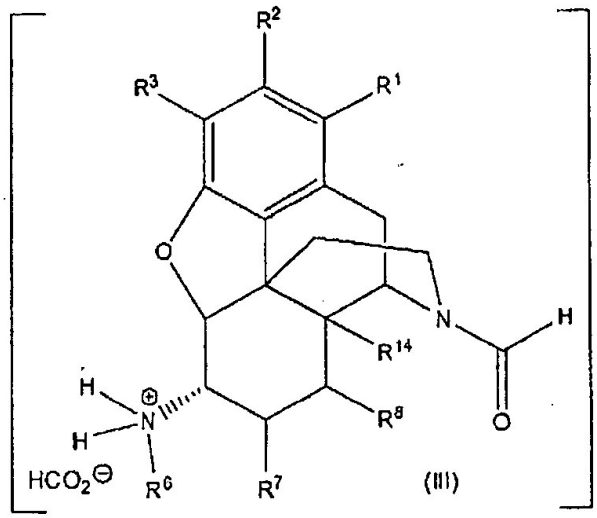
6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que R^1, R^2, R^7 y R^8 son hidrógeno; R^3 se elige de alcoxi, hidroxi e hidroxi protegido; R^{14} es hidrógeno o hidroxilo; R^6 se elige de: hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido y arilo; el donador de hidrógeno que comprende un ión formiato se elige de ácido fórmico, una sal de ácido fórmico y una mezcla de ácido fórmico y una base orgánica; R^6 se elige de: alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido y arilo y la fuente de amina es una amina primaria; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) para la amina primaria al donador de hidrógeno es de aproximadamente 1:1:1 a aproximadamente 1:5:20; el catalizador de metal de transición comprende rutenio, rodio o iridio; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al catalizador de metal de transición es aproximadamente 1:0,0001 a aproximadamente 1:0,01; la reacción del compuesto que comprende la Fórmula (I), la fuente de amina, el catalizador de metal de transición y el donador de hidrógeno tiene lugar en presencia de un disolvente elegido de un disolvente aprótico, un disolvente prótico, un disolvente no polar y combinaciones de los mismos y tiene lugar a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C; el aceptor de protones presenta un pKa mayor que aproximadamente 9 y el aceptor de protones se elige de: amoníaco, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio e hidróxido de sodio.

7. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en el que el donador de hidrógeno comprende ácido fórmico y trietilamina.

8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en el que el catalizador de metal de transición es un catalizador Noyori.

9. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en el que se forman dos primeros compuestos intermedios que comprenden la Fórmula (IIa) y la Fórmula (IIb) después de que el compuesto que comprende la Fórmula (I) se pone en contacto con la fuente de amina, la fuente de hidrógeno y el catalizador de metal de transición y los primeros compuestos intermedios se convierten *in situ* en un segundo compuesto intermedio que comprende la Fórmula (III):





en la que:

R^1 y R^2 se eligen independientemente de: hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno y {-}OR^{15};

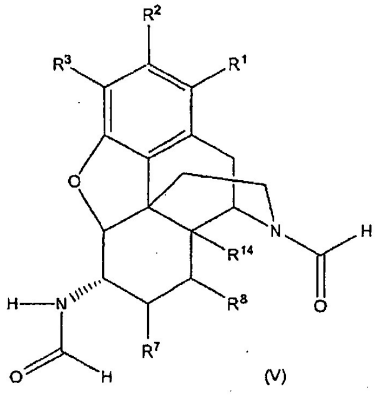
R^3, R^7 y R^8 se eligen independientemente de: hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y {-}OR^{15};

R^6 se elige de: hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^{14} se elige de hidrógeno y {-}OR^{15} y

R^{15} se elige de: hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo protector de hidroxi.

10. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en el que el producto 6-alfa-amino-N17-formil-morfinano comprende además un compuesto que comprende la Fórmula (V):



(V)

en la que:

R^1 y R^2 se eligen independientemente de: hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno y {-}OR^{15};

R^3, R^7 y R^8 se eligen independientemente de: hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y {-}OR^{15};

R^{14} se elige de hidrógeno y {-}OR^{15} y

R^{15} se elige de: hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo protector de hidroxi.

11. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que la fuente de amina es una amina primaria; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (1) a la amina primaria es aproximadamente 1:2; el donador de hidrógeno comprende ácido fórmico y trietilamina; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a ácido fórmico a trietilamina es aproximadamente 1:12:3; el catalizador de metal de transición es dímero de dicloro(p-cimeno)Ru (II); la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al dímero de Ru (II) es de aproximadamente 1:0,001 a 1:0,01; la reacción con la amina primaria, dímero de Ru (II) y ácido fórmico/trietilamina tiene lugar en presencia de acetonitrilo y a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 70°C; el aceptor de protones es amoníaco y la reacción con el aceptor de protones tiene lugar en un sistema disolvente prótico que comprende agua, a un pH de aproximadamente 9,5 y a temperatura ambiente.

12. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que la fuente de amina es acetato de amonio; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a acetato de amonio es aproximadamente 1:12; el donador de hidrógeno comprende ácido fórmico y trietilamina; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a ácido fórmico a trietilamina es aproximadamente 1:12:5; el catalizador de metal de transición es dímero de dicloro(p-cimeno)Ru (II); la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (1) al dímero de Ru (II) es de aproximadamente 1:0,001 a 1:0,01; la reacción del acetato de amonio, el dímero de Ru (II) y el ácido fórmico/trietilamina tiene lugar en presencia de etanol y a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 70°C; el aceptor de protones es amoníaco y la reacción con el aceptor de protones tiene lugar en un sistema disolvente prótico que comprende agua, a un pH de aproximadamente 9,5 y a temperatura ambiente.

13. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, en el que la actividad óptica de los compuestos que comprenden las Fórmulas (I) o (IV) es (-) o (+), la configuración de C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, se elige de RRRR, RRRS, RRSR, RSRR, SRRR, RRSS, RSSR, SSRR, SRRS, SRSR, RSRS, RSSS, SRSS, SSRS, SSSR y SSSS, siempre que C-15 y C-16 estén los dos en la cara alfa o en la cara beta de la molécula y el 6-beta-amino-epímero comprenda menos de 2%.