

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 468 415**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2008 E 10000185 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2189460**

54 Título: **Procedimientos mejorados de preparación de opiáceos 6-alfa-hidroxi-N-alkilados**

30 Prioridad:

**04.05.2007 US 915962 P**  
**11.07.2007 US 949055 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.06.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 468 415 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Procedimientos mejorados de preparación de opiáceos 6-alfa-hidroxi-N-alquilados

**Campo de la invención**

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

**Antecedentes de la invención**

10 La reducción del grupo 6-ceto de ciertos morfínicos es una etapa necesaria en la preparación de muchos compuestos basados en opiáceos, tales como la nalbufina. Tradicionalmente, el grupo 6-ceto se ha reducido usando agentes reductores de boro, por ejemplo,  $\text{NaBH}_4$ , a temperaturas reducidas. Véase, por ejemplo, R. Van Gurp y col., Chemistry of Opium Alkaloids Parte XXIV. Synthesis of 7,8-didehydro-3,4-dimethoxy-17-methylmorphinan-6-one and the Regioselective Reduction of the Keto Function, Neth. Bulletin des Societes Chimiques Belges 96 (4), páginas 325-9 (1987) y K. Uwai y col., Syntheses and Receptor-binding Studies of Derivatives of the Opioid Antagonist Naltrexone, Bioorg. & Med. Chem., 12, página 417 (2004). Por esta ruta sintética, las temperaturas reducidas proporcionan el exceso deseado del epímero 6- $\alpha$ -hidroxi. Dependiendo de la temperatura, la relación epimérica puede ser tan elevada como de 6 $\alpha$ :6 $\beta$  hidroxi 99:1 a 15 temperaturas inferiores a -20 °C. Temperaturas superiores tienden a mermar esta relación dando como resultado un aumento en el porcentaje del epímero 6- $\beta$ -hidroxi. Otros agentes reductores derivados de boro han mejorado esta relación y han permitido que la reacción se lleve a cabo a temperaturas más razonables. Véase, por ejemplo, L. Malspeis y col., Metabolic Reduction of Naltrexone I. Synthesis, Separation and Characterization of Naloxone and Naltrexone Reduction Products and Qualitative Assay of Urine and Bile Following Administration of Naltrexone,  $\alpha$ -Naltrexol, or  $\beta$ -Naltrexol, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 2 (43) (1975); L. Olsen y col., Conjugate Addition Ligands of Opioid antagonists. Methacrylate Esters and Ethers of 6 $\alpha$ - and 6 $\beta$ -naltrexol, J. Med. Chem., 33 (2), páginas 737-41 (1990); y G. Koolpe y col., Opioid Agonists and Antagonists, 6-Desoxy-6-substituted Lactone, Epoxide, and Glycidate Ester Derivatives of Naltrexone and Oxymorphone, J. Med. Chem., 28 (7), páginas 949-57 (1985).

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

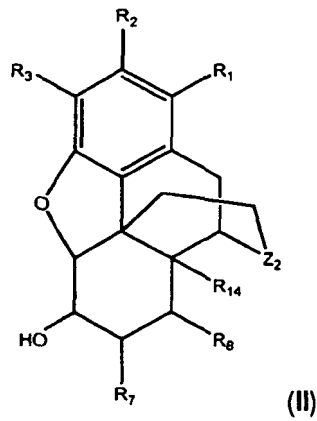
35 En consecuencia, existe una necesidad de un procedimiento conveniente y eficaz para convertir los 6-cetomorfínicos en 6- $\alpha$ -hidroximorfínicos. Este procedimiento debe asegurar una elevada pureza epimérica y también permitir un aislamiento más sencillo del componente deseado.

**Sumario de la invención**

40 Entre los diversos aspectos de la presente invención está la provisión de un procedimiento que comprende la conversión de un 6-cetomorfínico en un 6- $\alpha$ -hidroximorfínico en presencia de un catalizador asimétrico de rutenio, rodio o iridio y de una fuente de hidrógeno. El 6- $\alpha$ -hidroximorfínico puede derivatizarse adicionalmente en una o más etapas adicionales para formar un compuesto de morfínico 6- $\alpha$ -hidroxi-N-alquilado. Alternativamente, en determinadas circunstancias, la N-alquilación se puede realizar simultáneamente con la conversión del 6-cetomorfínico en el 6- $\alpha$ -hidroximorfínico.

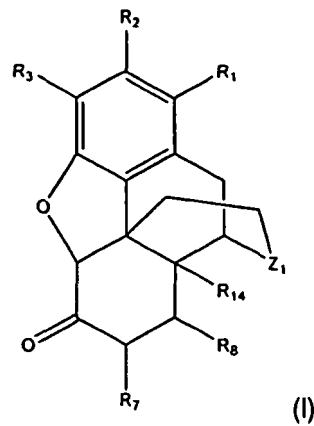
Sucintamente, por tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento que comprende hacer reaccionar un 6- $\alpha$ -hidroximorfínico que tiene la fórmula (II),

45



en la que el 6- $\alpha$ -hidroximorfino (II) se prepara reduciendo un 6-cetomorfino (I) en presencia de un catalizador asimétrico de rutenio, rodio o iridio y de una fuente de hidrógeno, teniendo el 6-cetomorfino (I) la fórmula:

5



en la que

R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo u -OR<sub>111</sub>;

10 R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo u -OR<sub>211</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido u -OR<sub>311</sub>;

R<sub>7</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido u -OR<sub>711</sub>;

R<sub>8</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido u -OR<sub>811</sub>;

R<sub>14</sub> es hidrógeno o hidroxilo;

15 R<sub>111</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>211</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>311</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>711</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>811</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

20 Z<sub>1</sub> es >N(R<sub>9</sub>), >N<sup>+</sup>(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>), >NCH(OH)(R<sub>9</sub>) o >N<sup>+</sup>=CH(R<sub>9</sub>);

Z<sub>2</sub> es

(i) Z<sub>1</sub> cuando Z<sub>1</sub> es >N(R<sub>9</sub>) o >N<sup>+</sup>-(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>); o

(ii) >NCH<sub>2</sub>(R<sub>9</sub>) cuando Z<sub>1</sub> es >NCH(OH)(R<sub>9</sub>) o >N<sup>+</sup>=CH(R<sub>9</sub>); y

R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son independientemente hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heterociclo.

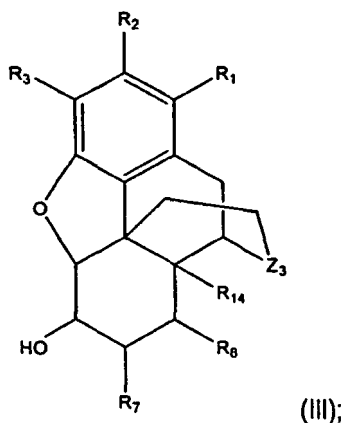
- 5 Otros objetos y características serán parcialmente evidentes y en parte se destacarán a partir de ahora en el presente documento.

**Descripción detallada de la invención**

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

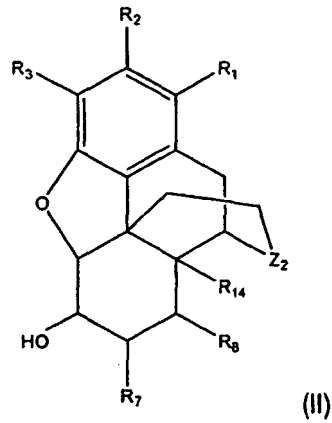
15 Usando el procedimiento descrito en el presente documento, la conversión del 6-ceto en el grupo 6-hidroxi da como resultado una mezcla de los epímeros 6-α-hidroximorfinano y 6-β-hidroximorfinano. Típicamente, la relación epimérica entre los epímeros 6-α-hidroximorfinano y 6-β-hidroximorfinano es superior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

20 En particular, la presente invención se refiere a procedimientos de síntesis mejorados para la preparación de derivados de 6α-hidroximorfinano haciendo reaccionar morfinano (II). Una realización se refiere a un procedimiento en el que se hace reaccionar 6-hidroximorfinano (II) para formar morfinano 6-hidroxi-N-alkilado (III) que tiene la fórmula:



comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar el 6-hidroxi-morfinano (II) con un aldehído de la fórmula CH(O)R<sub>9</sub> en un disolvente y reducir posteriormente con un agente reductor de hidruro, teniendo el 6-hidroxi-morfinano (II) la fórmula:

25



en la que

R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo u -OR<sub>111</sub>;

5 R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo u -OR<sub>211</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido u -OR<sub>311</sub>;

R<sub>7</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido u -OR<sub>711</sub>;

R<sub>8</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido u -OR<sub>811</sub>;

R<sub>9</sub> es hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heterociclo;

10 R<sub>14</sub> es hidrógeno o hidroxilo;

R<sub>111</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>211</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>311</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>711</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

15 R<sub>811</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo; y

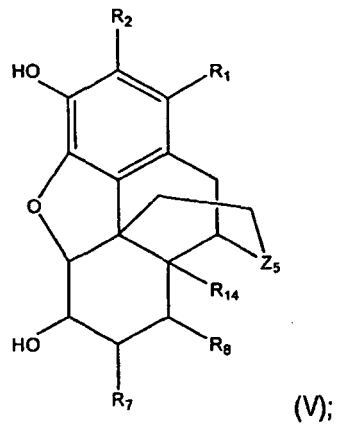
Z<sub>2</sub> es >NH; y

Z<sub>3</sub> es >NCH<sub>2</sub>(R<sub>9</sub>) y

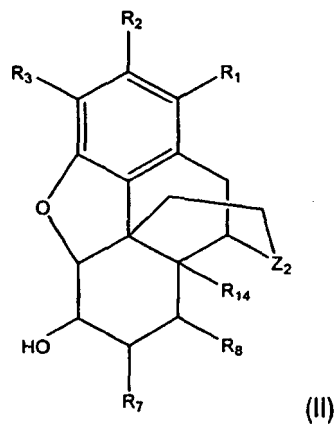
en el que el 6-hidroxi-morfinano (II) y el morfinano 6-hidroxi-N-alkilado (III) tienen un resto 6-alfa-hidroxi.

Otra realización se refiere a un procedimiento en el que se hace reaccionar un 6-hidroximorfinano para formar un 3-hidroximorfinano (V) que tiene la fórmula:

20

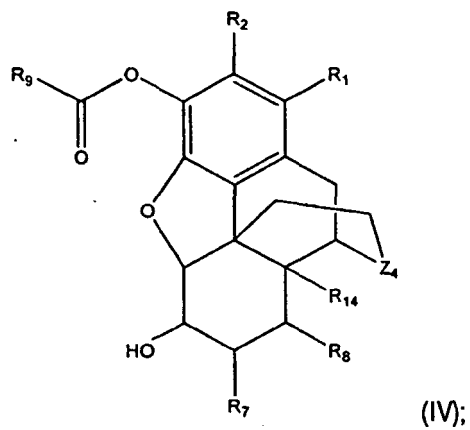


comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar el 6-hidroximorfinano (II), que tiene la fórmula:



5

con un compuesto que tiene la fórmula  $X-C(O)R_9$  en un disolvente para formar un 3-estermorfinano (IV) que tiene la fórmula:



y

10 reducir el 3-estermorfinano (IV) con un agente reductor de hidruro para formar el 3-hidroximorfinano (V);

en el que:

R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo u -OR<sub>111</sub>;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo u -OR<sub>211</sub>;

R<sub>3</sub> es -OR<sub>311</sub>;

5 R<sub>7</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido u -OR<sub>711</sub>;

R<sub>8</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido u -OR<sub>811</sub>;

R<sub>9</sub> es hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heterociclo;

R<sub>14</sub> es hidrógeno o hidroxilo;

R<sub>111</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

10 R<sub>211</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>311</sub> es hidrógeno;

R<sub>711</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>811</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

X es halo o heterociclo;

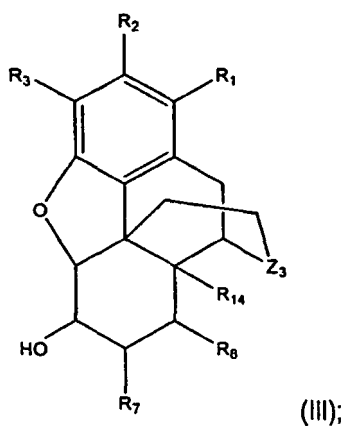
15 Z<sub>2</sub> es >NH;

Z<sub>4</sub> es >NC(O)(R<sub>9</sub>); y

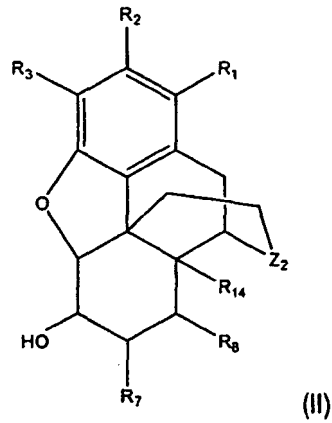
Z<sub>5</sub> es >NCH<sub>2</sub>R<sub>9</sub>; y

en el que el 6-hidroximorfinano (II), el 3-estermorfinano (IV) y el 3-hidroximorfinano (V) tienen un resto 6-alfa-hidroxi.

20 Otra realización se refiere a un procedimiento en el que se hace reaccionar un 6-hidroximorfinano (II) para formar morfinano 6-hidroxi-N-alkilado (III) que tiene la fórmula:



comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar el 6-hidroxi-morfinano (II) con un grupo halo-CH<sub>2</sub>R<sub>9</sub> en un disolvente, teniendo el 6-hidroxi-morfinano (II) la fórmula:



en la que

R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo u -OR<sub>111</sub>;

5 R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo u -OR<sub>211</sub>;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido u -OR<sub>311</sub>;

R<sub>7</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido u -OR<sub>711</sub>;

R<sub>8</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido u -OR<sub>811</sub>;

R<sub>9</sub> es hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heterociclo;

10 R<sub>14</sub> es hidrógeno o hidroxilo;

R<sub>111</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>211</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>311</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>711</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

15 R<sub>811</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo; y

Z<sub>2</sub> es >NH; y

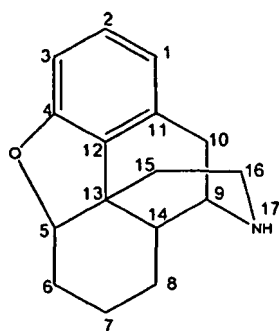
Z<sub>3</sub> es >NCH<sub>2</sub>(R<sub>9</sub>) y

en el que el 6-hidroxi-morfinano (II) y el morfinano 6-hidroxi-N-alkilado (III) tienen un resto 6-alfa-hidroxi.

Compuestos de morfinano

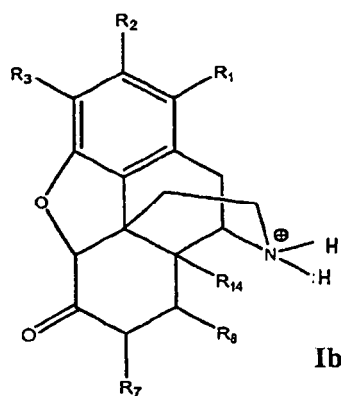
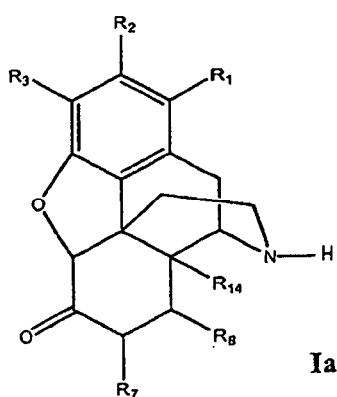
20 A efectos de la presente explicación, los átomos del anillo de los morfinanos de la presente invención se numeran de la forma siguiente:





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

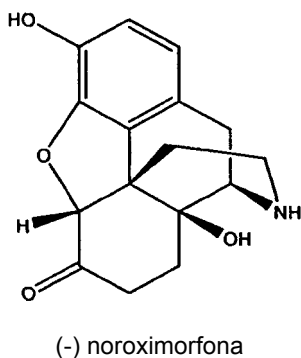
- 5 Además, a efectos de ilustración, los restos  $Z_1$  de los morfinaos usados para la preparación de 6-hidroximorfinaos de la presente invención,  $>NH$  y  $>NH_2^+$ , corresponden a las Fórmulas (Ia) y (Ib), respectivamente:



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

- 15 En una realización de la presente invención, el morfinao corresponde a la Fórmula (Ia). La actividad óptica, con respecto a la rotación de la luz polarizada, del morfinao que tiene la Fórmula (Ia) puede ser (+) o (-). Además, la configuración de los carbonos C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, del compuesto de la Fórmula (Ia) puede ser RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, RSRS, RSSS, SRRR, SRSR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS o SSSS, con la condición de que los carbonos C-15 y C-16 estén ambos bien en el lado alfa de la molécula o bien en el lado beta de la molécula.

En un ejemplos preferente de esta realización, el 6-cetomorfinao es noroximorfona; es decir,  $R_1, R_2, R_7$  y  $R_8$  son hidrógeno; y  $R_{14}$  es  $\beta$ -hidroxi. Por referencia, la estructura de noroximorfona es como sigue:

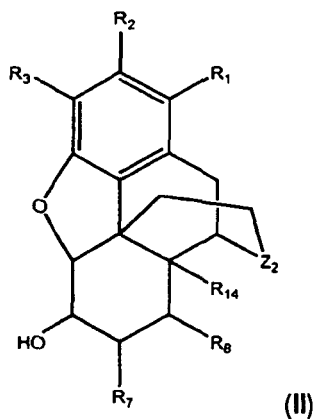


5 En otra realización, el morfinano corresponde a la Fórmula (Ib). La actividad óptica del morfinano que tiene la Fórmula (Ib) puede ser (+) o (-) y la configuración de los átomos estereogénicos C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, puede ser RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, RSRS, RSSS, SRRR, SRSR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS o SSSS, con la condición de que los carbonos C-15 y C-16 estén ambos bien en el lado alfa de la molécula o bien en el lado beta de la molécula.

10 Para cualquiera de las realizaciones anteriores en las que el morfinano corresponde a la Fórmula (I) y  $Z_1$  es  $>H$  o  $>NH_2^+$ ,  $R_3$  es típicamente  $-OR_{311}$  en la que  $R_{311}$  es hidrógeno, alquilo, acilo, alcarilo, arilo o un grupo protector de hidroxilo. En un ejemplo de esta realización,  $R_{311}$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-8}$ , arilo, alquil  $C_{1-8}-C(O)-$ , aril- $C(O)-$ , alquil  $C_{1-8}-OC(O)-$  o aril- $OC(O)-$ . En otro ejemplo,  $R_{311}$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-8}$ ; preferentemente hidrógeno o metilo. En un ejemplo preferido,  $R_{311}$  es hidrógeno.

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

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

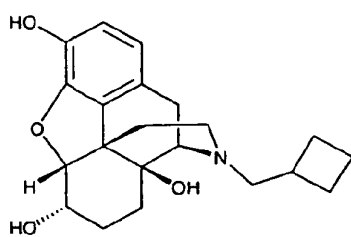


20 en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$  y  $R_{14}$  son como se han definido anteriormente para la Fórmula (I) y  $Z_2$  es NH y en la que el 6-hidroximorfinano (II) tiene un resto 6-alfa-hidroxilo.

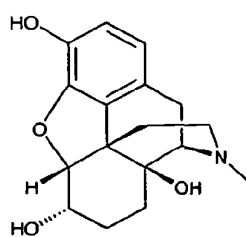
25 La actividad óptica de un 6-hidroximorfinano correspondiente a la Fórmula (II) puede ser (+) o (-) y la configuración de los carbonos quirales, C-6, C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, puede ser RRRRR, RRRRS, RRSRR, RRSRS, RRRSR, RRRSS, RRSSR, RRSSS, RSRRR, RSRRS, RSSRR, RSSRS, RSRSR, RSRSS, RSSSR,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

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

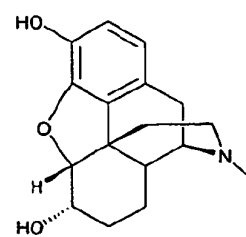
30



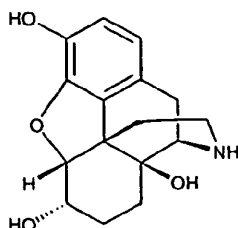
Nalbufina



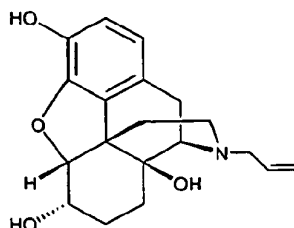
Oximorfol



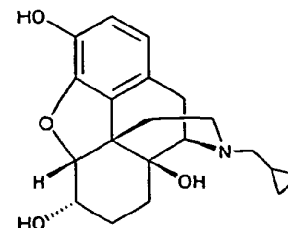
Oxicodol



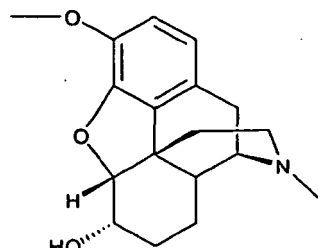
Noroximorfol



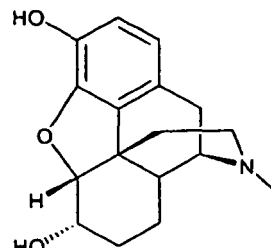
Naloxol



Naltrexol



Hidrocodol

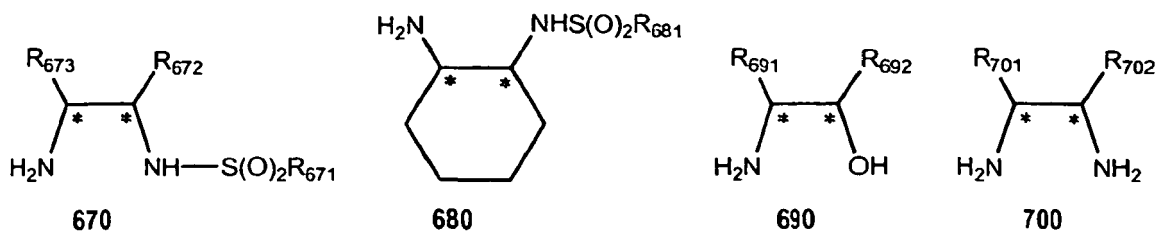


Hidromorfol

#### Catalizadores asimétricos de rutenio, rodio, o iridio

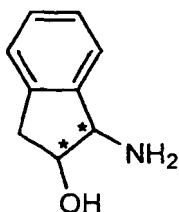
- 5 En general, los catalizadores asimétricos de rutenio, rodio, o iridio de la presente invención facilitan las reducciones enantioselectivas del resto 6-ceto de un morfinao de un epímero 6- $\alpha$ -hidroxi. Por lo general, los catalizadores asimétricos de la presente invención comprenden (a) una fuente de metal que comprende un complejo de rutenio, un complejo de rodio, un complejo de iridio o una combinación de los mismos y (b) uno o más ligandos quirales. Típicamente, la relación de metal a ligando quiral es de aproximadamente 1:1. En un ejemplo, la fuente de metal es un complejo de rutenio o un complejo de rodio.
- 10 En otro ejemplo, la fuente de metal es un dímero dicloro(areno)Ru(II), un dímero dicloro(pentametilciclopentadienil)Rh(II), diacetato de BINAP-Ru (II), dicloruro de BINAP-Ru (II), dibromuro de BINAP-Ru (II), diyoduro de BINAP-Ru (II), [RuCl((R o S)BINAP)(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)]Cl, o un dímero dicloro(pentametilciclopentadienil)iridio (III).

- Típicamente, los catalizadores asimétricos de la presente invención comprenden rutenio, rodio, iridio o una combinación
- 15 de los mismos complejados con ligandos quirales, bidentados que usan átomos donantes de nitrógeno, oxígeno o fósforo como se ha descrito más completamente en, por ejemplo, el documento US 5.693.820 (Helmchen y col.) y por R. Noyori y col., *Asymmetric Catalysts by Architectural and Functional Molecular Engineering: Practical Chemo- and Stereoselective Hydrogenation of Ketones*, *Agew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, páginas 40-73. Estos catalizadores se denominan a veces catalizadores de Noyori. En un ejemplo, el ligando quiral de los presentes catalizadores asimétricos
- 20 corresponde a las Fórmulas (670), (680), (690) o (700)



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

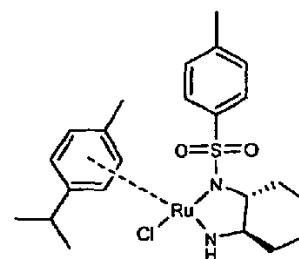
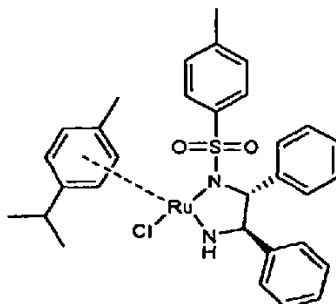
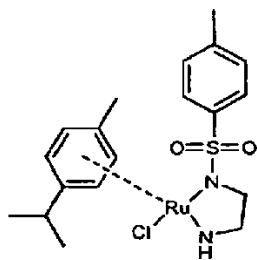
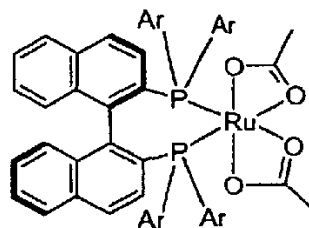
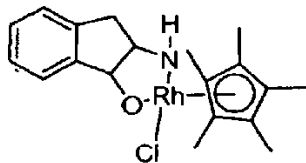
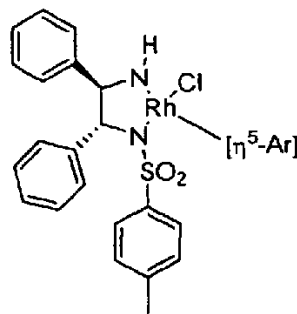
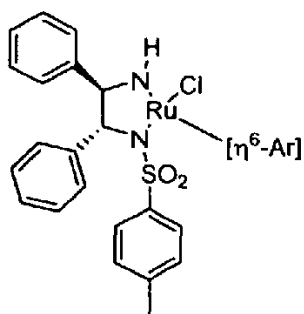
10 En una realización, el ligando corresponde a la Fórmula (670) y  $R_{672}$  y  $R_{673}$  son cada uno fenilo y  $R_{671}$  es arilo. En otro ejemplo de esta realización,  $R_{671}$  es toliilo, mesitilo, o naftilo. En una realización alternativa, el ligando corresponde a la Fórmula (680) y  $R_{681}$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



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

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

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



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

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

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

#### Fuente de hidrógeno

- La fuente de hidrógeno del presente procedimiento es cualquier fuente de hidrógeno conocida por el experto en la técnica.
- 5 Los procedimientos de hidrogenación incluyen la transferencia de hidrógeno *in situ* y la hidrogenación a presión elevada. En un ejemplo, la fuente de hidrógeno es hidrógeno gaseoso, que se ha demostrado eficaz para la reducción de los 6-cetomorfinanos. Para realizar la reducción usando esta fuente, sin embargo, se necesitan reactores especiales. En una escala preparativa, esto plantea retos de seguridad. Una alternativa al hidrógeno gaseoso es producir hidrógeno *in situ* por procedimientos de transferencia de hidrógeno. Al producir la fuente de hidrógeno *in situ*, se evitan las presiones de las
- 10 hidrogenaciones convencionales (a veces de hasta  $1,013 \times 10^7$  N/m<sup>2</sup> (100 atm) de H<sub>2</sub>), permitiendo de esta forma un entorno de preparación más seguro.

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

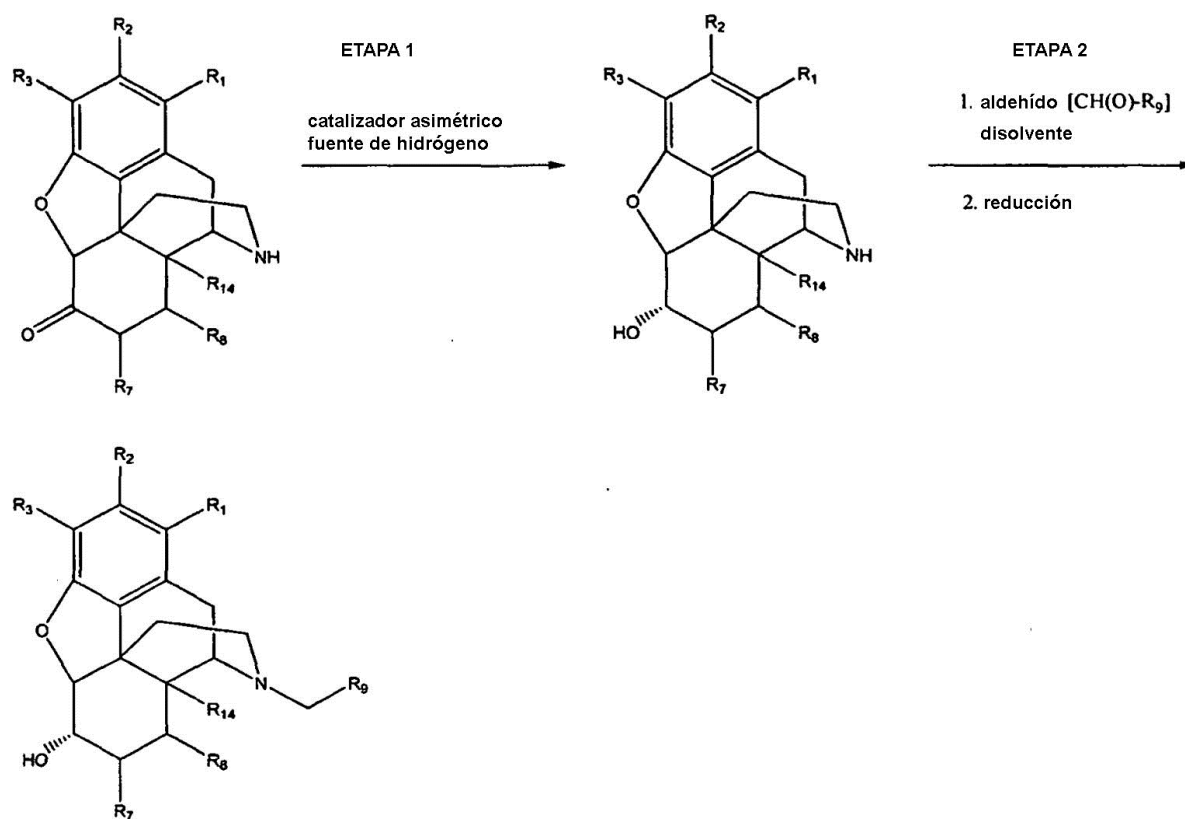
Disolvente

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

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

Esquemas de reacción

El procedimiento de conversión del grupo 6-ceto en el grupo 6- $\alpha$ -hidroxi proporciona un morfinao intermedio, que se puede modificar en una o más etapas adicionales para conseguir el compuesto final deseado. A efectos ilustrativos, los siguientes esquemas representan varias rutas sintéticas para la síntesis de 6- $\alpha$ -hidroximorfinaos.

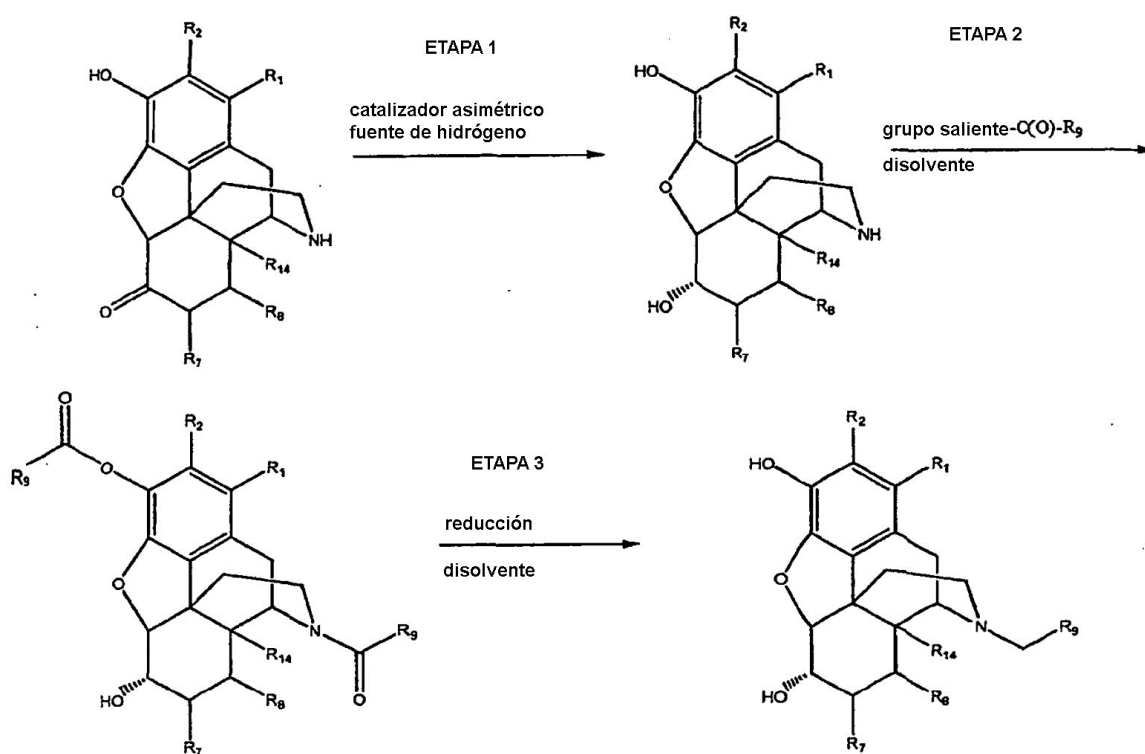
**ESQUEMA 1**

Para el Esquema de reacción 1,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  y  $R_{14}$  son como se han definido anteriormente para morfinaos de la fórmula (I) y  $R_9$  es hidrógeno, acilo, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heterociclo. El grupo 6-ceto del Esquema se convierte en el grupo 6- $\alpha$ -hidroxi antes de la N-alkilación. En general, la relación del sustrato con respecto al disolvente es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:20, preferentemente de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:5. La fuente de hidrógeno puede ser cualquiera de las descritas anteriormente. En un ejemplo preferente, la fuente de hidrógeno es de 1 a 5 equivalentes de una mezcla 2:5 de trietilamina con respecto a ácido fórmico ( $NEt_3/HCO_2H$ ), más un equivalente adicional para formar una sal con el nitrógeno del morfinao, lo que aumenta la solubilidad del morfinao. Otras sales que también pueden usarse incluyen la sal de metanosulfonato, acetato y clorhidrato. Estas sales, no obstante, pueden reaccionar a una velocidad más lenta. El catalizador se carga generalmente a una relación de carga de aproximadamente 1/50 a aproximadamente 1/1000 en base molar. Típicamente, la reacción tiene lugar en un intervalo de

temperatura de aproximadamente temperatura ambiente (25 °C) a aproximadamente 40 °C. Por encima de 40 °C, la relación epimérica deseada comienza a mermar rápidamente; es decir, se produce un aumento en la formación del epímero 6-β. Cuando más diluido esté el disolvente, más largo será el tiempo de reacción a temperatura ambiente.

5 En la etapa 2, el nitrógeno del morfina se alquila haciendo reaccionar el morfina con un aldehído de la fórmula CH(O)-R<sub>9</sub> en un disolvente. Si R<sub>3</sub> es hidroxilo, entonces este grupo también se acila durante el procedimiento. El disolvente para la etapa 2 es típicamente un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo, acetato de etilo, DMF, DMAc, NMP, THF, etc., o una combinación de los mismos. Esta reacción puede a un intervalo de temperatura de aproximadamente -20 °C a la temperatura de reflujo, en función del disolvente. Una vez se ha alquilado el nitrógeno, el morfina se reduce usando procedimientos conocidos en la técnica para formar el compuesto final de morfina N-alquilado. Típicamente, para esta  
10 reducción, se usan agentes reductores de hidruros del grupo principal normales (por ejemplo, boranos, hidruros de aluminio y litio, hidrógeno en presencia de un catalizador). Durante el procedimiento, si el grupo 3-hidroxilo se ha acilado previamente, se reduce de nuevo a fenol.

## ESQUEMA 2

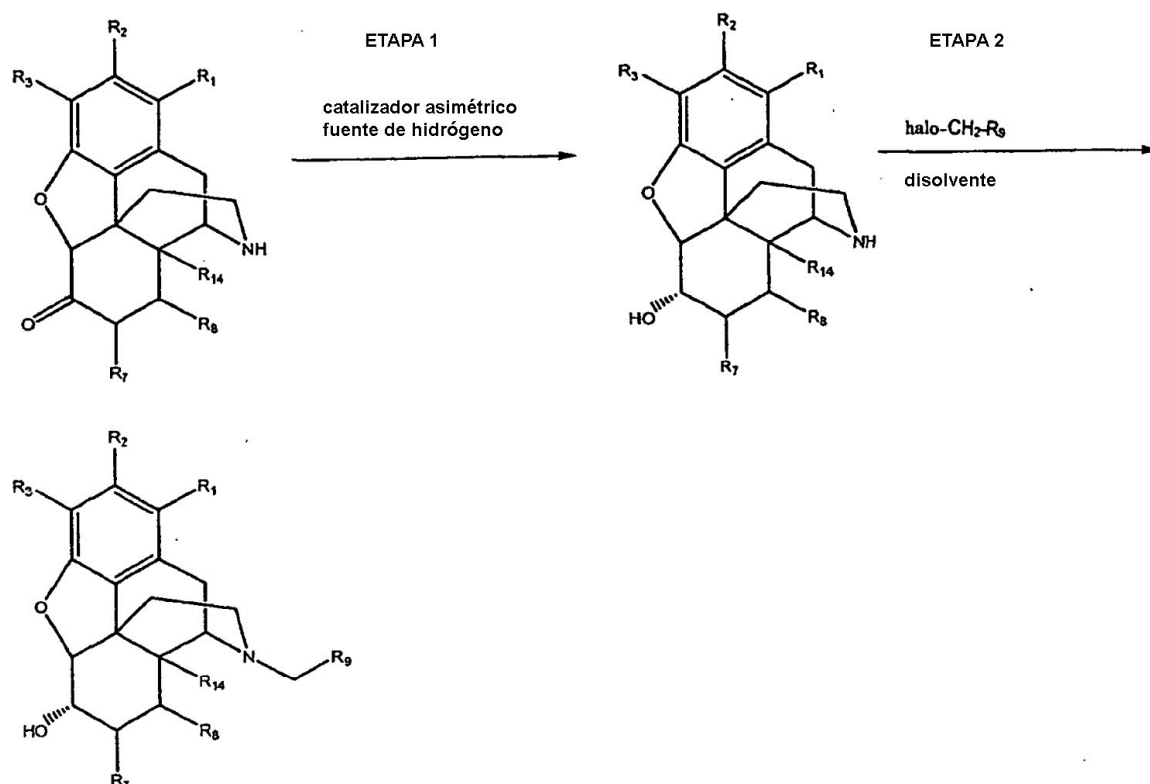


15 Para el Esquema de reacción 2, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>14</sub> son como se han definido anteriormente. Para propósitos de ilustración, R<sub>3</sub> es hidroxilo. El esquema 2 usa un protocolo de reducción de acilación. En la etapa 1, el 6-cetomorfina se convierte en el 6-α-hidroximorfina mediante el procedimiento descrito anteriormente. En consecuencia, el catalizador, la fuente de hidrógeno, el disolvente y las condiciones de reacción de la Etapa 1 son cualquiera de las mencionadas anteriormente.

20 En la etapa 2, el nitrógeno del morfina se acila usando, por ejemplo, un cloruro de alquilcarbonilo. Otros grupos salientes incluyen cloruro, bromuro y heterocíclicos (por ejemplo, imidazol, triazol, hidroxibenzotriazol, etc.). Los disolventes para esta reacción incluyen, por ejemplo, halocarbonos, tolueno, THF, éter, acetato de etilo, DMF, DMAc, NMP y combinaciones de los mismos. Para eliminar el hidroácido producido a partir de la reacción de haluro de ácido y amina, se usa típicamente una base, orgánica o inorgánica. El hidroácido puede eliminarse, también, en condiciones conocidas por los expertos en la técnica, borboteándolo fuera de la solución. Además,  
25 también pueden usarse reactivos de acoplamiento, como entienden los expertos en la técnica (por ejemplo, ácido carboxílico y dicitclohexilcarbonodiimida (DCC), después amina o ácido carboxílico y carbonilimidazol (COI), después amina). Como se muestra en este esquema particular, el grupo 3-hidroxilo también se acila. Si el morfina de partida tuviera un sustituyente en la posición 3 distinto de hidroxilo, la posición 3, probablemente, no se acilaría. Típicamente, esta reacción tiene lugar en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 °C a  
30 aproximadamente temperatura ambiente (25 °C); no obstante, también son aceptables temperatura más elevadas.

En la etapa 3, el intermedio de morfinano bisacilado en las posiciones 3 y 14 experimenta una reducción con reactivos de hidruro de grupo principal, por ejemplo hidruro de aluminio y litio, boranos, etc. En este procedimiento, el éster fenólico en la posición 3 se reduce de nuevo a fenol. Los disolventes para esta etapa de reacción incluyen THF y tolueno. La temperatura para esta reacción se encuentra típicamente entre 0 °C y la temperatura de reflujo.

### ESQUEMA 3



5

Para el Esquema de reacción 3,  $R_1, R_2, R_3, R_7, R_8, R_9$  y  $R_{14}$  son como se han definido anteriormente. El Esquema 3 representa una reacción de alquilación del nitrógeno para formar el producto final.

En la Etapa 2, el 6-cetomorfino se convierte en el correspondiente 6- $\alpha$ -hidroxilmorfino mediante el procedimiento descrito anteriormente.

- 10 La Etapa 2 del Esquema 3 representa una reacción de alquilación del nitrógeno usando, por ejemplo, un grupo haloalquilo. En un ejemplo, el grupo haloalquilo es un bromuro de alquilo. Se pueden usar otros grupos salientes, tales como cloruro, p-toluenosulfonato, mesilato, etc., en combinación con una condensación interna de Finkelstein. También se puede usar triflato en determinadas condiciones conocidas por los expertos en la técnica. Dependiendo de la base (orgánica o inorgánica) usada y de la equivalencia del reactivo en la alquilación, se puede producir una alquilación en 3
- 15 y/o en 14. El subproducto 3,N-bis alquilado normalmente aparece cuando se usa un exceso de agente alquilante. Los disolventes típicos para esta reacción incluyen acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, DMF, DMAc, NMP, DMSO, etc.

#### Definiciones

- Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido pueden aislarse en forma ópticamente activa o racémica.
- 20 Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se han descrito y pueden aislarse en forma de mezcla de isómeros o como formas isoméricas independientes. Se pretenden todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas de una estructura, salvo que se indique específicamente la estereoquímica o la forma isomérica. Se considera que todos los procedimientos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios preparados en los mismos son parte de la presente invención.
- 25 El término "acilo", tal como se usa en el presente documento en solitario o como parte de otro grupo, denota el resto formado por eliminación del grupo hidroxilo a partir del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo,  $\text{RC(O)-}$ , en el que R es  $R_1, R_1\text{O-}, R_1R_2\text{N-},$  o  $R_1\text{S-}$ ,  $R_1$  es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido o heterociclo y  $R_2$  es



hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

35 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" tal como se usan en el presente documento en solitario o como parte de otro grupo denotan grupos completamente saturados o insaturados, monocíclicos o bicíclicos, aromáticos o no aromáticos, opcionalmente sustituidos, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferentemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y está unido al resto de la molécula mediante un carbono o un heteroátomo. Los grupos heterociclo a modo de ejemplo incluyen compuestos heteroaromáticos como se describen a continuación. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, ésteres y éteres.

40 El término "heteroarilo" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroarilo tiene preferentemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y está unido al resto de la molécula mediante un carbono. Heteroarilos a modo de ejemplo incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizino, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares.

45 Los sustituyentes a modo de ejemplo 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.

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

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

La expresión "grupo protector de hidroxilo" como se usa en el presente documento denota un grupo capaz de proteger un grupo hidroxilo libre ("hidroxilo protegido") que, tras la reacción en la que se ha empleado la protección, se puede eliminar sin perturbar el resto de la molécula. Los grupos protectores hidroxilo a modo de ejemplo incluyen los grupos protectores de oxígeno de alquilsulfonatos y arilsulfonatos, éteres (por ejemplo, alilo, trifenilmetilo (trilito o Tr), bencilo, p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (por ejemplo, metoximetilo (MOM), β-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropirano (THP), etoxietilo (EE), metiltiomethyl (MTM), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM)), ésteres (por ejemplo, benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo), éteres de sililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y similares. Una variedad de grupos protectores del grupo hidroxilo y la síntesis de los mismos se puede encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999.

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

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

Cuando se introducen elementos de la presente invención o la forma o realizaciones preferente(s) de los mismos, los artículos "un", "uno", "el" y "dicho" se pretende que signifiquen que hay uno o más de los elementos. Las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" se pretende que sean inclusivos y quieren decir que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

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

## Ejemplos

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

### Ejemplo 1: síntesis de 6-α-naltrexol

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

### Ejemplo 2: síntesis de 6-α-oximorfol

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

**Ejemplo 3: síntesis de nalbufina**

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

**Ejemplo comparativo 4: síntesis de 6-α-oximorfol a partir de oximorfona**

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

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

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

**Ejemplo comparativo 6: síntesis de 3-acetil-6-α-oximorfol a partir de 3-acetil-oximorfona**

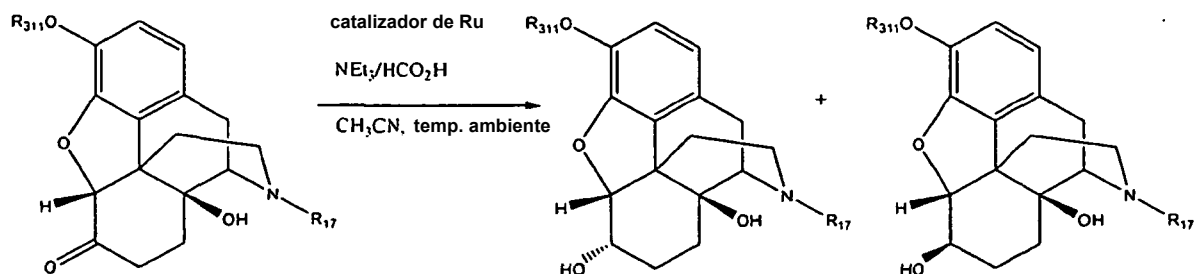
En un matraz de fondo redondo se añadieron trietilamina (3,98 g, 39,3 mmol, 5,48 ml) y 25 ml de acetonitrilo seco. A esta mezcla se añadió ácido fórmico al 98 % (5,13 g, 111,4 mmol, 4,20 ml). La reacción fue exotérmica y se agitó durante 30 minutos hasta que la temperatura alcanzó la temperatura ambiente. Se añadió 3-acetil-oximorfona (4,50 g, 13,1 mmol). A esta suspensión se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (53 mg, 0,0865 mmol) seguido por (1S, 2S)-(+)-N-tosil-difeniletildiamina (63 mg, 0,173 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno y a continuación se mantuvo una corriente de nitrógeno sobre la reacción. La reacción se agitó durante 48 horas. La mezcla se evaporó a vacío formando un semisólido. El semisólido se lavó con agitación con 15 ml de acetonitrilo. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con acetonitrilo (10 ml) y se secó en la estufa a 40 °C durante 18 horas. Rendimiento (4,20 g, 93 %, 6-α: 99 %).

**Ejemplo comparativo 7: síntesis de 6-α-hidromorfol a partir de hidromorfona**

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

**Ejemplo 8: relaciones epiméricas y rendimientos**

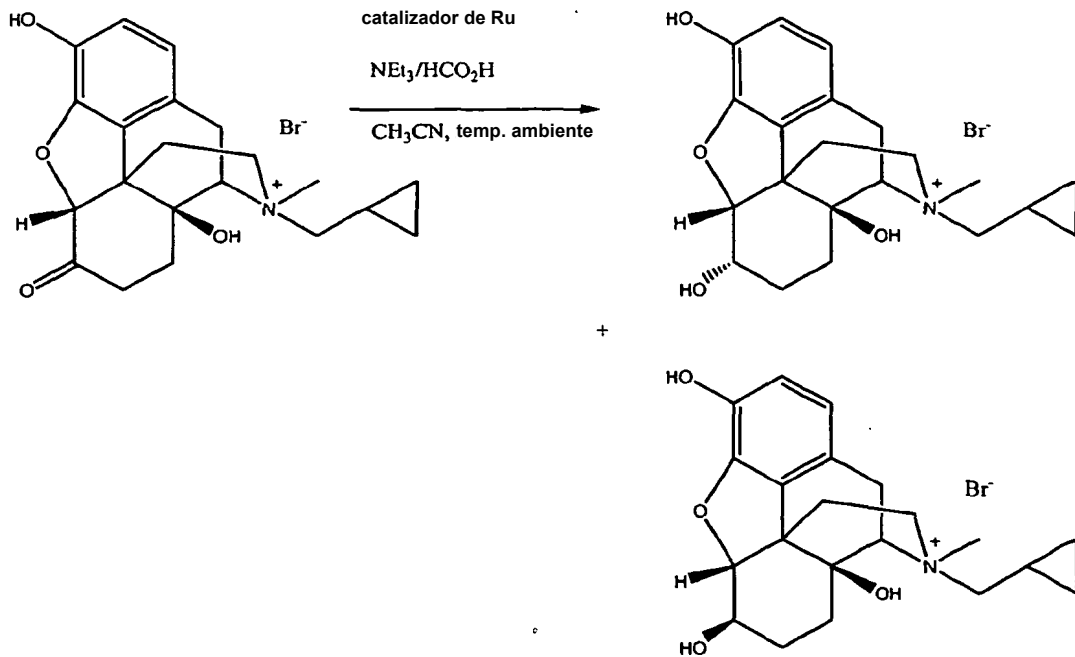
El Ejemplo 8 representa la conversión de algunos 6-cetomorfinanos (oximorfona, noroximorfona, oxiconona, naloxona y naltrexona) a sus correspondientes 6-hidroximorfinanos. Específicamente, la siguiente tabla proporciona la relación epimérica de 6-α-hidroximorfinano a 6-β-hidroximorfinano y el correspondiente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



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

\*solo para comparación

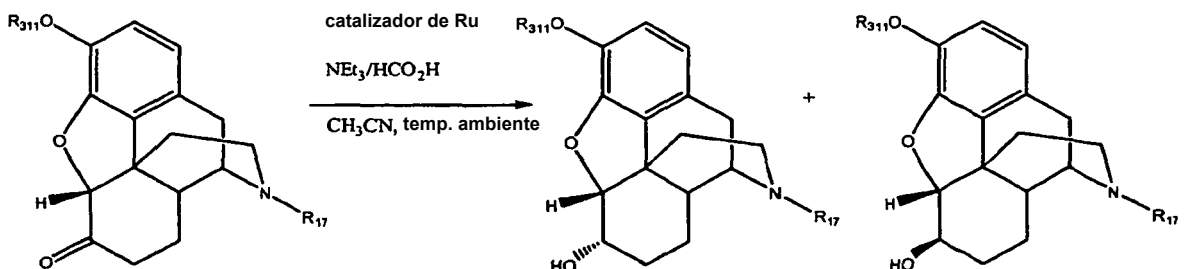
- 5 Además de los morfínicos anteriores, las sales de amina de los opiáceos son también sustratos viables. Por ejemplo, el grupo 6-ceto de metilbromuro de naltrexona se redujo eficazmente como se muestra en la tabla siguiente:



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

\*solo para comparación

- 5 También se sometieron hidrocodona e hidromorfona a reducción mediante transferencia de hidrógeno. La siguiente tabla indica los resultados.



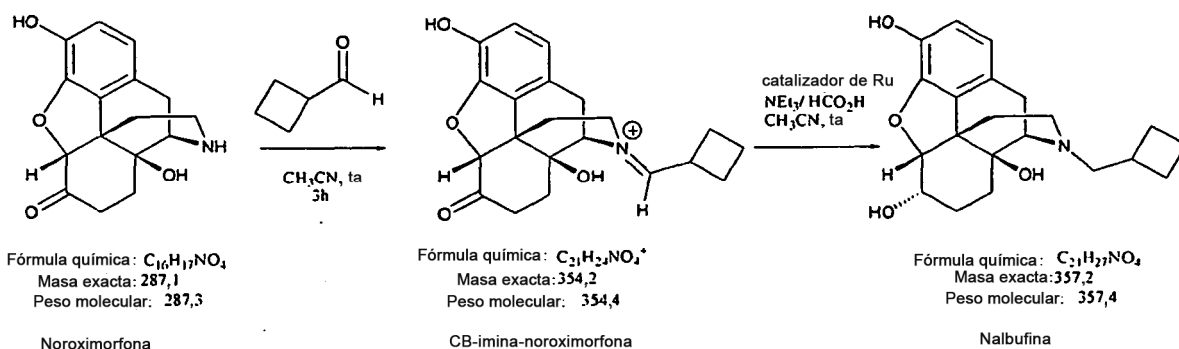
Nombre	R <sub>17</sub>	R <sub>311</sub>	Tiempo de reacción (h)	Producto	Sustrato a disolvente	Relación $\alpha$ :6 $\beta$ (% de área)	% de rendimiento
Hidrocodona*	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	6	Hidrocodol*	1 g a 5 ml	98,2 : 1,8	94
Hidromorfona*	CH <sub>3</sub>	H	24	Hidromorfol*	1 g a 5 ml	97,7 : 2,3	96

\*solo para comparación

### Ejemplo 9: Preparación de nalbufina

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

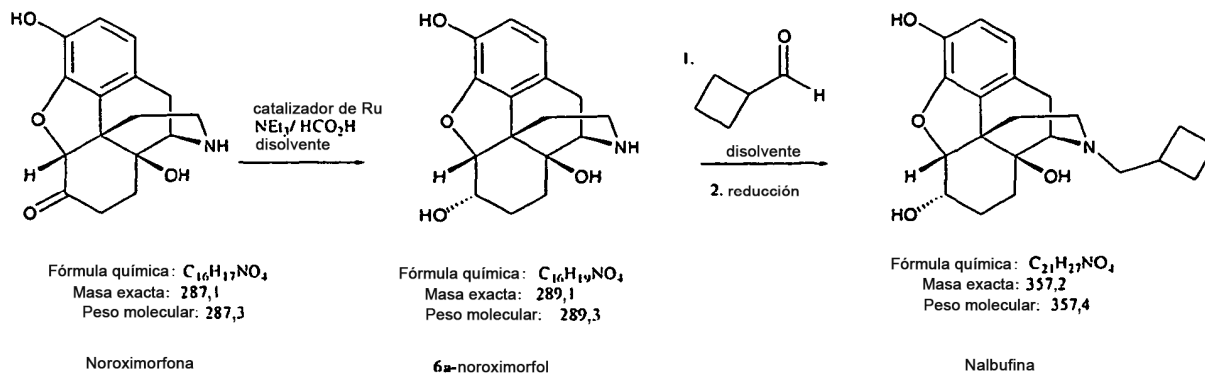
#### Síntesis 9(a) (para comparación)



10

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

#### Síntesis 9(b)



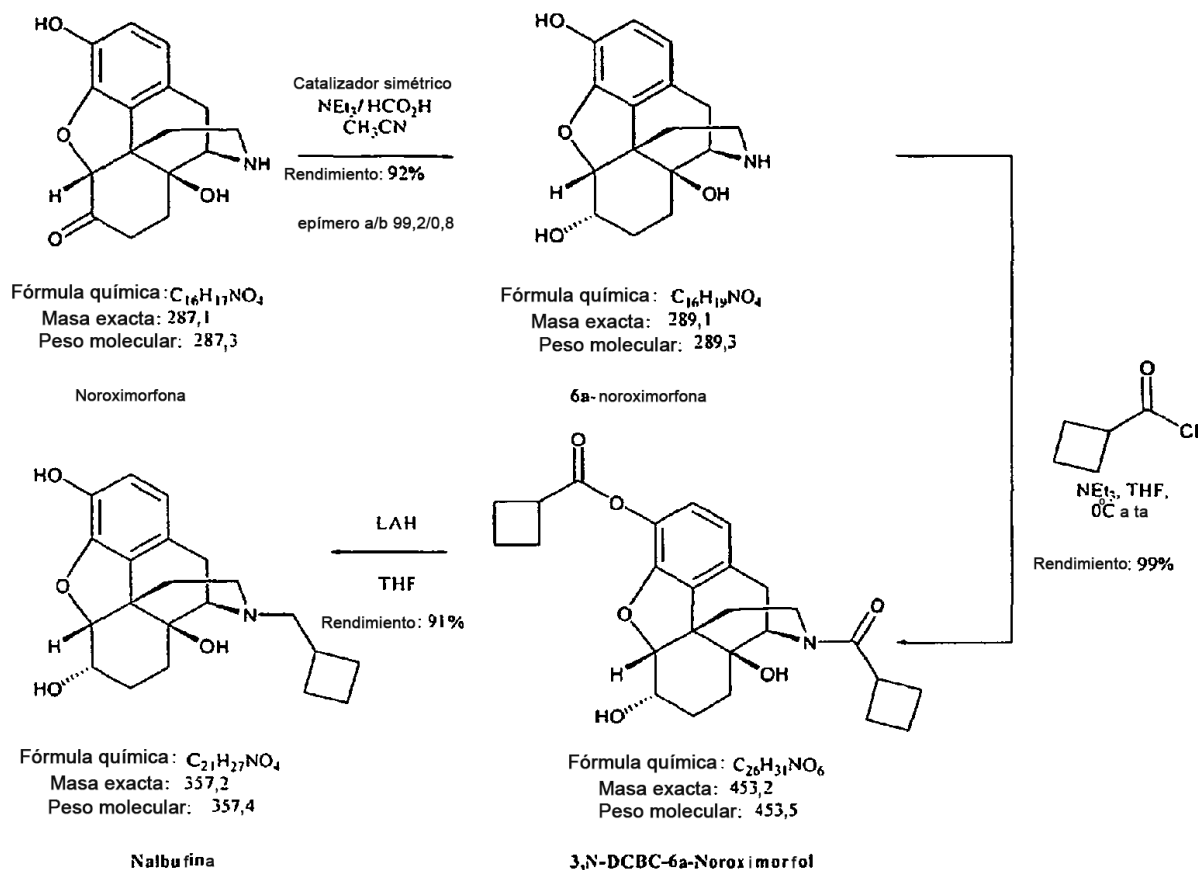
15

#### Etapa 1: síntesis de 6- $\alpha$ -noroximorfol a partir de noroximorфона

- En un matraz de fondo redondo se añadieron trietilamina (4,57 g, 45,2 mmol, 6,29 ml) y 20 ml de acetonitrilo seco. A esta mezcla se añadió ácido fórmico al 98 % (5,82 g, 126,4 mmol, 4,77 ml). La reacción fue exotérmica y se agitó durante 30 minutos hasta que la temperatura alcanzó la temperatura ambiente. Se añadió noroximorфона (3,93 g, 13,7 mmol). A esta suspensión se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (39 mg, 0,0637 mmol) seguido por (1S, 2S)-(+)-N-tosil-difeniletildiamina (47 mg, 0,128 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno, a continuación se mantuvo cierto flujo de nitrógeno sobre la reacción. La reacción se agitó durante 48 horas y se analizó mediante HPLC (99,6 % de 6- $\alpha$ -noroximorfol, 0,4 % de 6- $\beta$ -noroximorfol). La mezcla se evaporó dando un sólido. El sólido se lavó con agitación con 15 ml de acetonitrilo. El producto (como sal de formiato) se aisló posteriormente mediante filtración, lavando el sólido con acetonitrilo (10 ml). La sal de formiato se suspendió en acetonitrilo (10 ml) y a continuación se añadió NH<sub>3</sub> al 29 %/H<sub>2</sub>O gota a gota hasta pH 10,0. Se formó un precipitado, que se filtró y a continuación se lavó con acetonitrilo (10 ml). El sólido se secó en la estufa a 40 °C durante 18 horas. Rendimiento (3,76 g, 95 %).

Etapa 2: síntesis de nalbufina a partir de 6- $\alpha$ -noroximorfol

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

Síntesis (9c)

15

Etapa 1: síntesis de 6- $\alpha$ -noroximorfol a partir de noroximorfona

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

Etapa 2: Síntesis de 3, N-DCBC-6- $\alpha$ -noroximorfol a partir de 6- $\alpha$ -noroximorfol

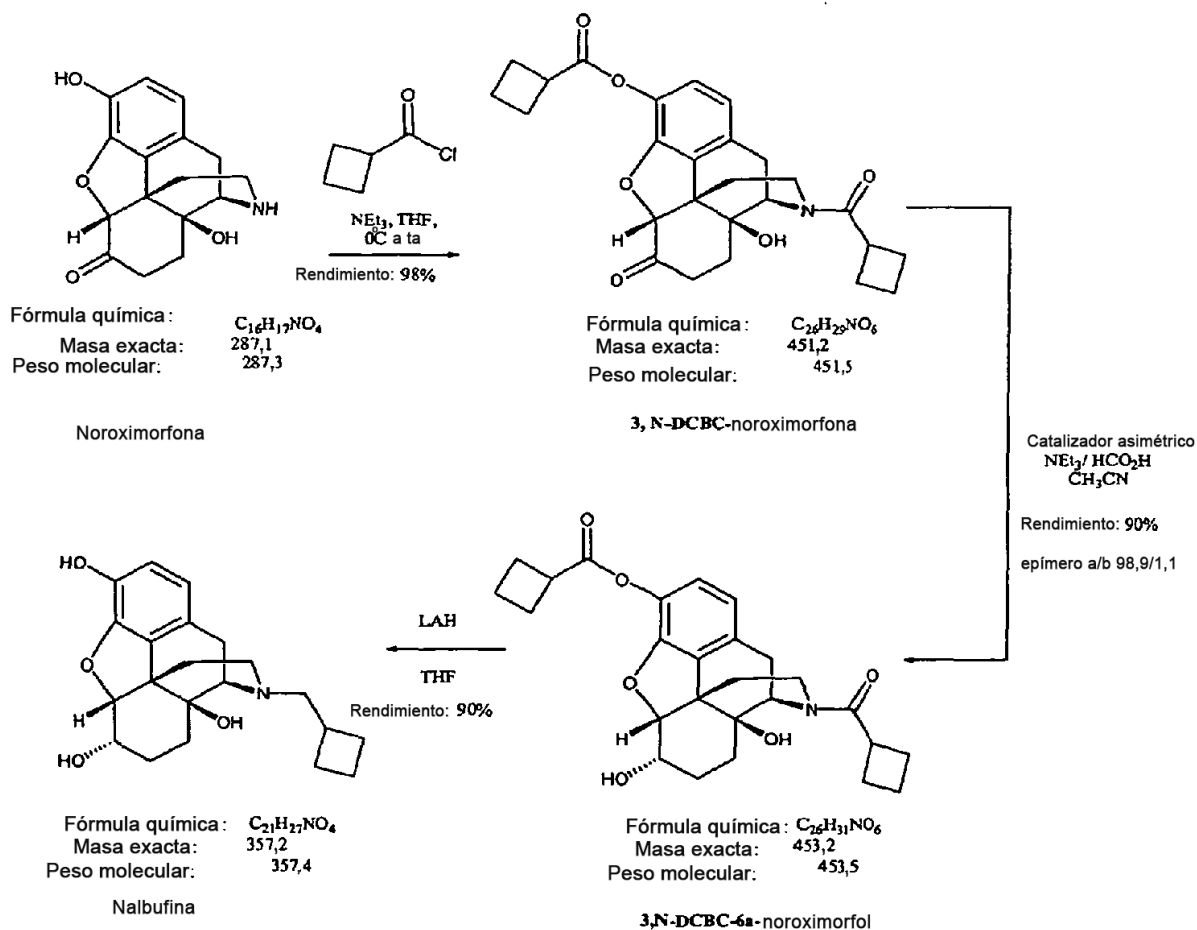
20 El 6- $\alpha$ -noroximorfol (2,63 g, 9,1 mmol) se disolvió en THF anhidro (50 ml). Se añadió trietilamina (1,93 g, 19,1 mmol, 2,66 ml). La reacción se enfrió hasta 5 °C (baño de hielo/agua) y a continuación se añadió cloruro de ciclobutanocarboxilo (2,16 g, 18,2 mmol, 2,07 ml) gota a gota. Tras completar la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. El clorhidrato de trietilamina se eliminó por filtración lavando el sólido con THF anhidro (15 ml) y el filtrado se evaporó dando un aceite espeso. Este aceite se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con HCl 1,0 M

(2 x 25 ml) y agua destilada (25 ml). Tras secar sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, filtrar, evaporar el disolvente y secar con alto vacío durante 16 horas a temperatura ambiente, se obtuvo 3, N-diclobutilcarbonil-6- $\alpha$ -noroximorfol (4,10 g, rendimiento del 99 %).

Etapa 3: síntesis de nalbufina a partir de 3, N-DCBC-6- $\alpha$ -noroximorfol

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

15 Síntesis 9(d) (para comparación)



Etapa 1: síntesis de 3, N-DCBC-noroximorфона a partir de noroximorфона

20 En un matraz seco se añadieron noroximorфона (7,70 g, 26,8 mmol), tetrahidrofurano (anhidro, 35 ml) y a continuación trietilenamina (5,70 g, 56,3 mmol, 7,9 ml). La mezcla se enfrió hasta 5 °C (hielo/H<sub>2</sub>O) y a continuación se añadió cloruro de ciclobutanocarbonilo (6,36 g, 53,6 mmol, 6,11 ml) gota a gota. Tras completarse la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción estaba



completa. La reacción se filtró aclarando el sólido con 10 ml de tetrahidrofurano. El filtrado se evaporó a presión reducida produciendo un aceite espeso. El aceite se disolvió en  $\text{CHCl}_3$  (100 ml). La disolución de cloroformo se lavó a continuación con HCl al 5 %/ $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 25 ml), se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro (5 g), se filtró y evaporó a sequedad produciendo el producto (12,05 g, rendimiento del 99 %).

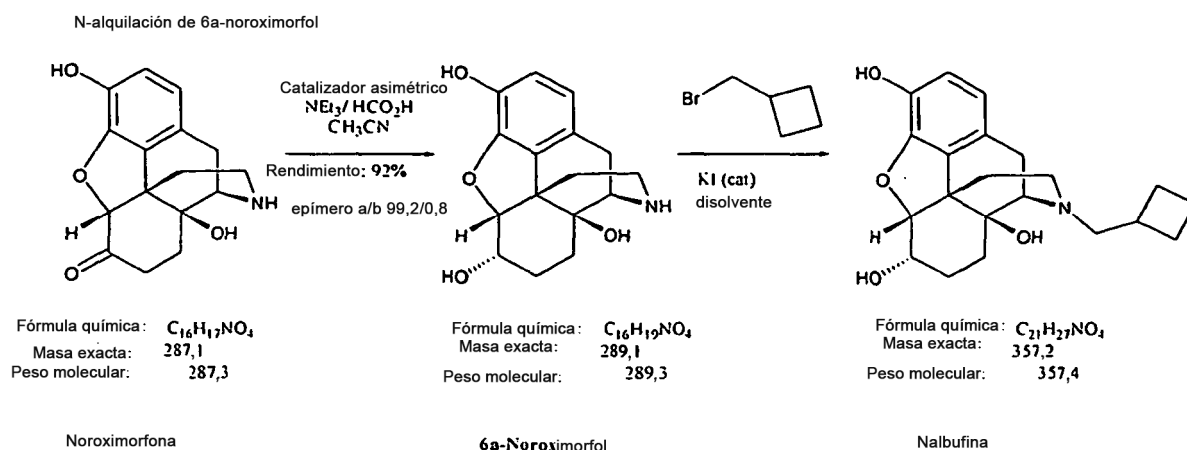
#### 5 Etapa 2: síntesis de 6- $\alpha$ -3, N-DCBC-noroximorfol a partir de 3, N-DCBC-noroximorfona

En un matraz seco se añadieron acetonitrilo (10 ml) y trietilamina (8,14 g, 80,4 mmol, 11,2 ml). A esta mezcla se añadió  $\text{HCO}_2\text{H}$  al 96 % (9,25 g, 201,0 mmol, 7,6 ml) gota a gota. Tras completar la adición, se añadieron 10 ml más de acetonitrilo. Esta mezcla salina se desgasificó con nitrógeno gaseoso durante 15 minutos. A continuación, se añadió una disolución de 3,N-DCBC-noroximorfona en acetonitrilo (10 ml). A esta disolución se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (40 mg, 0,0653 mmol) seguido por (1S, 2S)-(+)-N-tosil-difeniletildiamina (33 mg, 0,090 mmol). La reacción se desgasificó y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. En ese momento, se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (39 mg, 0,0637 mmol) seguido por (1S, 2S)-(+)-N-tosil-difeniletildiamina (47 mg, 0,128 mmol). La reacción se agitó durante 10 días a temperatura ambiente teniendo una ligera purga de nitrógeno. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción estaba completa. La evaporación de la mezcla de reacción a presión reducida produjo un aceite espeso (12,1g, rendimiento del 99 %), que se usó directamente para formar nalbufina.

#### Etapa 3: síntesis de nalbufina a partir de 6- $\alpha$ -3, N-DCBC-noroximorfol

En un matraz seco en nitrógeno se introdujo THF (60 ml). A este disolvente, se añadió  $\text{LiAlH}_4$  (1,76 g, 46,4 mmol) cuidadosamente en 4 porciones. A la disolución de  $\text{LiAlH}_4$  se añadió gota a gota una disolución de 3,N-DCBC-6- $\alpha$ -noroximorfol (6,15 g, 13,6 mmol) en 40 ml de THF anhidro. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora seguido por calentamiento a reflujo durante 3 horas. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción estaba completa. La reacción se enfrió hasta 5 °C (hielo/agua) a continuación se añadió acetato de etilo (5,0 ml) gota a gota a continuación se agitó durante una hora. Finalmente, se añadió gota a gota HCl al 5 % (100 ml) y a continuación se agitó durante una hora adicional. Se añadió amoníaco acuoso al 29 % hasta que el pH llegó a ~9,2. La mezcla se filtró produciendo un sólido. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó con  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó dando un semisólido. El sólido color canela y el semisólido se suspendieron a temperatura ambiente con acetonitrilo (10 ml) durante 4 horas, se filtraron y se lavaron con acetonitrilo (5 ml). La nalbufina obtenida (4,86 g, rendimiento del 90 %, 6- $\alpha$ : 99 %) se aisló como un sólido blanquecino.

#### Síntesis 9(e)



30

#### Etapa 1: síntesis de 6- $\alpha$ -noroximorfol a partir de noroximorfona

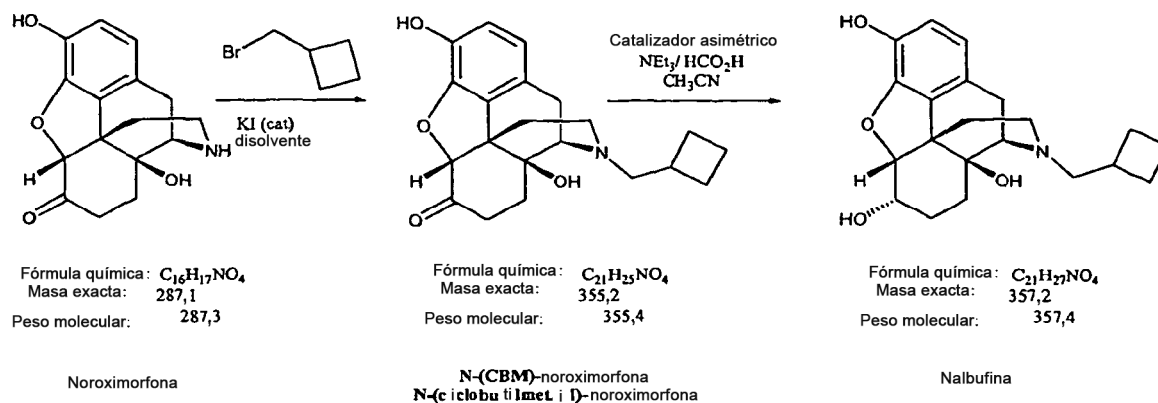
La síntesis de 6- $\alpha$ -noroximorfol a partir de la noroximorfona es como se ha descrito anteriormente en la Síntesis 9(b).

#### Etapa 2: síntesis de nalbufina a partir de 6- $\alpha$ -noroximorfol

35 En un matraz seco se añadieron 6- $\alpha$ -noroximorfol (2,22 g, 7,7 mmol) y dimetilacetamida (DMAc) (20 ml). A esta disolución se añadió bicarbonato de potasio (850 mg, 8,5 mmol), bromuro de ciclobutanometilo (1,14 g, 7,6 mmol, 0,86

ml) y yoduro de potasio (1,26 g, 7,7 mmol). Los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante 20 días. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción estaba completa. Se añadió agua destilada (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó a vacío dando un aceite espeso. Se añadió agua destilada (15 ml) y el pH se ajustó a 9,0 con  $\text{NH}_3$  al 29 %/ $\text{H}_2\text{O}$ . Se formó un sólido que se filtró a continuación se lavó con agua destilada (10 ml). El sólido se agitó durante 6 horas en acetonitrilo (25 ml), se filtró, se lavó con acetonitrilo (10 ml) y se secó a 50 °C durante 48 horas proporcionando nalbufina (1,64 g, rendimiento del 60 %, 6- $\alpha$ : 99 %) como un sólido blanquecino.

### Síntesis 9(f) (para comparación)



10

#### Etapa 1: síntesis de N-(ciclobutilmetil)-noroximorфона a partir de noroximorфона

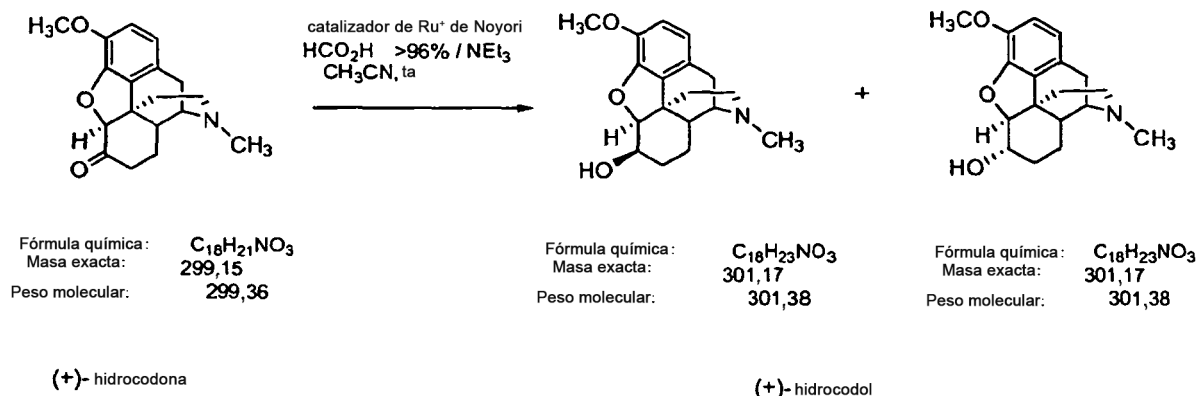
Se añadieron noroximorфона (1,59 g, 5,5 mmol), carbonato de potasio (0,61 g, 6,1 mmol), yoduro de potasio (0,46 g, 2,8 mmol) y dimetilacetamida (10 ml) en un matraz de fondo redondo. Se añadió bromometilciclobutano (0,82 g, 5,5 mmol, 0,62 ml). La reacción se agitó durante 7 días a temperatura ambiente.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

#### Etapa 2: síntesis de nalbufina a partir de N-(ciclobutilmetil)-noroximorфона

En un matraz seco se añadieron trietilamina (0,87 g, 8,6 mmol, 1,2 ml) y acetonitrilo (5 ml). A esta disolución se añadió  $\text{HCO}_2\text{H} > 96\%$  (0,99 g, 21,5 mmol, 0,81 ml). Tras agitar durante 15 minutos en nitrógeno, se añadió N-(ciclobutilmetil)-noroximorфона (1,02 g, 2,9 mmol). A continuación, se añadió el dímero dicloro(p-cimeno)rutenio (II) (10 mg, 0,0163 mmol) seguido por (1S, 2S)-(+)-N-tosil-difeniletildiamina (12 mg, 0,033 mmol). Esta reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente. El análisis mediante HPLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida formando un aceite marrón espeso. La suspensión del aceite en acetonitrilo (15 ml) durante 18 horas dio como resultado un sólido marrón. El sólido se aisló mediante filtración, que se lavó con acetonitrilo (10 ml). El secado del sólido proporcionó nalbufina (0,85 g, rendimiento del 83 %, 6- $\alpha$ : 99 %) como un sólido color canela.

### 30 Ejemplo comparativo 10: preparación de (+)-hidrocodol

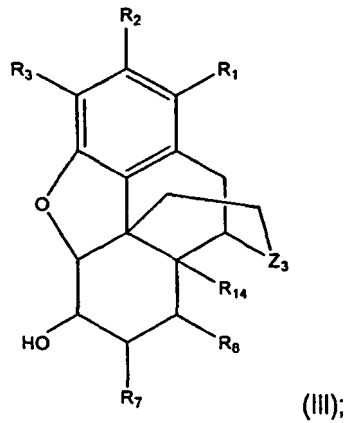
El (+)-hidrocodol se preparó a partir de (+)-hidrocodona de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



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

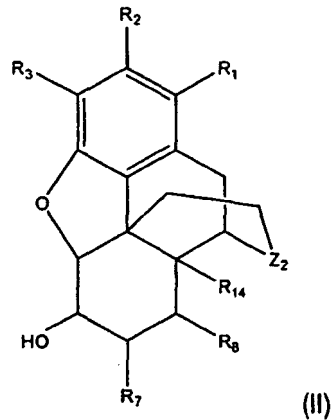
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento en el que se hace reaccionar un 6-hidroxi-morfinano (II) para formar un morfinano 6-hidroxi-N-alquilado (III) que tiene la fórmula:



5

comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar el 6-hidroxi-morfinano (II) con un aldehído de la fórmula  $\text{CH(O)R}_9$  en un disolvente y reducir posteriormente con un agente reductor de hidruro, teniendo el 6-hidroxi-morfinano (II) la fórmula:



10

en la que

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

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

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

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

$R_8$  es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido u  $-\text{OR}_{811}$ ;

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

$R_{14}$  es hidrógeno o hidroxilo;

R<sub>111</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>211</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>311</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>711</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

5 R<sub>811</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo; y

Z<sub>2</sub> es >NH; y

Z<sub>3</sub> es >NCH<sub>2</sub>(R<sub>9</sub>) y

en el que el 6-hidroxi-morfinano (II) y el morfinano 6-hidroxi-N-alkilado (III) tienen un resto 6-alfa-hidroxi.

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

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

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el reductor de hidruro es un agente reductor de hidruro de grupo principal.

15 5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el reductor de hidruro es borohidruro de sodio, un borano, hidruro de aluminio y litio o hidrogeno en presencia de un catalizador.

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sub>3</sub> es hidrógeno u -OR<sub>311</sub> y R<sub>311</sub> es hidrógeno, alquilo, acilo, alcarilo, arilo o un grupo protector de hidroxilo.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que R<sub>311</sub> es hidrógeno o alquilo.

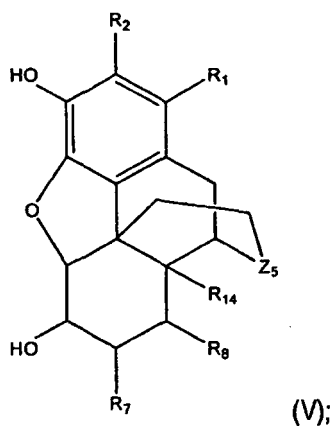
20 8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sub>9</sub> es acilo, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-8</sub>, arilo o heterociclo.

9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R<sub>9</sub> es metilo, ciclopropilo, ciclobutilo o alilo.

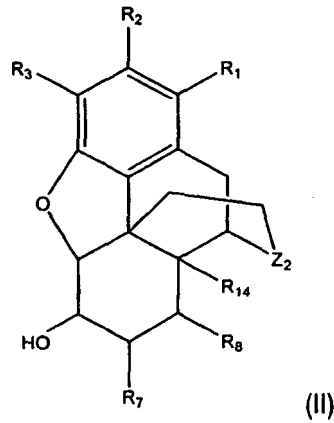
10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R<sub>9</sub> es ciclobutilo.

25 11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el 6-hidroxi-morfinano (II) se prepara reduciendo un 6-ceto-morfinano en presencia de un catalizador asimétrico de rutenio, rodio o indio y una fuente de hidrógeno.

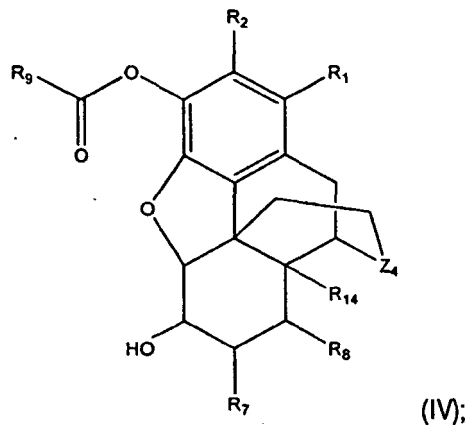
12. Un procedimiento en el que se hace reaccionar un 6-hidroximorfinano para formar un 3-hidroximorfinano (V) que tiene la fórmula:



comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar el 6-hidroximorfinano (II), que tiene la fórmula:



- 5 con un compuesto que tiene la fórmula  $X-C(O)R_9$  en un disolvente para formar un 3-estermorfinano (IV) que tiene la fórmula:



y

reducir el 3-estermorfinano (IV) con un agente reductor de hidruro para formar el 3-hidroximorfinano (V);

- 10 en el que:

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

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

$R_3$  es  $-OR_{311}$ ;

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

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

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

$R_{14}$  es hidrógeno o hidroxilo;

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

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

R<sub>311</sub> es hidrógeno;

R<sub>711</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>811</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

X es halo o heterociclo;

5 Z<sub>2</sub> es >NH;

Z<sub>4</sub> es >NC(O)(R<sub>9</sub>); y

Z<sub>5</sub> es >NCH<sub>2</sub>R<sub>9</sub>; y

en el que el 6-hidroximorfinano (II), el 3-estermorfinano (IV) y el 3-hidroximorfinano (V) tienen un resto 6-alfa-hidroxilo.

10 13. El procedimiento de la reivindicación 12, en el que el reductor de hidruro es un agente reductor de hidruro de grupo principal.

14. El procedimiento de la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en el que el reductor de hidruro es borohidruro de sodio, un borano, hidruro de aluminio y litio o hidrogeno en presencia de un catalizador.

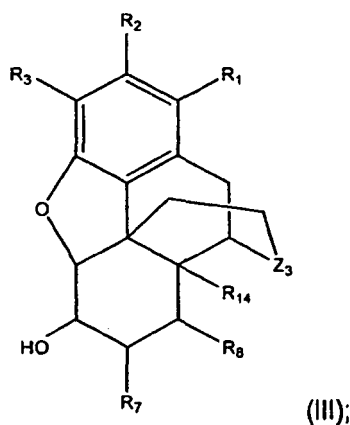
15. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en el que R<sub>9</sub> es hidrógeno, acilo, alquilo C<sub>1-8</sub> sustituido o no sustituido, alqueno C<sub>2-8</sub>, arilo o heterociclo.

15 16. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en el que R<sub>9</sub> es hidrógeno, metilo, ciclopropilo, ciclobutilo o alilo.

17. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en el que R<sub>9</sub> es ciclobutilo.

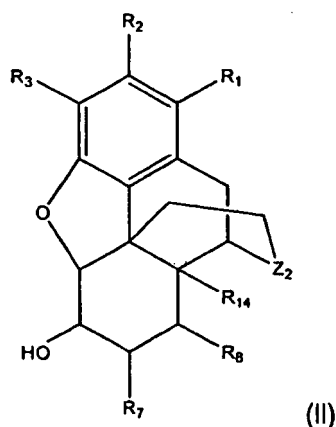
20 18. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 17, en el que el 6-hidroximorfinano (II) se prepara reduciendo un 6-ceto-morfinano en presencia de un catalizador asimétrico de rutenio, rodio o indio y una fuente de hidrógeno.

19. Un procedimiento en el que se hace reaccionar un 6-hidroximorfinano (II) para formar un morfinano 6-hidroxilo-N-alquilado (III) que tiene la fórmula:



25

comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar el 6-hidroximorfinano (II) con un grupo halo-CH<sub>2</sub>R<sub>9</sub> en un disolvente, teniendo el 6-hidroximorfinano la fórmula:



en la que:

R<sub>1</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo u -OR<sub>111</sub>;

R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halo u -OR<sub>211</sub>;

5 R<sub>3</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido u -OR<sub>311</sub>;

R<sub>7</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido u -OR<sub>711</sub>;

R<sub>8</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido u -OR<sub>811</sub>;

R<sub>9</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o heterociclo;

R<sub>14</sub> es hidrógeno o hidroxilo;

10 R<sub>111</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>211</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>311</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>711</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>811</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido o un grupo protector de hidroxilo;

15

Z<sub>2</sub> es >NH; y

Z<sub>3</sub> es >NCH<sub>2</sub>(R<sub>9</sub>) y

en el que el 6-hidroxi-morfinano (II) y el morfinano 6-hidroxi-N-alkilado (III) tienen un resto 6-alfa-hidroxi.

20. El procedimiento de la reivindicación 19, en el que el resto halo-CH<sub>2</sub>-R<sub>9</sub> es cloro o bromo-CH<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>.

20 21. El procedimiento de la reivindicación 19 o la reivindicación 20, en el que R<sub>9</sub> es metilo, ciclopropilo, ciclobutilo o alilo.

22. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 21, en el que R<sub>9</sub> es ciclobutilo.

23. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en el que el 6-hidroximorfinano (II) se prepara reduciendo un 6-ceto-morfinano en presencia de un catalizador asimétrico de rutenio, rodio o indio y una fuente de hidrógeno.

25