

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 342**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/02** (2006.01)

**C07D 489/08** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.02.2013 PCT/US2013/025244**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.08.2013 WO13119886**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2013 E 13706352 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2812336**

54 Título: **Proceso en un solo recipiente para producir 6-hidroxilo nal-opiáceos**

30 Prioridad:

**08.02.2012 US 201261596256 P**

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

**06.07.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WANG, PETER, X.;  
JIANG, TAO y  
BERBERICH, DAVID, W.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 622 342 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**

Proceso en un solo recipiente para producir 6-hidroxilo nal-opiáceos

**5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de Solicitud provisional de EE.UU. n.º 61/596.256 presentada el 8 de febrero de 2012.

**10 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a procesos mejorados para la preparación de nal-opiáceos. Los procesos generalmente evitan el aislamiento de estructuras intermedias en la síntesis de etapas múltiples.

**15 Antecedentes de la invención**

Los alcaloides opiáceos son fármacos importantes para una variedad de fines. Los "Nal" opiáceos son una clase de alcaloides que contienen aminas terciarias que incluyen, entre otros,  $\alpha$ - o  $\beta$ -naloxol. Los nal-opiáceos comparten una estructura química morfinano básica e incluyen una amina terciaria en la posición N-17. Son particularmente útiles como antagonistas competitivos de los compuestos opiáceos, y como tales son ampliamente utilizados en el tratamiento de la adicción y el abuso de sustancias.

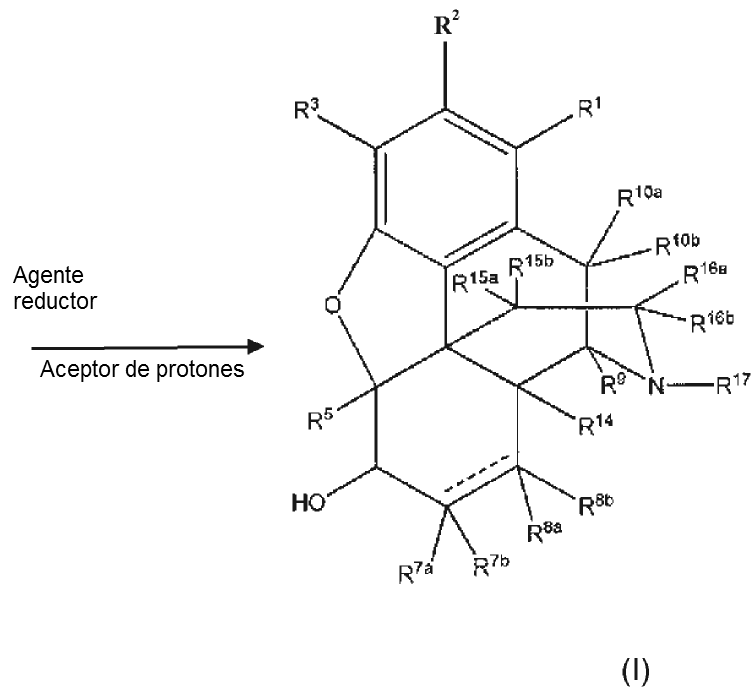
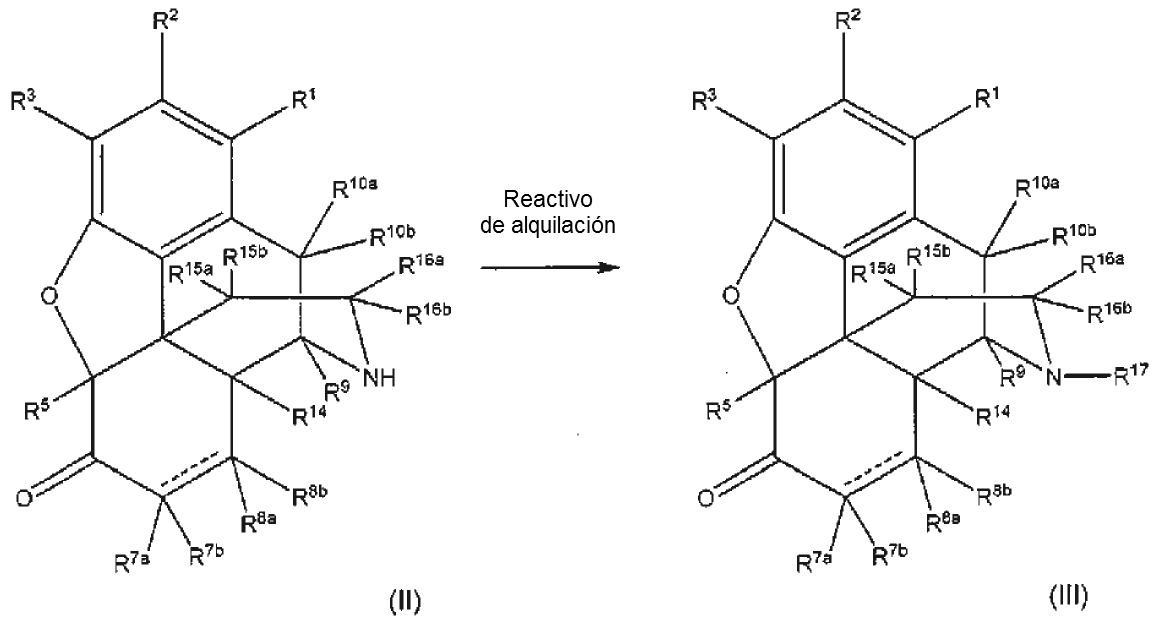
La producción de nal-opiáceos procede generalmente a través de una serie de etapas de síntesis, donde cada etapa requiere el aislamiento del intermedio antes de que se pueda realizar la siguiente etapa de síntesis. El aislamiento se hace necesario por diferentes razones, incluyendo porque los subproductos de la reacción interfieren con etapas de síntesis posteriores que pueden disminuir el rendimiento o detener la reacción por completo. Por otra parte, el aislamiento de los propios intermedios es una etapa de síntesis extra que puede reducir el rendimiento y la eficiencia de la síntesis total. Por ejemplo, algunas síntesis requieren que los intermedios se puedan purificar a través de una serie de etapas de modo que el resto de la reacción pueda proceder con un alto rendimiento. El documento WO2008/137672 se refiere a la conversión de un 6-ceto morfinano a un 6-alfa-hidroxi morfinano en presencia de un catalizador asimétrico de rutenio, rodio, o iridio y una fuente de hidrógeno. El documento WO2011/021029 se refiere a un proceso para la reducción de un grupo 6-ceto en un alcaloide de morfinano al grupo 6-hidroxi correspondiente.

Por lo tanto, existe una necesidad de rutas para los nal-opiáceos que no requieran el aislamiento de productos intermedios.

**Sumario de la invención**

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para la preparación de alcaloides opiáceos sin el aislamiento de intermedios.

En el aspecto de la presente invención, la divulgación proporciona un proceso en un recipiente para preparar un 6-hidroxilo nal-opiáceo a partir de un 6-ceto nor-opiáceo. El proceso comprende (a) poner en contacto el 6-ceto nor-opiáceo con un reactivo de alquilación para formar un 6-ceto nal-opiáceo, donde el 6-ceto nal-opiáceo no está aislado; y (b) poner en contacto el 6-ceto nal-opiáceo con un agente reductor y un aceptor de protones para formar el 6-hidroxilo nal-opiáceo, donde el agente reductor se selecciona entre un hidrosulfito, un agente ácido sulfínico reductor, y un reactivo de borohidruro, y donde el 6-hidroxilo nal-opiáceo comprende la Fórmula (I), el 6-ceto nor-opiáceo comprende la Fórmula (II) y el 6-ceto nal-opiáceo comprende la Fórmula (III) como se muestra en el esquema de reacción siguiente:



donde,

5  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, hidroxilo, SH,  $SR^{1811}$ ,  $OR^{1811}$ , y  $NR^{1811}R^{1812}$ ;

10  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7a$ ,  $R^7b$ ,  $R^8a$ ,  $R^8b$ ,  $R^9$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, hidroxilo, SH,  $SR^{1811}$ ,  $OR^{1811}$ , y  $NR^{1811}R^{1812}$ , donde cualquier par de  $R^{\#a}$  y  $R^{\#b}$  donde # se selecciona entre 7, 8, 10, 15, y 16 pueden estar opcionalmente unidos por grupos seleccionados entre =O, =S, y = $NR^{1813}$ ;

$R^{17}$  se selecciona entre hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

$R^{1811}$ ,  $R^{1812}$ , y  $R^{1813}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

5 las líneas discontinuas entre los carbonos C-7 y C-8 representan un doble enlace carbono-carbono o un enlace sencillo carbono-carbono, con la condición de que si hay un doble enlace entre los carbonos C-7 y C-8 entonces solo está presente uno de  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  y solo está presente uno de  $R^{8a}$  o  $R^{8b}$ ; y

siempre que uno o más de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$  se puedan unir para formar anillos carbocíclicos o heterocíclicos.

10 Otras características e iteraciones de la descripción se describen con más detalle en este documento.

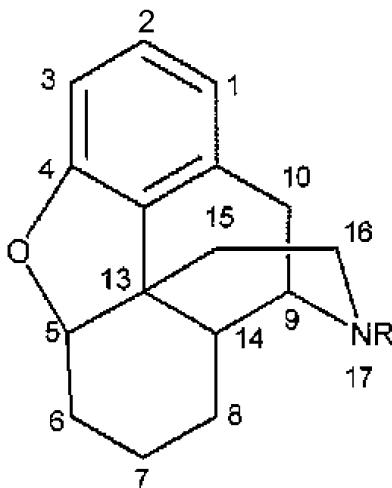
### Descripción detallada de la invención

15 Brevemente, por lo tanto, la presente invención se refiere a un proceso de producción de alcaloides opiáceos donde no se aíslan intermedios. La elección de los reactivos, disolvente y condiciones de extracción evitan la necesidad de aislar los intermedios de reacción. Como se usa en este documento, un proceso donde no se aíslan intermedios significa un proceso libre de etapas donde se eliminan las estructuras en la ruta sintética para el alcaloide opiáceo deseado de la mezcla de reacción. La invención tiene otras ventajas de proceder con altos rendimientos, tolerar una variedad de grupos funcionales sobre los opiáceos y dar altas proporciones de los epímeros o enantiómeros

20 deseados.

Los productos de la reacción generalmente comprenden alcaloides opiáceos que tienen la estructura general siguiente. La estructura de anillo condensado muestra la numeración asociada con los átomos individuales de la estructura de anillo alcaloide.

25



La estructura del núcleo puede estar sustituida como se describe en este documento y se muestra en varias figuras. Estos compuestos se reconoce que tienen una cara alfa y una cara beta. Algunos compuestos descritos en este documento, pueden tener al menos cuatro centros quirales, en concreto, carbonos C-5, C-9, C-13 y C-14, y siempre que los átomos C-15 y C-16 se encuentren ambos en la cara alfa de la molécula o ambos en la cara beta de la molécula. Además, cuando C-6 está sustituido con un sustituyente unido por enlace sencillo, C-6 puede ser un centro quiral. En cada centro quiral, la estereoquímica en el átomo de carbono es independientemente R o S.

### 35 (I) Proceso para producir los 6-hidroxi Nal-opiáceos a partir de 6-Ceto Nor-opiáceos

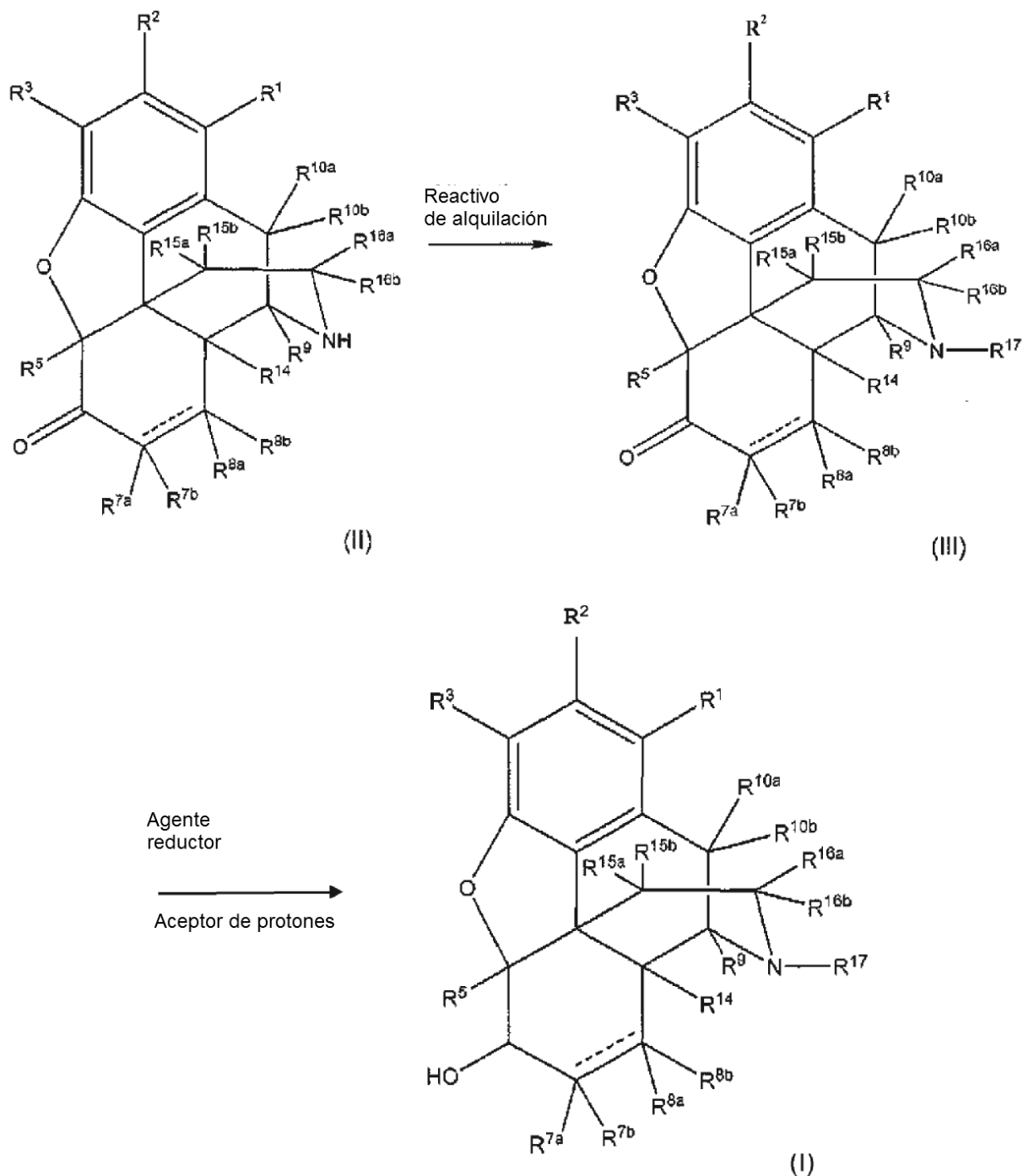
El aspecto de la invención abarca un proceso para la producción de un 6-hidroxi nal-opiáceo a partir de un 6-ceto nor-opiáceo. El proceso comprende puesta en contacto el 6-ceto nor-opiáceo para producir un 6-ceto nal-opiáceo. El 6-ceto nal-opiáceo no se aísla en el proceso, y la mezcla de reacción resultante de la puesta en contacto del 6-ceto nor-opiáceo que comprende el 6-ceto nal-opiáceo se hace reaccionar directamente con un agente reductor para producir el 6-hidroxi nal-opiáceo. Ventajosamente, las etapas del proceso pueden llevarse a cabo en tándem, en un solo recipiente, sin aislamiento de cualquier intermedio de reacción que incluye el 6-ceto nal-opiáceo.

### 45 Proceso (II) para producir un compuesto que comprende la Fórmula (I) a partir de un compuesto que comprende la Fórmula (II).

El opiáceo del compuesto que comprende la Fórmula (I) se prepara a partir de un compuesto que comprende la Fórmula (II). El proceso comprende una primera etapa (Etapa A) de puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (II) con un reactivo de alquilación para formar el intermedio que comprende la Fórmula (III).

5 Sin aislar el intermedio que comprende la Fórmula (III), se pone en contacto con un agente reductor y un aceptor de protones en una segunda etapa (Etapa B). La etapa de reducción puede proceder directamente de la mezcla de reacción en bruto formada por la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (II) con el reactivo de alquilación. Para fines de ilustración, el Esquema de Reacción 1 representa el proceso de producción del compuesto que comprende la Fórmula (I) de acuerdo con este aspecto de la invención:

Esquema de Reacción 1



10 donde,  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, hidroxilo, SH, SR<sup>1811</sup>, OR<sup>1811</sup>, y NR<sup>1811</sup> R<sup>1812</sup>,

15 R<sup>5</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10a</sup>, R<sup>10b</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>15b</sup>, R<sup>16</sup> y R<sup>16b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, hidroxilo, SH, SR<sup>1811</sup>, OR<sup>1811</sup>, y NR<sup>1811</sup> R<sup>1812</sup>, donde

cualquier par de  $R^{\#a}$  y  $R^{\#b}$  donde # se selecciona entre 7, 8, 10, 15, y 16 pueden estar opcionalmente unidos por grupos seleccionados entre =O, =S, y =NR<sup>1813</sup>,

$R^{17}$  se selecciona entre hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

$R^{1811}$ ,  $R^{1812}$ , y  $R^{1813}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

las líneas discontinuas entre los carbonos C-7 y C-8 representan un doble enlace carbono-carbono o un enlace sencillo carbono-carbono, con la condición de que si hay un doble enlace entre los carbonos C-7 y C-8 entonces solo está presente uno de  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  y solo está presente uno de  $R^{8a}$  o  $R^{8b}$ ; y

siempre que uno o más de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$  se puedan unir para formar anillos carbocíclicos o heterocíclicos.

En algunas realizaciones,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$  son cada uno hidrógeno. En otra realización, hay un doble enlace carbono-carbono entre los carbonos C-7 y C-8 y  $R^{7a}$  y  $R^{8a}$  son hidrógeno. En todavía otra realización,  $R^3$  se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alqueno, arilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido, arilo sustituido, acilo, alcocarbonilo, aroxicarbonilo, acetal, éter, éter de sililo, y alquilsulfonilo. Preferentemente,  $R^3$  es hidrógeno, hidroxilo, u OR<sup>1811</sup>.

$R^{1811}$ ,  $R^{1812}$ , y  $R^{1813}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{1811}$ ,  $R^{1812}$ , y  $R^{1813}$  son grupos alquilo que contienen de 1 a 6 carbonos. En una realización preferida,  $R^{1811}$ ,  $R^{1812}$ , y  $R^{1813}$  se seleccionan independientemente entre metilo o etilo.

En algunas realizaciones,  $R^{17}$  puede ser un grupo alquilo, un grupo alqueno, o un grupo alcarilo. En algunas realizaciones,  $R^{17}$  es un hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido que contiene entre 1 y 20 átomos de carbono, más preferentemente entre 1 y 6 átomos de carbono. En todavía otras realizaciones, el grupo  $R^{17}$  puede ser, por ejemplo, un grupo alquilo que incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, propilo, isopropilo y sec-propilo. En otra realización, el grupo  $R^{17}$  puede ser un grupo alqueno que incluye alilo y metalilo. En todavía otra realización, el grupo  $R^{17}$  comprende un compuesto cíclico que incluye metanociclopropilo, metanociclobutilo, metanociclopentilo y metanociclohexilo. En una realización preferida,  $R^{17}$  se selecciona entre metilo, alilo, metanociclopropilo, metanociclobutilo.

En una realización,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$  son cada uno hidrógeno. En otra realización,  $R^3$  y  $R^{14}$  se seleccionan entre hidroxilo y OR<sup>1811</sup>. En todavía otra forma de realización  $R^{17}$  se selecciona entre metilo, alilo, metanociclopropilo, y metanociclobutilo.

En una realización preferida,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$  son cada uno hidrógeno;  $R^3$  y  $R^{14}$  son cada uno hidroxilo; y  $R^{17}$  es alilo.

#### (A) Etapa A del proceso

La Etapa A incluye la alquilación del compuesto que comprende la Fórmula (II) con un reactivo de alquilación que forma una mezcla de reacción que contiene el compuesto intermedio que comprende la Fórmula (III). Los componentes y condiciones de reacción se describen a continuación.

##### (I) Reactivo de alquilación

La Etapa A comprende un reactivo de alquilación que reacciona con el alcaloide opiáceo para alquilar la posición N-17. Reactivos de alquilación adecuados pueden comprender  $R^{17}$  y un grupo saliente aceptable. El reactivo de alquilación es capaz de conferir el grupo  $R^{17}$  al compuesto que comprende la Fórmula (II). En algunas realizaciones,  $R^{17}$  es un hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido que contiene entre 1 y 20 átomos de carbono, más preferentemente entre 1 y 6 átomos de carbono. En todavía otras realizaciones, el grupo  $R^{17}$  puede ser un grupo alquilo que incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, propilo, isopropilo y sec-propilo. En otras realizaciones, el grupo  $R^{17}$  puede ser un grupo alqueno que incluye alilo y metalilo. En todavía otra realización, el grupo  $R^{17}$  comprende una estructura cíclica incluyendo metanociclopropilo, metanociclobutilo, metanociclopentilo o metanociclohexilo. En una realización preferida,  $R^{17}$  se selecciona entre metilo, alilo, metanociclopropilo, y metanociclobutilo.

El grupo saliente se puede seleccionar entre cualquier grupo saliente conocido en la técnica, siempre que el reactivo de alquilación sea capaz de conferir  $R^{17}$ . Los ejemplos no limitantes de grupos salientes aceptables incluyen grupos triflato, tosilato, mesilato, halógenos (incluyendo yoduros, bromuros y cloruros), hidroxilo y acilo. En realizaciones preferidas, el grupo saliente es un halógeno seleccionado entre bromuro o cloruro. Reactivos de alquilación ejemplares incluyen haluros de alquilo o alqueno tales como bromuro de metilo, bromuro de alilo, bromuro de metanociclopropilo y bromuro de metanociclobutilo.

La cantidad de reactivo de alquilación puede variar, pero generalmente está presente en una relación mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (II) a reactivo de alquilación de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:10. En otra realización, la relación de mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (II) al reactivo de alquilación puede variar de aproximadamente 1:0,8 a aproximadamente 1:5, o más preferentemente, es de aproximadamente 1:1,1.

(ii) Aceptor de protones

En algunas realizaciones, la Etapa A comprende, además, la puesta en contacto con el compuesto que comprende la Fórmula (II) con un aceptor de protones. En general, el aceptor de protones tiene un pKa de entre aproximadamente 7 y aproximadamente 13, más preferentemente entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10. Aceptores de protones representativos que se pueden emplear incluyen, pero no se limitan a, sales de borato (tales como, por ejemplo,  $\text{Na}_3\text{BO}_3$ ), sales de fosfato di- y tri-básicos (tales como, por ejemplo,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  y  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ), sales de bicarbonato (como por ejemplo  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$  y mezclas de los mismos), sales de hidróxido (como por ejemplo,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$  y mezclas de los mismos), sales de carbonato (tales como, por ejemplo,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y mezclas de los mismos), bases de alquil amina (tales como, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina, tributilamina, dietilamina, y diisopropilamina), bases orgánicas (tales como, por ejemplo, piridina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina, y sus mezclas), tampones orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido N-(2-acetamido)-2-aminoetano sulfónico (ACES), ácido N-(2-acetamido)-iminodiacético (ADA), N,N-bis (2-hidroxietyl) glicina (BICINE), ácido 3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico (CAPS), ácido 2-(ciclohexilamino) etanosulfónico (CHES), ácido 4-(2-hidroxietyl)-1-piperazinopropanosulfónico (EPPS), ácido 4-(2-hidroxietyl) piperazina-1-etanosulfónico (HEPES), ácido 2-(4-morfolinil) etanosulfónico (MES), ácido 4-morfolinopropanosulfónico (MOPS), ácido 1,4-piperazinedietanosulfónico (PIPES), ácido [(2-hidroxi-1,1-bis (hidroximetil) etil) amino]-1-propanosulfónico (TAPS), ácido 2-[(2-hidroxi-1,1-bis (hidroximetil) etil) amino] etanosulfónico (TES), sales y/o mezclas de los mismos), y combinaciones de los mismos. En una realización ejemplar, el aceptor de protones puede ser bicarbonato de sodio.

La relación de mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (II) al aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:0,1 a aproximadamente 1:20. En una realización preferida, la relación de mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (II) al aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:10. En una realización ejemplar, la relación de mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (II) al aceptor de protones puede ser de aproximadamente 1:2.

(iii) Disolvente

La Etapa A puede comprender además un disolvente orgánico que preferentemente es un disolvente aprótico. Los ejemplos no limitantes de disolventes orgánicos adecuados incluyen acetonitrilo, acetona, benceno, clorobenceno, cloroformo, clorometano, ciclohexano, ciclopentano, diclorometano (DCM), dicloroetano, dimetilacetamida, dimetil formamida (DMF), ácido dimetil sulfónico (DMSO), dioxano, 1, 3-dimetil-1,3,4,5,6-tetrahidro-2(1H) pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolinona (DMI), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetilacetamida (DMA), bromuro de etileno, fluorobenceno, hexametilfosforamida, heptano, hexano, isobutilmetilcetona, N-metilpirrolidinona (NMP), bromuro de metileno, metilacetona, metilbutiléter, metiltetrahidrofurano, pentano, tetrahidrofurano, tetracloroetano, tolueno y xileno. En realizaciones preferidas, el disolvente orgánico se selecciona entre dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, y dimetilacetamida.

En algunas realizaciones, la Etapa A puede comprender uno o más disolventes orgánicos. Cuando hay presentes uno o más disolventes orgánicos en la reacción, los disolventes pueden estar presentes en cualquier relación sin limitación. En algunas realizaciones, pueden estar presentes uno o más disolventes en la Etapa A en aproximadamente una relación igual en peso. En otra realización, un disolvente puede estar presente en exceso. Cuando hay dos disolventes, los disolventes pueden estar presentes en una relación en peso a peso (peso/peso) de aproximadamente 1:0,01, 1:0,1, 1:0,5, 1:0,9, 1:1, 1:1,5, 1:2, o 1:3. Cuando más de dos disolventes están presentes, las proporciones pueden variar de manera similar.

La cantidad de disolvente orgánico presente en la Etapa A puede variar y variará. En algunas realizaciones, la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (II) y el disolvente orgánico pueden estar presentes en una relación (peso/peso) de que oscila desde 1:0,5 a 1:50. En otra realización, la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (II) y el disolvente orgánico están presentes en una relación (peso/peso) de aproximadamente 1:10. En una realización preferida la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (II) y el disolvente orgánico puede estar presente en una relación (peso/peso) de aproximadamente 1:2,5.

(iv) Condiciones de reacción

La temperatura a la que se lleva a cabo la Etapa A puede variar en diferentes formas de realización y en el transcurso de la reacción. En algunos aspectos, la Etapa A se realiza a una temperatura de aproximadamente 0 °C, 10 °C, 15 °C, 20 °C, 25 °C, 30 °C, 35 °C, 40 °C, 50 °C, 60 °C, 70 °C, 80 °C, 90 °C, 100 °C o en un intervalo entre y que incluye cualquier dos de estos valores. En una realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 5 °C y aproximadamente 50 °C. En otra realización, la temperatura puede variar de

aproximadamente 15 °C y aproximadamente 40 °C. En una realización ejemplar, la Etapa A se realiza a aproximadamente 18 °C a 25 °C. Generalmente, la Etapa A se realiza a presiones ambiente. En algunas realizaciones, la Etapa A se lleva a cabo en una atmósfera inerte tal como nitrógeno o argón.

5 La duración de la Etapa A puede variar y variará. En general, la Etapa A se puede dejar proceder de varias horas a varios días. Sin embargo, normalmente se permite que la Etapa A para proceda durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se haya completado, tal como se determina por medios conocidos por los expertos en la técnica. En este contexto, la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente disminuida del compuesto que comprende la Fórmula (II) y un aumento significativo de la cantidad del intermedio que comprende la  
10 Fórmula (III) en comparación con las cantidades de cada uno presentes al comienzo de la reacción. En algunas realizaciones, la Etapa A se puede dejar continuar durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 días. En una realización preferida, se permite que la Etapa A proceda durante aproximadamente 16 horas.

#### 15 (v) Precipitación

En algunas realizaciones, el proceso además comprende una etapa de precipitación, que puede ocurrir durante la Etapa A o después de la finalización de la Etapa A. La precipitación ocurre con la adición de un disolvente prótico a la mezcla de reacción formada poniendo en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (II) con el reactivo de  
20 alquilación. Ejemplos de disolventes próticos adecuados incluyen, sin límite, agua, alcoholes C1-C4 (incluyendo metanol, etanol, isopropanol, *n*-propanol, isobutanol, *n*-butanol, *s*-butanol y *t*-butanol), un diol tal como propilenglicol, ácido fórmico, ácido acético y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el disolvente prótico es agua.

La cantidad de disolvente prótico añadido a la mezcla de reacción puede variar y variará. En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la Fórmula (II) y el disolvente prótico pueden estar presentes en una relación (peso/peso) de que va desde 1:0,5 a 1:50. En otra realización, el compuesto que comprende la Fórmula (II) y el disolvente prótico pueden estar presentes en una relación (peso/peso) de aproximadamente 1:10. En una realización preferida el compuesto que comprende la Fórmula (II) y el disolvente prótico pueden estar presentes en una relación (peso/peso) de aproximadamente 1:5.  
25

Se puede añadir reactivo de alquilación adicional junto con o después del disolvente prótico para que reaccione con cualquier compuesto que comprende la Fórmula (II) que está sin reaccionar. El reactivo de alquilación adicional generalmente se añade en una relación mol a mol con respecto a la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (II) que varía de aproximadamente 0,001:1 a aproximadamente 0,1:1.  
30

Sin estar ligado a ninguna teoría, el disolvente prótico precipita el compuesto que comprende la Fórmula (III) que deja cualquier compuesto sin reaccionar que comprende la Fórmula (II) que queda en la solución para que reaccione con reactivo de alquilación en exceso o adicional. El exceso de reactivo de alquilación también se puede destruir por el disolvente prótico. Esto proporciona un aumento del rendimiento del intermedio que comprende la Fórmula (III).  
35 En algunos aspectos, el rendimiento no aislado del compuesto que comprende la Fórmula (III) puede estar por encima del 75 %, 80 %, 90 %, o por encima del 95 %.

#### **(b) Etapa B del proceso**

45 La Etapa B procede directamente a partir de la mezcla de reacción de la Etapa A y el proceso en general implica la reducción con un agente reductor y un aceptor de protones para formar el compuesto que comprende la Fórmula (I).

##### (i) Agente reductor

50 En general, el agente reductor es un agente para la reducción química. El agente reductor se pone en contacto directamente con la mezcla de reacción producida en la Etapa A. El agente reductor para la reducción del intermedio que comprende la Fórmula (III) se selecciona entre un ácido sulfínico, un hidrosulfito y un reactivo de borohidruro (reactivos de borohidruro preferentemente voluminosos tales como, por ejemplo, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano). Los ácidos sulfínicos incluyen ácido formamida sulfínico y ácido hidroximetano sulfínico. Un agente reductor de ácido sulfínico ejemplar es el ácido formamida sulfínico. Los hidrosulfitos pueden incluir hidrosulfitos que comprenden diversos contraiones que incluyen sodio, litio y potasio. Un hidrosulfito ejemplar es el hidrosulfito de sodio.  
55

La cantidad de agente reductor añadido puede variar. En algunas realizaciones la cantidad de agente reductor se puede medir frente a la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (II). En tales realizaciones, la relación mol a mol de la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (II) y el agente reductor se pueden añadir en una cantidad que oscila desde aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 1:20. Más preferentemente, la relación mol a mol de la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (II) al agente reductor puede variar de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:10. En una realización ejemplar, la relación de mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (II) al aceptor de protones puede ser de aproximadamente 1:2. En algunas realizaciones, la relación de la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (II) al reactivo de alquilación al agente reductor es de aproximadamente 1:1,1:4.  
60  
65



En algunas realizaciones, el agente reductor tolera funcionalidades químicas sensibles, tales como aminas, amidas, sulfuros y tioles. Es decir, el agente reductor reacciona predominantemente en la posición C-6 y no afecta a otras funcionalidades químicas que pueden estar presentes en el alcaloide de opiáceos. La selectividad del agente reductor se traduce en un mayor rendimiento del producto deseado. En realizaciones adicionales, la elección del reactivo puede dar una configuración  $\alpha$ - o  $\beta$ - particular del carbono reducido. En algunas realizaciones, los ácidos sulfínicos e hidrosulfitos dan la configuración  $\beta$ - en la posición C-6. En otras realizaciones, los agentes de borohidruro dan la configuración  $\alpha$ - en la posición C-6.

### (ii) Aceptor de protones

La Etapa B comprende además un aceptor de protones. El aceptor de protones se puede seleccionar entre los que se enumeran en la sección (II)(a)(ii). En una realización ejemplar, el aceptor de protones es hidróxido de sodio. El aceptor de protones se puede añadir como una solución acuosa. En algunas realizaciones, la solución acuosa puede variar de una solución acuosa al 10 % a una solución acuosa a aproximadamente el 50 %. Más preferentemente, la solución acuosa es una solución acuosa al 10 %, una solución acuosa al 15 %, una solución acuosa al 20 %, una solución acuosa al 25 %, una solución acuosa al 30 %, una solución acuosa al 35 %, una solución acuosa al 40 %, una solución acuosa al 45 %, o una solución acuosa al 50 %.

En una realización preferida, el aceptor de protones es un aceptor de protones hidróxido de sodio en una solución acuosa al 25 % que se añade a la mezcla de reacción en una relación en (peso/peso) de aproximadamente 1:5 de la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (II) a la solución de hidróxido de sodio, respectivamente.

### (iii) Condiciones de reacción

Las condiciones para la Etapa B pueden variar sin apartarse del alcance de la invención dependiendo del agente reductor usado, así como de otros factores. En algunas realizaciones, la Etapa B se puede realizar a una temperatura que varía de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 120 °C. En algunas realizaciones, la Etapa B se lleva a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 70 °C. En realizaciones alternativas, la Etapa B se lleva a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 70 °C a 100 °C. En diversas realizaciones, la Etapa B se puede llevar a cabo a aproximadamente 10 °C, 20 °C, 30 °C, 40 °C, 50 °C, 60 °C, 70 °C, 80 °C, 90 °C, 100 °C, 110 °C, o 120 °C, o a una temperatura entre y que incluye cualquiera de las temperaturas mencionadas. En una realización preferida la Etapa B se puede llevar a cabo a aproximadamente 60 °C. Generalmente, la Etapa B se lleva a cabo a presiones ambiente. En algunas realizaciones, la Etapa B se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, de argón o nitrógeno.

La duración de la Etapa B puede variar y variará. En general, la Etapa B se puede dejar proceder durante varias horas a varios días. Sin embargo, normalmente se permite que la Etapa B proceda durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se haya completado, tal como se determina por medios bien conocidos para los expertos en la técnica. En este contexto, la mezcla de reacción contiene una cantidad muy disminuida del producto intermedio que comprende la Fórmula (III) y un aumento significativo de la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (I) en comparación con las cantidades de cada uno presentes al comienzo de la Etapa B. En algunas realizaciones, se puede permitir que la Etapa B continúe durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 2 días, en una realización preferida, se permite que la Etapa B proceda durante aproximadamente 6 horas.

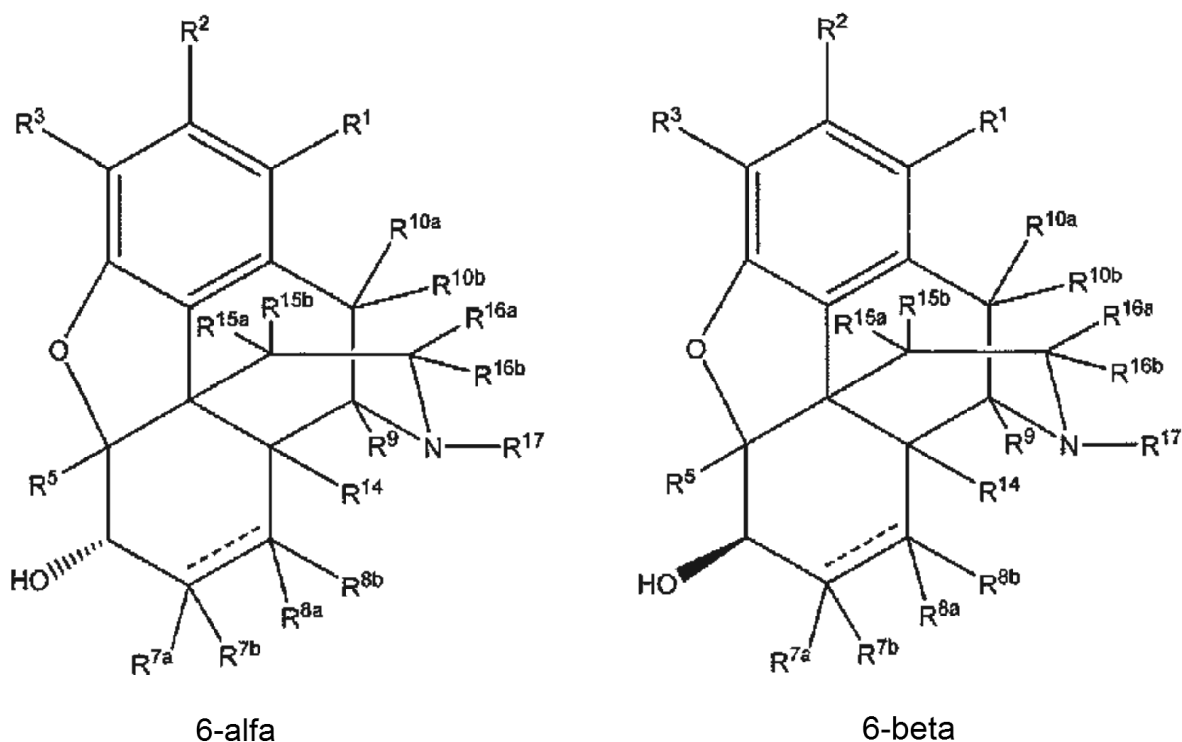
### (iv) Estereoquímica

Los compuestos que comprenden cualquiera de las Fórmulas (I), (II) o (III) pueden tener una orientación (-) o una orientación (+) con respecto a la rotación de la luz polarizada. Más específicamente, cada centro quiral de los morfínicos puede tener una configuración *R* o una configuración *S*. El compuesto que comprende la Fórmula (II) o el compuesto intermedio que comprende la Fórmula (III) pueden tener cuatro centros quirales, en concreto, los carbonos C-5, C-9, C-13 y C-14. Las configuraciones de C-5, C-9, C-13 y C-13, respectivamente, pueden ser *RRRR*, *RRRS*, *RRSR*, *RSRR*, *SRRR*, *RRSS*, *RSSR*, *SSRR*, *SRRS*, *SRSR*, *RSRS*, *RSSS*, *SRSS*, *SSRS*, *SSSR*, o *SSSS*, con la condición de que los átomos C-15 y C-16 se encuentren ambos en la cara alfa de la molécula o ambos en la cara beta de la molécula.

Los compuestos que comprenden la Fórmula (I) pueden tener al menos cinco centros quirales, en concreto, los carbonos C-5, C-6, C-9, C-13 y C-14. La configuración de C-5, C-6, C-9, C-13 y C-14, respectivamente, puede ser *RRRRR*, *RSRRR*, *RRRRS*, *RSRRS*, *RRRSR*, *RSRSR*, *RRSRR*, *RSSRR*, *SRRRR*, *SSRRR*, *RRRSS*, *RSRSS*, *RRSSR*, *RSSSR*, *SRSRR*, *SSSRR*, *SRRRS*, *SSRRS*, *SRRSR*, *SSRSR*, *RRSRS*, *RSSRS*, *RRSSS*, *RSSSS*, *SRRSS*, *SSRSS*, *SRSRS*, *SSSRS*, *SRSSR*, *SSSSR*, *SRSSS*, y *SSSSS*, respectivamente, siempre que los carbonos C-15 y C-16 se encuentren ambos en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula. El producto de reacción puede ser una mezcla racémica o puede estar enriquecido con compuestos que tienen una o más configuraciones. En algunas realizaciones, el proceso proporciona una configuración particular del compuesto que comprende la Fórmula (I) en una cantidad mayor que el 65 % del rendimiento total de la reacción, mayor que el 75 % del

rendimiento total de la reacción, mayor que el 85 % del total de la reacción, mayor que el 95 % del rendimiento total de la reacción, o mayor que el 99 % del rendimiento de la reacción total.

5 En una realización, el proceso incluye la formación de un centro quiral adicional en C-6. Tras la reducción, el carbono C-6 se convierte en un centro quiral. En algunas realizaciones, el proceso proporciona una configuración particular en una relación superior a otras configuraciones posibles. En general, los procesos pueden dar una configuración alfa o beta en el carbono C-6. En algunas realizaciones, el proceso produce una configuración en una cantidad que varía de aproximadamente el 80 % al 100 % del rendimiento total. En algunas realizaciones, la configuración beta se produce en una relación superior a 80:20 a la configuración alfa. En todavía otras formas de  
10 realización, la configuración beta se produce en una relación superior a 85:15, 90:10, 95:5, 97:3, 98:2, 99:1 o 99,5:0,5 a la configuración alfa. En todavía realizaciones adicionales, la configuración alfa se produce en una relación superior a 80:20 a la configuración beta. En otra realización alternativa, la configuración alfa se produce en una relación superior a 85:15, 90:10, 95:5, 97:3, 98:2, 99:1 o 99,5:0,5 a la configuración beta.



15

(v) Compuesto que comprende la Fórmula (I)

20 El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar y variará. Normalmente, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (I) puede ser de al menos aproximadamente el 50 %. En una realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar de más de aproximadamente el 55 % a aproximadamente el 75 %. En otra realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (I) puede ser mayor que aproximadamente el 60 % o aproximadamente el 75 %. En una realización adicional, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (I) puede estar por encima de aproximadamente el 80 %.

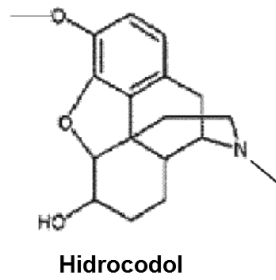
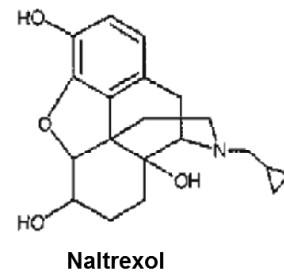
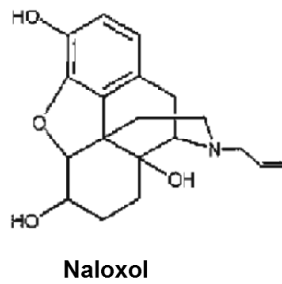
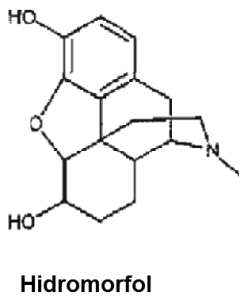
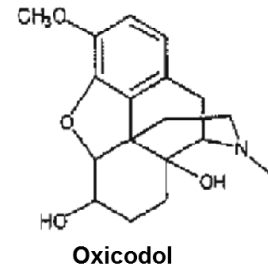
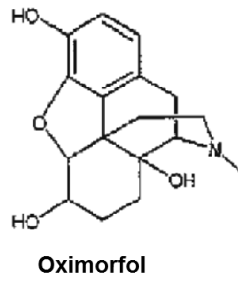
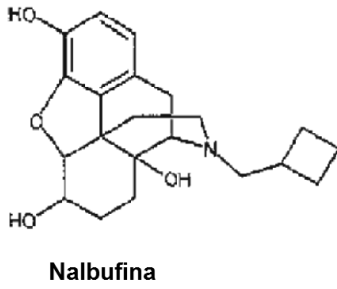
25

Los compuestos que comprenden la Fórmula (I) se pueden purificar opcionalmente mediante cualquier medio conocido en la técnica. En diversos aspectos, el compuesto que comprende la Fórmula (I) se puede purificar por cromatografía, precipitación, cristalización o cualquier otro método aceptable. Los compuestos se pueden obtener en una pureza mayor que el 80 %, 90 %, 95 %, o 99 %. En realizaciones preferidas, el compuesto que comprende la  
30 Fórmula (I) se precipita con una base a temperaturas que varían de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 15 °C y los sólidos precipitados se lavan con agua y se secan en un horno.

30

A continuación se proporcionan sin limitación compuestos ejemplares que comprenden la Fórmula (I). Como se describe en el presente documento, los compuestos pueden tener cualquier configuración descrita en el presente  
35 documento incluyendo configuraciones alfa o beta en el 6-carbono.

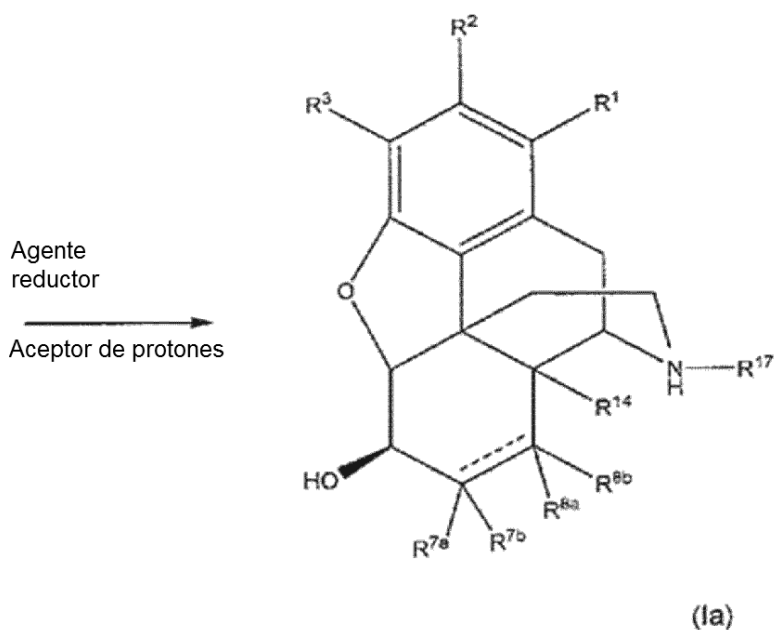
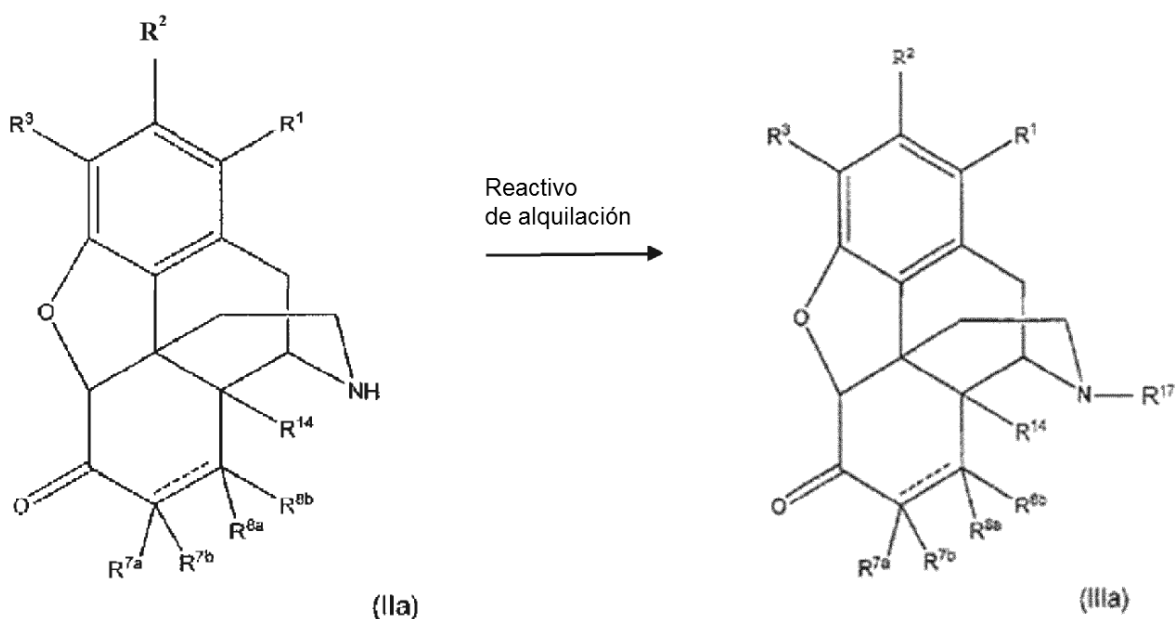
35



5 (II) Proceso para producir un compuesto que comprende la Fórmula (Ia) a partir de un compuesto que comprende la Fórmula (IIa)

10 Una realización de la invención abarca un proceso en el que se prepara un opiáceo que comprende la Fórmula (Ia) a partir de un compuesto que comprende la Fórmula (IIa), como se detalla anteriormente en las secciones (II) (a) y (b). Brevemente, el compuesto que comprende la Fórmula (IIa) se pone en contacto con un reactivo de alquilación para formar el intermedio que comprende la Fórmula (IIIa). El proceso además comprende poner en contacto el compuesto intermedio que comprende la Fórmula (IIIa), sin aislamiento, con un agente reductor y un aceptor de protones para formar el compuesto que comprende la Fórmula (Ia) de acuerdo con la reacción:

Esquema de Reacción 2



donde,

5  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, hidroxilo, SH,  $SR^{1811}$ ,  $OR^{1811}$ , y  $NR^{1811}R^{1812}$ ;

10  $R^5$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, hidroxilo, SH,  $SR^{1811}$ ,  $OR^{1811}$ , y  $NR^{1811}R^{1812}$ , donde cualquier par de  $R^{\#a}$  y  $R^{\#b}$  donde # se selecciona entre 7, 8, 10, 15, y 16 pueden estar opcionalmente unidos por grupos seleccionados entre =O, =S, y = $NR^{1813}$ ;

$R^{17}$  se selecciona entre hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

15  $R^{1811}$ ,  $R^{1812}$ , y  $R^{1813}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

las líneas discontinuas entre los carbonos C-7 y C-8 representan un doble enlace carbono-carbono o un enlace sencillo carbono-carbono, con la condición de que si hay un doble enlace entre los carbonos C-7 y C-8 entonces solo está presente uno de  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  y solo está presente uno de  $R^{8a}$  o  $R^{8b}$ ; y

20

siempre que uno o más de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$  se puedan unir para formar anillos carbocíclicos o heterocíclicos.

5 En algunas realizaciones  $R^2$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  son hidrógeno. En otras realizaciones,  $R^3$  y  $R^{14}$  son hidroxilo. En otras realizaciones más,  $R^{17}$  se selecciona entre metilo, alilo, metanociclopropilo, y metanociclobutilo.

En una realización ejemplar,  $R^2$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  son hidrógeno;  $R^3$  y  $R^{14}$  son hidroxilo; el enlace entre C-7 y C-8 es un enlace sencillo carbono-carbono; y  $R^{17}$  es alilo.

10 En otra realización ejemplar,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$  y  $R^{8b}$  son hidrógeno;  $R^3$  es  $OR^{1811}$ ;  $R^{14}$  es hidroxilo; el enlace entre C-7 y C-8 es un enlace sencillo carbono-carbono;  $R^{17}$  se selecciona entre metilo, alilo, metanociclopropilo, y metanociclobutilo; y  $R^{1811}$  es metilo.

### Definiciones

15 Cuando se introducen elementos de las realizaciones descritas en el presente documento, los artículos "un", "una", "el" y "dicho" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

20 Los compuestos descritos en el presente documento tienen centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente se pueden aislar en forma ópticamente activa o racémica. Están previstas todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas e isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o forma isomérica.

25 El término "acilo", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, representa el resto formado por la eliminación del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo,  $RC(O)-$ , donde 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.

30 El término "aciloxi", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, representa un grupo acilo como se ha descrito anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (O), por ejemplo,  $RC(O)O-$  donde R es como se define en relación con el término "acilo".

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

40 El término "alquilo" como se usa en el presente documento describe grupos que son preferentemente alquilo inferior que contienen 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 cíclica e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y hexilo.

45 El término "alqueno" como se usa en el presente documento describe grupos que preferentemente son alqueno 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 y hexenilo.

50 El término "alcóxido" o "alcoxi" como se usa en el presente documento es la base conjugada de un alcohol. El alcohol puede ser de cadena lineal, ramificado, cíclico, e incluye compuestos ariloxi.

El término "alquino" como se usa en el presente documento describe grupos que preferentemente son alquino 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 y hexinilo.

55 El término "aromático", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo representa sistema de anillo plano conjugado o un anillo homo o heterocíclico opcionalmente sustituido que comprende electrones deslocalizados. Estos grupos aromáticos preferentemente son monocíclicos (por ejemplo, furano o benceno), bicíclicos, o tricíclicos que contienen de 5 a 14 átomos en la porción del anillo. El término "aromático" abarca grupos "arilo" como se definen a continuación.

60 Los términos "arilo" o "Ar" según se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo representan opcionalmente grupos aromáticos homocíclicos sustituidos, preferentemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido.

65 El término "enriquecimiento" significa una cantidad por encima de la distribución estadística si todos los centros

quirales tuviesen una probabilidad igual de ser alfa o beta.

5 Los términos "carbociclo" o "carbocíclico" como se usan en el presente documento solos o como parte de otro grupo representan opcionalmente un anillo o sistema de anillos homocíclicos sustituidos, aromáticos o no aromáticos, en el que todos los átomos en el anillo son carbonos, con preferencia 5 o 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, hidroxilo, ceto, cetal, fosfo, nitro, y tio.

10 Los términos "epoxi" o "epóxido" como se usan en este documento significan un éter cíclico. La estructura de anillo generalmente comprende de 2 a 5 átomos de carbono en el anillo.

15 Los términos "halógeno" o "halo" como se usa en el presente documento solo 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.

20 El término "heteroaromático", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo representa 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 heteroaromático 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 a través de un carbono. Los grupos ejemplares incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purínilo, quinolinilo, isoquinolinilo e imidazopiridilo. 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, hidroxilo, ceto, cetal, fosfo, nitro, y tio.

30 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" como se usan en el presente documento solos o como parte de otro grupo representan opcionalmente grupos monocíclicos o bicíclicos sustituidos, aromáticos o no aromáticos, totalmente saturados o insaturados, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo preferentemente tiene 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 a través de un carbono o heteroátomo. Los grupos heterociclo ejemplares incluyen compuestos heteroaromáticos como se describe 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, hidroxilo, ceto, cetal, fosfo, nitro, y tio.

40 Los términos "hidrocarbano" y "hidrocarbilo" como se usan en el presente documento describen compuestos o radicales orgánicos que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen 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 lo contrario, estos restos comprenden preferentemente de 1 a 20 átomos de carbono.

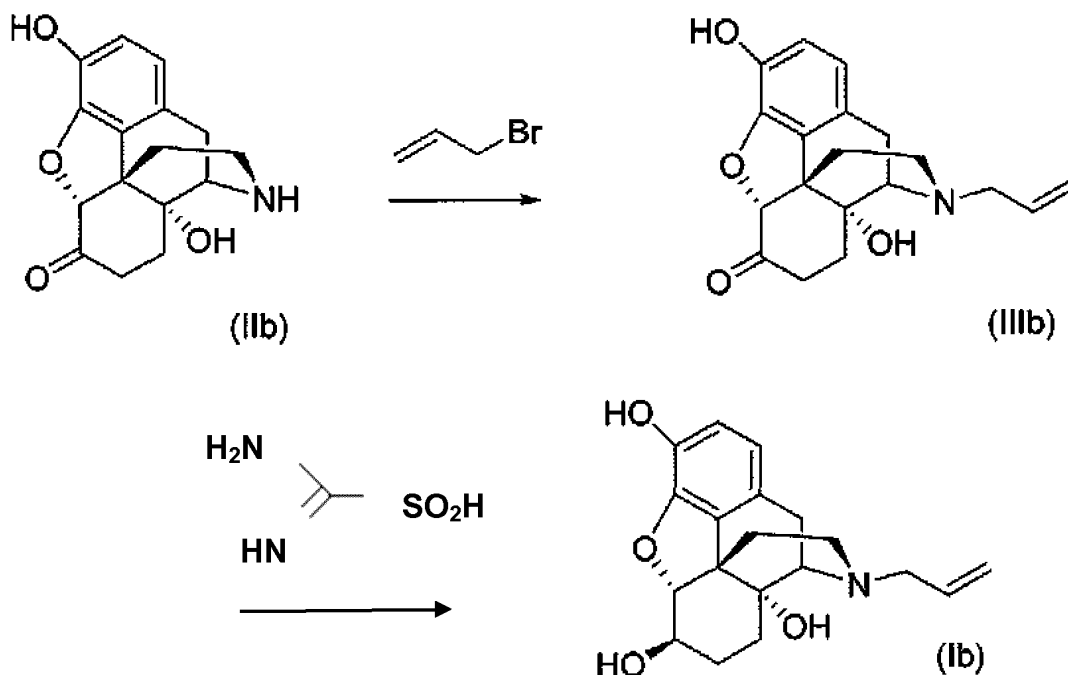
45 El término "grupo protector", como se usa en el presente documento representa un grupo capaz de proteger un resto en particular, donde el grupo protector se puede eliminar, después de la reacción para la que se emplea la protección, sin perturbar al resto de la molécula. Una variedad de grupos protectores y la síntesis de los mismos se puede encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" por TW Greene y PGM Wuts, John Wiley & Sons, 1999.

50 Los restos "hidrocarbilo sustituido" descritos en el presente documento son restos hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto del carbono, incluyendo restos en los que un átomo de la cadena de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, o halógeno, y restos en los que la cadena de carbono comprende sustituyentes adicionales. Estos sustituyentes incluyen alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetal, fosfo, nitro, y tio.

## Ejemplos

60 ***Ejemplo 1. Conversión de una noroximorfona a 6-β-naloxol en un único recipiente***

La noroximorfona se produjo de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Se añadieron una mezcla de (IIb) (50,0 g), bicarbonato de sodio (29,2 g) y N-metil-2-pirrolidina (125 ml) a un matraz. El contenido del matraz se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente (18-25 °C). Se añadió bromuro de alilo (22 g). La suspensión anterior se agitó a 30 °C durante más de 16 horas. Se añadió agua (250 g) para formar una suspensión. Se añadió 3 g de bromuro de alilo. La suspensión resultante se dejó en agitación a 30 °C durante más de 12 horas para formar (IIIb). Se añadieron ácido formamidasulfónico (75 g) y una solución de hidróxido de sodio (25 % en agua, 250 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se calentó a 60 °C durante más de 1 hora, y se mantuvo a 60 °C durante 6 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 9,5 para formar un precipitado. La suspensión resultante se enfrió a 10 °C durante 1 hora y se filtró. Los sólidos obtenidos se lavaron con agua (3 x 50 g). Los sólidos húmedos se secaron a 65 °C en un horno de vacío durante la noche para dar 40-45 g (Ib).

#### Ejemplo 2. Reducción de naloxona con hidrosulfito de sodio

Se añadieron naloxona·HCl (11,1 g, 30,5 mmol) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (10,6 g, 61 mmol) a un matraz. Se añadió hidróxido sódico (10 %, 80 g) con agitación bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 60 °C durante 6 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 10 con NH<sub>4</sub>Cl para precipitar el producto. La suspensión se enfrió a 10 °C y se agitó a 10 °C durante 2 horas y se filtró. Los sólidos obtenidos se lavaron con agua (2 x 10 ml) y se secaron en una estufa a 65 °C durante 18 horas para dar 8,86 g de sólidos secos de base de 6-beta-naloxol.

#### Ejemplo 3. Reducción de (-)-hidrocodona con hidrosulfito de sodio

Se añadieron base de hidrocodona (5,0 g, 15,9 mmol) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (5,5 g, 31,8 mmol) a un matraz. Se añadió hidróxido sódico (10 %, 80 g) con agitación bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 60 °C durante 9 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 10 con NH<sub>4</sub>Cl para precipitar el producto. La suspensión se enfrió a 10 °C y se agitó a 10 °C durante 2 horas y se filtró. Los sólidos obtenidos se lavaron con agua (2 x 10 ml) y se secaron en una estufa a 65 °C durante 18 horas para dar 3,0 g de sólidos secos de base de 6-beta-hidrocodol.

#### Ejemplo 4. Reducción de (+)-hidrocodona con hidrosulfito de sodio

Se añadieron base de (+)-hidrocodona (1,0 g, 3,2 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 g), y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (1,1 g, 6,4 mmol) a un matraz. Se añadieron NMP (5 g) y agua (5 g) con agitación en atmósfera de nitrógeno hasta que se alcanzó el pH deseado. La mezcla se calentó a 60 °C durante 9 horas. La suspensión se diluyó con agua (10 g), se enfrió hasta 10 °C, se agitó a 10 °C durante 2 horas y se filtró. Los sólidos obtenidos se lavaron con agua (2 x 3 ml) y se secaron en una estufa a 65 °C durante 18 horas para dar 0,51 g de sólidos secos de base de (+)-6-beta-hidrocodol.

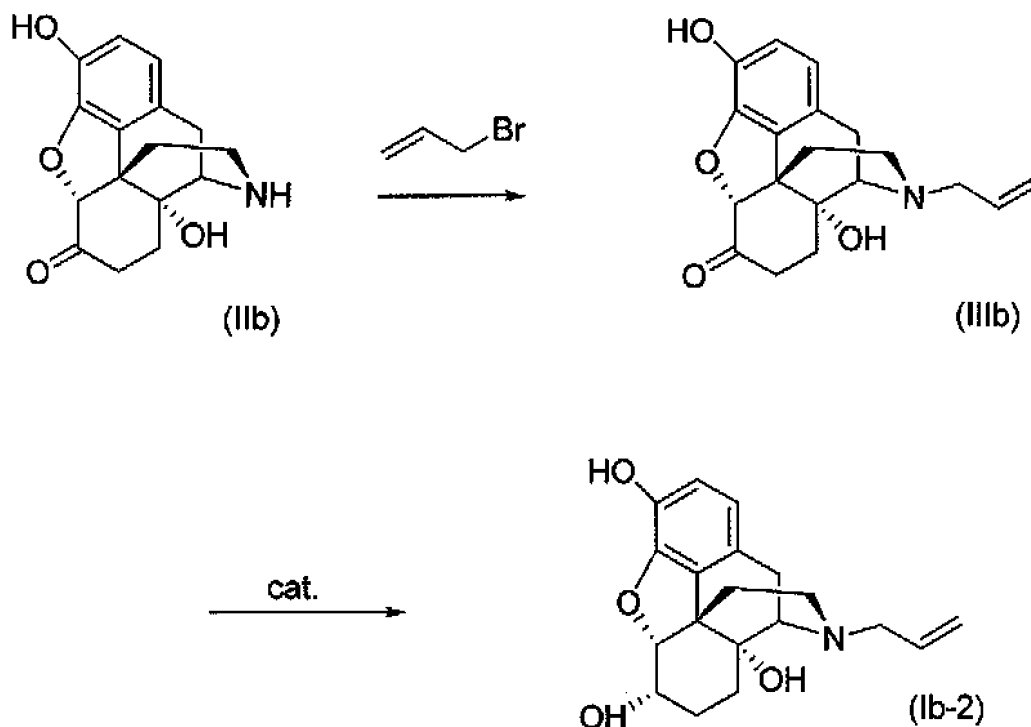
#### Ejemplo 5. Reducción de (+)-hidromorfona con hidrosulfito de sodio

Se añadieron base de hidromorfona (5,0 g, 15,9 mmol) y Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (5,5 g, 31,8 mmol) a un matraz. Se añadió hidróxido sódico (10 %, 80 g) con agitación bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 60 °C durante 9 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 10 con NH<sub>4</sub>Cl para precipitar el producto. La suspensión se agitó a 10 °C durante 2 horas y se filtró. Los sólidos obtenidos se lavaron con agua (2 x 10 ml) y se secaron en una estufa a 65 °C durante

18 horas para dar 3,3 g de sólidos secos de base de 6-beta-hidromorphol.

**Ejemplo 9. Reducción de (+)-hidromorfona con hidrosulfito de sodio**

5 Se producirá noroximorfona de acuerdo con el siguiente esquema de reacción de referencia:



10 Se añadió una mezcla de (IIb) (50,0 g), diisopropiletilamina (33,5 g) y N-metil-2-pirrolidina (125 ml) a un matraz. El contenido del matraz se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente (18-25 °C). Se añadió bromuro de alilo (23 g).

15 La suspensión anterior se agitó a 28 °C durante más de 18 horas. El completamiento de la alquilación de IIb para formar IIIb se controló mediante análisis por HPLC. Se añadió bromuro de alilo adicional si fuera necesario para completar la reacción.

20 Se añadió ácido fórmico (51,7 g) y trietilamina (35 g) lentamente mientras se mantiene la mezcla de reacción a < 31 °C con un baño de hielo. La mezcla se enfría a 0-5 °C, el catalizador de [RuCl (TsDPEN) ( $\eta$ -6-cimeno)] (1 g) (TsDPEN =H<sub>2</sub>NCHPhCHPhNTs-=(S,S)-1,2-difenil-N-tosil-1,2-etanodiaminato) se añade bajo nitrógeno. La mezcla resultante se dejó en agitación a 20 °C durante la noche y se calienta lentamente a 50 °C hasta que se completó la reacción según el control por análisis de HPLC. Se añadió agua (800 ml) para formar una solución. El pH de la solución se ajustó a 9,5 con c-NH<sub>4</sub>OH para formar un precipitado. La suspensión resultante se enfría a 10 °C durante 1 hora y se filtró. Los sólidos obtenidos se lavaron con agua (4 x 50 g). Los sólidos húmedos se secaron a 65 °C en un horno de vacío durante la noche para dar un 35-45 g estimados de (Ib-2). Se espera que la relación de 6- $\alpha$ -naloxol a 6- $\beta$ -naloxol sea > 98:2 o 99:1.

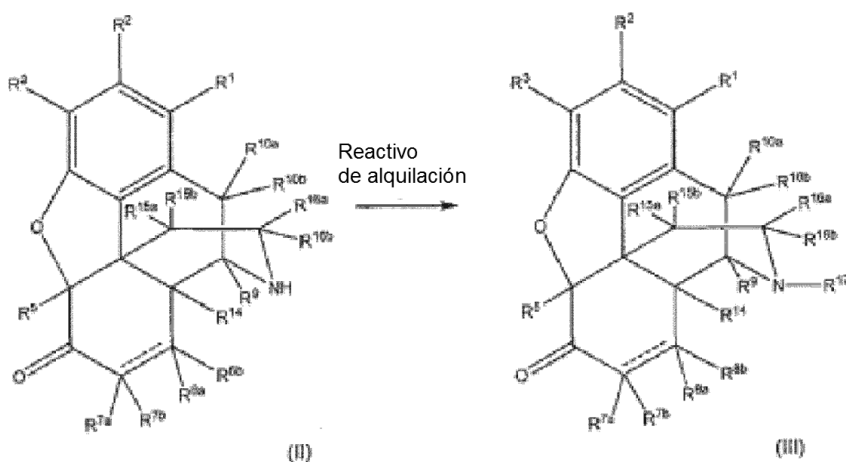
25



REIVINDICACIONES

1. Un proceso en un solo recipiente para la preparación de un 6-hidroxilo nal-opiáceo a partir de un 6-ceto nor-opiáceo, el proceso que comprende:

- 5 (a) poner en contacto el 6-ceto nor-opiáceo con un reactivo de alquilación para formar un 6-ceto nal-opiáceo, donde el 6-ceto nal-opiáceo no se aísla; y  
 (b) poner en contacto el 6-ceto nal-opiáceo con un agente reductor y un aceptor de protones para formar el 6-hidroxilo nal-opiáceo, donde el agente reductor se selecciona entre un hidrosulfito, un agente reductor de ácido sulfínico, y un reactivo de borohidruro, y donde el 6-hidroxilo nal-opiáceo comprende la Fórmula (I), el 6-ceto nor-opiáceo comprende la Fórmula (II) y el 6-ceto nal-opiáceo comprende la Fórmula (III) como se muestra en el esquema de reacción siguiente:



15 donde:

20 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, hidroxilo, SH, SR<sup>1811</sup>, OR<sup>1811</sup>, y NR<sup>1811</sup>R<sup>1812</sup>,  
 R<sup>5</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10a</sup>, R<sup>10b</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup>, R<sup>16a</sup> y R<sup>16b</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, hidroxilo, SH, SR<sup>1811</sup>, OR<sup>1811</sup>, y NR<sup>1811</sup>R<sup>1812</sup>, donde cualquier par de R<sup>#a</sup> y R<sup>#b</sup> donde # se selecciona entre 7, 8, 10, 15, y 16 pueden estar opcionalmente unidos por grupos seleccionados entre =O, =S, y =NR<sup>1813</sup>,  
 25 R<sup>17</sup> se selecciona entre hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

- $R^{1811}$ ,  $R^{1812}$ , y  $R^{1813}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido; las líneas discontinuas entre los carbonos C-7 y C-8 representan un doble enlace carbono-carbono o un enlace sencillo carbono-carbono, con la condición de que si hay un doble enlace entre los carbonos C-7 y C-8 entonces solo está presente uno de  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  y solo está presente uno de  $R^{8a}$  o  $R^{8b}$ , y siempre que uno o más de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^7a$ ,  $R^7b$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{16a}$ , y  $R^{16b}$  se puedan unir para formar anillos carbocíclicos o heterocíclicos.
- 5
2. El proceso de la reivindicación 1, donde  $R^{17}$  se selecciona entre metilo, alilo, metanociclopropilo, y metanociclobutilo.
- 10
3. El proceso de la reivindicación 1 o 2, donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$  son hidrógeno.
- 15
4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde  $R^3$  y  $R^{14}$  se seleccionan entre hidrógeno, hidroxilo y  $OR^{1811}$ .
5. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el reactivo de alquilación comprende bromuro de alilo.
- 20
6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el agente reductor se selecciona entre ácido formamidina sulfínico, ácido hidroximetano sulfínico, e hidrosulfito de sodio.
7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde se produce un 6- $\beta$ -epímero de 6-hidroxilo nalopiáceo en una relación superior a 75:25 a un 6- $\alpha$ -epímero.
- 25
8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde se produce un 6- $\beta$ -epímero de 6-hidroxilo nalopiáceo en una relación superior a 95:5 a un 6- $\alpha$ -epímero.
- 30
9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde se produce un 6- $\alpha$ -epímero de 6-hidroxilo nalopiáceo en una relación superior a 75:25 a un 6- $\beta$ -epímero.
10. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde se produce un 6- $\alpha$ -epímero de 6-hidroxilo nalopiáceo en una relación superior a 95:5 a un 6- $\beta$ -epímero.
- 35
11. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde el 6-ceto nor-opiáceo se pone en contacto con el reactivo de alquilación en un disolvente orgánico seleccionado entre dimetilformamida, N-metilpirrolidinona, dimetilacetamida, y mezclas de los mismos y donde el proceso comprende además la adición de un disolvente prótico después de la etapa (a).
- 40
12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la actividad óptica del 6-ceto nor-opiáceo se selecciona entre el (-)-enantiómero, (+)-enantiómero, y mezclas de los mismos.
- 45
13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde los estereocentros C-5, C-6, C-9, C-13 y C-14 del compuesto que comprende la Fórmula (I) se seleccionan de entre RRRRR, RSRRR, RRRRS, RSRRS, RRRSR, RRSRR, RSSRR, SRRRR, SSRRR, RRRSS, RSRSS, RRSSR, RSSSR, SRSRR, SSSRR, SRRRS, SSRRS, SRRSR, SSRSR, RRSRS, RSSRS, RRSSS, RSSSS, SRRSS, SSRSS, SRSRS, SSSRS, SRSSR, SSSSR, SRSSS, y SSSSS, respectivamente, siempre que los carbonos C-15 y C-16 se encuentren ambos en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula.