

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 749 157**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.10.2014 PCT/US2014/063372**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015 WO15066443**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.10.2014 E 14858224 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 3063152**

54 Título: **Preparación conveniente de morfinan-6-oles N-sustituídos a partir de morfinan-6-ona**

30 Prioridad:

**01.11.2013 US 201361898634 P**

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

**19.03.2020**

73 Titular/es:

**SPECGX LLC (100.0%)  
385 Marshall Avenue  
Webster Groves, Missouri 63119, US**

72 Inventor/es:

**WANG, PETER X. y  
JIANG, TAO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 749 157 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

Preparación conveniente de morfinan-6-oles N-sustituídos a partir de morfinan-6-ona

5 **Campo de la invención**

En la presente memoria se describen métodos para preparar N-alquilmorfinan-6-oles a partir de morfinano-6-onas, en un procedimiento de un solo paso.

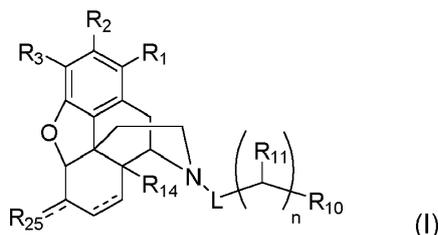
10 **Antecedentes de la invención**

Los morfinan-6-oles N-sustituídos, como el naltrexol, el naloxol y la nalbufina, son productos farmacéuticos narcóticos importantes. Los procedimientos actuales para preparar tales compuestos, ya sea 1) comprenden varias etapas separadas en las que la introducción del sustituyente de nitrógeno se realiza antes o después de la reducción del grupo 6-ceto a un alcohol, o 2) realizan un procedimiento de un solo paso, pero emplean un catalizador de metal de transición y gas hidrógeno. La primera ruta es ineficiente, mientras que la segunda ruta es susceptible de envenenamiento del catalizador, no ofrece una estereoselectividad aceptable y/o requiere el uso de catalizadores quirales costosos. Por lo tanto, existe la necesidad de un procedimiento de un solo paso, rentable que proporcione una alta pureza diastereomérica.

El documento WO-2007/137785 se refiere a la preparación de antagonistas de morfinano. El documento WO-95/32973 se refiere a un procedimiento para la síntesis de nalbufina. El documento WO-2006/035195 se refiere a la preparación de analgésicos opiáceos por alquilación reductiva.

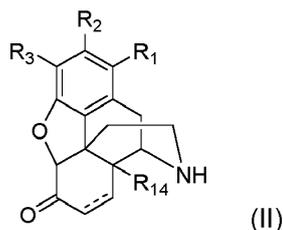
25 **Compendio de la invención**

En la presente memoria se describen métodos para preparar compuestos de fórmula (I),

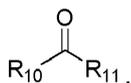


30

comprendiendo los métodos, poner en contacto los compuestos de fórmula (II)



35 con un agente reductor con una base de boro y un compuesto carbonílico de fórmula:



en donde

el contacto se realiza en un solvente y un ácido; y en donde cada vez que ocurre, --- es un enlace simple;

40

L está ausente;

n es 1;

R<sub>1</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH u -O-Pro;

R<sub>2</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH u -O-Pro;

R<sub>3</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OH u -O-Pro, en donde

45

Pro, en cada caso, es independientemente un grupo protector de hidroxilo;

R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, -alqueno(C<sub>2</sub>-

C<sub>6</sub>)arilo, -alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, -alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, -alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterocicloalquilo, -alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocicloalquilo, -alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocicloalquilo, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

R<sub>11</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, -alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, -alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, -alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, -alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterocicloalquilo, -alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocicloalquilo, -alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocicloalquilo, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; en donde cada grupo arilo es independientemente fenilo o naftilo, y cada arilo no está sustituido o está sustituido en una o más posiciones sustituibles con un grupo que es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OPro, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; en donde cada grupo heteroarilo es independientemente pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, quinolinilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo o benzotienilo, y cada heteroarilo no está sustituido o está sustituido en una o más posiciones sustituibles con un grupo que es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OPro, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

en donde cada grupo heterocicloalquilo es pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, y cada heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido en una o más posiciones sustituibles con un grupo que es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OPro, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

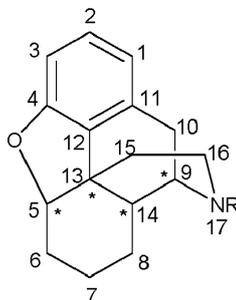
R<sub>14</sub> es H u OH; y

R<sub>25</sub> es OH

Otros aspectos del método descrito anteriormente se describen en las reivindicaciones dependientes.

### Descripción detallada

En general, los morfinaos detallados en la presente memoria incluyen compuestos que comprenden una estructura de morfinao como se representa a continuación. Para fines de ilustración, los átomos del anillo de la estructura de morfinao central se numeran como se muestra a continuación, en donde R es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido:



Los compuestos de morfinao tienen centros asimétricos. En particular, el compuesto de morfinao central puede tener al menos cuatro carbonos quirales (designados por asteriscos); a saber, C-5, C-13, C-14 y C-9. Por lo tanto, cada centro quiral puede tener una configuración *R* o una configuración *S*. La configuración de C-5, C-9, C-13 y C-14, respectivamente, puede ser *RRRR*, *RRRS*, *RRSR*, *RSRR*, *SRRR*, *RRSS*, *RSSR*, *SSRR*, *SRRS*, *SRSR*, *RSRS*, *RSSS*, *SRSS*, *SSRS*, *SSSR*, o *SSSS*, siempre que los átomos C-15 y C-16 estén en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener una orientación (-) o (+) con respecto a la rotación de la luz polarizada.

Como se describió anteriormente, se describen en la presente memoria métodos para convertir compuestos de fórmula (II) en compuestos de fórmula (I) mediante un procedimiento de un solo paso. En los procedimientos de un solo paso descritos, el grupo 6-ceto se reduce al grupo 6-hidroxi y el hidrógeno en el grupo NH se reemplaza por un grupo descrito en la presente memoria.

Cuando se reduce el grupo 6-ceto de fórmula (II), se forma una mezcla de epímeros 6-alfa-hidroxi y 6-beta-hidroxi. Sin desear limitarse a una teoría particular, se cree que el tamaño estérico del agente reductor favorece la formación del epímero 6-alfa-hidroxi. La razón epimérica del epímero 6-alfa-hidroxi morfinao a los epímeros 6-beta-hidroxi morfinao es generalmente mayor o igual a 9:1. Más preferiblemente, la razón epimérica puede ser mayor o igual que 95:5. Aún más preferiblemente, la razón epimérica puede ser mayor o igual que 96:4. Más preferiblemente aún, la razón puede ser mayor o igual a 97:3. Aún más preferiblemente, la razón epimérica puede ser mayor o igual a 98:2. Lo más preferiblemente, la razón epimérica puede ser mayor o igual a 99:1.

Los métodos descritos en la presente memoria se llevan a cabo en un disolvente o una mezcla de disolventes. En general, el disolvente puede ser un disolvente polar aprótico. Los ejemplos no limitantes de solventes apróticos adecuados incluyen acetonitrilo, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilpropanamida (o dimetilpropionamida; DMP), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetoximetano, bis(2-metoxietil)éter, N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), 1,4-dioxano, formiato de etilo, formamida, hexacloroacetona, hexametilfosforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, N-metilformamida, cloruro de metileno, metoxietano, morfolina, nitrobenzoceno, nitrometano, propionitrilo, piridina, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano, tetrahidropirano, triclorometano y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el disolvente puede ser tetrahidrofurano (THF), diclorometano, dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidina (NMP) o combinaciones de los mismos. En realizaciones ilustrativas, los métodos se pueden realizar en DMF, DMA, NMP o combinaciones de los mismos.

En general, la razón peso/peso del disolvente con respecto al compuesto de fórmula (II) puede variar de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 100:1. En diversas realizaciones, la razón en peso del disolvente al compuesto de fórmula (II) puede variar de 0,5:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 25:1, o de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 100:1. En realizaciones ilustrativas, la razón en peso del disolvente al compuesto de fórmula (I) puede variar de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 10:1.

Los métodos descritos en la presente memoria utilizan grandes agentes reductores con impedimento estérico. Preferiblemente, el agente reductor es un agente reductor hidruro. Aún más preferiblemente, es un agente reductor a base de boro. Un agente reductor de boro preferido puede ser  $\text{MBH}_n\text{R}_{4-n}$ , en donde M es Li, Na o K; n es 1 o 2; y cada R es independientemente  $-\text{O}_2\text{C}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_5)$ , siendo M Na o K más preferido que Li, y siendo Na preferido sobre K. Adicionalmente, en un aspecto preferido, el grupo  $-\text{O}_2\text{C}-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_5)$  puede ser  $-\text{O}_2\text{CCH}_3$ . Un agente reductor preferido, que es capaz de reducir el 6-ceto a un hidroxilo y la imina formada cuando el grupo NH reacciona con un aldehído o cetona, puede ser triacetoxiborohidruro de sodio, que tiene la siguiente fórmula:  $\text{NaBH}(\text{O}_2\text{CCH}_3)_3$ .

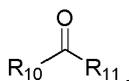
Cuando el agente reductor de boro con impedimento estérico se añade a la mezcla de reacción, se puede añadir en forma de un sólido, o se puede disolver en un solvente o una combinación de solventes. Preferiblemente, se disuelve en un disolvente o mezcla de disolventes que son los mismos que los utilizados en la mezcla de reacción.

La cantidad de agente reductor utilizado puede y variará dependiendo del número de transformaciones que realice el agente reductor. En general, se pueden utilizar de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 equivalentes del agente reductor. Se prefiere usar la menor cantidad de agente reductor necesario para realizar la transformación o transformaciones deseadas. En ciertas realizaciones, la cantidad de agente reductor puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 equivalentes, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 equivalentes. En realizaciones ilustrativas, se pueden utilizar de aproximadamente 2 a aproximadamente 3,5 equivalentes del agente reductor.

Las temperaturas y los tiempos de reacción pueden variar, dependiendo de la naturaleza de la transformación o transformaciones que se estén llevando a cabo. Típicamente, las reacciones se llevan a cabo a temperaturas de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  a la temperatura de reflujo del disolvente. En algunas realizaciones, la temperatura puede variar de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $100^\circ\text{C}$ . En otras realizaciones, la temperatura puede variar de aproximadamente  $0^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $30^\circ\text{C}$ , o más preferiblemente a aproximadamente  $20^\circ\text{C}$ . Los tiempos de reacción generalmente varían de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 48 horas. Por ejemplo, el tiempo de reacción puede variar de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 8 horas, o de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 20 horas. La capacidad de determinar temperaturas y tiempos más específicos está dentro de las habilidades del experto que tenga un conocimiento práctico normal de la técnica.

Al realizar los métodos descritos en la presente memoria, se pueden emplear varios órdenes de mezcla de los reactivos, y el orden puede depender de las transformaciones específicas que se produzcan.

En un aspecto, los compuestos de fórmula (II) se ponen en contacto con un agente reductor (como se describe anteriormente) y un aldehído o cetona de la fórmula



$\text{R}_{10}$  es alquilo  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , alqueno  $\text{C}_2-\text{C}_6$ , alquino  $\text{C}_2-\text{C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_8$ , -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-arilo, -alqueno( $\text{C}_2-\text{C}_6$ )arilo, -alquino( $\text{C}_2-\text{C}_6$ )arilo, -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )heteroarilo, -alqueno( $\text{C}_2-\text{C}_6$ )heteroarilo, -alquino( $\text{C}_2-\text{C}_6$ )heteroarilo, -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )heterocicloalquilo, -alqueno  $\text{C}_2-\text{C}_6$ -heterocicloalquilo, -alquino( $\text{C}_2-\text{C}_6$ )heterocicloalquilo, -alquil( $\text{C}_1-\text{C}_6$ )-cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_8$ , -alqueno( $\text{C}_2-\text{C}_6$ )-cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_8$ , -alquino( $\text{C}_2-\text{C}_6$ )-cicloalquilo  $\text{C}_3-\text{C}_8$  o

alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

R<sub>11</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, -alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, -alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)arilo, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, -alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, -alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heteroarilo, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)heterocicloalquilo, -alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocicloalquilo, -alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)heterocicloalquilo, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -alquenil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, -alquinil(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; en donde cada grupo arilo es independientemente fenilo o naftilo, y cada arilo no está sustituido o está sustituido en una o más posiciones sustituibles con un grupo que es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OPro, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; en donde cada grupo heteroarilo es independientemente pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, quinolinilo, furanilo, benzofuranilo, tienilo o benzotienilo, y cada heteroarilo no está sustituido o está sustituido en una o más posiciones sustituibles con un grupo que es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OPro, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; y

en donde cada grupo heterocicloalquilo es pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofuranilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, y cada heterocicloalquilo no está sustituido o está sustituido en una o más posiciones sustituibles con un grupo que es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, OPro, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

Más preferiblemente, R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-fenilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o alilo; y R<sub>11</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-fenilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o alilo;

en donde cada grupo fenilo no está sustituido o está sustituido en una o más posiciones sustituibles con un grupo que es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OPro, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

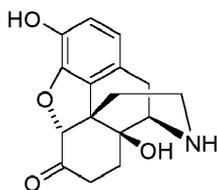
En una realización preferida, R<sub>11</sub> es H.

En una realización preferida, R<sub>1</sub> es H y R<sub>2</sub> es H y R<sub>3</sub> es OH, metoxi u OPro, en donde Pro se ha definido en la presente memoria.

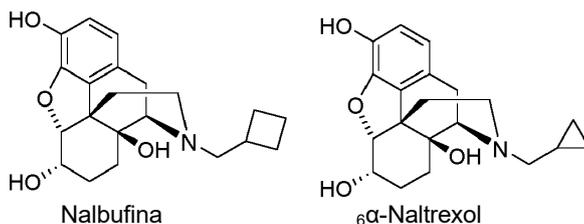
Cuando se realiza la reacción de aminación reductora, típicamente se pueden emplear de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 equivalentes de aldehído o cetona. En diversas realizaciones, la cantidad de aldehído o cetona usada puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes, de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 equivalentes, o de aproximadamente 4 a aproximadamente 10 equivalentes. En una realización, se pueden emplear de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,2 equivalentes de aldehído o cetona.

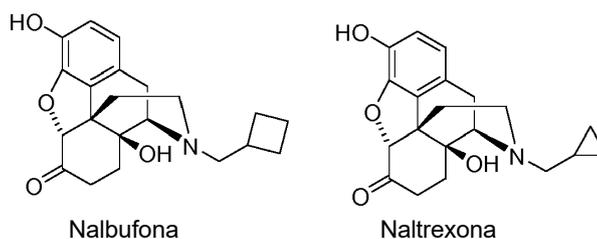
Se añade un ácido a la mezcla de reacción. Los ácidos aceptables incluyen los ácidos minerales, tales como HCl o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, o ácidos orgánicos, como ácido fórmico o ácido acético. Si se desea, se puede usar una combinación de dos o más ácidos. Un ácido preferido es el ácido acético.

En diversas realizaciones, el compuesto de fórmula (II) puede ser noroxicodona, norhidromorfona, norhidrocodona, normorfinona o norcodeinona. En una realización, el compuesto de fórmula (II) puede ser noroximorfona, que tiene la siguiente estructura:



En esta iteración, los compuestos de fórmula (I) que se pueden preparar utilizando los métodos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a, nalbufina, 6 $\alpha$ -naltrexol, nalbufona y naltrexona, que tienen las siguientes estructuras:





En una realización, el compuesto de fórmula (II) es noroximorfona, y el compuesto de fórmula (I) es nalbufina.

En otra realización, el compuesto de fórmula (II) es noroximorfona y el compuesto de fórmula (I) es 6 $\alpha$ -naltrexol.

En otra realización más, el compuesto de fórmula (II) es noroximorfona y el compuesto de fórmula (I) es naltrexona.

En otra realización adicional, el compuesto de fórmula (II) es noroximorfona y el compuesto de fórmula (I) es nalbufona.

Si se desea, la olefina entre los carbonos 7 y 8 se puede reducir utilizando métodos conocidos en la técnica, tales como Pd/C con gas hidrógeno.

Las reacciones descritas anteriormente en los diversos aspectos se realizan típicamente bajo una atmósfera inerte. Sin embargo, si lo desea, se puede utilizar una atmósfera convencional (es decir, no inerte).

Después de completar la reacción o las reacciones, el producto resultante se puede aislar empleando métodos conocidos en la técnica, tales como destilación, cromatografía o separación de sales diastereoméricas.

Los rendimientos molares de las reacciones anteriores son típicamente mejores que aproximadamente 80%, 85% o 90%.

Después de completar las reacciones anteriores, si se desea, el compuesto resultante de fórmula (I) se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sales farmacéuticamente aceptables" son sales comúnmente utilizadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal puede variar, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar entre las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, cuyos ejemplos son ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algénico, hidroxibutírico, salicílico, galactarico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas preparadas a partir de N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina. Todas estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiados con el compuesto de fórmula (I).

### Definiciones

Como se emplea en la presente memoria, "aproximadamente", cuando se refiere a un valor numérico, se refiere a ese valor numérico, más o menos 10%. Por lo tanto, se debe entender que "aproximadamente 80" abarca el intervalo de 72 a 88.

El término "arilo", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, denota grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción anular, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenantraceno o antraceno. Los grupos arilo preferidos incluyen fenilo y naftilo, siendo el fenilo el más preferido.

El término "heteroarilo" como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroaromático tiene preferiblemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono. Los grupos ilustrativos incluyen furanilo,

benzofuranilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, tienilo, benzotienilo, isoindolilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo e imidazopiridilo.

Como se emplea en la presente memoria, "heterocicloalquilo" como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo denota un sistema de anillo de tres a 10 miembros saturado o parcialmente saturado, en donde los anillos saturados o parcialmente saturados están opcionalmente fusionados o unidos a otros grupos arilo y/o grupos heteroarilo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, indolinilo y tetrahidroisoquinolinilo.

El término "hidrocarbilo", como se emplea en la presente memoria, se refiere a compuestos o radicales orgánicos que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos radicales incluyen radicales alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo. Estos radicales también incluyen radicales 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 radicales comprenden preferiblemente de 1 a 20 átomos de carbono.

Como se emplea en la presente memoria, "Pro" denota un grupo capaz de proteger un átomo de oxígeno (y, por lo tanto, formar un hidroxilo protegido), en donde el grupo protector se puede eliminar, después de la reacción para la que se emplea protección, sin alterar el resto de la molécula. Los grupos protectores ilustrativos incluyen éteres (p. ej., alilo, trifenilmetilo (trilito o Tr), p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (p. ej., metoximetilo (MOM), β-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropirano (MEM) THP), etoxietilo (EE), metiltiometilo (MTM), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM), ésteres (p. ej., benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo), éteres de sililo (p. ej., trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y similares. Se puede encontrar una variedad de grupos protectores y la síntesis de los mismos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª Ed. de P.G.M. Wuts y T.W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., 2007. Además, -O-Pro es equivalente a OPro.

El término "hidrocarbilo sustituido" empleado en la presente memoria se refiere a radicales hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono, incluidos los radicales en los que un átomo de la cadena carbonada está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro o un átomo de halógeno y radicales en los que la cadena carbonada comprende sustituyentes adicionales. Estos sustituyentes incluyen alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro y tio.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la técnica deben apreciar que las técnicas descritas en los ejemplos representan técnicas descubiertas por los inventores para funcionar bien en la práctica de la invención.

#### Ejemplo 1: Síntesis de un solo paso de nalbufina a partir de noroximorfona

Se agitaron noroximorfona (20,00 g) y ciclobutanocarboxaldehído (6,40 g) en DMF (40 g) durante 30 minutos. Se añadió una solución de 50% de triacetoxiborohidruro de sodio en DMF (32 g) al reactor anterior durante un período de 30 minutos, seguido de la adición de ácido acético (27,3 g) para formar una solución transparente. Se agitó a temperatura ambiente (20°C) durante 2 horas y a continuación a 60°C durante otra hora después de añadir 50% adicional de triacetoxiborohidruro de sodio en DMF (48 g). Se añadieron agua (120 g) y a continuación c-NH<sub>4</sub>OH (60 g). La suspensión formada se calentó a 60°C durante 1 hora, se enfrió a 45°C, se ajustó el pH a 9,2 con c-NH<sub>4</sub>OH (~ 20 g), y continuó enfriándose a rt (20°C) durante 1 hora y se filtró. La torta húmeda recogida en un filtro se lavó con agua (60 ml) y se secó a 65°C durante 18 h para proporcionar 23,76 g de base de nalbufina en forma de sólidos de color blanco. El rendimiento molar fue de 95,5% (igual a 118,8% peso/peso) y la razón 6-α-OH:6-β-OH fue 98,9:0,10.

#### Ejemplo 2: Síntesis de un solo paso de 6-α-naltrexol a partir de noroximorfona

Se agitaron noroximorfona (20,00 g) y ciclopropanocarboxaldehído (5,40 g) en DMF (40 g) durante 60 min. Se añadió una solución de 50% de triacetoxiborohidruro de sodio en DMF (35 g) al reactor anterior durante un período de 2 horas, seguido de la adición de ácido acético (27,3 g) para formar una solución transparente. Se agitó a temperatura ambiente (20°C) durante 2 horas y a continuación a 60°C durante otra hora después de añadir 50% adicional de triacetoxiborohidruro de sodio en DMF (45 g). Se añadieron agua (120 g) y a continuación c-NH<sub>4</sub>OH (60 g). La suspensión formada se calentó a 60°C durante 1 hora, se enfrió a 45°C, se ajustó el pH a 9,2 con c-NH<sub>4</sub>OH (~20 g), y continuó enfriándose a rt (20°C) durante 1 hora y se filtró. La torta húmeda recogida en un filtro se lavó

con agua (60 ml) y se secó a 65°C durante 18 horas para proporcionar 18,71 g de base de 6- $\alpha$ -naltrexol en forma de sólidos de color blanco. El rendimiento molar fue del 78% (igual a 93,6% peso/peso) y la razón 6- $\alpha$ -OH:6- $\beta$ -OH fue 98,74:0,07.

5 **Ejemplo 3 (Referencia): Conversión de noroximorfona en nalbufona**

La noroximorfona (20,00 g) y el ciclobutanocarboxaldehído (1,60 g) se agitaron en DMF (10 g) durante 30 minutos. Se añadió una solución de 40% de triacetoxiborohidruro de sodio en DMF (11,5 g) al reactor anterior durante un período de 15 min. El análisis mediante HPLC indicó que se había formado 97,0% de producto en la solución.

10

**Ejemplo 4 (Referencia): Conversión de noroximorfona en naltrexona**

La noroximorfona (20,00 g) y el ciclopropanocarboxaldehído (5,40 g) se agitaron en DMF (40 g) durante 60 min. Se añadió una solución de 50% de triacetoxiborohidruro de sodio en DMF (35 g) al reactor anterior durante un período de 2 h. El análisis mediante HPLC indicó que se había formado 90% de producto en la solución.

15



R<sub>14</sub> es H u OH; y  
R<sub>25</sub> es OH

2. Un método según la reivindicación 1, en donde R<sub>1</sub> es H; R<sub>2</sub> es H; y R<sub>3</sub> es OH, metoxi u OPro.
- 5 3. Un método según las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto de fórmula (I) comprende una mezcla de epímeros 6- $\alpha$ -hidroxi y 6- $\beta$ -hidroxi, teniendo la mezcla de epímeros una razón epimérica de epímeros 6- $\alpha$ -hidroxi a 6- $\beta$ -hidroxi mayor o igual a 9:1.
- 10 4. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el agente reductor de boro comprende MBH<sub>n</sub>R<sub>4-n</sub>, en donde M es Li, Na o K; n es 1 o 2; y cada R es independientemente -O<sub>2</sub>C-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>).
5. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  
R<sub>10</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-fenilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o alilo; y  
15 R<sub>11</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-fenilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> o alilo;  
en donde cada grupo fenilo no está sustituido o está sustituido en una o más posiciones sustituibles con un grupo que es independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OPro, halo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>
- 20 6. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el disolvente se elige entre DMF, DMA, NMP o combinaciones de los mismos,
7. Un método según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto de fórmula (II) es noroximorfona y el compuesto de fórmula (I) es nalbufina o 6- $\alpha$ -naltrexol.