

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 440 595**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2010 E 10704301 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2013 EP 2398808**

54 Título: **Proceso para la alquilación reductora de normorfinanos**

30 Prioridad:

17.02.2009 US 153021 P

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

29.01.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HUDSON, EDMUND C. y
WOODS, SHARON**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 440 595 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 para la alquilación reductora de normorfinanos.

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere en general a un método para la síntesis de morfinanos alquilados en N. En particular, el proceso proporciona un método para reducción de una sal de iminio formada por la reacción de un normorfinano y un carboxaldehído.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los morfinanos alquilados en N son productos farmacéuticos importantes, utilizados típicamente como analgésicos, agonistas de opiáceos, y antagonistas de opiáceos. Con el uso creciente de estos agentes, es vital un método práctico y eficaz de preparación de estos compuestos para la síntesis de diversos morfinanos alquil-sustituídos en N.

WO 2006/035195 da a conocer un proceso para preparación de morfinanos alquilados en N.

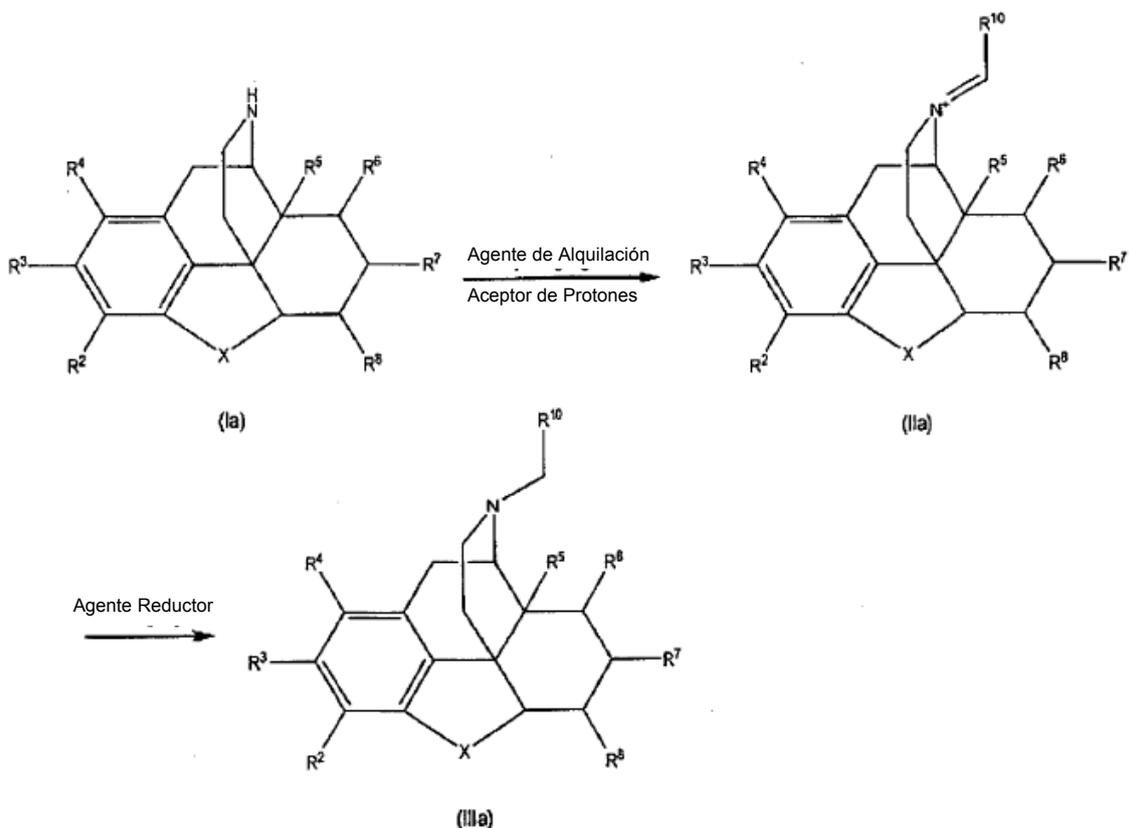
15 Actualmente, los métodos para la síntesis de morfinanos alquilados en N conocidos en la técnica tienen al menos una de dos limitaciones primarias: (a) su dependencia de un catalizador de metal de transición, y (b) el uso de hidrógeno gaseoso como fuente de hidrógeno para la alquilación. Los catalizadores de metales de transición son caros y tóxicos, lo cual requiere el testado del producto acabado para asegurar que el producto final no contiene más que unas partes por millón especificadas del metal de transición. Adicionalmente, el hidrógeno gaseoso es peligroso, y los métodos de síntesis emplean típicamente presiones elevadas. Algunos métodos de la técnica anterior han incorporado un borohidruro para catalizar la reacción. Se deseaba evitar este método dado que los productos secundarios son difíciles de separar del producto deseado, y las reacciones pueden requerir temperaturas inferiores, 20 -20° a -30°C, cuando está presente un grupo ceto. Teniendo en cuenta las limitaciones actuales, existe necesidad de un método eficiente y eficaz en costes de síntesis de normorfinanos alquilados en N.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona procesos para la síntesis de morfinanos alquilados en N a partir de los compuestos normorfinano correspondientes.

25 Un aspecto de la presente invención abarca un proceso para la preparación de un morfinano alquilado en N. El método comprende poner en contacto un normorfinano que comprende una amina secundaria en posición 17 con un agente de alquilación que comprende R¹⁰, en donde R¹⁰ se selecciona del grupo constituido por hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, un aceptor de protones, y un agente reductor seleccionado del grupo constituido por ácido fórmico, formiato de metilo, formamida, una mezcla de ácido fórmico y una sal alcalina de ácido fórmico, y 30 combinaciones de los mismos, para formar el morfinano alquilado en N que comprende NR¹⁰ en la posición 17.

En un aspecto adicional, la presente invención abarca un proceso para la preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (IIIa). El proceso comprende: (a) poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (Ia) con un agente de alquilación que comprende R¹⁰ en presencia de un aceptor de protones para formar un compuesto que comprende la Fórmula (IIa); y (b) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (IIa) 35 con un agente reductor seleccionado del grupo constituido por ácido fórmico, formiato de metilo, formamida, una mezcla de ácido fórmico y una sal alcalina de ácido fórmico, y combinaciones de los mismos, para formar un compuesto que comprende la Fórmula (IIIa) de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:



en donde:

R^2 , R^6 , y R^7 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y $\{-\}OR^{11}$;

5 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y $\{-\}OR^{11}$;

R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno e hidroxilo;

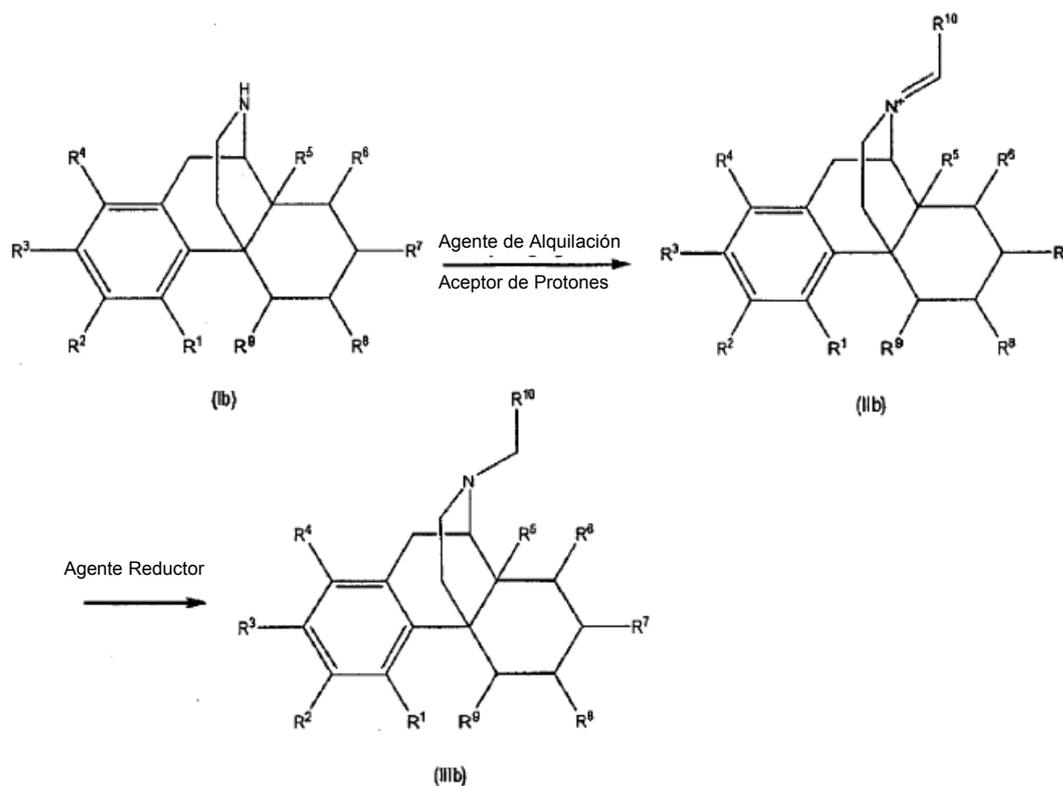
R^8 se selecciona del grupo constituido por $\{=\}O$ e hidroxilo;

R^{10} se selecciona del grupo constituido por hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

10 R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo protector de hidroxilo; y

X se selecciona del grupo constituido por oxígeno y azufre.

15 En otro aspecto, la presente invención abarca un proceso para la preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (IIIb). El proceso comprende: (a) poner en contacto un compuesto que comprende Fórmula (Ib) con un agente de alquilación que comprende R^{10} en presencia de un aceptor de protones para formar un compuesto que comprende la Fórmula (IIb); y (b) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (IIb) con un agente reductor seleccionado del grupo constituido por ácido fórmico, formiato de metilo, formamida, una mixtura de ácido fórmico y una sal alcalina de ácido fórmico, y combinaciones de los mismos, para formar un compuesto que comprende la Fórmula (IIIb) de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:



en donde:

R^1 , R^2 , R^6 , R^7 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y $\{-\}OR^{11}$;

5 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y $\{-\}OR^{11}$;

R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno e hidroxilo;

R^8 se selecciona del grupo constituido por $\{=\}O$ e hidroxilo;

R^{10} se selecciona del grupo constituido por hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y

10 R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo protector de hidroxilo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención proporciona un proceso eficiente para la producción de morfinaos alquilados en N con alto rendimiento. En particular, el proceso de la presente invención evita el uso de catalizadores de metales tóxicos e hidrógeno gaseoso peligroso. Además, el proceso de la invención puede conducirse como proceso en una sola vasija, sin aislamiento o purificación de los productos intermedios.

(a) Proceso para la síntesis de morfinaos alquilados en N

Un aspecto de la presente invención proporciona un proceso eficiente para la producción de compuestos morfinao alquilados en N. El proceso comprende poner en contacto un normorfinao que comprende una amina secundaria en la posición 17 con un agente de alquilación que comprende R^{10} , en donde R^{10} se selecciona del grupo constituido por hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, un aceptor de protones, y un agente reductor seleccionado del grupo constituido por ácido fórmico, formiato de metilo, formamida, una mixtura de ácido fórmico y una sal alcalina de ácido fórmico, y combinaciones de los mismos para formar el morfinao alquilado en N que comprende NR^{10} en la posición 17.

25 Generalmente, el normorfinao comprende cualquier compuesto que tenga una estructura de morfinao, en la cual el nitrógeno de la posición 17 comprende una amina secundaria. Será comprendido por los expertos en la técnica que el compuesto "nor" puede producirse por métodos conocidos en la técnica o adquirirse como material de partida. Ejemplos no limitantes de normorfinaos incluyen norcodenina, normorfina, nortebaína, nororipavina, noroximorfona,

nordihidromorfina, nordihidrocodeína, norhidrocodona, norhidrocodona, norhidromorfona, noroxicodona, nordextrometorfano, nordextrorfano, norlevometorfano, norlevorfanol, norbuprenorfina, noroximomorfol, noroxicodol, norsinomenina, nordihidrosinomenina, y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el normorfinano comprende noroximorфона.

- 5 El morfinano alquilado en N comprende cualquier compuesto morfinano que comprenda una amina terciaria en la posición 17, en donde la amina de la posición 17 comprende un grupo hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido. Ejemplos adecuados de morfinanos alquilados en N incluyen, pero sin carácter limitante, codeína, morfina, tebaína, oripavina, oximorфона, dihidromorfona, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, oxicodona, oxicodeinona, naloxona, naltrexona, nalbufina, nalmefeno, nalfurafina, morfina, etilmorfina, butorfanol, dextrometorfano, dextrorfano, levometorfano, levorfanol, buprenorfina, sinomenina, dihidrosinomenina, y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el morfinano alquilado en N comprende naltrexona, nalbufina, o 6-cetonalbúfina.

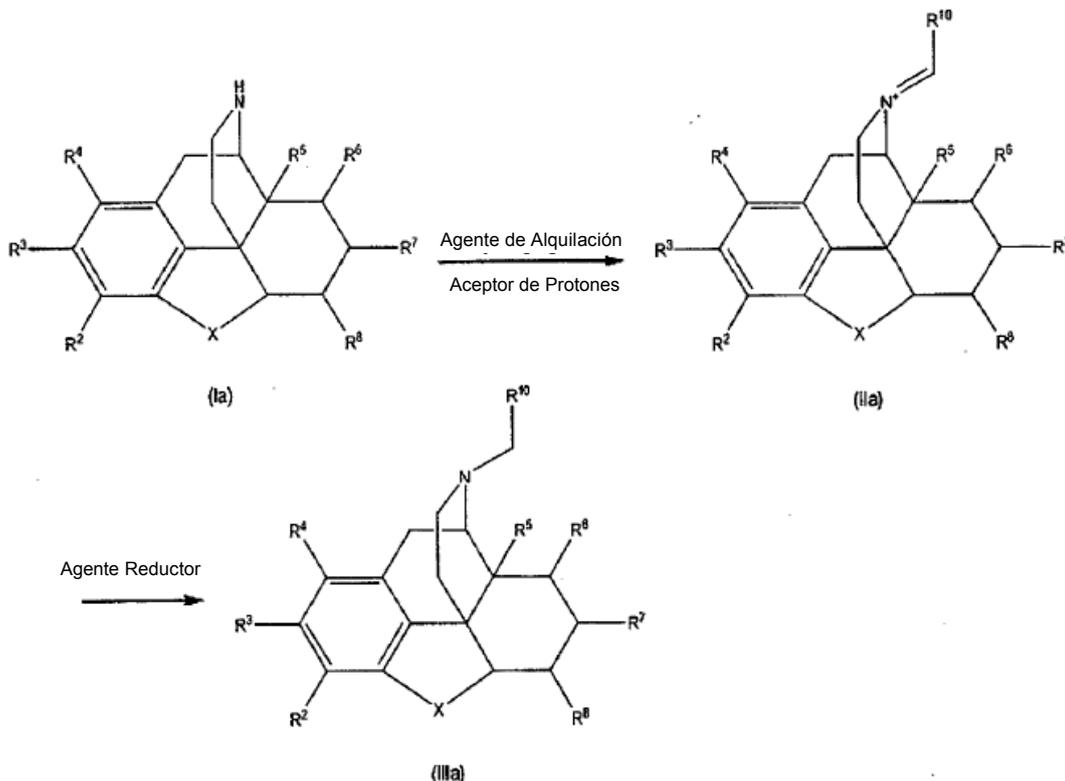
- En general, el grupo R^{10} utilizado para alquilar el nitrógeno en la posición 17 es un grupo hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido. En una realización preferida, el grupo R^{10} puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, alquenilo, alquinilo, o arilo. En una realización ilustrativa, el grupo R^{10} puede ser metilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, o alilo.

- El proceso comprende la formación de un compuesto intermedio que comprende una sal de iminio del compuesto normorfinano, antes de la formación del morfinano alquilado en N. La sal de iminio sirve como sustrato para la reducción por ácido fórmico, formiato de metilo, formamida, una mezcla de ácido fórmico y una sal alcalina de ácido fórmico, o combinaciones de los mismos, formando de este modo el morfinano alquilado en N. La sal de iminio está considerada generalmente como un compuesto de imina protonizada o sustituida que comprende la Fórmula $N^+=CR^{10}$ en la posición 17, en donde R^{10} es un grupo hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido como se ha definido arriba. En una realización preferida, el grupo R^{10} de la sal de iminio puede ser un grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, alquenilo, alquinilo, o arilo. En una realización ilustrativa, el grupo R^{10} puede ser metilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, o alilo.

(b) Síntesis de los Compuestos que Comprenden la Fórmula (IIIa)

En una realización, se sintetiza un morfinano alquilado en N que comprende la Fórmula (IIIa) a partir de un normorfinano que comprende la Fórmula (Ia). Para propósitos de ilustración, el Esquema de Reacción 1 representa la producción del compuesto que comprende la Fórmula (IIIa) de acuerdo con un aspecto de la presente invención:

30 **Esquema de Reacción 1:**



en donde:

R^2 , R^6 , y R^7 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y $\{-\}OR^{11}$;

5 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y $\{-\}OR^{11}$;

R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno e hidroxilo;

R^8 se selecciona del grupo constituido por $\{=\}O$ e hidroxilo;

R^{10} se selecciona del grupo constituido por hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

10 R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo protector de hidroxilo; y

X se selecciona del grupo constituido por oxígeno y azufre.

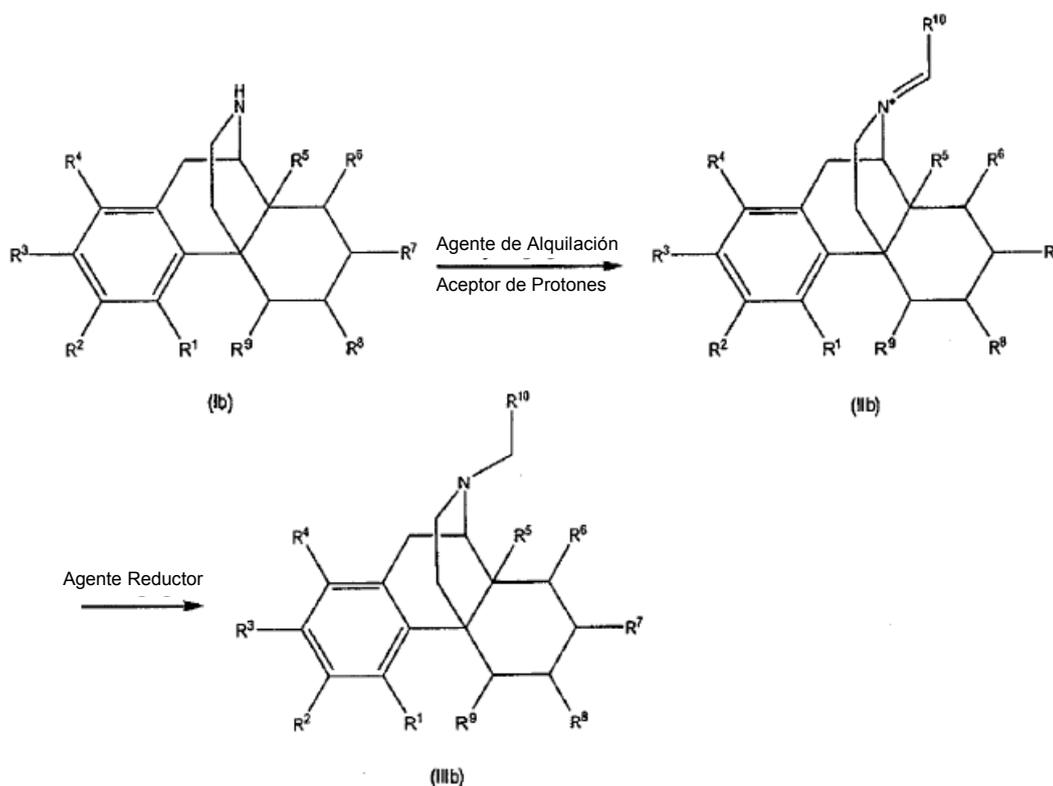
15 En iteraciones preferidas, R^3 , R^4 , R^6 y R^7 son todos ellos hidrógeno y X es oxígeno. R^2 es preferiblemente $\{-\}OR^{11}$, en donde R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un grupo protector de hidroxilo. R^5 es preferiblemente hidroxilo. R^8 es preferiblemente $\{=\}O$. Adicionalmente, R^{10} es preferiblemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, alilo, o arilo; o más preferiblemente metilo, alilo, ciclopropilmetilo, o ciclobutilmetilo. En una realización ilustrativa, R^3 , R^4 , R^6 y R^7 son todos ellos hidrógeno, X es oxígeno, R^2 es hidroxilo, R^5 es $\{-\}OH$, R^8 es $\{=\}O$, y R^{10} es ciclopropilmetilo. En otra realización ilustrativa, R^3 , R^4 , R^6 y R^7 son todos ellos hidrógeno, X es oxígeno, R^2 es $\{-\}OH$, R^5 es $\{-\}OH$, R^8 es $\{=\}O$, y R^{10} es ciclobutilmetilo.

20 Compuestos representativos que comprenden la Fórmula (IIIa) incluyen, pero sin carácter limitante, oximorfona, dihidromorfona, hidrocodona, hidromorfona, oxicodona, oxicodeinona, nanoxona, naltrexona, nalbufina, y nalmefeno.

(c) Síntesis del Compuesto que Comprende la Fórmula (IIIb)

En una realización adicional, un morfinao alquilado en N que comprende la Fórmula (IIIb) se sintetiza a partir de un normorfinao que comprende la Fórmula (Ib). Para propósitos de ilustración, el Esquema de Reacción 2 representa la producción del compuesto que comprende la Fórmula (IIIb) de acuerdo con un aspecto de la presente invención:

25 **Esquema de Reacción II**



en donde:

R^1 , R^2 , R^6 , R^7 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y $\{-\}OR^{11}$;

5 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y $\{-\}OR^{11}$;

R^5 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno e hidroxilo;

R^8 se selecciona del grupo constituido por $\{=\}O$ e hidroxilo;

R^{10} se selecciona del grupo constituido por hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y

10 R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo protector de hidroxilo.

15 En realizaciones preferidas, R^3 , R^4 y R^6 son todos ellos hidrógeno. Adicionalmente, R^1 es preferiblemente hidrógeno o hidroxilo. R^2 es preferiblemente $\{-\}OR^{11}$, en donde R^{11} se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un grupo protector de hidroxilo. R^7 es preferiblemente hidrógeno o $\{-\}OR^{11}$. R^8 es preferiblemente hidroxilo o $\{=\}O$. R^{10} es preferiblemente alquilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, alilo o arilo; o más preferiblemente metilo, alilo, ciclopropilmetilo o ciclobutilmetilo.

Compuestos representativos que comprenden la Fórmula (IIIb) incluyen, pero sin carácter limitante, butorfanol, dextrometorfano, dextrorfano, levometorfano, y levorfanol.

(d) *Mixtura de Reacción*

20 El proceso de la invención comienza con la formación de una mezcla de reacción por combinación del compuesto que comprende las Fórmulas (Ia) o (Ib) con un agente de alquilación en presencia de un aceptor de protones. Una diversidad de agentes de alquilación son adecuados para uso en el proceso de la invención. Generalmente, el agente de alquilación transfiere un grupo alquilo del agente de alquilación al nitrógeno en la posición 17 del normorfanano, y puede considerarse por tanto como cualquier compuesto capaz de transferir un grupo alquilo. En una realización preferida, el agente de alquilación puede ser un aldehído, teniendo la Fórmula general $R^{10}CHO$, en donde R^{10} puede ser hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido. En realizaciones preferidas, R^{10} puede ser alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilmetilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, o alilo. Ejemplos de aldehídos que pueden utilizarse incluyen, pero sin carácter limitante, alquilaldehídos tales como metanal, etanal, propanal, propanal sustituido, butanal, butanal sustituido, pentanal, pentanal sustituido, hexanal, hexanal sustituido, heptanal, heptanal sustituido, octanal, octanal sustituido, nonanal, nonanal sustituido, decanal, decanal sustituido, undecanal, undecanal sustituido, dodecanal, dodecanal sustituido, y variaciones sustituidas de los mismos; cicloalquilaldehídos tales como ciclopropanocarboxaldehído, ciclobutanocarboxaldehído, ciclopentanocarboxaldehído, ciclohexanocarboxaldehído, cicloheptanocarboxaldehído, ciclooctanocarboxaldehído, ciclononanocarboxaldehído, ciclodecanocarboxaldehído, benzaldehído, cinamalaldehído, tolualdehído (4-metilbenzalaldehído), y aldehídos que tienen dos grupos carbonilo tales como etanodial, propanodial, butanodial, pentanodial, hexanodial, heptanodial, octanodial, nonanodial, decanodial, undecanodial, dodecanodial, y variaciones sustituidas de los mismos. En una realización preferida, el agente de alquilación puede ser ciclopropanocarboxaldehído o ciclobutanocarboxaldehído.

40 La ratio mol a mol del compuesto que comprende las Fórmulas (Ia) o (Ib) al agente de alquilación puede variar y variará. En general, la ratio mol a mol del compuesto que comprende las Fórmulas (Ia) o (Ib) al agente de alquilación puede variar desde aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:2,5. En una realización preferida, la ratio del compuesto que comprende las Fórmulas (Ia) a (Ib) al agente de alquilación puede variar desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2. En una realización ilustrativa, la ratio mol a mol del compuesto que comprende las Fórmulas (Ia) a (Ib) al agente de alquilación puede ser aproximadamente 1:1,4.

45 El proceso de esta invención requiere adicionalmente un agente para reducir el compuesto intermedio que comprende la Fórmula (IIa) o (IIb). En general, el agente reductor será ácido fórmico, un éster de ácido fórmico, una sal alcalina de ácido fórmico, formamida, mezcla de ácido fórmico y una sal de ácido fórmico, o cualquier combinación de los mismos. Ésteres adecuados de ácido fórmico incluyen, pero sin carácter limitante, formiato de metilo, formiato de etilo, formiato de trimetilo, formiato de trietilo, cloroformiato de metilo, y análogos. Ejemplos no limitantes de sales alcalinas adecuadas de ácido fórmico incluyen formiato de sodio, formiato de litio, formiato de potasio, y formiato de cesio. En una realización ilustrativa, el agente reductor puede ser ácido fórmico.

55 Generalmente, la ratio mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (Ia) o (Ib) al agente reductor variará desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20. En una realización preferida, la ratio mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (Ia) o (Ib) al agente reductor puede comprender desde aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:15. En una realización ilustrativa, la ratio mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (Ia) o (Ib) al agente reductor puede ser aproximadamente 1:12.

El proceso de esta invención se conduce también en presencia de un aceptor de protones. En general, el aceptor de protones tiene un pKa comprendido entre aproximadamente 7 y aproximadamente 13, con preferencia entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10. Aceptores de protones representativos que pueden emplearse incluyen, pero sin carácter limitante, sales borato (tales como, por ejemplo, Na_3BO_3), sales fosfato di- y tri-básicas (tales como, por ejemplo, Na_2HPO_4 y Na_3PO_4), sales bicarbonato (tales como, por ejemplo, NaHCO_3 , KHCO_3 , mixturas de las mismas, y análogas), sales hidróxido (tales como, por ejemplo, NaOH , KOH , mixturas de las mismas, y análogas), sales carbonato (tales como, por ejemplo, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , mixturas de las mismas, y análogas), bases de alquilaminas (tales como, por ejemplo, trietilamina, trimetilamina, tributilamina, dietilamina, y diisopropiletilamina), bases orgánicas (tales como, por ejemplo, piridina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina, y mixturas de las mismas, tampones orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido N-(2-acetamido)-2-aminoetanosulfónico (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-piperazinapropanosulfónico (EPPS), ácido 4-(2-hidroxietyl)piperazina-1-etanosulfónico (HEPES), ácido 2-(4-morfolinil) etanosulfónico (MES), ácido 4-morfolinapropanosulfónico (MOPS), ácido 1,4-piperazinadietanosulfónico (PIPES), ácido [(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxietyl)etil)amino]-1-propanosulfónico (TAPS), ácido 2-[(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxietyl)etil)amino]-etanosulfónico (TES), sales y/o mixturas de las mismas, y análogos), y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el aceptor de protones puede ser trietilamina, trimetilamina, tributilamina, o piridina. En una realización ilustrativa, el aceptor de protones puede ser trietilamina. La ratio mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (Ia) o (Ib) al aceptor de protones puede abarcar desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20. En una realización preferida, la ratio mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (Ia) o (Ib) al aceptor de protones puede comprender desde aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:10. En una realización ilustrativa, la ratio mol a mol del compuesto que comprende la Fórmula (Ia) o (Ib) al aceptor de protones puede ser aproximadamente 1:8.

Adicionalmente, el proceso de esta invención se lleva a cabo generalmente en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser un disolvente prótico, un disolvente aprótico, o un disolvente orgánico. Ejemplos adecuados de disolventes próticos incluyen, pero sin carácter limitante, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, n-butanol, s-butanol, t-butanol, ácido fórmico, ácido acético, agua, y combinaciones de los mismos. Ejemplos no limitantes de disolventes apróticos adecuados incluyen acetona, acetonitrilo, dietoximetano, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilpropionamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetoximetano, bis(2-metoxietyl)éter, N,N-dimetilacetamida (DMAC), 1,4-dioxano, N-metil-2-pirrolidinona (NMP), acetato de etilo, formiato de etilo, etil-metilcetona, formamida, hexafluoroacetona, hexametilfosforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, N-metilformamida, cloruro de metileno, nitrobenzono, nitrometano, propionitrilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano (THF), 2-metil-tetrahidrofurano, tolueno, triclorometano, y combinaciones de los mismos. Ejemplos adecuados de disolventes orgánicos incluyen, pero sin carácter limitante, disolventes alcano y alcano sustituido (con inclusión de cicloalcanos), hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, cetonas, combinaciones de los mismos, y análogos. Disolventes orgánicos específicos que pueden emplearse incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, benzono, acetato de butilo, t-butil-metiléter, t-butil-metilcetona, clorobenzono, cloroformo, clorometano, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, dietil-éter, acetato de etilo, dietilenglicol, fluorobenzono, heptano, hexano, isobutilmetilcetona, acetato de isopropilo, metilmetilcetona, metiltetrahidrofurano, acetato de pentilo, acetato de n-propilo, tetrahidrofurano, tolueno, y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el disolvente puede ser el disolvente prótico metanol. En general, la ratio en peso del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (Ia) o (Ib) oscilará desde aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 100:1. En realizaciones preferidas, la ratio en peso del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (Ia) o (Ib) puede oscilar desde aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1.

(e) Condiciones de Reacción

En general, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila desde aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C durante un periodo de tiempo que es suficiente para convertir una porción sustancial del compuesto que comprende la Fórmula (Ia) en el compuesto que comprende la Fórmula (IIIa) o (IIIb). En una realización preferida, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que comprende desde aproximadamente 40°C a aproximadamente 100°C. En una realización ilustrativa, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que oscila desde aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C.

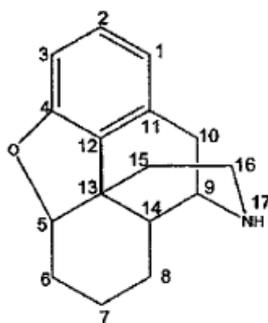
Típicamente, la reacción se deja transcurrir durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, como se determina por cualquier método conocido por un experto en la técnica, tal como cromatografía (v.g., HPLC). En este contexto, una "reacción completada" significa generalmente que la mixtura de reacción contiene una cantidad significativamente reducida del compuesto que comprende la Fórmula (Ia) o (Ib) y una cantidad significativamente incrementada del compuesto que comprende la Fórmula (IIIa) o (IIIb) comparadas con las cantidades de cada uno presente al comienzo de la reacción. Típicamente, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (Ia) o (Ib) que queda en la mixtura de reacción puede ser menor que aproximadamente 3%, y preferiblemente menor que aproximadamente 1%.

El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IIIa) o (IIIb) puede variar y variará. Típicamente, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IIIa) o (IIIb) puede ser al menos aproximadamente 50%. En realizaciones preferidas de la invención, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IIIa) o (IIIb) puede ser al menos aproximadamente 65%.

- 5 La reacción puede llevarse a cabo también en un proceso en una sola vasija, en cuyo caso todos los reactivos se añaden en un solo paso para formar la mezcla de reacción. De acuerdo con ello, la mezcla de reacción comprende el compuesto que comprende la Fórmula (Ia) o (Ib), el agente de alquilación, el aceptor de protones, y el agente reductor, como se definen anteriormente. El proceso de la invención en una sola vasija elimina sustancialmente la necesidad de aislar o purificar el compuesto intermedio que comprende la Fórmula (IIa) o (IIb) y/o añadir manualmente el agente reductor a la mezcla de reacción una vez completada la reacción con el reactivo de alquilación.

(f) Estereoquímica y Enantiómeros

- 15 Cualquiera de los compuestos que comprenden cualquiera de las Fórmulas (I) o (II) puede tener una orientación (-) o (+) con respecto a la rotación de la luz polarizada, basado en si el material de partida utilizado se encuentra en la forma absoluta del opiáceo (+) o (-). Más específicamente, cada centro quiral puede tener una configuración *R* o *S*. Los compuestos formados por los procesos de la invención comprenden morfina. Para propósitos de ilustración, los átomos de carbono de un compuesto morfina se numeran como en el diagrama siguiente.



- 20 Se sabe que estos compuestos morfina tienen una cara alfa y una cara beta. Algunos compuestos descritos en esta memoria pueden tener al menos 3 centros quirales, a saber los carbonos C13, C14 y C9, con tal que los átomos C15 y C16 se encuentren ambos en la cara alfa de la molécula o ambos en la cara beta de la molécula. Adicionalmente, si el compuesto comprende un anillo heterocíclico entre los carbonos C4 y C5, C5 puede ser también un centro quiral. En cada centro quiral, la estereoquímica en el átomo de carbono es independientemente *R* o *S*.

- 25 Algunos compuestos descritos en esta memoria, tales como los compuestos que comprenden las Fórmulas (Ia), (IIa) y (IIIa), pueden tener al menos 4 centros quirales, a saber los carbonos C5, C9, C13, y C14. En cada centro quiral, la estereoquímica en el átomo de carbono es independientemente *R* o *S*. La configuración de los carbonos 5, 13, 14, y 9, respectivamente, puede ser *RRRR*, *RRRS*, *RRSR*, *RSRR*, *SRRR*, *RRSS*, *RSSR*, *SSRR*, *SRRS*, *SRSR*, *RSSS*, *SRSS*, *SSRS*, *SSSR*, or *SSSS*, con la condición de que los átomos C15 y C16 estén ambos en la cara alfa de la molécula o ambos en la cara beta de la molécula. Adicionalmente, el nitrógeno en la posición 17 puede ser *R* o *S*, y dependiendo del grupo R8 seleccionado, C6 puede ser también un centro quiral, con estereoquímica *R* o *S*.

- 35 Compuestos adicionales descritos en esta memoria, tales como los compuestos que comprenden la Fórmula (Ib), (IIb) y (IIIb), pueden tener al menos 3 centros quirales, a saber los carbonos C13, C14, y C9. En cada centro quiral, la estereoquímica en el átomo de carbono es independientemente *R* o *S*. La configuración de los carbonos 13, 14, y 9, respectivamente, puede ser *RRR*, *RRS*, *RSR*, *SRR*, *SRS*, *SSR*, *RSS*, o *SSS*, con la condición de que los átomos C15 y C16 estén ambos en la cara alfa de la molécula o ambos en la cara beta de la molécula. Adicionalmente, el nitrógeno en la posición 17 puede ser *R* o *S*, y dependiendo del grupo R8 seleccionado, C6 puede ser también un centro quiral, con una estereoquímica cualquiera de *R* o *S*.

DEFINICIONES

- 40 Para facilitar la comprensión de la invención, se definen a continuación varios términos:

- Los compuestos descritos en esta memoria pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en forma ópticamente activa o racémica. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isómeras separadas. Deben considerarse todas las formas quirales, diastereoisómeras, y racémicas así como todas las formas isómeras geométricas de una estructura, a no ser que la estereoquímica o la forma isómera específica se indiquen específicamente. Todos los procesos utilizados

para preparar los compuestos de la presente invención y los compuestos intermedios producidos en ellos se considera que forman parte de la presente invención.

El término "acilo", como se utiliza en esta memoria, solo o como parte de otro grupo, denota el resto formado por eliminación del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido orgánico carboxílico, v.g., RC(O), en donde R es R¹, R¹O-, R¹R²N-, o R¹S-, R¹ es hidrocarbilo, hidrocarbilo hetero sustituido, o heterociclo, y R² es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

El término "aciloxi", como se utiliza en esta memoria solo o como parte de otro grupo, denota un grupo acilo como se ha descrito arriba unido a través de un enlace oxígeno (O), v.g., RC(O)O- en donde R es como se define en conexión con el término "acilo".

10 El término "alquilo", como se utiliza en esta memoria, describe grupos que son preferiblemente alquilo inferior que contiene de 1 a 8 átomos de carbono en la cadena principal, y hasta 20 átomos de carbono. Los mismos pueden ser de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y análogos.

15 El término "alquenilo", como se utiliza en esta memoria, describe grupos que son preferiblemente alquenilo inferior que contiene de 2 a 8 átomos de carbono en la cadena principal, y hasta 20 átomos de carbono. Los mismos pueden ser de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo, y análogos.

El término "alquinilo", como se utiliza en esta memoria, describe grupos que son preferiblemente alquinilo inferior que contiene de 2 a 8 átomos de carbono en la cadena principal, y hasta 20 átomos de carbono. Los mismos pueden ser de cadena lineal o ramificada, e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo, y análogos.

20 El término "aromático", como se utiliza en esta memoria, solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos homo- o heterocíclicos opcionalmente sustituidos. Estos grupos aromáticos son preferiblemente grupos monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos que contienen de 6 a 14 átomos en la porción del anillo. El término "aromático" abarca los grupos "arilo" y "heteroarilo" definidos más adelante.

25 El término "arilo" o "Ar", como se utiliza en esta memoria, solo o como parte de otro grupo, denota grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son los grupos arilo más preferidos.

Los términos "halógeno" o "halo", como se utilizan en esta memoria, solos o como parte de otro grupo, hacen referencia a cloro, bromo, flúor y yodo.

30 Debe entenderse que el término "heteroátomo" significa átomos distintos de carbono e hidrógeno.

35 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico", como se utilizan en esta memoria, solos o como parte de otro grupo, denotan grupos opcionalmente sustituidos, totalmente saturados o insaturados, monocíclicos o bicíclicos, aromáticos o no aromáticos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferiblemente 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula por un carbono o heteroátomo. Grupos heterociclo ilustrativos incluyen heteroaromáticos como se describen más adelante. Sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los grupos siguientes: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amida, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

40 El término "heteroarilo", como se utiliza en esta memoria, solo o como parte de otro grupo, denota grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroarilo tiene preferiblemente 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula por un carbono.

45 Los términos "hidrocarburo" y "hidrocarbilo", como se utilizan en esta memoria, describen compuestos o radicales orgánicos constituidos exclusivamente por los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo. Estos restos incluyen también restos alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo, y alquinarilo. A no ser que se indique otra cosa, estos restos comprenden preferiblemente 1 a 20 átomos de carbono.

50 El término "grupo protector", como se utiliza en esta memoria, denota un grupo capaz de proteger un átomo de oxígeno, en donde el grupo protector puede eliminarse, subsiguientemente a la reacción para la que se emplea la protección, sin perturbar el resto de la molécula. Grupos protectores ilustrativos incluyen éteres (v.g., alilo, trifenilmetilo (trilito o Tr), p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (v.g., metoximetilo (MOM), β-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropiranilo (THP), etoxietilo (EE), metiltiommetilo (MTM), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2-trimetilsililettoximetilo (SEM)), ésteres (v.g., benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo), sililéteres (v.g., trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y análogos. Una diversidad de grupos protectores y la

síntesis de los mismos pueden encontrarse en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999.

5 Los restos "hidrocarbilo sustituido" descritos en esta memoria son restos hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono, incluyendo restos en los cuales un átomo de la cadena de carbonos está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre, o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, ariloxi, hidroxil, hidroxil protegido, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

10 Cuando se introducen elementos de la presente invención o las realizaciones preferidas de la misma, debe entenderse que los artículos "un", "uno", "el/los" y "dicho(s)" significan que existen uno o más de los elementos. Los términos "que comprende(n)", "que incluye(n)", y "que tiene(n)" deben entenderse como inclusivos y significan que pueden existir elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

Una vez descrita la invención en detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin desviarse del alcance de la invención definido en las reivindicaciones adjuntas.

EJEMPLOS

15 Los ejemplos siguientes se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Debe ser apreciado por los expertos en la técnica que los métodos descritos en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por los inventores que funcionan satisfactoriamente en la práctica de la invención, y puede considerarse por tanto que constituyen modos preferidos para su práctica. No obstante, los expertos en la técnica deberían, a la vista de la presente exposición, apreciar que pueden hacerse muchos cambios en las realizaciones específicas que se dan a
20 conocer y obtener todavía un resultado igual o similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Ejemplo 1: Producción de naltrexona

Una cantidad de 0,50 gramos de noroximorfona se puso en un tubo de ensayo. Se añadió una varilla de agitación al tubo de ensayo, que se cerró subsiguientemente con un septo de caucho. Subsiguientemente, se añadió al tubo de ensayo 1,0 ml de metanol para crear una mezcla de reacción. A continuación, se mezcló 1,0 ml de metanol con 2,0
25 ml de trietilamina en un tubo de ensayo separado, y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Después de dejar enfriar la mezcla, se añadieron 0,83 ml de ácido fórmico a la mezcla de metanol y trietilamina. Durante la adición de ácido fórmico, se tuvo cuidado a fin de asegurar que la temperatura de la mezcla fuese menor que 30°C. Después de la adición de ácido fórmico, se añadieron a la mezcla 0,19 ml de ciclopropanocarboxaldehído (CPCA), con cuidado a fin de asegurar que la temperatura se mantuviera por debajo de 25°C.

30 Una vez que se formó la mezcla de reacción separada que comprendía metanol, trietilamina, ácido fórmico, y CPCA, se añadió la mezcla al tubo de ensayo que contenía la mezcla de noroximorfona y metanol a una temperatura de aproximadamente 8°C. La mezcla de reacción combinada se calentó luego por medio de una Estación de Reacción J-Kem Personal (PRS) en una atmósfera inerte de nitrógeno. La temperatura del bloque calentador era 74°C, pero la temperatura interna de la mezcla de reacción se midió como 72°C. Adicionalmente, la temperatura del bloque superior se enfrió a 0°C, y se dejó que reaccionara la mezcla de reacción.
35

Después de 3 horas, se retiró la mezcla de reacción del calentamiento y se tomó una muestra. Se puso aproximadamente una gota de la mezcla de reacción en 0,5 ml de ácido acético al 1%, a fin de preparar una muestra para verificación del producto de reacción. Al analizar la muestra, se encontró que tenía una recuperación de masa de aproximadamente 96%. El testado por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) reveló una
40 concentración de naltrexona de aproximadamente 73% (p/p) de la muestra, dando como resultado un rendimiento de aproximadamente 70%.

Una vez comprobada por la muestra la producción de naltrexona, se añadieron 4,0 ml de agua a la mezcla de reacción restante. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 10°C en un baño de hielo, y se ajustó el pH a aproximadamente 9, utilizando hidróxido de amonio concentrado. El producto se extrajo luego utilizando 8 ml de diclorometano. Se separó luego la capa que contenía el producto y el producto se extrajo ulteriormente con 3 ml de diclorometano. Subsiguientemente, reunieron el producto y los extractos orgánicos adicionales y se lavaron con 2 ml de agua. Los extractos orgánicos se filtraron a través de algodón y se concentraron en un evaporador rotativo (Rotovap) para crear un sólido esponjoso amarillo, que pesaba aproximadamente 0,592 gramos. A continuación, el vial que contenía el producto de reacción se puso en un horno de vacío a la temperatura ambiente bajo un vacío
50 aproximado de 40 mm Hg para secar adicionalmente la muestra. Después de aproximadamente 19 horas en el horno de vacío, la muestra se retiró dando como resultado un sólido de color canela que pesaba aproximadamente 0,570 gramos, comprobándose subsiguientemente que se trataba de naltrexona por ensayo HPLC.

Así pues, se hicieron reaccionar 0,50 gramos de noroximorfona de acuerdo con el proceso arriba descrito para producir 0,570 gramos de naltrexona.

55 **Ejemplo 2: Producción de 6-cetonalbufina**

Una cantidad de 0,50 gramos de noroximorfona se puso en un tubo de ensayo. Se añadió al tubo de ensayo una varilla de agitación, cerrándose luego herméticamente el tubo con un septo de caucho. A continuación, se añadió al tubo de ensayo 1,0 ml de metanol para crear una mezcla de reacción. Seguidamente, se mezcló 1,0 ml de metanol con 2,0 ml de trietilamina en un tubo de ensayo separado, y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Después de
5 dejar enfriar la mezcla, se añadieron 0,83 ml de ácido fórmico a la mezcla de metanol y trietilamina. Durante la adición de ácido fórmico, se tuvo cuidado a fin de asegurar que la temperatura de la mezcla fuese menor que 30°C. Después de la adición de ácido fórmico, se añadieron a la mezcla 0,19 ml de ciclobutanocarboxaldehído (CBCA), con cuidado a fin de asegurar que la temperatura se mantuviera por debajo de 25°C.

Una vez formada la mezcla de reacción separada que comprendía metanol, trietilamina, ácido fórmico, y CBCA, se
10 añadió la mezcla al tubo de ensayo que contenía la mezcla de noroximorfona y metanol a una temperatura de aproximadamente 8°C. La mezcla de reacción combinada se calentó luego por medio de una Estación de Reacción J-Kem Personal (PRS) en una atmósfera inerte de nitrógeno. La temperatura del fuente de calor era 74°C, pero la temperatura interna de la mezcla de reacción se midió como 72°C. Adicionalmente, la temperatura del bloque superior se enfrió a 0°C, y se dejó que reaccionara la mezcla de reacción.

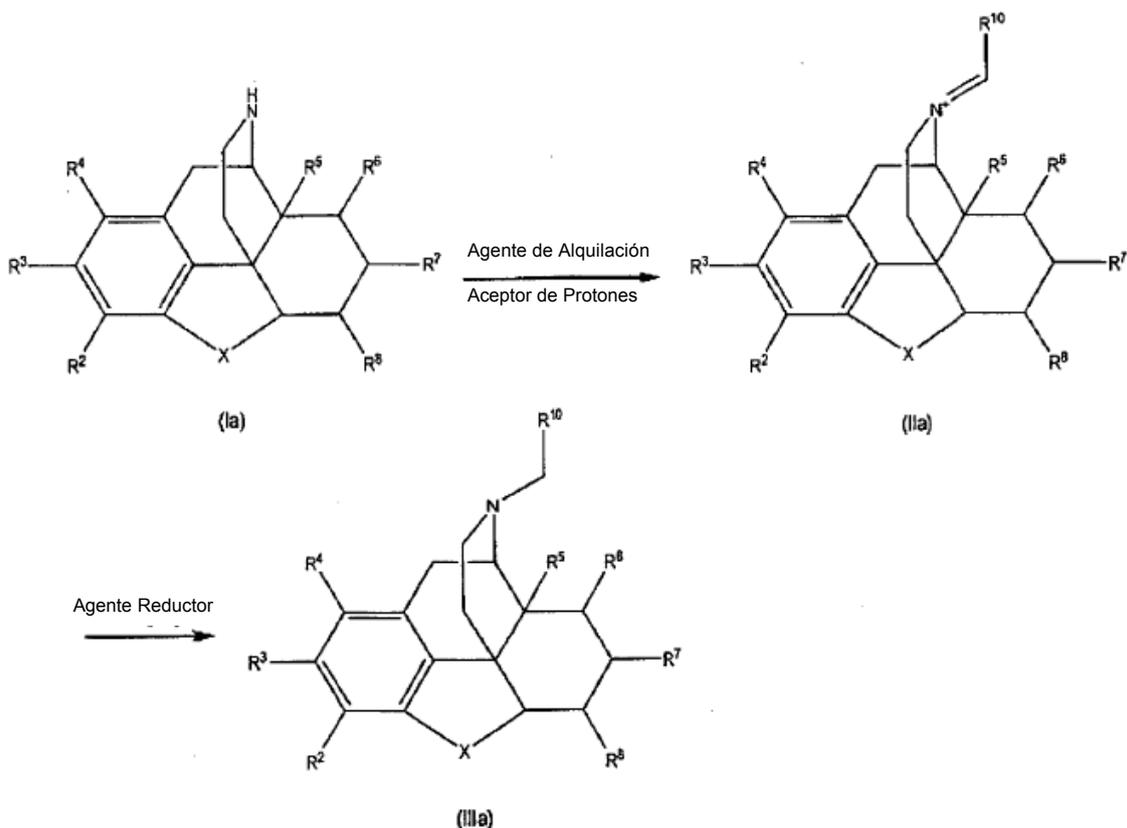
Al cabo de 3 horas, la mezcla de reacción se retiró de la fuente de calor y se tomó una muestra. Se puso
15 aproximadamente una gota de la mezcla de reacción en 0,5 ml de ácido acético al 1%, a fin de preparar una muestra para comprobación del producto de reacción. Como resultado del análisis, se demostró que la muestra tenía una recuperación de masa de aproximadamente 108%. El testado por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) reveló una concentración de cetonalbufina de aproximadamente 77% (p/p) de la muestra, dando como
20 resultado un rendimiento de aproximadamente 83%.

Una vez comprobada la producción de 6-cetonalbufina, se añadieron 4,0 ml de agua a la mezcla de reacción
25 remanente. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 10°C en un baño de hielo, y se ajustó el pH a aproximadamente 9, utilizando hidróxido de amonio concentrado. El producto se extrajo luego utilizando 8 ml de diclorometano. Se separó luego la capa que contenía el producto y el producto se extrajo ulteriormente con 3 ml de diclorometano. Subsiguientemente, el producto más los extractos orgánicos adicionales se reunieron y se lavaron con 2 ml de agua. Los extractos orgánicos se filtraron a través de algodón y se concentraron en un evaporador rotativo (Rotovap) para crear un sólido esponjoso de color canela, que pesaba aproximadamente 0,685 gramos. A continuación, el vial que contenía el producto de reacción se puso en un horno de vacío a la temperatura ambiente bajo un vacío aproximado de 40 mm Hg a fin de secar ulteriormente la muestra. Al cabo de aproximadamente 19
30 horas en el horno de vacío, se retiró la muestra dando como resultado un sólido de color canela que pesaba aproximadamente 0,666 gramos, comprobándose posteriormente que se trataba de 6-cetonalbufina por ensayo HPLC.

Así pues, se hicieron reaccionar 0,50 gramos de noroximorfona de acuerdo con el proceso arriba descrito para producir 0,666 gramos de 6-cetonalbufina.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un morfinao alquilado en N en donde el átomo de nitrógeno de la posición 17 está sustituido con hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, comprendiendo el proceso poner en contacto un normorfinao que comprende una amina secundaria en la posición 17 con un agente de alquilación que comprende R^{10} , en donde R^{10} se selecciona de hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, un aceptor de protones, y un agente reductor seleccionado de ácido fórmico, formiato de metilo, formamida, una mezcla de ácido fórmico y una sal alcalina de ácido fórmico, y combinaciones de los mismos para formar el morfinao alquilado en N.
2. El proceso de la reivindicación 1, en donde el normorfinao se selecciona de norcodeína, normorfina, nortebaína, nororipavina, noroximorfona, nordihidromorfina, nordihidrocodeína, norhidrocodona, norhidromorfona, noroxicodona, nordextrometorfano, nordextrorfano, norlevometorfano, norlevorfanol, norbuprenorfina, noroximomorfol, noroxicodol, norsinomenina, y nordihidrosinomenina; el morfinao alquilado en N se selecciona de codeína, morfina, tebaína, oripavina, oximorfona, dihidromorfona, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, oxicodeína, oxicodeinona, naloxona, naltrexona, nalbufina, nalmefeno, nalfurafina, morfina, etilmorfina, butorfanol, dextrometorfano, dextrorfano, levometorfano, levorfanol, buprenorfina, sinomenina, y dihidrosinomenina; el agente de alquilación comprende un aldehído; y R^{10} se selecciona de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, alquenilo, alquinilo, y arilo.
3. El proceso de la reivindicación 1 ó 2, en donde el normorfinao se selecciona de norcodeína, normorfina, nortebaína, noroximorfona, nordihidromorfina, nordihidrocodeína, norhidrocodona, norhidromorfona, noroxicodona, nordextrometorfano, nordextrorfano, norlevometorfano, norlevorfanol, norsinomenina, y nordihidrosinomenina; el aceptor de protones es trietilamina; el agente de alquilación comprende un aldehído, y R^{10} se selecciona de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, alquenilo, alquinilo, y arilo.
4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el compuesto intermedio que comprende una sal de iminio del normorfinao se forma en la reacción antes de la formación del morfinao alquilado en N.
5. El proceso de la reivindicación 4, en donde el morfinao alquilado en N comprende la Fórmula (IIIa), comprendiendo el proceso:
- (a) poner en contacto el normorfinao que comprende la Fórmula (Ia) con el agente de alquilación que comprende R^{10} en presencia del aceptor de protones para formar el compuesto intermedio que comprende la Fórmula (IIa); y
- (b) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (IIa) con el agente reductor seleccionado de ácido fórmico, formiato de metilo, formamida, una mezcla de ácido fórmico y una sal alcalina de ácido fórmico, y combinaciones de los mismos, para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IIIa) de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:



en donde:

R^2 , R^6 , y R^7 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y $\{-\}OR^{11}$;

5 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y $\{-\}OR^{11}$;

R^5 se selecciona de hidrógeno e hidroxilo;

R^8 se selecciona de $\{=\}O$ e hidroxilo;

R^{11} se selecciona de hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo protector de hidroxilo; y

10 X se selecciona de oxígeno y azufre.

6. El proceso de la reivindicación 5, en donde R^3 , R^4 , R^6 y R^7 son hidrógeno, R^8 es $\{=\}O$, R^{10} es un grupo cicloalquilo, y X es oxígeno.

7. El proceso de la reivindicación 5, en donde R^3 , R^4 , R^6 y R^7 son hidrógeno, R^8 es un grupo hidroxilo, R^{10} es un grupo cicloalquilmetilo, y X es oxígeno.

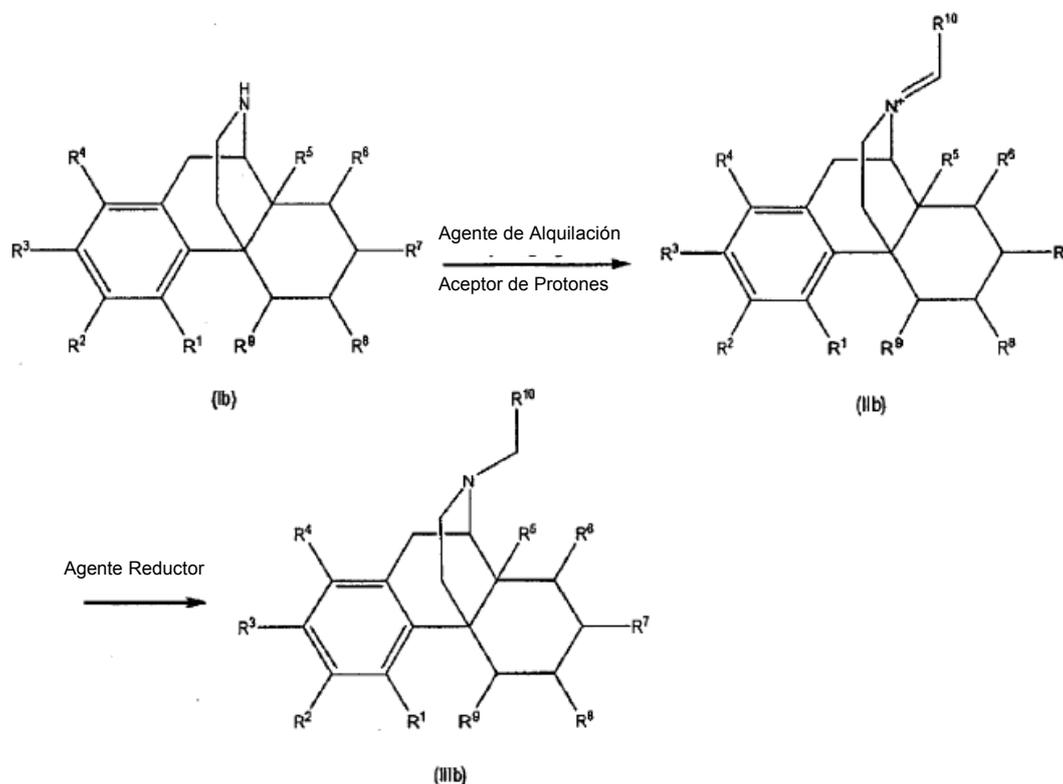
15 8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en donde la actividad óptica de los compuestos que comprenden las Fórmulas (Ia), (IIa), y (IIIa) es (-) o (+), y la configuración de los carbonos 5, 13, 14, y 9, respectivamente, se selecciona de RRRR, RRRS, RRSR, RSRR, SRRR, RRSS, RSSR, SSRR, SRRS, SRSR, RSRS, RSSS, SRSS, SSSR, y SSSS, con la condición de que los carbonos en las posiciones 15 y 16 se encuentran ambos en la cara alfa de la molécula o la cara beta de la molécula.

20 9. El proceso de la reivindicación 4, en donde el morfinano alquilado en N comprende la Fórmula (IIIb), comprendiendo el proceso:

(a) poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (Ib) con el agente de alquilación que comprende R^{10} en presencia de un aceptor de protones para formar el compuesto intermedio que comprende la Fórmula (IIb); y

25 (b) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (IIb) con el agente reductor seleccionado de ácido fórmico, formiato de metilo, formamida, una mezcla de ácido fórmico y una sal alcalina de ácido

fórmico, y combinaciones de los mismos, para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IIIb) de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:



en donde:

5 R^1, R^2, R^6, R^7 y R^9 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y $\{-\}OR^{11}$;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y $\{-\}OR^{11}$;

R^5 se selecciona de hidrógeno e hidroxilo;

10 R^8 se selecciona de $\{=\}O$ e hidroxilo; y

R^{11} se selecciona de hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y un grupo protector de hidroxilo.

10. El proceso de la reivindicación 9, en donde R^1, R^3, R^4, R^6, R^7 y R^9 son hidrógeno, R^8 es $\{=\}O$, y R^{10} es un grupo cicloalquilo.

15 11. El proceso de la reivindicación 9, en donde R^1, R^3, R^4, R^6, R^7 y R^9 son hidrógeno, R^8 es un grupo hidroxilo, y R^{10} es un grupo cicloalquilmetilo.

12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde la actividad óptica de los compuestos que comprenden las Fórmulas (Ib), (IIb), y (IIIb) es (-) o (+) y la configuración de C13, C14, y C9, respectivamente, se selecciona de RRR, RRS, RSR, SRR, SRS, SSR, RSS, y SSS, con la condición de que los carbonos en las posiciones 15 y 16 se encuentran ambos en la cara alfa de la molécula o la cara beta de la molécula.

20 13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el agente de alquilación comprende un aldehído que comprende la Fórmula $R^{10}CHO$, el agente reductor es ácido fórmico, y la reacción se efectúa en presencia de un disolvente prótico.

25 14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el aceptor de protones es trietilamina; el agente de alquilación comprende un carboxaldehído, R^{10} se selecciona de ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo; y la reacción se conduce en presencia de un disolvente prótico que comprende un grupo alcohol.

15. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde la reacción se conduce en un proceso de una sola vasija.