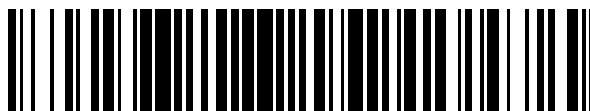


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 223**

51 Int. Cl.:
C07D 489/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08169873 .0**
96 Fecha de presentación: **25.11.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2062897**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.05.2009**

54 Título: **Desmetilación de derivados de alcaloides 14-hidroxi sustituidos**

30 Prioridad:
26.11.2007 EP 07121537

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
22.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
22.11.2012

73 Titular/es:
SIEGFRIED AG (100.0%)
Untere Brühlstrasse 4
4800 Zofingen, CH

72 Inventor/es:
LAUTERBACH, ERIK HEINZ;
DINKEL, THOMAS;
HELLER, SABRINA y
BERTOOG, ANDREAS

74 Agente/Representante:
PONTI SALES, Adelaida

ES 2 391 223 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

Desmetilación de derivados de alcaloides 14-hidroxi sustituidos.

[0001] La presente invención se dirige a un procedimiento para desmetilar derivados de alcaloides 14-hidroxi sustituidos, en particular de derivados de 14-hidroxi-17-metil-4,5-epoximorfinano-6-ona. Esto se consigue haciendo reaccionar un compuesto de partida con un compuesto de fórmula general $R^1OOC-N=N-COOR^2$ en un disolvente adecuado.

Antecedentes de la invención

[0002] Naltrexona es un antagonista del receptor opioide usado principalmente en la gestión de la dependencia del alcohol y la dependencia de los opiáceos. Está disponible en el mercado en la forma de su sal de clorhidrato, es decir, clorhidrato de naltrexona. Naltrexona y su metabolito activo 6- β -naltrexol son antagonistas competitivos de los receptores opioides μ y κ , y en una menor extensión de los receptores opioides δ . La semivida en plasma de la naltrexona es de aproximadamente 4 horas, de 13 horas para el 6- β -naltrexol.

[0003] Una etapa importante en la síntesis de la naltrexona es una etapa de desmetilación para eliminar el grupo metilo del átomo de nitrógeno de la molécula de alcaloide, ya que se encuentra presente en la oxicodona y la oximorfona.

[0004] Se da a conocer una manera de conseguir esta etapa de desmetilación en el documento GB-1.124.441. En la misma se da a conocer un procedimiento para eliminar un grupo metilo de un átomo de nitrógeno terciario de una molécula de alcaloide, que comprende hacer reaccionar el compuesto metilado con un azodicarboxilato de alquilo inferior en el que el grupo alquilo inferior tiene entre 1 – 8 átomos de carbono, durante un tiempo suficiente para llevar a cabo la reacción y para proporcionar el derivado de alcaloide desmetilado. Sin embargo, la memoria de patente está únicamente relacionada con compuestos alcaloides, que no transportan un grupo OH en el C14 del esqueleto alcaloide. Por ejemplo, el documento GB-1.124.441 no indica nada sobre cómo llevar a cabo una desmetilación en la oxicodona y la oximorfona, respectivamente.

[0005] El artículo titulado "Reactions of Azodicarboxylic Esters with Amines" de S. HOSZTAFI, Österreichische Apotheker-Verlagsges.m.b.H., Viena, 1987, describe las reacciones de aminas y alcaloides alifáticos y aromáticos con ésteres azodicarboxílicos.

[0006] Se encuentran disponibles otros documentos que están relacionados con la desmetilación de alcaloides, por ejemplo, el documento EP 0 295 783 da a conocer un azodicarboxilato de dietilo para desmetilar alcaloides. En la página 8 de la memoria descriptiva se da a conocer el uso del azodicarboxilato de dietilo en acetonitrilo para la N-desalquilación de un compuesto de la fórmula indicada. Sin embargo, en el curso de esta reacción, se introduce un grupo puente entre 2 átomos de N como se puede ver en la fórmula (VII). Además, el documento EP 0 295 783 no está relacionado con alcaloides que tienen un grupo 14-OH.

[0007] De manera similar, el documento GB-1.179.479 da a conocer la eliminación de un grupo metilo mediante el tratamiento de un azodicarboxilato de dialquilo inferior en el que el grupo alquilo inferior tiene entre 1 – 4 átomos de carbono, seguido por el tratamiento del ácido mineral diluido. Esta reacción, sin embargo, se da a conocer en el contexto de la fórmula general (I) tal como se indica en el documento GB-1.179.479 que no posee un grupo 14-OH.

[0008] En la técnica anterior, existen también procedimientos químicos dados a conocer, que permiten la desmetilación de compuestos alcaloides que contienen un grupo OH en el C14. En estos procedimientos, sin embargo, el grupo OH está protegido con el fin de evitar una reacción con los agentes de desmetilación usuales.

[0009] Por ejemplo, se puede hacer reaccionar oxicodona con Ac_2O con el fin de conseguir acetiloxicodona (que tiene un grupo OH protegido) que se convierte adicionalmente mediante los agentes de desmetilación bien conocidos ($BrCN / H_2SO_4$) en *noroxicodona* (que está desmetilada).

[0010] Se puede llevar a cabo la misma etapa en la síntesis de la *noroximorfona*, partiendo de oximorfona. Se hace reaccionar la oximorfona con Ac_2O dando como resultado un grupo OH protegido en C14 (diacetato de oximorfona). Después de hacerla reaccionar con $BrCN$ y H_2SO_4 , da lugar a la *noroximorfona*. Se describe la conversión por medio de $BrCN$ en IJIMA y col., "Studies in the (+)-Morphinan Series. 5. Synthesis and Biological Properties of (+)-Naloxone", Journal of Medicinal Chemistry, 1978, Vol. 21, No. 4.

[0011] Sin embargo, no existe ninguna divulgación en la técnica de un procedimiento para la desmetilación de derivados de alcaloides que contienen el grupo 14-OH, cuyo grupo 14-OH no está protegiéndose durante la reacción. Esto puede ser debido al hecho de que los agentes de desmetilación convencionales, tales como $BrCN$, no

funcionan bajo estas circunstancias como agentes de desmetilación adecuados: el grupo OH libre en C14 está demasiado cerca del cianuro y puede llevar a cabo una 5-exo-dig-ciclación que no permitiría un comportamiento adecuado de la reacción. Véase en relación con esto, CURRIE, A.C.; NEWBOLD, G.T. y col., Roy. Coll. Sci., Technol., Glasgow, Reino Unido, Journal of the Chemical Society, resúmenes (1961), 4693 – 4700.

5 [0012] Además, véase también el documento GB-975.601, publicado en 1964. Aquí, se da a conocer que se puede producir acetato de 14-acetoxi-N-cianonorcodeína haciendo reaccionar acetato de 14-acetoxicodona con bromuro de cianógeno y se puede convertir en 14-hidroxinorcodeína por medio de hidruro de aluminio y litio.

[0013] Iijima y col "Studies in the (+) morphinan series. V. Synthesis and biological properties of (+) naloxone" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY; AMERICAN CHEMICAL SOCIETY; WASHINGTON; EE.UU., vol. 21, nº 4, 10 1 enero de 1978 (1978-01-01) y el documento WO 2006/084389 se dirigen a la conversión de 3, 14-dihidroxidihidromorfinona en 3, 14 dihidroxihidronormorfinona. Se hace reaccionar 3, 14-diacetoxidihidromorfinona tanto con BrCN como con cloroformiato de etilo.

[0014] No existe indicación de que deba usarse dialquil éster del ácido azodicarboxílico como reactivo en esta reacción de conversión.

15 Resumen de la invención

[0015] Por tanto, existe una necesidad permanente de proporcionar un procedimiento de desmetilación de derivados de alcaloides 14-OH sustituidos, y en particular, oxicodona y oximorfona, sin necesidad de proteger / desproteger el grupo 14-OH. Además, es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento de desmetilación de derivados de alcaloides que sea respetuoso con el medio ambiente y permita una conversión de 20 los derivados de alcaloides 14-OH a los respectivos derivados no de alcaloides con un alto rendimiento.

[0016] Estos problemas se resuelven mediante la materia sujeto de la reivindicación independiente. Las realizaciones se muestran en las reivindicaciones dependientes.

[0017] Mediante la presente invención, por primera vez, se proporciona una manera de desmetilar derivados de alcaloides que tienen un grupo 14-OH sin necesidad de proteger el grupo OH durante la reacción. Esto, de manera 25 sorprendente, se puede conseguir utilizando dialquil ésteres de ácido azodicarboxílico de fórmula general $R^1OOC-N=N-COOR^2$ en un disolvente adecuado. Esto es muy sorprendente ya que la técnica anterior enseña que el grupo 14-OH es demasiado reactivo para usar los agentes de desmetilación convencionales tal como se ha discutido anteriormente sin tener protegido antes el grupo 14-OH.

[0018] Mediante el nuevo procedimiento de desmetilación, se pueden evitar dos etapas adicionales, es decir, la 30 protección y desprotección del grupo 14-OH del derivado de alcaloide. Además, se puede evitar utilizar compuestos de dialquil éster del ácido azodicarboxílico como, por ejemplo, sustancias DIAD o DEAD, que son potencialmente perjudiciales para el medio ambiente (de tipo BrCN).

[0019] Con el fin de proporcionar una visión general sobre las mejoras conseguidas mediante la presente invención, se hace referencia a las Figuras 1 y 2 incluidas que muestran dos maneras convencionales para sintetizar 35 la naltrexona base. Aquí, la oxicodona se convierte a acetiloxicodona con el fin de proporcionar un grupo protector para 14 OH, y, a continuación, se consigue la desmetilación por medio del BrCN con el fin de conseguir *noroxicodona* o *noroximorfona*, respectivamente.

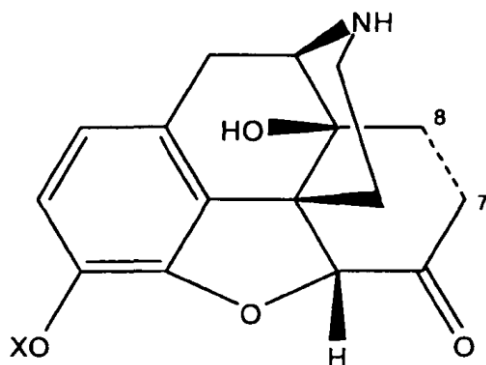
[0020] La Figura 3 describe la reacción de la presente invención. Aquí la oxicodona se convierte directamente a *noroxicodona*, como es también el caso de la oximorfona a *noroximorfona* (véase la Figura 4).

40 [0021] Los inventores podrían demostrar que el rendimiento de esta etapa de reacción es bastante elevado, por ejemplo, para la conversión de oximorfona a *noroximorfona*, el rendimiento es aproximadamente del 80 – 90 %.

Descripción detallada de la invención

[0022] En particular, la presente invención se dirige a lo siguiente:

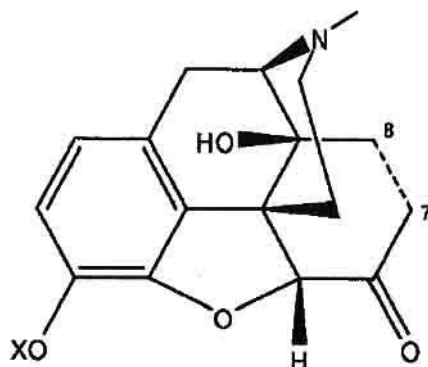
De acuerdo con un primer aspecto, la invención se dirige a un procedimiento para producir un compuesto de fórmula 45 (I)



(I)

o una sal del mismo, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



(II)

5 con un dialquil éster de ácido azodicarboxílico de fórmula general $R^1OOC-N=N-COOR^2$ en un disolvente adecuado en el que

X se selecciona entre H, alquilo, sililo o acetilo;

R^1 y R^2 se seleccionan de manera independiente entre alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido, preferiblemente alquilo C_1-C_6 , más preferiblemente metilo, etilo, n-propilo isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 10 pentilo, hexilo, bencilo, piperidilo; y

en el que el enlace entre los átomos 7 y 8 es un enlace simple o doble,

con el fin de obtener el compuesto de fórmula (I).

[0023] Las sales del compuesto de fórmula (I) anterior incluyen sales de carboxilato y otras que se encuentran comprendidas dentro de una razonable relación de beneficio / riesgo, farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad, irritación, o respuestas alérgicas inadmisibles. Las sales representativas incluyen bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, valerato, oleato, 15 palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, y laurilsulfonato. Véase por ejemplo, S. M. Berge, y col., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., J. 977, 66: 1 – 19.

20 **[0024]** Se prefiere la sal de clorhidrato.

[0025] El dialquil éster del ácido azodicarboxílico de fórmula $R^1OOC-N=N-COOR^2$ se selecciona preferiblemente entre compuestos en los que R^1 y R^2 son cada uno etilo o isopropilo, respectivamente, denominados

azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), o sus mezclas.

[0026] En la mezcla de reacción, estos compuestos se usan preferiblemente en una cantidad de 1,5 a 3,0 eq.

[0027] En una reacción adicional, el disolvente es un disolvente polar o dipolar aprótico y se selecciona preferiblemente entre metanol, etanol, acetona, tolueno, dimetilformamida, N,N dimetilacetamida, acetonitrilo, éster etílico del ácido acético y metil terc-butil éter. Otros disolventes que se encuentran en esta categoría son cloruro de metileno, cloroformo, tetrahidrofurano, dioxano, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido, nitrometano o triamida hexametilsulfórica. El material de partida se puede disolver completa o parcialmente en el disolvente polar o dipolar aprótico.

[0028] El disolvente más preferido es dimetilformamida.

10 **[0029]** La anterior reacción de desmetilación desde un compuesto de fórmula (II) hasta un compuesto de fórmula (I) se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura en el intervalo de temperatura ambiente (20 °C) a 100 °C, preferiblemente en el intervalo de entre 30 – 90 °C, más preferiblemente en el intervalo de entre 40 – 80 °C y lo más preferible, en el intervalo de 50 – 70 °C.

15 **[0030]** Esta temperatura se mantiene durante al menos una hora, preferiblemente al menos dos horas, más preferiblemente al menos tres horas y lo más preferible al menos cuatro horas.

[0031] En una realización preferida adicional, después de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con el dialquil éster del ácido azodicarboxílico, la disolución de la reacción se suplementa con 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (dimedona) o hidrazinas y metanol.

20 **[0032]** La razón para usar dimedona o hidrazinas es que durante la reacción de desmetilación se forma un amina, que se hidroliza con metanol para dar como resultado la amina secundaria (N-H) y el formaldehído-dimetilacetal (o formaldehído tras la hidrolización). Con el fin de eliminar el formaldehído de la mezcla de reacción, un compuesto adecuado para capturar el mismo aumentará la pureza de la reacción. Se puede usar cualquier otro compuesto adecuado para capturar el formaldehído además de o en lugar de la dimedona o unas hidrazinas.

25 **[0033]** Se usa preferiblemente dimedona en una cantidad de al menos 2 Eq, por ejemplo 2-3,5 Eq con respecto a la cantidad supuesta de formaldehído (-dimetilacetal). Un ejemplo de una cantidad preferida es aproximadamente 3,0 Eq.

30 **[0034]** Preferiblemente, la disolución de la reacción se mantiene a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente (20 °C) a 100 °C, preferiblemente en el intervalo de 30 – 80 °C, más preferiblemente en el intervalo de 40 – 70 °C durante un tiempo de 1 – 10 horas, preferiblemente 2 – 5 horas después de añadir dimedona / hidrazinas y metanol. Un intervalo de temperatura más preferido es 50 – 65 °C.

[0035] En una realización preferida adicional, después de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) y hacerlo reaccionar opcionalmente con dimedona y metanol, se añade un ácido a la disolución de la reacción. El motivo de añadir un ácido es protonar el producto de la reacción con el fin de situarlo en la fase polar (agua). Las sustancias restantes (por ejemplo DEAD O DIAD) se separan en la fase orgánica y, de esta manera, se eliminan.

35 **[0036]** Con más detalle, cuando se ha completado la reacción del compuesto de fórmula II con $R^1OOC-N=N-COOR^2$, se añade un ácido tal como se ha mencionado anteriormente (por ejemplo, ácido clorhídrico), agua y un disolvente orgánico. El disolvente orgánico no está restringido en su tipo y es preferiblemente cloruro de metileno. De esta manera, surgen dos fases, en el que la fase orgánica (por ejemplo, cloruro de metileno) incorporará las cantidades restantes de $R^1OOC-N=N-COOR^2$ (DIAD o DEAD, por ejemplo) y formaldehído / dimedona.

40 **[0037]** La fase acuosa recibe a su vez el producto de la reacción en forma de clorhidrato, y, de esta manera, se separa de la mezcla de reacción.

[0038] Básicamente, se puede usar cualquier tipo concebible de ácido para este fin, sin embargo, el ácido clorhídrico parece ser el más prometedor. El ácido clorhídrico tiene preferiblemente una concentración de aproximadamente 5 % V/V.

45 **[0039]** En la realización preferida de la invención, la disolución de la reacción comprende además al menos un antioxidante. Se ha encontrado que la adición de un antioxidante puede evitar la formación de subproductos de la oxidación. En el procedimiento inventivo, se pueden formar subproductos de la oxidación, dependiendo de las condiciones de reacción. La eliminación de estos subproductos puede requerir etapas de purificación adicionales. Específicamente difíciles de eliminar son los derivados de 2,2'-bis (14-hidroxi-14-metil-4.5-epoximorfino-6-ona) que solo se pueden eliminar mediante tediosos procedimientos de purificación. En las realizaciones preferidas, la

cantidad de antioxidantes en la mezcla de reacción es de 1 a 50 % en moles, 5 a 40 % en moles o 10 a 30 % en moles. La adición de antioxidantes puede mejorar significativamente de esta manera la pureza del producto de reacción y reducir las etapas y costes del procedimiento de la reacción.

[0040] Los antioxidantes adecuados son ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ésteres del ácido polihidroxibutírico (PHB), hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT), preferiblemente 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol. Los antioxidantes adicionales adecuados se seleccionan entre el grupo que consiste en ácidos orgánicos y ácidos carboxílicos, sales ácidas de aminoácidos, metabisulfito de sodio, ácido málico, ácido isoascórbico, sulfito de sodio, bisulfato de sodio, tocoferol, derivados de tocoferol solubles en agua y grasa, sulfitos, bisulfitos e hidrogenosulfitos, 2,6-di-t-butil-alfa-dimetilamino-p-cresol, t-butilhidroquinona, di-t-amilhidroquinona, di-t-butilhidroquinona, butilhidroxitolueno, pirocatecol, pirogalol, propil/galato, y ácido norhidroguaiarético, ácidos fosfóricos, ácidos sórbico y benzoico, ésteres y sus derivados.

[0041] A lo largo de esta memoria, la palabra “comprende”, o variaciones tales como “comprenden” o “que comprende”, se entenderá que implican la inclusión de un elemento, número entero o etapa o grupo de elementos, números enteros o etapas determinados, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas.

[0042] La presente invención se describe ahora con más detalle por medio de Figuras y Ejemplos.

[0043] En las Figuras, se muestra lo siguiente:

La Fig. 1 muestra un esquema de reacción que muestra una forma convencional para sintetizar la naltrexona de base. La etapa de desmetilación de acetiloxicodona a *noroxicodona* se lleva a cabo usando medios convencionales (BrCN / H₂SO₄). El grupo 14 OH se protege antes de que se lleve a cabo la etapa de desmetilación.

La Fig. 2 muestra un esquema de reacción adicional que muestra una manera convencional de la síntesis de la naltrexona de base. La etapa de desmetilación de la acetiloximorfona a *noroximorfona* se lleva a cabo por medio de medios convencionales (BrCN / H₂SO₄). El grupo 14 OH se protege antes de que se lleve a cabo la etapa de desmetilación.

La Fig. 3 muestra un esquema de reacción que muestra un ejemplo de la síntesis de la presente invención. La etapa de desmetilación de la acetiloxicodona a *noroxicodona* se lleva a cabo por medio de DEAD o DIAD. El grupo 14 OH no se protege antes de que se lleve a cabo la etapa de desmetilación.

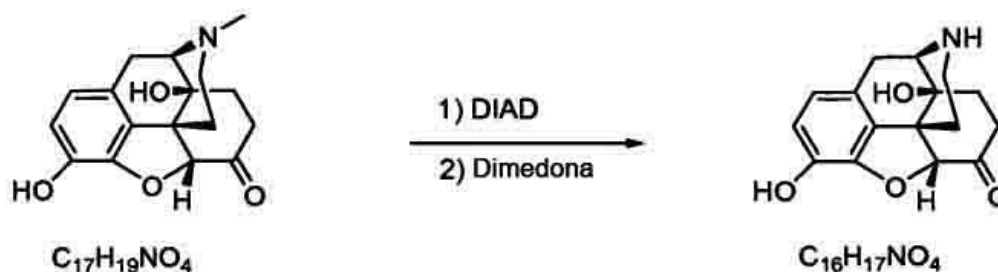
La Fig. 4 muestra un esquema de reacción que muestra un ejemplo adicional de la síntesis de la presente invención. La etapa de desmetilación de la acetiloximorfona a *noroximorfona* se lleva a cabo por medio de DEAD o DIAD. El grupo 14 OH equivalente no se protege antes de que se lleve a cabo la etapa de desmetilación.

La Fig. 5 muestra una comparación de una manera de síntesis de acuerdo con un enfoque convencional (1ª síntesis) y de acuerdo con una realización de la presente invención (2ª síntesis).

Ejemplos:

[0044] Lo que sigue a continuación es una ilustración de una manera de llevar a cabo la invención. El ejemplo está relacionado con la desmetilación de oximorfona, sin embargo se puede también llevar a cabo mediante cualquier compuesto concebible reflejado por la fórmula (II).

[0045] N-desmetilación con un azodicarboxilato:



ENTRADA:

[0046]

Cantidad en g	Nombre del material	mmol	Contenido en %
50	Oximorfona	154,8	93,3 p/p
233,0	Dimetilformamida pura		
62,6	Diisopropilazodicarboxilato (DIAD)	309,6	
65,1	5,5-Dimetilciclohexano-1,3-diona (Dimedona)	464,3	
19,8	Metanol puro	618,8	
610,0	Diclorometano		
27,4	Clorhidrato ácido aproximadamente 32 % técnico	240,5	32
450,0	Agua desionizada		
26,2	Disolución de amonio aproximadamente al 25 %, pura	384,6	25
120,0	Acetona		
1664,1	Suma	---	---

SALIDA:

5 **[0047]**

Cantidad en g	Nombre del material	mol	Contenido en %	1
42,6	Noroximorfona	130,3	87,9	287,31

PROCEDIMIENTO:

[0048]

1

- 50,0 g Se disuelve la oximorfona a temperatura ambiente en
 233,0 g dimetilformamida a temperatura ambiente y suplementada con
 62,6 g azodicarboxilato de diisopropilo.

La disolución se calienta a 55 °C y se forma una mezcla amarilla a roja. La disolución se agita durante 4 horas a esta temperatura.

2

El progreso de la reacción se controla por ejemplo mediante HPLC.

3

A la mezcla de reacción se añaden

ES 2 391 223 T3

65,1 g dimedona y
19,8 g metanol comenzando a 55 °C.

4

La mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de 20 °C y se suplementa con

460,0 g diclorometano,
200,0 g agua desionizada y
27,4 g ácido clorhídrico al 32 % y se agita durante al menos 5 min.

Se forman dos fases transparentes; una fase orgánica rojiza y una fase acuosa amarilla.

6

Se separa la fase acuosa.

7

Se lava la fase acuosa con

150,0 g diclorometano. Las fases se separan.

8

Para la fase acuosa

26,2 g se añade la disolución acuosa de amonio (25 % p/p) a 20 °C con agitación. Se forma una suspensión.

[0049] Las etapas adicionales del procedimiento comprenden la purificación tal como se usa en química. Las etapas descritas ilustran una posible manera.

PURIFICACIÓN

5 **[0050]**

9

La suspensión se lleva a cabo a una temperatura de 15 °C y se agita durante al menos dos horas.

10

La suspensión se filtra a vacío, se seca y se suspende el residuo con

250,0 g agua a una temperatura de 20 °C.

11

La suspensión se filtra a vacío y se seca bien mediante aspiración.

12

100,0 g El residuo del filtro se suspende con acetona a una temperatura de 20 °C, se filtra a vacío y se seca bien mediante aspiración.

13

ES 2 391 223 T3

20,0 g El residuo del filtro se lava de nuevo con acetona y se seca bien mediante aspiración.

14

El producto se seca en un horno de secado al vacío a 60 °C

15

El resultado son 42,6 g de producto como un sólido de color marrón claro.

[0051] Como se puede derivar de la tabla 1, que muestra la influencia de los disolventes y la cantidad de DIAD en el rendimiento de los productos desmetilados, dimetilacetamida, dimetilformamida y las mezclas de dimetilformamida / tolueno produjeron aproximadamente el máximo rendimiento de la reacción. Además, la cantidad de DIAD usado 5 estuvo preferiblemente en el intervalo de 1,5 a 3,0 eq.

Tabla 1

Noroxicodona: examinando la influencia del disolvente y del eq de DIAD a 50 °C. Se indican los datos según el análisis mediante HPLC.					
Disolvente Sistema disolvente	Conc. de educto	Eq de DIAD	HPLC posterior	Educto	Producto
Tolueno	10 %	1,6	2,5 h	82,4 %	11,1 %
			20 h	19,7 %	61,4 %
Tolueno	10 %	2,5	2,5 h	72,2 %	26,2 %
			20 h	1,7 %	66,7 %
Tolueno	10 %	4,1	2,5 h	57,3 %	38,3 %
			20 h	0,00 %	79,8 %
Acetona	10 %	1,6	2,5 h	72,1 %	25,0 %
			20 h	11,0 %	76,2 %
Acetona	10 %	2,5	2,5 h	52,0 %	42,3 %
			20 h	0,00 %	86,0 %
Acetona	10 %	4,1	2,5 h	36,0 %	56,1 %
			20 h	1,2 %	86,3 %
Metanol	10 %	1,6	2,5 h	47,1 %	20,3 %

ES 2 391 223 T3

			20 h	37,3 %	8,5 %
Metanol	10 %	2,5	2,5 h	3,0 %	41,6 %
			20 h	1,5 %	18,8 %
Metanol	10 %	4,1	2,5 h	2,5 %	50,4 %
			20 h	1,4 %	20 %
Etanol	10 %	1,6	2,5 h	36,3 %	38,5 %
			20 h	2,1 %	31,8 %
Etanol	10 %	2,5	2,5 h	13,4 %	56,0 %
			20 h	0,00 %	26,0 %
Etanol	10 %	4,1	2,5 h	8,3 %	63,2 %
MTBE	10 %	3,0	16 h	26,5 %	69,3 %
DMF	17 %	3,0	16 h	1,0 %	86,3 %
			42 h	1,6 %	84,5 %
DMAc	17 %	3,9	16 h	0,7 %	91,0 %
			42 h	0,5 %	92,5 %
ACN	17 %	3,0	16 h	1,0 %	80,0 %

ES 2 391 223 T3

Noroxicodona: Examinando la influencia del disolvente y del eq de DIAD a 50 °C. Se indican los datos como analizados mediante HPLC.					
Sistema disolvente disolvente	Conc. de educto	Eq de DIAD	Tras HPLC	Educto	Producto
EE	17 %	3,0	16 h	3,5 %	81,0 %
Tolueno	33 %	2,0	16 h	4,0 %	69,0 %
Tolueno	7 %	2,0	16 h	28,0 %	62,0 %
Tolueno	33 %	4,0	16 h	1,0 %	71,0 %
			42 h	1,0 %	58,0 %
Tolueno	7 %	4,0	16 h	7,0 %	79,0 %
Tolueno	20 %	3,0	5d 20 °C	2,0 %	83,0 %
DMF	17 %	3,0	17 h	1,0 %	79,0 %
DMF	10 %	3,0	17 h	1,0 %	91,0 %
DMF	28 %	3,0	17 h	1,0 %	85,0 %
DMF	17 %	2,0	17 h	1,0 %	89,0 %
1DMF	17 %	1,5	17 h	1,0 %	89,0 %
DMF / Tolueno 6/1 (p/p)	15 %	3,0	17 h	1,0 %	88,0 %
DMF / Tolueno 1/1 (p/p)	15 %	3,0	17 h	1,0 %	86,0 %
DMF / Tolueno 1/6 (p/p)	15 %	3,0	17 h	2,0 %	85,0 %

ES 2 391 223 T3

DMF / Tolueno 1/1 (p/p)	15 %	1,5	16 h	0,0 %	89,0 %
DMF / Tolueno 1/1 (p/p)	15 %	2,0	16 h	1,0 %	89,0 %
DMF / Tolueno 1/6 (p/p)	15 %	1,5	16 h	11 %	76,0 %
DMF / Tolueno 1/6 (p/p)	15 %	2,0	16 h	3,0 %	83,0 %
DMF / Tolueno 1/1 (p/p)	7 %	1,5	16 h	4,0 %	90,0 %
DMF / Tolueno 1/1 (p/p)	7 %	2,0	16 h	0,0 %	92,0 %
DMF / Tolueno 1/6 (p/p)	7 %	1,5	16 h	23,0 %	70,0 %
DMF / Tolueno 1/6 (p/p)	7 %	2,0	16 h	12,0 %	81,0 %
DMF	15 %	1,0	16 h	9,0 %	83,0 %
Tolueno seco	7 %	2,0	20 h	5,0 %	69,0 %
Tolueno agua 95/5 (p/p)	7 %	2,0	20 h	11,0 %	62,0 %
DMF / agua 98/2 (p/p)	14 %	2,0	16 h	0,7 %	79,7 %

Tabla 2

Noroxicodona: examinando la influencia del disolvente y del eq de DEAD a 50 °C. Se indican los datos como analizados mediante HPLC.					
Disolvente	Conc. de educto	Eq de DIAD	HPLC posterior	Educto	Producto
Tolueno	10 %	2,0	16 h	10,0 %	64,0 %

Tabla 3

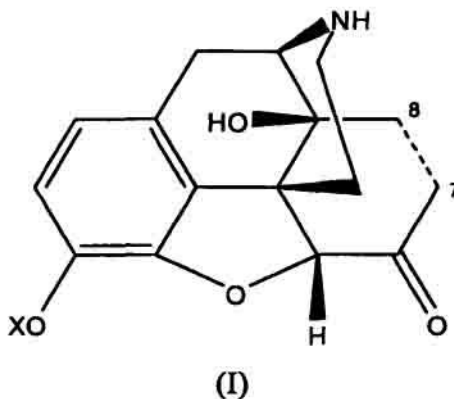
Noroximorfona: Examinando la influencia del disolvente y del eq de DIAD a 50 °C. Se indican los datos como analizados mediante HPLC.					
Disolvente	Conc. de educto	Eq de DIAD	HPLC posterior	Educto	Producto
DMF	13 %	2,0	17 h	4,6 %	89,1 %
DMF	13 %	2,0	16 h	1,5 %	73,2 %

[0052] Tal como se muestra en la tabla 4 siguiente se forma 2,2'-bisoroximorfona como un producto secundario no deseado en la transformación de oximorfona a noroximorfona que sigue al procedimiento anteriormente descrito. 5 La cantidad de subproductos depende de las condiciones de reacción. En presencia de 25 % en moles de hidroxitolueno butilado (BHT), se puede suprimir la formación de subproductos, especialmente de 2,2'-bisoroximorfona, que, de otra forma, es difícil de eliminar

Adición de BHT	Tiempo de reacción	Noroximorfona (producto de reacción)	2,2'-Bisoroximorfona (impureza)
Si	4 h	92,6 %*)	0,0 %*)
No	4 h	90,9 %	0,7 %
Si	16 h	92,7 %	0,0 %
No	16 h	89,7 %	1,5 %
*) = % de área con HPLC			

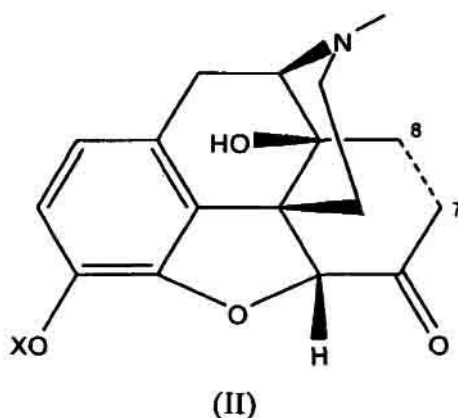
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (I)



o una de sus sales, que comprende:

- 5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



- 10 con un dialquil éster del ácido azodicarboxílico de fórmula general $R^1OOC-N=N-COOR^2$ en un disolvente adecuados en el que X se selecciona entre H, alquilo, sililo o acetilo;

R^1 y R^2 se seleccionan de manera independiente entre un alquilo lineal o ramificado sustituido o no sustituido; y

en el que el enlace entre los átomos 7 y 8 es un enlace simple o doble.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que R^1 y/o R^2 se seleccionan de manera independiente entre alquilo C_1-C_6 , metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, bencilo o se seleccionan de manera independiente entre isopropilo y etilo.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que R^1 y R^2 son idénticos.

4. El procedimiento de una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que el disolvente es un disolvente dipolar aprótico.

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el disolvente se selecciona entre metanol, etanol, acetona, tolueno, dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetonitrilo, etil éster del ácido acético y metil-terc-butil éter.
6. El procedimiento de una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente (20 °C) a 100 °C.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 30 – 90 °C.
8. El procedimiento de la reivindicación 6 o 7, en el que la temperatura se mantiene durante al menos una hora.
- 10 9. El procedimiento de una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que después de hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) con un dialquil éster del ácido azodicarboxílico, la disolución de la reacción se suplementa con 5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona (dimedona) y metanol o hidrazinas y metanol.
10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que la disolución de la reacción se mantiene a una temperatura en el intervalo de la temperatura ambiente (20 °C) a 100 °C.
- 15 11. El procedimiento de una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que tras hacer reaccionar el compuesto de fórmula (II) y hacerlo reaccionar opcionalmente con dimedona / hidrazinas y metanol, se añade un ácido a la disolución de la reacción.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el ácido es un ácido clorhídrico.
13. El procedimiento de una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que el ácido clorhídrico tiene una concentración de aproximadamente 5 % V/V.
14. El procedimiento de una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que la disolución de la reacción comprende además al menos un antioxidante.
15. El procedimiento de una o más de las reivindicaciones anteriores, en el que el antioxidante se selecciona entre el grupo que consiste de ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ésteres del ácido polihidroxi-butírico (PHB), hidroxianisol butilado (BHA) e hidroxitolueno butilado (BHT), o 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol.
- 25

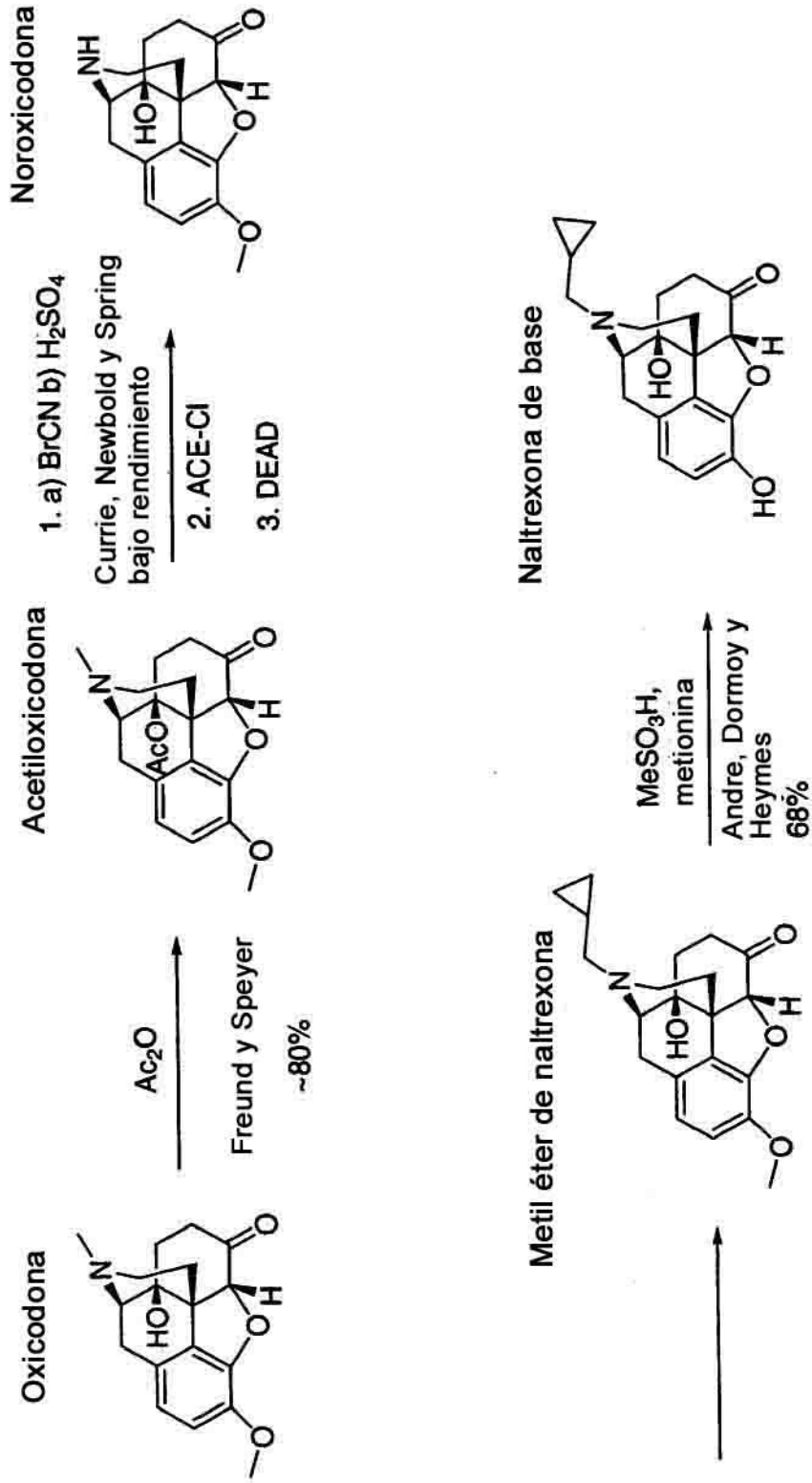


Fig. 1

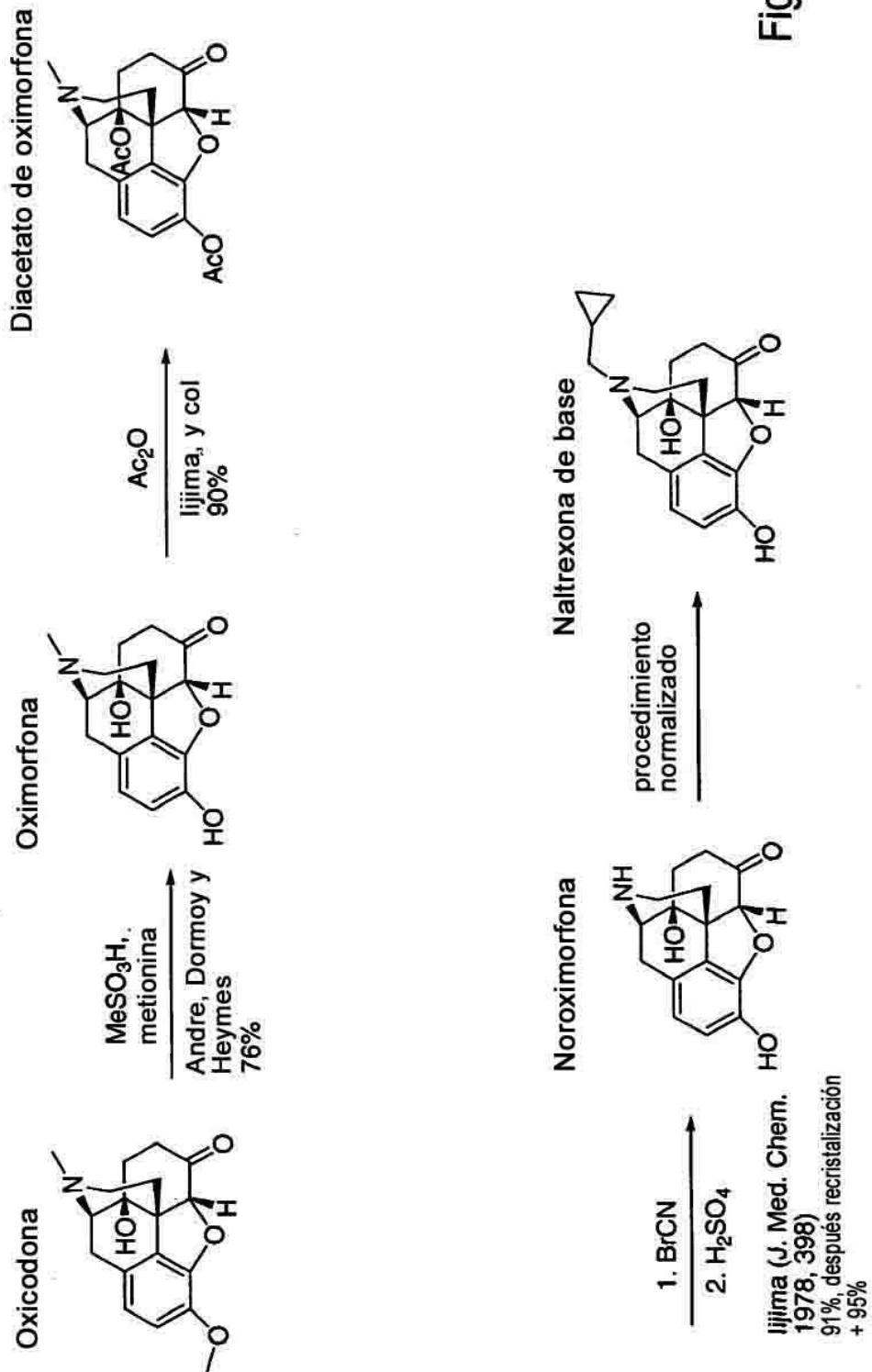


Fig. 2

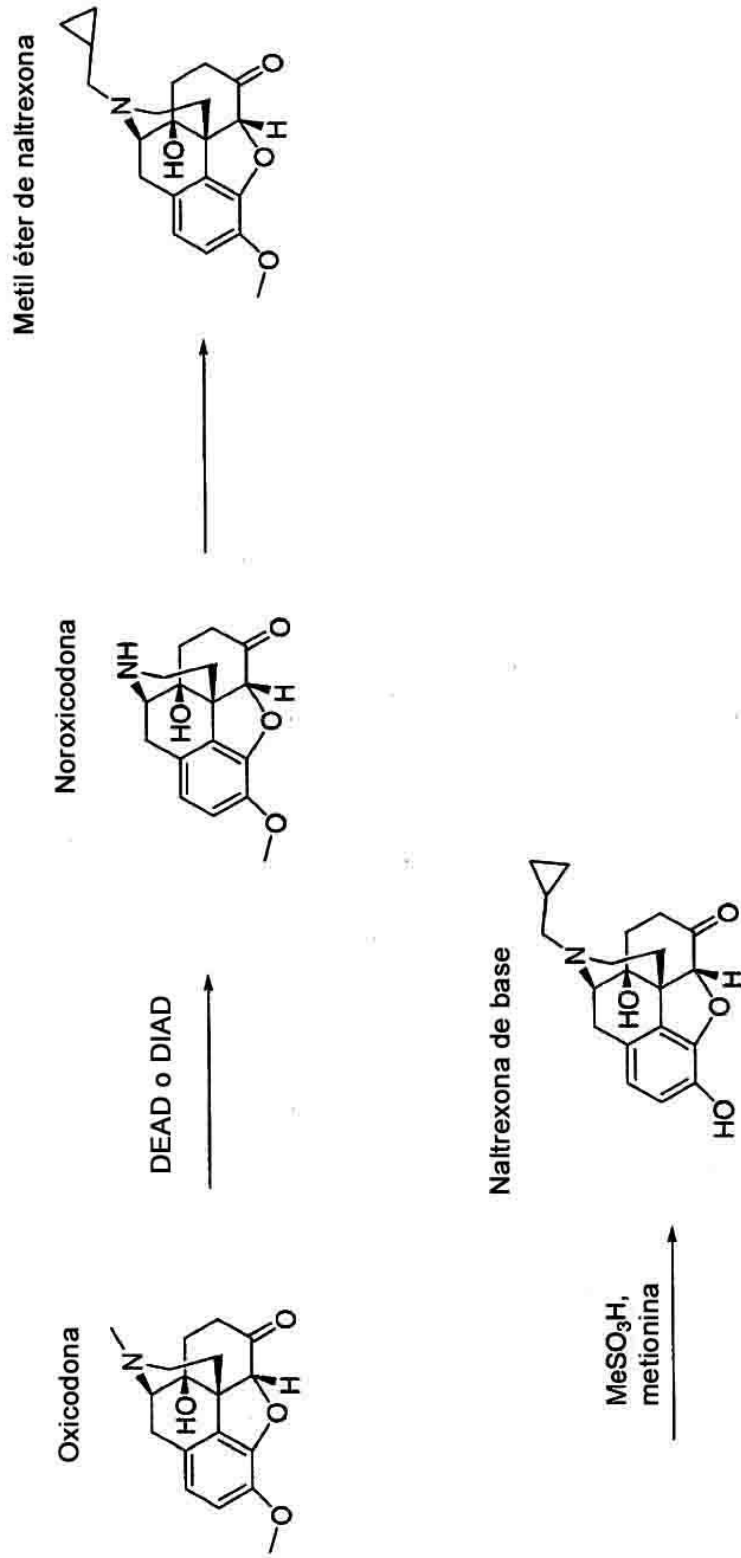


Fig. 3

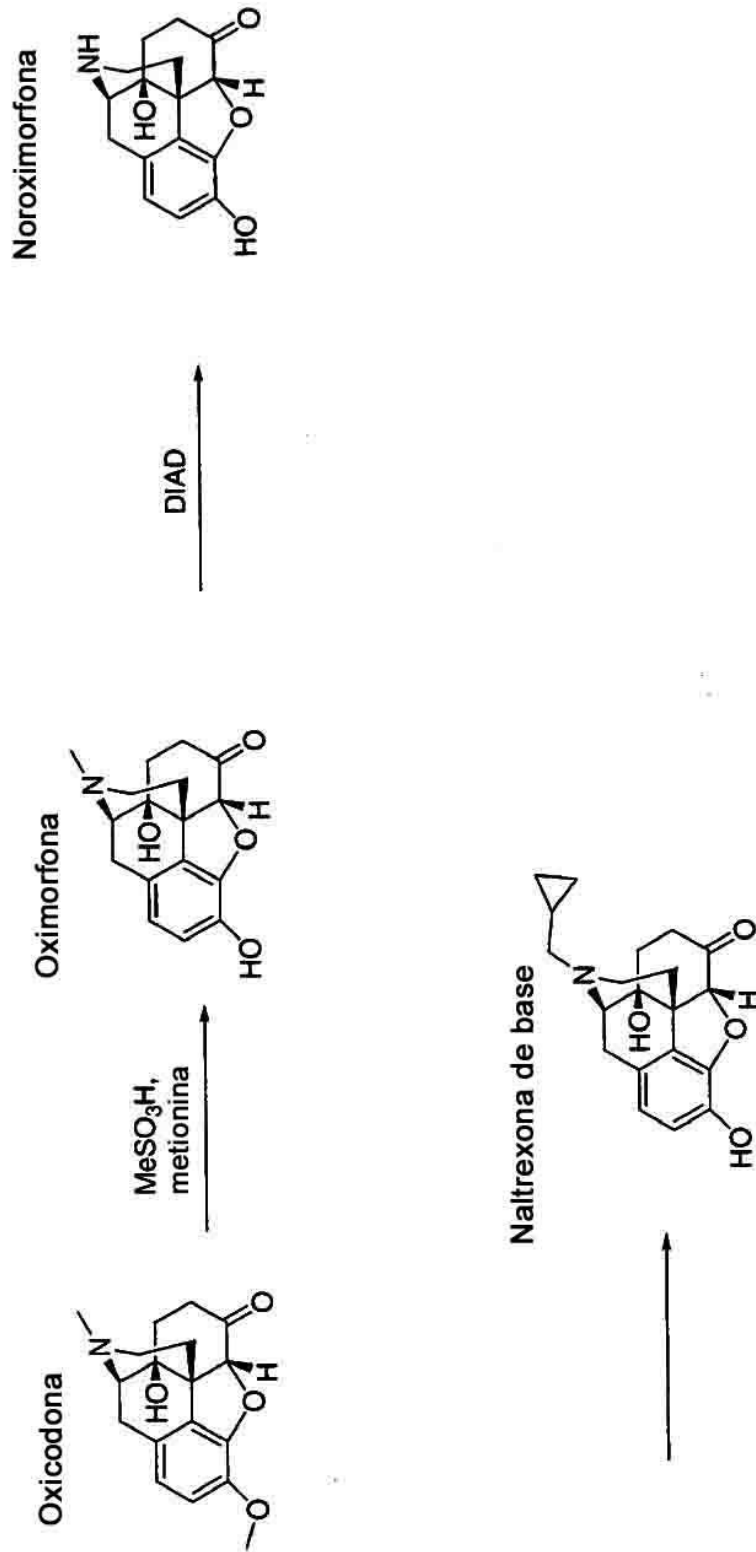


Fig. 4

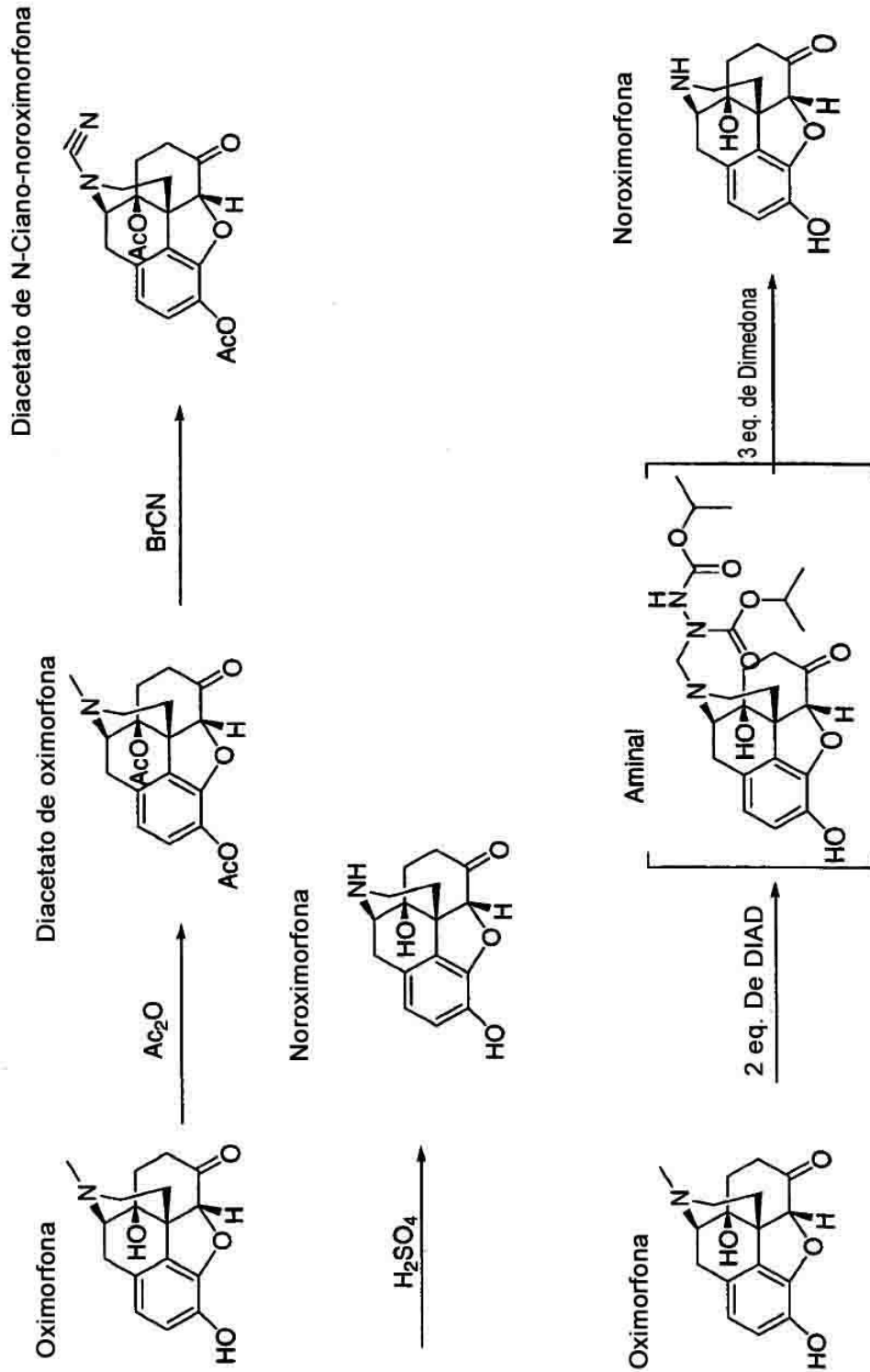


Fig. 5