

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 555**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/02** (2006.01)

**C07D 451/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2008** **E 08772837 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013** **EP 2170897**

54 Título: **Métodos para N-desmetilación/N-acilación en un solo reactor de alcaloides de morfina y tropano**

30 Prioridad:

**29.06.2007 US 771191**

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

**20.12.2013**

73 Titular/es:

**BROCK UNIVERSITY (100.0%)  
500 GLENRIDGE AVENUE  
ST. CATHARINES, ONTARIO L2S 3A, CA**

72 Inventor/es:

**CARROLL, ROBERT JAMES;  
LEISCH, HANNES;  
HUDLICKY, TOMAS y  
COX, D. PHILLIP**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 435 555 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

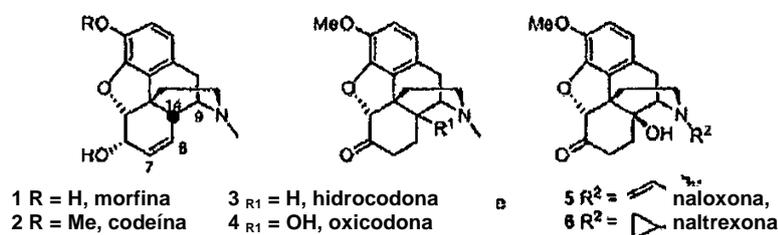
Métodos para *N*-desmetilación/*N*-acilación en un solo reactor de alcaloides de morfina y tropano.

## 5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a métodos para *N*-desmetilación de compuestos *N*-metilados. En particular, la presente invención se refiere a alcaloides de morfina y sus derivados y métodos en un solo reactor para *N*-desmetilación y *N*-acilación de los mismos.

## 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La semisíntesis de antagonistas derivados de morfina, tales como naloxona, véase el compuesto 5 abajo, y naltrexona, véase el compuesto 6 abajo, y otros compuestos medicinalmente importantes, a partir de productos naturales derivados del opio implica tradicionalmente procedimientos estándar para desmetilación seguidos por procedimientos subsiguientes tales como procedimientos de oxidación para la introducción de un grupo hidroxilo C-14.



20 La principalía de los procedimientos comerciales para la producción de especies químicas y hidroxiladas en C-14 aprovechan la ventaja de especies insaturadas en  $\Delta_{7-8}$ ; sin embargo, se han identificado recientemente compuestos que contienen cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas como genotoxinas potenciales debido a su carácter de aceptores Michael, y por consiguiente es deseable encontrar nuevas rutas para los derivados oxigenados a fin de evitar estos compuestos intermedios.

25 Por consiguiente, cualquier método que evite estos procedimientos estándar puede tener un potencial comercial inmenso para la producción de antagonistas derivados de morfina, tales como naloxona 5, naltrexona 6, y otros compuestos medicinalmente importantes.

30 El desarrollo de un protocolo catalítico suave para *N*-desmetilación y acilación de morfina saturados en el anillo C podría simplificar las estrategias hacia derivados oxigenados en C-14 por la vía del uso potencial de un proceso intramolecular por funcionalización ligada anclada al átomo de nitrógeno.

35 Los métodos actuales para *N*-desmetilación y/o *N*-acilación de alcaloides de morfina consumen mucho tiempo, siendo además caros y peligrosos. Así pues, existía una necesidad insatisfecha de métodos mejorados. Adicionalmente, existe una demanda creciente en el sentido de que los métodos de producción sean respetuosos con el medio ambiente.

EP 0164290 da a conocer un proceso para la desalquilación de alcaloides de 14-hidroxiomorfinano.

40 WO2004/108090 da a conocer un proceso para fabricación de oxicodona que implica la conversión de codeína o una sal de codeína en el compuesto intermedio *N*-carboariloxinorcodeína.

Los procesos de la técnica anterior a que se hecho referencia arriba requieren el uso de un compuesto basado en cloroformiato en presencia de un carbonato o bicarbonato de metal alcalino.

## 45 SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Una investigación de la química de los alcaloides de morfina y sus derivados, tales como hidrocodona 3, y oxicodona 4, condujo a la presente invención, que aborda la necesidad de nuevos métodos para la producción de derivados de

morfina. La invención dilucida las condiciones para una *N*-desmetilación oxidante en un solo reactor y *N*-acilación subsiguiente de alcaloides de morfina que es eficaz en costes y segura.

La presente invención proporciona un método en un solo reactor para *N*-desmetilación y acilación o carboxilación subsiguiente de compuestos *N*-metilados, particularmente alcaloides de morfina y sus derivados.

5 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método en un solo reactor para *N*-desmetilación y *N*-acilación de un heterociclo terciario *N*-metilado de acuerdo con la reivindicación 1.

En una realización particularmente preferida, el alcaloide de morfina es hidrocodona.

10 En una realización preferida, el agente acilante es un anhídrido. Anhídridos preferidos incluyen anhídrido acético, anhídrido iso-butírico, anhídrido *n*-propanoico, anhídrido decanoico, anhídrido dodecanoico, anhídrido ciclopropilcarbonílico, anhídridos derivados de ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub> y anhídridos mixtos derivados de los mismos.

15 En otra realización preferida, el agente acilante es un dicarbonato. Dicarbonatos preferidos incluyen dicarbonatos derivados de alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>, dicarbonato de dimetilo, dicarbonato de di-terc-amilo, dicarbonato de di-terc-butilo, pirocarbonato de dialilo, dicarbonato de dibencilo, pirocarbonato de dietilo, dicarbonato de dimetilo, bis(carbonato) de eritritol y carbonatos mixtos derivados de los mismos.

20 En otro aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método de un solo reactor para *N*-desmetilación y carboxilación subsiguiente de alcaloides de morfina y sus derivados a los carbonatos correspondientes. El agente acilante es preferiblemente un anhídrido dicarbámico tal como anhídrido *N,N'*-dimetilcarbámico, anhídrido *N,N'*-dietilcarbámico, anhídrido del ácido difenilcarbámico, anhídrido del ácido *N,N'*-difenilcarbónico, diamida *N,N'*-difenildicarbónica, *N,N'*-(oxidicarbonil)bisglicina-dimetiléster, anhídrido pirrol-1-carboxílico y mixturas de los mismos.

25 En una realización preferida de la invención, el catalizador es un catalizador metálico seleccionado del grupo constituido por Pd, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdBR<sub>2</sub>, Pd(acac)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub> y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

30 En una realización preferida, el método comprende los pasos de tratar el compuesto *N*-metilado con paladio, al menos un anhídrido pero sin adición alguna de disolvente. En una realización preferida, la fuente de paladio es uno de Pd(OAc)<sub>2</sub> o PdCl<sub>2</sub> y el anhídrido es anhídrido acético. En una realización más preferida, la fuente de paladio es Pd(OAc)<sub>2</sub>.

35 En otra realización, el método comprende los pasos de tratar el compuesto *N*-metilado con un catalizador, al menos un disolvente y al menos un dicarbonato. El disolvente es típicamente benceno, dioxano, tolueno o metanol. En una realización preferida, el catalizador es Pd(OAc)<sub>2</sub>, el disolvente es dioxano y el dicarbonato es dicarbonato de dimetilo.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

40 Estas y otras características de la invención resultarán más evidentes a partir la descripción que sigue, en la cual se hace referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales:

La Figura 1 muestra una estructura de rayos x para *N*-acetilhidrocodona.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

45 Como se utiliza en esta memoria, el término "acilación" y el término afín "agente acilante" se utilizan en el sentido más amplio para abarcar cualquier reacción en la cual se añade un grupo acilo a un compuesto. Esto incluye reacciones en las cuales el grupo acilo se deriva de un ácido carboxílico. Incluye también, por ejemplo, la adición de un grupo acetilo. Tipos de agentes acilantes que pueden utilizarse en la presente invención incluyen, pero sin carácter limitante, anhídridos, dicarbonatos, agentes dicarbámicos y otros agentes acilantes conocidos.

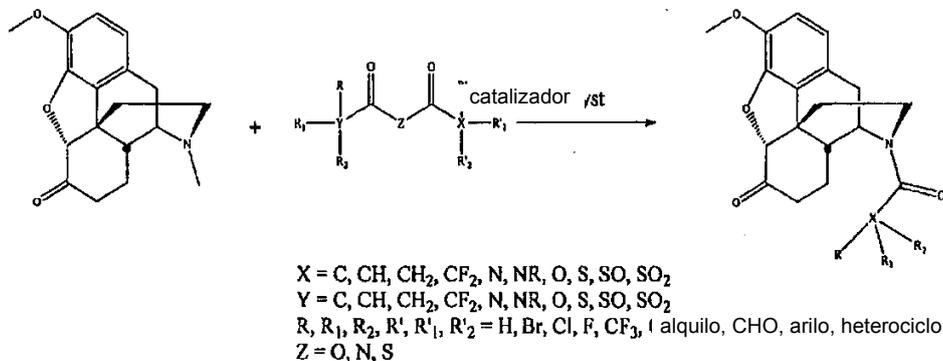
50 Como se utiliza en esta memoria, el término "catalizador" se emplea ampliamente para hacer referencia a cualquier metal, la sal del mismo o cualquier otro derivado. Catalizadores para uso en la presente invención incluyen, pero sin carácter limitante, Pd, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, PdBR<sub>2</sub>, PdO, Pd sobre CaCO<sub>3</sub>/Pb y Pd/Al.

55 En particular, la invención proporciona un método para *N*-desmetilación y/o *N*-acilación catalizadas en donde el heterociclo *N*-metilado es un alcaloide de morfina o un derivado del mismo.

Los derivados de alcaloides de morfina se seleccionan del grupo constituido por tebaína, oripavina, 14-hidroxi-codeinona, 14-hidroximorfina, morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, oxycodona, hidromorfol y oximorfol. En una realización preferida, el derivado de alcaloide de morfina es hidrocodona.

Una reacción ilustrativa en la cual hidrocodona es el heterociclo *N*-metilado se muestra a continuación:

5



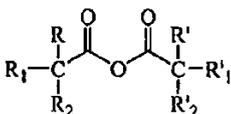
Pueden utilizarse diversos tipos de agentes acilantes. El producto que se obtiene por la reacción puede prepararse a propósito por selección del material de partida y el agente acilante.

10

Un tipo de agente acilante que se ha demostrado es útil en la presente invención es un anhídrido.

Un método de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual el agente acilante es un anhídrido en el que Y es C, Z es O y X es C y en el cual el agente acilante tiene la estructura general:

15



Anhídridos preferidos para uso en la invención incluyen anhídrido acético, anhídrido isobutírico, anhídrido n-propanoico, anhídrido decanoico, anhídrido dodecanoico, anhídrido ciclopropilcarbonílico, anhídrido ciclo-butil-carbonílico, anhídridos derivados de ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub> y anhídridos mixtos derivados de los mismos.

20

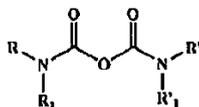
Los dicarbonatos son también agentes acilantes útiles para uso en la presente invención.

Ejemplos de dicarbonatos preferidos incluyen un carbonato mixto derivado de alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>, dicarbonato de dimetilo, dicarbonato de di-terc-amilo, dicarbonato de di-terc-butilo, pirocarbonato de dialilo, dicarbonato de dibencilo, pirocarbonato de dietilo, dicarbonato de dimetilo, bis(carbonato) de eritritol y carbonatos mixtos.

25

Alternativamente, el agente acilante puede ser un anhídrido dicarbámico en el cual Y es N, Z es O y X es N, y el agente acilante tiene la estructura general:

30



Anhídridos dicarbámicos preferidos incluyen anhídrido N,N'-dimetilcarbámico, anhídrido N,N'-dietilcarbámico, anhídrido del ácido difenilcarbámico, anhídrido del ácido N,N'-difenilcarbónico, diamida N,N'-difenildicarbónica, N,N'-(oxidicarbonil)bisglicina-dimetiléster, anhídrido pirrol-1-carboxílico y mixturas de los mismos.

35

Catalizadores que son útiles en la invención son catalizadores metálicos que incluyen metales elementales y sales de los mismos. Algunos ejemplos son Pd, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdBR<sub>2</sub>, Pd(acac)<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>3</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

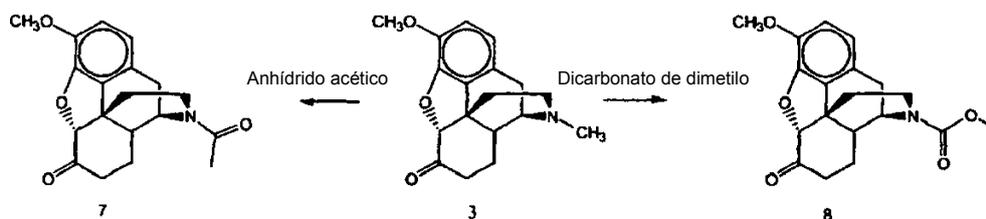
Un catalizador preferido para uso en la invención es un catalizador de Pd, tal como Pd, PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y Pd(dba)<sub>2</sub>. En una realización preferida, el catalizador de paladio es Pd(OAc)<sub>2</sub>.

5 La cantidad de paladio catalítico está comprendida preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 0,01 equivalentes a 1,2 equivalentes. Preferiblemente, la cantidad de paladio catalítico está comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,2 equivalentes a 0,5 equivalentes. Más preferiblemente, la cantidad de paladio catalítico es aproximadamente 0,2 equivalentes.

10 Los métodos/reacciones de la invención pueden incluir opcionalmente la adición de un disolvente tal como agua, benceno, dioxano, tolueno, acetonitrilo y alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o una mixtura de cualquiera de éstos. En una realización preferida, el disolvente es dioxano. La cantidad de disolvente añadida está comprendida usualmente en el intervalo de aproximadamente 0,1-100 ml/gramo de alcaloide.

15 En un aspecto ilustrativo de la invención, hidrocodona, identificada en el Esquema 1 siguiente como 3, se trató con Pd(OAc)<sub>2</sub> catalítico en presencia de Ac<sub>2</sub>O, y se aisló N'-acetil-norhidrocodona 7. La estructura cristalina de rayos X de este nuevo análogo de morfina se representa en la Figura 1.

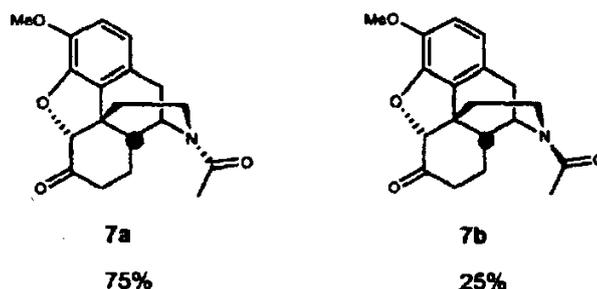
**ESQUEMA I**



30 En otro aspecto ilustrativo de la invención, hidrocodona, identificada en el Esquema I anterior como 3, se trató con Pd(OAc)<sub>2</sub> catalítico en presencia de dicarbonato de dimetilo. Esto dio como resultado la producción de N-metoxicarbonil-norhidrocodona 8.

35 Los experimentos iniciales que utilizaron cantidades estequiométricas de paladio demostraron que el benceno era un disolvente eficaz. Estudios ulteriores indicaron que dioxano era un disolvente preferido. La reducción sucesiva de la carga de catalizador a aproximadamente 0,2 equivalentes dio resultados excelentes.

40 Una observación interesante común a todas las condiciones (descrita con principal detalle en los Ejemplos 1a-j siguientes) fue el aislamiento de dos isómeros (7a, 7b) en una ratio de 3:1 a favor de la serie natural.



45 Basándose en el éxito del procedimiento de N-desmetilación-acilación, se exploró la reactividad de una serie de anhídridos. Esto dio como resultado el aislamiento de una nueva gama de derivados de hidrocodona N-acilada como se describe más adelante en el Ejemplo 2.

La utilidad de la invención se demostró ulteriormente utilizando otros heterociclos *N*-metilados que incluían tropano y sus derivados. La compatibilidad del método con una gama de grupos funcionales tales como cetonas y ésteres se demostró también como se muestra más adelante en el Ejemplo 3.

- 5 La exposición anterior describe en líneas generales la presente invención. Se cree que una persona con experiencia ordinaria en la técnica puede, utilizando la descripción que antecede, producir y utilizar las composiciones y practicar los métodos de la presente invención. Una comprensión más completa puede obtenerse haciendo referencia a los ejemplos específicos que siguen. Estos ejemplos se describen únicamente para ilustrar realizaciones preferidas de la presente invención y no tienen por objeto constituir limitación del alcance de la invención. Se contemplan cambios en la forma y sustitución de los equivalentes cuando las circunstancias pueden sugerirlo o hacerlo conveniente. Otras configuraciones genéricas serán evidentes para un experto en la técnica. Todos los artículos de revistas y otros documentos tales como patentes o solicitudes de patente a que se hace referencia en esta memoria se incorporan por la presente por referencia.

#### EJEMPLOS

- 15 Aunque se han utilizado en estos ejemplos términos específicos, dichos términos se emplean en un sentido descriptivo y no a fines de limitación. Los métodos de Química a que se hace referencia que no se describen explícitamente en la exposición se explican en la literatura científica y son bien conocidos para los expertos en la técnica. Se incluye como apéndice una lista de referencias.

#### 20 Ejemplo 1. Procedimiento general para desmetilación/acilación

- 25 Se disolvió amina terciaria (0,1 mmol, 1,0 equivalentes) en anhídrido acético (1 ml) y se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,01 mmol, 0,1 equivalentes). La reacción se calentó a 80 °C durante 15 horas, se enfrió a la temperatura ambiente y se pasó a través de un taco de sílice utilizando como eluyente se CHCl<sub>3</sub>: MeOH:NH<sub>4</sub>OH 80:20:1. Se eliminaron a vacío las materias volátiles, y el residuo se suspendió en NaHCO<sub>3</sub>. La fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub>, y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con HCl 1M y salmuera antes de secarlos sobre sulfato de magnesio, se filtraron y las materias volátiles se eliminaron a vacío para dar el producto acilado.

- 30 Será comprendido por una persona experta en la técnica que la descripción anterior del Ejemplo 1 se proporciona como procedimiento general. Los ejemplos que se muestran más adelante en los Ejemplos 1a-j siguen el procedimiento general arriba reseñado, y se muestran en el Esquema 1 desde el compuesto 3 al 7, pero incluyen el uso de fuentes diferentes de paladio y cantidades diferentes de Pd(OAc)<sub>2</sub> en caso aplicable, y el uso de diferentes disolventes, como se indica en la tabla siguiente.

#### 35 Ejemplos 1a-j. *N*-desmetilación-acetilación de hidrocodona (3).

Ejemplo	Condiciones (15 horas a no ser que se indique otra cosa)	Rendimiento de (7) %
1a	Pd(OAc) <sub>2</sub> (1,2 equiv), MeCN, Ac <sub>2</sub> O, 80°C	<5%
1b	PdCl <sub>2</sub> (1,2 equiv), benceno, Ac <sub>2</sub> O, 80°C	50%
1c	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,2 equiv), benceno, Ac <sub>2</sub> O, 80°C	67%
1d	Pd(dba) <sub>2</sub> (0,5 equiv), benceno, Ac <sub>2</sub> O, 80°C	76%
1e	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,2 equiv), dioxano (seco), Ac <sub>2</sub> O, 80°C	80%
1f	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,2 equiv), dioxano (húmedo), Ac <sub>2</sub> O, 80°C	80%
1g	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,2 equiv), tolueno, Ac <sub>2</sub> O, 80°C	67%
1h	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,2 equiv), MeOH, Ac <sub>2</sub> O, temp.amb., 3 días	15%
1i	PdCl <sub>2</sub> (0,2 equiv), dioxano, Ac <sub>2</sub> O, 80°C	17,1%
1j	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (0,2 equiv), dioxano, Ac <sub>2</sub> O, 80°C	76%
1k	Pd(dba) <sub>2</sub> (0,2 equiv), dioxano, Ac <sub>2</sub> O, 80°C	72%

Se aisló *N*-acetil-*N*-norhidrocodona (7) como una mezcla de dos isómeros en una ratio de 3:1 con rendimiento de 80%.

(Isómero principal) RF 0,3 (96:4 DCM:MeOH); pf (CHCl<sub>3</sub>/Hex) 99-100°C; FTIR ( $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) film: 2929, 1727, 1628, 1505, 1436, 1325, 1274, 1241, 1121, 1061, 1026 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz): 6,77 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1 H), 6,68 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 5,25 - 5,28 (m, 1H), 4,69 (s, 1 H), 3,94 (s, 3H), 3,67 (dd,  $J$  = 13,8, 4,8 Hz, 1H), 3,09 (dt,  $J$  = 13,2, 4,0 Hz, 1H), 2,91 (dd,  $J$  = 18,6, 6,1 Hz, 1H), 2,67 (d,  $J$  = 18,5 Hz, 1H), 2,32 - 2,51 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,91 - 2,02 (m, 3H), 1,20 - 1,32 (m, 1 H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): 206,8, 169,0, 145,6, 143,2, 126,0, 124,9, 120,4, 115,1, 91,0, 56,8, 47,6, 47,3, 41,2, 40,5, 39,9, 35,5, 28,4, 25,3, 22,1 ppm; MS (EI)  $m/z$  (%) 327 (24), 241 (23), 117 (10), 87 (68), 86 (21), 85 (72), 84 9 (31), 83 (100), 57 (12), 49 (13), 48 (12), 47 (28), 43 (23), 41 (10); HRMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: 327,1470, encontrado 327,1483,

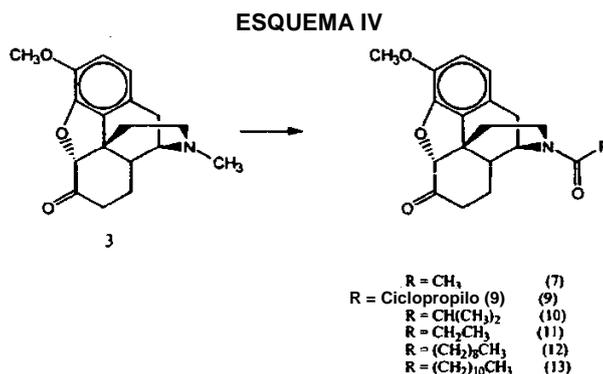
(Isómero secundario) <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz): 6,77 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 6,67 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,56 (dt,  $J$  = 14,2, 3,1 Hz, 1H), 4,27 - 4,31 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,67 (dd,  $J$  = 13,8, 4,8 Hz, 1H), 3,09 (dt,  $J$  = 13,2, 4,0 Hz, 1H), 2,97 (dd,  $J$  = 18,2, 5,8 Hz, 1 H), 2,76 (d,  $J$  = 18,1 Hz, 1H), 2,53 - 2,61 (m, 1 H) 2,32 - 2,51 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,91 - 2,02 (m, 2H), 1,20 - 1,32 (m, 1H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125MHz): 206,7, 168,7, 145,6, 143,6, 126,0, 123,9, 120,3, 115,3, 91,0, 56,8, 53,8, 47,2, 42,1, 39,7, 35,4, 34,7, 29,2, 25,5, 21,9 ppm MS (EI)  $m/z$  (%) 327 (24), 241 (23), 117 (10), 87 (68), 86 (21), 85 (72), 84 (31), 83 (100), 57 (12), 49 (13), 48 (12), 47 (28), 43 (23), 41 (10) HRMS calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: 327,1470, encontrado 327,1483.

#### Ejemplo 2: Reactividad de una serie de anhídridos.

La reactividad de una serie de anhídridos se exploró siguiendo el procedimiento general reseñado en el Ejemplo 1.

Ejemplo	Anhídrido	Tiempo (horas)	Rendimiento (%)	Producto
2a	Anhídrido acético	15	80	7
2b	Anhídrido ciclopropanocarboxílico	24	76	9
2c	Anhídrido <i>iso</i> -butírico	24	13	10
2d	Anhídrido <i>n</i> -propanoico	24	53	11
2e	Anhídrido decanoico	120	36	12
2f	Anhídrido dodecanoico	120	43	13

El Esquema IV que sigue muestra la gama de derivados *N*-acilados de norhidrocodona que resultaron de cada uno de los Ejemplos 2a-2f, arriba reseñados.



Se aisló *N*-*iso*-butiril-*N*-desmetilhidrocodona (10) como una mixtura de dos isómeros en una ratio de 13:4 con rendimiento de 13%.

(Isómero principal) FTIR ( $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) film: 3444, 2970, 2933, 1728, 1643, 1634, 1505, 1435, 1327, 1276, 1260, 1177, 1156, 1032, 958, 754; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 6,77 (d,  $J$ =8,2Hz, 1 H), 6,68 (d,  $J$ =8,6Hz, 1 H), 5,26 -5,33 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,74 - 3,84 (m, 1H), 2,73 - 3,12 (m, 3H), 2,62 (d,  $J$ =18,5Hz, 1 H), 2,28 - 2,51 (m, 3H), 1,87 -

2,06 (m, 3H), 1,20 - 1,30 (m, 1 H), 1,19 (d,  $J=6,8\text{Hz}$ , 3H), 1,12 (d,  $J=7,02\text{Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz): 206,92, 175,35, 145,57, 143,18, 126,18, 125,08, 120,36, 115,13, 90,97, 56,78, 47-61, 47,39, 41,38, 39,92, 39,35, 35,86, 30,46, 28,45, 25,35, 19,62, 19,08; MS (EI)  $m/z$  (%): 355 (34,5), 242 (12,5), 241 (33,7), 115 (98,6), 100 (12,5), 88 (12,7), 87 (16,0), 86 (65,9), 84 (100,0), 72 (23,7), 55 (10,7), 49 (19,5), 47 (23,7), 43 (52,9), 41 (15,1); HRMS (EI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ : 355,1784; encontrado 355,1777.

Se aisló ciclopropilcarbonil-desmetil-hidrocodona (9) como una mixtura de dos isómeros en una ratio de 3:1 con rendimiento de 76%.

FTIR ( $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ) film: 3448, 3007, 2929, 1728, 1631, 1505, 1438, 1327, 1275, 1115, 960, 753 (Isómero principal)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz): 6,76 (d,  $J=8,2\text{Hz}$ , 1H), 6,64 - 6,70 (m, 1H), 5,22 - 5,26 (m, 1H), 4,69 (s, 1 H), 4,09 (dd,  $J=13,7$ , 4,6Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,12 (dt,  $J=13,2$ , 3,7Hz, 1H), 2,89 (dd,  $J=18,3$ , 6,2Hz, 1 H), 2,65 (d,  $J=18,5\text{Hz}$ , 1H), 2,31 - 2,63 (m, 5H), 2,04 (dt,  $J=12,5$ , 5,1Hz, 1H), 1,89 - 2,00 (m, 1H), 1,70 - 1,78 (m, 1H), 1,18 - 1,36 (m, 1H), 0,96 - 1,09 (m, 1H), 0,74 - 0,92 (m, 2H)  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz): 207,1, 172,0, 145,6, 143,3, 126,2, 125,1, 120,4, 115,1, 91,1, 67,1, 56,7, 48,3, 47,4, 42,1, 39,9, 36,2, 29,7, 28,4, 11,5, 8,8, 7,6 (Isómero secundario)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz): 6,76 (d,  $J=8,2\text{Hz}$ , 1 H), 6,64 - 6,70 (m, 1H), 4,73 - 4,77 (m, 1H), 4,70 (s, 1 H), 4,50 (dd,  $J=13,9$ , 3,6Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,99 (dd,  $J=18,0$ , 5,7Hz, 1 H), 2,80 (d,  $J=18,1\text{Hz}$ , 1H), 2,31 - 2,63 (m, 5H), 2,04 (dt,  $J=12,5$ , 5,1Hz, 1H), 1,89 - 2,00 (m, 1 H), 1,81 - 1,83 (m, 1H), 1,57 - 1,65 (m, 1H), 1,18 - 1,36 (m, 1H), 0,96 - 1,09 (m, 1H), 0,74 - 0,92 (m, 2H)  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz): 206,9, 171,9, 145,5, 143,1, 126,2, 125,1, 120,2, 114,9, 91,0, 67,1, 56,7, 48,3, 47,4, 41,2, 39,7, 35,7, 29,4, 25,3, 11,5, 7,5, 7,3 MS (EI)  $m/z$  (%): 354 (17), 353 (66), 301 (28), 300 (11), 242 (30), 241 (57), 240 (14), 213 (11), 199 (11), 185 (19), 164 (30), 141 (10), 129 (16), 128 (12), 127 (10), 115 (15), 114 (11), 113 (61), 112 (82), 111 (28), 109 (11), 99 (11), 98 (73), 97 (11), 88 (23), 87 (19), 86 (48), 85 (89), 84 (80), 83 (100), 82 (18), 72 (13), 71 (21), 70 (25), 69 (81), 68 (14), 60 (12), 59 (18), 58 (22), 57 (37), 56 (13), 55 (31), 49 (21), 48 (13), 47 (36), 45 (22), 44 (28), 43 (40), 42 (32), 41 (77) HRMS (EI) calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : 353,1627; encontrado 353,1612.

Se aisló *N*-*n*-propionil-*N*-desmetilhidrocodona (11) como una mixtura de dos isómeros en una ratio de 3:1 con rendimiento de 53 %.

(Isómero principal) FTIR ( $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ) film: 3436, 2918, 2849, 1727, 1634, 1505, 1437, 1276, 1118, 1031, 971  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz): 6,68 (d,  $J=8,2\text{Hz}$ , 1H), 6,59 (d,  $J=8,3\text{Hz}$ , 1H), 5,17 - 5,22 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,62 (dd,  $J=13,4$ , 5,0Hz, 1H), 2,96 (dt,  $J=13,0$ , 3,8Hz, 1H), 2,83 (dd,  $J=18,6$ , 6,0 Hz, 1H), 2,56 (d,  $J=8,5\text{Hz}$ , 1H), 2,20 - 2,47 (m, 6H), 1,81 - 1,93 (m, 3H), 1,10 (t,  $J=7,7\text{Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz): 206,9, 172,3, 145,6, 143,3, 126,2, 125,2, 120,5, 115,2, 91,1, 56,8, 47,9, 47,3, 41,4, 40,1, 39,5, 35,9, 28,5, 27,2, 25,4, 9,7; MS (EI)  $m/z$  (%): 341 (33,1), 242 (12,2), 241(30,6), 188 (11,1), 185 (11,0), 167 (10,8), 149 (28,3), 129 (13,2), 113 (10,0), 102 (11,2), 101 (100,0), 72 (17,6), 71 (13,6), 70 (13,5), 57 (85,0), 56 (10,7), 55 (19,3), 43 (18,2), 41 (13,8) HRMS (EI) calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ : 341,1627; encontrado 341,1628.

Se aisló *N*-*n*-decanoil-*N*-desmetilhidrocodona (12) como una mixtura de dos isómeros en una ratio de 3:1 con rendimiento de 36%.

(Isómero principal) FTIR ( $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ) film:3435, 2926, 2850, 1726, 1626, 1505, 1436, 1155, 1030, 892, 753  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz): 6,68 (d,  $J=8,2\text{Hz}$ , 1H), 6,59 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 10 1H), 5,18 - 5,21 (m, 1H), 4,60 (s, 1 H), 3,84 (s, 3H), 3,62 (dd,  $J=13,5$ , 4,6Hz, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,96 (dt,  $J=13,1$ , 3,8 Hz, 1H), 2,83 (dd,  $J=18,6$ , 6,1 Hz, 1 H), 2,55 (d,  $J=18,4\text{Hz}$ , 1 H), 2,34 - 2,40 (m, 1 H), 2,20 - 2,33 (m, 3H), 1,81 - 1,93 (m, 2H), 1,59 - 1,65 (m, 2H), 1,49 - 1,58 (m, 2H), 1,13 - 1,33 (m, 12), 0,81 (t,  $J=6,8\text{Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz): 207,3, 171,9, 145,6, 143,4, 126,2, 124,9, 120,7, 115,1, 91,3, 56,7, 47,4, 41,3, 39,9, 39,7, 35,7, 34,0, 33,8, 31,9, 31,7, 29,5, 29,4, 28,4, 25,6, 25,4, 25,0, 22,7, 14,1; MS (EI)  $m/z$  (%): 439 (1,0), 224 (41-8), 172 (10,1), 143 (36,3), 100 (15,8), 99 (56,6), 98 (36,9), 83 (18,2), 82 (11,2), 70 (21,3), 67 (10,4), 61 (52,2), 57 (19,3), 56 (100,0), 55 (43,2), 44 (14,1), 43 (46,5), 41 (42,7); HRMS (EI) calculado para  $\text{C}_7\text{H}_{37}\text{NO}_4$ : 439,2723; encontrado 439,2719.

Se aisló *N*-*n*-dodecanoil-*N*-desmetilhidrocodona (13) como una mixtura de dos isómeros en una ratio de 3,6:1 con rendimiento de 43%.

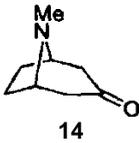
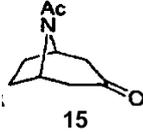
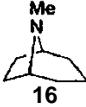
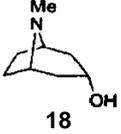
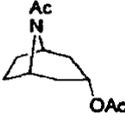
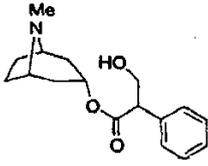
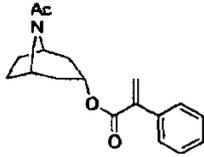
(Isómero principal) FTIR ( $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ) film: 3334, 2926, 2852, 1729, 1627, 1575, 1505, 1438, 1275, 1031, 965  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 6,77 (d,  $J=8,2\text{Hz}$ , 1H), 6,67 (d,  $J=8,5\text{Hz}$ , 1H), 5,24 - 5,32 (m, 1 H), 4,69 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,66 - 3,76 (m, 1 H), 3,42 - 3,58 (m, 1 H), 2,98 - 3,11 (m, 1 H), 2,91 (dd,  $J=18,6$ , 6,1 Hz, 1 H), 2,63 (d,  $J=18,5\text{Hz}$ , 1H), 2,23 - 2,52 (m, 3H), 1,87 - 2,04 (m, 4H), 1,54 - 1,79 (m, 4H), 1,20 - 1,47 (m, 15H), 1,01 - 1,20 (m, 3H), 0,89 (t,  $J=6,5\text{Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75,5 MHz): 207,2, 171,8, 145,9, 143,3, 126,2, 125,2, 120,5, 115,2, 91,1, 56,8, 49,4, 47,6, 47,4, 41,4, 39,8,

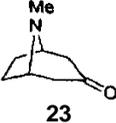
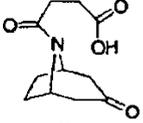
35,9, 35,7, 34,2, 34,0, 32,1, 32,0, 29,7, 29,6, 29,5, 25,8, 25,4, 25,0, 22,8, 14,3; MS (EI)  $m/z$  (%): 467 (2,5), 224 (21,4), 143 (17,6), 100 (10,0), 99 (27,0), 98 (17,4), 61 (23,2), 56 (100,0), 55 (19,9), 43 (20,5), 41 (19,1); HRMS (EI) calculado para  $C_{29}H_{41}NO_4$ : 467,3036; encontrado 467,3037.

5 Ejemplo 3 Ejemplo de Referencia: N-acilación de alcaloides de tropano

El procedimiento anterior reseñado en el Ejemplo 3 se aplicó también a otros heterociclos N-metilados, identificados a continuación en los Ejemplos 3a-3e, que representan ejemplos de referencia.

10 Ejemplos 3a-3e (referencia)

Ejemplo	Sustrato	Condiciones Pd(OAc) <sub>2</sub> 0,2 equiv.	Rendimiento Aislado % (conversión % por GCMS)
3a	 14	a) Ac <sub>2</sub> O puro, 80°C, 14 horas; b) PhH, Ac <sub>2</sub> O, 80°C, 60 horas;	a) 72% (100%); b) 48% (60%);  15
3b	 16	Ac <sub>2</sub> O puro, 80°C, 14 horas	70% (100%)  17
3c	 18	Ac <sub>2</sub> O puro, 80°C, 14 horas	 19 43%  20 35%
3d	 21	benceno, Ac <sub>2</sub> O, 80°C, 14 horas	 22 85%

Ejemplo	Sustrato	Condiciones Pd(OAc) <sub>2</sub> 0,2 equiv.	Rendimiento Aislado % (conversión % por GCMS)
3e	 <p style="text-align: center;"><b>23</b></p>	10 equiv. anhídrido succínico, benceno, 80°C, 60 horas, (1 equiv. de Pd(OAc) <sub>2</sub> utilizado)	 <p style="text-align: center;"><b>24</b> 10%(50%)</p>

2-Fenilacrilato de 8-acetil-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ilo (22)

RF 0,3 (96:4 DCM:MeOH); pf 104-107 °C; FTIR ( $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) film: 2953, 2922, 1714, 1635, 1495, 1445, 1424, 1327, 1196, 1167, 1076, 1034; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 7,29 - 7,42 (m, 5H), 6,37 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,25 (t, *J*=4,8 Hz, 1H), 4,59 - 4,68 (m, 1H), 4,04 - 4,13 (m, 1H), 2,22 (dt, *J* = 15,3, 4,3 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,78 - 2,15 (m, 7H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75,5MHz): 166,1, 165,8, 141,8, 136,7, 123,3, 128,2, 128,1, 127,0, 68,3, 54,2, 50,1, 37,3, 35,6, 28,6, 26,9, 21,5 ppm; MS (EI) *m/z* (%) 299 (18), 257 (16), 168 (15), 152 (28), 151 (32), 136 (18), 126 (10), 111 (14), 110 (100), 109 (38), 108 (17), 103 (38), 97 (10), 86 (27), 84 (44), 83 (15), 82 (19), 81 (25), 80 (29), 77 (22), 71 (11), 69 (33), 68 (35) 67 (28), 57 (19), 55 (18), 47 (10), 43 (68), 41 (26); HRMS (EI) calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: 299,1521; encontrado 299,1518; Análisis, calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: C, 72,22 %; H, 7,07%; encontrado: C, 70,84%; H, 7,18%.

Ácido 4-oxo-4-(3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octan-8-il)butanoico(24)

RF 0,3 (96:4:1 DCM:MeOH:AcOH); FTIR ( $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) film: 3416, 2959, 2924, 2852, 2645, 1715, 1618, 1459, 1413, 1199, 1178; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz): 4,95 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,52 (t, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 2,65 - 2,94 (m, 6H), 2,43 (t, *J* = 16,5 Hz, 2H), 2,00 - 2,29 (m, 2H), 1,65 -1,92 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (COCl<sub>3</sub>, 75,5 MHz): 207,1, 176,7, 168,4, 53,7, 51,4, 49,4, 49,8, 29,9, 29,0, 28,3, 27,7 ppm.

Sustitución del anhídrido con dicarbonato de dimetilo

Se suspendió bitartrato de hidrocodona (100 mg, 0,22 mmol, 1 equivalente) en una mezcla de benceno y dicarbonato de dimetilo; 1:1 (2 ml) y se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas, antes de ser enfriada a la temperatura ambiente, y se filtró a través de un taco de Celita. Se evaporó el disolvente y el residuo se recogió en CHCl<sub>3</sub> y la capa orgánica se lavó con HCl 1N. la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash (CHCl<sub>3</sub>:MeOH; 100:0 → 90:10) para dar 25 mg de compuesto 8 como una mezcla de 2 isómeros en una ratio de 6:4 (33%) como aceite incoloro.

RF 0,55 (92 : 8; DCM : MeOH) ; FTIR ( $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) film: 3019, 2955, 2934, 2842, 2806, 1744, 1637, 1610, 1506, 1441, 1325, 1263, 1164, 1040; <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 600MHz): 6,75 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,63 - 6,68 (m, 2H), 4,77- 4,81 (m, 1 H), 4,67 - 4,70 (m, 2H), 4,60 - 4,64 (m, 1H), 4,10 (dd, *J* = 13,5, 5,0 Hz, 1H), 3,93 - 3,98 (m, 1H), 3,92 (s, 6H), 3,80 - 3,88 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,83 - 2,91 (m, 2H), 2,75 - 2,82 (m, 2H), 2,68 - 2,74 (m, 2H), 2,42 - 2,48 (m, 4H), 2,34 - 2,41 (m, 2H), 1,82 - 2,00 (m, 4H), 1,18 - 1,28 (m, 2H) ppm; <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz): 207, 2, 155, 9, 155,5, 145,5, 143,1, 126,1, 124,9, 124,7, 120,4, 120,3, 114,9, 114,8, 91,2, 56,7, 52,9, 52,8, 50,9, 50,6, 47,24, 47,17, 41,5, 41,4, 40,7, 39,9, 39,8, 38,01, 37,97, 35,0, 34,8, 28,9, 28,5, 25,4, 25,3 ppm; HRMS (EI) calculado para C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>: 343,1420, encontrado: 343,1421.

Todos los datos analíticos para los compuestos **9**, **15**, **17**, **19** y **20** están de acuerdo con lo consignado en la bibliografía.

Además de los compuestos 10,11,12 y 13, las estructuras **22** y **24** son también compuestos nuevos.

Una o más realizaciones preferidas actualmente se han descrito a modo de ejemplo. Será evidente para las personas expertas en la técnica que pueden hacerse cierto número de variaciones y modificaciones sin desviarse del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones.

## Referencias:

1. Hageman, H. A. *Org. React.* 1953, 7, 198
2. Von Braun, J. *Chem. Ber.* 1900, 33, 1438
- 5 3. Yu, H.; Prisinzano, T.; Dersch, C. M.; Marcus, J.; Rothman, R. B.; Jacobsen, A. E.; Rice, K. C. *Bioorg. Med Chem. Lett.* 2002, 12, 165.
4. Cooley, J. H.; Evain, E. J. *Synthesis* 1989, 1
5. Hobson, J. D.; McCluskey, J. G. *J. Chem. Soc.* 1967, 2015;
6. Montzka, T. A.; Matiskella, J. D.; Partyka, R. A. *Tetrahedron Lett.* 1974, 15, 1325
- 10 7. Rice, K. C. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 1850
8. Olofson, R. A.; Schnur, R. C.; Bunes, L.; Pepe, J. P. *Tetrahedron Lett.* 1977, 1567
9. Kapnang, H.; Charles, G. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 3233
10. Olofson, R. A.; Martz, J. T.; Senet, J.-P.; Piteau, M.; Malfroot, T. *J. Org. Chem.* 1984, 49, 2081
11. Greiner, E.; Spetea, M.; Krassnig, R.; Schüllner, F.; Aceto, M.; Harris, L. S.; Traynor, J. R.; Woods, J. H.; Coop, A.;
- 15 Schmidhammer, H. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 1758
12. Hamilton, G. L.; Backes, B. J. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 2229
13. Ripper, J. A.; Tiekink, E. R. T.; Scammells, P. J. *Bioorg. Med Chem. Lett* 2001, 11, 443
14. Scammells, Peter; Gathergood, Nickolas; Ripper, Justin. Method for demethylation of N-methylmorphinans. *PCT Int. Appl.* (2002), 25 pp. CODEN: PIXXD2 WO 2002016367 A1 20020228 CAN 136:200331 AN 2002:157778 CAPLUS
- 20 15. McCamley, Kristy; Ripper, Justin A.; Singer, Robert D.; Scammells, Peter J. Efficient N-Demethylation of Opiate Alkaloids Using a Modified Nonclassical Polonovski Reaction. *Journal of Organic Chemistry* (2003), 68(25), 9847-9850. CODEN: JOCEAH ISSN:0022-3263. CAN 140:77288 AN 2003:887142 CAPLUS
16. Chaudhuri, N.K., Servando, O., Markus, B., Galyekar, I., Sung, M-S., *J. Indian Chem. Soc.*, 62, (1985) 899 - 903.

25

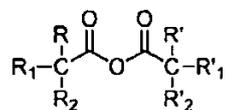
## REIVINDICACIONES

1. Un método en un solo reactor para la *N*-desmetilación y *N*-acilación de un heterociclo *N*-metilado que comprende hacer reaccionar un sustrato heterocíclico *N*-metilado con una sustancia reaccionante que es un agente acilante en presencia de un catalizador de paladio para obtener un producto derivado *N*-acilado en donde el heterociclo *N*-metilado es un alcaloide de morfina seleccionado del grupo constituido por tebaína, oripavina, 14-hidroxicodeinona, 14-hidroximorfina, morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, oxicodona, hidromorfol y oximorfol.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alcaloide de morfina es hidrocodona.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en donde el agente acilante se selecciona del grupo constituido por un anhídrido, un dicarbonato y un anhídrido dicarbámico.

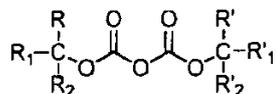
4. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el agente acilante es un anhídrido que tiene la estructura general:



en donde

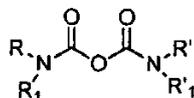
R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R', R'<sub>1</sub> y R'<sub>2</sub> se seleccionan del grupo constituido por H, Br, Cl, F, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub> alquilo, CHO, arilo y heterociclo, y preferiblemente en donde el anhídrido se selecciona del grupo constituido por anhídrido acético, anhídrido isobutírico, anhídrido *n*-propanoico, anhídrido decanoico, anhídrido dodecanoico, anhídrido ciclopropilcarbónico, anhídrido ciclobutilcarbónico, anhídridos derivados de ácidos carboxílicos C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub> y anhídridos mixtos derivados de los mismos, y más preferiblemente en donde el anhídrido es anhídrido acético.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el agente acilante es un dicarbonato que tiene la estructura general:



en donde R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R', R'<sub>1</sub> y R'<sub>2</sub> se seleccionan del grupo constituido por H, Br, Cl, F, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub> alquilo, CHO, arilo y heterociclo, y preferiblemente en donde el dicarbonato es un derivado de carbonato mixto de alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub>, o preferiblemente en donde el dicarbonato se selecciona del grupo constituido por dicarbonato de dimetilo, dicarbonato de di-*tert*-amilo, dicarbonato de di-*tert*-butilo, pirocarbonato de dialilo, dicarbonato de dibencilo, pirocarbonato de dietilo, dicarbonato de dimetilo, bis(carbonato) de eritritol y carbonatos mixtos, y más preferiblemente en donde el dicarbonato es dicarbonato de dimetilo o dicarbonato de di-*tert*-butilo.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el agente acilante es un anhídrido dicarbámico que tiene la estructura general:



en donde R, R<sub>1</sub>, R' y R'<sub>1</sub> se seleccionan del grupo constituido por H, Br, Cl, F, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>19</sub> alquilo, CHO, arilo y heterociclo.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el anhídrido dicarbámico se selecciona del grupo constituido por anhídrido N,N'-dimetilcarbámico, anhídrido N,N'-dietilcarbámico, anhídrido del ácido difenilcarbámico, anhídrido del ácido N,N'-difenilcarbónico, diamida N,N'-difenildicarbónica, N,N'-(oxidicarbonil)bisglicina-dimetiléster, anhídrido pirrol-1-carboxílico y mixturas de los mismos.

8. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el catalizador metálico se selecciona del grupo constituido por Pd, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdBR<sub>2</sub>, Pd(acac)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub> y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el catalizador de paladio es Pd(OAc)<sub>2</sub>.
10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el catalizador está presente en el intervalo que va desde aproximadamente 0,01 equivalentes a 1,2 equivalentes, y preferiblemente en donde el catalizador está presente en el intervalo que va desde aproximadamente 0,01 equivalentes a 0,5 equivalentes, y más preferiblemente en donde el catalizador está presente en aproximadamente 0,2 equivalentes.
11. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la reacción tiene lugar en presencia de al menos un disolvente, y preferiblemente en donde el disolvente se selecciona del grupo constituido por agua, benceno, dioxano, tolueno, alcoholes inferiores (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y mixturas de los mismos, y más preferiblemente en donde el al menos un disolvente es dioxano.

FIGURA 1 1

