

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 470 315**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2011** **E 11746372 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014** **EP 2601196**

54 Título: **N-desmetilación de 6-ceto morfinanos**

30 Prioridad:

04.08.2010 US 370653 P

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

23.06.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 470 315 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).

DESCRIPCION

N-desmetilación de 6-ceto morfinanos

Campo de la invención

La presente invención se refiere, en general, a la N-desmetilación de un morfinano que comprende un grupo funcional cetona.

Antecedentes de la invención

La N-desmetilación de derivados opiáceos es una etapa química necesaria en la preparación de productos "Nal", incluyendo naltrexona y naloxona. Todos los compuestos "Nal" se preparan a partir de no opiáceos (opiáceos que contienen un grupo NH) y se obtienen a partir opiáceos naturales o de sus derivados que han sido N-desmetilados. Por ello, la conversión de un grupo funcional N-metilo en un grupo funcional N-alquilo a través de un grupo funcional NH es un procedimiento de transformación importante en la producción de opiáceos.

Uno de los procedimientos actuales para la N-desmetilación de un opiáceo que contiene un grupo cetona, es convertir el opiáceo en un opiáceo alquilo- o arilo-oxi-carbonilo, seguido de su hidrólisis para formar un no opiáceo. Por ejemplo, la oxycodona se convierte en etoxicarbonil-noroxycodona, y la posterior hidrólisis de etoxicarbonil-noroxycodona o bien con un ácido fuerte o bien con una base fuerte, forma noroxycodona. Sin embargo, la transformación está acompañada con la formación de impurezas de aldol dímero que son extremadamente difíciles de eliminar del producto deseado. Por ello, existe una necesidad de procedimientos mejorados para la N-desmetilación de opiáceos que comprenden grupos cetona, de manera tal que se minimice o elimine la formación de impurezas de aldol dímero.

Lewis J. Sargent y Everette L. May, en "Agonists-Antagonists Derived from Desomorphine and Metopon", *Journal of Medicine Chemistry*, vol. 13, No.6, págs. 1061-1063, (1970), describen la síntesis de derivados N-fenil-, -3-metil-2-butenil-, y -ciclopropilmetilo de normetopon, nordesomorfina, y 5-metildihidronormorfina.

Coop, Andrew; Janetka, James W.; Lewis, John W.; Rice, Kenner C., en "L-Selectride as a General Reagent for the O-Demethylation and N-Decarbomethoxylation of Opium Alkaloids and Derivatives", *Journal of Organic Chemistry*, vol. 63, No. 13, págs. 4392-4396, (1998), muestran que el L-Selectride es un agente de O-desmetilación general y eficaz para los alcaloides del opio y sus derivados e igualmente un reactivo eficaz para la escisión de metil carbamatos, ofreciendo, con ello, un procedimiento conveniente para la N-desmetilación de opiáceos. Además, se ha mostrado que mediante la elección de las condiciones de reacción es posible lograr tanto la N-descarboximetilación como la O-desmetilación en un solo reactor, o bien únicamente lograr la N-descarbomethoxilación con alto rendimiento sin acompañamiento de O-desmetilación.

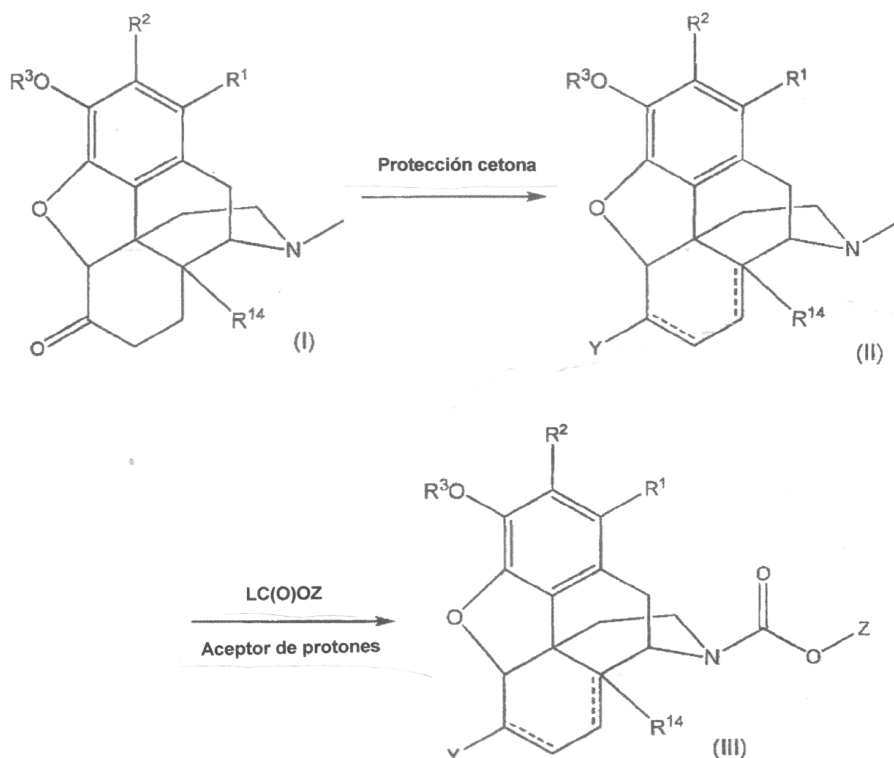
Bartels-Keith, J.R., en "Syntheses Related to Northebaine. Part I. Northebaine and N-Allyl-northebaine", *Journal of the Chemical Society [Section] C: Organic*, págs. 617-624, (1966), describe la síntesis de norbetaína y N-allylnorbetaína a partir de dihidronorcodeinona. La O-metilación y de N-benciloxycarbonildihidronorcodeinona seguida de hidrólisis con trietilsilano proporciona 8,14-dihidronorbetaína. La adición de hipobromito de metilo y posterior deshidrobromación proporciona norcodeinona dimetil cetil, la cual experimenta la eliminación catalizada por ácido de metanol, proporcionando norbetaína, y en consecuencia, N-alquilynorbetaína.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona procedimientos para la desmetilación de 6-ceto morfinanos, de manera tal que substancialmente no se forman impurezas de aldol dímero.

Por ello, en resumen, un aspecto de la presente invención abarca un procedimiento para la desmetilación de un N-metil morfinano que comprende un grupo 6-cetona. El procedimiento comprende la protección del grupo 6-cetona mediante la formación de un grupo alqueno acetal, un dialquilo acetal, o un enol éter en el carbono 6 y, a continuación, la separación del grupo N-metilo mediante el contacto con un haloformiato de hidrocarbilo para formar un N-hidrocarboxycarbonil morfinano, 6-cetona-protégido.

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (III) a partir de un compuesto que comprende la Fórmula (I). El procedimiento comprende (a) la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (I) con un agente que forma un grupo de protección cetona de manera tal que se forma un compuesto que comprende la Fórmula (II), y (b) la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (II) con un agente de N-desmetilación que comprende LC(O)OZ y un aceptor de protones, para formar el compuesto que comprende la Fórmula (III) de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:



en las que:

R^1 y R^2 están independientemente elegidos entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, $\{-OR^8$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

5 R^3 está elegido entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R^{14} está elegido entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-OR^8$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R^8 y Z están independientemente elegidos entre hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

L es halógeno; e

10 Y está elegido entre alqueno acetal, dialquil acetal, y enol éter, en el que cada línea de trazos indica un enlace doble opcional.

Más adelante, se describen con mayor detalle otras características e iteraciones de la invención.

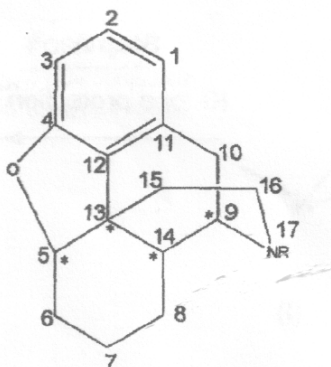
Descripción detallada de la invención

15 Lo divulgado en la presente invención son procedimientos mediante los cuales N-metil morfinaos que comprenden grupos funcionales 6-cetona pueden ser desmetilados de manera tal que substancialmente no se forman impurezas de aldol dímero. En particular, se divulgan procedimientos para la protección del grupo 6-cetona antes de la reacción de desmetilación. En consecuencia, los morfinaos desmetilados pueden purificarse y aislarse fácilmente sin llevar a cabo procedimientos de purificación elaborados para eliminar impurezas de aldol dímero.

(I) Procedimientos para la N-desmetilación de 6-cetona morfinaos

20 Un aspecto de la invención abarca un procedimiento para la desmetilación de un N-metil morfinao que comprende un grupo 6-cetona. El procedimiento comprende la protección del grupo 6-cetona mediante la formación de un grupo alqueno acetal, un dialquil acetal, o enol éter en el carbono 6, de manera tal que se forma un N-metil morfinao, 6-cetona-potegido. El procedimiento comprende además la separación del grupo N-metilo mediante la puesta en contacto del N-metil morfinao, 6-cetona-potegido, con un haloformiato de hidrocarbilo para formar un N-hidrocarbocarboxil morfinao, 6-cetona-potegido.

25 En general, los morfinaos detallados en la presente invención incluyen cualquier compuesto que comprenda una estructura morfinao tal como se muestra en forma de diagrama a continuación. Para fines de ilustración, los átomos de anillo del núcleo de la estructura morfinao están numerados tal como se muestra en forma de diagrama a continuación, en el que R es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido:

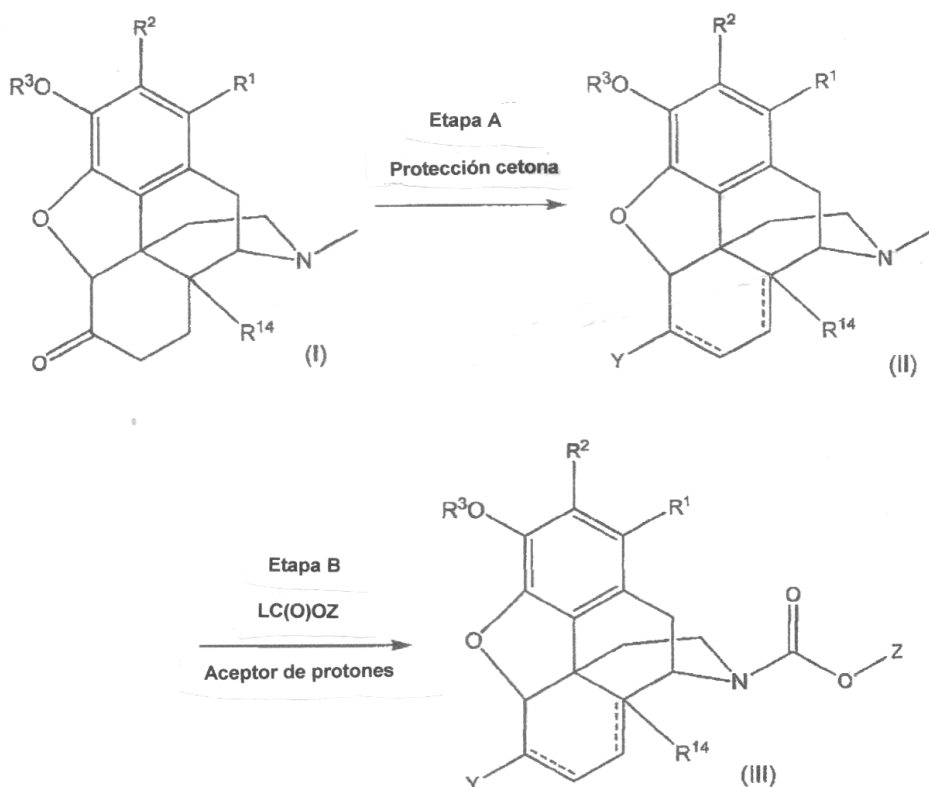


Los compuestos morfínanos tienen centros asimétricos. En particular, el núcleo del compuesto morfínano puede tener al menos cuatro carbonos quirales (designados mediante asteriscos); fundamentalmente, C-5, C-13, C-14, y C-9.

5 (II) **Procedimientos para la preparación de compuestos que comprenden la Fórmula (III) a partir de compuestos que comprenden la Fórmulas (I)**

En otra realización de la invención, se prepara un compuesto N-hidroxicarboxicarbonil morfínano que comprende la Fórmula (III) a partir de N-metil morfínano, 6-cetona, que comprende la Fórmula (I). El procedimiento comprende la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (I) con un agente que forma un grupo de protección cetona, de manera tal que se forma un compuesto que comprende la Fórmula (II). El procedimiento comprende además la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (II) con un agente de N-desmetilación que comprende $LC(O)OZ$ y un aceptor de protones para formar el compuesto que comprende la Fórmula (III). Puesto que el grupo funcional cetona está protegido durante la reacción de N-desmetilación, substancialmente no se forman impurezas de aldol dímero. Más aún, tal como se detalla más adelante, el compuesto que comprende la Fórmula (III) puede convertirse en un compuesto normorfínano mediante el contacto con un nucleófilo, y los grupos de protección cetona pueden separarse mediante el contacto con un donante de protones. Para fines de ilustración, el Esquema de Reacción 1 representa la síntesis del compuesto que comprende la Fórmula (III) de acuerdo con este aspecto de la invención:

Esquema de Reacción 1:



en las que:

R^1 y R^2 están independientemente elegidos entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, $\{-OR^8$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R^3 está elegido entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

5 R^{14} está elegido entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-OR^8$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R^8 y Z están independientemente elegidos entre hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

L es halógeno; e

Y está elegido entre alqueno acetal, dialquil acetal, y enol éter, en el que cada línea de trazos indica un enlace doble opcional.

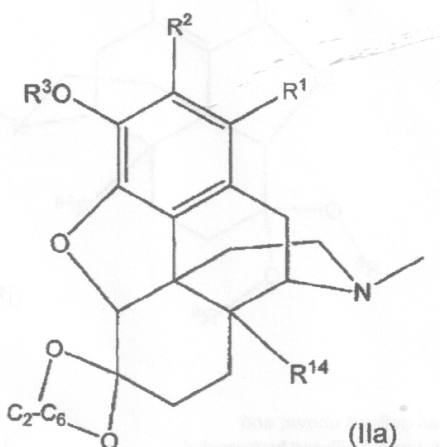
- 10 En una realización, R^1 , R^2 , y R^{14} están independientemente elegidos entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, acilo, alquilo, alqueniilo, arilo, alquilo sustituido, alqueniilo sustituido, arilo sustituido, alcoxicarbonilo, y ariloxicarbonilo. En una realización preferida, R^1 y R^2 son hidrógeno, y R^{14} es hidrógeno, hidroxilo, o hidroxilo protegido. En otra realización, R^3 está elegido entre hidrógeno, alquilo, alqueniilo, arilo, alquilo sustituido, alqueniilo sustituido, arilo sustituido, acilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, acetal, éter, silil éter, y alquilsulfonilo. Preferiblemente, R^3 es
- 15 hidrógeno, metilo, o un grupo de protección de oxígeno. En una realización adicional, Y es etileno acetal, propileno acetal, dimetil acetal, dietil acetal, metil enol éter, o etil enol éter. En otra realización aún, Z está elegida entre alquilo, alqueniilo, alquilarilo, aralquilo, arilo, alquilo sustituido, alqueniilo sustituido, alquilarilo sustituido, aralquilo sustituido, y arilo sustituido. Los grupos Z preferidos incluyen alquilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, fenilo, bencilo, metoximetilo, vinilo, y 2-cloroetilo. Incluso más preferido, los grupos Z son alquilo y fenilo.
- 20 En una realización preferida, R^1 y R^2 son hidrógeno; R^3 es hidrógeno, metilo, o un grupo de protección de oxígeno; R^{14} es hidrógeno, hidroxilo, o hidroxilo protegido; Y es etileno acetal, dimetil acetal, o metil enol éter; y Z es alquilo o fenilo.

(a) Etapa A del procedimiento

- 25 El procedimiento comienza con la protección del grupo 6-cetona del compuesto que comprende la Fórmula (I) mediante el contacto con un agente que forma un grupo de protección cetona. Tal como se ha detallado anteriormente, el grupo de protección cetona puede ser un alqueno acetal, un dialquil acetal, o un enol éter. La formación de cada tipo de grupo de protección cetona se describe más adelante.

(i) Alqueno acetal

- 30 En una realización, el compuesto que comprende la Fórmula (I) puede ser un alqueno acetal que comprende la Fórmula (Ia):



en la que:

R^1 , R^2 , R^3 , y R^{14} son tal como se han definido anteriormente.

- 35 Para formar el compuesto que comprende la Fórmulas (IIa), el compuesto que comprende la Fórmula (I) puede ponerse en contacto con un alqueno diol y un donante de protones. En general, el alqueno diol comprende desde aproximadamente 2 hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitativos de alqueno dioles adecuados incluyen

etanodiol, propanodiol,, un butanodiol, un pentanodiol, y un hexanodiol. En realizaciones a modo de ejemplo, el alqueno diol puede ser etileno glicol (es decir, etano-1,2-diol) o propileno glicol (es decir, propano-1,2-diol).

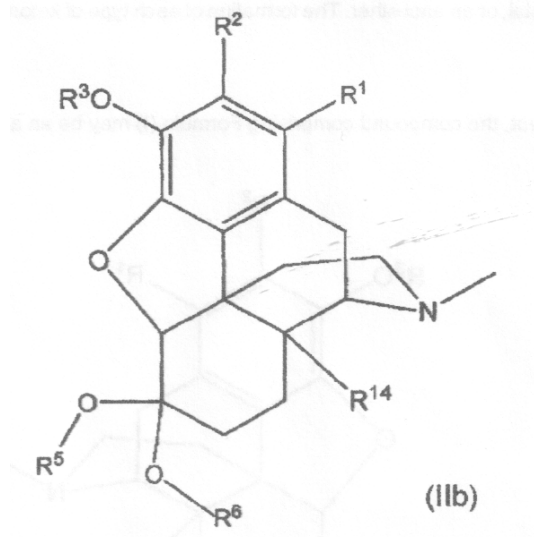
La cantidad de alqueno diol puesta en contacto con el compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar y variará. En general, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al alqueno diol puede variar desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:50. En diversas realizaciones, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al alqueno diol puede ser aproximadamente 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40, ó 1:50. En una realización a modo de ejemplo, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al alqueno diol puede variar desde aproximadamente 1:4 hasta aproximadamente 1:30.

Para uso en este procedimiento son adecuadas una diversidad de donantes de protones. En general, el donante de protones tiene un pKa menor de aproximadamente 0. Los ejemplos no limitativos de donantes de protones que tienen esta característica incluyen haluros de hidrógeno (por ejemplo, ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (BrH), ácido yodhídrico (IH), y similares), oxiácidos de halógeno (por ejemplo, ácido clórico (HClO₃), ácido perclórico (HClO₄), y los compuestos correspondientes para bromo y yodo); ácido sulfúrico (H₂SO₄); ácido fluorosulfúrico (FSO₃); ácido nítrico (HNO₃); ácido fluoroantimónico; ácido fluorobórico; ácido hexafluorofosfórico; ácido crómico; ácido bórico; y ácidos sulfónicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico (o ácido mesílico, CH₃SO₃H), ácido etanosulfónico (o ácido esílico, CH₃CH₂SO₃H), ácido bencenosulfónico (o ácido besílico, C₆H₅SO₃H); ácido p-toluenosulfónico (o ácido tosílico, CH₃C₆H₄SO₃H), ácido trifluorometanosulfónico (o ácido triflico, CF₃SO₃H), etc.). En una realización a modo de ejemplo, el donante de protones puede ser ácido metanosulfónico.

La relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al donante de protones puede variar. En general, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al donante de protones puede variar desde aproximadamente 1:0,1 hasta aproximadamente 1:10. En algunas realizaciones, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al donante de protones puede ser aproximadamente 1:0,1, 1:0,25, 1:0,5, 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5, 1:4, 1:4,5, 1:5, 1:1,5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, ó 1:10. En una realización a modo de ejemplo, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al donante de protones puede ser aproximadamente 1:3.

(ii) Dialquilo acetal

En otra realización, el compuesto que comprende la Fórmula (II) puede ser un dialquilo acetal que comprende la Fórmula (IIb):



en la que:

R¹, R², R³, y R¹⁴ son tal como se han definido anteriormente; y

R⁵ y R⁶ son hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

En realizaciones preferidas, R⁵ y R⁶ son independientemente alquilo o alquilo sustituido, en las que el alquilo comprende desde 1 hasta 8 átomos de carbono.

Para formar el compuesto que comprende la Fórmulas (IIb), el compuesto que comprende la Fórmula (I) puede ponerse en contacto con al menos un alcohol y un donante de protones. Típicamente, el al menos un alcohol puede ser un alcohol que comprende desde 1 hasta 8 átomos de carbono. Los alcoholes adecuados incluyen, sin límites, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, butanoles, pentanoles, y similares.

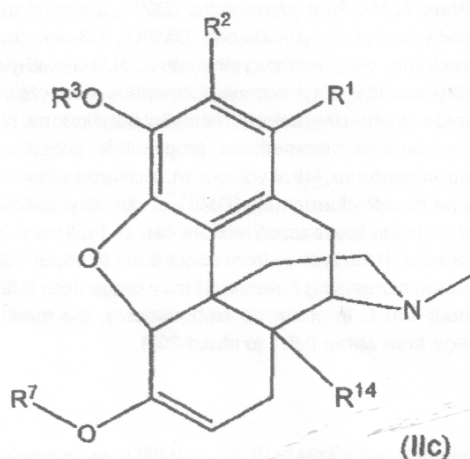
La cantidad de alcohol que está en contacto con el compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar y variará. En general, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al alcohol puede variar desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:300. En ciertas realizaciones, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al alcohol puede ser aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:5, desde aproximadamente 1.5 hasta aproximadamente 1:25, desde aproximadamente 1:25 hasta aproximadamente 1:100, o desde aproximadamente 1:100 hasta aproximadamente 1:300. En una relación a modo de ejemplo, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al alcohol puede variar desde aproximadamente 1:150 hasta aproximadamente 1:200, o más preferiblemente aproximadamente 1:180.

Para preparar el compuesto que comprende la Fórmula (IIb) puede usarse una diversidad de donantes de protones. En general, el donante de protones puede tener un pKa menor de aproximadamente 0. Los donantes de protones adecuados están listados en la sección (II)(a)(i).

La cantidad de donante de protones en contacto con el compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar. En general, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al donante de protones puede variar desde aproximadamente 1:0,1 hasta aproximadamente 1:5. En diversas realizaciones, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al donante de protones puede ser aproximadamente 1:0,1, 1:0,2, 1:0,3, 1:0,4, 1:0,5, 1:0,6, 1:0,8, 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5, 1:4, 1:4,5, o 1:5. En una realización a modo de ejemplo, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al donante de protones puede variar desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:1,5, o más preferiblemente aproximadamente 1:1,05..

(iii) Enol éter

En realización adicional, el compuesto que comprende la Fórmula (II) puede ser un enol éter que comprende la Fórmula (IIc):



en la que:

R^1 , R^2 , R^3 , y R^{14} son tal como se han definido anteriormente; y

R^7 es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

En realizaciones preferidas, R^7 es alquilo o alquilo sustituido, en las que el alquilo comprende desde 1 hasta 8 átomos de carbono.

El compuesto que comprende la Fórmula (IIc) puede formarse por uno cualquiera de dos procedimientos. En primer lugar, el compuesto que comprende la Fórmula (IIc) puede formarse mediante la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (I) con un alcohol y un donante de protones esencialmente tal como se ha detallado anteriormente en la sección (II)(a)(ii), seguido de destilación del alcohol. Los expertos en la técnica están familiarizados con las técnicas de destilación adecuadas. En segundo lugar, el compuesto que comprende la Fórmula (IIc) puede formarse mediante la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (I) con un aceptor de protones y un dialquil sulfato.

Para uso en la preparación del compuesto que comprende la Fórmula (IIc) son adecuadas una diversidad de aceptores de protones. En general, el aceptor de protones tiene un pKa mayor de aproximadamente 13, o más preferiblemente mayor de aproximadamente 20. Los ejemplos no limitativos de aceptores de protones adecuados que tienen esta característica incluyen hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos (tales como, por ejemplo, NaOH y $\text{Ca}(\text{OH})_2$ y similares), así como el grupo 1 de sales de carbaniones, alquil amidas, e hidróxidos (tales como,

por ejemplo, butil litio, metil amida de litio, isopropil amida de litio, hidruro sódico, borohidruro sódico, y similares). En una realización a modo de ejemplo, el aceptor de protones puede ser hidruro sódico.

La cantidad de aceptor de protones usados en el procedimiento puede variar y variará. En general, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al aceptor de protones puede variar desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:3. En ciertas realizaciones, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al aceptor de protones puede ser aproximadamente 1:1,0, 1:1,2, 1:1,4, 1:1,5, 1:1,6, 1:1,8, 1:2,0, 1:2,2, 1:2,4, 1:2,6, 1:2,8, ó 1:3,0. En una realización a modo de ejemplo, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al aceptor de protones puede ser aproximadamente 1:1,5.

La identidad del dialquil sulfato usado para preparar el compuesto que comprende la Fórmula (IIc) puede variar y variará. Los ejemplos no limitativos de dialquil sulfatos adecuados incluyen dimetil sulfato, dietil sulfato, dipropil sulfato, diisopropil sulfato, dibutil sulfato, dipentil sulfato, y dibencil sulfato. En una realización a modo de ejemplo, el dialquil sulfato puede ser dimetil sulfato.

La cantidad de dialquil sulfato usado para preparar el compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar. En general, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al dialquil sulfato puede variar desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:3. En ciertas realizaciones, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al dialquil sulfato puede ser aproximadamente 1:1,0, 1:1,2, 1:1,4, 1:1,6, 1:1,8, 1:2,0, 1:2,2, 1:2,4, 1:2,6, 1:2,8, ó 1:3,0. En una realización a modo de ejemplo, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al dialquil sulfato puede ser aproximadamente 1:1,4.

(iv) Disolvente

Para cada una de las reacciones detalladas anteriormente en las secciones (II)(a)(i), (ii), y (iii), la reacción se lleva cabo en la presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen disolventes no polares, disolventes polares apróticos, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitativos de disolventes no polares adecuados incluyen benceno, acetato de butilo, terc-butil metil éter, clorobenceno, cloroformo, clorometano, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, di-terc-butil éter, dimetil éter, dietileno glicol, dietil éter, diglima, diisopropil éter, etil terc-butil éter, óxido de etileno, fluorobenceno, heptano, hexano, metil terc-butil éter, tolueno, y combinaciones de los mismos. Los disolventes apróticos adecuados incluyen, sin limitación, acetona, acetonitrilo, dietoximetano, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (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-metoxietil)éter, N,N-dimetilacetamida (DMAC), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), 1,4-dioxano, acetato de etilo, formiato de etilo, formamida, hexafluoroacetona, hexametilfosforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, metil etil cetona, metil isobutil cetona, N-metilformamida, cloruro de metileno, metoxietano, morfolina, nitrobenzono, nitrometano, propionitrilo, acetatos de propilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano, tetrahidropirano, triclorometano, y combinaciones de los mismos. En realizaciones preferidas, el disolvente puede ser dimetilformamida (DMF), o dimetil sulfóxido (DMSO).

La cantidad de disolvente agregado a la mezcla de reacción puede variar y variará. En general, la relación molar del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar desde aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 100:1. En diversas realizaciones, la relación molar del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar desde aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 5:1, desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 25:1, o desde aproximadamente 25:1 hasta aproximadamente 100:1. En realizaciones preferidas, la relación molar del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar desde aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 20:1.

(v) Condiciones de reacción

En general, las reacciones detalladas anteriormente en (i), (ii), y (iii) pueden llevarse a cabo a una temperatura que varía desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 60°C. En diversas realizaciones, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que varía desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 10°C, desde aproximadamente 10°C hasta aproximadamente 20°C, desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 30°C, desde aproximadamente 30°C hasta aproximadamente 40°C, o desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 60°C. En realizaciones a modo de ejemplo, la temperatura de la reacción puede ser menor de aproximadamente 40°C. Generalmente, la reacción se lleva a cabo bajo presión ambiente.

Típicamente, la reacción se deja desarrollar durante un periodo de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción, determinada mediante cromatografía (por ejemplo, HPLC). En este contexto, una "reacción completada" generalmente significa que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente disminuida del compuesto que comprende la Fórmula (I), y una cantidad significativamente incrementada del compuesto que comprende la Fórmula (II) comparada con las cantidades de cada uno presentes al comienzo de la reacción. Típicamente, la cantidad de compuesto que comprende la Fórmula (I) remanente en la mezcla de reacción después de completarse la reacción puede ser menor de aproximadamente 3%, y preferiblemente menor de aproximadamente 1%. En general, la reacción puede llevarse a cabo durante aproximadamente 2 minutos hasta aproximadamente 8 horas. En ciertas realiza-

ciones, la reacción puede dejarse desarrollar durante aproximadamente 5, 10, 20, 30, 40, 50 ó 60 minutos, o durante aproximadamente 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 6, 7, ó 8 horas.

El compuesto que comprende la Fórmula (II) puede aislarse a partir de la mezcla de reacción usando técnicas conocidas para los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitativos de técnicas adecuadas incluyen precipitación, extracción, evaporación, destilación, cromatografía, y cristalización.

El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar y variará. Típicamente, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede ser de al menos aproximadamente 65%. En una realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar desde aproximadamente 65% hasta aproximadamente 75%. En otra realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar desde aproximadamente 75% hasta aproximadamente 85%. En una realización adicional, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar desde aproximadamente 85% hasta aproximadamente 95%. En otra realización aún, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede ser mayor de aproximadamente 95%.

(b) Etapa B del procedimiento

El procedimiento comprende además la separación del grupo N-metilo del compuesto cetona protegido que comprende la Fórmula (II). Para ello, el compuesto que comprende la Fórmula (II) se pone en contacto con un agente de N-desmetilación que comprende LC(O)OZ y un aceptor de protones, cada uno de los cuales se detalla más adelante, para formar el compuesto que comprende la Fórmula (III).

(i) Agente de N-desmetilación que comprende LC(O)OZ

Para uso en este procedimiento, son adecuados una diversidad de agentes de N-desmetilación. En general, el agente de N-desmetilación será un haloformiato de hidrocarbilo que tiene la fórmula LC(O)OZ, en la que L y Z son tal como se han definido anteriormente. En una realización preferida, L puede ser cloro o bromo, y Z puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, fenilo, bencilo, metoximetilo, vinilo, o 2-cloroetilo. En realizaciones preferidas, el agente de N-desmetilación puede ser un haloformiato de alquilo (por ejemplo, cloroformiato de metilo, bromoformiato de metilo, clorformiato de etilo, bromoformiato de etilo, cloroformiato de propilo, bromoformiato de propilo, cloroformiato de isopropilo, bromoformiato de isopropilo, cloroformiato de butilo, bromoformiato de butilo, cloroformiato de isobutilo, bromoformiato de isobutilo, y similares), un haloformiato de alcoxilalquilo (por ejemplo, cloroformiato de metoximetilo, bromoformiato de metoximetilo, clorformiato de etoxietilo, bromoformiato de etoxietilo, etc.), haloformiato de bencilo, haloformiato de fenilo, haloformiato de vinilo, o haloformiato de 2-cloroalquilo. En general, alquilo comprende desde uno hasta ocho átomos de carbono. En realizaciones a modo de ejemplo, el agente de N-desmetilación puede ser un cloroformiato de alquilo, cloroformiato de fenilo, cloroformiato de bencilo, cloroformiato de vinilo, o cloroformiato de 2-cloroalquilo.

La relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al agente de N-desmetilación puede variar y variará. En general, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al agente de N-desmetilación puede variar desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:3. En diversas realizaciones, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al agente de N-desmetilación puede ser aproximadamente 1:1,0, 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4, 1:1,5, 1:1,6, 1:1,7, 1:1,8, 1:1,9, 1:2,0, 1:2,1, 1:2,2, 1:2,3, 1:2,4, 1:2,5, 1:2,6, 1:2,7, 1:2,8, 1:2,9, ó 1:3,0. En una realización a modo de ejemplo, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al agente de N-desmetilación puede ser aproximadamente 1:1,2.

(ii) Aceptor de protones

Para facilitar la N-desmetilación del compuesto que comprende la Fórmula (II), la reacción típicamente se lleva a cabo en la presencia de un aceptor de protones. En general, el aceptor de protones tiene un pKa de entre aproximadamente 7 y aproximadamente 13, preferiblemente entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10. Los aceptores de protones representativos que pueden usarse incluyen, pero sin limitarse a ellos, sales de borato (tales como, por ejemplo, Na_3BO_3), sales de fosfato di- y tribásicas (tales como, por ejemplo, Na_2HPO_4 y Na_3PO_4), sales de bicarbonato (tales como, por ejemplo, NaHCO_3 , KHCO_3 , mezclas de las mismas, y similares), sales de hidróxido (tales como, por ejemplo, NaOH , KOH , mezclas de las mismas, y similares), sales de carbonato (tales como, por ejemplo, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , mezclas de las mismas, y similares), bases orgánicas (tales como, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina, y mezclas de las mismas), tampones orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido N-(2-acetamido)-2-aminoetano sulfónico (ACES), ácido N-(2-acetamido)-iminodiacético (ADA), N,N-bis(2-hidroxietil)glicina (BICINE), ácido 3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico (CAPS), ácido 2-(ciclohexilamino) etanosulfónico (CHES), ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperacinopropanosulfónico (EPPS), ácido 4-(2-hidroxietil)-piperacino-1-etanosulfónico (HEPES), ácido 2-(4-morfolinil)etanosulfónico (MES), ácido 4-morfolinopropanosulfónico (MOPS), ácido 1,4-piperacionetanosulfónico (PIPES), ácido [(2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil)amino]-1-propanosulfónico (TAPS), ácido 2-[(2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil)amino]-etanosulfónico (TES), sales y/o mezclas de los mismos, y similares), y combinaciones de los mismos. Cuando el aceptor de protones es un tampón orgánico, el tampón orgánico preferiblemente carece de un átomo de nitrógeno hidroxisustituido, ya que este sustituyente puede competir por la reacción con un reactante de haloformiato de hidrocar-

bilo. En una realización, el aceptor de protones está elegido entre NaHCO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , NaOH , KOH , y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el aceptor de protones es NaHCO_3 , KHCO_3 o una combinación de los mismos.

- 5 La relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al aceptor de protones puede variar desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:6. En algunas realizaciones, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al aceptor de protones puede ser aproximadamente 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5, 1:4, 1:4,5, 1:5, 1:5,5 ó 1:6. En una realización a modo de ejemplo, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al aceptor de protones puede ser desde aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 1:3.

(iii) Disolvente

- 10 Generalmente, la reacción se lleva a cabo en la presencia de un disolvente. El disolvente puede ser un disolvente orgánico no polar o un disolvente aprótico polar. Los ejemplos, no limitativos, de disolventes no polares representativos incluyen disolventes alcano y alcano sustituido (incluyendo cicloalcanos), hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, cetonas, y combinaciones de los mismos. Los disolventes no polares específicos que pueden usarse incluyen, por ejemplo, benceno, acetato de butilo, terc-butil metil éter, t-butil metil cetona, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, dietil éter, acetato de etilo, fluorobenceno, heptano, hexanos, isobutil metil cetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona, acetato de pentilo, acetatos de propilo, tolueno, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitativos de disolventes apróticos adecuados incluyen acetona, acetonitrilo, dietoximetano, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (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-metoxietil)éter, N,N-dimetilacetamida (DMAC), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), 1,4-dioxano, formiato de etilo, formamida, hexafluoroacetona, hexametilfosforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, N-metilformamida, cloruro de metileno, metoxietano, morfolina, nitrobenzoceno, nitrometano, propionitrilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano, tetrahidropirano, triclorometano, y combinaciones de los mismos. En una realización a modo de ejemplo, el disolvente puede ser cloroformo, acetato de etilo, o acetonitrilo.
- 25 En general, la relación molar del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar desde aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 100:1. En diversas realizaciones, la relación molar del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar desde aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 5:1, desde aproximadamente 5:1 hasta aproximadamente 25:1, o desde aproximadamente 25:1 hasta aproximadamente 100:1. En realizaciones preferidas, la relación molar del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar desde aproximadamente 2:1 hasta aproximadamente 10:1.
- 30

(iv) Condiciones de reacción

- En general, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que varía desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 120°C, o más preferiblemente desde aproximadamente 20°C hasta aproximadamente 80°C. En diversas realizaciones, la reacción de desmetilación puede llevarse a cabo a aproximadamente 30°C, aproximadamente 40°C, aproximadamente 50°C, aproximadamente 55°C, aproximadamente 60°C, aproximadamente 65°C, aproximadamente 70°C, aproximadamente 75°C, o aproximadamente 80°C. Típicamente, la reacción se lleva a cabo bajo presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).
- 35

- Típicamente, la reacción se deja desarrollar durante un periodo de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción, determinada tal como se ha definido anteriormente. Típicamente, la cantidad de compuesto que comprende la Fórmula (II) remanente en la mezcla de reacción después de completarse la reacción puede ser menor de aproximadamente 3%, y preferiblemente menor de aproximadamente 1%. En general, la reacción puede llevarse a cabo durante aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 24 horas, y más típicamente, desde aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 8 horas.
- 40

- El compuesto que comprende la Fórmula (III) puede aislarse a partir de la mezcla de reacción usando técnicas conocidas para los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitativos de técnicas adecuadas incluyen precipitación, extracción, evaporación, destilación, cromatografía, y cristalización.
- 45

- El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (III) puede variar y variará. Típicamente, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (III) puede ser de al menos aproximadamente 40%. En una realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (III) puede variar desde aproximadamente 40% hasta aproximadamente 60%. En otra realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (III) puede variar desde aproximadamente 60% hasta aproximadamente 80%. En una realización adicional, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (III) puede variar desde aproximadamente 80% hasta aproximadamente 90%. En otra realización aún, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (III) puede ser mayor de aproximadamente 90%, o más preferiblemente mayor de aproximadamente 95%.
- 50

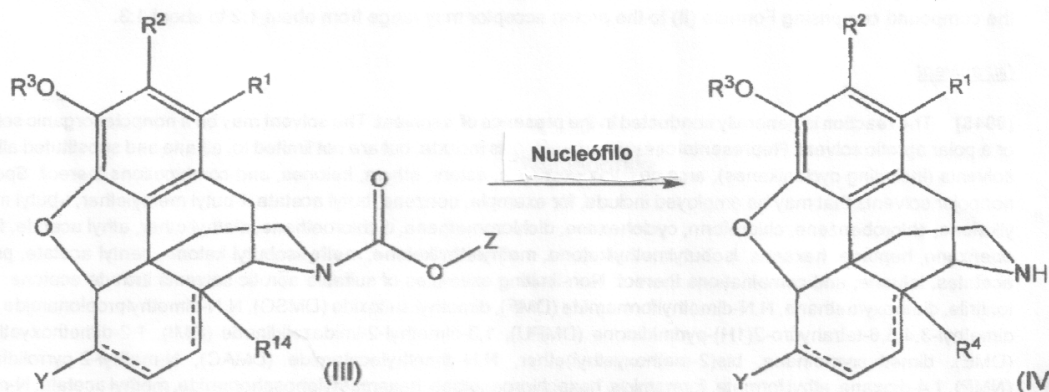
- De manera importante, el compuesto que comprende la Fórmula (III) no contiene substancialmente impureza de aldol dímero. En general, el compuesto que comprende la Fórmula (III) comprende menos de aproximadamente 0,05% en peso de una impureza de aldol dímero. En algunas realizaciones, la proporción de impureza de aldol dí-
- 55

mero es menor de aproximadamente 0,01% en peso, menos de aproximadamente 0,005%, o menos de aproximadamente 0,001%.

(c) Hidrólisis del grupo N-hidroxicarboxicarbonilo

- 5 El procedimiento puede comprender además la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (III) con un nucleófilo, de manera tal que el grupo N-hidroxicarboxicarbonilo se escinde para formar un compuesto que comprende la Fórmula (IV). El Esquema de Reacción 2 ilustra este procedimiento de reacción:

Esquema de Reacción 2:



- 10 Para uso en esta etapa del procedimiento, son adecuados una diversidad de nucleófilos. En general, el nucleófilo puede tener un pKa mayor de aproximadamente 13. Los nucleófilos que tienen esta característica incluyen hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos (tales como, por ejemplo, NaOH y CaOH₂ y similares); alcóxidos (tales como, por ejemplo, metóxido, etóxido, etc.); grupo 1 de sales de carbaniones (tales como, por ejemplo, metil litio, butil litio, etc.); amidas (tales como, por ejemplo, amida sódica, metil amida de litio, isopropil amida de litio, etc.); e hidruros (tales como, por ejemplo, hidruro sódico, NaBH₄, y similares). En realizaciones preferidas, el nucleófilo puede ser hidróxido potásico o hidróxido sódico.

- 15 La cantidad de nucleófilo agregado a la mezcla de reacción puede variar y variará. En general, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (III) al nucleófilo puede variar desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:8. En diversas realizaciones, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (III) al nucleófilo puede ser aproximadamente 1:1, 1:1,5, 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5, 1:4, 1:4,5, 1:5, 1:5,5, 1:6, 1:6,5, 1:7, 1:7,5, ó 1:8. En una realización a modo de ejemplo, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (III) al nucleófilo puede ser aproximadamente 1:4.

- 20 El contacto con el nucleófilo puede llevarse a cabo en la presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados están detallados anteriormente en la secciones (II)(b)(iii). En algunas realizaciones, el disolvente puede comprender además un disolvente prótico. Los ejemplos no limitativos de disolventes próticos adecuados incluyen agua; un alcohol tal como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, n-butanol, s-butanol, t-butanol, y similares; un diol tal como propileno glicol; un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, etc.; una amida tal como formamida, acetamida, y similares; y combinaciones de cualquiera de los anteriores.

- 25 La etapa de hidrólisis puede llevarse a cabo a una temperatura que varía desde aproximadamente 50°C hasta aproximadamente 100°C. En diversas realizaciones, la temperatura de la reacción puede ser de 50°C, 55°C, 60°C, 65°C, 70°C, 75°C, 80°C, 85°C, 90°C, 95°C, ó 100°C. En realizaciones preferidas, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que varía desde aproximadamente 60°C hasta aproximadamente 90°C.

- 30 Típicamente, la reacción se deja desarrollar durante un periodo de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción, tal como se ha detallado anteriormente. En una reacción completada, la cantidad de compuesto que comprende la Fórmula (III) remanente en la mezcla de reacción puede ser menor de aproximadamente 3%, y preferiblemente menor de aproximadamente 1%. En general, la reacción puede llevarse a cabo durante aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 12 horas, y más típicamente, durante aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 6 horas.

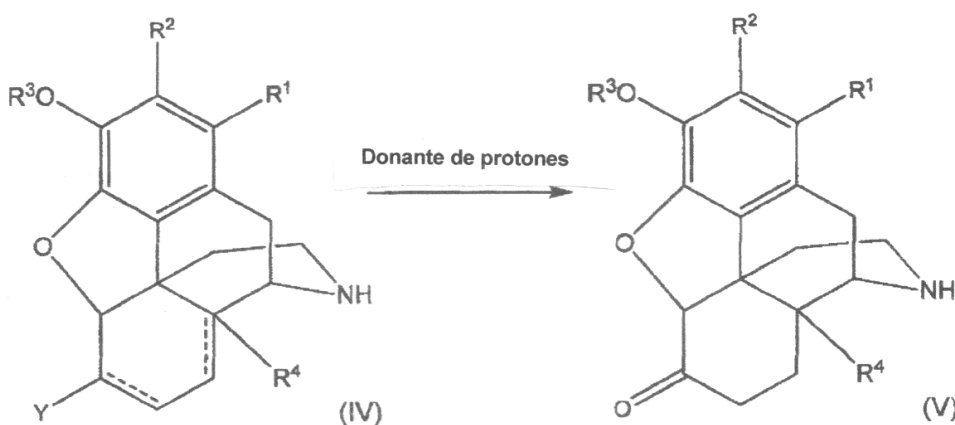
- 35 El compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede aislarse a partir de la mezcla de reacción usando técnicas conocidas para los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitativos de técnicas adecuadas incluyen precipitación, extracción, evaporación, destilación, cromatografía, y cristalización. El compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede usarse tal cual, o puede convertirse a otro compuesto usando técnicas familiares para los expertos en la técnica.

El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede variar y variará. Típicamente, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede ser de al menos aproximadamente 35%. En una realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede variar desde aproximadamente 35% hasta aproximadamente 65%. En otra realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede variar desde aproximadamente 65% hasta aproximadamente 75%. En otra realización aún, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede variar desde aproximadamente 75% hasta aproximadamente 85%. En una realización adicional, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede variar desde aproximadamente 85% hasta aproximadamente 95%. En otra realización todavía, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede ser mayor de aproximadamente 95%.

(d) Eliminación de los grupos de protección cetona

El compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede también ponerse en contacto con un donante de protones de manera tal que el grupo de protección cetona se separe para formar un compuesto que comprende la Fórmula (V), tal como se presenta en un diagrama a continuación en el Esquema de Reacción 3:

Esquema de Reacción 3:



Para uso en esta reacción son adecuados una diversidad de donantes de protones. En general, el donante de protones puede tener un pKa menor de 0, o más preferiblemente menor de -2. Los ejemplos no limitativos de donantes de protones que tienen esta característica incluyen haluros de hidrógeno (por ejemplo, ácido clorhídrico (HCl), ácido bromhídrico (BrH), ácido yodhídrico (IH), y similares); oxiácidos de halógeno (por ejemplo, ácido clórico (HClO₃), ácido perclórico (HClO₄), y los compuestos correspondientes para bromo y yodo); ácido sulfúrico (H₂SO₄); ácido fluorosulfúrico (FSO₃); ácido nítrico (HNO₃); ácido fluoroantimónico; ácido fluorobórico; ácido hexafluorofosfórico; ácido crómico; ácido bórico; y ácidos sulfónicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico (o ácido mesílico, CH₃SO₃H), ácido etanosulfónico (o ácido esílico, CH₃CH₂SO₃H), ácido bencenosulfónico (o ácido besílico, C₆H₅SO₃H); ácido p-toluenosulfónico (o ácido tosílico, CH₃C₆H₄SO₃H), ácido trifluorometanosulfónico (o ácido triflico, CF₃SO₃H), etc.). En realizaciones preferidas, el donante de protones puede ser ácido clorhídrico (HCl) o ácido bromhídrico (HBr).

La cantidad de donante de protones en contacto con el compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede variar y variará. En general, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (IV) al donante de protones puede variar desde aproximadamente 1:2 hasta aproximadamente 1:10. En diversas realizaciones, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (IV) al donante de protones puede ser aproximadamente 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5, 1:4, 1:4,5, 1:5, 1:5,5, 1:6, 1:6,5, 1:7, 1:7,5, 1:8, 1:9, ó 1:10. En una realización a modo de ejemplo, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (IV) al donante de protones puede ser aproximadamente 1:5,5.

El contacto con el donante de protones puede llevarse a cabo en la presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados han sido detallado anteriormente en la sección (ii)(c). La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura que varía desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 80°C. En diversas realizaciones, la temperatura de la reacción puede ser de 25°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C, 70°C, 75°C, ó 80°C. En realizaciones preferidas, la reacción puede llevarse a cabo a temperaturas que varían desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 50°C.

Típicamente, la reacción se deja desarrollar durante un periodo de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción, tal como se ha detallado anteriormente. En una reacción completada, la cantidad de compuesto que comprende la Fórmula (IV) remanente en la mezcla de reacción puede ser menor de aproximadamente 3%, y preferiblemente menor de aproximadamente 1%. En general, la reacción puede llevarse a cabo durante aproximadamente 30 minutos hasta aproximadamente 12 horas.

El compuesto que comprende la Fórmula (V) puede aislarse a partir de la mezcla de reacción usando técnicas conocidas para los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitativos de técnicas adecuadas incluyen precipitación, extracción, evaporación, destilación, cromatografía, y cristalización. El compuesto que comprende la Fórmula (V) puede usarse tal cual, o puede convertirse a otro compuesto usando técnicas familiares para los expertos en la técnica.

- 5 El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (V) puede variar y variará. Típicamente, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (V) puede ser de al menos aproximadamente 35%. En una realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (V) puede variar desde aproximadamente 35% hasta aproximadamente 65%. En otra realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (V) puede variar desde aproximadamente 65% hasta aproximadamente 75%. En otra realización aún, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (V) puede variar desde aproximadamente 75% hasta aproximadamente 85%. En una realización adicional, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (V) puede variar desde aproximadamente 85% hasta aproximadamente 95%. En otra realización todavía, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (V) puede ser mayor de aproximadamente 95%.

(e) Estereoquímica

- 15 Los compuestos que comprenden cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IV), o (V) pueden tener una orientación (-) o (+) con respecto a la orientación de la luz polarizada. Más específicamente, cada centro quiral de los morfínanos puede tener una configuración R o una S. Los compuestos descritos en la presente invención pueden tener al menos cuatro centros quirales, fundamentalmente los carbonos C-5, C-9, C-13, y C-14. En cada centro quiral, la estereoquímica en el átomo de carbono es independientemente R o S. La configuración de C-5, C-9, C-13, y C-14, respectivamente, puede ser *RRRR*, *RRRS*, *RRSR*, *RSRR*, *SRRR*, *RRSS*, *RSSR*, *SSRR*, *SRRS*, *SRSR*, *RSRS*, *RSSS*, *SRSS*, *SSRS*, *SSSR*, o *SSSS*, con la condición de que los átomos C-15 y C-16 estén ambos o bien sobre la cara alfa de la molécula o bien sobre la cara beta de la molécula.

- 25 El compuesto que comprende cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (IIa), (IIb), (III), (IV), o (V) puede ser una base libre o una sal aceptable farmacéuticamente. Las sales aceptables farmacéuticamente incluyen, sin limitación, acetato, aspartato, benzoato, bitartrato, citrato, formiato, gluconato, glucuronato, glutamato, fumarato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, hipofosfito, isobutirato, isocitrato, lactato, malato, maleato, meconato, metilbromuro, metanosulfonato, monohidrato, mucato, nitrato, oxalato, fenilpropionato, fosfato, ftalato, propionato, piruvato, salicilato, estearato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, terftalato, valerato, y similares.

Definiciones

- 30 Los compuestos descritos en la presente invención tienen centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente substituido pueden aislarse en forma racémica u ópticamente activa. Todas las formas quirales, diastereómeras, racémicas y todas las formas isómeras geométricas de una estructura están incluidas, salvo que esté específicamente indicada la forma isómera o estereoquímica específica.

- 35 El término “acilo”, tal como se usa en la presente invención, solo o como parte de otro grupo, indica el resto formado mediante la separación del grupo hidroxilo procedente del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, RC(O)-, en el que R es R¹, R¹O-, R¹R²N-, o R¹S-, R¹ es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosubstituido, o heterociclo, y R² es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo substituido.

- 40 El término “aciloxi”, tal como se usa en la presente invención, solo o como parte de otro grupo, indica un grupo acilo tal como se ha descrito anteriormente unido a través de un enlace oxígeno (O), por ejemplo, RC(O)O- en el que R es tal como se ha definido en relación con el término “acilo”.

El término “alquilo”, tal como se usa en la presente invención, describe grupos que son preferiblemente alquilos inferiores que contienen desde uno hasta ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena recta o ramificada o cíclicos e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.

- 45 El término “alqueno”, tal como se usa en la presente invención, describe grupos que son preferiblemente alquenos inferiores que contienen desde dos hasta ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena recta o ramificada o cíclicos e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo y similares.

- 50 El término “alquino”, tal como se usa en la presente invención, describe grupos que son preferiblemente alquinos inferiores que contienen desde dos hasta ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena recta o ramificada e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y similares.

- 55 El término “aromático”, tal como se usa en la presente invención, solo o como parte de otro grupo, indica grupos aromáticos homo- o heterocíclicos opcionalmente substituidos conjugados a un anillo planar o sistema de anillo que comprende electrones deslocalizados. Estos grupos aromáticos son preferiblemente grupos monocíclicos (por ejem-

plo, furano o benceno), bicíclicos, o tricíclicos que contienen desde 5 hasta 14 átomos de carbono en la porción anillo. El término "aromático" abarca los grupos "arilo" definidos más adelante.

El término "arilo" o "Ar", tal como se usa en la presente invención, solo o como parte de otro grupo, indica grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente substituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen desde 6 hasta 10 átomos de carbono en la porción anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo substituido, bifenilo substituido o naftilo substituido.

Los términos "carbociclo" o "carbocíclico", tal como se usa en la presente invención, solo o como parte de otro grupo, indican anillo o sistema de anillo homocíclico, aromático o no aromático, opcionalmente substituido, en el cual todos los átomos en el anillo son carbono, con preferiblemente 5 ó 6 átomos de carbono en cada anillo. Los substituyentes a modo de ejemplo incluyen uno o más de los grupos siguientes: hidrocarbilo, hidrocarbilo substituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro, y tio.

Los términos "halógeno" o "halo", tal como se usan en la presente invención, solos o como parte de otro grupo, se refieren a cloro, bromo, flúor, y yodo.

El término "heteroátomo" se refiere a átomos diferentes de carbono e hidrógeno.

El término "heteroaromático", tal como se usa en la presente invención, solo o como parte de otro grupo, indica grupos aromáticos opcionalmente substituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroaromático preferiblemente tiene 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 a través de un carbono. Los grupos a modo de ejemplo incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, piracinilo, piridacinilo, indolilo, isoindolilo, indolicinilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridacinilo, carbozolilo, purinilo, quinoleinilo, isoquinoleinilo, imidazopiridilo, y similares. Los substituyentes a modo de ejemplo incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo substituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro, y tio.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico", tal como se usan en la presente invención, solos o como parte de otro grupo, indican grupos aromáticos o no aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, completamente saturados o insaturados, opcionalmente substituidos, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo preferiblemente tiene 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 a través de un carbono o heteroátomo. Los grupos heterociclo a modo de ejemplo incluyen heteroaromáticos tal como se han descrito anteriormente. Los substituyentes a modo de ejemplo incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo substituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro, y tio.

Los términos "hidrocarbano" e "hidrocarbilo", tal como se usan en la presente invención, describen compuestos orgánicos o radicales que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, y arilo. Igualmente, estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo substituidos con otros grupos hidrocarburo alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo, y alquinarilo. Salvo que se indique lo contrario, estos restos comprenden preferiblemente 1 a 20 átomos de carbono.

El término "grupo de protección de oxígeno", tal como se usa en la presente invención, indica un grupo capaz de proteger un átomo de oxígeno (y en consecuencia, de formar un hidroxilo protegido), en el que el grupo de protección puede separarse, posteriormente a la reacción para la cual se ha usado la protección, sin alterar al resto de la molécula. Los grupos de protección a modo de ejemplo incluyen éteres (por ejemplo, alilo, trifenilmetilo (trilito o Tr), p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (por ejemplo, metoximetilo (MOM), β-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropiraniilo (THP), etoxi etilo (EE), metiltiomietilo (MTM), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM)), ésteres (por ejemplo, benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo), éteres de sililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenisililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenisililo (TBDPS), y similares. En *Protective Groups in Organic Synthesis*, por T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 3rd. ed., John Wiley & Sons, (1999), pueden encontrarse una diversidad de grupos de protección y las síntesis de los mismos.

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

Cuando se introducen los elementos de la presente invención o la(s) realización(es) preferidas de los mismos, los artículos "uno", "un", "el" y "dicho" están destinados a indicar que existen uno o más de los elementos. Los términos

“comprenden”, “incluyen” y “tienen” están destinados a ser inclusivos y significan que pueden ser elementos adicionales distintos de los elementos listados.

Habiendo descrito la invención en detalle, resultará obvio que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

5 Ejemplos

Los ejemplos siguientes se incluyen a fin de demostrar las realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la técnica comprenderán que las técnicas divulgadas en los ejemplos representan técnicas descubiertas por los autores de la presente invención para desarrollar bien la práctica de la invención. No obstante, los expertos en la técnica comprenderán, a la luz de la presente divulgación, que puede realizarse muchos cambios en las realizaciones específicas que se han divulgado y obtener aún un resultado igual o similar sin apartarse del espíritu y ámbito de la invención, por lo que todo objeto establecido debe interpretarse como ilustrativo y no en sentido limitativo.

Ejemplo 1: Síntesis de dihidro-cíclico-etileno-acetal-codeinona

Se suspendió hidrocodona (306 g) en etileno glicol (1224 ml) y se enfrió a 5-10°C. Se agregó MeSO₃H (108,3 ml) para formar una solución mientras se mantenía la mezcla de reacción por debajo de 40°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución se agregó a NH₄OH al 3% enfriado en hielo (6120 ml), mientras se agitaba para formar una suspensión. Esta se agitó a 0°-10°C durante 2 horas y se filtró. Los sólidos resultantes se lavaron con agua (3 x 153 ml) y se secaron bajo vacío a 60°C durante 24 horas, proporcionando 327 g de sólido.

Ejemplo 2: Síntesis de dihidrocíclico-etileno-acetal-N-(etoxicarbonil)-norcodeinona

La dihidro-cíclico-etileno-acetal-codeinona anterior (327 g) se disolvió en CHCl₃ (1308 ml). Se agregaron Na₂SO₄ (505 g) y MgSO₄ (109 g). La mezcla se calentó a 55°C. Se agregó cloroformiato de etilo (363 ml). La mezcla de reacción se calentó con reflujo durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. Los sólidos obtenidos se lavaron con CHCl₃ (2 x 327 ml). El filtrado se trató con solución acuosa al 5% de NaOH (1635 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con CHCl₃ (327 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 0,1 N (1635 ml) y agua (1635 ml). La capa orgánica se trató en vacío hasta sequedad, proporcionando el producto en forma de sólidos.

Ejemplo 3: Síntesis de dihidrocíclico-etileno-acetal-N-(fenoxicarbonil)-norcodeinona

A la mezcla enfriada de dihidro-cíclico-etileno-acetal-codeinona (32,4 g), bicarbonato sódico (23,8 g), y cloroformo (145 ml), en un baño de hielo (pre-enfriado durante 10 minutos), se agregó cloroformiato de fenilo (14,2 ml) gota a gota. La mezcla resultante se calentó gradualmente a 53°C durante tres horas; a continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y la mezcla se filtró. El material sólido se lavó con CHCl₃ (2 x 20 ml). Los filtrados se agregaron a solución acuosa de Na₂CO₃ al 5% enfriada en hielo (145 ml). La fase acuosa se extrajo con CHCl₃ (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml). La capa orgánica se evaporó sobre un rotavapor, proporcionando 44,7 g de una espuma sólida,

Ejemplo 4: Síntesis de dihidrotebaína

A la solución de dihidrocodona (5,7 g) y DMF seco (66 ml), se agregó hidruro sódico en aceite mineral al 60% (0,9 g). La mezcla de color amarillo claro resultante se agitó bajo nitrógeno durante 15 minutos y, a continuación, se enfrió a 0°C en un baño de hielo durante 10 minutos; a continuación, se agregó sulfato de dimetilo (2,4 ml) a la mezcla de color amarillo claro enfriada y se agitó durante 30 minutos. La reacción se vertió en una mezcla de hielo/agua (250 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (400 ml); la fase orgánica se separó y se lavó con salmuera e hidróxido sódico al 1% (50 ml x 5), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de eliminar los volátiles, dejó un residuo aceitoso. El material bruto se purificó sobre gel de sílice con EtOAc/heptano/DCM + 1% de Et₃N + 1% de MeOH, 3:1:1. El producto final se obtuvo en forma de sólido de color blanco, 2,8 g.

Ejemplo 5: Síntesis de dihidro-N-(fenoxicarbonil)-norcodeinona

A la mezcla enfriada de dihidrotebaína (30 g), bicarbonato sódico (29 g), y 216 ml de acetonitrilo en un baño de hielo, se agregó cloroformiato de fenilo (24 ml) gota a gota. Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se calentó gradualmente a 50°C (baño de aceite) durante cinco horas. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a la reacción enfriada se agregaron 500 ml de acetato de etilo y 200 ml de agua; la fase orgánica se separó y se lavó con hidróxido sódico 2 N (4 x 150 ml), agua (200 ml), seguido de solución de ácido fórmico al 5% (2 x 60 ml) y salmuera y, a continuación, se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de eliminar los volátiles, proporcionó 42 g de sólido de color púrpura claro.

Ejemplo 6: Síntesis de dihidrocíclico-etileno-acetal-norcodeinona

La dihidrocíclico-etileno-acetal-N-(etoxicarbonil)-norcodeinona anterior se calentó y disolvió en DMSO (981 ml) y etileno glicol (196 ml) bajo nitrógeno. Se agregaron agua (196 ml) y KOH (50%, 327 ml). La mezcla se calentó a

100°C durante 10 horas. Se agregó más agua (5886 m) y se calentó durante 1 hora más después de completar la adición. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró. Los sólidos obtenidos se lavaron con agua (3 x 327 ml), se secaron en vacío a 80°C durante 6 horas, proporcionando 297 g de sólidos.

5 **Ejemplo 7: Síntesis de sal hidrocioruro de dihidrocíclico-etileno-acetal-norcodeinona**

Una mezcla de dihidrocíclico-etileno-acetal-N-(fenoxicarbonil)-norcodeinona anterior (5 g), tolueno (19 ml), dimetil sulfóxido (4 ml) e hidróxido potásico (2,3 g) se calentó a 86°C (baño de aceite) durante cinco horas y, a continuación, la reacción se enfrió a 30-35°C y se interrumpió mediante la adición de agua (11 ml); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se agregaron 150 ml de cloruro de metileno, la fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con hidróxido amónico diluido una vez y se secó sobre sulfato magnésico anhidro. Después de eliminar los volátiles, al residuo se agregaron 100 ml de tolueno, la solución se borboteó en baño de hielo con cloruro de hidrógeno gas, formándose abundantes precipitados de color blanco. La mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante dos horas, el sólido se filtró y se lavó con tolueno, se secó al aire durante una noche y posteriormente se secó en estufa de vacío a 60°C, proporcionando 2,91 g de sólido de color blanco.

Ejemplo 8: Síntesis de sal hidrocioruro de dihidrocíclico-etileno-acetal-norcodeinona

Una mezcla de dihidrocíclico-etileno-acetal-N-(fenoxicarbonil)-norcodeinona anterior (5 g), tolueno (19 ml), dimetil acetamida (4 ml) e hidróxido potásico (2,3 g) se calentó a 86°C (baño de aceite) durante dos horas y, a continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió mediante la adición de agua (30 ml). El producto se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con hidróxido amónico diluido una vez y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. Después de eliminar los volátiles, al residuo se agregaron 100 ml de tolueno, la solución se borboteó en baño de hielo con cloruro de hidrógeno gas, formándose abundantes precipitados de color blanco. La mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante dos horas, el sólido se filtró y se lavó con tolueno, se secó al aire durante una noche y posteriormente se secó en estufa de vacío a 60°C, proporcionando 2,7 g de sólido de color blanco.

Ejemplo 9: Síntesis de sal hidrocioruro de dihidrocíclico-etileno-acetal-norcodeinona

Una mezcla del material de partida dihidrocíclico-etileno-acetal-N-(fenoxicarbonil)-norcodeinona (5 g), tolueno (19 ml), tetrametil sulfona (4 ml) e hidróxido potásico (2,3 g) se calentó a 86°C (baño de aceite) durante tres horas y, a continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió mediante la adición de agua (30 ml). El producto se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con hidróxido amónico diluido una vez y se secaron sobre sulfato magnésico anhidro. Después de eliminar los volátiles, al residuo se agregaron 80 ml de tolueno, la solución se borboteó en baño de hielo con cloruro de hidrógeno gas, formándose abundantes precipitados de color blanco. La mezcla resultante se agitó en un baño de hielo durante dos horas, el sólido se filtró y se lavó con tolueno, se secó al aire durante una noche y posteriormente se secó en estufa de vacío a 60°C, proporcionando 3,0 g de sólido de color blanco.

Ejemplo 10: Síntesis de nordihidrotebaína

Una mezcla de dihidro-N-(fenoxicarbonil)-nortebaína (10 g), tolueno (43 ml), DMSO (11 ml) e hidróxido potásico (10,8 g) se calentó a 86°C (baño de aceite) durante cinco horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y a la reacción enfriada se agregaron 100 ml de agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 30 ml.); los lavados acuosos se combinaron con la fase acuosa; las fases acuosas combinadas se extrajeron con MeOH/diclorometano 1:9 (4 x 70 ml); las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con solución de hidróxido sódico 2 N (4 x 50 ml) y, a continuación, se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de eliminar los volátiles sobre rotavapor, el residuo se secó posteriormente en vacío a 60°C durante 12 horas, proporcionando 2,2 g de sólido de color amarillo claro.

45 **Ejemplo 11: Síntesis de 3-bromo-dihidrocíclico-etileno-acetal-norcodeinona**

Se disolvió dihidrocíclico-etileno-acetal-norcodeinona (275 g) en cloroformo (1375 ml) y etileno glicol (186 ml) se enfriaron a 0-10°C. Se agregó MeSO₃H (87 m) para formar una solución mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 15°C durante la adición. Se agregó NBA (115,6 g, 1 eqv.) a lo largo de tres horas a 0-10°C. La solución se agitó durante 30 minutos y se transfirió dentro de una solución enfriada en hielo de NH₄OH al 5% (1100 ml). La capa acuosa se extrajo en cloroformo (275 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 x 825 ml) y se trató en vacío hasta sequedad, proporcionando el producto bruto en forma de sólidos.

Ejemplo 12: Síntesis de hidrobromuro de 3-bromo-norhidrocodona

Los sólidos anteriores, 3-bromo-dihidrocíclico-etileno-acetal-norcodeinona, se disolvieron en una solución de HBr en agua (formada a partir de 510 ml de c-BrH y 1530 ml de agua). Esta se calentó a 40°C durante 40 minutos, se enfrió a 5°C durante 3 horas y se filtró. Los sólidos obtenidos se lavaron con solución fría de HBr al 5% en agua (3 x 170

ml, 5°C) y se secaron en vacío a 60°C durante 18 horas, proporcionando 335 g de sólidos. El producto no contenía aldol dímero.

Ejemplo 13: Síntesis de hidrobromuro de norhidrocodona

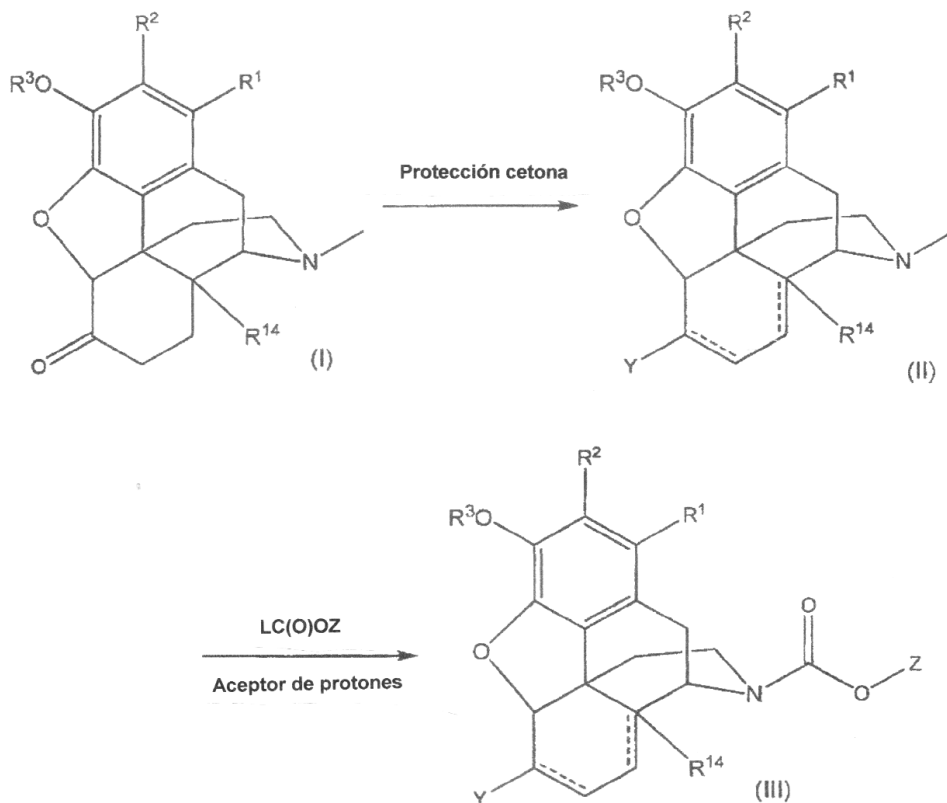
- 5 Se disolvió dihidrocíclico-etileno-acetal-N-norcodeinona (10 g) en una solución de HBr en agua (formada a partir de 12 ml de c-BrH y 38 ml de agua). Esta se calentó a 40°C durante 40 minutos, se enfrió a 5°C durante 3 horas y se filtró. Los sólidos obtenidos se lavaron con solución fría de HBr al 5% en agua (2 x 4 ml, 5°C) y se secaron en vacío a 60°C durante 18 horas, proporcionando 6,8 g de sólidos.

Ejemplo 14: Síntesis de norhidrocodona

- 10 A la suspensión de nordihidrotebaína (2,4 g) en 50 ml de agua, se agregaron 25 ml de HCl 1,25 M en metanol y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los volátiles de la reacción se eliminaron sobre un rotavapor, proporcionando 2,3 g un sólido de color amarillo.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de desmetilación de un N-metil morfina que comprende un grupo 6-cetona, comprendiendo el procedimiento la protección del grupo 6-cetona mediante la formación de un grupo alqueno acetal, un dialquil acetal, o un enol éter en el carbono 6 y la separación del grupo N-metilo mediante reacción con un haloformiato de hidrocarbilo para formar un N-hidrocarboxicarbonil morfina, 6-cetona-protegido.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el N-hidrocarboxicarbonil morfina 6-cetona-protegido se hidroliza para formar un nor-morfina, 6-cetona-protegido.
3. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el nor-morfina 6-cetona-protegido se hidroliza para formar un nor-morfina 6-cetona.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el N-hidrocarboxicarbonil morfina, 6-cetona-protegido es un compuesto que comprende la Fórmula (III), comprendiendo el procedimiento además:
 - (a) la puesta en contacto de un compuesto que comprende la Fórmula (I) con un agente que forma un grupo de protección cetona de manera tal que se forma un compuesto que comprende la Fórmula (II); y
 - (b) la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (II) con un agente de N-desmetilación que comprende LC(O)OZ y un aceptor de protones, para formar el compuesto que comprende la Fórmula (III);



en las que:

R^1 y R^2 están independientemente elegidos entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, $\{-\text{OR}^8$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R^3 está elegido entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R^{14} está elegido entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-\text{OR}^8$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R^8 y Z están independientemente elegidos entre hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

L es halógeno; e

Y está elegido entre alqueno acetal, dialquil acetal, y enol éter, en el que cada línea de trazos indica un enlace doble opcional.

5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que:

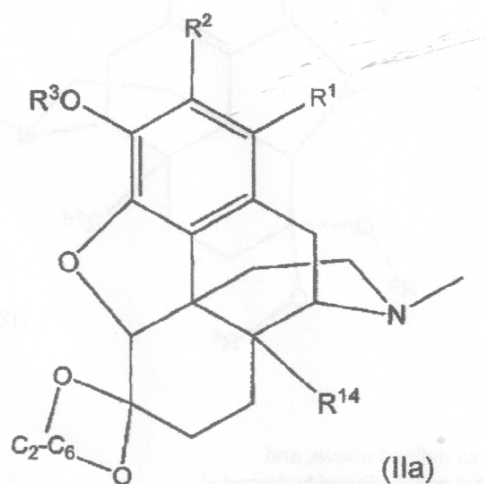
5 R^1 , R^2 , y R^{14} están independientemente elegidos entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, acilo, alquilo, alquenoilo, arilo, alquilo sustituido, alquenoilo sustituido, arilo sustituido, alcóxicarbonilo, y aroxicarbonilo.

R^3 está elegido entre hidrógeno, alquilo, alquenoilo, arilo, alquilo sustituido, alquenoilo sustituido, arilo sustituido, acilo, alcóxicarbonilo, aroxicarbonilo, acetal, éter, silil éter, y alquilsulfonilo; y

Z está elegida entre alquilo, alquenoilo, alquilarilo, aralquilo, arilo, alquilo sustituido, alquenoilo sustituido, alquilarilo sustituido, aralquilo sustituido, y arilo sustituido.

10 6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 4 ó 5, en el que el compuesto que comprende la Fórmula (II) está elegido entre:

(a) un alqueno acetal que comprende la Fórmula (IIa) que se forma mediante la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (I) con un alqueno diol y un donante de protones, comprendiendo el compuesto de Fórmula (IIa):



15 en la que:

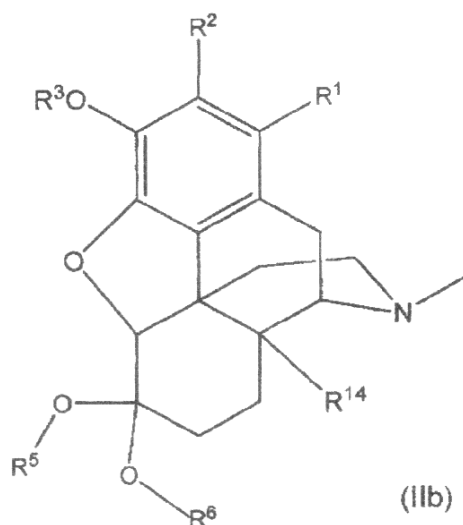
R^1 y R^2 están independientemente elegidos entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, $\{-OR^8\}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R^3 está elegido entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

20 R^{14} está elegido entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-OR^8\}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido; y

R^8 está elegido entre hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

25 (b) un dialquil acetal que comprende la Fórmula (IIb) que se forma mediante la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (I) con al menos un alcohol y un donante de protones, comprendiendo el compuesto de Fórmula (IIb):



en la que:

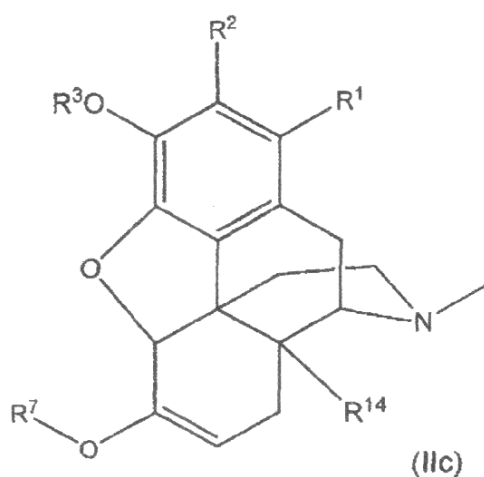
R^1 y R^2 están independientemente elegidos entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, $\{-OR^8\}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R^3 está elegido entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R^{14} está elegido entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-OR^8\}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido; y

R^5 , R^6 , y R^8 están independientemente elegidos entre hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido; y

(c) un enol éter que comprende la Fórmula (IIc) que se forma o bien mediante a) la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (I) con un alcohol y un donante de protones seguido de destilación del alcohol, o bien mediante b) la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (I) con un aceptor de protones y un alquil sulfato, comprendiendo el compuesto de Fórmula (IIc):



en la que:

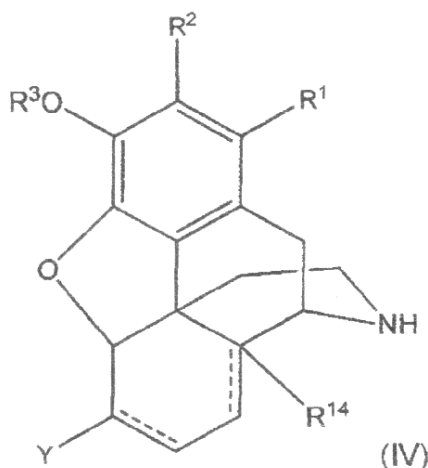
R^1 y R^2 están independientemente elegidos entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, $\{-OR^8\}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R^3 está elegido entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R^{14} está elegido entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-OR^8\}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido; y

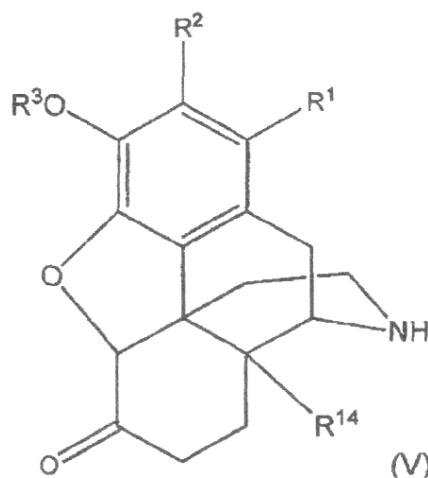
R^7 y R^8 están independientemente elegidos entre hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido.

7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, en el que la etapa de reacción (a) se lleva a cabo en la presencia de un disolvente aprótico, un disolvente no polar, o combinaciones de los mismos; la relación en peso del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) es desde aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 20:1; la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 60°C; el agente de N-desmetilación está elegido entre haloformiato de alquilo, haloformiato de alcoxilquilo, haloformiato de fenilo, haloformiato de bencilo, haloformiato de vinilo, y haloformiato de 2-cloroalquilo; el aceptor de protones tiene un pKa mayor de aproximadamente 7; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) a LC(O)OZ al aceptor de protones es desde aproximadamente 1:1:1 hasta aproximadamente 1:3:6; la reacción de la etapa (b) se lleva a cabo en la presencia de un disolvente elegido entre acetonitrilo, clorobenceno, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo, acetato de n-propilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, tolueno, y combinaciones de los mismos; la relación en peso del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (II) es desde aproximadamente 0,5:1 hasta aproximadamente 20:1; y la reacción de la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 120°C.
8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, que comprende además la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (III) con un nucleófilo elegido entre una amida, un alcóxido, un hidruro para formar un compuesto que comprende la Fórmula (IV):



en la que:

- R¹ y R² están independientemente elegidos entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, {-}OR⁸, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
- R³ está elegido entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
- R¹⁴ está elegido entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, {-}OR⁸, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
- R⁸ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; e
- Y está elegido entre alqueno acetal cíclico, dialquenol acetal, y enol éter, en el que cada línea de trazos indica un enlace doble opcional.
9. El procedimiento de la reivindicación 8, comprende la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (IV) con un donante de protones para formar un compuesto que comprende la Fórmula (V):



en la que:

R^1 y R^2 están independientemente elegidos entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, $\{-OR^8$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

5 R^3 está elegido entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R^{14} está elegido entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $\{-OR^8$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido; y

R^8 es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

10 **10.** El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el donante de protones tiene un pKa menor de aproximadamente -2; y la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (IV) al donante de protones es aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:10.

11. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el alqueno diol es etileno glicol; el donante de protones es ácido metanosulfónico; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al etileno glicol al ácido metanosulfónico es aproximadamente 1:4-30;3 y la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura menor de aproximadamente 40°C.

15 **12.** El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el aceptor de protones es hidruro sódico; el alquil sulfato es dimetil sulfato; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al aceptor de protones al dialquil sulfato es aproximadamente 1:1,5;1,4 y la reacción de la etapa (a) se lleva a cabo a una temperatura menor de aproximadamente 40°C.

20 **13.** El procedimiento de las reivindicaciones 11 ó 12, en el que el agente de N-desmetilación es cloroformiato de etilo, cloroformiato de fenilo; el aceptor de protones es una sal carbonato o bicarbonato; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) al agente de desmetilación al aceptor de protones es desde aproximadamente 1:1,2;2-3; la reacción de la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente 40°C hasta aproximadamente 80°C; el compuesto que comprende la Fórmula (III) comprende menos de aproximadamente 0,05% en peso de una impureza de aldol dímero; y la actividad óptica de los compuestos que comprenden las Fórmulas (I), (II), ó (III) está elegida entre (-) enantiómero, (+) enantiómero, y combinaciones de los mismos; y la configuración de C-5, C-13, C-14, y C-9, respectivamente, está elegida entre RRRR, RRRS, RRSR, RSRR, SRRR, RRSS, RSSR, SSRR, SRRS, SRSR, RSRS, RSSS, SRSS, SSRS, SSSR, y SSSS, con la condición de que C-15, y C-16 estén ambas o bien sobre la cara alfa o bien sobre la cara beta de la molécula.

30 **14.** El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 13, en el que la actividad óptica de los compuestos que comprenden las Fórmulas (I), (II), ó (III) está elegida entre (-) enantiómero, (+) enantiómero, y combinaciones de los mismos; y la configuración de C-5, C-13, C-14, y C-9, respectivamente, está elegida entre RRRR, RRRS, RRSR, RSRR, SRRR, RRSS, RSSR, SSRR, SRRS, SRSR, RSRS, RSSS, SRSS, SSRS, SSSR, y SSSS, con la condición de que C-15, y C-16 estén ambas o bien sobre la cara alfa o bien sobre la cara beta de la molécula.

35 **15.** El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el N-hidrocarboxicarbonil morfinano, 6-cetona-protégido, comprende menos de aproximadamente 0,05% en peso de una impureza de aldol dímero.