

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 610**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

C07D 489/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2011** **E 11736153 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2580218**

54 Título: **Proceso para la N-desalquilación de aminas terciarias**

30 Prioridad:

11.06.2010 US 354017 P

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

10.06.2015

73 Titular/es:

**RHODES TECHNOLOGIES (100.0%)
498 Washington Street
Coventry, RI 02816, US**

72 Inventor/es:

**REISCH, HELGE, A.;
SANDOVAL, SERGIO y
STYMIEST, JAKE, L.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 537 610 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la N-desalquilación de aminas terciarias.

1. Campo

La presente invención proporciona métodos mejorados para la N-desalquilación de aminas terciarias, concretamente N-desmetilación de opioides, en los que la reacción de desalquilación se lleva a cabo en un disolvente que comprende un alcohol terciario.

2. Antecedentes

La N-desalquilación de aminas terciarias es una transformación química clave en muchos procesos para la preparación de compuestos clínicamente y comercialmente importantes. Los métodos para la N-desalquilación de aminas terciarias se conocen en la técnica e incluyen la reacción de la amina terciaria con bromuro de cianógeno (véase, por ejemplo, Patente U.S. No. 3.254.088; Patente U.S. No. 3.433.791; y Cooley *et al.*, "Amine Dealkylations with Acyl Chlorides" (1989) *Synthesis* 1-7), azodicarboxilatos de dialquilo incluyendo dietilazodicarboxilato y diisopropilazodicarboxilato (véase, por ejemplo, GB 1.124.441), y reactivos haloformato, incluyendo cloroformatos de vinilo, metilo, etilo, alilo, propilo, heptilo, fenilo, bencilo, α -cloro-etilo, y 2,2,2-tri-cloro-etilo (véase, por ejemplo, Patentes U.S. Nos. 3.905.981 y 4.472.253; US 2009/0156815; US 2009/0156819; Olofson *et al.* (1984) *J. Org. Chem.* 49(11):2081-2083; y Rice *et al.* (1975) *J. Org. Chem.* 40(12):1850-1851).

Los métodos adicionales para la N-desalquilación, particularmente N-desmetilación de aminas terciarias, implican escisión fotoquímica, así como la formación e hidrólisis de intermedios ditiocarbamato, metioximetiléter, y amina N-óxido para proporcionar los derivados de amina secundaria correspondientes ("nor") (véase, por ejemplo, Santamaria *et al.* (1989) *Tetrahedron Lett.* 30:2927; Santamaria *et al.* (1990) *Tetrahedron Lett.* 31:4735; Acosta *et al.* (1994) *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 17(7):1985-1986; Murahashi *et al.* (1988) *J. Am. Chem. Soc.* 110:8256; Murahashi (1995) *Angew. Chem., Int. Ed., Engl.* 34:2443; Polniaszek *et al.* (1992) *J. Org. Chem.* 57:4103; Murahashi *et al.* (1992) *Tetrahedron Lett.* 33:6991; Murahashi *et al.* (2003) *J. Am. Chem. Soc.* 125:15312; McCamley *et al.* (2003) *J. Org. Chem. Soc.* 68:9847; Gesson *et al.*, "Preparation of N-Demethyl and N-Alkyl Analogs of L-Rhodosamine" (Nov. 1990) *Synlett.* 669-670; Rosenau *et al.* (2004) *Org. Lett.* 6:541; Menchaca *et al.* (2003) *J. Org. Chem.* 68:8859; Periasamy *et al.* (2000) *J. Org. Chem.* 65:3548; Saaby *et al.* (2000) *Angew. Chem., Int. Ed., Engl.* 39:4114-4116; Denis *et al.* (2002) *Tetrahedron Lett.* 43:4171; y Zhang *et al.* (2005) *Org. Lett.* 7:3239).

Como se muestra en estas referencias, la amina terciaria se convierte en un intermedio que se escinde posteriormente para proporcionar la amina secundaria desalquilada (por ejemplo, desmetilada) correspondiente. La amina secundaria puede realquilarse, por ejemplo, por condensación con un haluro de alquilo o alquenoililo seleccionado de entre yoduro de propilo, metil bromuro de ciclopropilo, metil bromuro de ciclobutilo, y bromuro de alilo (véase, por ejemplo, Patentes U.S. Nos. 3.905.981; 4.141.897; 3.254.088; 3.332.950; y 3.433.791). La amina secundaria también puede alquilarse usando aminación reductora, que implica la reacción de la amina secundaria con un aldehído de alquilo para proporcionar un intermedio imina que puede reducirse a una alquil amina terciaria por hidrogenación en presencia de un catalizador de metal de transición. Alternativamente, la amina secundaria puede alquilarse con un cloruro de ácido para proporcionar un intermedio amida que puede reducirse a la alquil amina terciaria correspondiente, por ejemplo, con hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH).

Estas reacciones, sin embargo, pueden implicar el uso de materiales y reactivos que son relativamente caros, tóxicos y medioambientalmente onerosos. Dichos procesos también pueden requerir la purificación de los intermedios, tiempos prolongados para el proceso, y condiciones de reacción rigurosas, y pueden proporcionar rendimientos globales que no son comercialmente viables.

Por ejemplo, los métodos para la preparación de derivados opiáceos semi-sintéticos, por ejemplo, naloxona, naltrexona, nalorfina, nalmefeno, y nalbufina, implican todos la eliminación del grupo N-metilo del opioide natural seguido del reemplazo de ese grupo por otro resto alquilo o alquenoililo. Los materiales de partida finales para la preparación de estos compuestos semi-sintéticos incluyen los productos naturales morfina, codeína, tebaína, y oripavina. Entre éstos, la tebaína y oripavina son particularmente útiles porque se oxidan fácilmente para introducir el grupo 14-hidroxi portado por cada uno de los opiáceos semi-sintéticos anteriores. De una manera similar, los procesos semi-sintéticos para la síntesis de buprenorfina, levalorfan, pentazocina, ciclazocina, y quetazocina también implican el reemplazo de un grupo N-metilo de una amina terciaria con un resto alquilo o alquenoililo.

La N-desmetilación de opiáceos con reactivos cloroformato se ha llevado a cabo en disolventes clorados como 1,2-dicloroetano (DCE), cloroformo (CHCl₃) y diclorometano (CH₂Cl₂). Cuando se emplean dichos disolventes en procesos comerciales a escala industrial, el uso de un disolvente halogenado impone procesos adicionales y cargas medioambientales, incluyendo, entre otras, la necesidad de intercambios de disolvente cuando se requiere un disolvente prótico para la hidrólisis de intermedios y productos. En otros casos, la N-desmetilación de opiáceos con reactivos cloroformato se ha llevado a cabo en acetonitrilo. Sin embargo, como el acetonitrilo es miscible en agua, sería necesario un cambio de disolvente con el fin de llevar a cabo lavados acuosos de las mezclas de reacción después de la N-desmetilación.

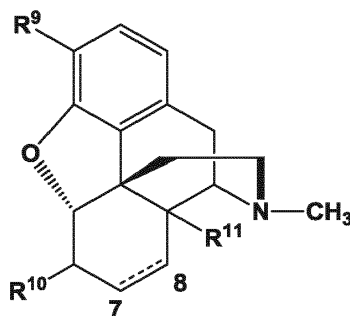
De acuerdo con esto, permanece una necesidad de métodos más eficientes para la N-desalquilación de aminas terciarias, así como de procesos mejorados que incorporan estos métodos que serían robustos, rentables, factibles para un aumento a escala comercial, y que impondrían cargas menores en el medioambiente. En particular, permanece una necesidad de métodos más eficientes para la preparación de derivados opiáceos semi-sintéticos, incluyendo naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalbufina, y buprenorfina, así como levalorfanol, pentazocina, ciclazocina, y quetazocina.

3. Resumen

Como se describe en la presente memoria, la N-desalquilación de una amina terciaria está mediada por la reacción con un reactivo haloformato llevada a cabo en disolventes que comprenden un alcohol terciario. El uso exitoso de un alcohol terciario como un disolvente fue un resultado sorprendente e inesperado a la vista de que se esperaba que los disolventes próticos reaccionarían con los reactivos electrofílicos empleados en las reacciones de N-desalquilación. Como se demuestra más adelante, el uso de disolventes que comprenden un alcohol terciario proporciona procesos más eficientes, particularmente procesos comerciales más eficientes, para la desalquilación de aminas terciarias incluyendo, por ejemplo, desmetilación de compuestos opiáceos y derivados de éstos. En determinadas realizaciones, las reacciones de N-desalquilación descritas en la presente memoria se llevan a cabo en presencia de una sal yoduro. En determinadas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad sub-estequiométrica. En determinadas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad catalítica.

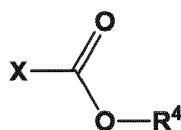
El aprovechamiento de las reacciones de desalquilación descritas en la presente memoria proporciona procesos más eficientes para la preparación de compuestos semi-sintéticos clínicamente y comercialmente importantes a partir de productos naturales y derivados de éstos. En realizaciones particulares, los métodos y procesos que incorporan los métodos que se describen en la presente memoria son útiles para la conversión de oximorfona en noroximorfona, para la conversión de oximorfona en naloxona, para la conversión de oripavina en noroximorfona, y para la conversión de oripavina en naloxona.

En una realización, la presente invención proporciona un método para N-desmetilar un compuesto de fórmula (6)

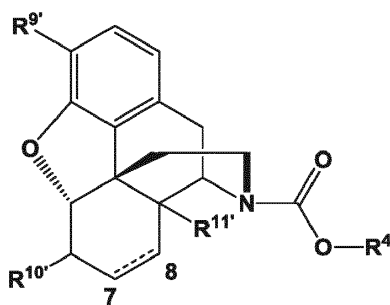


que comprende

(a) poner en contacto el compuesto de fórmula (6) con un compuesto de fórmula (2)

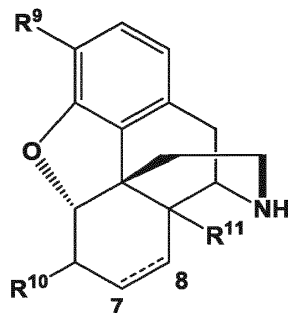


en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (7)



;

(b) convertir el compuesto de fórmula (7) en un compuesto de fórmula (8)



en el que

5 el disolvente comprende de 80% en vol hasta 100% en vol o consiste en un alcohol terciario seleccionado del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos;

el enlace ----- 7,8 es un enlace sencillo o un enlace doble;

R^9 y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -OH, -H, y $-OR^{15}$;

R^9 y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -OH, -H, $-OR^{15}$, y $-OC(O)OR^4$;

10 R^{10} se selecciona del grupo que consiste en =O, -OH, =CH₂, -H, y $-OR^{15}$;

$R^{10'}$ se selecciona del grupo que consiste en =O, -OH, =CH₂, -H, $-OR^{15}$, y $-OC(O)OR^4$;

R^{15} es un grupo protector de oxígeno;

R^4 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), arilo, y heteroarilo, estando cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 grupos R^5 seleccionados independientemente;

15 cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -Cl, Br, -I, -NH₂, -CN, -O-alquilo(C₁-C₆), y fenilo; y

X se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I, mesilato, y tosilato.

20 Tal y como se usa a lo largo de la presente memoria, debe entenderse que R^9 , R^{10} , y R^{11} incluyen no sólo R^9 , R^{10} , y R^{11} , respectivamente, sino también, cuando un grupo R^9 , R^{10} , y/o R^{11} está presente como un grupo -OH o contiene un grupo -OH, el producto de reacción de un compuesto de fórmula (2) con ese grupo -OH para formar un grupo que comprende un carbonato (es decir, $-OC(O)OR_4$). Así, los grupos R^9 , R^{10} , y R^{11} incluyen, además de los grupos R^9 , R^{10} , y R^{11} respectivos, dichos productos de reacción que contienen carbonato.

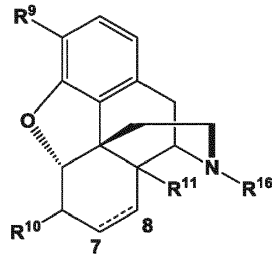
25 También debe entenderse que cuando R^9 se selecciona para ser un resto particular que no es un grupo -OH, entonces R^9 también es ese resto R^9 particular. Asimismo, debe entenderse que cuando R^{10} se selecciona para ser un resto particular que no es un grupo -OH, entonces R^{10} también es ese resto R^{10} particular. Asimismo, debe entenderse que cuando R^{11} se selecciona para ser un resto particular que no es un grupo -OH, entonces R^{11} también es ese resto R^{11} particular.

30 En realizaciones en las que el o los grupos R^9 , R^{10} , y/o R^{11} es o contiene un grupo que contiene carbonato formado a partir de un grupo -OH, ese grupo que contiene carbonato puede convertirse de nuevo en el grupo -OH. La conversión del grupo que contiene carbonato en el grupo -OH puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada. En algunas realizaciones, la conversión del o de los grupos carbonato en R^9 , R^{10} , y/o R^{11} al o a los grupos -OH correspondientes se lleva a cabo en una etapa separada antes de la escisión del carbamato para proporcionar la amina secundaria correspondiente.

35 En determinadas realizaciones, la puesta en contacto de un compuesto de fórmula (6) con un compuesto de fórmula (2) se lleva a cabo en presencia de una sal yoduro. En determinadas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad sub-estequiométrica. En determinadas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad catalítica.

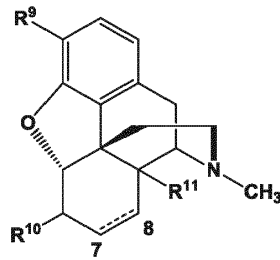
40 La presente descripción también describe un proceso mediante el cual una amina terciaria se desalquila en primer lugar a la amina secundaria correspondiente que, a su vez, se realquila a una amina terciaria - proporcionando un reemplazo neto de uno de los grupos alquilo de la amina terciaria. Un aspecto particular de esto es un proceso para el reemplazo del grupo metilo de un opioide, o un derivado de éste, con otro resto, que puede ser un resto alquilo no sustituido o sustituido.

Más específicamente, la presente descripción describe un método para preparar un compuesto de fórmula (9)



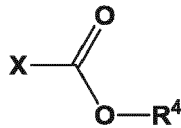
que comprende:

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (6)

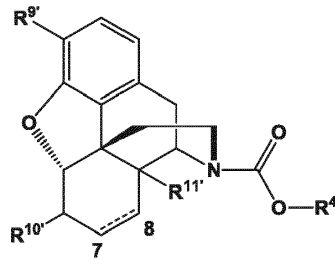


5

con un compuesto de fórmula (2)

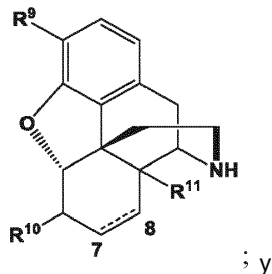


en un disolvente que comprende de 80% en vol hasta 100% en vol o consiste en un alcohol terciario según la presente invención para proporcionar un compuesto de fórmula (7)



10

(b) convertir el compuesto de fórmula (7) en un compuesto de fórmula (8)

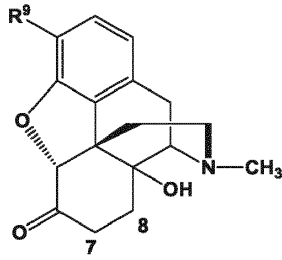


; y

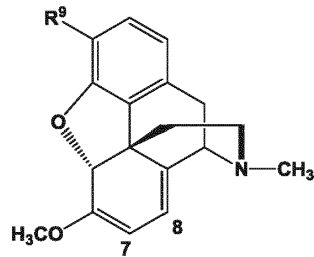
(c) poner en contacto el compuesto de fórmula (8) con un compuesto de fórmula (10) X'-R¹⁶ para proporcionar el compuesto de fórmula (9), en el que el enlace ----- 7,8 es un enlace sencillo o un enlace doble. R⁴, R⁹, R⁹, R¹⁰, R¹⁰, R¹¹, R¹¹, R¹⁶, y X son como se han definido anteriormente. X' se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I, mesilato, y tosilato.

15

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (6) es un compuesto de fórmula (19)

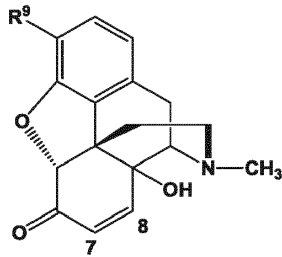


en el que R⁹ se selecciona del grupo que consiste en -OH, -H, y -OR¹⁵, en el que R¹⁵ es un grupo protector de oxígeno. El compuesto de fórmula (19) puede prepararse, a su vez, oxidando un compuesto de fórmula (20)



5

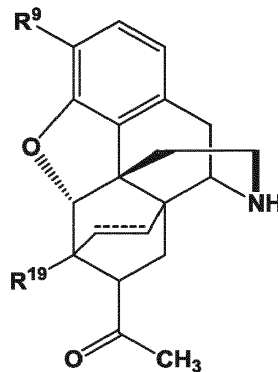
para proporcionar un compuesto de fórmula (21)



10

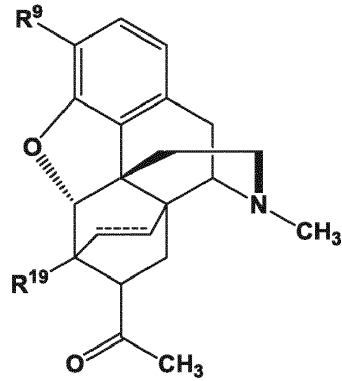
e hidrogenando el enlace doble 7,8 del compuesto de fórmula (21) para proporcionar el compuesto de fórmula (19). De nuevo, R⁹ se selecciona del grupo que consiste en -OH, -H, y -OR¹⁵ en el que R¹⁵ es un grupo protector de oxígeno. En una realización, R⁹ es -OH. En otra realización, R⁹ es -OCH₃.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (14)

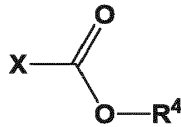


que comprende

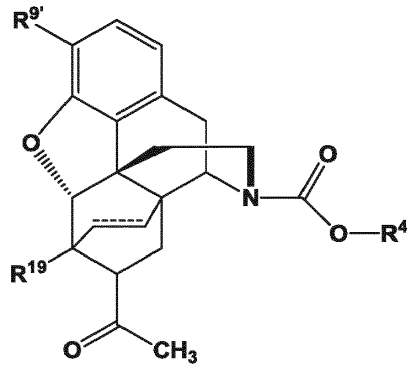
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (12)



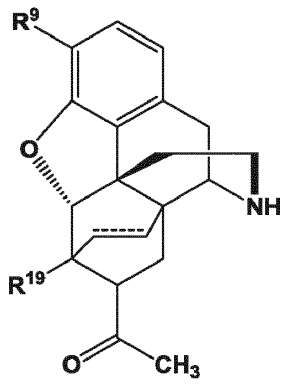
con un compuesto de fórmula (2)



5 en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (13)



(b) convertir el compuesto de fórmula (13) para proporcionar el compuesto de fórmula (14)



en el que

10 el disolvente comprende de 80% en vol hasta 100% en vol o consiste en un alcohol terciario seleccionado del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos;

el enlace ----- es un enlace sencillo o un enlace doble;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en -OH, -H, y -OR¹⁵;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en -OH, -H, -OR¹⁵, y -OC(O)OR⁴;

R¹⁹ se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -OH, y -OR¹⁵;

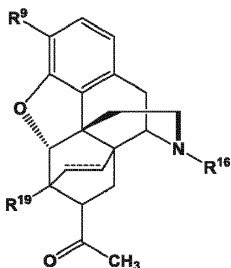
R¹⁵ es un grupo protector de oxígeno;

5 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), arilo, y heteroarilo, estando cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 grupos R⁵ seleccionados independientemente;

cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -O-alquilo(C₁-C₆), y fenilo; y

X se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I, mesilato, y tosilato.

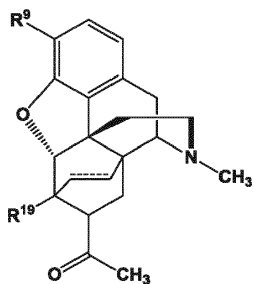
La presente descripción también describe un método para preparar un compuesto de fórmula (11)



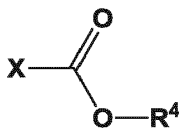
10

que comprende

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (12)

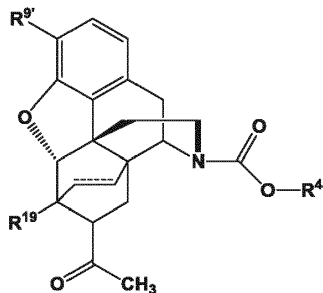


con un compuesto de fórmula (2)

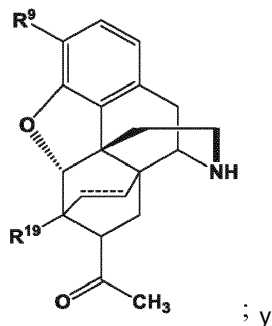


15

en un disolvente que comprende de 80% en vol hasta 100% en vol o consiste en un alcohol terciario según la presente invención para proporcionar un compuesto de fórmula (13)



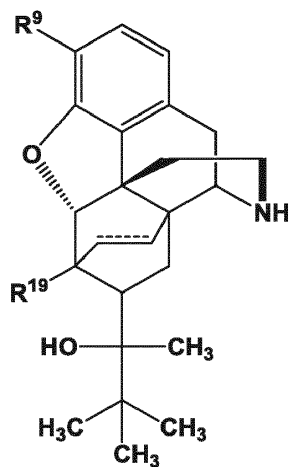
(b) convertir el compuesto de fórmula (13) en un compuesto de fórmula (14)



5 (c) poner en contacto el compuesto de fórmula (14) con un compuesto de fórmula (10) $X'-R^{16}$ para proporcionar el
 compuesto de fórmula (11), en el que el enlace ----- es un enlace sencillo o un enlace doble. R^9 y R^9 son como se
 han definido anteriormente. R^{19} se selecciona del grupo que consiste en -H, - CH_3 , -OH, y - OR^{15} en el que R^{15} es un
 grupo protector de oxígeno y R^{16} se selecciona del grupo que consiste en alilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, y
 propargilo. R^4 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo(C_1-C_6), -alquenilo(C_2-C_6), -alquinilo(C_2-C_6), arilo, y
 heteroarilo, estando cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 grupos R^5 seleccionados
 10 independientemente, y cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -Cl, -Br, -I, - NH_2 ,
 -CN, -O-alquilo(C_1-C_6), y fenilo. X y X' se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -Cl,
 -Br, -I, mesilato, y tosilato.

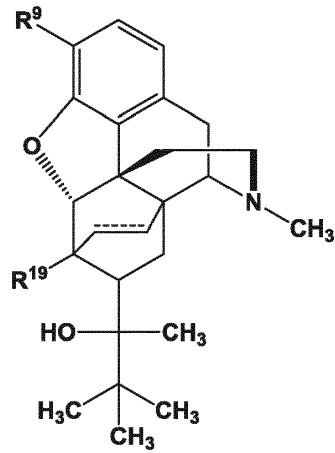
La puesta en contacto de la etapa (c) puede llevarse a cabo en presencia de una sal yoduro. La sal yoduro puede estar presente en una cantidad sub-estequiométrica. La sal yoduro puede estar presente en una cantidad catalítica.

15 En una realización adicional, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (18)

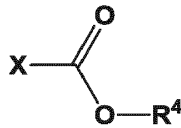


que comprende

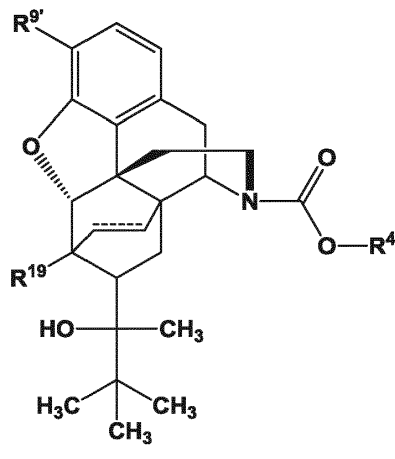
(a) poner en contacto el compuesto de fórmula (16)



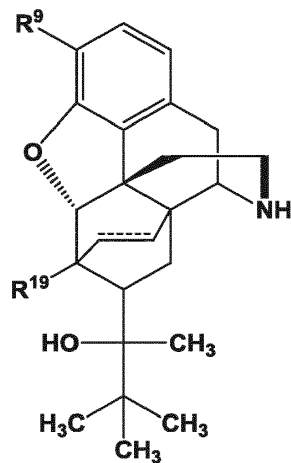
con un compuesto de fórmula (2)



5 en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (17)



(b) convertir el compuesto de fórmula (17) para proporcionar el compuesto de fórmula (18)



en el que

el disolvente comprende de 80% en vol hasta 100% en vol o consiste en un alcohol terciario seleccionado del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos;

el enlace ----- es un enlace sencillo o un enlace doble;

5 R^9 se selecciona del grupo que consiste en -OH, -H, y -OR¹⁵;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en -OH, -H, -OR¹⁵, y -OC(O)OR⁴;

R^{19} se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, -CH₃, y -OR¹⁵;

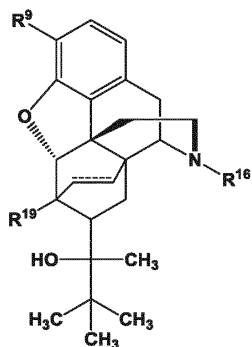
R^{15} es un grupo protector de oxígeno;

10 R^4 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), arilo, y heteroarilo, estando cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 grupos R^5 seleccionados independientemente;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -O-alquilo(C₁-C₆), y fenilo; y

X se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I, mesilato, y tosilato.

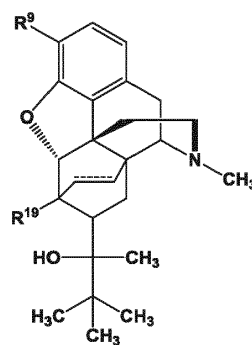
La presente descripción también describe un método para preparar un compuesto de fórmula (15)



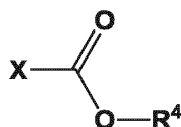
15

que comprende

(a) poner en contacto el compuesto de fórmula (16)

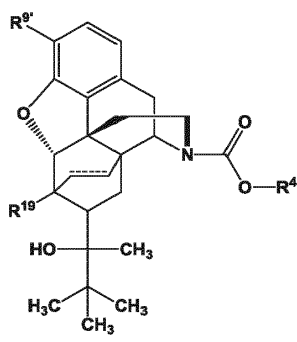


con un compuesto de fórmula (2)

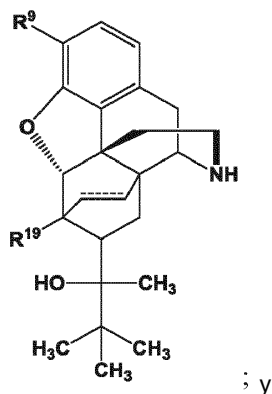


20

en un disolvente que comprende de 80% en vol hasta 100% en vol o consiste en un alcohol terciario según la presente invención para proporcionar un compuesto de fórmula (17)



(b) convertir el compuesto de fórmula (17) en un compuesto de fórmula (18)



(c) poner en contacto el compuesto de fórmula (18) con un compuesto de fórmula (10) $X'-R^{16}$ para proporcionar el compuesto de fórmula (15), en el que el enlace ----- es un enlace sencillo o un enlace doble. R^4 , R^9 , R^{16} , R^{19} , X , y X' son como se han definido anteriormente.

En una realización, la puesta en contacto de la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de una sal yoduro. La puesta en contacto de la etapa (c) también puede llevarse a cabo en presencia de una sal yoduro. En determinadas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad sub-estequiométrica. En determinadas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad catalítica.

4. Descripción detallada

La presente invención proporciona métodos mejorados para la N-desmetilación de opioides en los que una reacción de desalquilación mediada por haloformato se lleva a cabo en un disolvente que comprende un alcohol terciario. Como se demuestra más adelante, el uso de un alcohol terciario proporciona varias ventajas a los procesos descritos, incluyendo: (1) facilitar la eliminación de agua de las mezclas de reacción mediante destilación azeotrópica, minimizando o eliminando las reacciones secundarias, por ejemplo, entre el agua y los reactivos haloformato, (2) facilitar las etapas de lavado acuosas ya que la capa acuosa separada puede eliminarse de la parte inferior del recipiente, y (3) facilitar el intercambio de disolvente en disolventes acuosos usados típicamente para la hidrólisis de intermedios carbamato.

También se ha encontrado que las reacciones de desalquilación y las reacciones de realquilación descritas en la presente memoria (véanse, por ejemplo, los Esquemas 4 y 6), así como los procesos que comprenden esas reacciones, pueden mejorarse llevando a cabo esas reacciones en presencia de una sal yoduro, por ejemplo, en presencia de una cantidad a sub-estequiométrica o una cantidad catalítica de una sal yoduro.

La presente invención también proporciona procesos mejorados para la preparación de opioides semi-sintéticos clínicamente y comercialmente importantes.

4.1 Definiciones

Tal y como se usan en la presente memoria, se pretende que los términos siguientes tengan los significados siguientes.

"-Alquilo(C_1 - C_6)" tal y como se usa en la presente memoria significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono que puede incluir o consistir en un grupo carbocíclico. Los -alquilos C_1 - C_6 de cadena lineal representativos incluyen metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo. Los -alquilos C_1 - C_6 de cadena ramificada representativos incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -*terc*-butilo, -isopentilo,

-neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo.

5 "-Alqueni(C₂-C₆)" significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que puede incluir un grupo cíclico carbocíclico, que tiene 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono e incluye al menos un enlace doble carbono-carbono. Los alqueni(C₂-C₆) de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobutileno, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo.

10 "-Alquini(C₂-C₆)" significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada no cíclica que tiene 2, 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono e incluye al menos un enlace triple carbono-carbono. Los alquini(C₂-C₆) de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -acetileno, -propino, -1-butilino, -2-butilino, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butilino, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo.

15 "Carbocíclico" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a una estructura de anillo en la que todos los átomos del anillo son carbono. Los grupos carbocíclicos representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Heterociclo," tal y como se usa en la presente memoria engloba, por ejemplo, -heterociclos(3 a 7 miembros), es decir, anillos -heterociclo(3 a 7 miembros), como se define más adelante.

20 "-Heterociclo(3 a 7 miembros)" o "-Heterociclo(3 a 7 miembros)" significa un anillo monocíclico de 3, 4, 5, 6, ó 7 miembros que tiene al menos un heteroátomo que es bien saturado, insaturado no aromático, o aromático. Un heterociclo de 3 miembros contiene 1 heteroátomo, un heterociclo de 4 miembros puede contener 1 ó 2 heteroátomos, un heterociclo de 5 miembros puede contener 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos, un heterociclo de 6 miembros puede contener 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos, y un heterociclo de 7 miembros puede contener 1, 2, 3, 4, ó 5 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, que puede ser cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El -heterociclo(3 a 7 miembros) puede estar unido a través de un

25 átomo de nitrógeno o de carbono. Los -heterociclos(3 a 7 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, tiofenilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolidinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, morfolinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2,3-dihidrofuranilo, dihidropiranilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo.

30 "Ari(C₆-C₁₄)" tal y como se usa en la presente memoria significa a sistema de anillos C₆-C₁₄ mono o poli-cíclico aromático. Los grupos ari(C₆-C₁₄) ejemplares incluyen grupos fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, y bifenilo.

"Heteroarilo" tal y como se usa en la presente memoria engloba anillos heterociclo aromáticos que son -heteroarilo(5 a 10 miembros) o -heteroarilo(5 ó 6 miembros).

35 "-Heteroarilo(5 a 10 miembros)" significa un anillo heterociclo aromático de 5, 6, 7, 8, 9, ó 10 miembros, incluyendo tanto sistemas de anillo mono como bicíclicos, en los que al menos un átomo de carbono de uno o los dos anillos se reemplaza con un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre, o al menos dos átomos de carbono de uno o los dos anillos se reemplaza con un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En una realización, uno de los anillos del -heteroarilo(5 a 10 miembros) contiene al menos un átomo de carbono. En otra realización, los dos anillos del -heteroarilo(5 a 10 miembros) contienen al menos un átomo de carbono. Los -heteroarilos(5 a 10 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirimidinilo, pirazinilo, tiadiazolilo, triazinilo, tienilo, cinolinilo, ftalazinilo, y quinazolinilo.

40

45 "-Heteroarilo(5 ó 6 miembros)" significa un anillo heterociclo monocíclico aromático de 5 ó 6 miembros en el que al menos un átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno, y azufre. En una realización, uno de los anillos del -heteroarilo(5 ó 6 miembros) contiene al menos un átomo de carbono. Los -heteroarilos(5 ó 6 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,5-triazinilo, y tiofenilo.

50

"Halógeno" significa -F, -Cl, -Br, o -I.

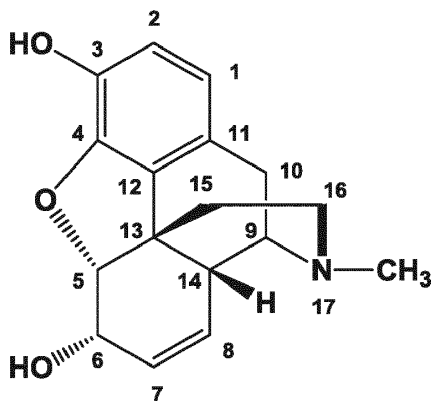
"Grupo saliente," significa un átomo o grupo que se separa del resto de una molécula durante una reacción, por ejemplo, un grupo que es desplazado en una reacción de sustitución o eliminación.

55 "Grupo protector de oxígeno," tal y como se usa en la presente memoria significa un grupo introducido en una molécula por modificación química que es capaz de proteger un átomo de oxígeno, particularmente el átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo libre para obtener quimioselectividad en una reacción química posterior y que, después

de la reacción para la que se emplea la protección, puede eliminarse sin alterar el resto de la molécula. Los ejemplos representativos de dichos grupos protectores de oxígeno incluyen acetilo, benzoilo, bencilo, éter de β -metoxietoximetilo, dimetoxitritilo, éter de metoximetilo, *p*-metoxibencilo, éter de metiltiommetilo, pivaloilo, tetrahidropiraniolo, tritilo, éter de sililo (trimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildimetilsililoximetilo, y trisopropilsililo), éteres de metilo, y éteres de etoxi. En determinadas realizaciones, un átomo de oxígeno puede protegerse durante una reacción química; por ejemplo, el 3-hidroxi de un compuesto opioide puede reaccionar con un reactivo haloformato para proporcionar un derivado 3-carbonato "protegido". Tal y como se usa en la presente memoria, los grupos hidroxi alquilados se consideran protegidos por el resto alquilo unido; por ejemplo, el grupo 3-metoxi de tebaína se considera, en este contexto, que porta un resto 3-hidroxi protegido por el grupo metilo unido. De una manera similar, los grupos hidroxi que reaccionan con un reactivo haloformato para rendir un derivado carbonato se consideran grupos hidroxi protegidos; por ejemplo, la reacción de un grupo hidroxi con cloroformato de alilo proporciona un resto carbonato como el producto, (-OC(O)O-CH₂-CH=CH₂), representado como -OR¹⁵, en el que el grupo protector ("R¹⁵") es el resto alil oxicarbonilo (-C(O)O-CH₂-CH=CH₂).

Cuando un primer grupo está "sustituido con uno o más" segundos grupos, cada uno de uno o más de los átomos de hidrógeno del primer grupo se reemplaza con un segundo grupo seleccionado independientemente. En una realización, un primer grupo está sustituido con uno, dos, o tres segundos grupos seleccionados independientemente. En otra realización, un primer grupo está sustituido con uno o dos segundos grupos seleccionados independientemente. En otra realización, un primer grupo está sustituido sólo con un segundo grupo.

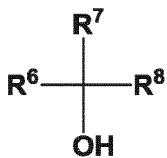
La numeración de los átomos en las estructuras descritas en la presente memoria se basa en el esquema siguiente, usando la estructura química de la morfina como la referencia:



"CPS O" significa un concentrado de paja de adormidera que comprende oripavina como el alcaloide principal. Dichos concentrados pueden usarse directamente en las reacciones y procesos descritos en la presente memoria que engloban el uso de oripavina como un reactivo.

"CPS T" significa un concentrado de paja de adormidera que comprende tebaína como el alcaloide principal. Dichos concentrados pueden usarse directamente en las reacciones y procesos descritos en la presente memoria que engloban el uso de tebaína como un reactivo.

"Alcohol terciario" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a un alcohol de fórmula (5)



que se selecciona del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, y 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos.

"Cantidad sub-estequiométrica" significa una cantidad que es menor que las cantidades estequiométricas de uno o unos reactantes de las reacciones descritas en la presente memoria. Por ejemplo, una cantidad sub-estequiométrica de la sal yoduro usada como catalizador en algunas realizaciones es menor de 100% en moles de la estructura de fórmula (6). Una cantidad sub-estequiométrica puede ser cualquier valor numérico en el intervalo de 0,01 a 99% en moles del reactante de partida (por ejemplo, compuesto (6)) o los compuestos que ocupan su lugar en los esquemas de reacción descritos en la presente memoria. En determinadas realizaciones, la cantidad sub-estequiométrica está en el intervalo de 20 a 70% en moles, 25 a 65% en moles ó 30 a 60% en moles del reactante de partida, por ejemplo, 30% en moles ó 60% en moles.

"Cantidad catalítica" es una cantidad sub-estequiométrica que es suficiente para ejercer un efecto catalítico en las reacciones descritas en la presente memoria. Típicamente, una cantidad catalítica puede ser cualquier valor numérico en el intervalo de 0,01 a 99% en moles del reactante de partida (como compuesto (6)) o los compuestos que ocupan su lugar en los esquemas de reacción descritos en la presente memoria. En determinadas realizaciones, la cantidad catalítica está en el intervalo de 20 a 70% en moles, 25 a 65% en moles ó 30 a 60% en moles del reactante de partida o puede ser cualquier valor numérico en estos intervalos, por ejemplo, 30% en moles ó 60% en moles. En determinadas otras realizaciones, la cantidad catalítica está en el intervalo de 0,001 a 60% en moles, 0,01 a 40% en moles, 0,1 a 20% en moles, ó 0,1 a 10% en moles del reactivo de partida.

"Que consiste esencialmente en" en determinadas realizaciones de la presente invención significa que el o los componentes nombrados a continuación se incluye necesariamente pero que también puede estar presente otro u otros ingredientes no listados que no afectan materialmente las propiedades básicas y nuevas. El componente nombrado a continuación es el componente principal del compuesto nombrado antes del término. En las realizaciones de la presente invención, "que consiste esencialmente en" significa "que comprende de 80 hasta 100% en vol (excepto 100% en vol, ya que esto se representa por "que consiste en" en el contexto de la presente descripción) o cualquier valor numérico en este intervalo del compuesto nombrado a continuación, por ejemplo, como en "un disolvente que comprende de 80 hasta 100% en vol de alcohol terciario".

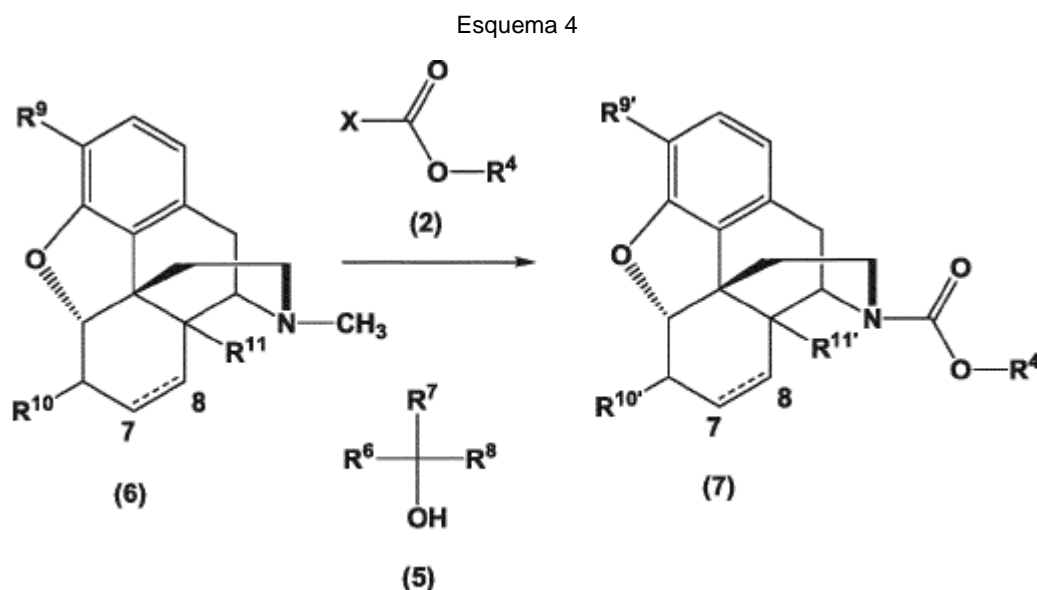
En el caso de duda respecto a la concordancia de una estructura química representada y un nombre químico, prevalece la estructura química representada.

Se apreciará que varias características de la descripción que se describen, por claridad, en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización a no ser que se excluya específicamente de otra manera en la presente memoria. A la inversa, varias características de la descripción que se describen, por brevedad, en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse separadamente y/o en cualquier subcombinación adecuada a no ser que se excluya específicamente de otra manera en la presente memoria.

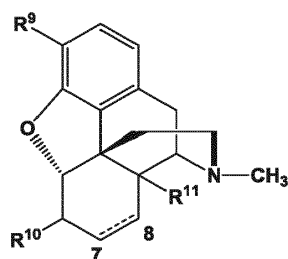
Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden así dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas. En referencia a todos los compuestos descritos en la presente memoria que contienen uno o más dobles enlaces olefinicos u otros centros de asimetría geométrica, a no ser que se especifique otra cosa, se pretende que incluyan los isómeros geométricos *E* y *Z*. Los métodos descritos en la presente memoria pueden usarse con cada uno de los enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas de los reactivos descritos en la presente memoria para proporcionar cada uno de los enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas de los productos descritos en la presente memoria.

4.2 N-Desalquilación de Opioides - Formación de Carbamato

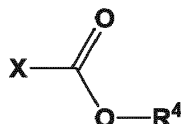
La presente invención proporciona un proceso para la desmetilación de opioides y derivados opioides que comprende poner en contacto el opioide o derivado opioide, por ejemplo, con un reactivo haloformato, en presencia de un alcohol terciario, para proporcionar el carbamato desmetilado correspondiente como se representa en el Esquema 4.



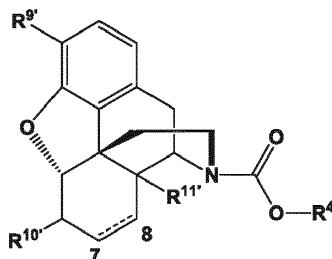
En determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un método para N-desmetilar un compuesto de fórmula (6)



que comprende poner en contacto el compuesto de fórmula (6) con un compuesto de fórmula (2)



- 5 en un disolvente, comprendiendo el disolvente de 80% en vol hasta 100% en vol o que consiste en un alcohol terciario seleccionado del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos, para proporcionar un compuesto de fórmula (7)

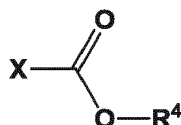


- 10 en el que el enlace ----- 7,8 es un enlace sencillo o un enlace doble. R⁴, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, R^{11'}, y X son como se han definido anteriormente.

En determinadas realizaciones, el disolvente consiste en un alcohol terciario. En determinadas realizaciones, el alcohol terciario es alcohol *terc*-amílico.

En determinadas realizaciones, el enlace ----- 7,8 del compuesto de fórmula (6) es un enlace sencillo. En una realización particular, R⁹ y R¹¹ son -OH y R¹⁰ es =O. En otra realización, R⁹ es -OCH₃, R¹¹ es -OH, y R¹⁰ es =O.

- 15 En otras realizaciones específicas, el reactivo haloformato es un compuesto de fórmula (2)



- 20 que puede seleccionarse del grupo que consiste en α-cloroetilcloroformato, tricloroetilcloroformato, alilcloroformato, metilcloroformato, etilcloroformato, propilcloroformato, isopropilcloroformato, butilcloroformato, isobutilcloroformato, *terc*-butilcloroformato, fenilcloroformato, bencilcloroformato, metoximetilcloroformato, vinilcloroformato, 2-cloroetilcloroformato, y cualquier mezcla de éstos. En determinadas realizaciones, R⁴ es -alquilo(C₁-C₆), estando el resto alquilo bien no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 grupos R⁵ seleccionados independientemente mientras, en una realización específica, R⁴ es etilo. En una realización particular, R⁴ es etilo y X es -Cl, es decir, el compuesto haloformato de fórmula (2) es cloroformato de etilo (compuesto (42)).

- 25 En determinadas realizaciones, cada grupo protector de oxígeno, R¹⁵, se selecciona independientemente del grupo que consiste en *terc*-butil-difenilsililo, *terc*-butil-dimetilsililo, trimetilsililo, tri-*iso*-propilsililo, *terc*-butildimetilsililoximetilo, β-metoxietoximetilo, [bis-(4-metoxifenil)fenilmetil], metoximetilo, *p*-metoxibencilo, metiltiometilo, pivaloilo, etoxietilo, trifenilmetilo, -C(O)R¹⁷, -C(O)OR¹⁸, -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), arilo, y heteroarilo, estando cada alquilo, alquinilo, alqueno, arilo, y heteroarilo no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 grupos R⁵ seleccionados independientemente. Cada R¹⁷ y cada R¹⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), arilo, y heteroarilo, estando cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 grupos R⁵ seleccionados independientemente. Cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -O-alquilo(C₁-C₆), y fenilo.
- 30

En realizaciones particulares, cada grupo protector de oxígeno, R^{15} , se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, *iso*-butilo, acetilo, bencilo, benzoilo, alilo, aliloxicarbonilo, fenilo, feniloxicarbonilo, y -alquil(C₁-C₆)oxicarbonilo.

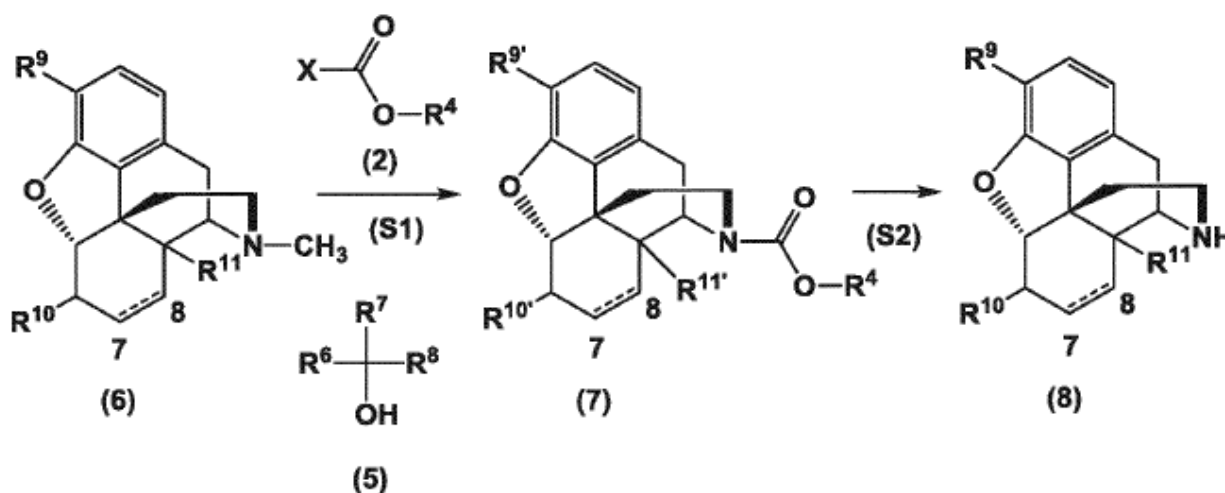
En realizaciones particulares, $R^{9'}$ es -OR¹⁵ y R^{15} es -C(O)OR¹⁸ y, en determinadas realizaciones, R^{18} es *iso*-butilo mientras, en otras realizaciones, R^{18} es etilo.

En determinadas realizaciones, la reacción de desalquilación representada en el Esquema 4 se lleva a cabo en presencia de una sal yoduro. En determinadas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad sub-estequiométrica. En determinadas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad catalítica. La sal yoduro puede seleccionarse del grupo que consiste en NaI, KI, LiI, CsI, Rul, MgI₂, CaI₂, NH₄I, yoduro de tetrabutilamonio, y combinaciones de dos o más de éstos. En una realización, la sal yoduro es NaI.

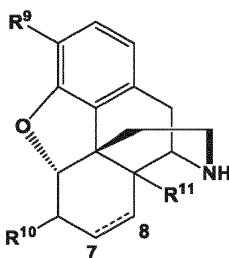
4.3 N-Desalquilación de Opioides - Preparación de Derivados N-Desmetilados "Nor"

La invención proporciona procesos para la desmetilación de un derivado opioide N-metilo al derivado N-nor correspondiente. Estos procesos comprenden la etapa (S1), representada en el Esquema 5 siguiente, mediante la cual el derivado opioide se convierte en un derivado carbamato, seguido de la etapa (S2) en la que el carbamato se convierte en el derivado N-nor correspondiente.

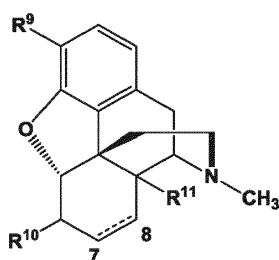
Esquema 5



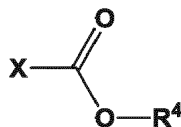
En determinadas realizaciones, por lo tanto, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (8)



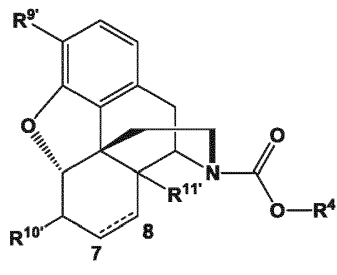
que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (6)



con un compuesto de fórmula (2)



en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (7)

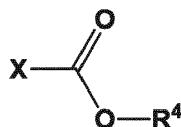


5 y convertir el compuesto de fórmula (7) en el compuesto de fórmula (8), en el que el enlace ----- 7,8 es un enlace sencillo o un enlace doble, y el disolvente comprende de 80% en vol hasta 100% en vol o consiste en un alcohol terciario seleccionado del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos. R⁴, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, R^{11'}, y X son como se han definido anteriormente.

10 En determinadas realizaciones, el disolvente consiste en el alcohol terciario como se ha definido anteriormente.

En determinadas realizaciones, el enlace ----- 7,8 de los compuestos de fórmulas (6), (7), y (8) es un enlace sencillo. En determinadas realizaciones, R⁹ y R¹¹ son -OH y R¹⁰ es =O mientras, en otras realizaciones, R⁹ es -OCH₃, R¹¹ es -OH, y R¹⁰ es =O.

El reactivo haloformato es un compuesto de fórmula (2),



15

como se ha definido anteriormente.

Cada grupo protector de oxígeno, R¹⁵, puede seleccionarse independientemente del grupo definido anteriormente.

20 En una realización, la puesta en contacto del compuesto de fórmula (6) con el compuesto de fórmula (2) se lleva a cabo en presencia de una sal yoduro. En determinadas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad sub-estequiométrica. En determinadas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad catalítica. En determinadas realizaciones, la sal yoduro se selecciona del grupo definido anteriormente.

En determinadas realizaciones, la conversión del compuesto de fórmula (7) en un compuesto de fórmula (8) se lleva a cabo en presencia de un ácido. En determinadas realizaciones, el ácido es un ácido mineral. En una realización, el ácido es ácido sulfúrico. En otra realización, el ácido es ácido clorhídrico.

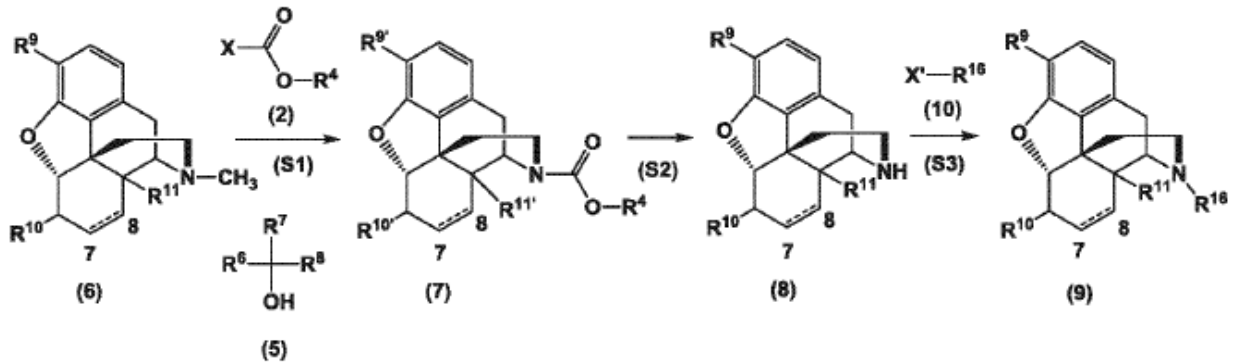
25 En determinadas realizaciones, la conversión del compuesto de fórmula (7) en un compuesto de fórmula (8) comprende poner en contacto el compuesto de fórmula (7) con una base para proporcionar el compuesto de fórmula (8). En determinadas realizaciones, la base se selecciona del grupo que consiste en Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₃PO₄, Na₂HPO₄, y combinaciones de dos o más de éstas. En una realización particular, la base es Na₂CO₃.

30 En otras realizaciones del proceso descrito, el material de partida, es decir, un compuesto de fórmula (6), se obtiene de un producto natural.

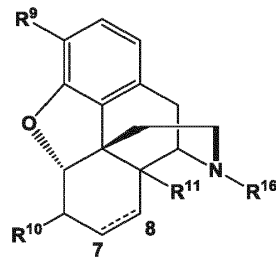
4.4 Sustitución con Alquilo del Grupo N-Metilo del Opiode

35 La presente descripción también proporciona un método para el reemplazo neto de un grupo N-metilo de un opiode con un sustituyente alquilo, alqueno o alquino no sustituido o sustituido. Se describe un proceso para la desmetilación de un compuesto N-metil opiode de fórmula (6) al derivado N-nor correspondiente, es decir, un compuesto de fórmula (8), y la realquilación del derivado N-nor con un compuesto de fórmula (10) para proporcionar un compuesto de fórmula (9), como se representa en el Esquema 6.

Esquema 6

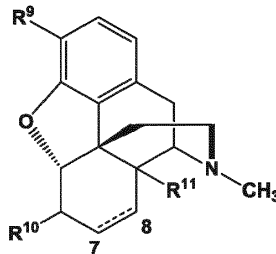


De acuerdo con esto, la presente descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (9)

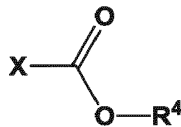


5 que comprende

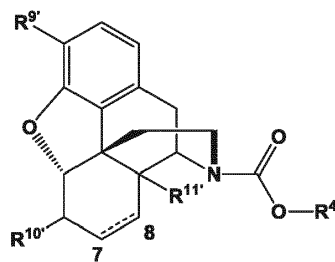
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (6)



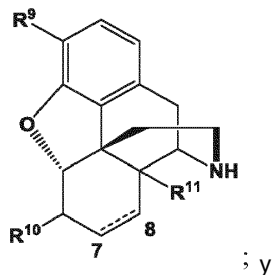
con un compuesto de fórmula (2)



10 en un disolvente, comprendiendo el disolvente de 80% en vol hasta 100% en vol o que consiste en un alcohol terciario seleccionado del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos, para proporcionar un compuesto de fórmula (7)



(b) convertir el compuesto de fórmula (7) en un compuesto de fórmula (8)

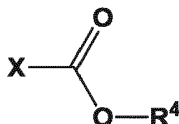


(c) poner en contacto el compuesto de fórmula (8) con un compuesto de fórmula (10) X'-R¹⁶ para proporcionar el compuesto de fórmula (9), en el que el enlace ----- 7,8 es un enlace sencillo o un enlace doble. R⁴, R⁹, R⁹, R¹⁰, R¹⁰, R¹¹, R¹¹, R¹⁶, X, y X' son como se han definido anteriormente.

En determinados aspectos, el disolvente consiste en un alcohol terciario. El alcohol terciario se selecciona del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos. En una realización particular, el alcohol terciario es alcohol *terc*-amílico.

En determinados aspectos, el enlace ----- 7,8 de los compuestos de fórmulas (6), (7), (8), y (9) es un enlace sencillo. En un aspecto, R⁹ y R¹¹ son -OH y R¹⁰ es =O. En otro aspecto, R⁹ es -OCH₃, R¹⁰ es =O, y R¹¹ es -OH.

El reactivo haloformato es un compuesto de fórmula (2),



como se ha definido anteriormente.

Cada grupo protector de oxígeno, R¹⁵, se selecciona independientemente del grupo definido anteriormente.

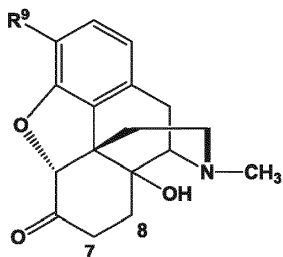
En otro aspecto, la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de una sal yoduro y en un aspecto adicional, la etapa (c) se lleva a cabo en presencia de una sal yoduro. En determinados aspectos, la sal yoduro está presente en una cantidad sub-estequiométrica. En determinados aspectos, la sal yoduro está presente en una cantidad catalítica. La sal yoduro puede seleccionarse del grupo que consiste en NaI, KI, LiI, CsI, Rul, Mgl₂, Cal₂, NH₄I, yoduro de tetrabutilamonio, y combinaciones de dos o más de éstas. En realizaciones particulares, la sal yoduro es NaI.

En un aspecto, en el compuesto de fórmula (10) X' se selecciona del grupo que consiste en -Br, -Cl, y -I. En un aspecto particular, X es -Br. En determinados aspectos, el resto R¹⁶ de los compuestos de fórmula (10) se selecciona del grupo que consiste en alilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, y propargilo. En un aspecto particular, R¹⁶ es un resto alilo.

En un aspecto particular, R¹⁶ es alilo, R⁹ es -OH, R¹⁰ es =O, R¹¹ es -OH, y el enlace ----- 7,8 es un enlace sencillo.

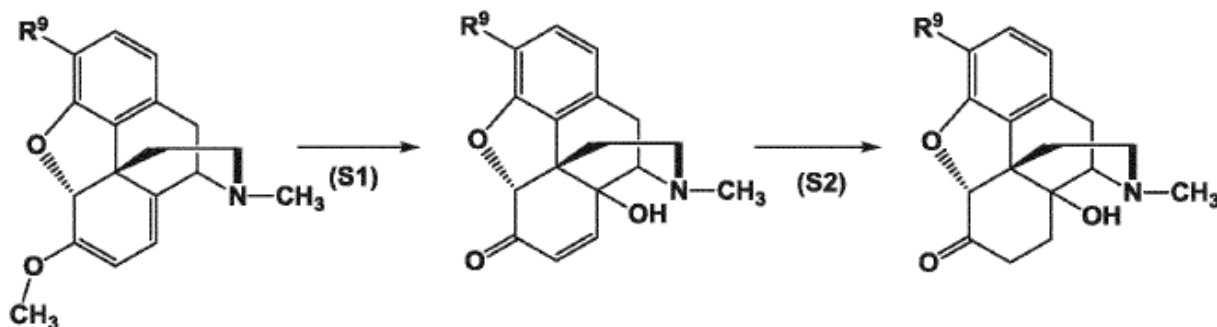
4.5 Proceso para la Preparación de Compuestos de Fórmulas (7), (8), y (9) a partir de Productos Naturales

Los Esquemas 4, 5, y 6 representan métodos para la conversión de compuestos de fórmula (6) en compuestos de fórmulas (7), (8), y (9), respectivamente. En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (6) es un compuesto de fórmula (19)

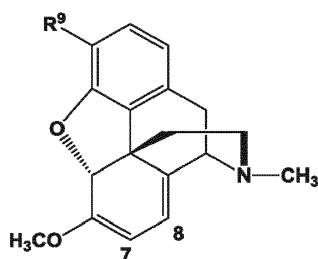


en el que R⁹ se selecciona del grupo que consiste en -OH, -H, y -OR¹⁵, en el que R¹⁵ es un grupo protector de oxígeno. Los compuestos de fórmula (19) pueden prepararse según los métodos representados en el Esquema 7.

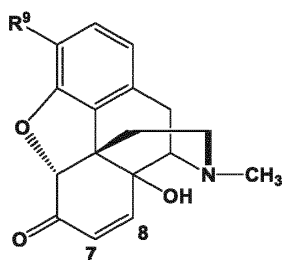
Esquema 7



Más específicamente, los compuestos de fórmula (19) pueden prepararse oxidando un compuesto de fórmula (20)



5 como se representa en la etapa (S1) del Esquema 7 para proporcionar un compuesto de fórmula (21)



e hidrogenando el enlace doble 7,8 del compuesto de fórmula (21) en la etapa (S2) del Esquema 7 para proporcionar el compuesto de fórmula (19), en el que R⁹ se selecciona del grupo que consiste en -OH, -H, y -OR¹⁵, en el que R¹⁵ es un grupo protector de oxígeno.

10 Cuando R⁹ es -OH, el compuesto de fórmula (20) es oripavina. Cuando R⁹ es -OCH₃, el compuesto de fórmula (20) es tebaína.

La etapa (S1) del Esquema 7 (oxidación) puede llevarse a cabo poniendo en contacto el compuesto de fórmula (20) con un peroxiácido tal como ácido peracético, ácido perbórmico, o ácido *m*-clorperbenzoico. El peroxiácido puede formarse *in situ*, por ejemplo por adición de peróxido de hidrógeno a ácido acético o a ácido fórmico, para proporcionar el compuesto oxidado de fórmula (21). En la etapa (S2) del Esquema 7, el compuesto de fórmula (21) se hidrogena para proporcionar el compuesto de fórmula (19). La hidrogenación puede llevarse a cabo, por ejemplo, poniendo en contacto con hidrógeno gas en presencia de un catalizador de metal precioso tal como Pd/C o Pt/C usando condiciones y reactivos descritos en las referencias siguientes: Krassnig *et al.* (1996) *Arch. Pharm. Med. Chem.* **329**:325-326; Patente U.S. No. 5.112.975 de Wallace; Patente U.S. No. 4.472.253 de Schwartz; y Patentes U.S. Nos. 1.485.673 y 1.468.805 de Freund *et al.* El enlace doble 7,8 del compuesto de fórmula (21) también puede someterse a hidrogenación por transferencia para proporcionar los compuestos de fórmula (19), por ejemplo, según los métodos descritos en WO 2005/097801 A1; Patente U.S. No. 6.177.567 B1; WO 2006/094672 A1; Rao (1982) *J. Org. Chem.* **47**:369-371; y Fahrenholtz (1972) *J. Org. Chem.* **37**(13):2204-2207.

Las reacciones del Esquema 7 pueden combinarse con las del Esquema 4 para proporcionar un proceso para la conversión de compuestos de fórmula (20) en los derivados carbamato de fórmula (7).

En determinadas realizaciones, las reacciones del Esquema 7 se combinan con las del Esquema 5 para proporcionar un proceso para la conversión de compuestos de fórmula (20) en la amina secundaria, o derivados "nor", de fórmula (8). En una realización, por lo tanto, la presente descripción proporciona un proceso para la

conversión de un compuesto de fórmula (20), en el que R⁹ es -OH, en un compuesto de fórmula (7), es decir, un proceso para la preparación de noroximorfona a partir de oripavina.

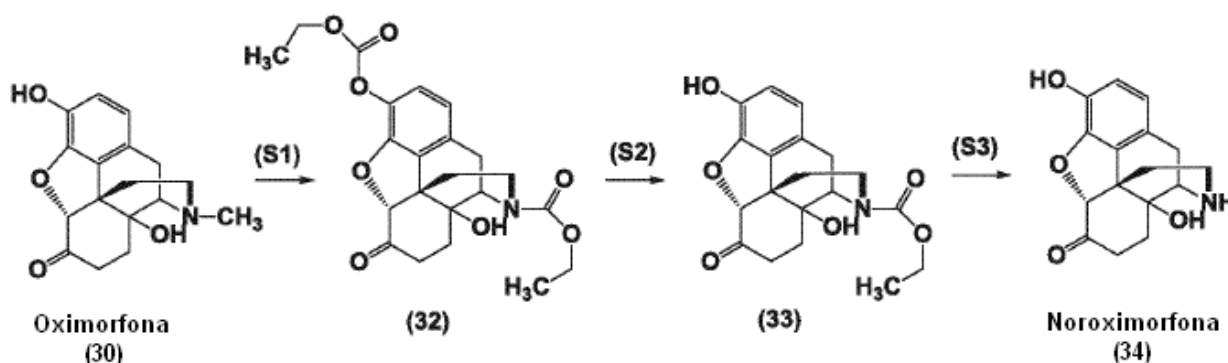
Las reacciones del Esquema 7 pueden combinarse con las del Esquema 6 para proporcionar un proceso para la conversión de compuestos de fórmula (20) en compuestos de fórmula (9). Por lo tanto la presente descripción proporciona un proceso para la conversión de un compuesto de fórmula (20), en el que R⁹ es -OH, en un compuesto de fórmula (9) en el que R¹⁶ es alilo, es decir, un proceso para la preparación de naloxona a partir de oripavina. La presente descripción también proporciona un proceso para la conversión de un compuesto de fórmula (20), en el que R⁹ es -OH, en un compuesto de fórmula (9) en el que R¹⁶ es metilciclopropilo, es decir, un proceso para la preparación de naltrexona a partir de oripavina.

En determinadas realizaciones, los procesos obtenidos combinando las reacciones del Esquema 7 con las del Esquema 5 son procesos en "un recipiente" que se llevan a cabo sin el aislamiento cromatográfico de los compuestos intermedios. Los procesos obtenidos combinando las reacciones del Esquema 7 con las de cualquiera de los Esquemas 4 y 6 también pueden ser procesos en "un recipiente" que se llevan a cabo sin el aislamiento cromatográfico de los compuestos intermedios.

4.6 Proceso para la Preparación de Noroximorfona a partir de Oximorfona

En una realización específica, la presente invención proporciona un proceso para la conversión de oximorfona en noroximorfona, como se representa en el Esquema 8.

Esquema 8



En una realización, la oximorfona se recoge en un alcohol terciario, por ejemplo, alcohol *terc*-amílico, y se añaden bicarbonato de sodio y yoduro de sodio. La mezcla resultante se somete a destilación azeotrópica, eliminando el agua que podría estar presente. La mezcla seca se incuba a una temperatura de 80°C - 85°C y se añade en partes exceso de cloroformato de etilo (compuesto (42)). El producto principal de la etapa (S1) es la molécula 3-carbonato-17-carbamato bis-prottegida, compuesto (32). Sorprendentemente, no se observó el carbonato anticipado que se produciría por reacción entre el disolvente alcohólico y el reactivo cloroformato. Una vez se completa la etapa (S1), se añaden agua y carbonato de sodio y la mezcla bifásica resultante se calienta a una temperatura de 80°C - 85°C (etapa (S2)) para eliminar el reactivo cloroformato que no ha reaccionado y para convertir el resto 3-carbonato en el hidroxilo libre, proporcionando el derivado carbamato, compuesto (33).

Después de la escisión del resto 3-carbonato, la mezcla que comprende el derivado carbamato, compuesto (33), se enfría hasta una temperatura de aproximadamente 20°C - 40°C, el pH se ajusta hasta un pH de aproximadamente pH 1 a aproximadamente pH 2 con ácido concentrado, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, y la capa acuosa se elimina. La capa orgánica se lava con bisulfato de sodio acuoso, y la capa acuosa se elimina por separación por corte de fases. Se añade agua a la capa orgánica lavada y la mezcla se destila bajo presión atmosférica a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C, eliminando de esta manera el alcohol *terc*-amílico como un azeótropo con agua, rindiendo el derivado carbamato, compuesto (33), como una suspensión acuosa (suspensión de sólidos). El punto final de la destilación se determina por la medida de alcohol *terc*-amílico residual usando cromatografía de gases. En la etapa (S3) del Esquema 8, se añade ácido sulfúrico a la suspensión de sólidos a una temperatura menor de o igual a aproximadamente 100°C, y la hidrólisis continúa a una temperatura de al menos 95°C hasta que se completa la conversión del carbamato, compuesto (33), en noroximorfona, compuesto (34).

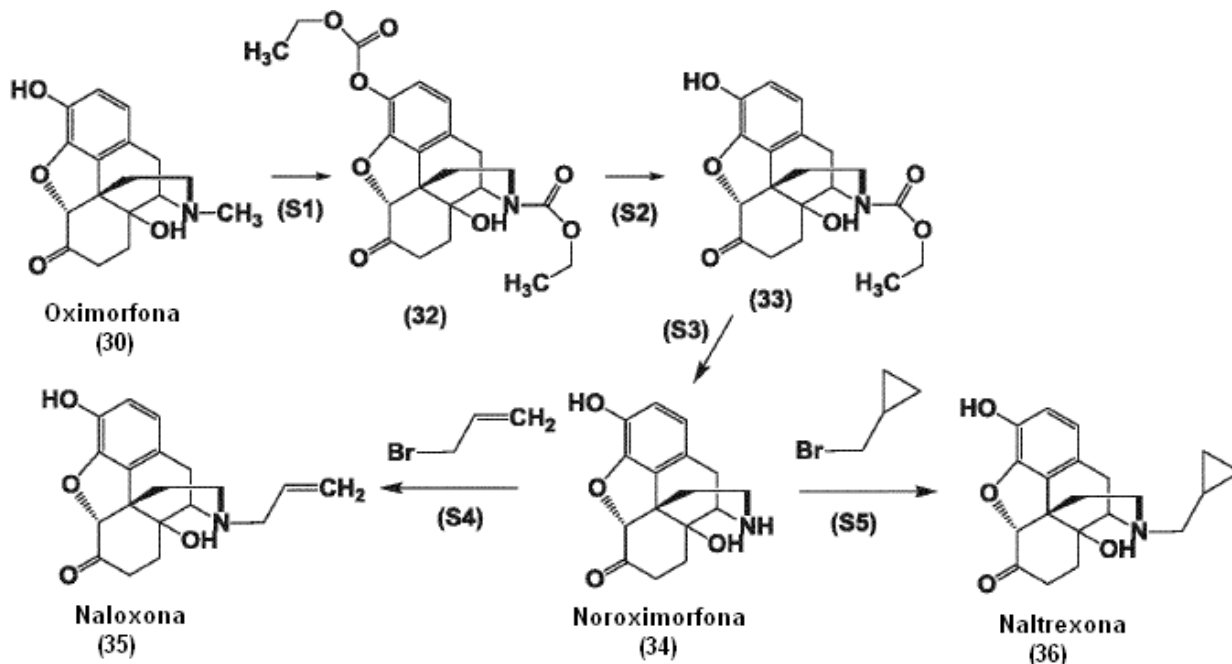
La mezcla de reacción se diluye con agua, se enfría hasta una temperatura en el intervalo de aproximadamente 10°C a aproximadamente 20°C y su pH se ajusta en el intervalo de aproximadamente pH 1 a aproximadamente pH 2 con base, por ejemplo, hidróxido de amonio concentrado, a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 10°C a aproximadamente 20°C, es decir, a una temperatura por debajo de aproximadamente 20°C. La mezcla se filtra y el pH del filtrado se ajusta en el intervalo de aproximadamente pH 8,8 a aproximadamente pH 9,1 con base, por ejemplo, hidróxido de amonio concentrado. La suspensión de sólidos resultante se enfría hasta una temperatura

de 0°C - 5°C y se filtra. Los sólidos recogidos se lavan con agua y después se lavan con metanol, y se secan bajo presión reducida a temperatura elevada (por ejemplo, 105°C) para proporcionar noroximorфона, compuesto (34).

4.7 Proceso para la Preparación de Naloxona y Naltrexona a partir de Oximorфона

La presente descripción proporciona procesos para la conversión de oximorфона en naloxona y para la conversión de oximorфона en naltrexona, como se representa en el Esquema 9.

Esquema 9



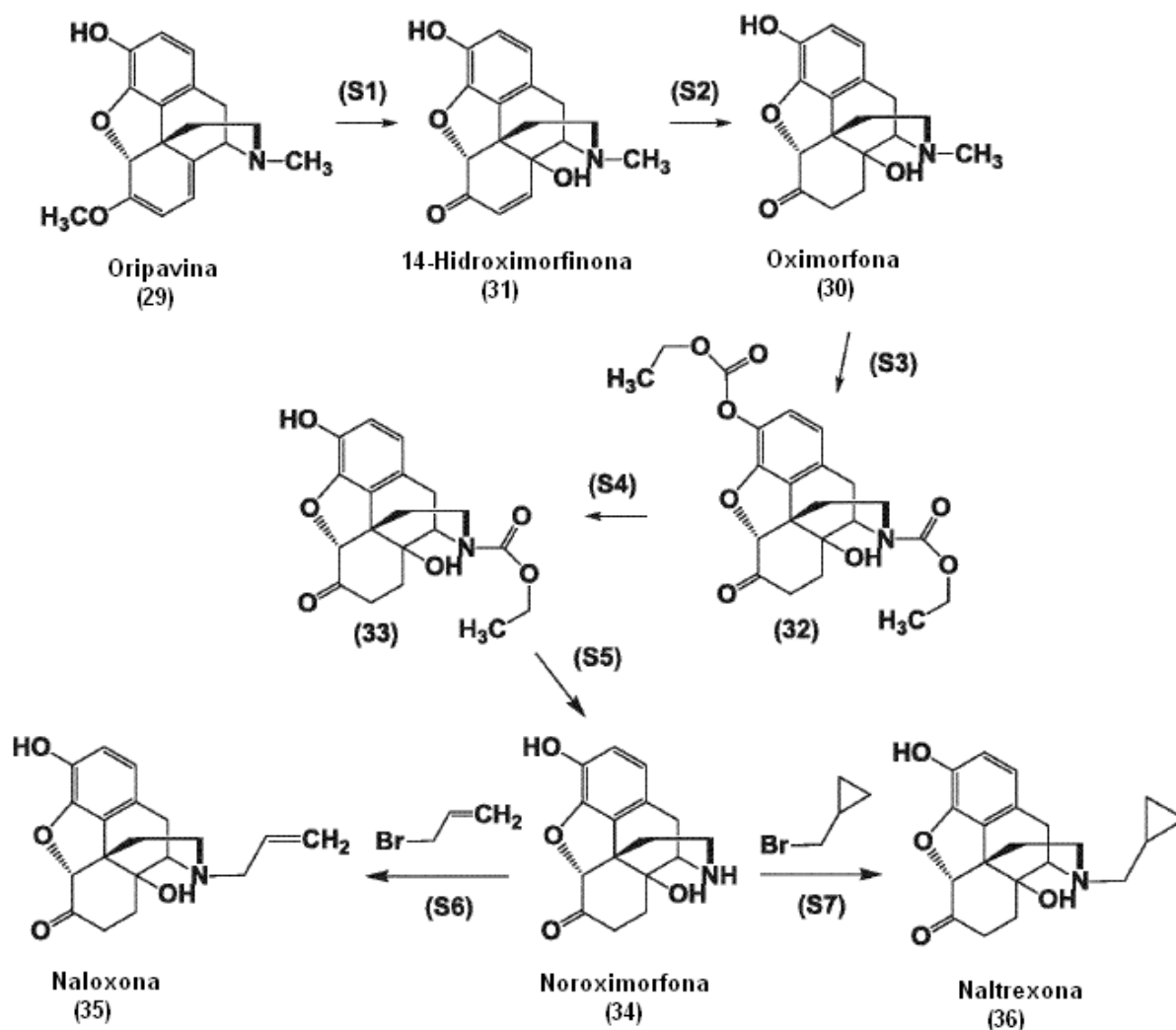
Las etapas (S1) - (S3) del Esquema 9 son como se describe para las reacciones correspondientes del Esquema 8. En la etapa (S4) del Esquema 9, la noroximorфона preparada como se ha descrito anteriormente se recoge en un disolvente, por ejemplo, etanol o dimetil formamida, al que se añaden bicarbonato de sodio, yoduro de sodio, y bromuro de alilo. La mezcla se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 70°C y se deja que la reacción proceda hasta que se considera completa. El pH se ajusta con ácido clorhídrico y se aísla la naloxona como la sal hidroc্লoruro. De una manera similar, en la etapa (S5) del Esquema 9, la noroximorфона preparada como se ha descrito anteriormente se recoge en un disolvente, por ejemplo, etanol o dimetil formamida, al que se añaden bicarbonato de sodio, yoduro de sodio, y bromuro de ciclopropilmetilo. La mezcla se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 70°C y se deja que la reacción proceda hasta que se considera completa. El pH se ajusta con ácido clorhídrico y se aísla la naltrexona como la sal hidroc্লoruro.

Bien una o las dos etapas (S1) y (S4) del Esquema 9 pueden llevarse a cabo en presencia de una sal yoduro. Bien una o las dos etapas (S1) y (S5) del Esquema 9 pueden llevarse a cabo en presencia de una sal yoduro. La sal yoduro puede estar presente en una cantidad sub-estequiométrica. La sal yoduro puede estar presente en una cantidad catalítica.

4.8 Proceso para la Preparación de Noroximorфона, Naloxona, y Naltrexona a partir de Oripavina

La presente descripción también proporciona procesos para la conversión de oripavina en noroximorфона, naloxona, y naltrexona como se representa en el Esquema 10.

Esquema 10



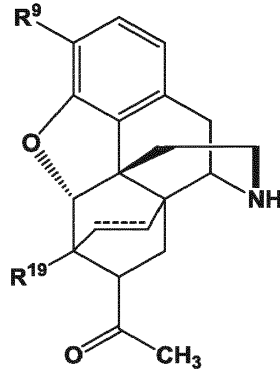
- 5 En la etapa (S1) del Esquema 10, el producto natural oripavina se oxida, en un aspecto con un peroxi ácido, al derivado que contiene doble enlace 14-hidroxi-6-ceto- Δ^7 14-hidroxi morfina, compuesto (31). En otro aspecto, se oxida oripavina con ácido *m*-cloroperbenzoico en un disolvente que comprende una mezcla de ácido acético y ácido trifluoroacético. En un aspecto adicional, se oxida oripavina con peróxido de hidrógeno en un disolvente que comprende ácido acético o ácido fórmico. En determinados aspectos, se disuelve oripavina en agua, se añaden ácido fórmico y peróxido de hidrógeno, y la mezcla se calienta hasta que la oxidación se completa.
- 10 La etapa (S2), hidrogenación del enlace doble Δ^7 (enlace doble 7,8), puede realizarse sin el aislamiento del producto 14-hidroxi morfina, compuesto (31), que es el producto de la etapa (S1) del Esquema 10. En un aspecto, se añade un catalizador directamente a la mezcla de reacción de oxidación después de finalizar la etapa (S1) del Esquema 10, la mezcla resultante se barre con un gas inerte, se somete a presión reducida, y el recipiente de reacción se presuriza con hidrógeno gas. La hidrogenación (etapa (S2) del Esquema 10) se lleva a cabo a temperatura elevada, por ejemplo, 40°C a 45°C, hasta que se completa la reacción. En determinados aspectos de esta reacción,
- 15 el catalizador es un catalizador metálico que puede seleccionarse de entre los catalizadores homogéneos y heterogéneos de platino, paladio, rodio, y rutenio. En un aspecto particular, el catalizador es un catalizador de paladio soportado en carbón (Pd/C).
- 20 En un aspecto, la mezcla de reacción de hidrogenación se enfría hasta una temperatura de aproximadamente 2°C a aproximadamente 10°C y se filtra para eliminar el catalizador. El pH del filtrado se ajusta con base, por ejemplo, hidróxido de sodio, hasta aproximadamente pH 9 y el producto, oximorfona cruda, se recoge por filtración y se lava con agua. En un aspecto, la oximorfona cruda se seca bajo presión reducida a temperatura elevada, por ejemplo, 105°C, antes de proceder a la etapa siguiente. En un aspecto, la oximorfona cruda se usa como la torta húmeda sin secado. Esto es, no es necesario secar el producto de la reacción de hidrogenación, oximorfona (compuesto (30)),

antes de proceder a la etapa (S3) del Esquema 10. Las etapas restantes del Esquema 10 (etapas (S3) - (S7)) corresponden a las etapas (S1) - (S5) del Esquema 9, respectivamente.

4.9 Proceso para la Preparación de los Compuestos de Fórmulas (14) y (18)

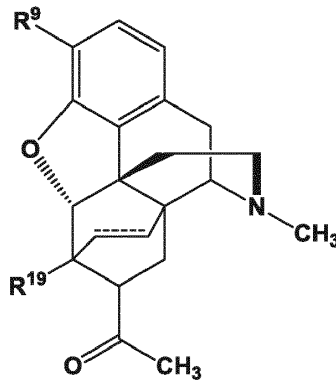
En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (14)

5

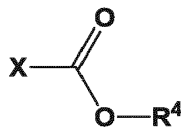


que comprende

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (12)

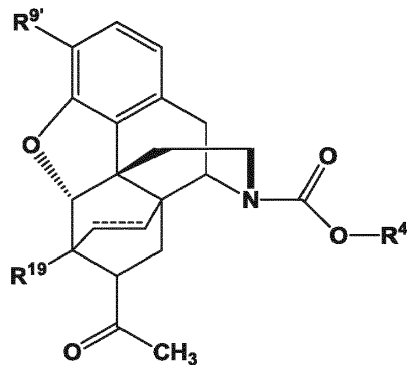


con un compuesto de fórmula (2)

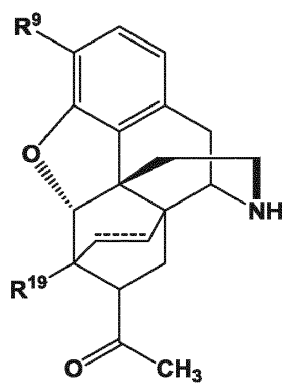


10

en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (13)



(b) convertir el compuesto de fórmula (13) para proporcionar el compuesto de fórmula (14)



en el que

5 el disolvente comprende de 80% en vol hasta 100% en vol o consiste en un alcohol terciario seleccionado del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos;

el enlace ----- es un enlace sencillo o un enlace doble;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en -OH, -H, y -OR¹⁵;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en -OH, -H, -OR¹⁵, y -OC(O)OR⁴;

R¹⁹ se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -OH, y -OR¹⁵;

10 R¹⁵ es un grupo protector de oxígeno;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), arilo, y heteroarilo, estando cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 grupos R⁵ seleccionados independientemente;

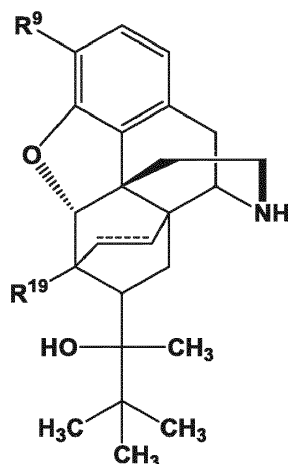
cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -O-alquilo(C₁-C₆), y fenilo; y

15 X se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I, mesilato, y tosilato.

En determinadas realizaciones, el disolvente es un alcohol terciario. En una realización particular, el alcohol terciario es alcohol *terc*-amílico.

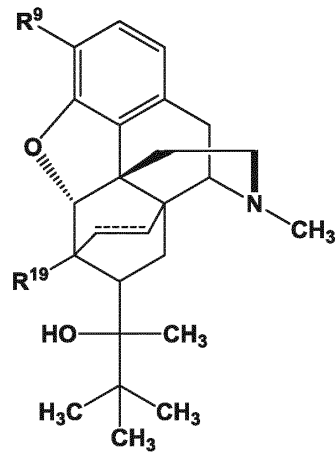
20 En determinadas realizaciones, la conversión del compuesto de fórmula (13) en el compuesto de fórmula (14) comprende poner en contacto el compuesto de fórmula (13) con una base para proporcionar el compuesto de fórmula (14). En determinadas realizaciones, la base se selecciona del grupo que consiste en Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, Na₃PO₄, Na₂HPO₄, y combinaciones de dos o más de éstas. En una realización particular, la base es Na₂CO₃.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (18)

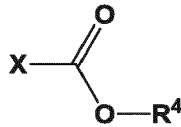


que comprende

(a) poner en contacto el compuesto de fórmula (16)

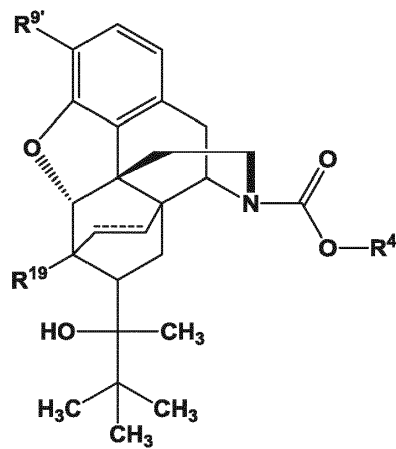


con un compuesto de fórmula (2)

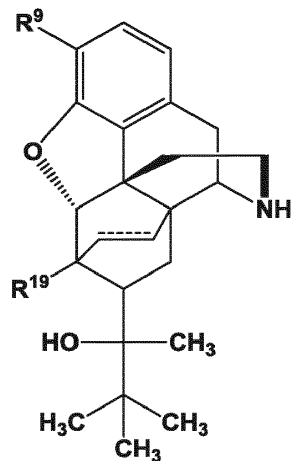


5

en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (17)



(b) convertir el compuesto de fórmula (17) para proporcionar el compuesto de fórmula (18)



en el que

el disolvente comprende de 80% en vol hasta 100% en vol o consiste en un alcohol terciario seleccionado del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos;

5 el enlace ----- es un enlace sencillo o un enlace doble;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en -OH, -H, y $-OR^{15}$;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en -OH, -H, $-OR^{15}$, y $-OC(O)OR^4$;

R^{19} se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, $-CH_3$, y $-OR^{15}$;

R^{15} es un grupo protector de oxígeno;

10 R^4 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo(C_1-C_6), -alqueno(C_2-C_6), -alquino(C_2-C_6), arilo, y heteroarilo, estando cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 grupos R^5 seleccionados independientemente;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -O-alquilo(C_1-C_6), y fenilo; y

X se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I, mesilato, y tosilato.

15 En determinadas realizaciones, el disolvente es un alcohol terciario. En determinadas realizaciones, el alcohol terciario es alcohol *terc*-amílico.

En determinadas realizaciones de estos métodos para preparar compuestos de fórmula (14) y formula (18), el enlace ----- es un enlace sencillo, R^9 es -OH, y R^{19} es -OCH₃.

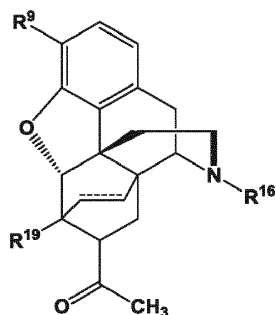
20 En determinadas realizaciones de estos métodos para preparar compuestos de fórmula (14) y formula (18), cada grupo protector de oxígeno, R^{15} , puede seleccionarse independientemente del grupo definido anteriormente.

En determinadas realizaciones de estos métodos para preparar compuestos de fórmula (14) y formula (18), R^9 es $-OR^{15}$ y R^{15} es $-C(O)OR^{18}$. En realizaciones particulares de estos métodos, R^{18} es *iso*-butilo. En otras realizaciones particulares de estos métodos, R^{18} es etilo.

25 En determinadas realizaciones de estos métodos para preparar compuestos de fórmula (14) y formula (18), la etapa (a) en cada caso puede llevarse a cabo en presencia de una sal yoduro. En determinadas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad sub-estequiométrica. En determinadas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad catalítica. La sal yoduro puede seleccionarse del grupo que consiste en NaI, KI, LiI, CsI, Rul, MgI₂, CaI₂, NH₄I, yoduro de tetrabutilamonio, y combinaciones de dos o más de éstas, y en realizaciones particulares, la sal yoduro es NaI.

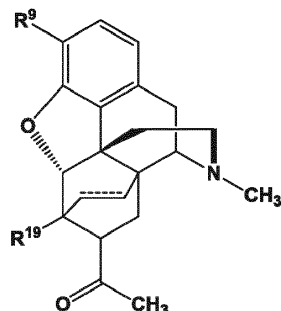
30 **4.10 Proceso para la Preparación de Compuestos de Fórmulas (11) y (15)**

La presente descripción también proporciona métodos para la síntesis de compuestos de fórmula (11) y formula (15). Más específicamente, la presente descripción proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (11)

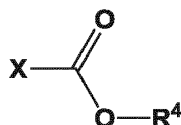


35 que comprende

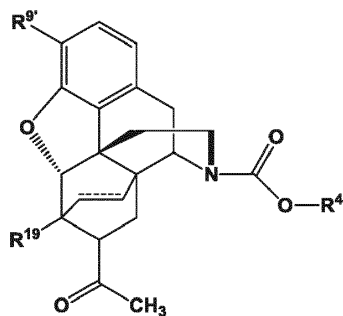
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (12)



con un compuesto de fórmula (2)

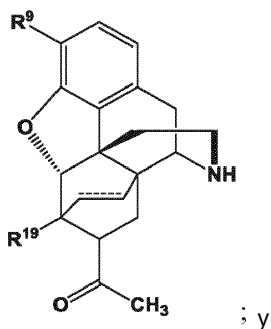


- 5 en un disolvente, comprendiendo el disolvente de 80% en vol hasta 100% en vol o que consiste en un alcohol terciario seleccionado del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos, para proporcionar un compuesto de fórmula (13)



;

- 10 (b) convertir el compuesto de fórmula (13) en un compuesto de fórmula (14)



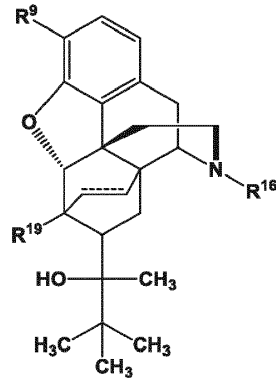
; y

(c) poner en contacto el compuesto de fórmula (14) con un compuesto de fórmula (10) X^1-R^{16} para proporcionar el compuesto de fórmula (11), en el que el enlace ----- es un enlace sencillo o un enlace doble. R^4 , R^9 , R^9 , R^{16} , R^{19} , y X son como se han definido anteriormente.

- 15 En determinados aspectos, el disolvente es un alcohol terciario. El alcohol terciario se selecciona del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos. En un aspecto particular, el alcohol terciario es alcohol *terc*-amílico.

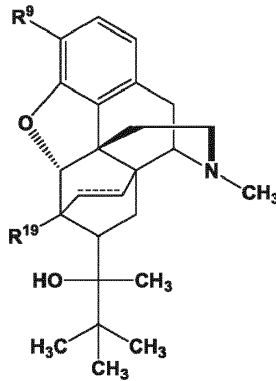
- 20 En determinados aspectos, la conversión del compuesto de fórmula (13) en el compuesto de fórmula (14) comprende poner en contacto el compuesto de fórmula (13) con una base para proporcionar el compuesto de fórmula (14). En determinados aspectos, la base se selecciona del grupo que consiste en Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , Na_3PO_4 , Na_2HPO_4 , y combinaciones de dos o más de éstas. En un aspecto particular, la base es Na_2CO_3 .

La presente descripción también proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (15)



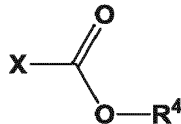
que comprende

(a) poner en contacto el compuesto de fórmula (16)



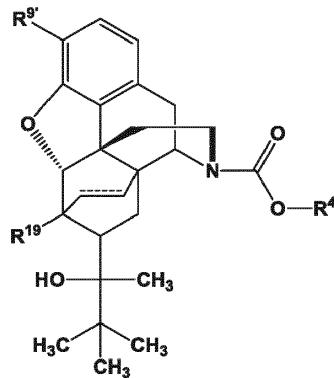
5

con un compuesto de fórmula (2)



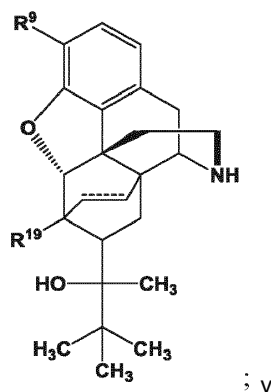
10

en un disolvente, comprendiendo el disolvente de 80% en vol hasta 100% en vol o que consiste en un alcohol terciario seleccionado del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos, para proporcionar un compuesto de fórmula (17)



;

(b) convertir el compuesto de fórmula (17) en un compuesto de fórmula (18)



; y

5 (c) poner en contacto el compuesto de fórmula (18) con un compuesto de fórmula (10) $X'-R^{16}$ para proporcionar el compuesto de fórmula (15). El enlace ----- es un enlace sencillo o un enlace doble. R^4 , R^9 , R^9 , R^{16} , R^{19} , X , y X' son como se han definido anteriormente.

En determinados aspectos, el disolvente es un alcohol terciario. El alcohol terciario se selecciona del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos. En determinados aspectos, el alcohol terciario es alcohol *terc*-amílico.

10 En determinados aspectos de estos métodos para preparar compuestos de fórmula (11) y formula (15), R^{16} es metilciclopropilo, el enlace ----- es un enlace sencillo, R^9 es -OH, y R^{19} es -OCH₃.

En determinados aspectos de estos métodos para preparar compuestos de fórmula (11) y formula (15), cada grupo protector de oxígeno, R^{15} , puede seleccionarse independientemente del grupo definido anteriormente.

15 En determinados aspectos de estos métodos para preparar compuestos de fórmula (11) y formula (15), R^9 es -OR¹⁵ y R^{15} es -C(O)OR¹⁸. En aspectos particulares de estos métodos, R^{18} es *iso*-butilo. En otros aspectos particulares de estos métodos, R^{18} es etilo.

20 En determinados aspectos de estos métodos para preparar compuestos de fórmula (11) y formula (15), la etapa (a) en cada caso puede llevarse a cabo en presencia de una sal yoduro. En determinados aspectos, la sal yoduro está presente en una cantidad sub-estequiométrica. En determinados aspectos, la sal yoduro está presente en una cantidad catalítica. La sal yoduro puede seleccionarse del grupo que consiste en NaI, KI, LiI, CsI, Rul, MgI₂, CaI₂, NH₄I, yoduro de tetrabutilamonio, y combinaciones de dos o más de éstas, y en aspectos particulares, la sal yoduro es NaI.

25 En determinados aspectos de estos métodos para preparar compuestos de fórmula (11) y formula (15), la etapa (c) en cada caso puede llevarse a cabo en presencia de una sal yoduro. En determinados aspectos, la sal yoduro está presente en una cantidad sub-estequiométrica. En determinados aspectos, la sal yoduro está presente en una cantidad catalítica. La sal yoduro puede seleccionarse del grupo que consiste en NaI, KI, LiI, CsI, Rul, MgI₂, CaI₂, NH₄I, yoduro de tetrabutilamonio, y combinaciones de dos o más de éstas, y en aspectos particulares, la sal yoduro es NaI.

30 Los ejemplos siguientes se muestran para ayudar en la comprensión de la invención y no debe considerarse que limitan específicamente la invención descrita y reivindicada en la presente memoria.

5. Ejemplos

A continuación se describen con más detalle las reacciones y procesos de la presente descripción.

Ejemplo 1: Preparación de Noroximorfona a partir de Oximorfona

35 En una realización ilustrativa, la oximorfona se convierte en noroximorfona en un proceso que comprende calentar una suspensión de oximorfona (compuesto (30)), NaHCO₃, y yoduro de sodio en alcohol *terc*-amílico hasta una temperatura de 80°C, seguido de la adición lenta de cloroformato de etilo (compuesto (42)). Esto proporciona el material bis-prottegido (compuesto (32)) (> 95% pureza por %área en HPLC). Después de que la desmetilación es completa (>95% conversión), el compuesto (32) se hidroliza después de la adición de agua y Na₂CO₃ para proporcionar el producto N-carbamato (compuesto (33)), > 98% pureza por %área en HPLC). Después de
40 acidificación, se elimina la capa acuosa que contiene la oximorfona que no ha reaccionado y otras impurezas. Después de dos lavados ácidos acuosos adicionales, la capa orgánica comprende aproximadamente 30% p/p de compuesto (33) en alcohol *terc*-amílico. La adición de agua a esta disolución, seguido de la eliminación de alcohol

terc-amílico por destilación de su azeótropo con agua a una temperatura de 85°C, rinde el compuesto (33) como una suspensión en agua. Después de la adición de ácido sulfúrico, el compuesto (33) se hidroliza a temperaturas elevadas. La noroximorfona (compuesto (34)) se aísla después de basificación.

- 5 En determinadas realizaciones, la N-desmetilación de la oximorfona puede incorporarse en un proceso global para la síntesis de naloxona o naltrexona a partir de un producto natural, por ejemplo, oripavina (compuesto (29)). Estas reacciones y procesos se describen con más detalle a continuación.

Ejemplo 2: Síntesis de Oximorfona a partir de Oripavina

- 10 Se disuelve oripavina (compuesto (29)) (en partes) en una mezcla que comprende 4,3 volúmenes de agua, 28 equivalentes de 88% ácido fórmico, y 1,1 equivalentes de peróxido de hidrógeno. La mezcla resultante se agita a una temperatura de 45°C durante cuatro horas. Una vez se ha completado la reacción de oxidación, se añade 5% Pd/C directamente a esa mezcla de reacción hasta un nivel de 0,8%. La mezcla de reacción se barre en primer lugar con nitrógeno seco (40 - 45 psi) después de lo cual se aplica presión reducida, y el recipiente se presuriza con hidrógeno gas (40 - 45 psi) a una temperatura de 40°C a 45°C. Una vez se ha completado la reacción de hidrogenación, la mezcla de reacción se enfría hasta una temperatura de 2°C a 10°C, se filtra para eliminar el catalizador, y se ajusta hasta aproximadamente pH 9 con 50% hidróxido de sodio. La base libre de la oximorfona cruda se recoge por filtración, se lava con agua (aproximadamente tres volúmenes), y se seca bajo presión reducida a una temperatura de 105°C. El producto crudo es al menos 94% oximorfona según se determina por el %área en HPLC.

Ejemplo 3: Síntesis de Noroximorfona a partir de Oximorfona

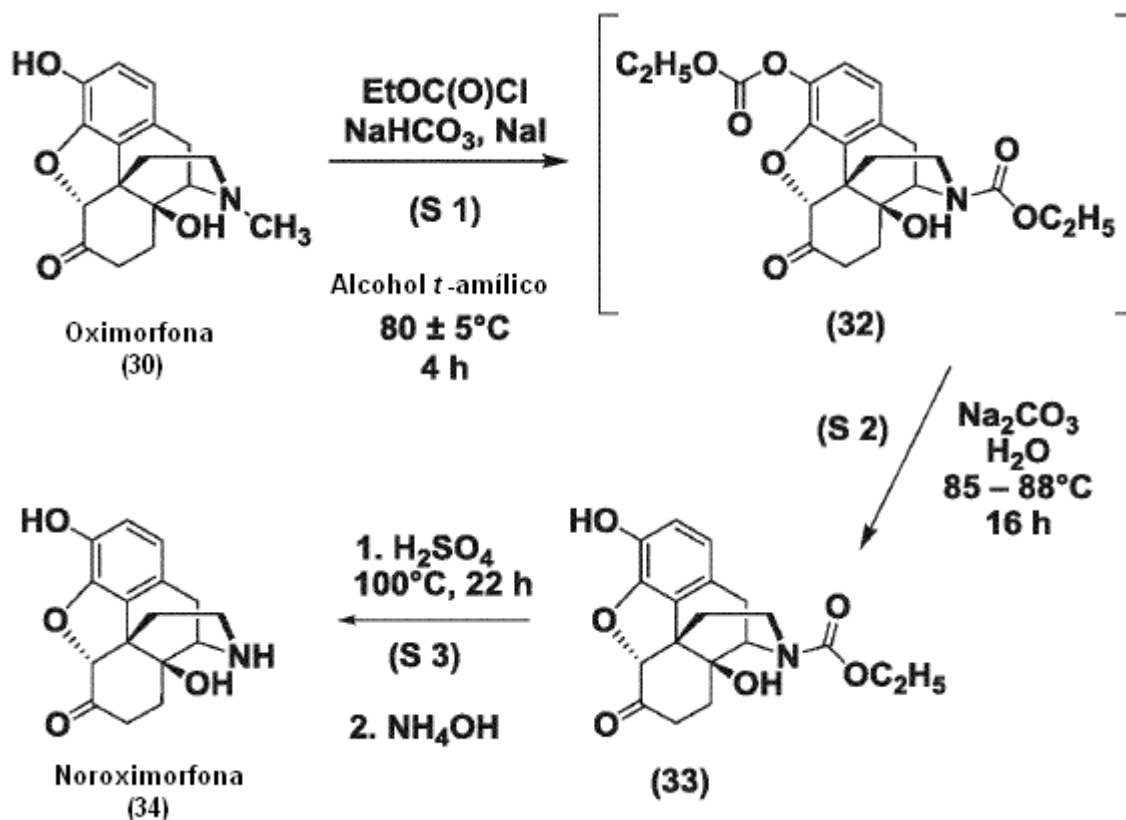
- 20 La oximorfona cruda (según se prepara en el Ejemplo 2), que puede contener agua y etanol residual, se resuspende en alcohol *terc*-amílico (7,5 L por Kg de oximorfona) y se seca por destilación azeotrópica. La disolución de oximorfona seca resultante se trata con un exceso molar de tres veces de cloroformato de etilo en presencia de 30% en moles de yoduro de sodio y un exceso molar de tres veces de bicarbonato de sodio a una temperatura de 80°C a 85°C hasta que la reacción se completa (aproximadamente cuatro horas). Se añaden agua (3,5 L por Kg de oximorfona) y carbonato de sodio (exceso molar de 1,2 veces) y la mezcla resultante se calienta a una temperatura de 80°C a 85°C durante al menos quince horas para destruir el cloroformato de etilo residual e hidrolizar el resto 3-carbonato al 3-hidroxi correspondiente, rindiendo el intermedio 17-carbamato. Esta mezcla se enfría hasta una temperatura de 20°C a 40°C, se ajusta a un pH en el intervalo de aproximadamente pH 1 a aproximadamente pH 2 con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico concentrado, y la capa acuosa se elimina por separación con corte de fases. La capa superior de alcohol *terc*-amílico se lava dos veces con 25% bisulfato de sodio acuoso (3,5 L). Después del segundo lavado se elimina por separación con corte de fases, se añade agua (tres volúmenes) a la capa orgánica (alcohol *terc*-amílico). El alcohol *terc*-amílico de elimina por destilación azeotrópica a una temperatura de 80°C a 100°C a presión atmosférica, con el punto final determinado midiendo el alcohol *terc*-amílico residual en la suspensión de sólidos acuosa por GC. El volumen de agua se ajusta de nuevo a tres volúmenes añadiendo agua para reemplazar la eliminada durante la destilación.

- 35 Se añade ácido sulfúrico a la suspensión de sólidos acuosa resultante a una temperatura $\leq 100^\circ\text{C}$ y la hidrólisis continúa a una temperatura $> 95^\circ\text{C}$ hasta que se completa la conversión del resto carbamato en la amina secundaria. La mezcla se diluye con tres volúmenes de agua, se enfría hasta una temperatura de aproximadamente 15°C (en el intervalo de 10°C a 20°C), y se ajusta hasta un pH en el intervalo de aproximadamente pH 1 a aproximadamente pH 2 con 28-30% hidróxido de amonio a una temperatura por debajo de aproximadamente 20°C. La disolución se filtra y el filtrado se ajusta hasta un pH en el intervalo de aproximadamente pH 8,8 a aproximadamente pH 9,1 con 28-30% hidróxido de amonio a una temperatura por debajo de aproximadamente 20°C. La suspensión resultante se enfría hasta una temperatura de 0°C a 5°C y se filtra. Los sólidos recogidos se lavan con agua (3 volúmenes), una vez con tres volúmenes de metanol, y se secan a una temperatura de 105°C bajo presión reducida para proporcionar noroximorfona cruda purificada.

Ejemplo 4: Preparación de Noroximorfona a partir de Oximorfona

- 50 Este ejemplo ilustra un proceso de tres etapas "en un recipiente" para la conversión de oximorfona en noroximorfona. Como se representa en el Esquema 20, la oximorfona (compuesto (30)) se N-desmetiló en un disolvente de alcohol *terc*-amílico que comprende NaI para proporcionar 3,17-dietiloxicarbonil noroximorfona (compuesto (32)). El compuesto (32) se hidrolizó con base para proporcionar el compuesto (33) (17-etiloxicarbonil noroximorfona), que, a su vez se hidrolizó con un ácido mineral para proporcionar noroximorfona (compuesto (34)).

Esquema 20



5 En la etapa (S1), una suspensión de oximorfona (compuesto (30)) (50 g, 87% p/p, 0,144 moles), bicarbonato de sodio (30,32 g, 0,361 moles), y yoduro de sodio (12,98 g, 0,087 moles) en alcohol *terc*-amílico (375 mL) se calentó a reflujo (una temperatura de aproximadamente 102°C). Se eliminaron aproximadamente 200 mL de disolvente (alcohol *terc*-amílico) por destilación. La mezcla se enfrió hasta una temperatura de 80 ± 5°C y se añadió clorofornato de etilo (54,05 g, 0,498 moles) durante 2 horas mediante una bomba de jeringa. Después de completar la adición, se dejó la reacción con agitación a una temperatura de 80 ± 5°C durante 2 horas más para proporcionar el compuesto (32) (> 95% por HPLC). Esta mezcla se usó directamente en la etapa (S2), en la que el resto 3-etiloxicarbonilo se hidrolizó con base para proporcionar 17-etiloxicarbonil noroximorfona (compuesto (33)).

15 Esta mezcla se cargó con agua (175 mL) seguido de carbonato de sodio (22,95 g, 0,217 moles). La reacción se calentó hasta una temperatura de 85-88°C y se mantuvo a esta temperatura durante 16 horas. Esto proporcionó carbamato (compuesto (33)) (> 99% por HPLC) en una disolución bifásica de alcohol *terc*-amílico y agua. El pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta un pH en el intervalo de aproximadamente pH 1,5 a aproximadamente pH 3,0 usando ácido sulfúrico (98%) y las capas orgánica y acuosa se separaron a una temperatura de 45 ± 5°C. La capa orgánica se lavó dos veces con una disolución 25% p/p de bisulfato de sodio (175 mL) a una temperatura de 45 ± 5°C. A la capa orgánica, que contenía el compuesto (33), se añadió agua (168.80 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo (una temperatura de 85-87°C). La mayor parte del alcohol *terc*-amílico se eliminó por destilación (la GC indicó que el alcohol *terc*-amílico estaba presente a < 0,5% v/v) proporcionando el compuesto (33) como una suspensión de sólidos en agua. A esta suspensión de sólidos se añadió el agua eliminada durante la destilación previa y la suspensión se calentó hasta una temperatura de 90 ± 5°C. El compuesto (33) se convirtió en noroximorfona (compuesto (34)) por escisión ácida del resto 17-carbamato en la etapa (S3), como se describe a continuación.

25 Se añadió lentamente ácido sulfúrico (98%, 56,23 mL, 1,055 moles) a la suspensión de sólidos acuosa del compuesto (33) en agua, asegurando que la temperatura de la reacción permaneciera ≤ 105°C. Después de terminar la reacción, la mezcla se calentó hasta una temperatura de 100 ± 5°C y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente 22 horas. Esto proporcionó noroximorfona (compuesto (34)) como una disolución en aproximadamente 4,5 M ácido sulfúrico. La reacción se diluyó con agua (3 volúmenes), la temperatura de la mezcla se ajustó a 50 ± 5°C, y se añadió lentamente hidróxido de amonio (30% p/p, aproximadamente 125 mL), manteniendo la temperatura a aproximadamente 50 ± 5°C, hasta que se consiguió un pH en el intervalo de aproximadamente pH 1,5 a aproximadamente pH 2,0. La mezcla se filtró a través de un disco de filtro de 5 µm de

30

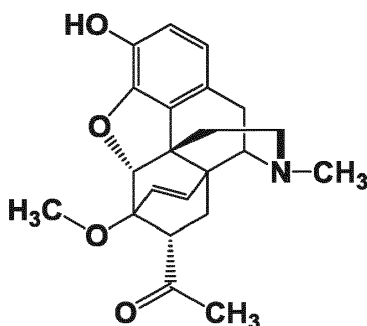
polipropileno y el filtrado se enfrió hasta una temperatura de $25 \pm 5^\circ\text{C}$. Se añadió hidróxido de amonio (30% p/p, aproximadamente 60 mL), manteniendo la temperatura a $25 \pm 5^\circ\text{C}$, hasta que se alcanzó un pH en el intervalo de aproximadamente pH 8,8 a aproximadamente pH 9,0. Esta mezcla se filtró (embudo Büchner) y la torta húmeda se sometió a lavado de sólidos con agua (200 mL), seguido de un lavado de sólidos con metanol (200 mL). La torta húmeda resultante se lavó con agua (200 mL) como un lavado de reemplazo. El material sólido se secó a una temperatura de $50 \pm 5^\circ\text{C}$ en un horno bajo presión reducida hasta que se consiguió una pérdida por secado de 9-13%. Esto proporcionó 41,71 g de noroximorfona (compuesto (34)) como un sólido marrón oscuro a claro (rendimiento 80% con 97% pureza (por %área en HPLC) y un ensayo de 78% p/p (HPLC)).

Ejemplo 5: Síntesis de Naloxona a partir de Noroximorfona

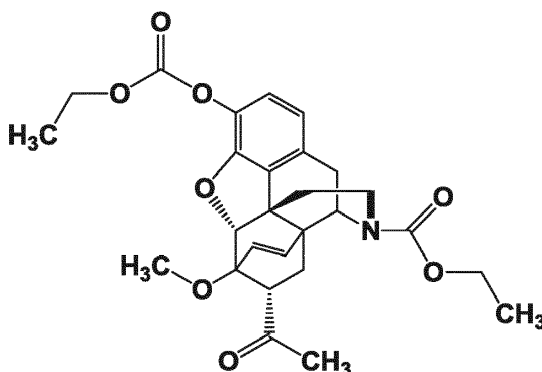
La noroximorfona purificada del Ejemplo 4 se combina con bromuro de alilo, bicarbonato de sodio, y una cantidad catalítica de yoduro de sodio y se calienta hasta una temperatura de 70°C en un disolvente (bien etanol o N,N-dimetilformamida) hasta que se completa la reacción. El producto N-alquilado, naloxona (compuesto (35)), se aísla por ajuste del pH con ácido clorhídrico. También puede realizarse una purificación final por recristalización en isopropanol/agua. Alternativamente, la base de naloxona cruda se purifica fácilmente por recristalización en tolueno.

Ejemplo 6: Preparación de Buprenorfina a partir de Oripavina

En la etapa (1), se añadió metil vinil cetona (49,32 mL, 0,50 moles) a una suspensión de sólidos de oripavina (73,89 g, 0,25 moles) en isopropanol (190 mL). La mezcla se calentó hasta una temperatura de 80°C hasta que se completó la conversión al aducto de Diels-Alder según se determina por análisis de HPLC. La mezcla se enfrió hasta una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 25°C y se filtró para proporcionar 73,25 g del aducto de Diels-Alder ilustrado a continuación como un sólido gris claro (rendimiento 80%)



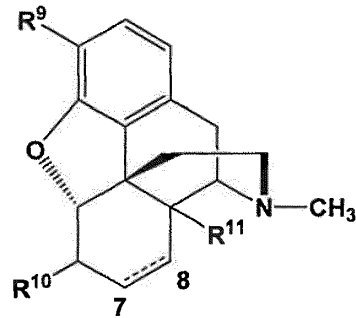
El aducto de Diels-Alder (1,0 g) se suspendió junto con bicarbonato de sodio (2,5 equivalentes) y yoduro de sodio (0,6 equivalentes) en alcohol *terc*-amílico (4 mL) y se calentó hasta una temperatura de 80°C . Se añadió cloroformato de etilo (0,90 mL, 3,5 equivalentes) durante 1 h y la mezcla de reacción resultante se calentó a una temperatura de 80°C hasta que se consideró que la reacción se había completado por análisis de HPLC. El producto 3,17-bis protegido deseado



se aisló por cromatografía en columna en sílice con un rendimiento global de 67%. Este material puede convertirse fácilmente en el compuesto deseado, buprenorfina, según métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, WO 2009/122436 A2).

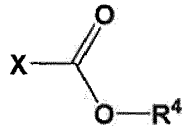
REIVINDICACIONES

1. Un método para N-desmetilar un compuesto de fórmula (6)

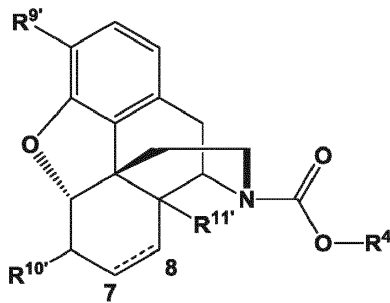


que comprende

5 (a) poner en contacto el compuesto de fórmula (6) con un compuesto de fórmula (2)

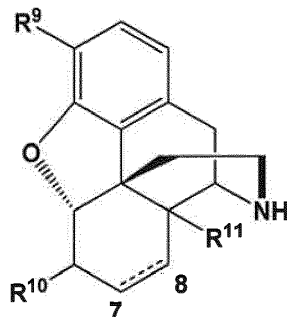


en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (7)



y

10 (b) convertir el compuesto de fórmula (7) en un compuesto de fórmula (8)



en el que

15 el disolvente comprende de 80% en vol hasta 100% en vol o consiste en un alcohol terciario seleccionado del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos;

el enlace ----- 7,8 es un enlace sencillo o un enlace doble;

R⁹ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -OH, -H, y -OR¹⁵;

R⁹ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -OH, -H, -OR¹⁵, y -OC(O)OR⁴;

R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en =O, -OH, =CH₂, -H, y -OR¹⁵;

R^{10'} se selecciona del grupo que consiste en =O, -OH, =CH₂, -H, -OR¹⁵, y -OC(O)OR⁴;

5 R¹⁵ es un grupo protector de oxígeno;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), arilo, y heteroarilo, estando cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 grupos R⁵ seleccionados independientemente;

cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -Cl, Br, -I, -NH₂, -CN, -O-alquilo(C₁-C₆), y fenilo; y

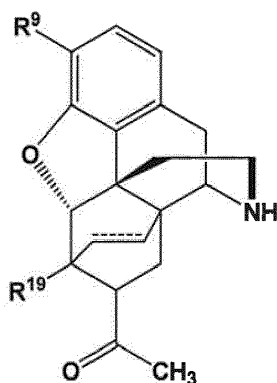
10 X se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I, mesilato, y tosilato.

2. El método de la reivindicación 1, en el que el enlace ----- 7,8 es un enlace sencillo.

3. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R⁹ y R¹¹ son cada uno -OH y R¹⁰ es =O.

4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R⁹ es -OCH₃, R¹¹ es -OH, y R¹⁰ es =O.

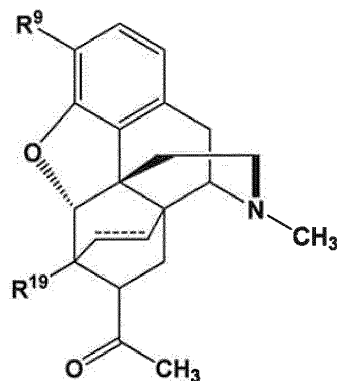
5. Un método para preparar un compuesto de fórmula (14)



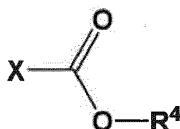
15

que comprende

(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (12)

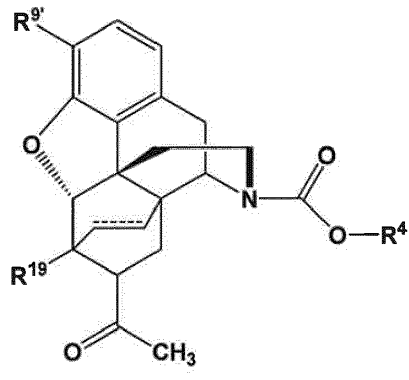


con un compuesto de fórmula (2)

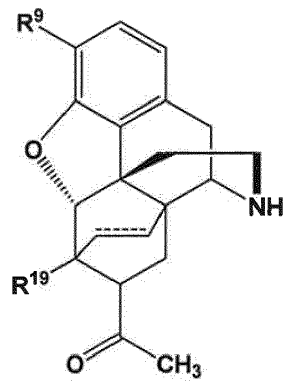


20

en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (13)



(b) convertir el compuesto de fórmula (13) para proporcionar el compuesto de fórmula (14)



5 en el que

el disolvente comprende de 80% en vol hasta 100% en vol o consiste en un alcohol terciario seleccionado del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos;

el enlace ----- es un enlace sencillo o un enlace doble;

10 R^9 se selecciona del grupo que consiste en -OH, -H, y -OR¹⁵;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en -OH, -H, -OR¹⁵, y -OC(O)OR⁴;

R^{19} se selecciona del grupo que consiste en -H, -CH₃, -OH, y -OR¹⁵;

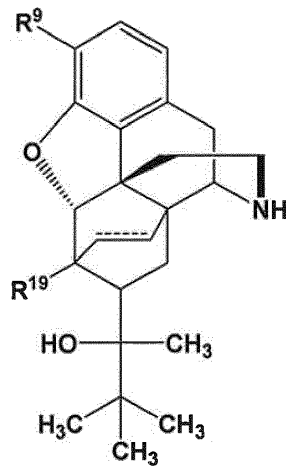
R^{15} es un grupo protector de oxígeno;

15 R^4 se selecciona del grupo que consiste en -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), arilo, y heteroarilo, estando cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 grupos R^5 seleccionados independientemente;

cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -O-alquilo(C₁-C₆) y fenilo; y

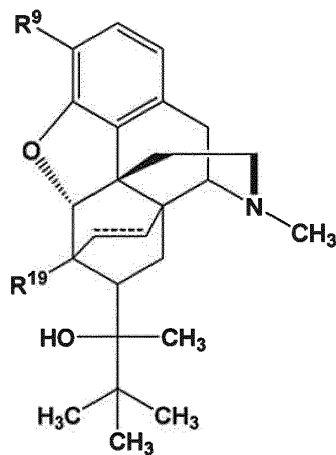
X se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I, mesilato, y tosilato.

6. Un método para preparar un compuesto de fórmula (18)



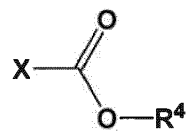
que comprende

(a) poner en contacto el compuesto de fórmula (16)

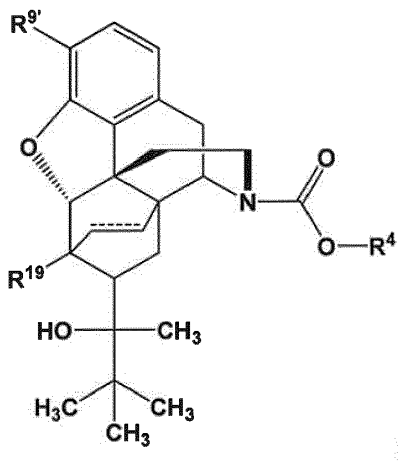


5

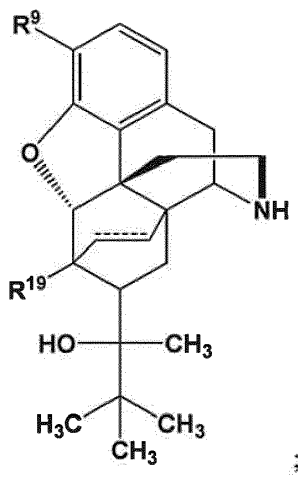
con un compuesto de fórmula (2)



en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (17)



(b) convertir el compuesto de fórmula (17) para proporcionar el compuesto de fórmula (18)



5 en el que

el disolvente comprende de 80% en vol hasta 100% en vol o consiste en un alcohol terciario seleccionado del grupo que consiste en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-3-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y mezclas de dos o más de éstos;

el enlace ----- es un enlace sencillo o un enlace doble;

10 R⁹ se selecciona del grupo que consiste en -OH, -H, y -OR¹⁵;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en -OH, -H, -OR¹⁵, y -OC(O)OR⁴;

R¹⁹ se selecciona del grupo que consiste en -H, -OH, -CH₃, y -OR¹⁵;

R¹⁵ es un grupo protector de oxígeno;

15 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en -alquilo(C₁-C₆), -alquenilo(C₂-C₆), -alquinilo(C₂-C₆), arilo, y heteroarilo, estando cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 grupos R⁵ seleccionados independientemente;

cada R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -O-alquilo(C₁-C₆), y fenilo; y

X se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -Br, -I, mesilato, y tosilato.

7. El método de la reivindicación 6, en el que el enlace ----- es un enlace sencillo, R⁹ es -OH, y R¹⁹ es -OCH₃.

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que cada R^{15} se selecciona independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, *iso*-butilo, acetilo, bencilo, benzoilo, alilo, aliloxicarbonilo, fenilo, feniloxicarbonilo, y -alquil(C₁-C₆)oxicarbonilo.
- 5 9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^9 es -OR¹⁵ y dicho R^{15} es -C(O)OR¹⁸, en el que R^{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en -alquilo(C₁-C₆), -alqueno(C₂-C₆), -alquino(C₂-C₆), arilo, y heteroarilo, estando cada uno no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4, ó 5 grupos R^5 seleccionados independientemente; y
- cada R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en -OH, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN, -O-alquilo(C₁-C₆), y fenilo.
- 10 10. El método de la reivindicación 9, en el que R^{18} es *iso*-butilo o etilo.
11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^4 es etilo.
12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de una sal yoduro.
- 15 13. El método de la reivindicación 12, en el que la sal yoduro se selecciona del grupo que consiste en NaI, KI, LiI, CsI, R₁I, MgI₂, CaI₂, NH₄I, yoduro de tetrabutilamonio, y combinaciones de dos o más de éstas.
14. El método de la reivindicación 13, en el que la sal yoduro es NaI.
15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el alcohol terciario es alcohol *terc*-amílico.