

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 559**

51 Int. Cl.:

C07D 489/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2009 E 09789376 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2344506**

54 Título: **Procesos para la alquilación de grupos amino secundarios de derivados de morfina**

30 Prioridad:

30.09.2008 US 194698 P

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

13.04.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 566 559 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

Procesos para la alquilación de grupos amino secundarios de derivados de morfina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a procesos para la síntesis de aminas terciarias. En particular, la presente invención proporciona procesos para la formación de compuestos de morfina que contienen una amina terciaria.

10

Antecedentes de la invención

Los opiáceos "NaI" son una clase de alcaloides que contienen aminas terciarias entre los que se incluyen la naltrexona, naloxona, nalbufona, (+)-naltrexona, (+)-naloxona, (+)-nalbufona, α - o β -naltrexol, α - o β -naloxol, y α - o β -nalbufina. Estos opiáceos comparten una estructura química de morfina básica e incluye una amina terciaria en la posición C-17. Son particularmente útiles como antagonistas competitivos de compuestos opioides, y como tales se usan ampliamente en el tratamiento del abuso y adicción de sustancias. Ullrich et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 11, n.º 21, 2001, páginas 2883-2885, describen la síntesis de varios análogos de 17-(2-metilalil)noroximorfindol.

15

20

Las aminas terciarias se pueden sintetizar mediante alquilación directa de aminas secundarias. Por ejemplo, la naltrexona se puede sintetizar mediante alquilación directa de la noroximorfona usando bromuro de ciclopropilmetilo como agente alquilante. Desde un punto de vista teórico, la alquilación directa de aminas secundarias con haluros de alquilo es el método más directo para la síntesis de aminas terciarias. Sin embargo, la noroximorfona es relativamente costosa y la N-alquilación directa da como resultado rendimientos relativamente bajos de solo aproximadamente 60 % - 80 %. Además, la ruta directa produce niveles inaceptablemente altos de productos secundarios indeseados mediante la N-alquilación de aminas terciarias simultánea, pero no deseada, y también la O-alquilación del grupo fenol en la posición C-3. Para reducir el coste y aumentar el rendimiento, se han considerado e investigado otras rutas sintéticas. Se han descrito métodos de alquilación indirecta, tales como los que implican la N-alquilación mediada por metales o la aminación reductora de aminas secundarias. Sin embargo, los métodos indirectos siguen estando limitados por sus rendimientos relativamente modestos, y están adicionalmente limitados por la dificultad en eliminar completamente los reactivos metálicos tóxicos requeridos, y por la mala disponibilidad comercial de los reactivos de alquilación requeridos (por ejemplo, ciclopropilmetilaldehído). De acuerdo con ello, existe necesidad de métodos sintéticos mejorados para producir compuestos de morfina que contengan una amina terciaria.

25

30

35

Sumario de la invención

La invención proporciona un proceso para la preparación de un morfina que tiene una amina terciaria mediante la N-alquilación directa de un morfina que tiene una amina secundaria. El proceso está mediado simultáneamente por un agente alquilante, un disolvente prótico, un disolvente aprótico y un aceptor de protones. El proceso proporciona una ruta sintética que favorece en gran medida la N-alquilación de aminas secundarias con respecto a la formación de productos secundarios no deseados producidos por otra parte en cantidad mediante N-alquilación directa. Esta novedosa ruta sintética puede utilizarse para producir una variedad de compuestos que incluyen alcaloides biológicamente activos que contienen aminas terciarias tales como determinados opioides y antagonistas opioides.

40

45

En resumen, por tanto, el aspecto de la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un morfina que comprende una amina terciaria. El proceso comprende poner en contacto un morfina que comprende una amina secundaria con un disolvente prótico que se selecciona entre agua, etanol, isopropanol, n-propanol y combinaciones de los mismos; un disolvente aprótico que es N-metil-2-pirrolidiona (NMP); y un agente alquilante. El agente alquilante se selecciona del grupo que consiste en haluros de alquilo que comprenden $R^{17}X$, y sulfato de dialquilo que comprende $R^{17}_2SO_4$, donde R^{17} se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, y X se selecciona del grupo que consiste en cloruro, bromuro, y yoduro. El proceso da como resultado la formación del morfina que comprende una amina terciaria en la posición N-17 que comprende R^{17} . El morfina que comprende una amina secundaria en la posición N-17 es un compuesto de Fórmula (Ia) y el morfina que comprende una amina terciaria en la posición N-17 es un compuesto de Fórmula (IIa) de acuerdo con la siguiente reacción:

50

55



5 donde la relación molar entre el agente alquilante, el disolvente prótico y el compuesto de Fórmula (Ia) es de 1:0,2:1 a 2,5:1, la reacción se lleva a cabo en presencia de un aceptor de protones, y la reacción se realiza a una temperatura que varía de 30 °C a 85 °C.

Para cada uno de los compuestos de Fórmula (Ia) o Fórmula (IIa), las variables significan lo siguiente:

- 10 A es un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre;
 R¹, R², R³, y R⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, SH, -SR¹⁶¹¹, -OR¹⁶¹¹, y -NR¹⁶¹¹R¹⁶¹²; hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 R⁵, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R⁹, R^{10a}, R^{10b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a}, R^{16b}, y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, SH, -SR¹⁶¹¹, -OR¹⁶¹¹, y -NR¹⁶¹¹R¹⁶¹³; hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, donde cualquier par de R^{#a} y R^{#b} donde # es uno cualquiera de 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16, forman opcionalmente juntos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en =O, =S, y =NR¹⁶¹³; y
 15 R¹⁶¹¹, R¹⁶¹² y R¹⁶¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido.

A continuación se describen con más detalle otras características e iteraciones.

20 Descripción detallada de la invención

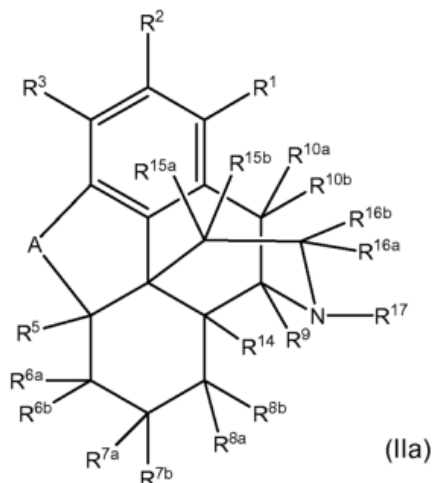
La invención proporciona una ruta sintética eficaz para la producción de un compuesto de morfinano que tiene una amina terciaria que utiliza un proceso de N-alkilación directa que comienza con un compuesto de morfinano que tiene una amina secundaria. El proceso está mediado simultáneamente por un agente alquilante, un disolvente prótico y un disolvente aprótico, en presencia de un aceptor de protones. Se ha descubierto que la mediación simultánea de la reacción de alquilación por un disolvente prótico impulsa preferentemente la formación de la amina terciaria deseada sobre la formación de productos secundarios resultantes de la alquilación de productos de aminas terciarias y la O-alkilación del grupo fenol en la posición C-3. Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, se cree que la adición de un disolvente prótico tal como agua, alcohol o ácido aumenta la diferencia de reactividad entre la amina secundaria y otras especies con respecto al agente alquilante. La N-alkilación prevista de las aminas secundarias se produce mucho más rápidamente que la N-alkilación no deseada de aminas terciarias recientemente constituidas, formando de esta manera sales de amonio cuaternario, y que la O-alkilación del grupo fenol en la posición C-3. El resultado es un proceso más eficaz que proporciona rendimientos que representan un sustancial aumento sobre el rendimiento típico del 60 % al 80 % usando la alquilación directa. Además, el proceso evita la necesidad de metales pesados u otros reactivos tóxicos que son difíciles de eliminar, y el proceso es muy escalable. El método es igualmente aplicable a la producción de opiáceos de origen natural y sintéticos, tales como por ejemplo los opiáceos "nal" farmacéuticamente significativos, y se pueden usar igualmente bien para preparar enantiómeros (+) y (-). Se ha descubierto también que la adición de un aceptor de protones a la mezcla de reacción favorece además la reacción deseada limitando adicionalmente la reactividad de las aminas terciarias y los grupos fenol, proporcionando de esta forma rendimientos de al menos aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 98 % o aproximadamente 99 % tal como se define en los Ejemplos.

45 (I) Síntesis de compuestos de Fórmula (IIa)

En el aspecto de la presente invención, el proceso de la invención comprende una N-alkilación directa de un compuesto de morfinano que comprende una amina secundaria para producir un compuesto de morfinano que comprende una amina terciaria, utilizando un agente alquilante en presencia de un disolvente prótico, un disolvente aprótico y un aceptor de protones. El proceso comprende una N-alkilación de un compuesto de morfinano que tiene una amina secundaria en la posición N-17, concretamente un compuesto de Fórmula (Ia), utilizando un agente alquilante en presencia de un disolvente prótico que se selecciona entre agua, etanol, isopropanol, n-propanol y

combinaciones de los mismos, y un disolvente aprótico que es N-metil-2-pirrolidiona (NMP) para producir un compuesto de morfinano que tiene una amina terciaria en la posición N-17 de la Fórmula (IIa). La relación molar entre el agente alquilante, el disolvente prótico y el compuesto de Fórmula (Ia) es de 1:0,2:1 a 2,5:1, la reacción se lleva a cabo en presencia de un aceptor de protones, y la reacción se realiza a una temperatura que varía de 30 °C a 85 °C.

El compuesto de Fórmula (IIa) tiene la siguiente estructura,



donde A es un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre: donde R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, SH, $-SR^{1611}$, $-OR^{1611}$, y $-NR^{1611}R^{1612}$; hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido; R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{16a} , R^{16b} , y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, SH, $-SR^{1611}$, $-OR^{1611}$, y $-NR^{1611}R^{1613}$; hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, donde cualquier par de $R^{#a}$ y $R^{#b}$ donde # es uno cualquiera de 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16, forman opcionalmente juntos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en =O, =S, y =NR¹⁶¹³; R^{1611} , R^{1612} y R^{1613} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido; y donde el agente alquilante se selecciona del grupo que consiste en haluro de alquilo representado por la fórmula $R^{17}X$, y el sulfato de dialquilo representado por la fórmula $R^{17}_2SO_4$, donde R^{17} se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, y X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br e I.

A fines de ilustración, el Esquema de reacción 1 representa gráficamente la producción de un compuesto de Fórmula (IIa) a partir de un compuesto de Fórmula (Ia) de acuerdo con el aspecto de la invención:

Esquema de reacción 1



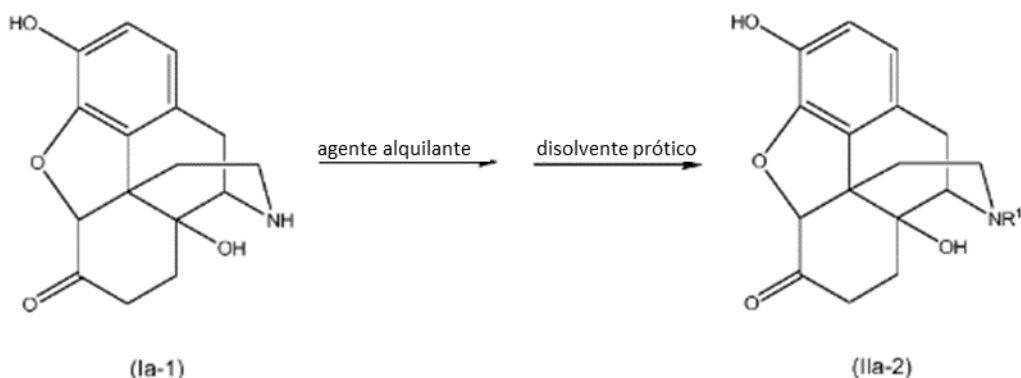
donde A es un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre, donde el agente alquilante se selecciona del grupo que consiste en haluro de alquilo representado por la fórmula $R^{17}X$, y el sulfato de dialquilo representado por la fórmula $R^{17}_2SO_4$, donde R^{17} se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, y X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br e I, donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, SH, $-R^{1611}$, $-OR^{1611}$, y $-NR^{1611}R^{1612}$; hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, donde R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^9 ,

R^{10a} , R^{10b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{16a} , R^{16b} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, SH, $-SR^{1611}$, $-OR^{1611}$, y $-NR^{1611}R^{1613}$; hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, donde cualquier par de $R^{\#a}$ y $R^{\#b}$ donde # es uno cualquiera de 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16, forman opcionalmente juntos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en =O, =S, y =NR¹⁶¹³; y

5 R^{1611} , R^{1612} y R^{1613} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido.

En una reacción ilustrativa del proceso, el compuesto que tiene la Fórmula (Ia) es un compuesto de Fórmula (Ia-1) donde A es oxígeno. A fines de ilustración, el Esquema de reacción 2 representa gráficamente la producción de un compuesto de Fórmula (IIa-2) a partir de un compuesto de Fórmula (Ia-1) de acuerdo con una realización de la invención:

Esquema de reacción 2

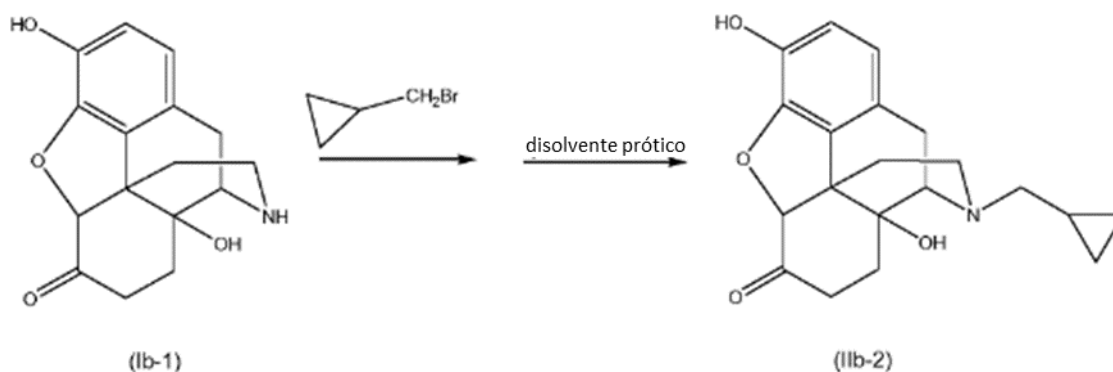


15

donde el agente alquilante y R^{17} son como se describe en el Esquema de reacción 2.

En otra realización ilustrativa, el compuesto de Fórmula (Ia) es un compuesto de Fórmula (Ib-1), el agente alquilante es bromuro de ciclopropilmetilo y el proceso produce un compuesto de Fórmula (IIb-2) de acuerdo con el esquema de reacción 3:

Esquema de reacción 3

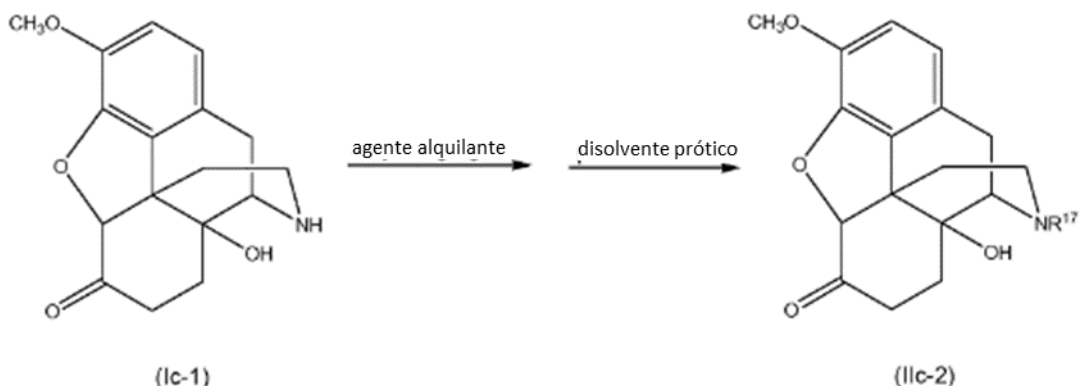


25

En otra realización ilustrativa, el compuesto de Fórmula (Ia) es un compuesto de Fórmula (Ic-1), donde el agente alquilante es como se describe en el Esquema de reacción 2 para producir compuestos de Fórmula (IIa) y el proceso produce un compuesto de Fórmula (IIc-2) de acuerdo con el Esquema de reacción 4:

30

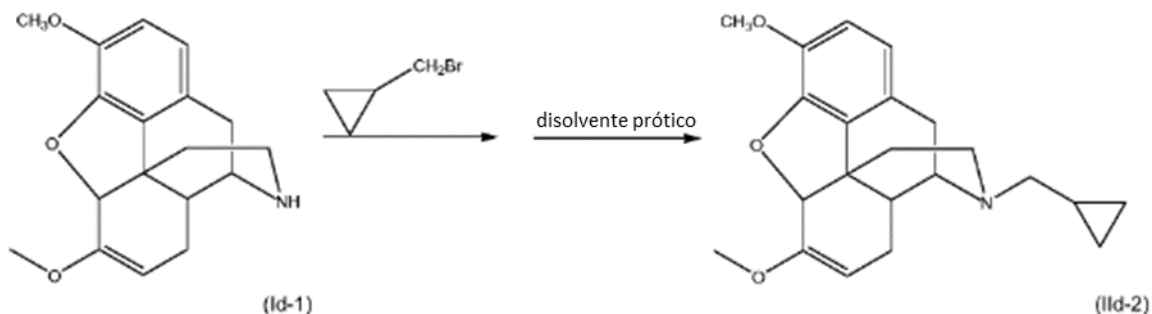
Esquema de reacción 4



5 En otra realización ilustrativa, el compuesto de Fórmula (Ia) es un compuesto de Fórmula (Id-1), donde el agente alquilante es bromuro de ciclopropilmetilo y el proceso produce un compuesto de Fórmula (IId-2) de acuerdo con el Esquema de reacción 5:

10

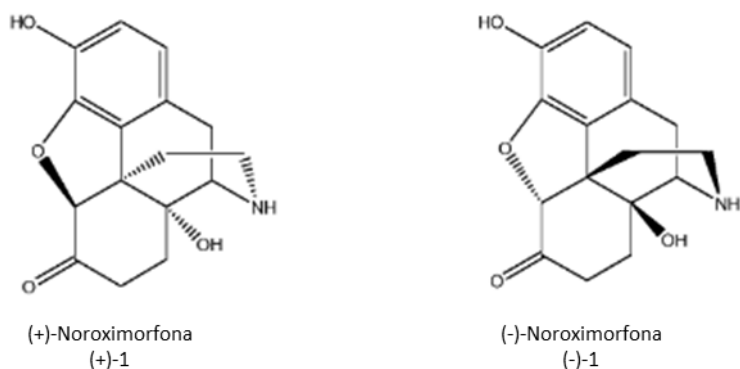
Esquema de reacción 5



(a) mezcla de reacción

15 El proceso comienza con la formación de una mezcla de reacción mediante la combinación de un compuesto de Fórmula (Ia), con un agente alquilante (como se ha definido anteriormente) en presencia de un disolvente prótico que se selecciona entre agua, etanol, isopropanol, n-propanol y combinaciones de los mismos; un disolvente aprótico que es N-metil-2-pirrolidiona (NMP) y un aceptor de protones. Una variedad de compuestos que tienen la Fórmula (Ia) son adecuados para su uso en el proceso. En

20

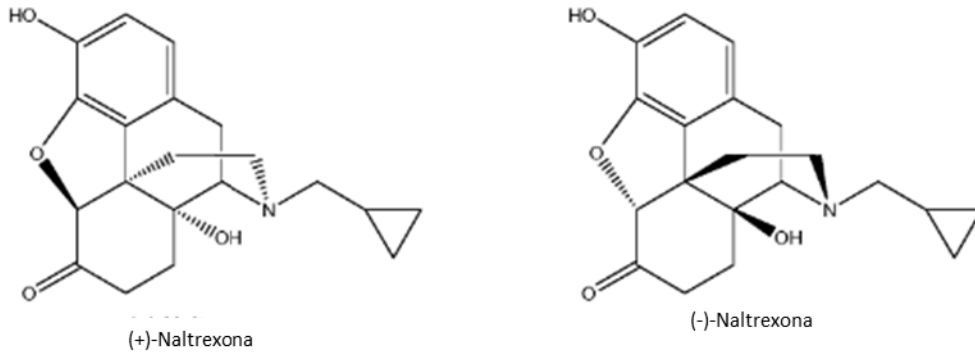


una realización del proceso, el compuesto de Fórmula (Ia) es cualquiera del enantiómero (+) o (-) de la noroximorfone:

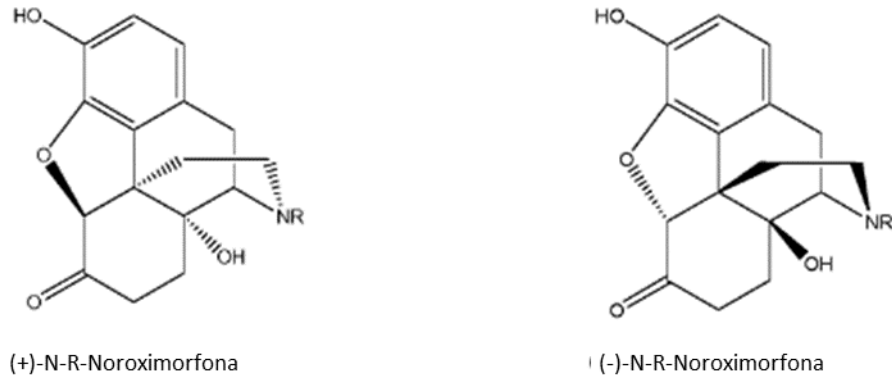
25

Como se detalla adicionalmente en los Ejemplos, utilizando bromuro de ciclopropilmetilo como agente alquilante

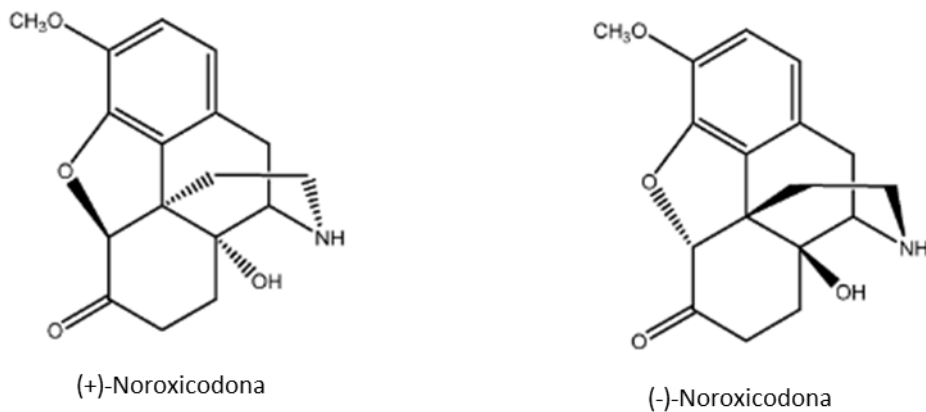
y noroximorфона como el compuesto de Fórmula (Ia), el proceso se usa para preparar el enantiómero (+) o (-) de la naltrexona como el compuesto de Fórmula (IIa):



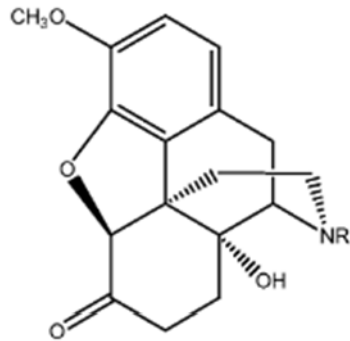
5 En otra realización, la noroximorфона o uno de sus derivados es el compuesto de Fórmula (Ia) de acuerdo con el proceso, utilizando un haluro de alquilo como agente alquilante, para preparar el enantiómero (+) o (-) de la N-R-noroximorфона como el compuesto de Fórmula (IIa), donde R se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido:



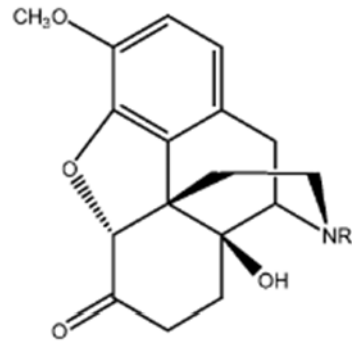
10 En otras realizaciones del proceso, el compuesto que tiene la Fórmula (Ia) es cualquiera del enantiómero (+) o (-) de la noroxicodona:



La noroxicodona se usa como el compuesto de Fórmula (Ia) de acuerdo con el proceso, utilizando un haluro de alquilo como agente alquilante, para preparar el enantiómero (+) o (-) de la N-R-noroxicodona como el compuesto de Fórmula (IIa):

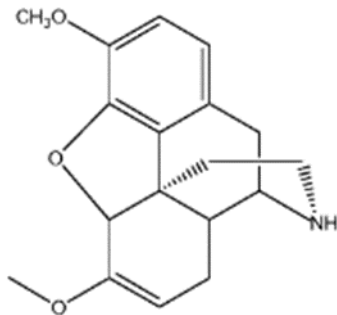


(+)-N-R-Noroxicodona

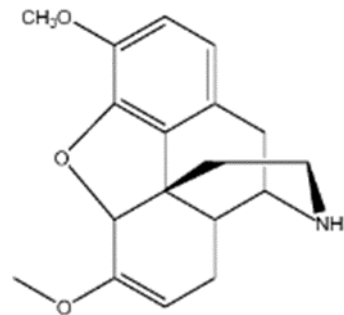


(-)-N-R-Noroxicodona

5 otras realizaciones del proceso, el compuesto que tiene la Fórmula (Ia) es cualquiera del enantiómero (+) o (-) de la 6,7-dihidro-nortebaína:

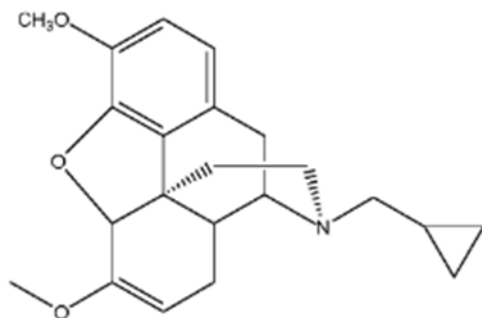


(+)-6,7-dihidro-nortebaína

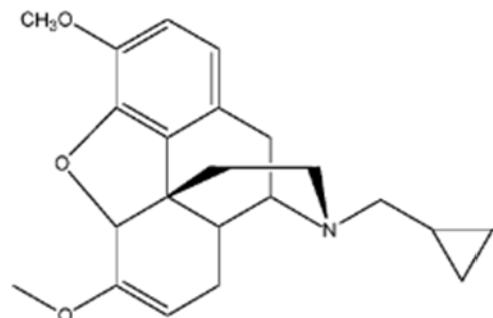


(-)-6,7-dihidro-nortebaína

10 Tal como se describe en el **Ejemplo 4**, la 6,7-dihidro-nortebaína se usa como el compuesto de Fórmula (Ia) de acuerdo con el proceso, utilizando bromuro de ciclopropilmetilo como agente alquilante, para preparar el enantiómero (+) o (-) de la N-ciclopropilmetil-6,7-dihidro-nortebaína como el compuesto de Fórmula (IIa):

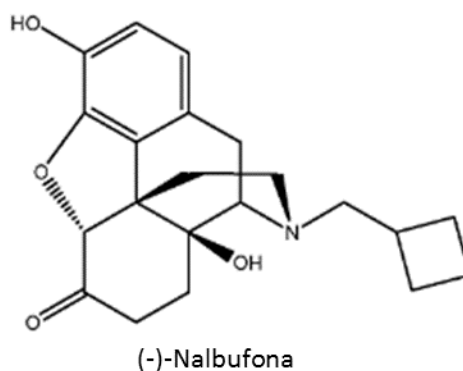
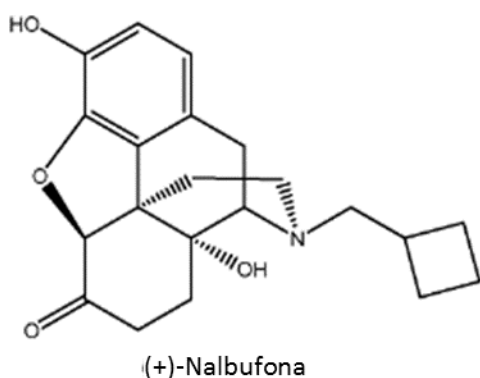
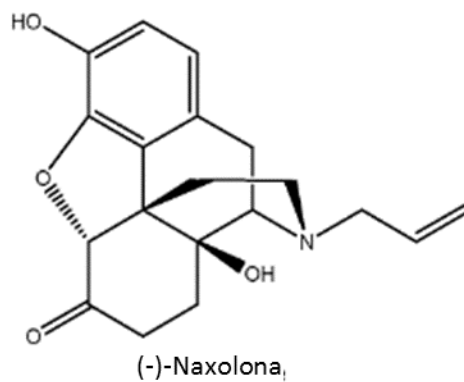
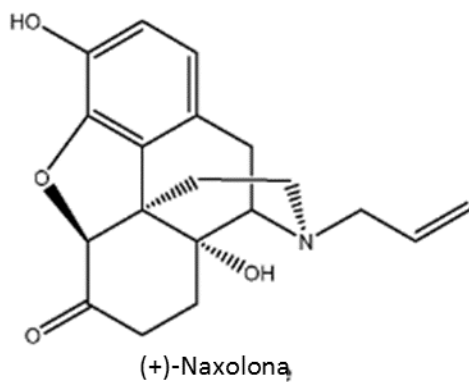


(+)-N-ciclopropilmetil-6,7-dihidro-nortebaína



(-)-N-ciclopropilmetil-6,7-dihidro-nortebaína

15 Otros compuestos de Fórmula (IIa) que se pueden preparar de acuerdo con el proceso incluye los enantiómeros (+) y (-) de la naloxona y la nalbufona:



La mezcla de reacción incluye el agente alquilante. El agente alquilante es un haluro de alquilo representado por la fórmula $R^{17}X$, o un sulfato de dialquilo representado por la fórmula $R^{17}SO_4$, donde R^{17} se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, y X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br e I. En una realización, el agente alquilante es un haluro de alquilo que tiene de uno a diez átomos de carbono, o un haluro de alquilo sustituido que tiene de uno a diez átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes de haluros de alquilo adecuados son haluro de metilciclopropano, haluro de metilbutano, y haluro de $\{-\}CH_2CHCH_2$. En una realización ilustrativa, el agente alquilante es bromuro de ciclopropilmetilo. La relación molar entre el agente alquilante, el disolvente prótico y el compuesto de Fórmula (Ia) es de 1:0,2:1 a 2,5:1.

La mezcla de reacción incluye también, opcionalmente un haluro metálico representado por la fórmula MX_n . se considera que la mezcla de reacción puede no incluir ningún haluro metálico. Sin embargo, llevar a cabo la reacción con un agente alquilante en la presencia adicional de un haluro metálico puede incluso mejorar adicionalmente la velocidad y el rendimiento de la reacción. En una realización, M se selecciona del grupo que consiste en Li, Na, K, Cs, Mg, Ca, y Ba; X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br e I; y $n=1$ o 2.

La mezcla de reacción incluye también un disolvente prótico. El disolvente prótico se selecciona entre agua, etanol, isopropanol, n-propanol y combinaciones de los mismos. En una realización ilustrativa, el disolvente prótico es agua. La cantidad de disolvente prótico en la mezcla de reacción está presente en una relación molar entre el agente alquilante, el disolvente prótico y la cantidad de compuesto de Fórmula (Ia) de 1:0,2:1 a 2:5:1.

Se preparó la mezcla de reacción, tal como se detalla en el presente documento, incluye también un disolvente aprótico. El disolvente aprótico es N-metil-2-pirrolidiona (NMP). La cantidad de disolvente aprótico en la mezcla de reacción puede variar, pero generalmente está presente en una relación en peso con respecto al compuesto de Fórmula (Ia), de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 10:1, en una realización está presente en una relación en peso de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, y en otra realización está presente en una relación en peso a peso de aproximadamente 0,05:1 a aproximadamente 4:1.

Se preparó la mezcla de reacción, tal como se detalla en el presente documento, incluye también un aceptor de protones para favorecer adicionalmente la N-alquilación de las aminas secundarias sobre la N-alquilación de las aminas terciarias y la O-alquilación del fenol en la posición C-3. Tal como se muestra en los ejemplos, la inclusión de un aceptor de protones proporciona rendimientos muy cuantitativos del producto de amina terciaria deseado. De este modo, la mezcla de reacción puede comprender de aproximadamente 0:1 a aproximadamente 5:1, preferentemente, de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 4:1, en una relación en moles del aceptor de protones al compuesto de Fórmula I. Los aceptores de protones adecuados incluyen bases orgánicas e inorgánicas,

La invención abarca también el uso de sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento. Las sales ilustrativas incluyen sin limitación clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, metanosulfonato, acetato, formiato, ácido tartárico, maleico, málico, citrato, isocitrato, succinato, lactato, gluconato, glucuronato, piruvato, oxalato, fumarato, propionato, aspartato, glutamato, benzoato, fluoruro de metilo, cloruro de metilo, bromuro de metilo y yoduro de metilo.

Definiciones

Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden estar aislados en forma ópticamente activa o racémica. Están previstas todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas de isómeros geométricos de una estructura, salvo que la estereoquímica específica o la forma isómera esté específicamente indicada. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios preparados a partir de los anteriores sean parte de la presente invención.

El término "acilo", tal como se usa en el presente documento, tanto solo como formando parte de otro grupo, denota el resto formado mediante la eliminación del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido orgánico carboxílico, por ejemplo, $RC(O)-$, donde R es R^1 , R^1O- , R^1R^2N- , o R^1S- , R^1 es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido, o heterociclo, y R^2 es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

El término "aciloxi", tal como se usa en el presente documento, tanto solo como formando parte de otro grupo, denota un grupo acilo como se ha descrito anteriormente unido mediante un enlace de oxígeno (O), por ejemplo, $RC(O)O-$ donde R es como se ha definido con respecto al término "acilo".

El término "alquilo" tal como se usa en el presente documento describe grupos que son preferentemente de alquilo inferior que contienen de uno a ocho átomos de carbono en la cadena principal y un máximo de 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y hexilo.

El término "alqueno" tal como se usa en el presente documento describe grupos que son preferentemente de alqueno inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y un máximo de 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo y hexenilo.

El término "alquino" tal como se usa en el presente documento describe grupos que son preferentemente de alquino inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y un máximo de 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo y hexinilo.

El término "aromático" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos homocíclicos o heterocíclicos opcionalmente sustituidos. Estos grupos aromáticos son preferentemente grupos monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos que contienen de 6 a 14 átomos en la parte del anillo. El término "aromático" abarca los grupos "arilo" y "heteroarilo" definidos a continuación.

El término "arilo" o "Ar" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferentemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 átomos en la parte del anillo, tal como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son los arilos más preferidos.

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

El término "heteroátomo" deberá significar átomos diferentes a carbono e hidrógeno.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" tal como se usan en el presente documento, solos o como parte de otro grupo denotan grupos aromáticos o no aromáticos opcionalmente sustituidos, completamente saturados o insaturados, monocíclicos o bicíclicos, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferentemente 1 o 2 átomos de oxígeno y de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula mediante un carbono o un heteroátomo. Los grupos heterociclo ilustrativos incluyen heteroaromáticos como se describen a continuación. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxilo, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

El término "heteroarilo" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo denotan grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen como mínimo un heteroátomo en al menos un anillo, y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroarilo tiene preferentemente 1 o 2 átomos de oxígeno y

de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono. Los heteroarilos ilustrativos incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizino, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo e imidazopiridilo. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo" tal como se usa en el presente documento describen compuestos o radicales orgánicos que consisten exclusivamente de los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alqueno, alquino, y restos arilo. Estos restos incluyen también restos alquilo, alqueno, alquino, y restos arilo sustituidos con otros grupos hidrocarburo alifáticos o cíclicos, tal como alcarilo, alquenoarilo y alquinarilo. Salvo que se indique de otra forma, estos restos comprenden preferentemente de 1 a 20 átomos de carbono.

Los restos de "hidrocarbilo sustituido" descritos en el presente documento son restos hidrocarbilo que están sustituidos por al menos un átomo distinto de un carbono, incluyendo restos donde un átomo de la cadena de carbono se ha sustituido por un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre, o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

Cuando se introducen elementos de la presente divulgación o la(s) realización(es) preferida(s) de la misma, los artículos "un", "uno", "el" y "dicho" se entienden como se significan que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" están previstos para ser inclusivos y significa que puede haber elementos adicionales a los elementos relacionados.

Habiendo descrito la invención en detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definido en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran diversas iteraciones de la presente invención.

Ejemplo 1: Síntesis de naltrexona mediante N-alquilación directa de noroximorfona con un haluro de alquilo

La naltrexona se preparó con rendimiento elevado mediante N-alquilación directa de la noroximorfona con haluro de alquilo en presencia de un disolvente prótico. De acuerdo con ello, 5,5 g de noroximorfona, 16,5 ml de N-metil-2-pirrolidinona (NMP), y 1,65 ml de agua se añadieron a un matraz (100 ml, 3 bocas). El matraz se purgó con nitrógeno, y la mezcla de reacción se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno durante la totalidad de la reacción. Luego, se añadieron 2,4 ml de bromometilciclopropano y 2,5 ml de trietilamina (NEt_3) al matraz, que después se calentó a 70 °C durante 2 h. Se añadió una cantidad adicional de 2,5 ml de NEt_3 al matraz, y la mezcla se calentó a 70 °C durante 7,5 h. El análisis mediante HPLC reveló que la reacción se había completado con la noroximorfona en menos de un dos por ciento o uno por ciento y los productos secundarios indeseables como la sal de amonio cuaternario y la O-alquilación del grupo fenol estuvieron presentes en menos de un dos por ciento o fueron indetectables. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua (82,5 g) para dar un precipitado. La mezcla se agitó durante 1 h y después se filtró. El sólido se lavó con agua (2 x 5,5 ml) y se secó al vacío a 65 °C durante 18 h para dar 5,68 g de naltrexona en forma sólida.

Ejemplo 2: Síntesis de (+)-naltrexona

Se usó un método de síntesis similar para preparar (+)-naltrexona en alto rendimiento. Para ello, un matraz (100 ml, 3 bocas) se llenó con 5,5 g de (+)-noroximorfona, 16,5 ml de NMP, y 1,65 ml de agua. El matraz se purgó con nitrógeno, y la mezcla de reacción se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno durante la totalidad de la reacción. Luego, se añadieron 1,86 ml de bromometilciclopropano y 2,5 ml de NEt_3 al matraz, que se calentó a 70 °C durante 2,5 h. Se añadió una cantidad adicional de 2,5 ml de NEt_3 al matraz, y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2,5 h. Se añadió una cantidad adicional de 0,56 ml de bromometilciclopropano al matraz, y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2,5 h. El análisis mediante HPLC confirmó que la reacción se había completado con la noroximorfona en menos de un dos por ciento o uno por ciento y los productos secundarios indeseables estuvieron presentes en menos de un dos por ciento o fueron indetectables. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua (82,5 g) para dar un precipitado. El pH de la mezcla se ajustó a pH 6 con HCl 4 N. La mezcla se agitó durante 30 min y después se filtró para obtener 0,3 g de sólido. El pH del filtrado se ajustó a pH 7-7,5 con c- NH_4OH para dar un precipitado, y la mezcla se agitó durante 30 min. El pH del filtrado se ajustó a pH 8,5-9,5 con c- NH_4OH sólido para obtener más precipitado. La mezcla se enfrió a 0 °C durante 1 h, después de lo cual, la mezcla se filtró. El sólido se lavó con agua (2 x 5,5 ml) y se secó al vacío a 65 °C durante 18 h para dar 5,38 g de (+)-naltrexona en forma sólida.

Ejemplo 3: Síntesis de (+)-naltrexona en presencia de un exceso importante de haluro de alquilo

El siguiente ejemplo se diseñó para determinar la eficacia de este proceso cuando se lleva a cabo en presencia de un exceso importante de haluro de alquilo. Una mezcla de (+)-noroximorfona (5,00 g), acetonitrilo (ACN) (20 ml), agua (1,50 ml), NMP (15 ml), bromometilciclopropano (2,4 ml), y NEt_3 (2,4 ml) se calentó a 70-85 °C durante 28 h. El análisis mediante HPLC mostró que ambos productos secundarios indeseables como la sal de amonio cuaternario y la O-alkilación del grupo fenol fueron menores del dos por ciento. Se añadió más cantidad de bromometilciclopropano (1,74 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70-85 °C durante 6 h más. El análisis mediante HPLC mostró que ambos productos secundarios indeseables, la sal de amonio cuaternario y la O-alkilación del grupo fenol, seguían siendo menores del dos por ciento.

Ejemplo 4: Síntesis de (+)-N-ciclopropilmetil-6,7-dihidro-nortebaína

Una mezcla de (+)-6,7-dihidro-nortebaína (5,00 g), NMP (10,0 ml), NaHCO_3 (5,00 g) e isopropanol (IPA; 2,50 ml) se agitó durante 10 min. El reactor se purgó con nitrógeno, y la reacción se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno durante todo el procedimiento. Se añadió bromuro de ciclopropilmetilo (2,20 ml) a la mezcla de reacción, y la mezcla se calentó gradualmente a 68 °C durante un periodo de 60 minutos y después se mantuvo a 68 °C durante 120 minutos más. El análisis mediante HPLC confirmó que los productos secundarios indeseables estaban presentes en menos del uno por ciento, y que la cantidad de material de partida era menos del 1 % en peso. Se añadió agua (15 ml), después se añadió c- NH_4OH (2 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se enfrió a 35 °C. Se volvió a añadir agua (15 ml), y se añadió más c- NH_4OH (3 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante un periodo de 1 h y a continuación se filtró y se lavó con agua (6 x 5 ml). El sólido resultante se secó en el horno al vacío a 65 °C durante 18 horas para dar 5,58 g de (+)-N-ciclopropilmetil-6,7-dihidro-nortebaína como un sólido blanco (rendimiento aislado del 95 %).

Ejemplo 5: Síntesis de (-)-naltrexona - Ensayo 1

Una mezcla de 11,0 g de (-)-noroximorfona, 3,8 ml de bromometilciclopropano, 33 ml de NMP, 3,3 ml de agua, y 5 ml de NEt_3 se calentó a 70 °C durante 2 h. Después se añadieron 5 ml más de NEt_3 , y 0,5 h después se añadieron 1,2 ml de bromometilciclopropano. El calentamiento continuó durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron gota a gota 165 ml de agua. Como el pH era superior a 9,5 (papel pH), no se ajustó. La filtración, el lavado con agua, y el secado *in vacuo* proporcionaron 11,65 g (89 % de rendimiento) de (-)-naltrexona. El análisis mediante HPLC reveló naltrexona (96,65 % de área) y 3-ciclopropilmetil naltrexona (0,85 % de área).

Ejemplo de referencia 1: Síntesis de (-)-naltrexona - Ensayo 2

Una mezcla de 8,20 g de (-)-noroximorfona, 5,0 g de bromometilciclopropano, 45 ml de NMP, y 5,3 g de bicarbonato de sodio se calentó durante 6 h a 70-80 °C. Una mezcla de 15 g de NaCl en 150 ml de agua se calentó a 50 °C en un matraz separado. La mezcla de reacción se añadió gota a gota en la solución de NaCl durante un periodo de 50 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró, y se secó para dar 7,15 g de (-)-naltrexona. El análisis mediante HPLC reveló naltrexona (88,44 % de área) y 3-ciclopropilmetil naltrexona (10,64 % de área).

Ejemplo de referencia 2: Síntesis de (-)-naltrexona - Ensayo 3

Una mezcla de 8,29 g de (-)-noroximorfona, 5,0 g de bromometilciclopropano, 45 ml de NMP, 4,5 ml de agua, y 5,3 g de bicarbonato de sodio se calentó durante 4 h a 80 °C. Una mezcla de 15 g de NaCl en 150 ml de agua se calentó a 50 °C en un matraz separado. La mezcla de reacción se añadió gota a gota en la solución de NaCl durante 20 minutos. Se añadió hidróxido de amonio concentrado, 3 ml, para dar un pH superior a 9. El enfriamiento, filtración, el lavado con agua, y el secado proporcionaron 7,15 g de (-)-naltrexona. El análisis mediante HPLC reveló naltrexona (91,94 % de área) y 3-ciclopropilmetil naltrexona (1,08 % de área).

Ejemplo de referencia 3: Síntesis de (-)-naltrexona - Ensayo 4

Una mezcla de 8,24 g de (-)-noroximorfona, 5,1 g de bromometilciclopropano, 45 ml de NMP, 8,0 ml de agua, y 5,3 g de bicarbonato de sodio se calentó durante 4 h a 80 °C. Una mezcla de 15 g de NaCl en 150 ml de agua se calentó a 50 °C en un matraz separado. La mezcla de reacción se añadió gota a gota en la solución de NaCl durante 20 minutos. Se añadió hidróxido de amonio concentrado, 3 ml, para dar un pH superior a 9. El enfriamiento, filtración, el lavado con agua, y el secado proporcionaron 7,89 g de (-)-naltrexona. El análisis mediante HPLC reveló naltrexona (97,41 % de área) y 3-ciclopropilmetil naltrexona (0,97 % de área).

Ejemplo 6: Síntesis de (-)-naltrexona - Ensayo 5

Una mezcla de 8,23 g de (-)-noroximorfona, 5,2 g de bromometilciclopropano, 45 ml de NMP, 4,5 ml de etanol, y 5,3 g de bicarbonato de sodio se calentó durante 3,5 h a 80 °C. Una mezcla de 15 g de NaCl en 150 ml de agua se calentó a 50 °C en un matraz separado. La mezcla de reacción se añadió gota a gota en la solución de NaCl durante

20 minutos. Se añadió hidróxido de amonio concentrado, 3 ml, para dar un pH superior a 9. El enfriamiento, filtración, el lavado con agua, y el secado proporcionaron 7,49 g de (-)-naltrexona. El análisis mediante HPLC reveló naltrexona (93,86 % de área) y 3-ciclopropilmetil naltrexona (4,83 % de área).

5 **Ejemplo de referencia 4: Síntesis de (-)-naltrexona - Ensayo 6**

10 Una mezcla de 8,22 g de (-)-noroximorfona, 5,2 g de bromometilciclopropano, 45 ml de dimetilformamida (DMF), 4,5 ml de agua, y 5,3 g de bicarbonato de sodio se calentó durante 3 h a 80 °C. Una mezcla de 15 g de NaCl en 150 ml de agua se calentó a 50 °C en un matraz separado. La mezcla de reacción se añadió gota a gota en la solución de NaCl durante 20 minutos. Se añadió hidróxido de amonio concentrado, 3 ml, para dar un pH superior a 9. El enfriamiento, filtración, el lavado con agua, y el secado proporcionaron 8,44 g de (-)-naltrexona. El análisis mediante HPLC reveló naltrexona (98,45 % de área) y 3-ciclopropilmetil naltrexona (0,57 % de área).

15 **Ejemplo de referencia 5: Síntesis de (-)-naltrexona - Ensayo 7**

20 Una mezcla de 8,26 g de (-)-noroximorfona, 5,2 g de bromometilciclopropano, 45 ml de DMF, 4,5 ml de etanol, y 5,5 g de bicarbonato de sodio se calentó durante 3 h a 80 °C. Una mezcla de 15 g de NaCl en 150 ml de agua se calentó a 50 °C en un matraz separado. La mezcla de reacción se añadió gota a gota en la solución de NaCl durante 20 minutos. Se añadió hidróxido de amonio concentrado, 3 ml, para dar un pH superior a 9. El enfriamiento, filtración, el lavado con agua, y el secado proporcionaron 7,50 g de (-)-naltrexona. El análisis mediante HPLC reveló naltrexona (98,06 % de área) y 3-ciclopropilmetil naltrexona (0,70 % de área).

Ejemplo de referencia 6: Síntesis de (-)-naltrexona - Ensayo B

25 Una mezcla de 8,26 g de (-)-noroximorfona, 5,2 g de bromometilciclopropano, 45 ml de N,N-dimetilacetamida, 4,5 ml de agua, y 5,3 g de bicarbonato de sodio se calentó durante 4,5 h a 80 °C. Una mezcla de 15 g de NaCl en 150 ml de agua se calentó a 50 °C en un matraz separado. La mezcla de reacción se añadió gota a gota en la solución de NaCl durante 20 minutos. Se añadió hidróxido de amonio concentrado, 3 ml, para dar un pH superior a 9. El enfriamiento, filtración, el lavado con agua, y el secado proporcionaron 9,10 g de (-)-naltrexona. El análisis mediante HPLC reveló naltrexona (98,82 % de área) y 3-ciclopropilmetil naltrexona (0,88 % de área).

30

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un morfinao que comprende una amina terciaria en la posición N-17, comprendiendo el proceso poner en contacto un morfinao que comprende una amina secundaria en la posición N-17 con un disolvente prótico que se selecciona entre agua, etanol, isopropanol, n-propanol y combinaciones de los mismos; un disolvente aprótico que es N-metil-2-pirrolidinona (NMP); y un agente alquilante, seleccionándose el agente alquilante del grupo que consiste en haluros de alquilo que comprenden $R^{17}X$, y sulfato de dialquilo que comprende $R^{17}_2SO_4$, donde R^{17} se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido, y X se selecciona del grupo que consiste en cloruro, bromuro, y yoduro, para formar el morfinao que comprende una amina terciaria en la posición N-17 que comprende R^{17} donde el morfinao que comprende una amina secundaria en la posición N-17 es un compuesto de Fórmula (Ia) y el morfinao que comprende una amina terciaria en la posición N-17 es un compuesto de Fórmula (IIa) de acuerdo con la siguiente reacción:

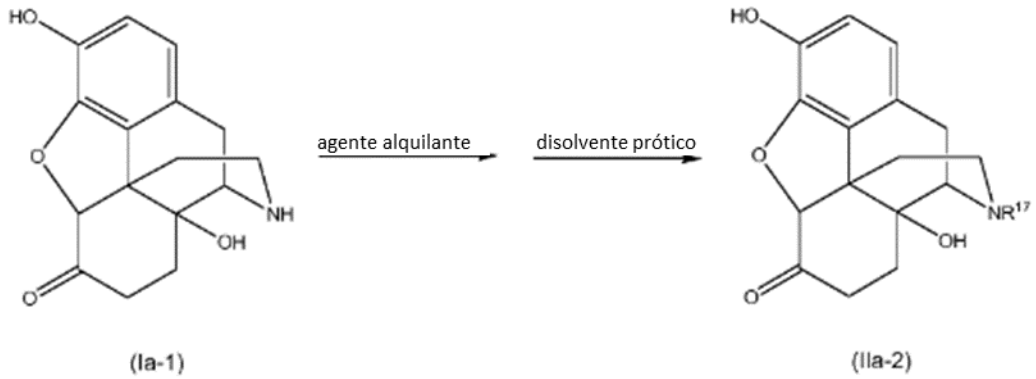


15 donde:

- A es un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre;
 R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, SH, $-SR^{1611}$, $-OR^{1611}$, y $NR^{1611}R^{1612}$; hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{8a} , R^{8b} , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{16a} , R^{16b} , y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, SH, $-SR^{1611}$, $-OR^{1611}$, y $-NR^{1611}R^{1613}$, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, donde cualquier par de $R^{#a}$ y $R^{#b}$ donde # es uno cualquiera de 6, 7, 8, 9, 10, 15, 16, forman opcionalmente juntos un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en =O, =S, y NR^{1613} ,
 R^{1611} , R^{1612} y R^{1613} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 y la relación molar entre el agente alquilante, el disolvente prótico y el compuesto de Fórmula (Ia) es de 1:0,2:1 a 2,5:1, la reacción se lleva a cabo en presencia de un aceptor de protones, y la reacción se lleva a cabo a una temperatura que varía de 30 °C a 85 °C.

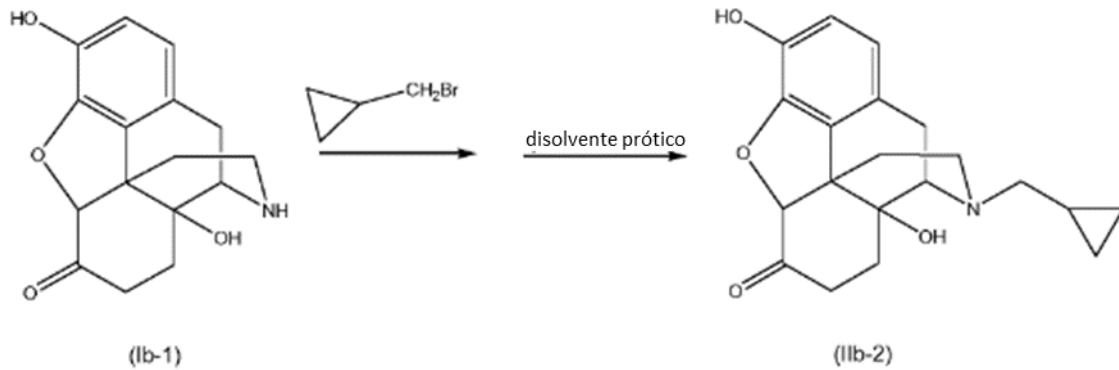
2. El proceso de la reivindicación 1, donde los compuestos de Fórmula (Ia) y (IIa) son los enantiómeros (+); enantiómeros (-); y las combinaciones de ambos; y la configuración de C-5, C-9, C-13, y C-14, respectivamente, de los compuestos de Fórmula (Ia) y (IIa) se selecciona del grupo que consiste en RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, RSRS, RSSS, SRRR, SRSR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS, y SSSS, con la condición, sin embargo, de que los átomos C-15 y C-16 se encuentren bien ambos en la cara alfa del compuesto o bien en la cara beta del compuesto.

3. El proceso de la reivindicación 1, donde el proceso comprende la preparación de un compuesto de Fórmula (IIa-2) a partir de un compuesto de Fórmula (Ia-1) de acuerdo con la siguiente reacción:



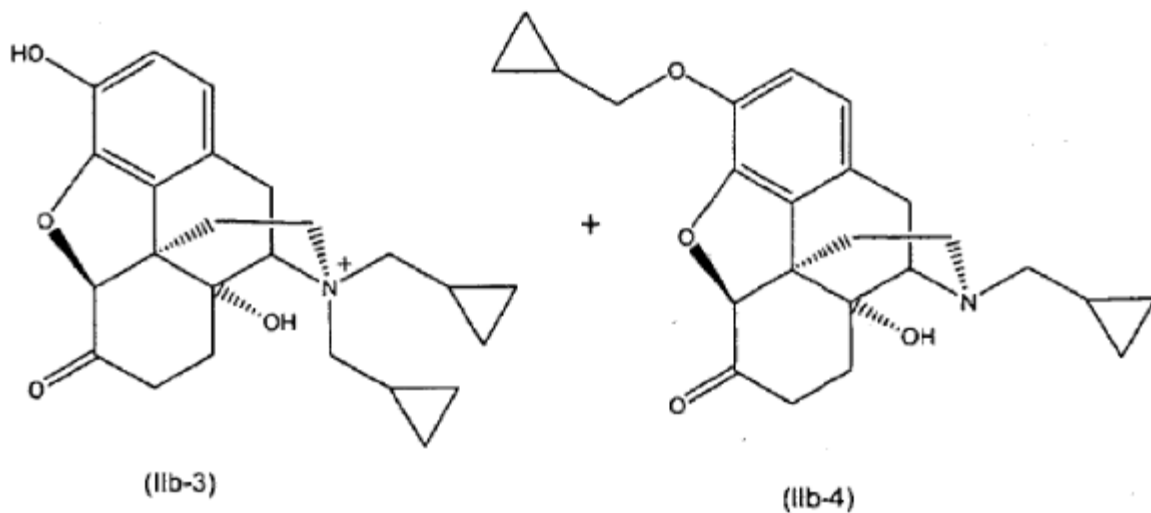
4. El proceso de la reivindicación 1, donde el proceso comprende la preparación de un compuesto de Fórmula (IIb-2) a partir de un compuesto de Fórmula (Ib-1) de acuerdo con la siguiente reacción:

5



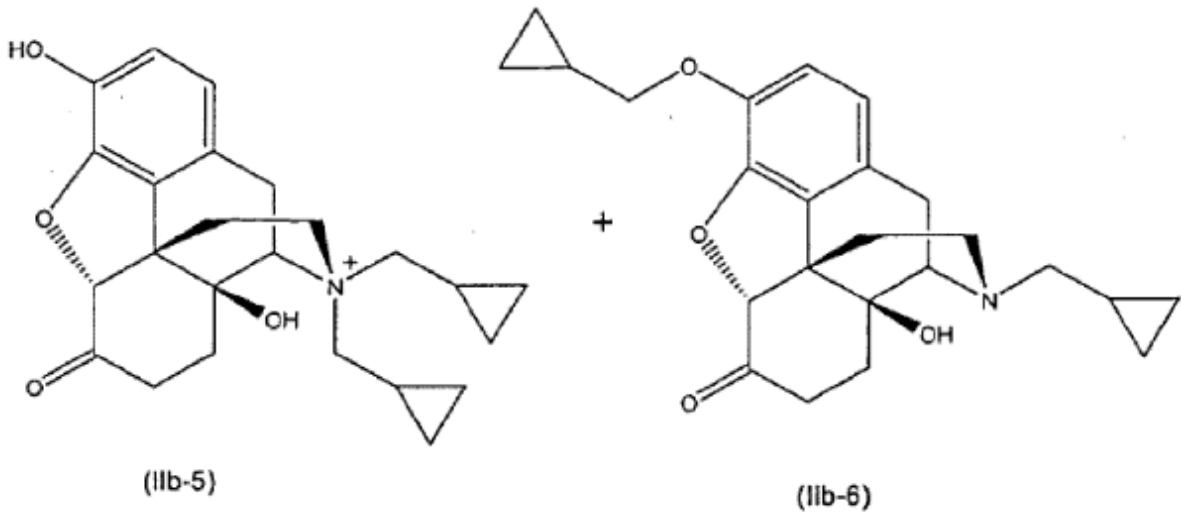
5. El proceso de la reivindicación 4, donde los compuestos de Fórmula (Ib-1) y (IIb-2) son los enantiómeros (+); y la formación de compuestos de Fórmula (IIb-3) y (IIb-4) juntos comprenden menos de un 2 % en peso de los compuestos totales formados por la reacción:

10



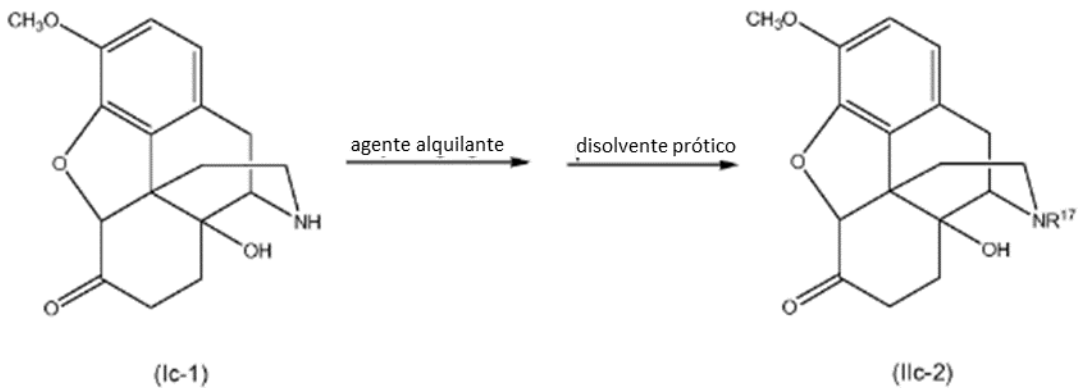
15

6. El proceso de la reivindicación 4, donde los compuestos de Fórmula (Ib-1) y (IIb-2) son enantiómeros (-); y la formación de compuestos de Fórmula (IIb-5) y (IIb-6) juntos comprenden menos de un 2 % en peso de los compuestos totales formados por la reacción:



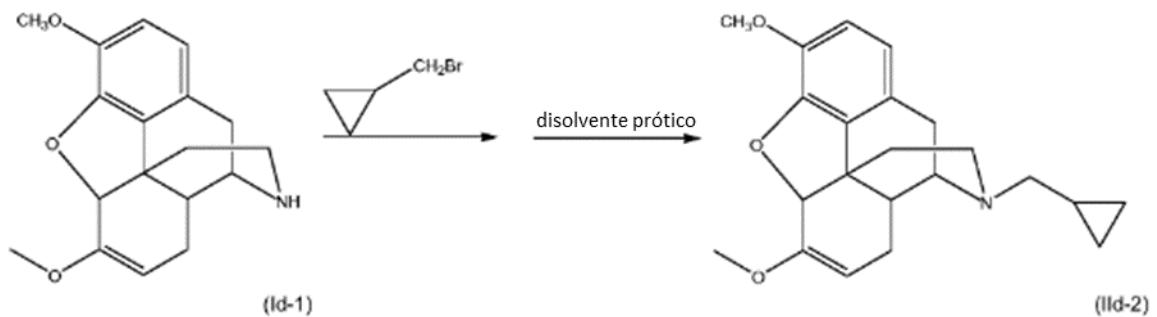
7. El proceso de la reivindicación 1, donde el proceso comprende la preparación de un compuesto de Fórmula (IIc-2) a partir de un compuesto de Fórmula (Ic-1) de acuerdo con la siguiente reacción:

5



8. El proceso de la reivindicación 1, donde el proceso comprende la preparación de un compuesto de Fórmula (IId-2) a partir de un compuesto de Fórmula (IId-1) de acuerdo con la siguiente reacción:

10



9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o 7, donde el agente alquilante se selecciona del grupo que consiste en un haluro de alquilo que tiene de uno a diez átomos de carbono, y un haluro de alquilo sustituido que tiene de uno a diez átomos de carbono.

15

10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además llevar a cabo la reacción en presencia de un agente seleccionado entre un haluro metálico representado por la fórmula MX_n , donde M se selecciona del grupo que consiste en Li, Na, K, Cs, Mg, Ca, y Ba, X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br e I, y $n=1$ o 2 ; y combinaciones de los mismos.

20

11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la formación de los compuestos que comprenden aminas cuaternarias en la posición N-17 y los compuestos alquilados R³ cuando comprenden oxígeno comprenden juntos menos de un 2 % en peso de los compuestos totales formados por la reacción.
- 5 12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el rendimiento del compuesto de Fórmula (IIa), (IIa-2), (IIb-2), (IIc-2) o (IId-2) es mayor del 90 %.
- 10 13. El proceso de la reivindicación 1, donde el agente alquilante se selecciona del grupo que consiste en un haluro de alquilo que tiene de uno a diez átomos de carbono, y un haluro de alquilo sustituido que tiene de uno a diez átomos de carbono.
- 15 14. El proceso de la reivindicación 1 o la reivindicación 13, que comprende además llevar a cabo la reacción en presencia de un haluro metálico representado por la fórmula MX_n, donde M se selecciona del grupo que consiste en Li, Na, K, Cs, Mg, Ca, y Ba, X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br e I, y n=1 o 2.
- 20 15. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1, 13 o 14, donde la formación de los compuestos que comprenden aminas cuaternarias en la posición N-17 y los compuestos alquilados R³ cuando comprenden oxígeno comprenden juntos menos de un 2 % en peso de los compuestos totales formados por la reacción.
16. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1, 13, 14 o 15, donde el rendimiento del compuesto de Fórmula (IIa) es mayor del 90 %.