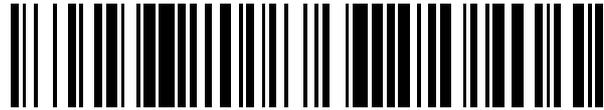


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 569 655**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2008 E 08862059 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2222678**

54 Título: **Procedimientos para la producción de compuestos de (+)-'nal' morfinao**

30 Prioridad:

**17.12.2007 US 14102**

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

**12.05.2016**

73 Titular/es:

**MALLINCKRODT LLC (100.0%)  
675 MCDONNELL BOULEVARD  
HAZELWOOD, MO 63042, US**

72 Inventor/es:

**WANG, PETER X.;  
JIANG, TAO;  
CANTRELL, GARY L.;  
BERBERICH, DAVID W.;  
TRAWICK, BOBBY N. y  
LIAO, SUBO**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 569 655 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**

**Procedimientos para la producción de compuestos de (+)-'nal' morfinao**

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a procedimientos y compuestos intermedios útiles para la producción de (+)-opiáceos. En particular, la invención proporciona en general procedimientos y compuestos intermedios para la producción de compuestos de (+)-nal morfinao.

10

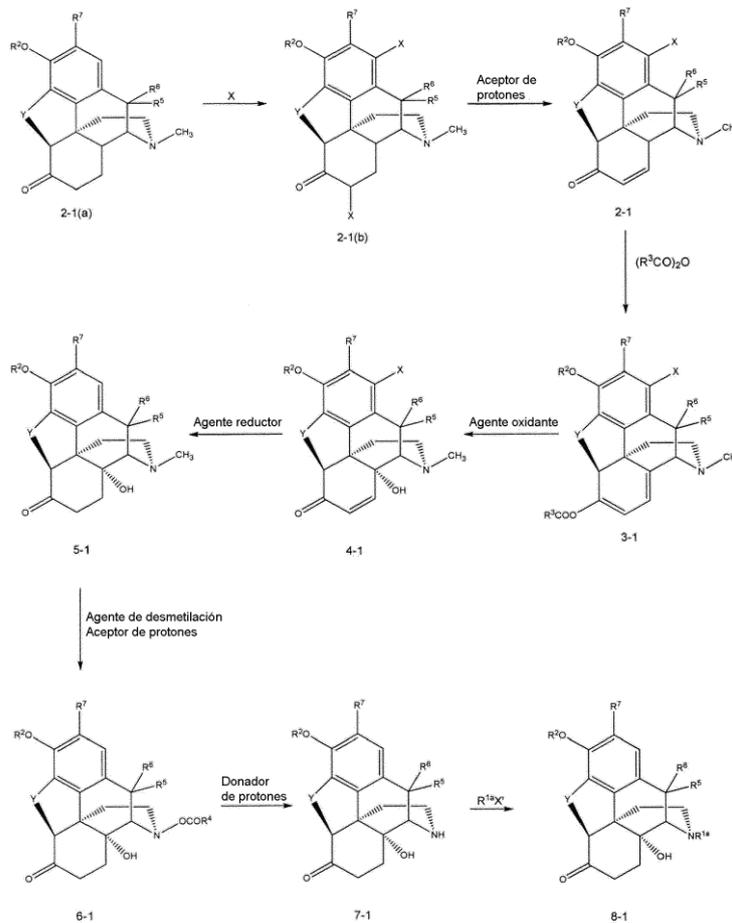
**Antecedentes de la invención**

Los compuestos de "(-)-nal" morfinao, tales como la naltrexona, la naloxona, el nalmefeno, y la nalbufina, se utilizan en aplicaciones terapéuticas como analgésicos y antagonistas. Recientemente, se ha demostrado que los enantiómeros de (+)-nal morfinao tienen bioactividades importantes que difieren de sus contrapartes (-). Con el fin de explorar los posibles beneficios de estos compuestos, existe una necesidad en la técnica de procedimientos para preparar compuestos de (+)-nal morfinao. El documento WO 99/02529 describe procedimientos para la conversión de normorfinao y sus derivados en la correspondiente 14-hidroxi normorfinao y sus derivados. El documento US-A-4 472 253 se refiere a un procedimiento para introducir un grupo 14-hidroxi en una estructura de morfinao mediante reacción de oxígeno singlete con un éster de dienol novedoso de una 3-O-alkilnormorfinao N-sustituida. El documento WO 2006/138020 se refiere a un método de síntesis de opiáceos con un grupo hidroxilo en el C14 a través de 1-halotebaína y derivados. El documento EP-A-0 039 066 describe antagonistas narcóticos de 6-desoxi-7,8-dihidro-6-alfa-metilnormorfinao sustituida en la posición 17. El documento GB-A-1 119 270 se refiere a derivados de 14-hidroxi dihidronormorfinao y su preparación.

25

**Compendio de la invención**

La invención proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto 8-1 de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



30

en donde:

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;  
 $R^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;  
 $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido;  
 $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;  
 $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $NH_2$ , SH, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, en donde  $R^5$  y  $R^6$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, y =S;  
 $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $NH_2$ , CN, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;  
X es halógeno;  
X' se selecciona del grupo que consiste en halógeno e hidrógeno;  
Y se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno;  
el aceptor de protones tiene un pKa de 8-10;  
el agente oxidante se selecciona del grupo que consiste en  $R^zCO_3H$ ,  $R^zCO_2H/H_2O_2$ ,  $R^zCO_2H$ /otros oxidantes, en donde  $R^z$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido;  
el agente reductor cataliza la hidrogenación por transferencia;  
el agente de desmetilación es un haloformiato de hidrocarbilo que tiene la fórmula L-C(O)OZ, en donde L es halógeno y Z es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; y  
el donador de protones tiene un pKa de menos de 0.

Otras realizaciones y características de la invención se detallan a continuación.

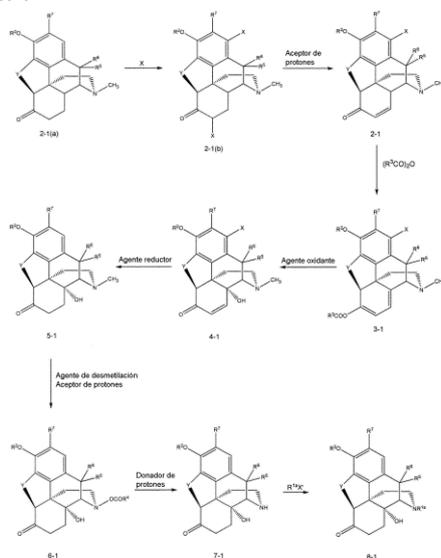
**Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona procedimientos y compuestos intermedios para la producción de compuestos de (+) nal morfina. En particular, el procedimiento abarca vías de síntesis para la producción de los compuestos de (+) nal morfina o derivados de compuestos de (+) nal morfina de sustratos de (+) - morfina, tales como (+)-hidrocodona, (+)-norhidrocodona o derivados de cualquiera de los compuestos. Si bien se contempla que las rutas sintéticas descritas en la presente memoria pueden utilizarse para producir compuestos de (+/-)-nal morfina, en el aspecto de la invención, el procedimiento abarca la producción de compuestos de (+)-nal morfina o derivados de compuestos de (+)-nal morfina.

**(I) Procedimiento para la preparación de (+)-nal morfina**

La invención proporciona procedimientos para la preparación de (+)-nal morfina. Con fines ilustrativos, el Esquema de Reacción 1 representa la producción del compuesto 8-1 (es decir, (+)-nal morfina) a partir del compuesto 2-1 (es decir, derivado (+)-opioides) de acuerdo con la presente invención:

Esquema de Reacción 1



en donde:

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R<sup>1a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;  
 R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido;  
 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;  
 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>,  
 5 SH, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos pueden formar un grupo seleccionado  
 del grupo que consiste en =O, y =S;  
 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, CN, hidrocarbilo, e  
 hidrocarbilo sustituido;  
 X es halógeno;  
 10 X' se selecciona del grupo que consiste en halógeno e hidrógeno;  
 Y se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno  
 el aceptor de protones tiene un pKa de 8-10;  
 el agente oxidante se selecciona del grupo que consiste en R<sup>z</sup>CO<sub>3</sub>H, R<sup>z</sup>CO<sub>2</sub>H/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, R<sup>z</sup>CO<sub>2</sub>H/otros  
 oxidantes, en donde R<sup>z</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo  
 15 sustituido;  
 el agente reductor cataliza la hidrogenación por transferencia;  
 el agente de desmetilación es un haloformiato de hidrocarbilo que tiene la fórmula L-C(O)OZ, en donde L es  
 halógeno y Z es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; y  
 el donador de protones tiene un pKa de menos de 0.

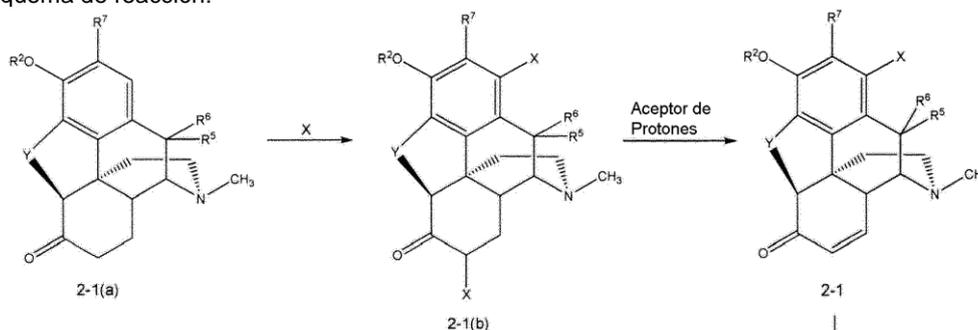
En una realización ilustrativa, R<sup>1a</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, vinilo, arilo, {-}CH<sub>2</sub>-arilo; R<sup>2</sup> es  
 hidrógeno; R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, vinilo, arilo, {-}CH<sub>2</sub>-rilo; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno  
 hidrógeno, X es bromuro; e Y es oxígeno. Incluidos entre algunos de los grupos hidrocarbilo más preferidos para  
 25 R<sup>1a</sup>, están metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, {-}CH<sub>2</sub>-vinilo, {-}CH<sub>2</sub>-ciclopropilo,  
 {-}CH<sub>2</sub>-ciclobutilo, {-}CH<sub>2</sub>-ciclopentilo, {-}CH<sub>2</sub>-ciclohexilo, {-}CH<sub>2</sub>-fenilo, {-}CH<sub>2</sub>-metilfenilo, o {-}CH<sub>2</sub>-bencilo).

(a) preparación del compuesto 2-1

El compuesto 2-1 se prepara a partir del compuesto 2-1(b). Ambos procedimientos se describen en detalle a  
 30 continuación.

(i) preparación del compuesto 2-1 (a)

El sustrato para la preparación de compuesto 2-1 corresponde al compuesto 2-1 (a) representado de acuerdo con el  
 35 siguiente esquema de reacción:



en donde: R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X, e Y se definen como antes en el Esquema de Reacción 1. En una iteración preferida, el  
 halógeno, X, es el bromuro.

40 Típicamente, la reacción de halogenación se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico. Los disolventes  
 orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, disolventes alcanos y alcanos sustituidos (incluyendo  
 cicloalcanos), hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, cetonas, combinaciones de los mismos. Los disolventes  
 orgánicos específicos que se pueden emplear, incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, benceno, acetato de butilo, t-butil  
 45 metil éter, t-butil metilcetona, clorobenceno, cloroformo, clorometano, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, éter  
 dietílico, acetato de etilo, fluorobenceno, heptano, hexano, isobutilmetilcetona, acetato de isopropilo, metiletilcetona,  
 metiltetrahidrofurano, acetato de pentilo, acetato de n-propilo, tetrahidrofurano, tolueno, combinaciones de los  
 mismos. La razón en peso del compuesto 2-1 (a) con respecto al disolvente puede oscilar y variará. Por ejemplo, la  
 razón en peso puede oscilar de aproximadamente 1:5 a 1:20.

50 La razón molar de compuesto 2-1 (a) con respecto al halógeno (por ejemplo, bromuro) puede oscilar de  
 aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:10. En una realización ilustrativa, la razón molar de compuesto 2-1 (a)  
 con respecto al halógeno es de aproximadamente 1:2.



La razón molar de compuesto 3-1 con respecto al agente oxidante es típicamente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2. En una realización ilustrativa, la razón molar de compuesto 3-1 con respecto al agente oxidante es típicamente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,2.

5 La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un disolvente prótico, típicamente en una combinación de agua y ácido acético. El disolvente puede, alternativamente, o adicionalmente, comprender otros disolventes próticos tales como alcoholes u otros disolventes miscibles con agua; así, por ejemplo, el disolvente prótico puede ser agua, una mezcla de agua/alcohol, o una mezcla de agua/disolvente miscible con agua. Los alcoholes representativos para la mezcla de agua/alcohol incluyen, por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol isobutílico, alcohol t-butílico, alcohol n-propílico, alcohol n-butílico, y combinaciones de los mismos. Otros disolventes miscibles con agua para la mezcla de agua/disolvente miscible con agua incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilacetamida, acetona, tetrahidrofurano, y combinaciones de los mismos. La razón en peso del compuesto 3-1 con el disolvente o los disolventes próticos puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20.

15 La temperatura de la mezcla de reacción para la etapa B del procedimiento típicamente estará dentro del intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C. Más típicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 45°C. La reacción se realiza preferiblemente a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (p. ej., nitrógeno o argón).

20 (d) Etapa C: conversión del compuesto 4-1 en el compuesto 5-1

El sustrato para la preparación de compuesto 5-1 corresponde al compuesto 4-1 representado en el Esquema de Reacción 1.

25 En el Etapa C del procedimiento, el compuesto 4-1 se reduce mediante catálisis para formar el compuesto 5-1. Los agentes reductores representativos para su uso en los métodos de reducción catalítica con hidrógeno incluyen catalizadores utilizados comúnmente tales como, por ejemplo, catalizadores de platino (p. ej., negro de platino, platino coloidal, óxido de platino, placa de platino, esponja de platino, alambre de platino), catalizadores de paladio (p. ej., negro de paladio, paladio sobre carbonato de bario, paladio sobre sulfato de bario, paladio coloidal, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, óxido de paladio, esponja paladio), catalizadores de níquel (p. ej., óxido de níquel, níquel Raney, níquel reducido), catalizadores de cobalto (p. ej., cobalto Raney, cobalto reducido), catalizadores de hierro (p. ej., hierro Raney, hierro reducido, hierro Ullmann), y otros. En una realización ilustrativa, el compuesto 6 se reduce utilizando reducción catalítica (p. ej., hidrogenación de transferencia catalizada por Pd/C). Los catalizadores preferidos incluyen catalizadores de metal de transición seleccionados del grupo que consiste en Pd/C, Pt/C, Ru/C, y Rh/C.

35 La razón molar del compuesto 4-1 con respecto al catalizador de metal es típicamente de aproximadamente 1:0,0005 a aproximadamente 1:0.005. En una realización ilustrativa, la razón molar de compuesto 4-1 con respecto al catalizador de metal de transición es típicamente de aproximadamente 1:0,0008 a aproximadamente 1:0,0015.

45 La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un disolvente aprótico. Los disolventes apróticos adecuados son los descritos en la presente memoria. La razón en peso de compuesto 4-1 con respecto al disolvente o los disolventes apróticos puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20.

50 La temperatura de la mezcla de reacción para la Etapa C del procedimiento típicamente estará dentro del intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C. Más típicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 85°C. La reacción se realiza preferiblemente en atmósfera de hidrógeno a presión. Generalmente, la presión de hidrógeno está entre aproximadamente 0 y aproximadamente 35,16 kg/cm<sup>2</sup>, y más preferiblemente, entre aproximadamente 1,41 kg/cm<sup>2</sup> y aproximadamente 4,22 kg/cm<sup>2</sup>.

(e) Etapa D: conversión del compuesto 5-1 en el compuesto 6-1

55 El sustrato para la preparación de compuesto 6-1 corresponde al compuesto 5-1 representado en el Esquema de Reacción 1.

60 En la Etapa D del procedimiento, el compuesto 5-1 es típicamente N-desmetilado con un haloformiato de hidrocarbilo que tiene la fórmula L-C(O)OZ, en donde L es halógeno y Z es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido. Preferiblemente, el sustituyente halógeno, L, es bromo, cloro, fluoro o yodo. Más preferiblemente, L es cloro o bromo, y en una realización, L es cloro. Aunque Z se puede seleccionar entre hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, en una realización Z es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, alquilarilo, o alquilarilo sustituido. Por lo tanto, el agente de desmetilación puede ser, por ejemplo, un haloformiato de alquilo, un haloformiato de arilo, un hidrocarbilo haloformiato de aralquilo, o una mezcla de los mismos. En una realización

preferida, Z es alquilo, alqueno, arilo, aralquilo, o alquilo sustituido con uno o más de halo, cicloalquilo, fenilo, o fenilo sustituido. A modo de ejemplo adicional, Z puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, fenilo, bencilo, metoximetilo, vinilo, 1-cloroetilo, o 2-cloroetilo. Típicamente, el agente de N-desmetilación será seleccionado entre cloroformatos de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> (p. ej., alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), cloroformato de fenilo, cloroformato de bencilo, y combinaciones de los mismos.

Para facilitar la N-desmetilación del compuesto 5-1, la reacción se lleva a cabo en presencia de un aceptor de protones. El aceptor de protones tiene un pKa de entre 8 y 10. Los aceptores de protones representativos que pueden ser empleados incluyen, pero no se limitan a, sales de borato (tales como, por ejemplo, NaBO<sub>3</sub>), sales fosfato di- y tri-básicas (tales como, por ejemplo, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> y Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), sales bicarbonato (tales como, por ejemplo, NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, mezclas de los mismos), sales hidróxido (tales como, por ejemplo, NaOH, KOH, mezclas de los mismos), sales carbonato (tales como, por ejemplo, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, mezclas de los mismos), bases orgánicas (tales como, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina, y mezclas de las mismas), tampones orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido N-(2-acetamido)-2-aminoetanosulfónico (ACES), ácido N-(2-acetamido)iminodiacético (ADA), N,N-bis(2-hidroxi)glicina (BICINE), ácido 3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico (CAPS), ácido 2-(ciclohexilamino)etanosulfónico (CHES), ácido 4-(2-hidroxi)etil-1-piperazinopropanosulfónico (EPPS), ácido 4-(2-hidroxi)etilpiperazino-1-etanosulfónico (HEPES), ácido 2-(4-morfolinilo)etanosulfónico (MES), ácido 4-morfolinopropanosulfónico (MOPS), ácido 1,4-piperazindietanosulfónico (PIPES), ácido [(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi)etil)amino]-1-propanosulfónico (TAPS), ácido 2-[(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi)etil)amino]etanosulfónico (TES), sales y/o mezclas de los mismos), y combinaciones de los mismos. Cuando el aceptor de protones es un tampón orgánico, el tampón orgánico carece preferiblemente de un átomo de nitrógeno sustituido con hidroxilo, ya que este sustituyente puede competir para la reacción con el reactivo haloformiato. En una realización, el aceptor de protones se selecciona del grupo que consiste en NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOH, KOH, y mezclas de los mismos. En una realización preferida, el aceptor de protones es NaHCO<sub>3</sub> o KHCO<sub>3</sub> o una combinación de los mismos.

Para minimizar la formación de subproductos, el agente de desmetilación se mantiene preferiblemente a una concentración relativamente baja con respecto al compuesto 5-1. En una reacción por lotes, por ejemplo, esto se puede lograr mediante la adición creciente del agente de desmetilación a una mezcla de reacción que contiene el compuesto 5-1. Independientemente de si la reacción se lleva a cabo en un modo por lotes, continuo o semi-continuo, en general se prefiere que la razón molar del compuesto 5-1 con respecto al agente de N-desmetilación con respecto al aceptor de protones sea de aproximadamente 1:2:1 a aproximadamente 1:20:20. En una realización ilustrativa, la razón molar del compuesto 5-1 con respecto al agente de N-desmetilación con respecto al aceptor de protones es de aproximadamente 1:6:4 a aproximadamente 1:15:10.

La reacción de desmetilación se lleva a cabo generalmente en presencia de un disolvente aprótico. Los disolventes apróticos adecuados son los de la presente memoria. La razón en peso de compuesto 5-1 con respecto al disolvente o los disolventes apróticos puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20.

La temperatura de la mezcla de reacción para la etapa D del procedimiento típicamente estará dentro del intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 120°C. Más típicamente, la reacción se llevará a cabo a una temperatura entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 80°C. La reacción se realiza preferiblemente a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (p. ej., nitrógeno o argón).

(F) Etapa E: conversión de compuesto 6-1 en el compuesto 7-1

El sustrato para la preparación de compuesto 7-1 corresponde al compuesto 6-1 representado en el Esquema de Reacción 1. El compuesto 6-1 se combina con un donador de protones.

(i) donador de protones

En la Etapa E del procedimiento, el compuesto 6-1 se pone en contacto con un donador de protones. El donador de protones tiene un pKa inferior a aproximadamente 0. Los donadores de protones adecuados que tienen esta característica incluyen, pero no se limitan a MeSO<sub>3</sub>H, poli H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, HBr, HClO<sub>4</sub>, HI, HNO<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, ácido toluenosulfónico, HClO<sub>3</sub>, HBrO<sub>4</sub>, HIO<sub>3</sub> y HIO<sub>4</sub>. En una realización ilustrativa, el donador de protones comprenderá bromuro.

La razón molar de compuesto 6-1 con respecto al donador de protones es típicamente de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:20. En una realización ilustrativa, la razón molar de compuesto 6-1 con respecto al donador de protones es típicamente de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:10.

La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un disolvente prótico. El agua es un ejemplo de un disolvente prótico adecuado. El disolvente puede, alternativamente, o adicionalmente, comprender otros disolventes próticos tales como el alcohol u otro disolvente miscible con agua; así, por ejemplo, el disolvente prótico puede ser agua, una mezcla de agua/alcohol, o una mezcla de agua/disolvente miscible con agua. Los alcoholes

representativos para la mezcla de agua/alcohol incluyen, por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol isobutílico, alcohol t-butílico, alcohol n-propílico alcohol n-butílico, y combinaciones de los mismos. Otros disolventes miscibles con agua para la mezcla de agua/disolvente miscible con agua incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilacetamida, acetona, tetrahidrofurano, y combinaciones de los mismos. La razón en peso de compuesto 6-1 con respecto al disolvente prótico está generalmente dentro del intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20.

En la Etapa E del procedimiento, la temperatura de la mezcla de reacción estará típicamente dentro del intervalo de aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C. Más típicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 90°C y aproximadamente 105°C. La reacción se realiza preferiblemente a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (p. ej., nitrógeno o argón).

(g) Etapa F: conversión de compuesto 7-1 en el compuesto 8-1

El sustrato para la preparación de compuesto 8-1 corresponde al compuesto 7-1 representado en el Esquema de Reacción 1.

En la Etapa F del procedimiento, el compuesto 7-1 se pone típicamente en contacto con  $R^{1a}X'$ , en donde  $R^{1a}$  es un hidrocarbilo o un hidrocarbilo sustituido, y  $X'$  es un halógeno. Incluidos entre algunos de los grupos hidrocarbilo más preferidos para  $R^{1a}$  están metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo,  $\{CH_2\}$ -ciclopropilo,  $\{CH_2\}$ -vinilo,  $\{CH_2\}$ -ciclobutilo,  $\{CH_2\}$ -ciclopentilo,  $\{CH_2\}$ -ciclohexilo,  $\{CH_2\}$ -fenilo, metilfenilo, o  $\{CH_2\}$ -bencilo. Para cada una de las realizaciones anteriores, un  $X'$  ilustrativo es bromuro.

La razón molar de compuesto 7-1 con respecto a  $R^{1a}X'$  es típicamente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2. En una realización ilustrativa, la razón molar de compuesto 7-1 a  $R^{1a}X'$  es típicamente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,3.

Para la Etapa F del procedimiento, el disolvente incluye preferiblemente un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos representativos incluyen, pero no se limitan a, disolventes alcanos y alcanos sustituidos (incluyendo cicloalcanos), hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, cetonas, combinaciones de los mismos. Los disolventes orgánicos específicos que se pueden emplear, incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, benceno, acetato de butilo, t-butil metil éter, t-butil metilcetona, clorobenceno, cloroformo, clorometano, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, fluorobenceno, heptano, hexano, isobutilmetilcetona, acetato de isopropilo, metiletilcetona, metiltetrahidrofurano, acetato de pentilo, acetato de n-propilo, tetrahidrofurano, tolueno, combinaciones de los mismos.

Además del disolvente orgánico, el sistema disolvente puede contener adicionalmente un disolvente aprótico. Los disolventes apróticos adecuados son los descritos en la presente memoria. La razón en peso del compuesto 7-1 con respecto al disolvente o a los disolventes generalmente estará dentro del intervalo de 1:2 a 1:10.

La temperatura de la mezcla de reacción para la Etapa F del procedimiento típicamente estará dentro del intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C. Más típicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura entre aproximadamente 60°C y aproximadamente 80°C. La reacción se realiza preferiblemente a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (p. ej., nitrógeno o argón).

Como apreciará un experto en la técnica, el rendimiento y la pureza del compuesto 8-1 producido por el procedimiento pueden variar y variarán dependiendo de los reactivos y los parámetros de reacción concretos seleccionados. Para la reacción global, es decir, del compuesto 1 al compuesto 8-1, el rendimiento variará generalmente de aproximadamente 5% a más de aproximadamente 45%. La pureza estará generalmente en el intervalo de aproximadamente 90% a más de aproximadamente 99% según se determina mediante cromatografía (p. ej., HPLC), más típicamente, la pureza será mayor de aproximadamente 98%.

El producto formado por la etapa F, compuesto 8-1, puede tener los siguientes sustituyentes:

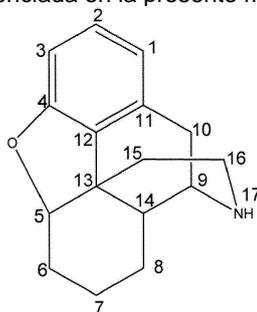
- $R^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
- $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en metilo e hidrógeno;
- $R^5$ , y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $NH_2$ , SH, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, en donde  $R^5$  y  $R^6$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, y =S;
- $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $NH_2$ , CN, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
- Y se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno.

Incluidos entre algunos de los grupos hidrocarbilo más preferidos para  $R^{1a}$ , están metilo, etilo, propilo, isopropilo,

butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, {-}CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, {CH<sub>2</sub>}-vinilo, {-}CH<sub>2</sub>-ciclobutilo, {-}CH<sub>2</sub>-ciclopentilo, {-}CH<sub>2</sub>-ciclohexilo, {-}CH<sub>2</sub>-fenilo, {-}CH<sub>2</sub>-metilfenilo, o {-}CH<sub>2</sub>-bencilo.

5 Los compuestos correspondientes al compuesto 8 son generalmente (+)-nal morfinaos y pueden ser productos finales en sí mismos o intermedios que se puede derivatizar adicionalmente en una o más etapas para producir más productos intermedios o productos finales de nal morfinao. A modo de ejemplo no limitante, uno o más compuestos correspondientes en el compuesto 8-1 se pueden utilizar en procedimientos para producir un compuesto seleccionado del grupo que consiste en (+)-naloxona, (+)-naltrexona, (+)-3-O-metil-naltrexona, (+)-norhidrocodona, (+)-norhidromorfona, (+)-noroximorfona, (+)-noroxicodona, (+)-naltrexol, (+)-naloxol, metobromuro de (+)-naltrexona, 10 (+)-metobromuro de naltrexol y las sales, intermedios, y análogos de los mismos. Los esquemas de reacción generales para la preparación de tales nal morfinaos de valor comercial se describen, entre otros lugares, en la Patentes de los Estados Unidos Núm. 4.368.326 de Rice.

15 El procedimiento para la preparación del compuesto 8-1 se puede usar para producir compuestos que tienen configuración estereoquímica (-) o (+), con respecto a la rotación de la luz polarizada. Más específicamente, cada centro quiral puede tener una configuración R o una configuración S. Para facilitar la discusión, los átomos del anillo de la estructura del núcleo de morfinao referenciada en la presente memoria se numeran como sigue:



20 Como se ilustra en la estructura del núcleo de morfinao, hay cuatro carbonos quirales que comprenden cualquiera de los compuestos utilizados en el procedimiento de la invención (es decir, el compuesto 1, 2, o 3), es decir, los átomos de carbono 5, 13, 14, y 9. Por lo tanto, la configuración de los compuestos 1, 2, o 3 puede ser RRRR, RRRS, RRSR, RSSS, SRRR, SRRS, SRSR, SRSS, RSRR, RSRs, RSSR, RSSS, SSRR, SSRS, SSSR, o SSSS, con respecto a C5, a C13, C14, y C9, siempre que los átomos C15 y C16 estén ambos, en la cara alfa de la molécula o la cara beta de la molécula.

25 La invención también abarca sales de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. Las sales ilustrativas incluyen sin limitación, hidrocioruro, hidrobromuro, 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, yoduro de metilo.

### Definiciones

35 El término "acilo", según se utiliza en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, denota el radical formado por la eliminación del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, RC(O)-, en donde R es R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>O-, R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N-, o R<sub>1</sub>S-, R<sub>1</sub> es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido, o heterociclo, y R<sup>2</sup> es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

40 El término "aciloxi", según se utiliza en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, denota un grupo acilo como se ha descrito anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (O), por ejemplo, RC(O)O- en donde R se define como se ha definido en relación con el término "acilo".

45 El término "alquilo" según se utiliza en la presente memoria describe grupos que son preferiblemente alquilo inferior que contiene de uno a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cíclicos e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.

El término "alcarilo" o "alquilarilo", según se utiliza en la presente memoria describe grupos que son preferiblemente grupos arilo que tienen un sustituyente alquilo inferior, tales como toluilo, etilfenilo, o metilnaftilo.

50 El término "alqueno" según se utiliza en la presente memoria describe grupos que son preferiblemente alqueno inferior que contiene de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cíclicos e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo, y similares.

El término "alquinilo" según se utiliza en la presente memoria describe grupos que son preferiblemente alquinilo inferior que contiene de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo, y similares.

5 El término "aralquilo", según se utiliza en la presente memoria describe grupos que son preferiblemente alquilo inferior que contiene de uno a ocho átomos de carbono que tienen un sustituyente arilo, tal como bencilo, feniletilo, o 2-naftilmetilo.

10 El término "aromático", según se utiliza en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, denota grupos aromáticos homo- o heterocíclicos, opcionalmente sustituidos. Estos grupos aromáticos son preferiblemente grupos monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos que contienen de 6 a 14 átomos en la porción anular. El término "aromático" abarca los grupos "arilo" y "heteroarilo" definidos a continuación.

15 El término "arilo" según se utiliza en la presente memoria solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la porción anular, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son el arilo más preferido.

20 Los términos "halógeno" o "halo" según se utilizan en la presente memoria solos o como parte de otro grupo se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

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

25 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" tal según se utilizan en la presente memoria solos o como parte de otro grupo denotan grupos aromáticos o no aromáticos monocíclicos o bicíclicos, totalmente saturados o insaturados, opcionalmente sustituidos, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferiblemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los grupos heterociclo ilustrativos incluyen compuestos heteroaromáticos como los descritos 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.

35 El término "heteroarilo" según se utiliza en la presente memoria solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroarilo preferiblemente tiene 1 o 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono. Los heteroarilos ilustrativos incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizino, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares. 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.

45 Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo" tal según se utiliza en la presente memoria describen compuestos o radicales orgánicos que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos radicales incluyen radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo. Estos radicales también incluyen radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique lo contrario, estos radicales comprenden preferiblemente de 1 a 20 átomos de carbono.

50 Los radicales "hidrocarbilo sustituido" descritos en la presente memoria son radicales hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono, incluyendo radicales en los que un átomo de la cadena carbonada está sustituido con 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.

60 Cuando se introducen elementos de la presente invención o la realización o realizaciones preferidas de la misma, se pretende que los artículos "un", "una", "el", "la" y "dicho" signifiquen que hay uno o más de los elementos. Se pretende que los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" sean inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

### Ejemplos

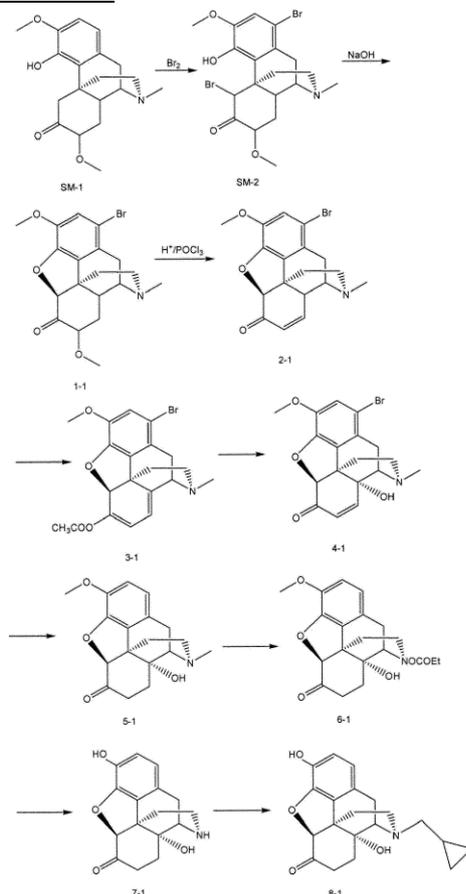
Los siguientes ejemplos ilustran varias iteraciones de las rutas sintéticas para la producción de (+)-nal morfina

descritos en la presente memoria.

*Ejemplo 1: Producción de (+)-naltrexona a partir de (+)-7-metoxihidrocodona*

- 5 El Esquema de Reacción 2 representa la producción de (+)-naltrexona a partir de (+)-7-metoxihidrocodona. Las referencias a SM-1, SM-2 y 1-1 se proporcionan solamente con fines ilustrativos:

Esquema de Reacción 2:



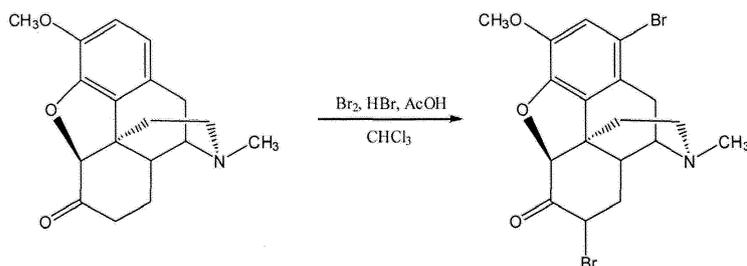
- 10 El compuesto 1-1 se puede poner en contacto con un secuestrador de metanol (p. ej.,  $\text{POCl}_3$ ) en presencia de un donador de protones para formar el compuesto 2-1. El compuesto 2-1 se puede calentar en anhídrido acético en presencia de acetato de sodio para formar el compuesto 3-1. El compuesto 3-1 se puede oxidar con ácido peracético para producir el compuesto 4-1. El compuesto 4-1 se puede reducir mediante hidrogenación para producir el compuesto 5-1. El compuesto 5-1 se puede contactar con cloroformiato de etilo en presencia de bicarbonato de sodio a partir del compuesto 6-1. El compuesto 6-1 se puede calentar en ácido metanosulfónico en presencia de metionina para formar el compuesto 7-1. La reacción del compuesto 7-1 con bromuro de ciclopropilmetilo produce el compuesto 8-1, (+)-naltrexona.

Ejemplos 2-13 Detalle de la producción de (+)-naltrexona a partir de (+)-hidrocodona

20

*Ejemplo 2: Síntesis de (+)-1,7-dibromohidrocodona a partir de (+)-hidrocodona*

La 1,7-dibromohidrocodona se produjo a partir de hidrocodona de acuerdo con el siguiente esquema:

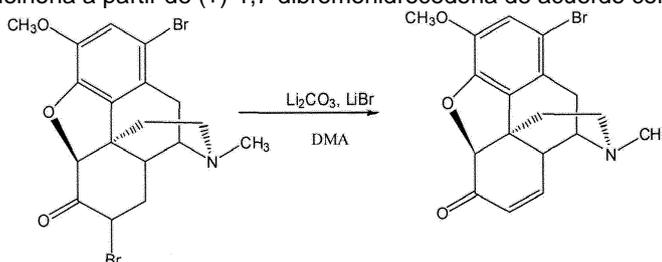


La (+)-hidrocodona (4,0 g, 12,67 mmoles) se disolvió en cloroformo (50 mL) en un matraz RB de tres bocas de 250 mL bajo un manto de nitrógeno. A esta solución agitada se le añadieron 2 mL de una solución de HBr al 33% en ácido acético. La mezcla resultante se agitó y se enfrió a -35°C, formando una solución de color verde oscuro. A esta solución se le añadió lentamente una solución pre-mezclada de 1,5 mL de bromo en 20 mL de cloroformo utilizando un embudo de goteo durante un periodo de 1,5 horas. Aproximadamente a la mitad de la adición, la eficiencia de agitación se redujo debido a la acumulación de partículas sólidas, pero los sólidos se disolvieron a medida que continuó la adición. La suspensión de color pardo rojizo oscuro resultante se templó a -5°C, y después a 0°C durante un período de una hora. A continuación, se mantuvo la temperatura de reacción entre 0°C y 10°C hasta que la HPLC indicó que la reacción era completa. Después de añadir Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (0,4 g), y la fase orgánica se separó. Los disolventes se eliminaron a vacío para proporcionar un producto bruto con una pureza de aproximadamente 80% antes de la recristalización.

*Prueba 2.* La (+)-hidrocodona bruta (3,3 g, ~90%) se disolvió en cloroformo (50 mL), y se añadieron 5 mL de HBr 33% en HOAc. Después de añadir 40 mL de ácido acético, la mezcla de reacción se enfrió de -20° a -30°C y se mantuvo a esa temperatura. El matraz de reacción se lavó con un chorro de nitrógeno y la reacción se sumergió en atmósfera de nitrógeno durante toda la reacción. Se añadió una solución de bromo (1,25 mL, 2,1 eq) en cloroformo (20 mL) a la mezcla de reacción a lo largo de 30 min. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta 0-5°C y se agitó a 0-5°C durante 5 h (se mostró que se completaba la reacción mediante análisis de HPLC). Se añadió metabisulfito de sodio (0,33 g) a la mezcla, que se agitó rápidamente durante 10 minutos (y todo el color desapareció). Se añadió agua (100 mL) y la mezcla se agitó rápidamente durante 10 min. Se dejó que la mezcla se sedimentara en capas, y la capa orgánica se bombeó hasta sequedad. El residuo se disolvió en cloroformo (10 mL) y después se diluyó con acetato de etilo (~50 mL) para formar materiales insolubles. Se añadió más cloroformo hasta que se disolvieron todos los sólidos. La solución se enfrió a ~(-50°C) durante 30 min para formar sólidos. Después de filtrarlos, los sólidos se lavaron con acetato de etilo/heptano (1:2, 2 X 5 mL). El sólido se secó a vacío para proporcionar 3,6 g del producto en forma de sólidos de color blanquecino. El rendimiento molar del producto deseado fue de 78 a 86% en la solución de reacción y de 65 a 75% después del aislamiento. La pureza del producto fue de 90 a 95% (% de área).

### Ejemplo 3: Síntesis de (+)-1-bromocodeinona

Se preparó (+)-1-bromocodeinona a partir de (+)-1,7-dibromohidrocodona de acuerdo con el siguiente esquema:



*Prueba 1.* Un matraz que contenía una mezcla de 1,7-dibromohidrocodona (0,15 g, 0,28 mmoles, 1 eq), LiBr (48 mg, 0,56 mmoles, 2 eq), Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (114 mg, 1,53 mmoles, 5,5 eq) en 5 mL de DMF seca se calentó bajo nitrógeno a 120°C durante dos horas. El producto deseado (~ 8% de área de integración) se identificó con HPLC y análisis de LC-MS (PM + 1 = 376,1).

*Prueba 2.* Un matraz que contenía una mezcla de 1,7-dibromohidrocodona (0,15 g, 0,28 mmoles, 1 eq), LiI (75 mg, 0,56 mmoles, 2 eq), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 g, 1,53 mmoles, 5,5 eq) en 5 mL de DMF seco se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 30 min. El producto deseado (~ 8% de área de integración) se identificó con HPLC y análisis de LC-MS (PM + 1 = 376,1).

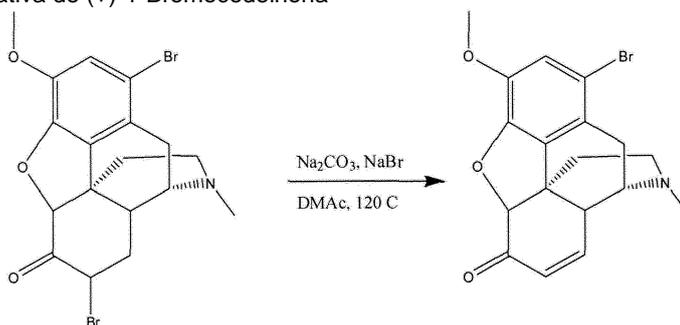
*Prueba 3.* Un matraz que contenía una mezcla de 1,7-dibromohidrocodona (100 mg, 0,19 mmoles, 1 eq), LiBr (90 mg, 1,03 mmoles, 5,4 eq), Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (114 mg, 1,53 mmoles, 8 eq) en 5 mL de N,N-dimetilacetamida seca se calentó

bajo nitrógeno a 120°C durante 1,5 hr. El producto deseado (~32% de área de integración) se identificó con HPLC y análisis de LC-MS (PM + 1 = 376,2).

5 *Prueba 4.* Un matraz que contenía una mezcla de 1,7-dibromohidrocodona (100 mg, 0,19 mmoles, 1 eq), LiBr (90 mg, 1,03 mmoles, 5,4 eq), Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (114 mg, 1,53 mmoles, 8 eq) en 5 mL de N,N-dimetilacetamida seca se calentó bajo nitrógeno a 130°C durante 45 minutos. El producto deseado (20% de área de integración) se identificó con HPLC.

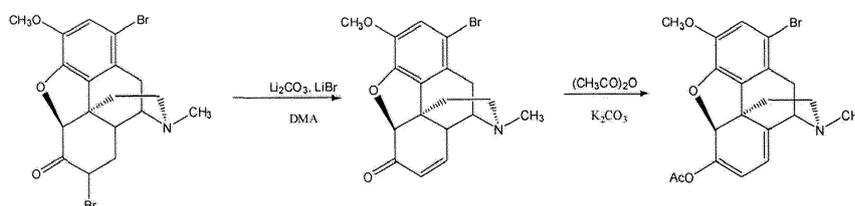
10 *Prueba 5.* Un matraz que contenía una mezcla de 1,7-dibromohidrocodona (100 mg, 0,19 mmoles, 1 eq), LiBr (90 mg, 1,03 mmoles, 5,4 eq), Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (114 mg, 1,53 mmoles, 8 eq) en 5 mL de N,N-dimetilacetamida seca se colocó en un baño de aceite pre-calentado a 120°C durante una hora. El producto deseado (~ 40% de área de integración) se identificó con HPLC.

Ejemplo 4: Síntesis alternativa de (+)-1-Bromocodeinona



15 Se añadieron Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,115 g, 1,56 mmoles) y LiBr (0,090 g, 1,04 mmoles) a 7 mL de N,N-dimetilacetamida a temperatura ambiente. La suspensión se calentó a 120°C. A temperatura ambiente, se añadió una solución de (+)-1,7-dibromohidrocodona en 3 mL de N,N-dimetil acetamida. La suspensión resultante se calentó a 120°C durante una hora. El análisis de la reacción mediante cromatografía líquida mostró 25,6% de área de (+)-1-bromocodona.

Ejemplo 5: Síntesis de (+)-aciltebaína



25 *Prueba 1.* Un matraz que contenía una mezcla de 1,7-dibromohidrocodona (100 mg, 0,19 mmoles, 1 eq), LiBr (90 mg, 1,03 mmoles, 5,4 eq), Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (114 mg, 1,53 mmoles, 8 eq) en 5 mL de N,N-dimetilacetamida seca se calentó bajo nitrógeno a 120°C durante 1,5 hr. A continuación, la reacción se enfrió en baño de hielo durante 10 min, a la reacción se le añadieron 200 mg de carbonato de potasio en polvo y 300 µl de anhídrido acético. Después, la reacción se calentó gradualmente a 110°C durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la reacción se le añadieron 50 mL de diclorometano, la mezcla resultante se lavó con agua (3 x 25 mL). Las sustancias volátiles se eliminaron mediante destilación a vacío para proporcionar un residuo de color pardo que contenía aproximadamente 40% del producto deseado basándose en el análisis de HPLC.

35 *Prueba 2.* Un matraz que contenía una mezcla de 1,7-dibromohidrocodona (2,0 g, 3,8 mmoles, 1 eq), LiBr (1,8 g, 21 mmoles, 5,4 eq), Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,3 g, 31 mmoles, 8 eq) en 100 mL de N,N-dimetilacetamida seca se colocó en un baño de aceite precalentado a 120-125°C durante 2 hr. Después, la reacción se enfrió en un baño de hielo durante 10 min, y se añadieron 4 gramos de carbonato de potasio en polvo y 6 mL de anhídrido acético a la mezcla de reacción. Después, la reacción se calentó gradualmente a 110°C durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la reacción se le añadieron 300 mL de diclorometano. La mezcla resultante se lavó con agua (3 x 100 mL). Las sustancia volátiles se eliminaron en la destilación de vacío para proporcionar un residuo de color pardo que contenía aproximadamente 50% del producto deseado basándose en el análisis de HPLC; LC-MS: PM + 1 = 418,3.

45 *Prueba 3.* Un matraz que contenía una mezcla de 1,7-dibromohidrocodona (5,0 g, 9,3 mmoles, 1 eq), LiBr (4,5 g, 52,5 mmoles, 5,6 eq), Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,75 g, 77,7 mmoles, 8,4 eq) en 250 mL de N,N-dimetilacetamida seca se colocó en un baño de aceite pre-calentado a 120-125°C durante 2 hr. A continuación, la reacción se enfrió en un baño de hielo durante 10 min, y se añadieron 4 gramos de carbonato de potasio en polvo y 6 mL de anhídrido acético a la

reacción. Después, la reacción se calentó gradualmente a 110°C durante una hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 500 mL de diclorometano a la reacción. La mezcla resultante se lavó con agua (3 x 200 mL). Las sustancias volátiles se eliminaron en la destilación de vacío para proporcionar un residuo de color pardo, que contenía aproximadamente 40% del producto deseado basándose en el análisis de HPLC. LC-MS: PM + 1 = 418,3.

#### Ejemplo 6: Síntesis de (+)-Oxicodona.

*Prueba 1.* Se disolvió (+)-Aciltebaína (40 mg) en ácido acético (0,5 mL) y agua (0,5 mL) a temperatura ambiente (rt). El matraz de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió ácido peracético (44 µl). La reacción se agitó a rt durante 60 min para formar una mezcla de (+)-14-hidroxicodsinona y (+)-14-hidroxicodeinona-OAc. A continuación, la mezcla se trató con Pd/C al 5% (2 mg) a temperatura ambiente durante 30 min con agitación. Se añadió más Pd/C al 5% (2 mg). La mezcla se agitó bajo hidrógeno (4,22 kg/cm<sup>2</sup>) a 60°C durante 3 h. El hidrógeno se sustituyó por nitrógeno y se filtró la mezcla de reacción. El sólido se lavó con agua (2 X 2 mL). La solución contenía principalmente (+)-oxicodona (con poca (+)-oxicodona-OAc).

*Prueba 2.* Se disolvió aciltebaína (40 mg) en ácido acético (1,0 mL) a rt. La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadió ácido per-acético (44 µl). La mezcla se agitó a rt durante 60 min para formar una mezcla de producto que contenía principalmente (+)-14-hidroxicodeinona-OAc. A continuación, la mezcla se trató con Pd/C al 5% (2 mg) a temperatura ambiente durante 30 min con agitación. Se añadió más Pd/C al 5% (2 mg). La mezcla se agitó bajo hidrógeno (4,22 kg/cm<sup>2</sup>) a 60°C durante 3 h. El hidrógeno se sustituyó por nitrógeno y se filtró la mezcla de reacción. El sólido se lavó con agua (2 X 2 mL). La solución contenía principalmente (+)-oxicodona-OAc. La (+)-oxicodona-OAc se convirtió en (+)-oxicodona mediante la adición de c-HCl (1 mL) a la solución. La solución se calentó a 90°C durante 1 h para proporcionar una solución de (+)-oxicodona y el % de área del producto fue de 60 - 80%.

*Prueba 3.* Una solución de aproximadamente 0,23 moles de (+)-14-hidroxicodeinona se cargó con Pd/C (5%, 1,8 g). El reactor se purgó 4 veces con nitrógeno y después 4 veces con hidrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (2,81 kg/cm<sup>2</sup>) durante 10 min. La reacción se calentó a 50°C bajo presión de hidrógeno (2,81 kg/cm<sup>2</sup>) durante 6 h, y después se enfrió a rt. El reactor se purgó con nitrógeno 4 veces y se retiró una muestra para el análisis de HPLC. La mezcla de reacción se calentó a 50°C y se filtró. El sólido se lavó con agua (73 mL). El producto filtrado se enfrió a 30 - 40°C y se expuso un instante a nitrógeno. Las capas acuosas combinadas se diluyeron con IPA (20% del volumen), y el pH de la solución se ajustó a 7 ~ 7,5 y se agitó a 30 - 40°C durante 30 minutos para formar un precipitado. Se cargó más c-NH<sub>4</sub>OH hasta pH = 10 y se calentó a 30 - 40°C durante 30 min. Se enfrió a 0 - 5°C durante 2 horas y se filtró. El sólido obtenido se lavó con agua (3 X 23 mL). La torta húmeda se cargó en 27) a un matraz. Se cargó agua (4 x 73 mL). El pH se ajustó de 4,5 a 5,5 con HOAc o c-NH<sub>4</sub>OH. Se cargó carbón activado (3,6 g) y coadyuvante de filtración (3,6 g). Se calentó a 60°C durante 30 min. La mezcla se filtró. La torta se lavó con agua (73 mL). El pH se ajustó con c-NH<sub>4</sub>OH hasta que aparecieron los cristales (pH = 7 ~ 8) mientras se mantenía a 60°C. Se agitó durante 30 min. El pH se ajustó con c-NH<sub>4</sub>OH hasta pH = 10,4 - 11,8. Se enfrió a 0 - 5°C durante 1 h. La mezcla se filtró. El sólido se lavó con agua (3 x 36 mL). El sólido húmedo se secó a vacío a 65°C durante 18 h para proporcionar 60,2 g de (+)-oxicodona en forma de un sólido blanco, con un rendimiento de 87% (análisis de 98,61%% peso/peso).

#### Ejemplo 7 Síntesis de (+)-N-EtOCO-noroxicodona a partir de (+)-Oxicodona

Se disolvió (+)-oxicodona (31,5 g) en cloroformo (63 mL). Se añadió NaHCO<sub>3</sub> (67 g). Se añadió EtOCOCl (57,2 mL). La mezcla se calentó a 50°C durante 1 h y después a 60°C (con ligero reflujo) durante 9 h. La mezcla se enfrió a rt. Se añadió agua (300 mL) y se agitó durante 30 min. La capa acuosa se extrajo con cloroformo (60 mL). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 X 300 mL, ajustar el pH a 2-3 con HCl) y a continuación agua (300 mL). Ésta se bombeó con el material pegajoso que se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y se volvió a bombear hasta sequedad dos veces. Esto proporcionó el producto, (+)-N-EtOCO-noroxicodona en forma de un sólido de color naranja, 42,1 g.

#### Ejemplo 8 Síntesis de (+)-noroxicodona

La (+)-N-EtOCO-noroxicodona (del Ejemplo 7) se disolvió en EtCO<sub>2</sub>H (47,3 mL) a 80°C y se transfirió a un matraz de tres bocas (250 mL). Se añadieron agua (47,3 mL) y MeSO<sub>3</sub>H (47,3 mL) en atmósfera de nitrógeno. Se calentó a 105°C durante 12 h. Se enfrió a rt durante una noche para proporcionar cristales. Aproximadamente 31 mL de disolvente se eliminaron mediante destilación al vacío a 60°C. Se enfrió a rt. Se cargó IPA (94,6 mL). Se enfrió a 0 - 5°C durante 2 h y se filtró. El sólido obtenido se lavó con IPA (2 X 10 mL) para proporcionar el producto con un rendimiento del 60%.

#### Ejemplo 9: Purificación de (+)-norhidrocodona para formar (+)-norhidrocodona.HBr

La (+)-norhidrocodona (4,0 g, bruta) se añadió a agua (20 mL). Se calentó a 60-70°C durante 0,5 h. Se añadió HBr al 46% hasta pH = 4-5. Se calentó durante 0,5 h para proporcionar una solución. Se enfrió a 30 - 40°C. Se añadieron 5 mL de HBr al 46%. Se agitó a 30 - 40°C durante 0,5 h y se enfrió a rt durante 1 h. Se filtró. El sólido húmedo se secó al vacío a 60°C durante 18 h para proporcionar 2,85 g de sólido.

5

Ejemplo 10: Conversión de (+)-norhidrocodona en (+)-norhidromorfona

La (+)-norhidrocodona (4,0 g, bruta) se disolvió en HBr al 46% (20 mL). Se calentó a 95°C durante 4 h. Se enfrió a rt y se diluyó con agua (30 mL) y se trató con c-NH<sub>4</sub>OH hasta pH = 8. Se extrajo con cloroformo (30 mL). La capa orgánica se bombeó hasta sequedad para proporcionar un sólido. Éste contenía (+)-norhidromorfona.

10

Ejemplo 11: Conversión de (+)-norhidrocodona.HBr en (+)-norhidromorfona

Se suspendió norhidrocodona (1,0 g) en diclorometano/clorobenceno (15 mL/15 mL). Se enfrió a 0°C. Se añadió BBr<sub>3</sub> (1,5 mL). Se agitó a 0°C durante 1 h. Se dejó calentando hasta rt y se añadió NaOH 4 N hasta pH = 14. Se agitó durante 15 min y se sedimentó en dos capas. La capa acuosa se separó y el pH se ajustó a 8 -10 con HOAc para formar un sólido. Éste se filtró. El sólido se lavó con agua (2 X 1 mL). Se confirmó que era el producto de (+)-norhidromorfona.

15

20 Ejemplo 12: Síntesis de (+)-naltrexona a partir de (+)-oximorfona

A un matraz, se le añadieron las siguientes sustancias: (+)-noroximorfona (1,0 g), DMF (5,2 g), NaHCO<sub>3</sub> (0,64 g) y bromuro de ciclopropilo (0,611 g). La mezcla de reacción se evaporó con nitrógeno y se calentó a 85°C (81-90°C) durante 3 h. Se enfrió a rt. La muestra se verificó mediante HPLC para determinar la finalización de la reacción [(+)-noroximorfona a (+)-naltrexona era < 50:1]. Se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió agua (14,9 g) mientras se mantenía la temperatura de reacción < 40°C. Se agitó a rt durante 30 min y se enfrió a 0-5°C durante 3 h. Se filtró. El sólido se lavó con agua enfriada (0-5°C, 2 X 0,5 mL). La torta húmeda era de 1,8 g y el producto de (+)-naltrexona tenía > 90% de pureza (área/área, mediante análisis de HPLC).

25

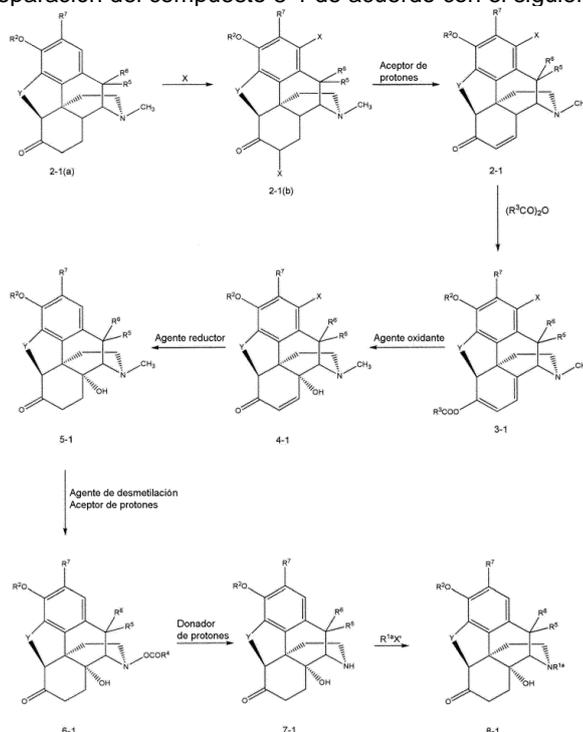
30 Ejemplo 13: Purificación de (+)-naltrexona.

La (+)-naltrexona (del Ejemplo 12) se disolvió en diclorometano (30 mL). Se extrajo con NaOH 0,5 N (2 X 10 mL). La capa acuosa se lavó con diclorometano (10 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó a 10 para formar sólidos. Se filtró. El sólido se lavó con agua (2 X 2 mL). El sólido se secó en vacío a 65°C durante 18 h para proporcionar 0,6 g de un sólido, (+)-naltrexona, > 97% de pureza.

35

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación del compuesto 8-1 de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



5 en donde:

- $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
- $R^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
- $R^3$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido;
- $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $NH_2$ , SH, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, en donde  $R^5$  y  $R^6$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, y =S;
- $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo,  $NH_2$ , CN, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
- X es halógeno;
- $X'$  se selecciona del grupo que consiste en halógeno e hidrógeno;
- Y se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno;
- el aceptor de protones tiene un pKa 8-10;
- el agente oxidante se selecciona del grupo que consiste en  $R^2CO_3H$ ,  $R^2CO_2H/H_2O_2$ ,  $R^2CO_2H$ /otros oxidantes, en donde  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido;
- el agente reductor cataliza la hidrogenación por transferencia;
- el agente de desmetilación es un haloformiato de hidrocarbilo que tiene la fórmula  $L-C(O)OZ$ , en donde L es halógeno y Z es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; y
- el donador de protones tiene un pKa de menos de 0.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde:

- $R^{1a}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, vinilo, arilo, y  $\{-\}CH_2$ -arilo;
- $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, vinilo, arilo, y  $\{-\}CH_2$ -arilo;
- X es bromuro; e
- Y es oxígeno.

3. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde  $R^{1a}$  es  $\{-\}CH_2$ -ciclopropilo,  $R^2$  es hidrógeno, e Y es oxígeno.

4. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde  $R^{1a}$  es  $\{-\}CH_2CHCH_2$ ,  $R^2$  es hidrógeno, e Y

es oxígeno.

5. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde:

5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, vinilo, arilo, {-}CH<sub>2</sub>-arilo, acilo, alcoxicarbonilo, trialquilsililo, un grupo protector de oxígeno, y un grupo protector de nitrógeno;  
R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno hidrógeno;  
Y es oxígeno; y

10 en donde la reacción de halogenación se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico, la razón molar de compuesto 2-1 (a) con respecto a X es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:10, y la reacción de halogenación se realiza a una temperatura que oscila de aproximadamente -40°C a aproximadamente 20°C; la razón molar de compuesto 2-1(b) con respecto al aceptor de protones es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, y la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 80°C a aproximadamente 140°C en presencia de un disolvente aprótico.

6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la razón molar del compuesto 2-1 con respecto a (R<sup>3</sup>CO)<sub>2</sub>O es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:20; la reacción se realiza en presencia de un disolvente aprótico; y la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C.

7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la razón molar del compuesto 3-1 con respecto al agente oxidante es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2; la reacción se realiza en presencia de un disolvente prótico; y la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto 4-1 se reduce mediante hidrogenación catalítica; la razón molar de compuesto 4-1 con respecto al agente reductor es de aproximadamente 1:0,0005 a aproximadamente 1:0.005; la reacción se realiza en presencia de un disolvente aprótico; y la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C.

9. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde la razón molar del compuesto 5-1 con respecto al agente de N-desmetilación con respecto al aceptor de protones es de aproximadamente 1:2:1 a aproximadamente 1:20:20, el agente de N-desmetilación es CICO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, en donde R<sup>y</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido; la reacción se realiza en presencia de un disolvente aprótico; y la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 50°C a aproximadamente 120°C.

10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la razón molar del compuesto 6-1 con respecto al donador de protones es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:20; la reacción se realiza en presencia de un disolvente prótico; y la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 80°C a aproximadamente 120°C.

11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la razón molar del compuesto 7-1 con respecto a R<sup>1a</sup>X' es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico; y la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C.

12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el rendimiento del compuesto 8-1 es de aproximadamente 5% a aproximadamente 45%.

50 13. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la configuración de los carbonos 5, 13, 14 y 9, respectivamente, de los compuestos que comprenden las fórmulas 2-1 y 8-1 se selecciona del grupo que consiste en *RRRS*, *RRSS*, *SRRS*, *SRSS*, *RSRR*, *RSSR*, *SSRR*, y *SSSR*.