

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 403**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.05.2012 PCT/CA2012/000424**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.11.2012 WO2012151669**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2012 E 12782542 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.12.2016 EP 2705040**

54 Título: **Proceso de preparación de análogos de la morfina mediante N- desmetilación/  
funcionalización catalizada por metal y transferencia de grupo intramolecular**

30 Prioridad:

**06.05.2011 US 201161483264 P**

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

**24.05.2017**

73 Titular/es:

**BROCK UNIVERSITY (100.0%)  
500 Glenridge Avenue  
St. Catharines, Ontario L2S 3A1, CA**

72 Inventor/es:

**HUDLICKY, TOMAS y  
MACHARA, ALES**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 613 403 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

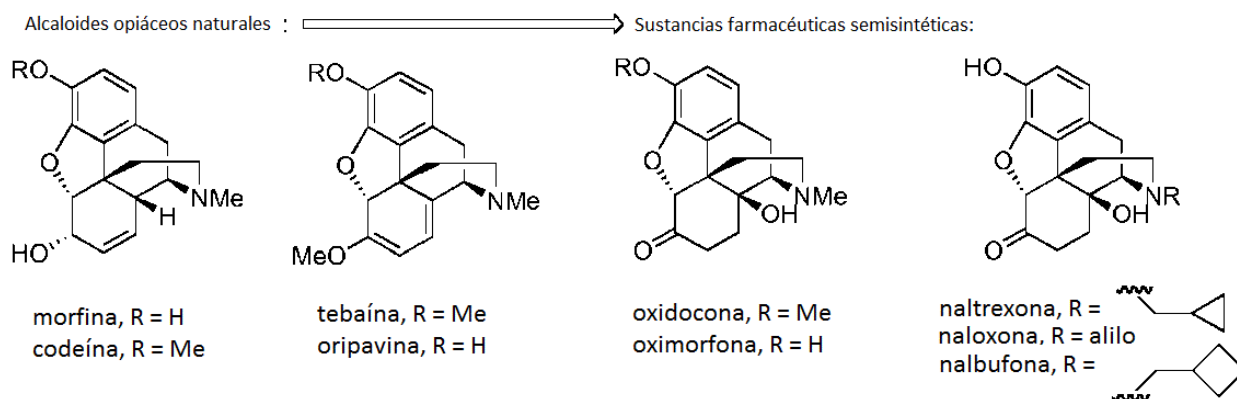
Proceso de preparación de análogos de la morfina mediante N-desmetilación/funcionalización catalizada por metal y transferencia de grupo intramolecular

**Campo de la invención**

La presente solicitud se refiere a una secuencia de N-desmetilación/funcionalización/reducción eficiente para alcaloides de morfina hidroxilados C-14, tales como oximorfona, en particular para la preparación de diversos análogos de la morfina, tales como naltrexona, naloxona y nalbufona.

**Antecedentes de la solicitud**

La síntesis de todos los agentes analgésicos derivados de opiáceos, así como de los diversos antagonistas o agonistas mixtos actualmente utilizados en medicina tienen su origen en alcaloides de origen natural aislados a partir del látex del opio. Los más utilizados son la morfina y sus congéneres codeína, tebaína y oripavina, que se muestran en el Esquema 1.



## Esquema 1

Hay dos grandes desafíos en la fabricación a gran escala de los agentes farmacéuticos utilizados de forma ubicua como la oxicoadona, oximorfona, naltrexona, naloxona, y nalbufona, también mostrados en el Esquema 1.

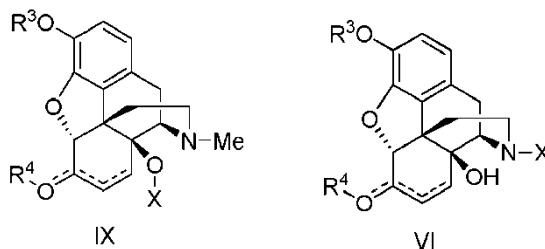
El primero de los dos desafíos, la introducción del hidroxilo C-14 representa una etapa importante en la fabricación de todos estos compuestos. Sin embargo, este problema ha sido resuelto adecuadamente por varios protocolos de oxidación y la tebaína y la oripavina se prestan como materiales de partida especialmente convenientes para los análogos hidroxilados C-14. Por lo tanto no se esperaría que pudiera incorporarse una gran mejora en el proceso de fabricación, salvo por métodos completamente nuevos que implican la activación C-H o la catálisis biológica. El segundo reto, y mucho más difícil, reside en el intercambio formal del grupo N-metilo de los opiáceos naturales para la funcionalidad N-ciclopropilmetilo, N-alilo o N-ciclobutilmetilo encontrada en la naltrexona, naloxona y nalbufona, respectivamente.

Los protocolos de N-desmetilación anteriormente descritos incluyen la reacción de von Braun que emplea bromuro de cianógeno<sup>i</sup>, reactivos de cloroformiato<sup>ii</sup>, métodos fotoquímicos<sup>iii</sup>, desmetilación de N-óxidos<sup>iv</sup>, así como métodos microbianos<sup>v</sup> y enzimáticos<sup>vi</sup>. Las aminas secundarias se convierten después en los productos correspondientes por alquilación. La N-desmetilación/acilación de hidrocodona y alcaloides tropano también se llevó a cabo a través de catalizadores de paladio que proporcionaron N-acetilhidrocodona y otros derivados de acilo<sup>vii</sup>.

**Sumario de la solicitud**

Como parece probable que la síntesis de oximorfona a partir de oripavina o tebaína procede de manera eficiente a escala industrial, la presente solicitud se refiere a la conversión eficiente de alcaloides hidroxilados morfina C-14, tales como la oximorfona, a diversos análogos de la morfina, tales como naltrexona, naloxona y nalbufona, de una manera directa. Por ejemplo, la oximorfona se transformó en tres etapas químicas y un 75 % de rendimiento global de naltrexona. Las características de este proceso implican la transferencia del acilo intramolecular del hidroxilo C-14 al átomo de nitrógeno tras la N-desmetilación catalizada por metal. En una realización del proceso, la ciclopropilcarboxamida puede a continuación reducirse, junto con los grupos protectores de éster en C-3 y C-6.

En consecuencia, la presente solicitud proporciona un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IX con un catalizador metálico en presencia de un oxidante en condiciones para proporcionar un compuesto de Fórmula VI:



5

en la que

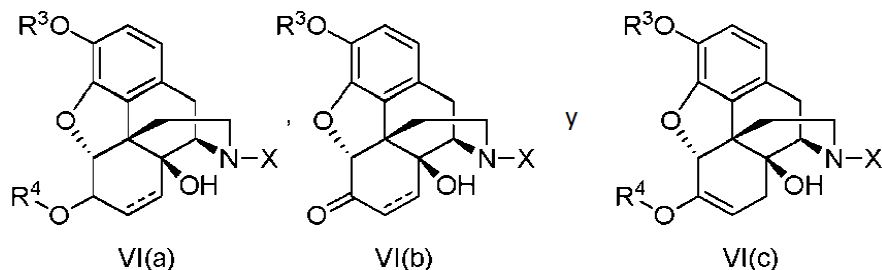
X se selecciona de  $C(O)R^2$ ,  $S(O)R^2$ ,  $SO_2R^2$ ,  $P(O)R^2R^2$ ,  $P(O)(OR^2)R^2$  y  $P(O)(OR^2)(OR^2)$ ;

$R^2$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de cicloalquilo $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo $C_{3-10}$ , cicloalqueno $C_{3-10}$ , alquilo $C_{1-10}$ , alqueno $C_{2-10}$ , arilo $C_{6-10}$  y heteroarilo $C_{5-10}$ , estando cada uno de los últimos grupos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo $C_{1-4}$ , Oalquilo $C_{1-4}$ , halo, CN,  $NO_2$ , arilo $C_{6-10}$  y Oarilo $C_{6-10}$ ;

--- representa un enlace sencillo o doble, siempre que dos dobles enlaces no estén adyacentes entre sí; y  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente de alquilo $C_{1-10}$ , arilo $C_{6-10}$ , cicloalquilo $C_{3-10}$ , alqueno $C_{1-10}$ arilo $C_{6-10}$ , alqueno $C_{1-10}$ cicloalquilo $C_{3-10}$  y PG, en la que PG se selecciona de t-Boc, Ac, Ts, Ms, éteres de sililo tales como TMS, TBDMS, TBDPS, Tf, Ns, Bn, Fmoc, dimetoxitritilo, metoxietoximetil éter, metoximetil éter, pivaloilo, p-metoxibencil éter, tetrahidropirano, tritilo, etoxietil éteres, carbobenciloxi y benzoilo; excepto cuando ---O representa =O, entonces  $R^4$  no está presente;

en la que en los compuestos de las Fórmulas VI y IX, uno o más hidrógenos disponibles en  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  está/están opcionalmente sustituidos con F y/o uno o más de los átomos disponibles en  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  está/están opcionalmente sustituidos con un marcador isotópico.

En una realización, el compuesto de Fórmula VI se selecciona de un compuesto de Fórmula VI(a), VI(b) y VI(c):



en la que

X se selecciona de  $C(O)R^2$ ,  $S(O)R^2$ ,  $SO_2R^2$ ,  $P(O)R^2R^2$ ,  $P(O)(OR^2)R^2$  y  $P(O)(OR^2)(OR^2)$ ;

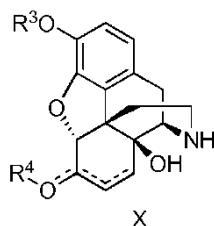
$R^2$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de cicloalquilo $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo $C_{3-10}$ , cicloalqueno $C_{3-10}$ , alquilo $C_{1-10}$ , alqueno $C_{2-10}$ , arilo $C_{6-10}$  y heteroarilo $C_{5-10}$ , estando cada uno de los últimos grupos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo $C_{1-4}$ , Oalquilo $C_{1-4}$ , halo, CN,  $NO_2$ , arilo $C_{6-10}$  y Oarilo $C_{6-10}$ ;

--- representa un enlace sencillo o doble;

$R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente de alquilo $C_{1-10}$ , arilo $C_{6-10}$ , cicloalquilo $C_{3-10}$ , alqueno $C_{1-10}$ arilo $C_{6-10}$ , alqueno $C_{1-10}$ cicloalquilo $C_{3-10}$  y PG y uno o más hidrógenos disponibles en  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  está/están opcionalmente sustituidos con F y/o uno o más de los átomos disponibles en  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  está/están opcionalmente sustituidos con un marcador isotópico.

Los compuestos de Fórmula VI son intermedios útiles en la preparación de los alcaloides de la morfina. Por ejemplo, en una realización, el grupo X puede ser eliminado selectivamente, a través de hidrólisis ácida o básica, a partir de N-17, para proporcionar la correspondiente amina secundaria de Fórmula X:

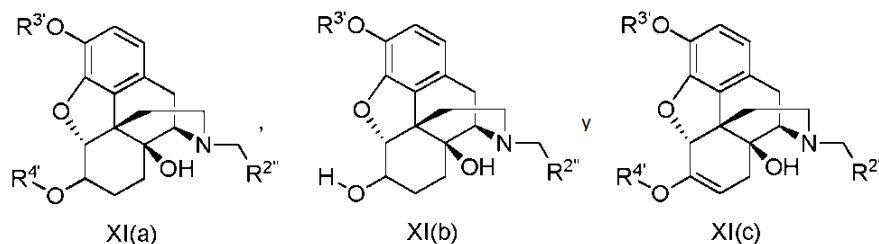
45



en la que

5 ---- representa un enlace sencillo o doble; siempre que dos dobles enlaces no sean adyacentes entre sí;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de alquiloC<sub>1-10</sub>, ariloC<sub>6-10</sub>, cicloalquiloC<sub>3-10</sub>, alquilenoc<sub>1-10</sub>ariloC<sub>6-10</sub>,  
 10 alquilenoc<sub>1-10</sub>cicloalquiloC<sub>3-10</sub> y PG, excepto cuando -- O representa =O, entonces R<sup>4</sup> no está presente; y  
 uno o más hidrógenos disponibles en R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> está/están opcionalmente sustituidos con F y/o uno o más de los  
 átomos disponibles en R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> está/están opcionalmente sustituidos con un marcador isotópico. La amina  
 15 secundaria N-17 puede entonces ser selectivamente alquilada con cualquier número de reactivos alquilantes  
 para proporcionar una variedad de sustituyentes en esta posición. El proceso es particularmente útil para  
 explorar la relación estructura-actividad de los diferentes grupos en esta localización. En una realización, la  
 amina secundaria N-17 del compuesto de Fórmula X se alquila selectivamente con un grupo ciclopropilmetilo,  
 ciclobutilmetilo o alilo.

En otra realización, los compuestos de Fórmula VI(a), VI(b) o VI(c) en la que X es "-C(O)R<sup>2</sup>" se pueden reducir, para  
 proporcionar el compuesto correspondiente de Fórmula XI(a), XI(b) o XI(c), respectivamente:



en la que

R<sup>2</sup> se selecciona de cicloalquiloC<sub>3-10</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3-10</sub>, alquiloC<sub>1-10</sub>, ariloC<sub>6-10</sub> y heteroariloC<sub>5-10</sub>, estando  
 cada uno de los últimos grupos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados  
 25 independientemente de alquiloC<sub>1-4</sub>, OalquiloC<sub>1-4</sub>, halo, CN, NO<sub>2</sub>, ariloC<sub>6-10</sub> y OariloC<sub>6-10</sub>;  
 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de alquiloC<sub>1-10</sub>, ariloC<sub>6-10</sub>, cicloalquiloC<sub>3-10</sub>, alquilenoc<sub>1-10</sub>ariloC<sub>6-10</sub>,  
 alquilenoc<sub>1-10</sub>cicloalquiloC<sub>3-10</sub> y PG y uno o más hidrógenos disponibles en R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> está/están  
 30 opcionalmente sustituidos con F y/o uno o más de los átomos disponibles en R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> está/están  
 opcionalmente sustituidos con un marcador isotópico,  
 en la que cuando PG es un grupo protector que se elimina con el agente reductor, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son H y el compuesto  
 de Fórmula XI(c) se convierte en la forma cetona.

Otras características y ventajas de la presente solicitud se harán evidentes a partir de la siguiente descripción  
 detallada.

## Descripción detallada de la solicitud

### 1. Definiciones

A menos que se indique lo contrario, las definiciones y realizaciones descritas en esta y otras secciones se pretende  
 que sean aplicables a todas las realizaciones y aspectos de la solicitud descritos en la presente memoria para los  
 que son adecuados como sería entendido por una persona experta en la técnica.

Tal como se usa en esta solicitud, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referencias plurales a menos que  
 el contenido indique claramente lo contrario. Por ejemplo, una realización que incluye "un agente reductor" debe  
 entenderse de presentar ciertos aspectos con un agente reductor, o dos o más compuestos adicionales.

En realizaciones que comprenden un componente "adicional" o "segundo" componente, tales como un agente  
 reductor adicional o segundo, el segundo componente como se usa en la presente memoria es químicamente  
 50 diferente de los otros componentes o del primer componente. Un "tercer" componente es diferente de los otros  
 primero y segundo componentes, y otros componentes enumerados o "adicionales" son igualmente diferentes.

El término “adecuado” como se usa en la presente memoria significa que la selección del compuesto o condiciones particulares dependería de la manipulación sintética específica a realizar y de la identidad de la molécula(s) a ser transformadas, pero la selección estaría bien dentro de la habilidad de una persona entrenada en la técnica. Todas las etapas del proceso/método descritas en la presente memoria se han de realizar en condiciones suficientes para proporcionar el producto mostrado. Un experto en la técnica entenderá que todas las condiciones de reacción, incluyendo, por ejemplo, disolvente de reacción, tiempo de reacción, temperatura de reacción, presión de reacción, relación de reactante y si o no la reacción debe llevarse a cabo en una atmósfera anhídrica o inerte, pueden variarse para optimizar el rendimiento del producto deseado y está dentro de su habilidad para hacerlo.

En realizaciones de la solicitud, los compuestos descritos en la presente memoria tienen al menos un centro asimétrico. Cuando los compuestos poseen más de un centro asimétrico, pueden existir como diastereómeros. Es de entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción están abarcados dentro del alcance de la presente solicitud. Es de entenderse además que mientras que la estereoquímica de los compuestos puede ser como se muestra en cualquier compuesto dado enumerado en el presente documento, tales compuestos pueden contener también ciertas cantidades (por ejemplo, menos de 20 %, adecuadamente menos de 10 %, más adecuadamente menos de 5 %) de los compuestos de la solicitud que tiene la estereoquímica alternativa.

En la comprensión del alcance de la presente divulgación, el término “que comprende” y sus derivados, como se usa en la presente memoria, están destinados a ser términos abiertos que especifican la presencia de las características, elementos, componentes, grupos, números enteros, y/o etapas mencionados, pero no excluyen la presencia de otras características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas no mencionados. Lo anterior también se aplica a las palabras que tienen significados similares tales como las expresiones, “que incluye”, “que tiene” y sus derivados. La expresión “que consiste en” y sus derivados, tal como se usa en la presente memoria, se pretende que sean términos cerrados que especifican la presencia de las características, elementos, componentes, grupos, enteros y/o etapas mencionados, pero excluyen la presencia de otras características, elementos, componentes, grupos, números enteros y/o etapas no mencionados. La expresión “que consiste esencialmente en”, como se usa en la presente memoria, se pretende que especifique la presencia de las características, elementos, componentes, grupos, números enteros, y/o etapas mencionados, así como aquellos que no afectan materialmente a la(s) característica(s) básica(s) y novedosa(s) de características, elementos, componentes, grupos, números enteros, y/o etapas.

Los términos de grado tales como “sustancialmente”, “sobre” y “aproximadamente” tal como se usa en la presente memoria significa una cantidad razonable de desviación del término modificado de tal manera que el resultado final no cambia significativamente. Estos términos de grado deben ser interpretados como que incluyen una desviación de al menos  $\pm 5\%$  del término modificado si esta desviación no niega el significado de la palabra que modifica.

El término “alquilo” como se usa en la presente memoria, tanto si se utiliza solo o como parte de otro grupo, significa grupos alquilo saturados de cadena lineal o ramificada. El término alquilo<sub>C<sub>1-6</sub></sub> significa un grupo alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Es una realización de la solicitud que, en los grupos alquilo, uno o más, incluyendo todos, de los átomos de hidrógeno estén opcionalmente sustituidos con F o <sup>2</sup>H y, por lo tanto incluyen, por ejemplo trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

El término “alquileo” como se usa en la presente memoria, ya sea solo o como parte de otro grupo, significa un grupo alquilo que es bivalente; es decir, que está sustituido en dos extremos con otro grupo. El término alquileo<sub>C<sub>1-10</sub></sub> significa un grupo alquileo que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Es una realización de la solicitud que, en los grupos alquileo, uno o más, incluyendo todos, los átomos de hidrógeno estén opcionalmente sustituidos con F o <sup>2</sup>H.

El término “alquenilo” como se usa en la presente memoria, tanto si se utiliza solo o como parte de otro grupo, significa grupos alquenilo insaturados de cadena lineal o ramificada. El término alquenilo<sub>C<sub>2-6</sub></sub> significa un grupo alquenilo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Es una realización de la solicitud que, en los grupos alquenilo, uno o más, incluyendo todos, los átomos de hidrógeno estén opcionalmente sustituidos con F o <sup>2</sup>H y, por lo tanto incluyen, por ejemplo trifluoroetenilo, pentafluoropropenilo y similares.

El término “cicloalquilo” como se usa en la presente memoria, tanto si se utiliza solo o como parte de otro grupo, significa grupos alquilo cíclicos, saturados. El término cicloalquilo<sub>C<sub>3-10</sub></sub> significa un grupo cicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono. Es una realización de la solicitud que, en los grupos cicloalquilo, uno o más, incluyendo todos, de los átomos de hidrógeno estén opcionalmente sustituidos con F o <sup>2</sup>H.

El término “cicloalquenilo”, como se usa en la presente memoria, tanto si se utiliza solo o como parte de otro grupo, significa grupos alquilo cíclicos, insaturados. El término cicloalquenilo<sub>C<sub>3-10</sub></sub> significa un grupo cicloalquenilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Es una realización de la solicitud que, en los grupos cicloalquenilo, uno o más, incluyendo todos, los átomos de hidrógeno estén opcionalmente sustituidos con F o <sup>2</sup>H.

65

- 5 El término "heterocicloalquilo" como se usa en la presente memoria, tanto si se utiliza solo o como parte de otro grupo, significa grupos alquilo cíclicos, saturados que contienen al menos un heteroátomo, tal como N, O, y/o S. El término heterocicloalquiloC<sub>3-10</sub> significa un grupo heterocicloalquilo que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, en el que al menos uno de los átomos de carbono ha sido reemplazado con un heteroátomo, tal como N, O y/o S. Es una realización de la solicitud que, en los grupos heterocicloalquilo, uno o más, incluyendo todos, de los átomos de hidrógeno estén opcionalmente sustituidos con F o <sup>2</sup>H.
- 10 El término "arilo" tal como se usa en la presente memoria se refiere a grupos cíclicos que contienen al menos un anillo aromático. En una realización de la solicitud, el grupo arilo contiene 6, 9 o 10 átomos, tales como fenilo, naftilo o indanilo. Es una realización de la solicitud que, en los grupos arilo, uno o más, incluyendo todos, de los átomos de hidrógeno estén opcionalmente sustituidos con F o <sup>2</sup>H y, por lo tanto, incluyen por ejemplo, pentafluorofenilo y similares.
- 15 El término "heteroarilo" tal como se usa en la presente memoria se refiere a grupos cíclicos que contienen al menos un anillo aromático y al menos un heteroátomo, tal como N, O y/o S. El término heteroariloC<sub>5-10</sub> significa un grupo arilo que tiene 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos, en los que al menos un átomo es un heteroátomo, tal como N, O y/o S. Es una realización de la solicitud que, en los grupos heteroarilo, uno o más, incluyendo todos, de los átomos de hidrógeno estén opcionalmente sustituidos con F o <sup>2</sup>H y, por lo tanto, incluyen por ejemplo, tetrafluoropiridilo y similares.
- 20 El término "agente reductor", como se usa en la presente memoria significa cualquier compuesto o combinación de compuestos que reduce un grupo funcional deseado. Un agente reductor se traduce en la adición total de electrones, o en el caso de la química orgánica, átomos de hidrógeno al grupo funcional.
- 25 El término "oxidante" tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un reactivo que proporciona una especie de oxígeno para la participación en las reacciones catalizadas por metales de la presente solicitud. En una realización, la fuente de oxígeno es gas O<sub>2</sub>, aire o un peróxido orgánico o inorgánico (es decir, un compuesto que comprende una funcionalidad "O-O").
- 30 El término "disponible" como en "átomos de hidrógeno disponibles" o "átomos disponibles" se refiere a átomos que serían conocidos por un experto en la técnica que son capaces de sustitución por un átomo de flúor (en el caso de átomos de hidrógeno) o marcadores isotópicos (en el caso de todos los átomos) utilizando métodos conocidos en la técnica.
- 35 La expresión "disolvente inerte" como se usa en la presente memoria significa un disolvente que no interfiere con o de otro modo inhibe una reacción. En consecuencia, la identidad del disolvente inerte puede variar dependiendo de la reacción que se realiza. La selección del disolvente inerte está dentro de la experiencia de una persona en la técnica. Ejemplos de disolventes inertes incluyen, pero no se limitan a, benceno, tolueno, tetrahidrofurano, éter etílico, acetato de etilo, dimetil formamida (DMF), acetonitrilo, alquiloC<sub>1-6</sub>OH (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, butan-2-ol y 2-metil-1-propanol), carbonato de dietilo, hexano y dimetilsulfóxido (DMSO). Otros ejemplos, pueden incluir soluciones acuosas, tales como agua y ácidos y bases diluidos y líquidos iónicos, siempre que dichos disolventes no interfieran con la reacción.
- 40 El término "disolvente" incluye tanto un único disolvente como una mezcla que comprende dos o más disolventes.
- 45 El término "halo" tal como se usa en la presente memoria se refiere a un átomo de halógeno e incluye F, Cl, Br y I.
- t-Boc como se usa en la presente memoria se refiere al grupo *t*-butoxicarbonilo.
- 50 Ac como se usa en la presente memoria se refiere al grupo acetilo.
- Ts (tosilo) como se usa en la presente memoria se refiere al grupo *p*-toluenosulfonilo
- Ms como se usa en la presente memoria se refiere al grupo metanosulfonilo.
- 55 TBDMS como se usa en la presente memoria se refiere al grupo *t*-butildimetilsililo.
- TBDPS como se usa en la presente memoria se refiere al grupo *t*-butildifenilsililo.
- 60 TMS como se usa en la presente memoria se refiere al grupo trimetilsililo.
- Tf como se usa en la presente memoria se refiere al grupo trifluorometanosulfonilo.
- Ns como se usa en la presente memoria se refiere al grupo naftalen sulfonilo.
- 65 Bn como se usa en la presente memoria se refiere al grupo bencilo.

Fmoc como se usa en la presente memoria se refiere al grupo fluorenilmetoxicarbonilo.

La expresión "grupo saliente" o "LG" (por sus siglas en inglés) como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo que es fácilmente desplazable por un nucleófilo, por ejemplo, en condiciones de reacción de sustitución nucleófila. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, halo, Ms, Ts, Ns, Tf, aciloC<sub>1-6</sub> y similares.

Las expresiones "grupo de protección" o "grupo protector" o "PG" (por sus siglas en inglés) o similares como se usan en la presente memoria se refieren a un resto químico que protege o enmascara una porción reactiva de una molécula para evitar reacciones secundarias en aquellas partes reactivas de la molécula, manipulando o haciendo reaccionar una parte diferente de la molécula. Una vez completada la manipulación o la reacción, el grupo protector se elimina en condiciones que no degradan ni descomponen las porciones restantes de la molécula. La selección de un grupo protector adecuado se puede hacer por una persona experta en la técnica. Muchos grupos protectores convencionales son conocidos en la técnica, por ejemplo como se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry" McOmie, J.F.W. Ed., Plenum Press, 1973, en Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 3rd Edition, 1999 y en Kocienski, P. Protecting Groups, 3rd Edition, 2003, Georg Thieme Verlag (The Americas). Ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen, pero no se limitan a, t-Boc, Ac, Ts, Ms, éteres de sililo tales como TMS, TBDMS, TBDPS, Tf, Ns, Bn, Fmoc, dimetoxitritilo, metoxietoximetil éter, metoximetil éter, pivaloilo, p-metoxibencil éter, tetrahidropirano, tritilo, etoxietil éteres, carbobenciloxi, benzoilo y similares.

La expresión "procede en una medida suficiente" como se usa en la presente memoria con referencia a las reacciones o etapas de proceso divulgadas en la presente memoria significa que las reacciones o etapas del proceso proceden en tal grado que la conversión del material de partida o sustrato en producto se maximiza. La conversión puede ser maximizada cuando más de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 % del material de partida o el sustrato se convierte en producto.

## II. Métodos de la solicitud

Un material de partida útil para el proceso de la invención es oximorfona que está fácilmente disponible, por ejemplo, a partir de oripavina o tebaína a escala industrial<sup>viii</sup>. Los compuestos de fórmula R-CO-LG y R=C=O están disponibles comercialmente o se pueden preparar usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los anhídridos de ácido carboxílico se pueden preparar por reacción del ácido carboxílico, el cloruro de acilo correspondiente y una base, tal como trietilamina, en un sistema disolvente no polar. El hidrocloreto de base precipitado se puede filtrar y, después de la concentración del filtrado, el producto se destila a presión reducida o se purifica mediante otros métodos conocidos. Este proceso es adecuado para la preparación de multigramo.

Como un ejemplo representativo del proceso de la presente solicitud, se llevó a cabo una ruta conveniente para la naltrexona a partir de la oximorfona en el que está implicada la transferencia de acilo intramolecular durante la desmetilación. Así, la oximorfona se peraciló o bien con anhídrido de ácido ciclopropilcarboxílico, o con el correspondiente cloruro de acilo, que es mucho menos caro y se convirtió en el producto completamente acilado. La exposición de este material a condiciones de N-desmetilación libres de anhídrido proporcionó un excelente rendimiento de la N-acil amida, se aisló como una mezcla de N-acil diastereoisómeros, cuya reducción con Vitride™ (hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio de sodio dio naltrexona con un rendimiento del 93 %. El protocolo de N-desmetilación/acilación se sometió a una investigación más detallada. Las reacciones se llevaron a cabo en ausencia de anhídrido de ácido ciclopropilcarboxílico adicional teniendo la ventaja de la transferencia de acilo intramolecular a partir del éster C-14 vecino. Se obtuvo un rendimiento del 92 % de la N-acil amida cuando se usaba Pd(C) en dioxano en presencia de aire a 100 °C. En la mezcla DMF-agua (5:1) y Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalizador el rendimiento de la N-acil amida fue del 95 % después de 23 horas a 100 °C. Se obtuvo un rendimiento algo más bajo (85 %, con recuperación de 7-8 % del material de partida) cuando se empleó Pd(C) en la mezcla de DMF-agua. La reducción total de la N-acil amida a naltrexona con Vitride™ merece un comentario. En primer lugar, Vitride™ es un agente reductor muy adecuado y de bajo costo, cuya utilización en escalas industriales es óptima en comparación con otros agentes reductores menos seguros, tales como hidruro de litio y aluminio. En segundo lugar, la reducción es extremadamente rápida, probablemente en parte debido a la asistencia anquimérica del hidroxilo C-14 y la liberación del reactivo mediante quelación.

La transformación en tres etapas de oximorfona en naltrexona procedió con un rendimiento global de ~ 75 % y es probable que se pueda optimizar aún más, posiblemente, incluso reducirse a un proceso de una sola fase sin aislamiento ni purificación.

El proceso de la presente solicitud podrá ampliarse a otros análogos de la hidroxi morfina C-14 y la transferencia intramolecular de otros grupos funcionales.

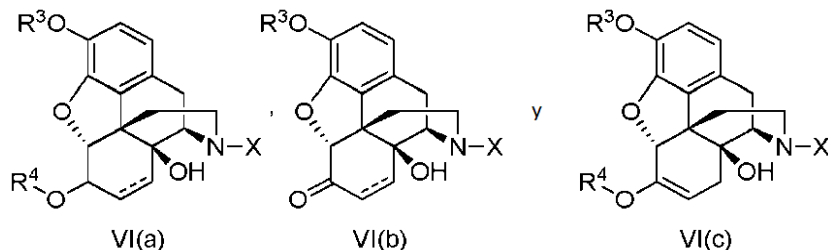
En la presente invención, el compuesto de Fórmula VI:





En una realización,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente de alquilo $C_{1-6}$ , fenilo, naftilo, cicloalquilo $C_{3-6}$ , alquilenoc $C_{1-6}$ arilo $C_{6-10}$ , alquilenoc $C_{1-6}$ cicloalquilo $C_{3-6}$  y PG, excepto cuando  $\text{---O}$  representa  $=O$ , entonces  $R^4$  no está presente. En una realización, PG es un grupo que es compatible con las condiciones de reacción de modo que no se elimina ni altera durante la preparación de los compuestos de Fórmula VI, pero se puede retirar de los compuestos de Fórmula VI cuando finaliza el proceso. Ejemplos de PG adecuados, incluyen, pero no se limitan a acilo, alcocarbonilo, Bn, metoximetilo (MOM), alquilcarbonatos y arilcarbonatos.

En una realización, el compuesto de Fórmula VI se selecciona de un compuesto de fórmula VI(a), VI(b) y VI(c):



en la que

X se selecciona de  $C(O)R^2$ ,  $S(O)R^2$ ,  $SO_2R^2$ ,  $P(O)R^2R^2$ ,  $P(O)(OR^2)R^2$  y  $P(O)(OR^2)(OR^2)$ ;

$R^2$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de cicloalquilo $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo $C_{3-10}$ , cicloalqueno $C_{3-10}$ , alquilo $C_{1-10}$ , alqueno $C_{2-10}$ , arilo $C_{6-10}$  y heteroarilo $C_{5-10}$ , estando cada uno de los últimos grupos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo $C_{1-4}$ , alquilo $C_{1-4}$ , halo, CN,  $NO_2$ , arilo $C_{6-10}$  y Oarilo $C_{6-10}$ ;

---- representa un enlace sencillo o doble;

$R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente de alquilo $C_{1-10}$ , arilo $C_{6-10}$ , cicloalquilo $C_{3-10}$ , alquilenoc $C_{1-10}$ arilo $C_{6-10}$ , alquilenoc $C_{1-10}$ cicloalquilo $C_{3-10}$  y PG y uno o más hidrógenos disponibles en  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  está/están opcionalmente sustituidos con F y/o uno o más de los átomos disponibles en  $R^2$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  está/están opcionalmente sustituidos con un marcador isotópico.

En otra realización, el compuesto de Fórmula VI es un compuesto de Fórmula VI(a) o VI(b) en la que ---- representa un enlace sencillo.

En una realización de la solicitud, las condiciones para proporcionar un compuesto de Fórmula IX comprenden combinar el compuesto de Fórmula VII con el compuesto de Fórmula VIII(a) o VIII(b) en presencia de una base no nucleófila en un disolvente inerte y a temperaturas para la reacción del compuesto de Fórmula VII con el compuesto de Fórmula VIII(a) o VIII(b) para proporcionar el compuesto de Fórmula IX. Ejemplos de temperaturas de reacción no limitativas son de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 400 °C, aproximadamente 30 °C a aproximadamente 200 °C o aproximadamente 50 °C a aproximadamente 110 °C. Ejemplos de tiempos de reacción no limitativos son de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 48 horas, o aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. Ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, aminas orgánicas, tales como trietilamina, piridina y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y bases inorgánicas, tales como hidróxidos, carbonatos y carbonato de hidrógeno en condiciones de transferencia de fase (es decir, la reacción de Schotten-Baumann).

La conversión del compuesto de Fórmula IX en el compuesto de Fórmula VI implica una desmetilación catalizada por metales del nitrógeno de la posición 17, seguido de una migración intramolecular del grupo "X" del oxígeno en C-14 al nitrógeno de la posición 17. De manera significativa, esta transformación se produce en ausencia de la adición de reactivos, tales como  $R^2C(O)-O-C(O)-R^2$ ,  $R^2-S(O)-O-S(O)-R^2$ ,  $R^2-SO_2-O-SO_2-R^2$ ,  $Cl-P(O)R^2R^2$ ,  $Cl-P(O)(OR^2)R^2$  and  $Cl-P(O)(OR^2)(OR^2)$ . De acuerdo con ello, en una realización, se hace reaccionar el compuesto de Fórmula IX con reactivos que consisten esencialmente en, o consisten en, un catalizador metálico y un oxidante.

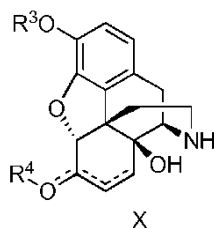
El catalizador metálico es cualquier catalizador metálico adecuado. En una realización, el catalizador es un catalizador de metal de transición. Ejemplos de complejos/compuestos que se pueden usar como catalizador incluyen, pero no se limitan a, catalizadores que comprenden paladio, platino (por ejemplo,  $PtCl_2$  y  $K_2PtCl_4$ ), rutenio (por ejemplo,  $Ru/C$ ,  $RuCl_3 \cdot xH_2O$ ,  $RuCl_2(PPh_3)_3$ ,  $RuO_2$  y perrutenatos de tetrapropilamonio), hierro (por ejemplo,  $FeCl_2$ ,  $FeSO_4$  y carbonilos de hierro como  $Fe_2(CO)_9$ ), tungsteno (por ejemplo,  $Na_2WO_4$ ), vanadio (por ejemplo,  $VO(acac)_2$ ), complejos de iridio, cobre, oro y plata. En una realización, el catalizador es un catalizador de Pd(0) o Pd(II), por ejemplo, pero sin limitarse a catalizadores  $Pd(OAc)_2$ ,  $Pd(acac)_2$ , Negro de Pd o paladio-perovskitas o Pd(0) o Pd(II) en cualquier tipo de soporte sólido (por ejemplo, carbón de leña, sulfatos, carbonatos, óxido de aluminio) o en forma encapsulada.

En otra realización, el catalizador se utiliza en una cantidad de aproximadamente 0,1 % en moles a aproximadamente 20 % en moles, aproximadamente 1 % en moles a aproximadamente 15 % en moles o aproximadamente 5 % en moles a aproximadamente 10 % en moles.

La conversión del compuesto de Fórmula IX en el compuesto de Fórmula VI se lleva a cabo adecuadamente en presencia de un oxidante, ya sea mediante el uso de gas O<sub>2</sub> añadido o de oxidante, o llevando simplemente a cabo la reacción en una atmósfera de aire. Ejemplos de oxidantes adecuados, incluyen, pero no se limitan a los peróxidos orgánicos e inorgánicos, tales como t-butilhidroperóxido, cumenhidroperóxido, dibutilperóxido, laurilperóxido, peróxido de hidrógeno, perboratos y K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>.

La conversión del compuesto de Fórmula IX en el compuesto de Fórmula VI también se lleva a cabo adecuadamente en soluciones acuosas o en un disolvente inerte o una mezcla de disolventes, tales como, pero sin limitarse a, dioxano, tolueno o benceno, DMF, alquilC<sub>1-6</sub>OH, acetonitrilo, carbonato de dietilo, líquidos iónicos, agua, ácido acuoso diluido y base acuosa diluida y a temperaturas y tiempo suficientes para la conversión para proceder en la medida suficiente. En una realización adicional, el disolvente o mezcla de disolventes consiste en, consiste esencialmente en o comprende un alcoholC<sub>1-4</sub>, en particular metanol, etanol, n-propanol, 2-propanol, n-butanol, butan-2-ol o 2-metil-1-propanol. Los ejemplos no limitantes de temperaturas adecuadas son de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 400 °C, aproximadamente 50 °C a aproximadamente 200 °C o aproximadamente 75 °C a aproximadamente 125 °C. Ejemplos de tiempos de reacción no limitativos son de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 64 horas, aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas, o aproximadamente 5 horas a aproximadamente 30 horas. En una realización adicional de la solicitud, la conversión del compuesto de Fórmula IX en el compuesto de Fórmula VI se lleva a cabo en presencia de un co-catalizador. Ejemplos de co-catalizadores incluyen, pero no se limitan a, sales de cobre tales como acetato de cobre y cloruro de cobre, y todos los metales oxófilos y sus complejos, tales como sales de cerio.

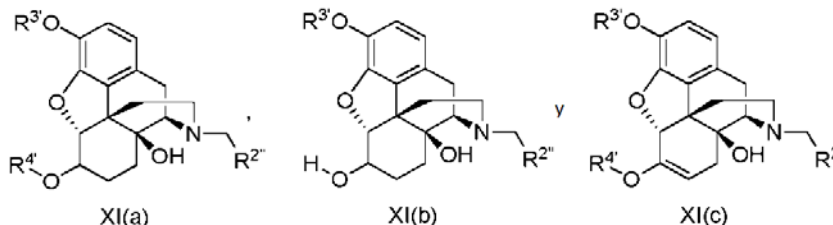
Los compuestos de Fórmula VI son intermedios útiles en la preparación de los alcaloides de la morfina. Por ejemplo, en una realización, el grupo "-X" puede ser eliminado selectivamente, a través de hidrólisis ácida o base, a partir de N-17, para proporcionar la correspondiente amina secundaria de Fórmula X:



en la que

---- representa un enlace sencillo o doble; siempre que dos dobles enlaces no sean adyacentes entre sí; y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de alquiloC<sub>1-10</sub>, ariloC<sub>6-10</sub>, cicloalquiloC<sub>3-10</sub>, alquilenoc<sub>1-10</sub>arilo C<sub>6-10</sub>, alquilenoc<sub>1-10</sub>cicloalquiloC<sub>3-10</sub> y PG, excepto cuando --O representa =O, entonces R<sup>4</sup> no está presente; y uno o más hidrógenos disponibles en R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> está/están opcionalmente sustituidos con F y/o uno o más de los átomos disponibles en R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> está/están opcionalmente sustituidos con un marcador isotópico. La amina secundaria N-17 puede entonces ser selectivamente alquilada con cualquier número de reactivos alquilantes para proporcionar una variedad de sustituyentes en esta posición. El proceso es particularmente útil para explorar la relación estructura-actividad de los diferentes grupos en este lugar. En una realización, la amina secundaria N-17 del compuesto de Fórmula X se alquila selectivamente con un ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo o alilo.

En otra realización, los compuestos de Fórmula VI(a), VI(b) o VI(c) en la que X es "-C(O)R<sup>2</sup>" pueden reducirse para proporcionar el compuesto correspondiente de Fórmula XI(a), XI(b) o XI(c), respectivamente:



en la que

R<sup>2</sup> se selecciona de cicloalquiloC<sub>3-10</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3-10</sub>, alquiloC<sub>1-10</sub>, ariloC<sub>6-10</sub> y heteroariloC<sub>5-10</sub>, estando cada uno de los últimos grupos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC<sub>1-4</sub>, OalquiloC<sub>1-4</sub>, halo, CN, NO<sub>2</sub>, ariloC<sub>6-10</sub> y OariloC<sub>6-10</sub>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de alquiloC<sub>1-10</sub>, ariloC<sub>6-10</sub>, cicloalquiloC<sub>3-10</sub>, alquilenoc<sub>1-10</sub>ariloC<sub>6-10</sub>, alquilenoc<sub>1-10</sub>cicloalquiloC<sub>3-10</sub> y PG y uno o más hidrógenos disponibles en R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> está/están opcionalmente sustituidos con F y/o uno o más de los átomos disponibles en R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> está/están

opcionalmente sustituidos con un marcador isotópico, en la que cuando PG es un grupo protector que se elimina con el agente reductor, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son H y el compuesto de Fórmula XI(c) se convierte en la forma cetona.

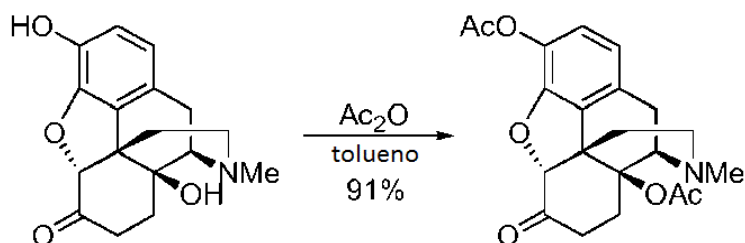
- 5 En otra realización de la presente solicitud, cuando uno o ambos de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son PG, los procesos de la presente solicitud incluyen, además, la eliminación de los grupos protectores para proporcionar los compuestos "-OH" libres.

Los procesos de la presente solicitud se pueden realizar usando procesos continuos o discontinuos. Para las preparaciones a escala comercial son adecuados los procesos continuos. Métodos de procesos químicos que realizan en modos continuos o discontinuos son conocidos en la técnica. Cuando se utilizan procesos continuos, la temperatura y/o presión de reacción pueden ser más altas que las usadas en procesos discontinuos.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la presente solicitud:

## 15 Ejemplos

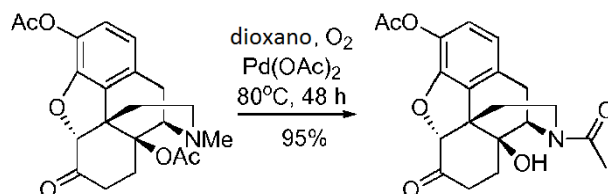
### Ejemplo 1: 3,14-Diacetiloximorfona



20 Una suspensión de oximorfona (3,20 g; 10,63 mmol), anhídrido acético (8,68 g; 85,04 mmol) y tolueno (30 ml) se puso en un baño de aceite precalentado a 80 °C. Después de 15 minutos de agitación, todo el sólido se disolvió y la solución de color amarillo pálido se agitó a 80 °C durante 1 h, después de lo cual se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. El exceso de anhídrido se eliminó por destilación azeotrópica con tolueno y la mezcla se concentró hasta una suspensión espesa, que se disolvió en diclorometano. Esta solución se lavó con solución sat. de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3x5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. La cristalización en EtOH (12 ml) y MeOH (3 ml) proporcionó 3,48 g de producto. Las aguas madre se concentraron y se cromatografiaron (eluyente EtOAc + MeOH 10 %). La cristalización del material recogido proporcionó 0,27 g adicionales de producto para el rendimiento global del 91 % del compuesto del título.

35 pf 218-220 °C (EtOH); R<sub>f</sub> 0,53 (acetato de etilo + metanol 20 %); [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -180,00 (c = 1,0, CHCl<sub>3</sub>); IR (CHCl<sub>3</sub>) v 3027, 2936, 2805, 1761, 1728, 1626, 1446, 1370, 1216, 1156 cm<sup>-1</sup>; RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,87 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 6,71 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 4,22 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 3,25 (d, J=18,8 Hz, 1 H), 2,82 (ddd, J=14,3, 5,0, 2,6 Hz, 1 H), 2,63 (ddd, J=14,7, 14,7, 5,4 Hz, 1 H), 2,56-2,46 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (m, 1 H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (m, 1 H), 1,64 (ddd, J=14,2, 14,2, 3,8 Hz, 1 H), 1,55 (m, 1 H); RMN de <sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 206,51, 170,22, 168,45, 147,65, 132,53, 131,30, 129,02, 123,14, 119,55, 90,23, 82,15, 57,62, 50,32, 45,42, 42,68, 35,52, 30,07, 26,78, 22,60, 22,24, 20,83; MS (+FAB) m/z (%): 43 (52), 326 (100), 343 (72), 386 (65); HRMS calc para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub><sup>+</sup> 386,1598, hallado 386,15627.

### 40 Ejemplo 2: 3,17-diacetil-noroximorfona



45 Una mezcla de 3,14-diacetiloximorfona (Ejemplo 1, 1,0 g; 2,594 mmol), Pd (OAc)<sub>2</sub> (0,011 g; 0,052 mmol) y dioxano (10 ml) se agitó a 80 °C en atmósfera de oxígeno durante dos días. Cuando el análisis por TLC mostró que el material de partida había desaparecido, la mezcla se concentró hasta dar un aceite espeso y se cargó en una columna de cromatografía. La cromatografía (eluyente EtOAc + MeOH al 10 %) proporcionó 0,89 g (92 %) de un sólido blanco como una mezcla 1:4 del compuesto del título; pf > 235 °C (EtOH); R<sub>f</sub> 0,32 (acetato de etilo + metanol 10 %); IR (CHCl<sub>3</sub>) v 3364, 3025, 3009, 2957, 2933, 1762, 1728, 1622, 1443, 1370, 1156, 1036 cm<sup>-1</sup>;

50 *Isómero principal*: RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,90 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 6,75 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 5,10 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 4,73 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,66 (dd, J=14,0, 4,8 Hz, 1 H), 3,15-3,04 (m, 3H), 2,88 (d, J=18,7 Hz, 1 H), 2,63 (ddd,

$J=12,6, 12,6, 5,2$  Hz, 1 H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,02 (m, 1 H), 1,70 (ddd,  $J=14,0, 14,0, 3,4$  Hz, 1 H), 1,58 (dd,  $J=12,6, 3,0$  Hz, 1H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207,27, 171,15, 168,53, 147,94, 132,92, 129,52, 129,37, 123,52, 119,89, 90,19, 70,48, 53,32, 50,35, 39,98, 35,71, 31,79, 31,73, 28,84, 22,18, 20,83;  
 5 *Isómero menor*: RMN de  $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,90 (d,  $J=8,2$  Hz, 1 H), 6,75 (d,  $J=8,2$  Hz, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 4,48 (dd,  $J=14,3, 4,9$  Hz, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 4,11 (d,  $J=5,6$  Hz, 1 H), 3,71 (m, 1 H), 3,20 (dd,  $J=18,6, 5,9$  Hz, 1 H), 3,11 (m, 1 H), 3,01 (d,  $J=18,4$  Hz, 1 H), 2,55 (ddd,  $J=13,6, 13,6, 4,2$  Hz, 1 H), 2,38 (m, 1 H), 2,25 (s, 3H), 1,97 (m, 1 H), 1,71-1,66 (m, 2H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206,93, 170,89, 168,40, 147,94, 133,06, 129,27, 128,67, 123,71, 119,82, 90,12, 70,83, 59,68, 50,35, 39,98, 34,42, 32,42, 31,13, 28,84, 22,32, 20,82;  
 10 MS (+EI)  $m/z$  (%): 43 (63), 84 (100), 244 (1 3), 287 (4), 311 (4), 329 (34), 371 (7); HRMS calc, para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_6$  371,1369, hallado 371,13633.

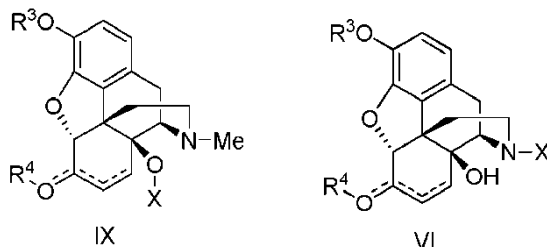
## CITAS COMPLETAS DE LOS DOCUMENTOS CITADOS EN LA SOLICITUD

- 15 <sup>i</sup> Von Braun, J. Chem. Ber. 1980, 33, 1438.  
<sup>ii</sup> Cooley, J.H.; Evain, E.J. Synthesis 1989, 1; Olofson, R.A. et al. J. Org. Chem. 1984, 49, 2081.  
<sup>iii</sup> Ripper, J.A., et al. Biorg. & Med. Chem. Lett. 2001, 11, 443-445.  
<sup>iv</sup> (a) Kok, G. et al. Adv. Synth. Catal. 2009, 351, 283; (b) Dong, Z. et al. J. Org. Chem. 2007, 72, 9881; (c) Smith, C. et al. PCT Patent Application Publication No. WO 2005/028483.  
 20 <sup>v</sup> (a) Madyashtha, K.M. et al. Proc. Indian Acad. Sci. 1984, 106, 1203; (b) Madyastha, K.M. et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1994, 911.  
<sup>vi</sup> Chaudhary, V. et al. Collect. Czech. Chem. Commun. 2009, 74, 1179.  
<sup>vii</sup> (a) Carroll, R.J. et al. Adv. Synth. Catal. 2008, 350, 2984; (b) Carroll, R.J. et al. U.S. Patent Application Publication No. US 2009/0005565.  
 25 <sup>viii</sup> References for the formation of oxymorphone from oripavine: Dung et al. US 7,851,482; Huang, US 20080125592, US 20100274019, US 20110009634; Wang et al. US 20100113787. References for the formation of oxymorphone from thebaine via 14-hydroxycodone: Weiss et al. J. Org. Chem. 1957, 22, 1505-8.  
<sup>ix</sup> (a) Pillai, O.; Hamad, M.O.; Crooks, P.A.; Stinchcomb, A.L. Pharm. Res., 2004, 21, 1146; (b) Hamad, M.O.; Kiptoo, P.K.; Stinchcomb, A.L.; Crooks, P.A.; Bioord. Med. Chem. 2006, 14, 7051.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula IX con un catalizador metálico en presencia de un oxidante en condiciones para proporcionar un compuesto de Fórmula VI:

5



en la que

10 X se selecciona de C(O)R<sup>2</sup>, S(O)R<sup>2</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, P(O)R<sup>2</sup>R<sup>2</sup>, P(O)(OR<sup>2</sup>)R<sup>2</sup> y P(O)(OR<sup>2</sup>)(OR<sup>2</sup>);  
 R<sup>2</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de cicloalquiloC<sub>3-10</sub>, heterocicloalquiloC<sub>3-10</sub>, cicloalquenoC<sub>3-10</sub>,  
 alquiloC<sub>1-10</sub>, alquenoC<sub>2-10</sub>, ariloC<sub>6-10</sub> y heteroariloC<sub>5-10</sub>, estando cada uno de los últimos grupos no sustituidos o  
 15 sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquiloC<sub>1-4</sub>, OalquiloC<sub>1-4</sub>, halo,  
 CN, NO<sub>2</sub>, ariloC<sub>6-10</sub> y OariloC<sub>6-10</sub>;  
 ---- representa un enlace sencillo o doble, siempre que dos dobles enlaces no estén adyacentes entre sí; y  
 20 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de alquiloC<sub>1-10</sub>, ariloC<sub>6-10</sub>, cicloalquiloC<sub>3-10</sub>, alquenoC<sub>1-10</sub>ariloC<sub>6-10</sub>,  
 alquenoC<sub>1-10</sub>cicloalquiloC<sub>3-10</sub> y PG, en la que PG se selecciona de t-Boc, Ac, Ts, Ms, éteres de sililo tales como  
 TMS, TBDMS, TBDPS, Tf, Ns, Bn, Fmoc, dimetoxitritilo, metoxietoximetil éter, metoximetil éter, pivalóilo, p-  
 metoxibencil éter, tetrahidropirano, tritilo, etoxietil éteres, carbobenciloxi y benzoilo;

20

excepto cuando --O representa =O, entonces R<sup>4</sup> no está presente;

en la que en los compuestos de Fórmulas VI y IX, uno o más hidrógenos disponibles en R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> está/están  
 25 opcionalmente sustituidos con F y/o uno o más de los átomos disponibles en R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> está/están  
 opcionalmente sustituidos con un marcador isotópico.

25

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el catalizador metálico es un catalizador de Pd(0) o Pd(II).

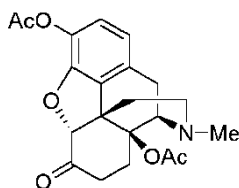
3. El proceso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el catalizador metálico es Pd(OAc)<sub>2</sub>.

30

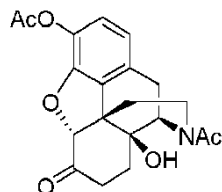
4. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el oxidante es O<sub>2</sub>.

5. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de Fórmula IX es

35



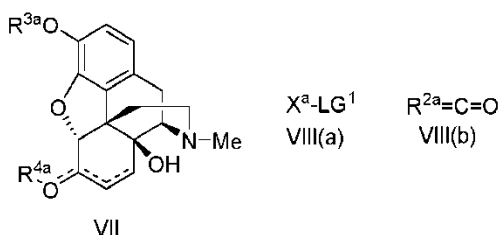
y el compuesto de Fórmula VI es



40

6. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende obtener el  
 compuesto de Fórmula IX por reacción de un compuesto de Fórmula VII con un compuesto de Fórmula VIII(a) o  
 VIII(b) en condiciones de proporcionar un compuesto de Fórmula IX

45



en la que  $LG^1$  es un grupo saliente;

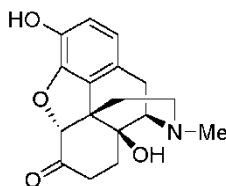
$X^a$  se selecciona de  $C(O)R^{2a}$ ,  $S(O)R^{2a}$ ,  $SO_2R^{2a}$ ,  $P(O)R^{2a}R^{2a'}$ ,  $P(O)(OR^{2a})R^{2a'}$  y  $P(O)(OR^{2a})(OR^{2a'})$ ;

5  $R^{2a}$  y  $R^{2a'}$  se seleccionan independientemente de cicloalquilo $C_{3-10}$ , heterocicloalquilo $C_{3-10}$ , cicloalqueno $C_{3-10}$ , alquilo $C_{1-10}$ , alqueno $C_{2-10}$ , arilo $C_{6-10}$  y heteroarilo $C_{5-10}$ , estando cada uno de los últimos grupos no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo $C_{1-4}$ , Oalquilo $C_{1-4}$ , halo, CN,  $NO_2$ , arilo $C_{6-10}$  y Oarilo $C_{6-10}$ ;

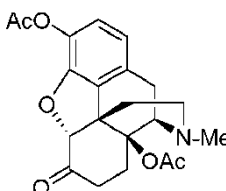
10  $---$  representa un enlace sencillo o doble, siempre que dos dobles enlaces no estén adyacentes entre sí; y  $R^{3a}$  se selecciona de hidrógeno, alquilo $C_{1-10}$ , arilo $C_{6-10}$ , cicloalquilo $C_{3-10}$ , alqueno $C_{1-10}$ arilo $C_{6-10}$ , alqueno $C_{1-10}$ cicloalquilo $C_{3-10}$  y PG, en la que PG se selecciona de t-Boc, Ac, Ts, Ms, éteres de sililo tales como TMS, TBDMS, TBDPS, Tf, Ns, Bn, Fmoc, dimetoxitritilo, metoxietoximetil éter, metoximetil éter, pivaloilo, p-metoxibencil éter, tetrahidropiraniolo, tritilo, etoxietil éteres, carbobenciloxi y benzoilo; y

15  $R^{4a}$  se selecciona de alquilo $C_{1-10}$ , arilo $C_{6-10}$ , cicloalquilo $C_{3-10}$ , alqueno $C_{1-10}$ arilo $C_{6-10}$ , alqueno $C_{1-10}$ cicloalquilo $C_{3-10}$  y PG, en la que PG se selecciona de t-Boc, Ac, Ts, Ms, éteres de sililo tales como TMS, TBDMS, TBDPS, Tf, Ns, Bn, Fmoc, dimetoxitritilo, metoxietoximetil éter, metoximetil éter, pivaloilo, p-metoxibencil éter, tetrahidropiraniolo, tritilo, etoxietil éteres, carbobenciloxi y benzoilo; excepto cuando  $---$ O representa =O, entonces  $R^4$  no está presente; en la que en los compuestos de Fórmulas VII y VIII, uno o más hidrógenos disponibles en  $R^{2a}$ ,  $R^{2a'}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{4a}$  está/están opcionalmente sustituidos con F y/o uno o más de los átomos disponibles en  $R^{2a}$ ,  $R^{2a'}$ ,  $R^{3a}$  y  $R^{4a}$  está/están opcionalmente sustituidos con un marcador isotópico.

7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el compuesto de Fórmula VII es



25 y el compuesto de Fórmula IX es



30 8. Un proceso que comprende:

(a) preparar un compuesto de Fórmula (VI) mediante un proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y

35 (b) hacer reaccionar además el compuesto de Fórmula (VI) así obtenido para obtener un análogo de la morfina seleccionado de naltrexona, naloxona y nalbufona.