

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 725**

51 Int. Cl.:

C07D 265/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2011 PCT/IB2011/001330**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2011 WO11154827**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2011 E 11736154 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2580201**

54 Título: **Procesos catalizados por metales de transición para la preparación de compuestos de N-alilo y uso de los mismos**

30 Prioridad:

11.06.2010 US 354036 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GIGUERE, JOSHUA, R.;
MCCARTHY, KEITH, E.;
REISCH, HELGE, A.;
SANDOVAL, SERGIO y
STYMIEST, JAKE, L.**

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 645 725 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procesos catalizados por metales de transición para la preparación de compuestos de N-alilo y uso de los mismos

1. Campo

La presente divulgación proporciona procesos para preparar N-alilaminas a partir de N-alquilaminas terciarias. Los procesos divulgados incluyen la N-desalquilación promovida por halogenoformiato de una amina terciaria y la posterior descarboxilación alílica catalizada por metal de transición, proporcionando la N-alilamina. Las aminas terciarias son opioides.

2. Antecedentes

La N-desalquilación de aminas terciarias es una transformación química clave en muchos procesos para la preparación de compuestos clínicos y comercialmente importantes. Los métodos de N-desalquilación de aminas terciarias son conocidas en la materia e incluyen la reacción de la amina terciaria con bromuro de cianógeno (véanse, p.ej., las patentes de EE.UU. nº 3.254.088 y 3.433.791; y Cooley y col., "Amine Dealkylations with Acyl Chlorides" (1989) *Synthesis* 1-7), azodicarboxilatos de dialquilo incluyendo azodicarboxilato de dietilo y azodicarboxilato de diisopropilo (véase, por ejemplo, el documento GB 1.124.441) y reactivos de halogenoformiato, incluyendo cloroformiatos de vinilo, metilo, etilo, alilo, propilo, heptilo, fenilo, bencilo, α -cloroetilo y 2,2,2-tricloroetilo (véanse, p.ej., las patentes de EE.UU. nº 3.905.981 y 4.472.253; Olofson y col. (1984) *J. Org. Chem.* 49(11): 2081-2083 y Rice y col. (1975) *J. Org. Chem.* 40(12): 1850-1851).

Los métodos adicionales para N-desalquilación, particularmente N-desmetilación, de aminas terciarias, implican la escisión fotoquímica, así como la formación e hidrólisis de intermedios de ditiocarbamato, metoximetiléter y N-óxido de amina, proporcionando los correspondientes derivados de amina secundaria (véanse, p.ej., Santamaria y col. (1989) *Tetrahedron Lett.* 30: 2927; Santamaria y col. (1990) *Tetrahedron Lett.* 31: 4735; Acosta y col. (1994) *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 17(7): 1985-1986; Murahashi y col. (1988) *J. Am. Chem. Soc.* 110: 8256; Murahashi (1995) *Angew. Chem., Int. Ed., Engl.* 34: 2443; Polniaszek y col. (1992) *J. Org. Chem.* 57: 4103; Murahashi y col. (1992) *Tetrahedron Lett.* 33: 6991; Murahashi y col. (2003) *J. Am. Chem. Soc.* 125: 15312; McCamley y col. (2003) *J. Org. Chem. Soc.* 68: 9847; Gesson y col., "Preparation of N-Demethyl and N-Alkyl Analogs of L-Rhodosamine" (Nov. 1990) *Synlett.* 669-670; Rosenau y col. (2004) *Org. Lett.* 6: 541; Menchaca y col. (2003) *J. Org. Chem.* 68: 8859; Periasamy y col. (2000) *J. Org. Chem.* 65: 3548; Saaby y col. (2000) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 39(22): 4114-4116; Denis y col. (2002) *Tetrahedron Lett.* 43: 4171 y Zhang y col. (2005) *Org. Lett.* 7: 3239).

En particular, los métodos para la preparación de noroximorfona y noroxicodona implican la retirada del grupo N-metilo opioide de origen natural, proporcionando las correspondientes aminas secundarias. Los métodos para la preparación de otros derivados opiáceos semisintéticos, p.ej., naloxona, naltrexona, nalorfina, nalmefeno y nalbufina, implican la retirada de ese grupo N-metilo opioide de origen natural y su reemplazo por otro resto alquilo o alquénilo. Los materiales de partida definitivos para la preparación de estos compuestos semisintéticos incluyen los productos naturales morfina, codeína, tebaína y oripavina. Entre estos, son particularmente útiles tebaína y oripavina porque se oxidan fácilmente para introducir el grupo 14-hidroxilo portado por cada uno de los opiáceos semisintéticos anteriores. De manera similar, los procesos semisintéticos para la síntesis de buprenorfina, levalorfan, pentazocina, ciclazocina y ketazocina implican también el reemplazo de un grupo N-metilo de una amina terciaria por un resto alquilo o alquénilo. La síntesis de cabergolina a partir de lisergol o elimoclavina implica también el reemplazo de un grupo N-metilo terciario por un resto alilo.

Como se describe en las referencias anteriores, la amina terciaria se convierte en un intermedio que se escinde posteriormente, proporcionando la correspondiente amina secundaria desalquilada (desmetilada). La amina secundaria puede realquilarse entonces, p.ej., por condensación con un haluro de alquilo o alquénilo seleccionado de entre yoduro de propilo, bromuro de ciclopropilmetilo, bromuro de ciclobutilmetilo y bromuro de alilo (véanse, p.ej., las patentes de EE.UU. nº 3.905.981, 4.141.897, 3.254.088, 3.332.950 y 3.433.791).

Sin embargo, estas reacciones pueden implicar el uso de materiales y reactivos que son relativamente costosos, tóxicos y ambientalmente gravosos. Además, los esquemas sintéticos divulgados generalmente implican tres etapas para la conversión de una amina terciaria en el correspondiente derivado de N-alilo, como se señala anteriormente. Tales procesos pueden requerir también la purificación de los intermedios, tiempos de proceso prolongados y condiciones de reacción duras, y pueden proporcionar rendimientos globales que no sean comercialmente viables.

Sattely y col., *J. Am. Chem. Soc.* 131: 943-953 (2009) describen, como parte de la síntesis de quebrachamina, en su Esquema 4, la preparación de un carbamato de alilo mediante una expansión de anillo de cloroformiato de alilo/cianoborohidruro de sodio (expansión de anillo de Calverley) para convertir un

sistema de anillo de piridina/pirrolidona fusionado bicíclico en un anillo de 9 miembros que contiene un carbamato de N-alilo. Este carbamato de N-alilo se hace reaccionar entonces con Pd generando una N-alilamina.

- 5 Mellegaard-Waetzig y col., Synlett 18: 2759-2762 (2005) describen la descarboxilación de carbamatos de alilo de una variedad de heterociclos monocíclicos y aminas heteroaromáticas.

Torque y col., Tetrahedron 61: 4811-4817 (2005) atañe a la descarboxilación de alquilaliluretanos portadores de dos grupos hexilo lineales o un grupo dodecilo lineal y un hidrógeno en el átomo de N.

10 Por consiguiente, sigue habiendo la necesidad de métodos más eficientes para la preparación de derivados de N-alilo de aminas terciarias, así como para procesos mejorados que incorporen estos métodos que sean robustos, económicos, susceptibles de escalado comercial y/o que impongan cargas menores al ambiente. En particular, sigue habiendo la necesidad de métodos más eficientes para preparar derivados opiáceos semisintéticos incluyendo, p.ej., naloxona, naltrexona, nalmefeno, nalbufina y buprenorfina.

3. Resumen

20 La presente divulgación proporciona métodos para la preparación de compuestos de N-alilo a partir de aminas terciarias que implican la conversión de la amina terciaria en un carbamato de alilo que, a su vez, se descarboxila en una reacción catalizada por metal de transición, proporcionando el derivado de N-alilo deseado como se define en las reivindicaciones.

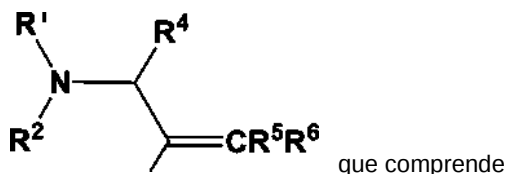
25 En una realización, se pone en contacto la amina terciaria con un reactivo de halogenoformiato de alilo, proporcionando directamente el derivado de carbamato de alilo. En otras realizaciones, se pone en contacto la amina terciaria con ciertos reactivos de halogenoformiato, proporcionando derivados de carbamato que se convierten entonces en la correspondiente alilamina. Como se demuestra a continuación, las reacciones y procesos de la presente divulgación son útiles para la síntesis de una variedad de compuestos de N-alilos, así como derivados de esos compuestos.

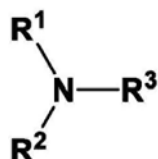
30 En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para la conversión de oximorfona en naloxona que incluyen reacciones de descarboxilación catalizada por metal de transición. En otras realizaciones, la presente divulgación proporciona métodos para la conversión de oximorfona en naltrexona que incluyen reacciones de descarboxilación catalizada por metal de transición. En otra realización, la presente divulgación proporciona métodos para la conversión de oximorfona en buprenorfina que incluyen reacciones de descarboxilación catalizada por metal de transición.

40 En una realización específica, las reacciones divulgadas en la presente memoria se usan en procesos a través de los cuales se convierte oripavina, por ejemplo, en naloxona. En otra aplicación específica, se usan las reacciones divulgadas en la presente memoria en procesos a través de los cuales se convierte oripavina en naltrexona.

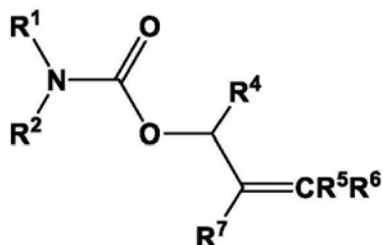
45 El catalizador metal de transición está presente en una cantidad que posibilita el avance de la reacción. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición está presente en una cantidad subestequiométrica. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición está presente en una cantidad catalítica. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición está presente en una cantidad de 0,001 a 30 % en moles o cualquier valor numérico dentro de este intervalo. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición está presente en una cantidad de 0,1 a 10 % en moles o cualquier valor numérico dentro de este intervalo (como aproximadamente 5 % en moles).

50 En una realización, por lo tanto, la presente divulgación proporciona un método para elaborar un compuesto de fórmula (1)





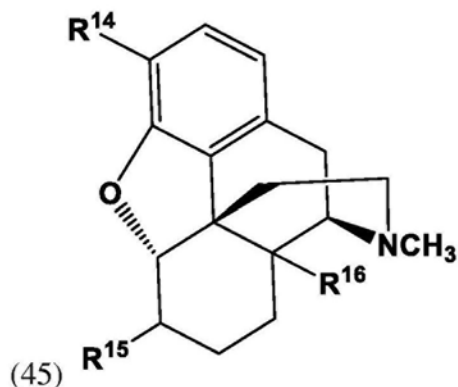
(a) convertir un compuesto de fórmula (2) en un compuesto de fórmula (3)



y

5 (b) poner en contacto el compuesto de fórmula (3) con un catalizador metal de transición, proporcionando el compuesto de fórmula (1) donde:

el compuesto de fórmula (2) es un compuesto de fórmula (45)



(45)

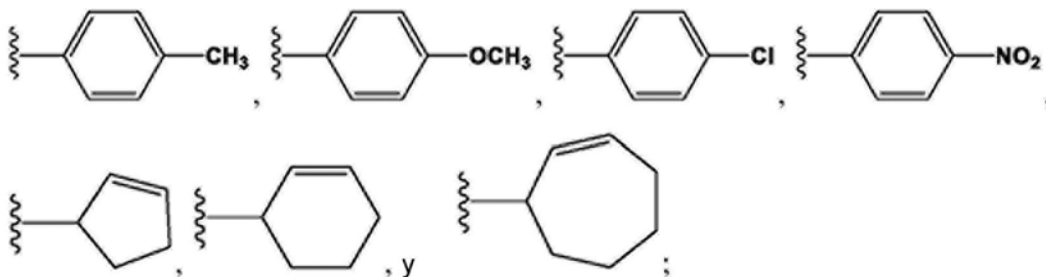
donde:

R¹⁴ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de -OH, -H y -OR¹⁷;

R¹⁷ es un grupo protector de oxígeno; y

R¹⁵ se selecciona de -OH, -H, -OR¹⁷, =O y =CH₂;

R⁴ se selecciona del grupo consistente en -H, -alquilo (C₁-C₆), fenilo, alilo, -2-butenilo, -3-butenilo, -4-pentenilo, -2-propinilo, -2-butinilo, -3-butinilo, -2-pentinilo,

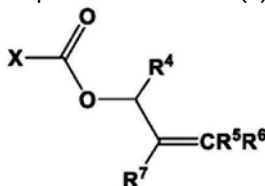


R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo (C₁-C₆), -alquenilo (C₂-C₆) y -alquinilo (C₂-C₆), estando cada alquilo, alquenilo y alquinilo no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸ seleccionados independientemente, o R⁶ y R⁷ se toman junto con los átomos de carbono a los que está unido cada uno formando un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, estando el anillo carbocíclico no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R⁸ seleccionados independientemente;

cada R^8 se selecciona independientemente de $-OR^{51}$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, fenilo y $-alquilo$ (C_1-C_6) y cada R^{51} se selecciona independientemente de $-alquilo$ (C_1-C_6) y un grupo protector de oxígeno.

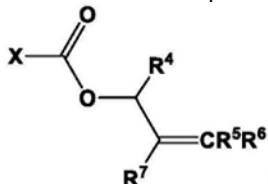
En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición está presente en una cantidad subestequiométrica. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición está presente en una cantidad catalítica. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición está presente en una cantidad de 0,001 a 30 % en moles o cualquier valor numérico dentro de este intervalo. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición está presente en una cantidad de 0,1 a 10 % en moles o cualquier valor numérico dentro de este intervalo (como aproximadamente 5 % en moles).

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula (3) se forma añadiendo un compuesto de fórmula (2) a un



compuesto de fórmula (93) en un disolvente adecuado, donde el compuesto de fórmula (2), R^4 , R^5 y R^6 y R^7 son como se definen anteriormente y X se selecciona de $-Cl$, $-Br$ y $-I$. La reacción del compuesto de fórmula (2) con el compuesto de fórmula (93) se lleva a cabo en presencia de una base.

En realizaciones particulares, se añade un exceso estequiométrico del compuesto de fórmula (93)



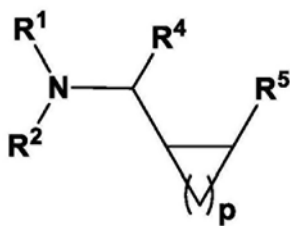
respecto al compuesto de fórmula (2), proporcionando el compuesto de fórmula (3), donde el compuesto de fórmula (2), R^4 , R^5 , R^6 y X se definen como anteriormente. El compuesto de fórmula (93) puede añadirse en total al inicio de la reacción o puede añadirse en una pluralidad de porciones, es decir en porciones, a lo largo del curso de la reacción. En ciertas realizaciones, se añade el compuesto de fórmula (93) continuamente a lo largo del curso de la reacción.

La conversión de un compuesto de fórmula (2) en un compuesto de fórmula (3) puede llevarse a cabo en cualquier disolvente adecuado en que pueda avanzar la reacción. En ciertas realizaciones, el disolvente se selecciona del grupo consistente en disolventes de éter, acetonitrilo, benceno, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilpropionamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), 1,2-dimetoxietano (DME), N,N-dimetilacetamida (DMAC), N-metilpirrolidinona (NMP), acetato de etilo, formiato de etilo, etilmetilcetona, isobutilmetilcetona, formamida, hexametilfosforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, N-metilformamida, nitrobenzono, nitrometano, propionitrilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano (THF), tolueno, $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , 1,2-dicloroetano, acetona, alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etilpentanol, 2-metil-2-hexanol, tetracloruro de carbono, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, trifluorotolueno, 1,4-dioxano, xileno y combinaciones de dos o más de los mismos.

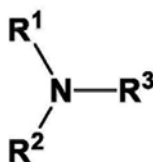
En realizaciones particulares, el disolvente comprende, consiste esencialmente en o es (es decir consiste en) un alcohol terciario seleccionado del grupo consistente en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etilpentanol, 2-metil-2-hexanol y combinaciones de dos o más de los mismos. En una realización específica, el disolvente comprende alcohol *terc*-amílico. En otra realización específica, el disolvente consiste esencialmente en alcohol *terc*-amílico. En otra realización específica, el disolvente es alcohol *terc*-amílico.

En otras realizaciones, la conversión de un compuesto de fórmula (2) en un compuesto de fórmula (3) se lleva a cabo en presencia de una sal yoduro. En ciertas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad subestequiométrica. En ciertas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad catalítica. La sal yoduro se selecciona del grupo consistente en NaI, KI, LiI, CsI, RuI, MgI_2 , CaI_2 , NH_4I , yoduro de tetrabutilamonio y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la sal yoduro es NaI.

La presente divulgación proporciona además un método para elaborar un compuesto de fórmula (27)

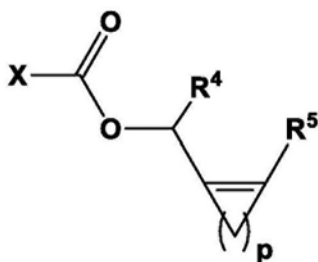


que comprende



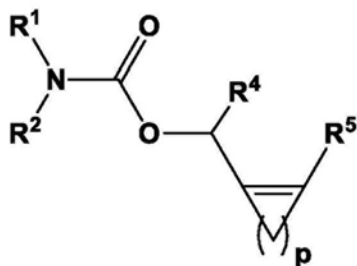
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (2)

con un compuesto de fórmula (19)



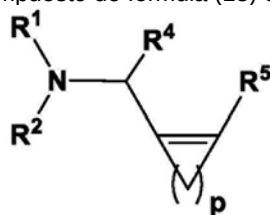
5

proporcionando un compuesto de fórmula (18)



;

(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (18) con un catalizador metal de transición, proporcionando un

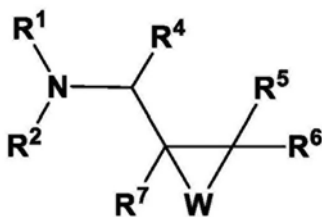


10

compuesto de fórmula (17)

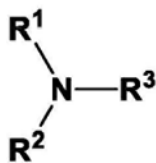
y;

(c) hidrogenar el compuesto de fórmula (17), proporcionando el compuesto de fórmula (27), donde el compuesto de fórmula (2), R⁴ y R⁵ se definen como anteriormente y p es un entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7. La presente divulgación proporciona también un método para elaborar un compuesto de fórmula (32)

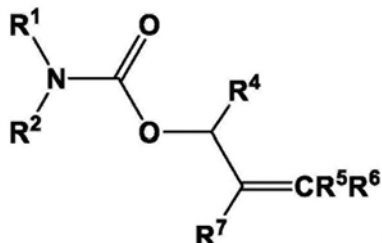


15

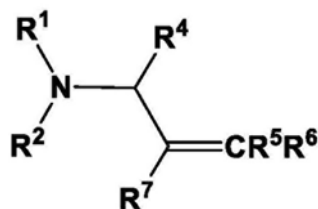
que comprende



(a) convertir un compuesto de fórmula (2) en un compuesto de fórmula (3)



(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (3) con un catalizador metal de transición, proporcionando un

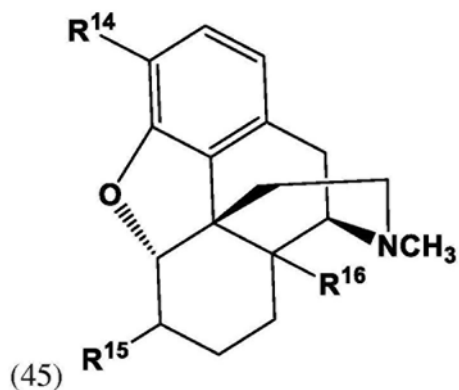


5 compuesto de fórmula (1) ; y

(c) convertir el compuesto de fórmula (1) en el compuesto de fórmula (32), donde:

el compuesto de fórmula (2) es un compuesto de fórmula

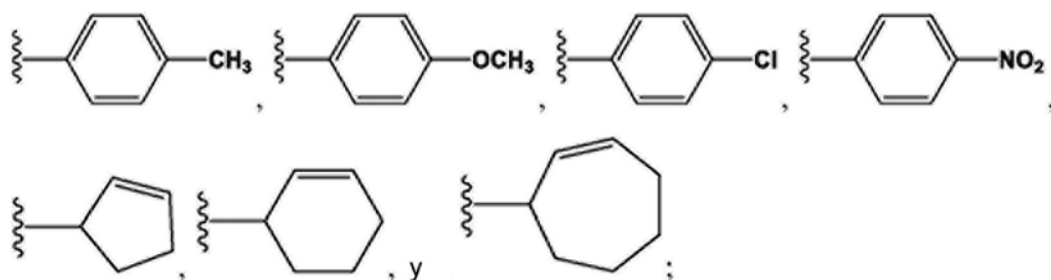
10



donde:

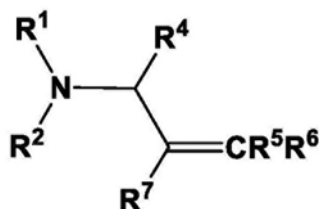
- 15 R^{14} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de -OH, -H y -OR¹⁷;
 R^{17} es un grupo protector de oxígeno; y
 R^{15} se selecciona de -OH, -H, -OR¹⁷, =O y =CH₂;
 R^4 se selecciona del grupo consistente en -H, -alquilo (C₁-C₆), fenilo, alilo, -2-butenilo, -3-butenilo, -4-pentenilo, -2-propinilo, -2-butinilo, -3-butinilo, -2-pentinilo

20



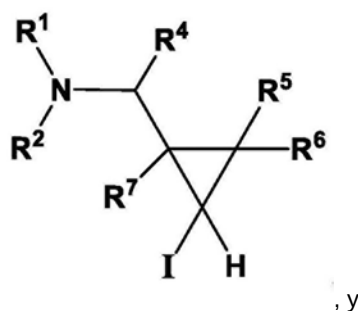
R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan independientemente cada uno de -H, -alquilo (C_1-C_6), -alquenilo (C_2-C_6) y -alquinilo (C_2-C_6), estando cada alquilo, alquenilo y alquinilo no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 seleccionados independientemente; cada R^8 se selecciona independientemente de $-OR^{51}$, -F, -Cl, -Br, -I, fenilo y -alquilo (C_1-C_6); cada R^{51} se selecciona independientemente de -alquilo (C_1-C_6) y un grupo protector de oxígeno; y W es CH_2 , comprendiendo además el método

10 (A) poner en contacto el compuesto de fórmula (1)

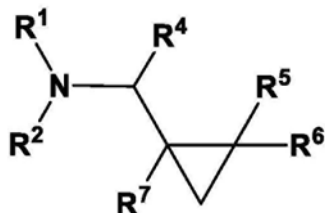


con CHI_3 y $CrCl_2$, proporcionando un compuesto de fórmula (37)

15



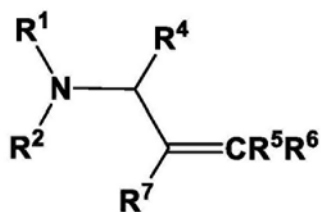
poner en contacto el compuesto de fórmula (37) con un reactivo que contiene cinc en presencia de ácido acético, proporcionando el compuesto de fórmula (38)



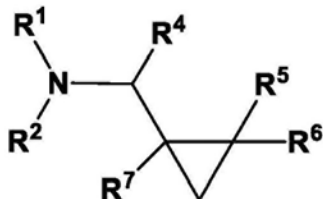
20

; o como alternativa

(B) poner en contacto el compuesto de fórmula (1)



con CH_2I_2 y un reactivo que contiene cinc, proporcionando un compuesto de fórmula (38)

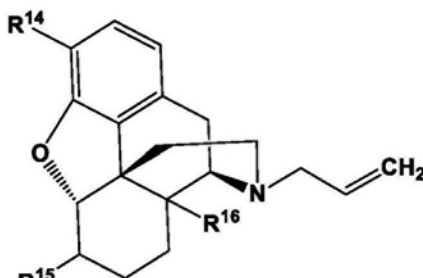


5

Los métodos divulgados en la presente memoria se adaptan fácilmente para la síntesis de compuestos clínica y comercialmente importantes, incluyendo naloxona, naltrexona y buprenorfina. En realizaciones particulares, los métodos divulgados en la presente memoria son útiles para conversiones específicas, p.ej., la preparación de naloxona a partir de oximorfona, y para la incorporación a procesos globales, p.ej., la preparación de naloxona a partir de oripavina. Los métodos divulgados en la presente memoria se adaptan fácilmente también a la síntesis de tales compuestos clínica y comercialmente importantes a partir de morfina, codeína y tebaína.

10

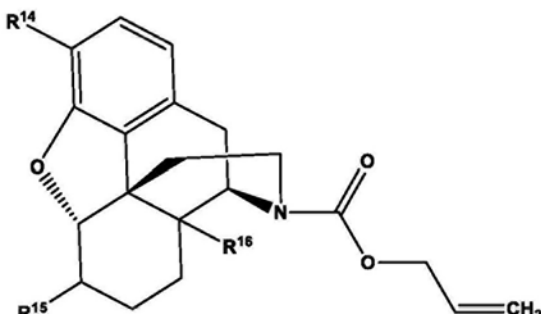
Por lo tanto, en otra realización, la presente divulgación proporciona un método para la elaboración de un



15

compuesto de fórmula (41)

que comprende poner en contacto un

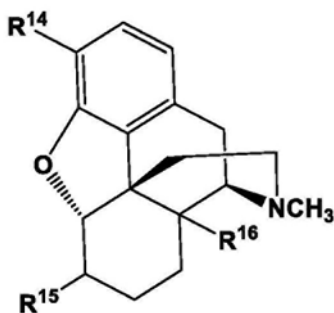


compuesto de fórmula (42)

con un catalizador metal de transición en un disolvente, proporcionando el compuesto de fórmula (41), donde R^{14} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de -OH, -H y $-\text{OR}^{17}$; R^{15} se selecciona de -OH, -H, $-\text{OR}^{17}$, =O y $=\text{CH}_2$ y R^{17} es un grupo protector de oxígeno.

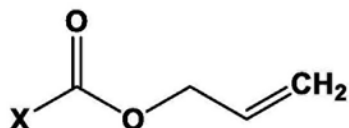
20

En otro aspecto de esta realización, el método anterior comprende además hacer reaccionar un compuesto

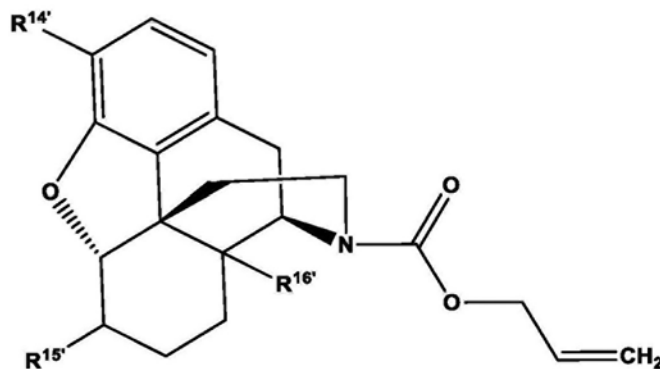


de fórmula (45)

con un compuesto de fórmula (48)



en un disolvente que comprende una base, proporcionando el compuesto de



fórmula (95)

, donde R^{14} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de -OH, -H y -OR¹⁷; R^{15} se selecciona de -OH, -H, -OR¹⁷, =O y =CH₂; R^{17} es un grupo protector de oxígeno y X se selecciona de -Cl, -Br y -I.

Como se usa a lo largo de la presente memoria, ha de entenderse que $R^{14'}$, $R^{15'}$ y $R^{16'}$ incluyen no solo R^{14} , R^{15} y R^{16} , respectivamente, sino también cuando un grupo R^{14} , R^{15} y/o R^{16} está presente como un grupo -OH o contiene un grupo -OH, el producto de reacción de un compuesto de fórmula (48) o su "equivalente de halogenoformiato de alilo" con ese grupo -OH, formando un grupo que comprende un carbonato. Por tanto, los grupos $R^{14'}$, $R^{15'}$ y $R^{16'}$ incluyen, además de los grupos R^{14} , R^{15} y R^{16} respectivos, tales productos de reacción que contienen carbonato. Es más, ciertas rutas de reacción descritas en la presente memoria convierten la porción de carbonato del producto de reacción que contiene carbonato en un grupo éter. Por tanto, $R^{14'}$, $R^{15'}$ y $R^{16'}$ incluyen además tales productos de reacción que contienen éter.

Ha de entenderse también que, cuando se selecciona R^{14} por ser un resto particular que no es un grupo -OH, entonces $R^{14'}$ es también ese resto R^{14} particular. Igualmente, ha de entenderse que cuando se selecciona R^{15} por ser un resto particular que no es un grupo -OH, entonces $R^{15'}$ es también ese resto R^{15} particular. Igualmente, ha de entenderse que cuando se selecciona R^{16} por ser un resto particular que no es un grupo -OH, entonces $R^{16'}$ es también ese resto R^{16} particular.

En realizaciones donde un grupo $R^{14'}$, $R^{15'}$ y/o $R^{16'}$ es o contiene un grupo que contiene carbonato formado a partir de un grupo -OH, ese grupo que contiene carbonato puede convertirse de nuevo en el grupo -OH. La conversión del grupo que contiene carbonato en el grupo -OH puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada. Como alternativa, cuando un grupo $R^{14'}$, $R^{15'}$ y/o $R^{16'}$ es un carbonato de alilo, ese carbonato de alilo puede convertirse en primer lugar en un grupo -O-alilo a través de una reacción de descarboxilación catalizada por metal de transición, de acuerdo con la presente divulgación. Después de ello, el grupo -O-alilo puede convertirse en un grupo -OH en presencia de un secuestrante de alilo adecuado, como se describe en la presente memoria.

La reacción del compuesto de fórmula (45) con un compuesto de fórmula (48) puede llevarse a cabo en cualquier disolvente adecuado en que pueda avanzar la reacción. En ciertas realizaciones, el disolvente se selecciona del grupo consistente en disolventes de éter, acetonitrilo, benceno, DMF, DMSO, N,N-dimetilpropionamida, DMPU, DMI, DME, DMAC, NMP, acetato de etilo, formiato de etilo, etilmetilcetona, isobutilmetilcetona, formamida, hexametildisforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, N-metilformamida, nitrobenzono, nitrometano, propionitrilo, sulfolano, tetrametilurea, THF, tolueno, CHCl₃, CH₂Cl₂, 1,2-dicloroetano, acetona, alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-

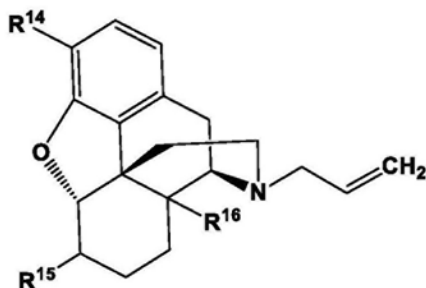
pentanol, 3-etilpentanol, 2-metil-2-hexanol, tetracloruro de carbono, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, trifluorotolueno, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, xileno y combinaciones de dos o más de los mismos.

En realizaciones particulares, el disolvente comprende, consiste esencialmente en o es (es decir, consiste en) un alcohol terciario seleccionado del grupo consistente en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etilpentanol, 2-metil-2-hexanol y combinaciones de dos o más de los mismos. En una realización específica, el disolvente comprende alcohol *terc*-amílico. En otra realización específica, el disolvente consiste esencialmente en alcohol *terc*-amílico. En otra realización específica, el disolvente es alcohol *terc*-amílico.

En otras realizaciones, la reacción del compuesto de fórmula (45) con el compuesto de fórmula (48) se lleva a cabo en presencia de una sal yoduro. En ciertas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad subestequiométrica. En ciertas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad catalítica. La sal yoduro se selecciona del grupo consistente en NaI, KI, LiI, CsI, RbI, MgI₂, CaI₂, NH₄I, yoduro de tetrabutilamonio y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la sal yoduro es NaI.

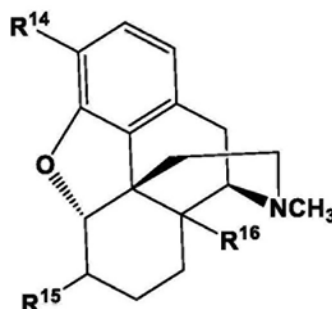
En otras realizaciones, se añade un exceso estequiométrico del compuesto de fórmula (48) respecto al compuesto de fórmula (45), proporcionando un compuesto de fórmula (95). El compuesto de fórmula (48) puede añadirse en total al inicio de la reacción o en porciones a lo largo del curso de la reacción (p.ej., véanse los Ejemplos 3 y 9 siguientes). En ciertas realizaciones, se añade el compuesto de fórmula (48) continuamente a lo largo del curso de la reacción.

La presente divulgación proporciona también, en otra realización, un método alternativo de elaboración de un



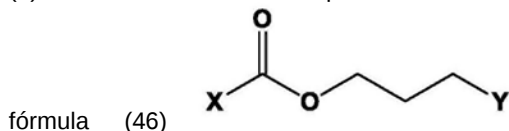
compuesto de fórmula (41)

que comprende



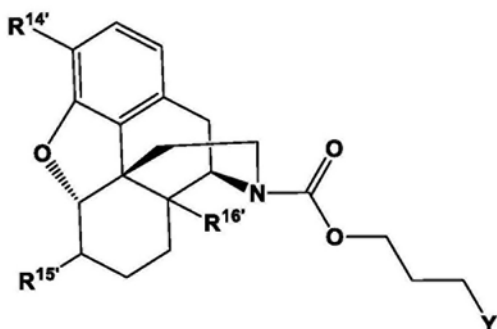
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (45)

con un compuesto de

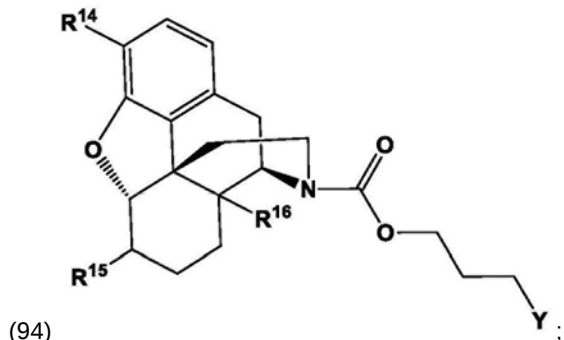


fórmula (46)

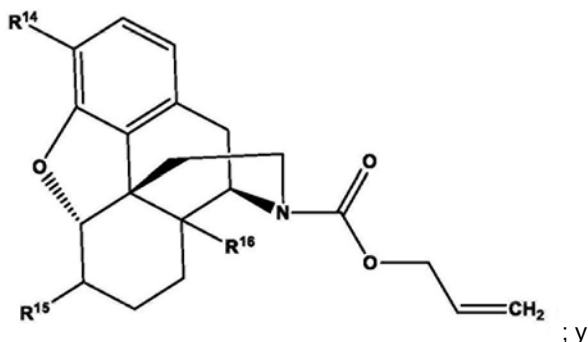
proporcionando un compuesto de fórmula (47)



(b) opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula (47) en el compuesto de fórmula



5 (c) convertir el compuesto de fórmula (47) o el compuesto de fórmula (94) en un compuesto de fórmula (42)



(d) convertir el compuesto de fórmula (42) en el compuesto de fórmula (41), donde R^{14} , $R^{14'}$, R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} , $R^{16'}$, X e Y se definen como anteriormente.

10

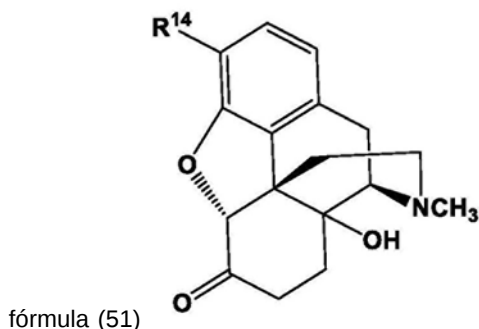
En una realización, se lleva a cabo la reacción del compuesto de fórmula (45) con el compuesto de fórmula (46) en presencia de una base.

15

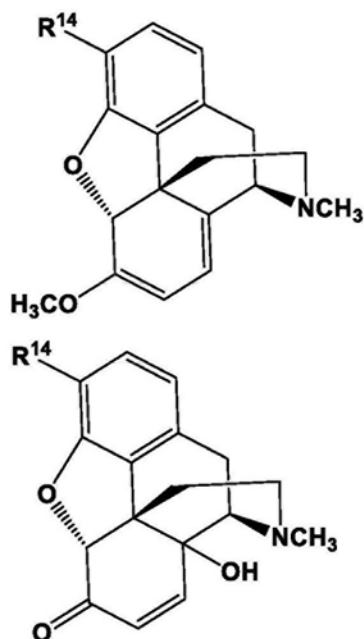
La conversión del compuesto de fórmula (47) o el compuesto de fórmula (94) en un compuesto de fórmula (42) se lleva a cabo en condiciones y/o en presencia de un reactivo que promueva la eliminación del grupo saliente Y. Este reactivo es una base. La base puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo consistente en NaOH, KOH, *tert*-butóxido de sodio (*tert*-BuONa), *tert*-butóxido de potasio (*tert*-BuOK), diisopropilamido de litio, hidruro de sodio, *tert*-butil-litio, $LiAlH_4$, $AlCl_3$, trietilamina, etóxido de sodio, dietilamido de litio ($LiN(Et)_2$), acetato de potasio (KOAc) y combinaciones de dos o más de los mismos.

20

En realizaciones particulares de los métodos anteriores, el compuesto de fórmula (45) es un compuesto de



que puede prepararse oxidando un compuesto de fórmula (52)

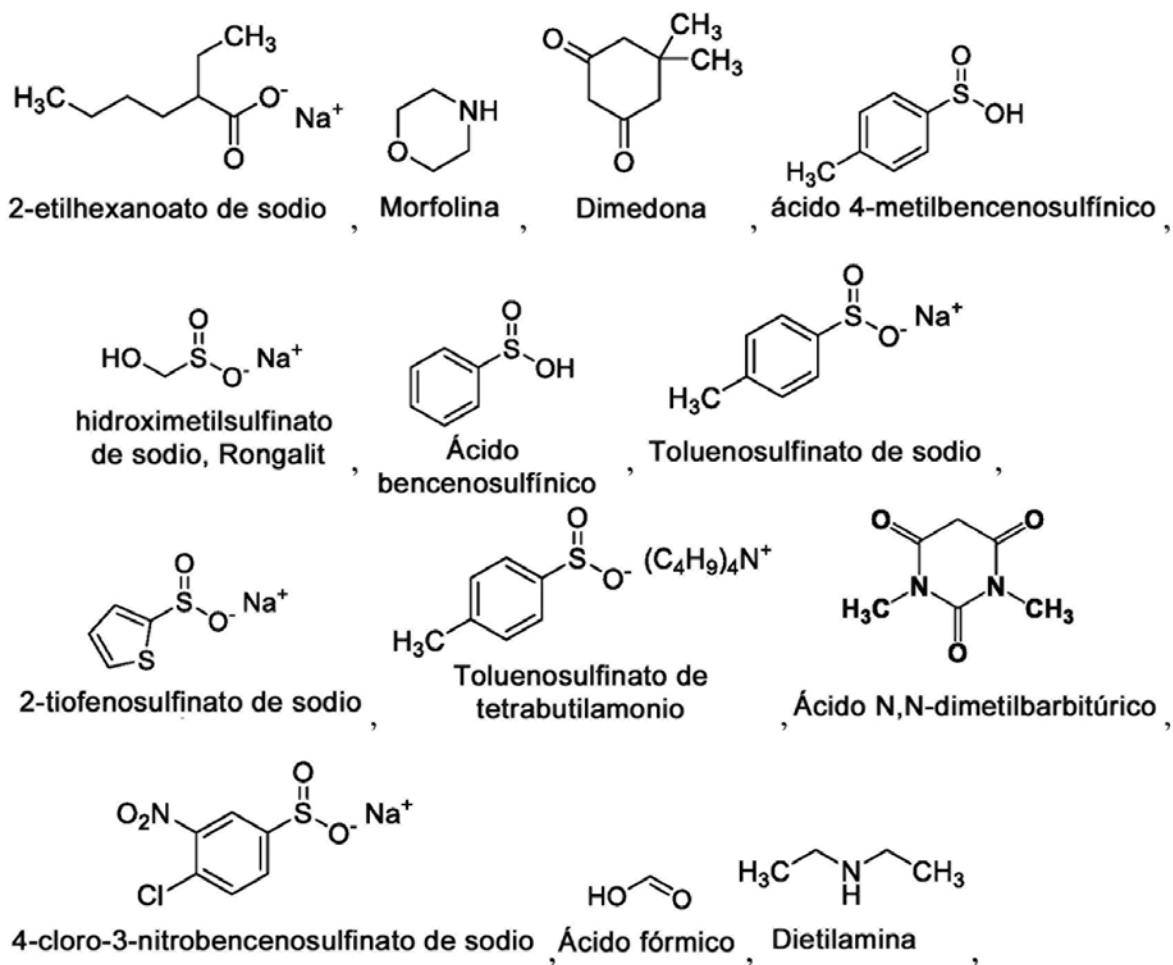


proporcionando un compuesto de fórmula (53)

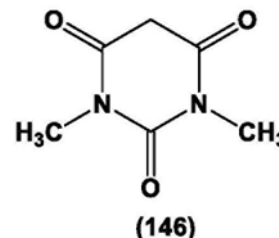
e hidrogenando el compuesto de fórmula (53), proporcionando el compuesto de fórmula (51). En ciertas realizaciones de este método, R^{14} es $-\text{OH}$ mientras que, en otras realizaciones, R^{14} es $-\text{OCH}_3$.

5

En una realización, el secuestrante de alilo puede seleccionarse de aquellos conocidos en la materia, p.ej., de entre los siguientes ejemplos ilustrativos:



metanol, etanol y combinaciones de dos o más de los mismos. En otra realización, el secuestrante de alilo puede seleccionarse del grupo consistente en 2-etilhexanoato de sodio, morfina, dimedona, ácido 4-metilbencenosulfónico, hidroximetilsulfonato de sodio, ácido bencenosulfónico, toluenosulfonato de sodio, 2-tiofenosulfonato de sodio, toluenosulfonato de tetrabutilamonio, ácido N,N-dimetilbarbitúrico, 4-cloro-3-nitrobencenosulfonato de sodio, ácido fórmico, dietilamina, metanol, etanol y combinaciones de dos o más de



los mismos. En otra realización, el secuestrante de alilo es el compuesto (146)

4. Descripción detallada

La presente divulgación proporciona procesos para la preparación de compuestos de N-alilo a partir de aminas terciarias. Los procesos divulgados implican la N-desalquilación de la amina terciaria, proporcionando un intermedio carbamato de N-alilo que, a su vez, se descarboxila en una reacción catalizada por metal de transición, proporcionando un producto de N-alilo. Las aminas terciarias usadas como sustratos en las reacciones, métodos y procesos divulgados actualmente son compuestos que comprenden los elementos estructurales de compuestos de fórmula (2), que son compuestos opioides.

Por lo tanto, por ejemplo en realizaciones particulares, la presente divulgación proporciona métodos para la conversión de oximorfona en naloxona y procesos para la conversión de oripavina en naloxona que comprenden las reacciones catalizadas por metal de transición divulgadas en la presente memoria. En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona procesos "en un recipiente" para la conversión de oximorfona en naloxona y procesos "en un recipiente" para la conversión de oripavina en naloxona que comprenden las reacciones catalizadas por metal de transición divulgadas en la presente memoria.

En realizaciones particulares, la presente divulgación proporciona métodos para la conversión de oximorfona en naltrexona y procesos para la conversión de oripavina en naltrexona que comprenden las reacciones catalizadas por metal de transición divulgadas en la presente memoria. En ciertas realizaciones, la presente divulgación proporciona procesos "en un recipiente" para la conversión de oximorfona en naltrexona y procesos "en un recipiente" para la conversión de oripavina en naltrexona que comprenden las reacciones catalizadas por metal de transición divulgadas en la presente memoria.

En una realización adicional, la presente divulgación proporciona métodos para la conversión adicional de naloxona en noroximorfona.

4.1 Definiciones

Como se usan en la presente memoria, los siguientes términos pretenden tener los siguientes significados:

"-Alquilo (C₁-C₆)" como se usa en la presente memoria significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono que puede contener o consistir en un grupo carbocíclico. Los -alquilos (C₁-C₆) de cadena lineal representativos incluyen metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo. Los -alquilos (C₁-C₆) de cadena ramificada representativos incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -*terc*-butilo, -isopentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo.

"-Alquilo (C₂-C₆)" como se usa en la presente memoria significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono que puede contener un grupo carbocíclico. Los -alquilos (C₂-C₆) de cadena lineal representativos incluyen -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo y -n-hexilo. Los -alquilos (C₂-C₆) de cadena ramificada representativos incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -*terc*-butilo, -isopentilo, -neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, metilciclopropilo, metilciclobutilo.

"-Alquenilo (C₂-C₆)" como se usa en la presente memoria significa una cadena hidrocarbonada lineal o

ramificada que puede contener un grupo carbocíclico, que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono e incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Los -alquénilos (C_2-C_6) de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -isobutenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo.

"Alquínilo (C_2-C_6)" como se usa en la presente memoria significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada no cíclica que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono e incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Los -alquínilos (C_2-C_6) de cadena lineal y ramificada representativos incluyen -acetilenilo, -propinilo, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo.

"Carbocíclico" como se usa en la presente memoria significa una estructura de anillo en que todos los átomos de anillo son de carbono. Un grupo carbocíclico puede ser saturado o insaturado. Un grupo carbocíclico insaturado puede contener 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces o 1, 2, 3 o 4 triples enlaces. Los grupos carbocíclicos representativos incluyen ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo.

"Arilo" como se usa en la presente memoria significa un sistema de anillo aromático mono- o policíclico C_6-C_{14} . Los grupos arilo ejemplares incluyen grupos fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo y bifenilo.

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

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

"-Heteroarilo (de 5 o 6 miembros)" como se usa en la presente memoria significa un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros donde al menos un átomo de carbono está reemplazado por un heteroátomo independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En una realización, el anillo de -heteroarilo (de 5 o 6 miembros) contiene al menos un átomo de carbono. Los -heteroarilos (de 5 o 6 miembros) representativos incluyen piridilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidilo, pirazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,5-triazinilo y tiofenilo.

"Halógeno", como se usa en la presente memoria, significa -F, -Cl, -Br o -I. En ciertas realizaciones, se emplea solo un subconjunto de los halógenos, p.ej. el halógeno puede seleccionarse de -Cl, -Br y -I.

"Grupo saliente" como se usa en la presente memoria significa un átomo, un grupo de átomos o un fragmento molecular que se desprende, elimina o retira del resto de una molécula durante una reacción, p.ej. un grupo que se desplaza en una reacción de sustitución o reacción de eliminación. Los ejemplos representativos de tales grupos salientes incluyen -Cl, -Br, -I, -OS(O)₂C₄F₉, -OS(O)₂CF₃, -OS(O)₂F, -*para*-toluenosulfonato y -OS(O)₂CH₃. En ciertas realizaciones, el grupo saliente es un halógeno seleccionado de -Cl, -Br y -I. En otras realizaciones, el grupo saliente es -Br.

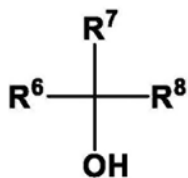
"Grupo protector de oxígeno" como se usa en la presente memoria significa un átomo, un grupo de átomos o un grupo de fragmento molecular introducido en una molécula mediante modificación química que es capaz de modificar la reactividad de un átomo de oxígeno, particularmente de un grupo hidroxilo, para obtener quimioselectividad en una reacción química posterior y que, después de la reacción para la que se emplea la protección, puede retirarse sin alterar el resto de la molécula. Los ejemplos representativos de tales grupos protectores de oxígeno incluyen alilo, acetilo, benzoilo, bencilo, β -metoxietoximetilo, dimetoxitritilo, metoximetilo, *para*-metoxibencilo, metiltiomietilo, pivaloilo, tetrahidropiranilo, tritilo, sililo (trimetilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildimetilsililoximetilo y triisopropilsililo), metilo y etoxietilo. En ciertas realizaciones, un átomo de oxígeno puede protegerse durante una reacción química, p.ej., el 3-hidroxilo de un opioide puede reaccionar con un reactivo de halogenoformiato, proporcionando un derivado de 3-carbonato "protegido". Como se usa en la presente memoria, los grupos hidroxilo alquilados se consideran protegidos por el resto alquilo unido; p.ej., el grupo 3-metoxi de la tebaína se considera, en este contexto, que porta un resto 3-

hidroxilo protegido por el grupo metilo unido. De manera similar, los grupos hidroxilo que reaccionan con un reactivo de halogenoformiato facilitando un derivado de carbonato se consideran grupos hidroxilo protegidos. Por ejemplo, la reacción de un grupo hidroxilo con cloroformiato de alilo proporciona un resto carbonato como producto, $(-OC(O)O-CH_2-CH=CH_2)$, que puede representarse en la presente memoria como $-OR^{17}$, donde el grupo protector (" R^{17} ") es el resto aliloxycarbonilo $(-C(O)O-CH_2-CH=CH_2)$.

Cuando un primer grupo está "sustituido con uno o más" segundos grupos, cada uno de uno o más de los átomos de hidrógeno del primer grupo esta reemplazado por un segundo grupo seleccionado independientemente. En una realización, un primer grupo está sustituido con 1, 2 o 3 segundos grupos seleccionados independientemente. En otra realización, un primer grupo está sustituido con 1 o 2 segundos grupos seleccionados independientemente. En otra realización, un primer grupo está sustituido con solo un segundo grupo.

"Catalizador metal de transición" como se usa en la presente memoria significa un catalizador que comprende cualquiera de los elementos de transición capaces de participar en un ciclo catalítico, es decir, cualquiera de los elementos metálicos en los Grupos 3 a 12 de la Tabla periódica. Como se usa en la presente memoria, la frase "catalizador metal de transición" engloba aquellos catalizadores que comprenden un metal de transición de diversos estados oxidativos y que son capaces de descarboxilación alílica. En ciertas realizaciones, los catalizadores metales de transición útiles en los métodos divulgados en la presente memoria incluyen complejos que comprenden un metal de transición seleccionado del grupo consistente en Pd[0], Pd[II], Ni[0], Ni[II], Mo[0], Ru[II], Rh[I] y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, los catalizadores metales de transición útiles en los métodos divulgados en la presente memoria incluyen aquellos que comprenden 1, 2, 3 o 4 restos de fosfina. Los ejemplos de tales complejos de metal de transición incluyen $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(Ph_2P(CH_2)_4PPh_2)_2$, $Ni(PPh_3)_4$, $Ni(Ph_2P(CH_2)_4PPh_2)_2$, $((pentametilciclopentadienil)RuCl)_4$, $[Pd(DBA)_2]/PPh_3$, $[Pd(OAc)_2]/PPh_3$, $[Ni(COD)_2]/PPh_3$, $NiCl_2/PPh_3$, $Ni[P(OEt)_3]_4$, $[Mo(CO)_6-DPPE]$, $RhH(PPh_3)_4-P(n-Bu)_3$ y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición comprende $Pd(PPh_3)_4$. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición es $Pd(PPh_3)_4$. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición puede prepararse *in situ*. Por ejemplo, puede añadirse trifenilfosfina (PPh_3) a una mezcla que contiene $PdCl_2$ para preparar los catalizadores $PdCl_2(PPh_3)_2$ o $Pd(PPh_3)_4$ *in situ*.

"Alcohol terciario" como se usa en la presente memoria hace referencia a un alcohol de fórmula (4)

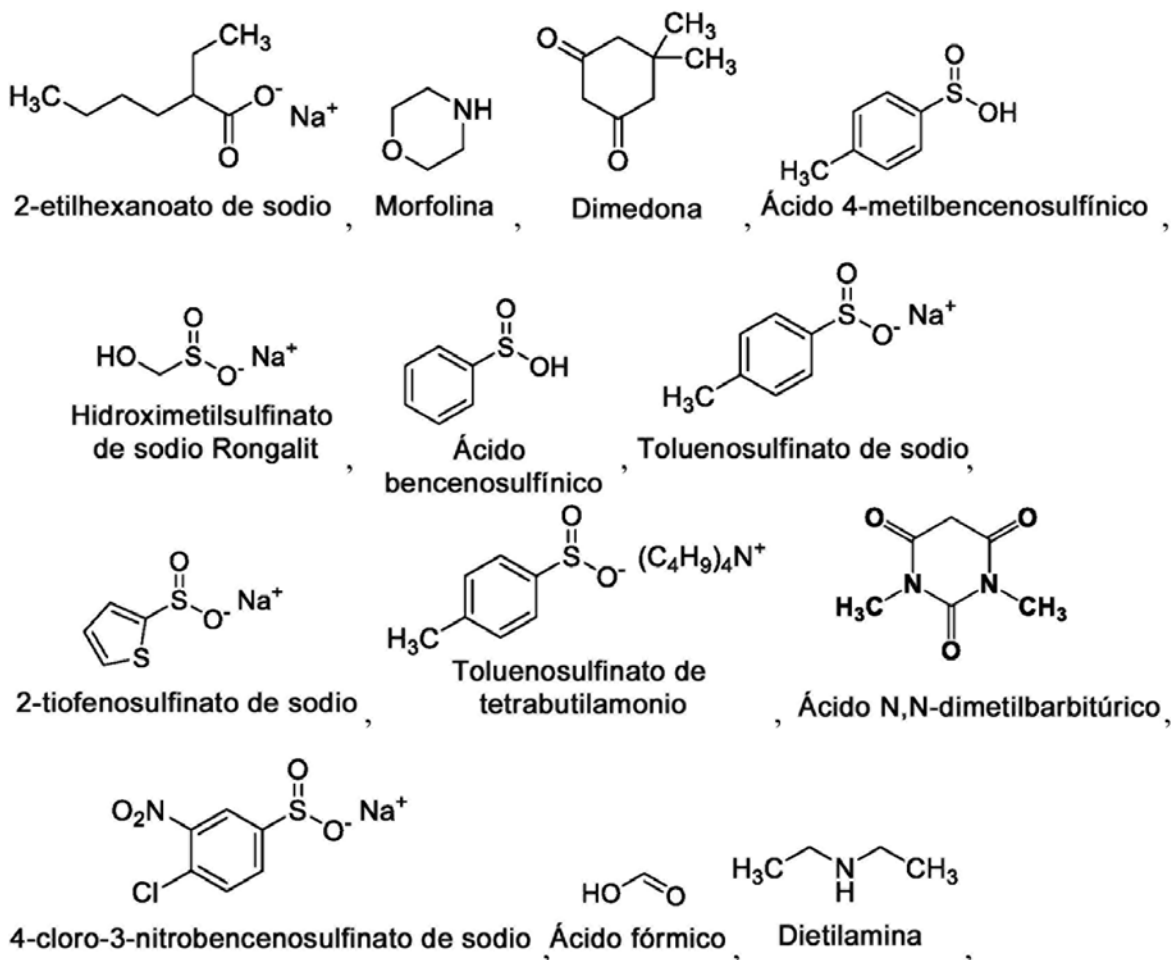


en que R^6 , R^7 y R^8 son cada uno independientemente -alquilo (C_1-C_6). Los alcoholes terciarios ilustrativos incluyen por lo tanto alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etilpentanol, 3-etil-3-pentanol y 2-metil-2-hexanol, y combinaciones de dos o más de los mismos.

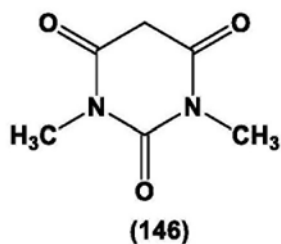
"Reactivo que contiene cinc", como se usa en la presente memoria, hace referencia a cualquier reactivo que contiene cinc capaz de efectuar las reacciones para las que se usa en el contexto de la presente divulgación. En ciertas realizaciones, el reactivo que contiene cinc puede seleccionarse del grupo consistente en dietilcinc, cinc elemental, p.ej. en forma de polvo de cinc, par de cinc-cobre y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el cinc tiene el número de oxidación 0 ($Zn[0]$).

Un "equivalente de halogenoformiato de alilo" es un compuesto del que puede formarse fácilmente un halogenoformiato de alilo, p.ej. un compuesto seleccionado de entre compuestos tales como las fórmulas (6), (13) y (46), según los métodos divulgados en la presente memoria, p.ej. como se representa en los Esquemas 11, 12 y 29.

Un "secuestrante de alilo" como se usa en la presente memoria puede seleccionarse de aquellos conocidos en la materia, p.ej. de entre los siguientes ejemplos ilustrativos:



metanol, etanol y combinaciones de dos o más de los mismos. En otro ejemplo ilustrativo, el secuestrante de alilo se selecciona del grupo consistente en 2-etilhexanoato de sodio, morfolina, dimedona, ácido 4-metilbencenosulfínico, hidroximetilsulfonato de sodio, ácido bencenosulfínico, toluenosulfonato de sodio, 2-tiofenosulfonato de sodio, toluenosulfonato de tetrabutilamonio, ácido N,N-dimetilbarbitúrico, 4-cloro-3-nitrobencenosulfonato de sodio, ácido fórmico, dietilamina, metanol, etanol y combinaciones de dos o más de los mismos. En un ejemplo ilustrativo adicional, el secuestrante de alilo es el compuesto (146)



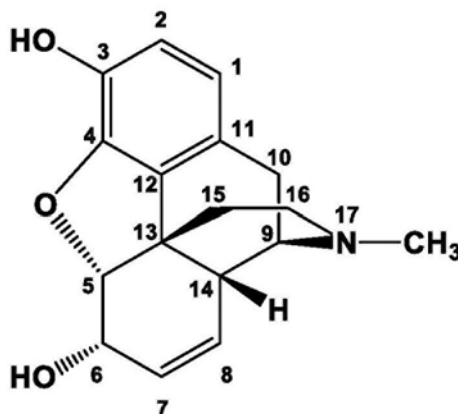
. En un ejemplo ilustrativo adicional, el secuestrante de alilo es metanol.

Una "hidrogenación" es la adición de dos átomos de hidrógeno a un doble enlace, convirtiéndolo por tanto en un enlace sencillo, o la adición de dos o cuatro átomos de hidrógeno a un triple enlace, convirtiéndolo por tanto en un enlace doble o sencillo. Puede llevarse a cabo métodos rutinarios conocidos en la materia, por ejemplo, con una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador metal precioso tal como paladio soportado sobre carbono (Pd/C) o Pt/C. En otras realizaciones, el doble enlace puede someterse a hidrogenación de transferencia. En ciertas realizaciones, la reducción (hidrogenación) de un alquino a un alqueno se lleva a cabo en metanol con hidrógeno y quinolina en presencia de catalizador de Lindlar al 5 %. En otras realizaciones, la reducción de un alquino a un alqueno se lleva a cabo en presencia de NaBH₄, hidrógeno, dietilamina y acetato de Ni[II] en metanol acuoso.

Una "oxidación" es la adición de uno o más (generalmente dos) átomos de oxígeno a un elemento estructural insaturado. Puede llevarse a cabo usando métodos rutinarios conocidos en la materia. En ciertas

realizaciones, se lleva a cabo usando un peroxiácido, donde el peroxiácido puede ser ácido peroxibenzoico, ácido perfórmico o ácido peracético, que pueden prepararse *in situ* mezclando peróxido de hidrógeno y ácido fórmico en exceso o ácido acético en exceso. En una realización particular, es ácido perfórmico preparado combinando ácido fórmico y peróxido de hidrógeno en una mezcla de reacción. En ciertas realizaciones, la oxidación se lleva a cabo añadiendo tetróxido de osmio y N-óxido de N-metilmorfolina.

La numeración de los átomos en las estructuras divulgadas en la presente memoria está basada en el siguiente esquema, usando la estructura química de la morfina como referencia:



“Cantidad subestequiométrica” significa una cantidad que es menor que las cantidades estequiométricas de un reactante o reactantes de las reacciones descritas en la presente memoria. Por ejemplo, una cantidad subestequiométrica de la sal yoduro usada como catalizador en algunas realizaciones es menor de 100 % en moles de la estructura de fórmula (2). Una cantidad subestequiométrica puede ser cualquier valor numérico dentro del intervalo de 0,001 a 99 % en moles del reactante de partida (p.ej., compuesto (2) o compuesto (3)) o los compuestos que toman parte en los esquemas de reacción descritos en la presente memoria. En ciertas realizaciones, la cantidad subestequiométrica está en el intervalo de 20 a 70 % en moles, de 25 a 65 % en moles o de 30 a 60 % en moles del reactante de partida, p.ej. 30 % en moles o 60 % en moles.

“Cantidad catalítica” es una cantidad subestequiométrica que es suficiente para ejercer un efecto catalítico sobre las reacciones descritas en la presente memoria. Típicamente, una cantidad catalítica puede ser cualquier valor numérico dentro del intervalo de 0,01 a 99 % en moles del reactante de partida (p.ej., compuesto (2) o compuesto (3)) o los compuestos que toman su lugar en los esquemas de reacción descritos en la presente memoria. En ciertas realizaciones, la cantidad catalítica está en el intervalo de 20 a 70 % en moles, de 25 a 65 % en moles o de 30 a 60 % en moles del reactante de partida o tiene cualquier valor numérico dentro de estos intervalos, p.ej. 30 % en moles o 60 % en moles. Es un ejemplo ilustrativo de un compuesto catalítico al que se aplican estos intervalos la sal yoduro usada en el contexto de la presente divulgación. En ciertas otras realizaciones, la cantidad catalítica está en el intervalo de 0,001 a 30 % en moles, de 0,01 a 20 % en moles, de 0,1 a 10 % en moles, de 2 a 8 % en moles o de 3 a 7 % en moles del reactivo de partida o tiene cualquier valor numérico dentro de estos intervalos, p.ej. aproximadamente 5 % en moles. Es un ejemplo ilustrativo de un compuesto al que se aplican estos intervalos el catalizador metal de transición usado en el contexto de la presente divulgación.

“Que consiste esencialmente en” en ciertas realizaciones de la presente divulgación significa que el componente o componentes citados a continuación están incluidos necesariamente pero que pueden estar presentes otro u otros ingredientes no enumerados que no afecten materialmente a las propiedades básicas. En ciertas realizaciones, el componente citado a continuación es el componente principal del compuesto citado antes del término. P.ej., un disolvente que consiste esencialmente en un alcohol terciario (es decir, un compuesto de fórmula (5)) contiene dicho alcohol terciario (o dicha mezcla de alcoholes terciarios, véase anteriormente) como componente principal, típicamente en una cantidad de más de 50 % en vol., y otros disolventes (p.ej., 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano o acetonitrilo) en una cantidad total de menos de un 50 % en vol. En estas realizaciones, “consiste esencialmente en” significa “que comprende entre 50 % en vol. y 100 % en vol. o cualquier valor numérico dentro de este intervalo del compuesto citado a continuación”. En ciertas realizaciones, “consiste esencialmente en” significa “que comprende de 80 hasta 100 % en vol. (excepto 100 % en vol., ya que esto se representa por “consiste en” en el contexto de la presente divulgación) o cualquier valor numérico dentro de este intervalo del compuesto citado a continuación”, p.ej. como en “un disolvente que comprende de 80 a 100 % en vol. de alcohol terciario”.

Los compuestos divulgados en la presente memoria pueden contener uno o más centros asimétricos y

pueden por tanto dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. Con referencia a compuestos de fórmula (1), por ejemplo, así como todos los demás compuestos descritos en la presente memoria que contienen uno o más dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, a menos que se especifique otra cosa, se pretende incluir ambos isómeros geométricos *E* y *Z*. El método

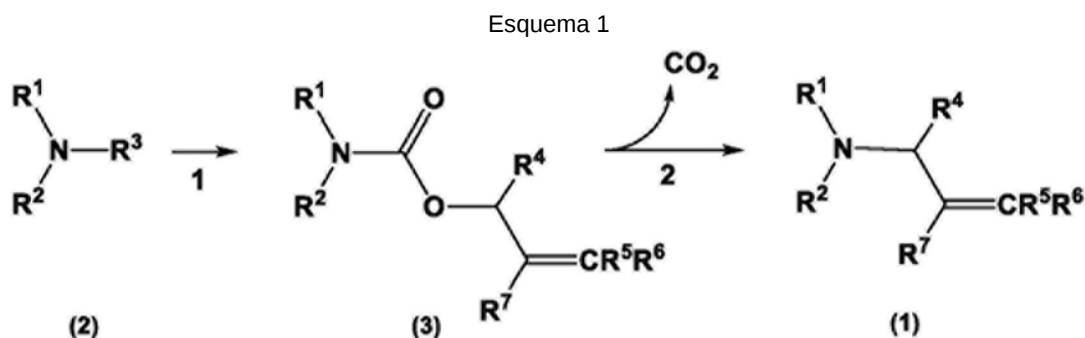
divulgado en la presente memoria puede usarse con cada uno de los enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas de los reactivos divulgados en la presente memoria, proporcionando cada uno de los enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas de los productos divulgados en la presente memoria.

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

Se apreciará que diversos rasgos de la divulgación que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, pueden proporcionarse también en combinación en una sola realización a menos que se excluya específicamente de otro modo en la presente memoria. A la inversa, diversos rasgos de la divulgación que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, pueden proporcionarse también separadamente y/o en cualquier subcombinación adecuada a menos que se excluya específicamente de otro modo en la presente memoria.

4.2 Métodos para elaborar compuestos de N-alilo a partir de aminas terciarias

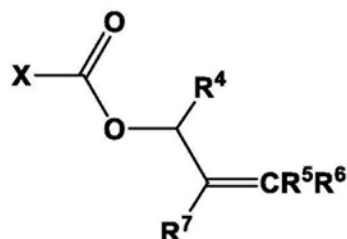
La presente divulgación proporciona un proceso en dos etapas para la formación de compuestos de N-alilo a partir de aminas terciarias que se representa en el Esquema 1, donde la fórmula (2) y R^4 a R^7 son como se definen anteriormente.



La primera etapa implica la N-desalquilación de una amina terciaria de fórmula (2), proporcionando un intermedio de carbamato de N-alilo de fórmula (3) que se descarboxila en la segunda etapa en una reacción catalizada por metal de transición, proporcionando el producto de N-alilo, un compuesto de fórmula (1).

La presente divulgación proporciona también un conjunto de reactivos y métodos alternativos que pueden comprender una o más reacciones que son útiles para convertir una amina terciaria de fórmula (2) en el intermedio de carbamato de N-alilo de fórmula (3).

Por ejemplo, en una realización, se pone en contacto la amina terciaria con un compuesto de fórmula (93)



proporcionando directamente el producto de carbamato de alilo de fórmula (3). En otra realización, se pone en contacto la amina terciaria con un reactivo de halogenoformiato, proporcionando un compuesto de carbamato (p.ej., un compuesto de fórmula (7)) que se convierte posteriormente en el correspondiente intermedio de carbamato de N-alilo de fórmula (3).

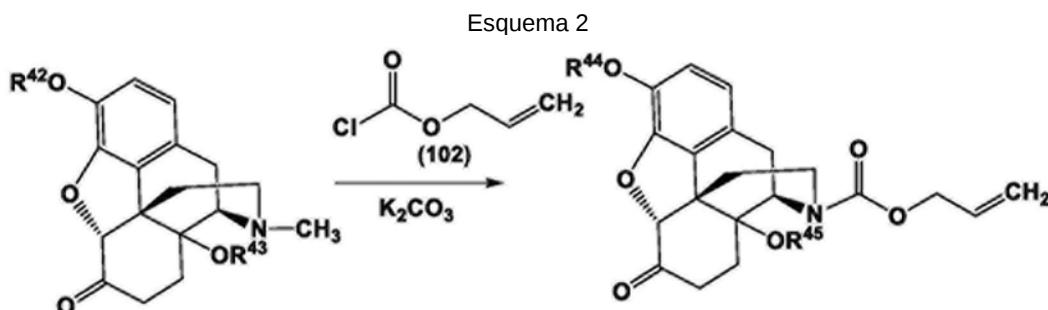
Por ejemplo, en otra realización, se pone en contacto la amina terciaria de fórmula (2) con un reactivo de halogenoformiato portador de al menos un grupo saliente (p.ej., un compuesto de fórmula (6)),

proporcionando un derivado de carbamato (p.ej., un compuesto de fórmula (7)). En ciertas realizaciones, el reactivo de halogenoformiato comprende un grupo saliente. En ciertas realizaciones, el reactivo de halogenoformiato comprende dos grupos salientes. El derivado de carbamato se convierte en el correspondiente carbamato de N-alilo y entonces en el producto de N-alilo en reacciones catalizadas por metal de transición secuenciales.

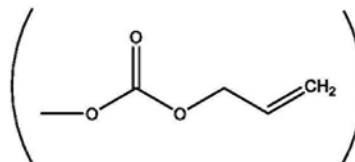
Las dos etapas del Esquema 1 se ilustran mediante los esquemas de reacción siguientes, en que oximorfona y oxicodona (1) se desmetilan a los correspondientes derivados de carbamato y (2) se descarboxilan a los correspondientes compuestos de N-alilo.

4.2.1 Desalquilación de aminas terciarias y formación de intermedios de carbamato: conversión de oximorfona en N-alilnoroximorfona y de oxicodona en N-alilnoroxicodona

Como se señala anteriormente, el proceso divulgado en la presente memoria para la conversión de aminas terciarias en derivados de N-alilo de las mismas puede representarse que comprende dos etapas. En la primera etapa, que se representa en el Esquema 2, se desmetila una amina terciaria poniendo en contacto la amina terciaria con un halogenoformiato de alilo (en este caso, cloroformiato de alilo, el compuesto (102)) en un disolvente en presencia de una base, proporcionando el intermedio de carbamato de N-alilo.



Como se discutía anteriormente, p.ej. en relación con $R^{14'}$ y $R^{16'}$, las definiciones de R^{44} y R^{45} dependerán de los grupos funcionales presentes en R^{42} y R^{43} , respectivamente. Se apreciará que, cuando R^{42} es H,



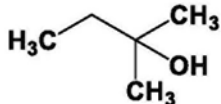
entonces $-OR^{44}$ puede incluir carbonato de alilo. Igualmente, cuando R^{43} es H, entonces $-OR^{45}$ puede ser un carbonato de alilo. La extensión de la formación de carbonato de alilo en las posiciones que comprenden R^{42} y R^{43} depende de la tasa relativa de reacción en estos sitios en comparación con la tasa de reacción de la amina terciaria. Los carbonatos de alilo pueden volver a convertirse en grupos $-OH$ usando métodos descritos a continuación. Se apreciará además que cuando $-OR^{42}$ se selecciona por ser un resto particular que no es un grupo $-OH$, entonces $-OR^{44}$ es también ese resto $-OR^{42}$ particular. Igualmente, se apreciará que cuando $-OR^{43}$ se selecciona por ser un resto particular que no es un grupo $-OH$, entonces $-OR^{45}$ es también ese resto $-OR^{43}$ particular.

La Tabla 1 resume los datos de cinco reacciones según el Esquema 2. Estas incluyen la N-desmetilación de: 3,14-bis-acetoxiomorfona (Reacción 1 en la Tabla 1), oxicodona (Reacción 2), oximorfona (Reacción 3) y 3-aliloximorfona (Reacción 4). Cada una de las Reacciones 1-4 se llevó a cabo con cloroformiato de alilo (compuesto (102)) en exceso (al menos 6 equivalentes de exceso) en presencia de carbonato de potasio (1,5 equivalentes) en 1,2-dicloroetano a temperatura de reflujo durante 48 horas. En las primeras cuatro reacciones, que se llevaron a cabo a la temperatura de reflujo del 1,2-dicloroetano (aproximadamente 84 °C), se consumió un 50-78 % del opioide de partida.

En la Reacción 5, se desmetiló oximorfona con cloroformiato de alilo (compuesto (102)) en exceso en presencia de K_2CO_3 usando alcohol *terc*-amílico como disolvente. La Reacción 5 se llevó a cabo según el método descrito en el Ejemplo 3 (descrito a continuación), en que se añaden cantidades adicionales de cloroformiato de alilo a lo largo del periodo de reacción. En este caso, se consumió más de un 97 % de la oximorfona.

Tabla 1

Reacción	R ⁴²	R ⁴³	Disolvente	% de opioide de partida consumido
1	Acetilo	Acetilo	ClCH ₂ CH ₂ Cl	60
2	CH ₃	H	ClCH ₂ CH ₂ Cl	78
3	H	H	ClCH ₂ CH ₂ Cl	62
4	Alilo	H	ClCH ₂ CH ₂ Cl	50
5	H	H		>97

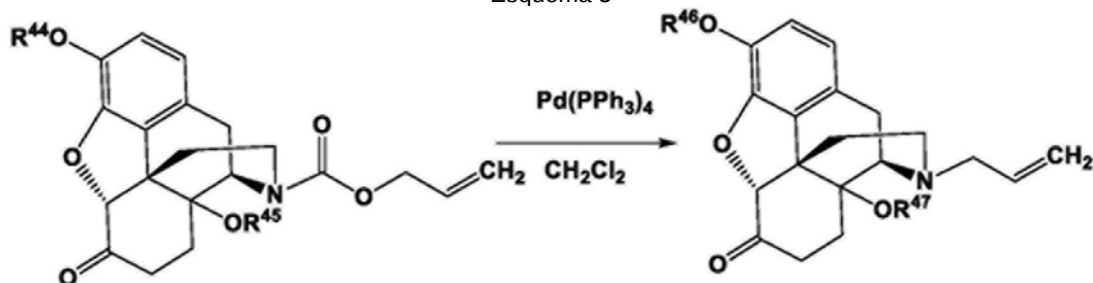


4.2.2 Descarboxilación catalizada por metal de transición de opioides de N-metilo, proporcionando productos de N-alilo

- 5 En la segunda etapa del Esquema 2, se descarboxila el intermedio de carbamato de N-alilo en una reacción catalizada por metal de transición, proporcionando el correspondiente derivado de N-alilo. Como se ilustra en el Esquema 3, se pusieron en contacto los productos de carbamato de la Tabla 1 con un catalizador metal de transición que comprende paladio [0] en la reacción representada en el Esquema 3.

10

Esquema 3



Como se discute anteriormente p.ej. en relación con R^{14'} y R^{16'}, las definiciones de R⁴⁶ y R⁴⁷ dependerán de los grupos funcionales presentes en R⁴⁴ y R⁴⁵, respectivamente. En el Esquema 3, R⁴⁶ y R⁴⁷ pueden ser -H, -CH₃, acetilo o alilo.

15

La Tabla 2 proporciona los resultados obtenidos tras la descarboxilación de los compuestos de partida de carbamato funcionalizados oximorfona y oxicodona identificados en la Tabla 2. Como se indica en la Tabla 2, en ciertas realizaciones las reacciones con compuestos de 3,14-bisacetoxi proporcionaron una mezcla compleja de productos (Reacción 1 de la Tabla 2 siguiente). En contraposición, la descarboxilación de sustratos en que los grupos 3- y 14-hidroxilo no estaban protegidos por acetilación, y por lo tanto estaban presentes como grupos hidroxilo libres o como derivados de carbonato de los mismos, proporcionaron rendimientos mejorados (Reacciones 2 y 3 de la Tabla 2). En estas realizaciones, se llevaron a cabo las reacciones de descarboxilación en diclorometano a una temperatura de aproximadamente 25 °C en presencia de una cantidad catalítica (0,05 equivalentes) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0]. En ciertas realizaciones, R⁴⁷ es -H.

20

25

Tabla 2			
Reacción	R ⁴⁴	R ⁴⁵	Conversión
1	Acetilo	Acetilo	Aproximadamente 5 %, muchos productos
2	CH ₃	H/carbonato de alilo ^(a)	>99 %
3	Carbonato de alilo ^(b)	H/carbonato de alilo ^(a)	>99 %

^(a) Indica una mezcla de especies de carbonato de 14-hidroxilo y 14-alilo.

^(b) Indica que la posición 3 del compuesto portaba un resto carbonato de alilo. Como se señala anteriormente, como en la Reacción 3 de la Tabla 2, se convierte el resto 3-carbonato en 3-aliléter en las reacciones de descarboxilación catalizadas por metal de transición representadas en el Esquema 3 (es decir, R⁴⁶ es alilo).

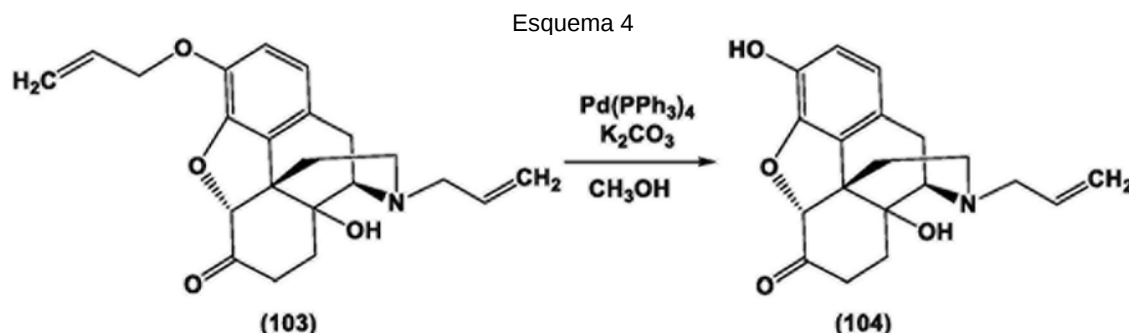
35

Se ha encontrado también que los carbonatos de alilo 14-funcionalizados experimentan selectivamente descarboxilación alílica, facilitando los productos de 14-hidroxilo deseados. Por lo tanto, en las Reacciones 2 y 3 de la Tabla 2, el producto de la reacción catalizada por metal de transición representada en el Esquema 3 es aquel en que R⁴⁷ es -H.

40

Se ha encontrado también que la descarboxilación alílica era exitosa con sustratos funcionalizados con 3-alilo, p.ej. cuando R⁴⁴ del Esquema 3 es un resto carbonato de alilo (Reacción 3 de la Tabla 2). En este caso, se convirtió el grupo 3-alilcarbonato en un derivado de 3-aliléter en lugar de en un hidroxilo libre (es decir, R⁴⁶

es alilo). El 3-aliléter puede convertirse en el correspondiente 3-OH en una reacción catalizada por metal de transición en presencia de una base y un secuestrante de alilo (p.ej., metanol), como se representa en el Esquema 4.

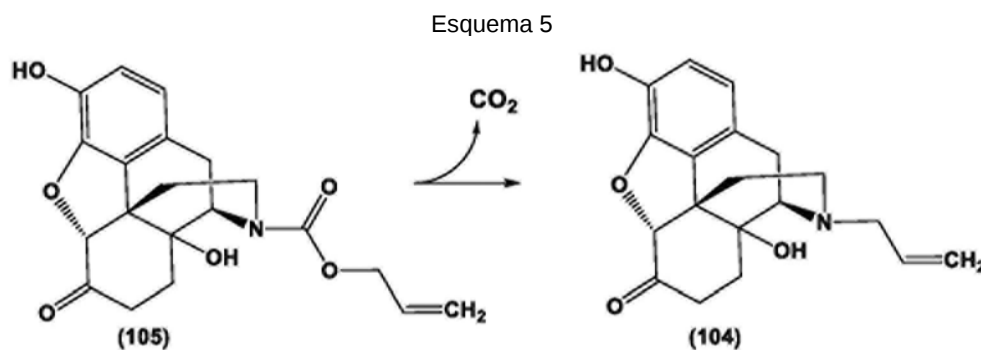


En otras realizaciones, p.ej. como se representa en el Esquema 10, puede evitarse la formación de 3-aliléter incorporando una etapa de tratamiento básico después de la síntesis del derivado de carbamato de N-alilo que comprende un resto 3-carbonato, pero antes de la reacción de descarboxilación catalizada por metal de transición representada en el Esquema 3 anterior y el Esquema 5 siguiente.

4.3 Procesos para la conversión de oximorfona en naloxona y para la conversión de oripavina en naloxona

4.3.1 Proceso para la conversión de oximorfona en naloxona

Como se indica en la Sección 4.2.1, puede ponerse en contacto una amina terciaria, p.ej. oximorfona, con cloroformiato de alilo, proporcionando el derivado de 17-carbamato, p.ej. el 17-carbamato de oximorfona, la 17-aliloxicarbonilnoroximorfona (compuesto (105)) (p.ej., véase el Ejemplo 3 siguiente). El compuesto (105) a su vez puede descarboxilarse proporcionando el compuesto (104) (naloxona) en una reacción catalizada por metal de transición, como se representa en el Esquema 5.

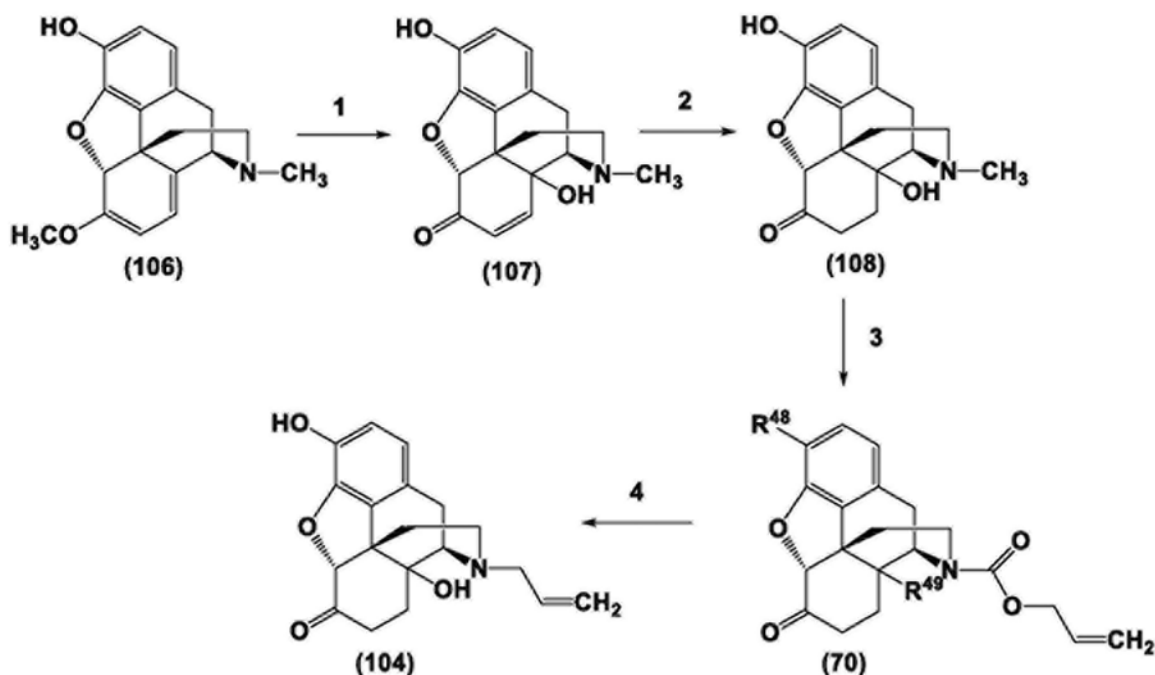


En otra realización ilustrativa, la reacción de descarboxilación representada en el Esquema 5 puede incorporarse a un proceso global, representado en el Esquema 6, para la conversión de oripavina en naloxona. De hecho, el enfoque sintético del Esquema 6 puede llevarse a cabo como un proceso "en un recipiente" sin aislamiento cromatográfico de los productos intermedios.

4.3.2 Proceso para la síntesis de naloxona a partir de oripavina

La descarboxilación catalizada por metal de transición de 17-aliloxicarbonilnoroximorfona puede explotarse para proporcionar el proceso global para la conversión del producto natural oripavina (compuesto 106)) en el derivado semisintético del mismo, naloxona (compuesto 104)) según el esquema de reacción representado a continuación. En estas reacciones, el 3-hidroxilo de oripavina y los 3- y 14-hidroxilos del compuesto (107) y el compuesto (108) (oximorfona) no tienen que protegerse en una o más etapas separadas. Como se divulga a continuación, se espera que el 3-OH fenólico reaccione con el reactivo halogenoformiato de alilo empleado en la reacción de desmetilación, facilitando el carbonato de 3-alilo. Aunque el 14-OH es típicamente menos reactivo que el grupo 3-OH, el grupo carbonato de 14-alilo puede formarse también mediante reacción con el reactivo de halogenoformiato.

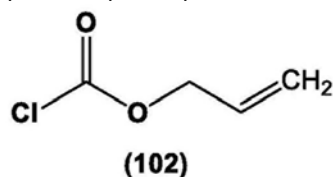
Esquema 6



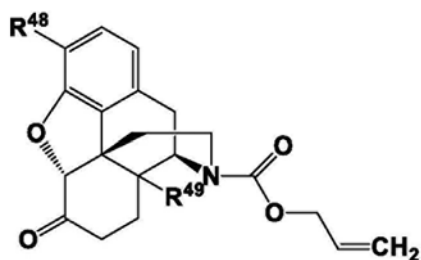
La Etapa 1 del Esquema 6 representa la oxidación de oripavina (compuesto (106)) a 14-hidroximorfinona (compuesto (107)), que puede llevarse a cabo poniendo en contacto oripavina con un peroxiácido tal como ácido peroxiacético, ácido perfórmico o ácido m-cloroperbenzoico. El peroxiácido puede formarse *in situ*, por ejemplo por adición de peróxido de hidrógeno a ácido acético o a ácido fórmico.

En la Etapa 2 del Esquema 6, se hidrogena el compuesto oxidado (compuesto (107)) a oximorfona (compuesto (108)). La hidrogenación puede llevarse a cabo, por ejemplo, con atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador metal precioso tal como paladio soportado sobre carbono (Pd/C) o Pt/C (véanse, p.ej., Krassnig y col. (1996) *Arch. Pharm. Med. Chem.* 329: 325-326; patente de EE.UU. nº 5.112.975 de Wallace; patente de EE.UU. nº 4.472.253 de Schwartz y patentes de EE.UU. nº 1.485.673 y 1.468.805 de Freund y col.). En otras realizaciones, el doble enlace 7,8 del compuesto (107) puede someterse a hidrogenación de transferencia, proporcionando el compuesto (108) (véanse, p.ej., el documento WO 2005/097801 A1; patente de EE.UU. nº 6.177.567 B1; WO 2006/094672 A1 y Fahrenholtz (1972) *J. Org. Chem.* 37(13): 2204-2207).

En la Etapa 3 del Esquema 6, puede ponerse en contacto oximorfona con un halogenoformiato de alilo, p.ej.



cloroformiato de alilo, (compuesto (102)) en un disolvente en presencia de una base, proporcionando el correspondiente carbamato de alilo, un compuesto de fórmula (70)



, en que R^{48} es $-\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ y R^{49} es $-\text{OH}$ u $-\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

En una realización, el material de partida de la Etapa 3, p.ej. oximorfona (compuesto (106)) se pone en un disolvente en presencia de una base. El disolvente puede ser cualquier disolvente adecuado en que pueda avanzar la reacción. En ciertas realizaciones, el disolvente se selecciona del grupo consistente en disolventes

de éter, acetonitrilo, benceno, DMF, DMSO, N,N-dimetilpropionamida, DMPU, DMI, DME, DMAC, NMP, acetato de etilo, formiato de etilo, etilmetilcetona, isobutilmetilcetona, formamida, hexametilfosforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, N-metilformamida, nitrobenzono, nitrometano, propionitrilo, sulfolano, tetrametilurea, THF, tolueno, CHCl_3 , CH_2Cl_2 , 1,2-dicloroetano, acetona, alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etilpentanol, 2-metil-2-hexanol, tetracloruro de carbono, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, trifluorotolueno, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, xileno y combinaciones de dos o más de los mismos.

En realizaciones particulares de la Etapa 3, el disolvente comprende, consiste esencialmente en o es (es decir, consiste en) un alcohol terciario seleccionado del grupo consistente en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etilpentanol, 2-metil-2-hexanol y combinaciones de dos o más de los mismos. En una realización específica, el disolvente comprende alcohol *terc*-amílico. En otra realización específica, el disolvente consiste esencialmente en alcohol *terc*-amílico. En otra realización específica, el disolvente es alcohol *terc*-amílico.

En ciertas realizaciones de la Etapa 3, la base se selecciona del grupo consistente en sales borato (tales como por ejemplo NaBO_3), sales fosfato dibásicas y tribásicas (tales como, por ejemplo, Na_2HPO_4 , Na_3PO_4 , combinaciones de las mismas), sales bicarbonato (tales como, por ejemplo, NaHCO_3 , KHCO_3 , combinaciones de las mismas), sales hidróxido (tales como, por ejemplo, NaOH , KOH , combinaciones de las mismas), sales carbonato (tales como, por ejemplo, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , combinaciones de dos o más de las mismas), aceptores de protón orgánicos (tales como, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropiletamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina, combinaciones de dos o más de los mismos), tampones orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido N-(2-acetamido)-2-aminoetanosulfónico (ACES), ácido N-(2-acetamido)iminodiacético (ADA), N,N-bis(2-hidroxietil)glicina (BICINE), ácido 3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico (CAPS), ácido 2-(ciclohexilamino)etanosulfónico (CHES), ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinpropanosulfónico (EPPS), ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-etanosulfónico (HEPES), ácido 2-(4-morfolinil)etanosulfónico (MES), ácido 4-morfolinpropanosulfónico (MOPS), ácido 1,4-piperazindietanosulfónico (PIPES), ácido [(2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil)amino]-1-propanosulfónico (TAPS), ácido 2-[(2-hidroxi-1,1-bis(hidroximetil)etil)amino]etanosulfónico (TES)), cualquier sal de los mismos y/o combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la base se selecciona del grupo consistente en NaHCO_3 , KHCO_3 , LiHCO_3 , KHCO_3 , LiHCO_3 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOH , KOH , Na_2HPO_4 , Na_3PO_4 , K_2HPO_4 , K_3PO_4 y combinaciones de dos o más de las mismas. En realizaciones específicas, la base se selecciona del grupo consistente en trietilamina, diisopropiletamina, Na_2CO_3 , NaHCO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y combinaciones de dos o más de las mismas. En una realización específica, la base es NaHCO_3 .

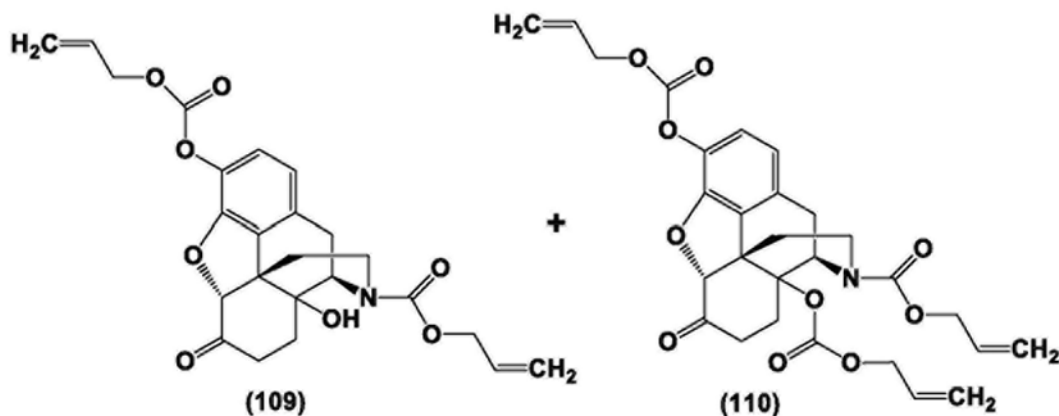
En una realización, la Etapa 3 del Esquema 6 puede llevarse a cabo en presencia de una sal yoduro, que puede seleccionarse del grupo consistente en NaI , KI , LiI , CsI , RbI , MgI_2 , CaI_2 , NH_4I , yoduro de tetrabutilamonio y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la sal yoduro es NaI . En ciertas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad subestequiométrica. En ciertas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad catalítica.

En una realización, se añade halogenoformiato de alilo (compuesto (48)), aquí cloroformiato de alilo (compuesto (102)), a la mezcla y se procesa la reacción a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 85 °C, o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 75 °C, o de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 75 °C, o de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 70 °C, o de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 65 °C, o de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 60 °C durante un periodo inicial de tiempo dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 2 horas, o de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 1,5 horas, o de aproximadamente 0,75 horas a aproximadamente 1,25 horas. En ciertas realizaciones, la reacción se procesa a una temperatura de aproximadamente 55 °C. En ciertas realizaciones, la reacción se procesa durante un periodo inicial de aproximadamente 1 hora. Se analiza una alícuota de la mezcla para determinar la medida de la reacción. Si la reacción no ha avanzado en la medida deseada, se calienta la mezcla, retirando así agua (p.ej., en forma de un azeótropo con alcohol *terc*-amílico) y cloroformiato de alilo, así como cualquier etanol, cloruro de alilo o alcohol alílico que pudiera estar presente en la reacción. Después de enfriar, se repone el disolvente según sea necesario, se añade reactivo de halogenoformiato de alilo adicional y se continúa la reacción. Este ciclo de ensayo, destilación, reposición de disolvente y adición de halogenoformiato de alilo puede repetirse una o más veces. En ciertas realizaciones, particularmente cuando se omite la etapa de tratamiento básico (Etapa 4A del Esquema 10 siguiente), en el producto de carbamato de alilo de fórmula (70), el resto R^{48} puede ser un resto aliloxicarbonilo y, en ciertas realizaciones, R^{49} será un resto hidroxilo (p.ej., véase el compuesto (109)) mientras que, en otras realizaciones, R^{48} y R^{49} serán ambos restos aliloxicarbonilo (p.ej., véase el compuesto (110)). Cuando R^{48} y R^{49} son ambos restos hidroxilo, el compuesto de fórmula (70) es 17-aliloxicarbonilnoroximorfona, compuesto (105).

En ciertas realizaciones, p.ej. aquellas en que R^{48} y/o R^{49} son grupos aliloxicarbonilo, la Etapa 4 puede implicar múltiples subetapas que dan como resultado la conversión del intermedio de 17-aliloxicarbonilo, que

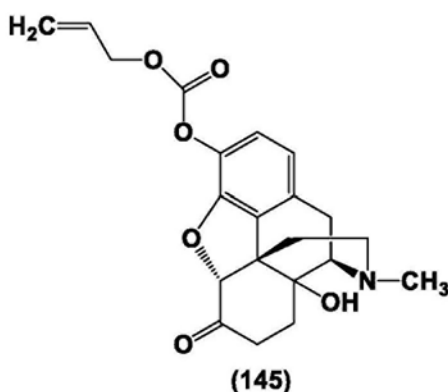
porta un resto 3-aliloxycarbonilo y/o un resto 14-aliloxycarbonilo al producto final, naloxona, como se representa en el Esquema 6. La Etapa 4 del Esquema 6, por lo tanto, refleja la conversión del grupo carbamato de alilo (grupo 17-aliloxycarbonilo) del compuesto (70) en un resto N-alilo a través de la reacción catalizada por metal de transición representada en los Esquemas 1 y 3, y cuando ambos R^{48} y R^{49} son grupos hidroxilo o se convierten en grupos hidroxilo, el producto de la Etapa 4 del Esquema 6 es el compuesto (104), es decir naloxona.

Más específicamente, el producto de la Etapa 3 del Esquema 6 (es decir, los compuestos de fórmula (70)), puede incluir ambos de los siguientes compuestos.



Es decir, el producto de la Etapa 3 del Esquema 6 se espera que porte un grupo aliloxycarbonilo en ambas posiciones 3 y 17, y puede portar también un resto aliloxycarbonilo en la posición 14 también. En ciertas realizaciones, el producto de la Etapa 3 del Esquema 6 porta un hidroxilo libre en la posición 14 y, en realizaciones particulares, el producto de la Etapa 3 del Esquema 6 es casi enteramente compuesto (109)

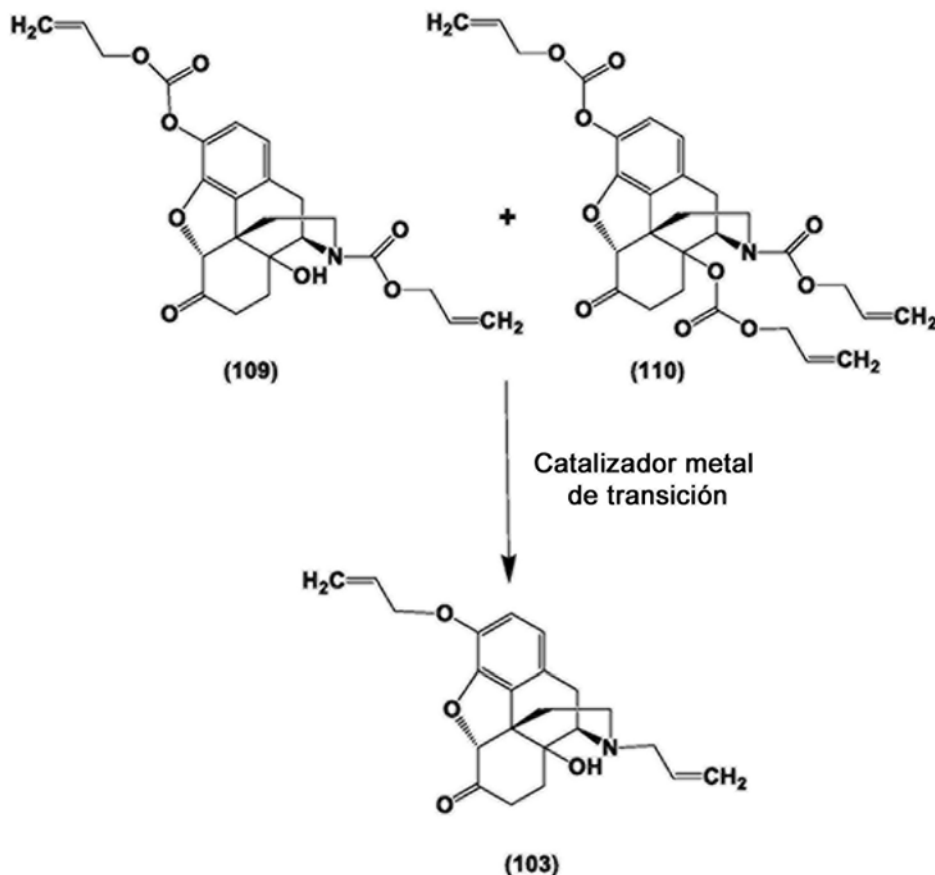
En ciertas realizaciones, particularmente en puntos temporales tempranos (p.ej., véase el Ejemplo 3), el producto inicial de la Etapa 3 del Esquema 6 puede ser el compuesto (145):



y por lo tanto los productos de la Etapa 3 del Esquema 6 pueden incluir compuesto (145), compuesto (109) y compuesto (110).

En una realización, el producto o productos de la Etapa 3 del Esquema 6 se ponen en contacto con un catalizador metal de transición, con lo que el grupo 14-aliloxycarbonilo se convierte en un hidroxilo, el grupo N-alilcarbamato se convierte en un resto N-alilo y el 3-aliloxycarbonilo se convierte en un resto 3-aliléter, como se representa en el Esquema 7.

Esquema 7



En ciertas realizaciones, se disuelve la mezcla de 3,17-dialloxicarbonilnoroximorфона (compuesto (109)) y 3,14,17-trialloxicarbonilnoroximorфона (compuesto (110)) en un disolvente (p.ej., cloroformo o cloruro de metileno) y se añade un catalizador metal de transición adecuado, p.ej. tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0]. Se lleva a cabo la reacción de descarboxilación durante un tiempo adecuado y a una temperatura apropiada para que la reacción avance hasta la terminación. En una realización, se lleva a cabo la reacción durante 4 horas a una temperatura de aproximadamente 20 °C.

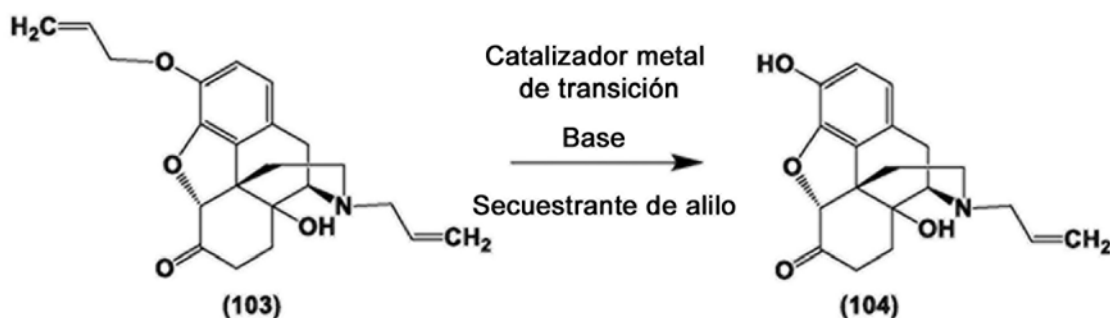
Se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado. Se pone el aceite resultante en un disolvente, p.ej. acetato de etilo, se extrae con ácido, p.ej. HCl 0,5 N y se lava la fase acuosa con un disolvente orgánico, que en una realización es acetato de etilo. Se alcaliniza la fase acuosa, p.ej. a pH 9,1, usando NaOH acuoso al 50 % y se extrae con un disolvente orgánico que, en una realización, es cloroformo. Se combinan las fases orgánicas recuperadas, se secan, se filtran y se concentran, proporcionando un aceite que comprende el producto, 3-allylnaloxona (compuesto (103)), como se representa en el Esquema 7 anterior.

En una realización, se desalila con oxígeno el producto 3-allylnaloxona (compuesto (103)) hasta naloxona, mediante contacto con un catalizador metal de transición adecuado, p.ej. tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0], en presencia de una base y un secuestrante de alilo. En ciertas realizaciones, la base es K₂CO₃.

En una realización, el secuestrante de alilo puede seleccionarse del grupo consistente en 2-etilhexanoato de sodio, morfina, dimedona, ácido 4-metilbencenosulfínico, hidroximetilsulfonato de sodio, ácido bencenosulfínico, toluenosulfonato de sodio, 2-tiofenosulfonato de sodio, toluenosulfonato de tetrabutilamonio, ácido N,N-dimetilbarbitúrico, 4-cloro-3-nitrobencenosulfonato de sodio, ácido fórmico, dietilamina, metanol, etanol y combinaciones de dos o más de los mismos. En otra realización, el secuestrante de alilo es metanol.

En una realización particular, la base es K₂CO₃ y el secuestrante de alilo es metanol, es decir, la reacción es la representada en el Esquema 8

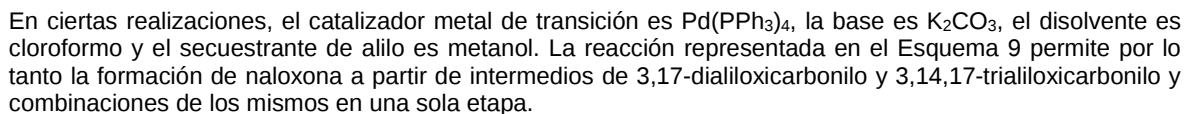
Esquema 8



Por tanto, en una realización, se pone 3-alleternaloxona en un disolvente adecuado y se pone en contacto con una base y un catalizador metal de transición en presencia de un secuestrante de alilo. La base puede seleccionarse de entre aquellas descritas anteriormente como útiles en la Etapa 3 del Esquema 6, y el catalizador metal de transición es un catalizador que comprende un metal de transición seleccionado del grupo consistente en Pd[0], Pd[II], Ni[0], Ni[II], Mo[0], Ru[II], Rh[I] y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones ilustrativas, el catalizador metal de transición es un complejo seleccionado del grupo consistente en Pd(PPh₃)₄, Pd(Ph₂P(CH₂)₄PPh₂)₂, Ni(PPh₃)₄, Ni(Ph₂P(CH₂)₄PPh₂)₂, ((pentametilciclopentadienil)RuCl)₄, [Pd(DBA)₂]/PPh₃, [Pd(OAc)₂]/PPh₃, [Ni(COD)₂]/PPh₃, NiCl₂/PPh₃, Ni[P(OEt)₃]₄, [MO(CO)₆-DPPE], RhH(PPh₃)₄-P(n-Bu)₃ y combinaciones de dos o más de los mismos. En otra realización, el catalizador metal de transición comprende 1, 2, 3 o 4 restos de fosfina. En otra realización, el catalizador metal de transición es tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0]. En una realización, la base es carbonato de potasio y el secuestrante de alilo es metanol. La reacción de desalilación se lleva a cabo durante un tiempo adecuado y a una temperatura apropiada para que la reacción avance hasta la terminación; en una realización, se lleva a cabo la reacción durante 4 horas a una temperatura de aproximadamente 20 °C, es decir, una temperatura típicamente dentro del intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C, o de aproximadamente 17 °C a aproximadamente 23 °C, o de aproximadamente 19 °C a aproximadamente 21 °C.

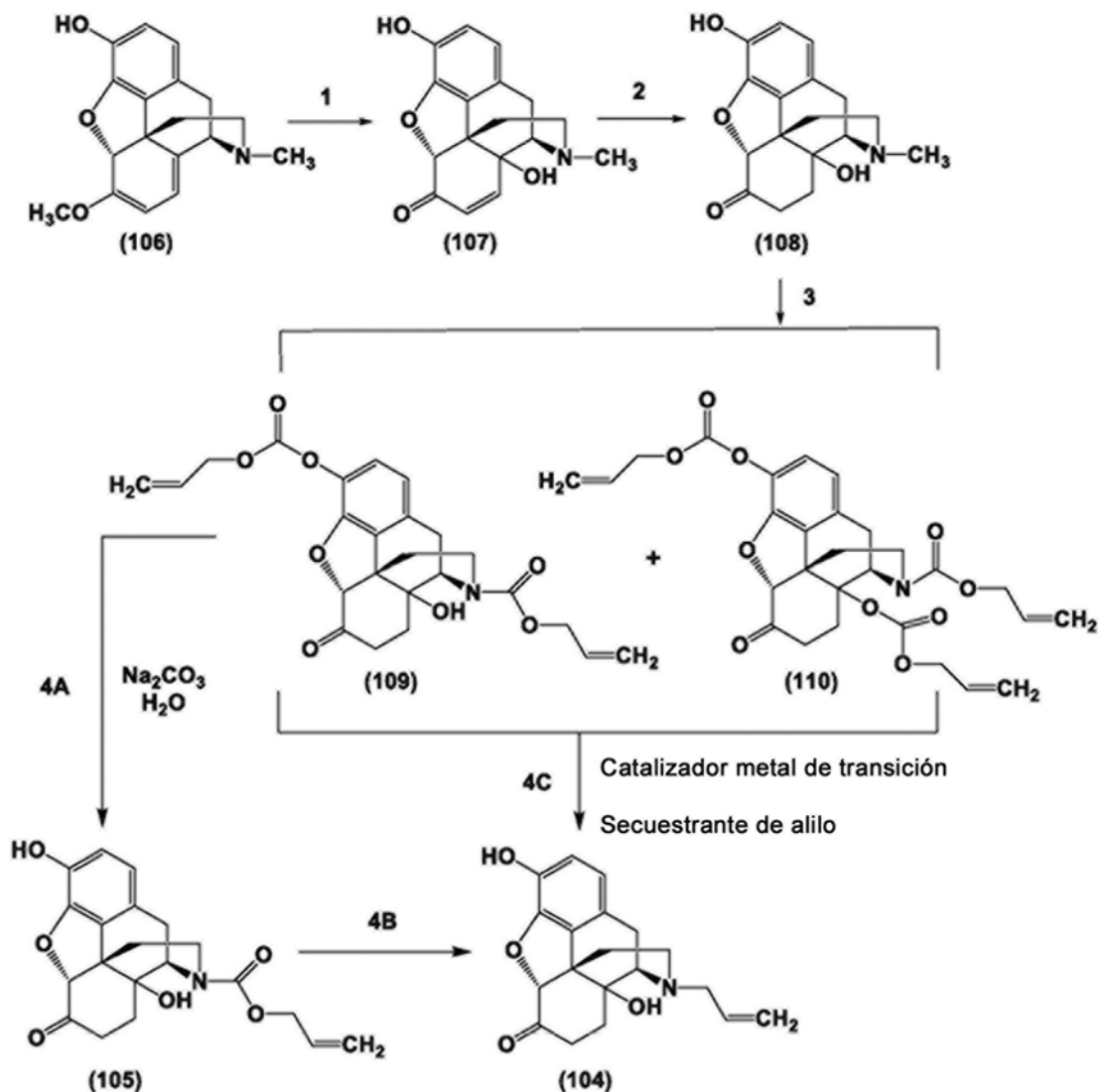
Se filtra la mezcla de reacción y se concentra el filtrado. Se pone el aceite resultante en un disolvente, p.ej. acetato de etilo, se extrae con ácido, p.ej. HCl 0,5 N, y se lava la fase acuosa con un disolvente orgánico, que en una realización es acetato de etilo. Se alcaliniza la fase acuosa, p.ej. a pH 9 usando NaOH acuoso al 50 %, y se extrae con un disolvente orgánico que, en una realización, es cloroformo. Se combinan las fases orgánicas recuperadas, se secan, se filtran y se concentran, proporcionando un aceite que comprende el producto naloxona.

En ciertas realizaciones, pueden combinarse las reacciones de los Esquemas 7 y 8 incluyendo una base y un secuestrante de alilo en la mezcla de reacción usada para desalilación descarboxilativa, proporcionando así el esquema de reacción representado en el Esquema 9.



En otro enfoque, los grupos 3-alilcarbonato y 14-alilcarbonato pueden escindir-se antes de la descarboxilación catalizada por metal de transición del resto 17-carbamato. En esta realización, una vez se considera completada la Etapa 3 del Esquema 6, se añaden base y agua y se calienta la mezcla de reacción a una temperatura y durante un tiempo suficiente para hidrolizar los restos 3-alloxicarbonilo y 14-alloxicarbonilo. Después de enfriar, se acidifica primero la mezcla de reacción a un pH de aproximadamente pH 1 a aproximadamente pH 2 y se dejan separar las fases. Se retiene la fase orgánica, se lava con hidrogenosulfato de sodio al 10 % y se concentra, proporcionando 17-alloxicarbonilnoroximorфона. Esta etapa de hidrólisis puede incorporarse a un proceso global, p.ej. para la producción de naloxona a partir de oripavina, como se representa en el Esquema 10.

Esquema 10



Se representa la etapa de hidrólisis mediada por base descrita anteriormente como la Etapa 4A en el Esquema 10 y la etapa de descarboxilación catalizada por metal de transición (Etapa 4B del Esquema 10) corresponde a la reacción representada en los Esquemas 3 y 5 anteriores.

En ciertas realizaciones, se convierten los compuestos de fórmula (109) y fórmula (110) en el compuesto (104) en la Etapa 4C mediada por un catalizador metal de transición en presencia de un secuestrante de alilo (p.ej., como se representa en el Esquema 9).

En una realización del proceso del Esquema 10, se oxida oripavina (compuesto (106)) (Etapa 1) con un peroxiácido hasta 14-hidroximorfina (compuesto (107)). En ciertas realizaciones, el peroxiácido es ácido peroxibenzoico, ácido perfórmico o ácido peracético, que pueden prepararse *in situ* mezclando peróxido de hidrógeno y ácido fórmico en exceso o ácido acético en exceso. En una realización particular, se oxida oripavina con ácido perfórmico, preparado combinando oripavina, ácido fórmico y peróxido de hidrógeno en una mezcla de reacción. Se calienta la mezcla de reacción a una temperatura adecuada dentro del intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 80 °C, o de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 70 °C, o de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 65 °C, o de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, o de aproximadamente 45 °C a aproximadamente 55 °C, y se mantiene a esa temperatura durante aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 3,5 horas, o de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, o de aproximadamente 1,5 horas a aproximadamente 2,5 horas, hasta que se consume el material de partida. En realizaciones particulares, se lleva a cabo la oxidación a aproximadamente 48 °C durante aproximadamente 2 horas.

Se lleva entonces el producto bruto 14-hidroximorfina (compuesto (107)) de la reacción de oxidación (Etapa 1) directamente a la segunda etapa sin purificación. Por tanto, una vez se completa la oxidación, se

hidrogena la 14-hidroximorfinona bruta (compuesto (107)) (Etapa 2) en presencia de un catalizador de paladio bajo atmósfera de hidrógeno a 40-45 °C (Etapa 2), proporcionando oximorfona (compuesto (108)). El hidrógeno puede proporcionarse a una presión de aproximadamente 15-70 psig, o de aproximadamente 20-65 psig, o de aproximadamente 25-60 psig, o de aproximadamente 30-55 psig, o de aproximadamente 35-50 psig. En una realización, el hidrógeno se proporciona a una presión de 40-45 psig. Se lleva a cabo la hidrogenación a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 80 °C, o de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 70 °C, o de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 65 °C, o de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C. En ciertas realizaciones, se lleva a cabo la hidrogenación a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 45 °C. Se enfría entonces la mezcla de reacción a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 10 °C y se filtra para retirar el catalizador. Se ajusta el pH del filtrado y se agita la mezcla de reacción, dejando que la base libre oximorfona bruta resultante forme un precipitado que se filtra, se lava y se seca.

Se disuelve la oximorfona bruta, que contiene agua residual y, en algunos aspectos, puede contener también etanol residual, en alcohol *terc*-amílico y se seca la solución para retirar el agua. Se trata entonces esta solución de oximorfona con cloroformiato de alilo en exceso (compuesto (102)) y bicarbonato de sodio a 70-85 °C (Etapa 3). Una vez se completa la reacción (es decir, conversión de oximorfona en el 3-alilcarbonato N-alilcarbamato de noroximorfona (compuesto (109)), en que ninguno, algunos o todos los 14-OH pueden convertirse también en un grupo 14-alilcarbonato (es decir, el compuesto (110)), se añaden agua y carbonato de sodio y, en la Etapa 4A, se calienta la mezcla a 80-85 °C durante al menos 15 horas para destruir el cloroformiato de alilo en exceso y para hidrolizar el resto 3-carbonato así como cualquier grupo 14-carbonato que pudiera estar presente, proporcionando el derivado de 17-alilcarbamato de noroximorfona (compuesto (105)). El producto, 17-alilcarbamato de noroximorfona, puede extraerse con un disolvente orgánico adecuado que puede filtrarse, lavarse y secarse usando métodos de procesamiento normales. Si se desea, el producto puede recuperarse por evaporación de ese disolvente.

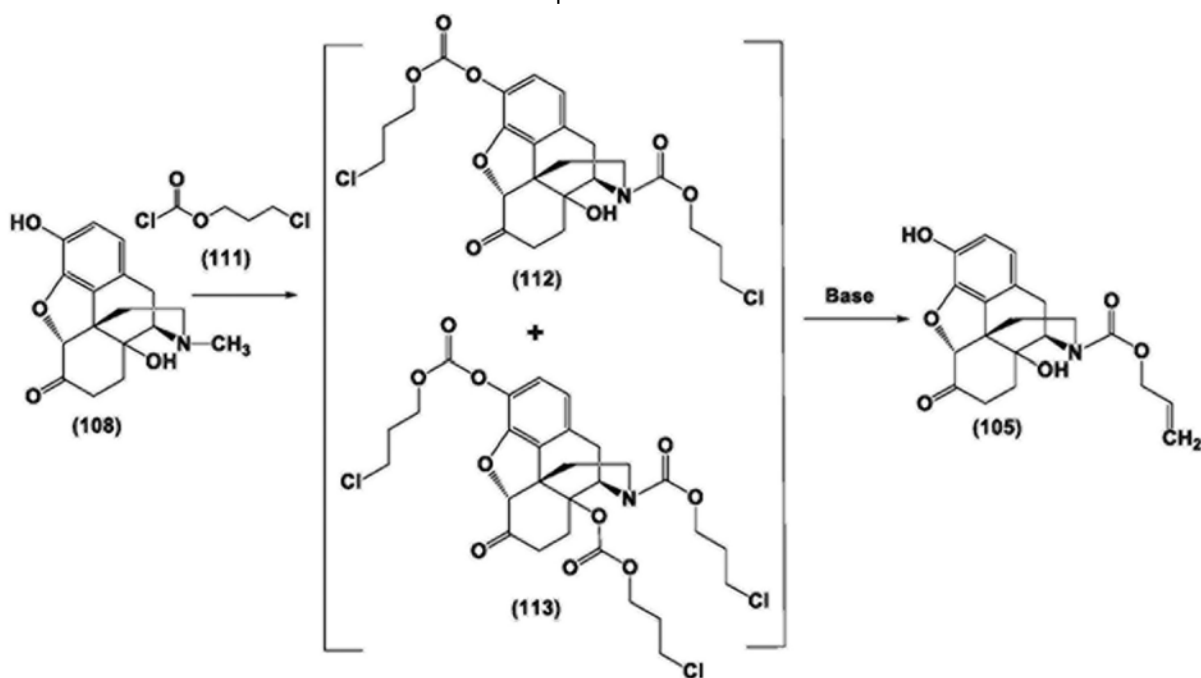
En ciertas realizaciones, puede llevarse a cabo la reacción de oximorfona con cloroformiato de alilo en presencia de una sal yoduro, que puede seleccionarse del grupo consistente en NaI, KI, LiI, CsI, RbI, MgI₂, CaI₂, NH₄I, yoduro de tetrabutilamonio y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la sal yoduro es NaI. En ciertas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad subestequiométrica. En ciertas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad catalítica.

En la reacción de descarboxilación, Etapa 4B, se pone el carbamato de N-alilo de noroximorfona (compuesto (105)) en un disolvente apropiado, p.ej. cloroformo, y se pone en contacto con un catalizador metal de transición, p.ej. tetraquis(trifenilfosfino)paladio [0]. Se deja agitar la mezcla resultante a una temperatura de aproximadamente 20 °C antes de filtrar, p.ej. a través de una almohadilla de CELITE. Se separa entonces el producto deseado, naloxona (compuesto (104)), de la reacción mediante métodos de procesamiento normales.

4.3.4 Procesos adicionales para la conversión de oximorfona en 17-alilcarbamato de noroximorfona y en naloxona

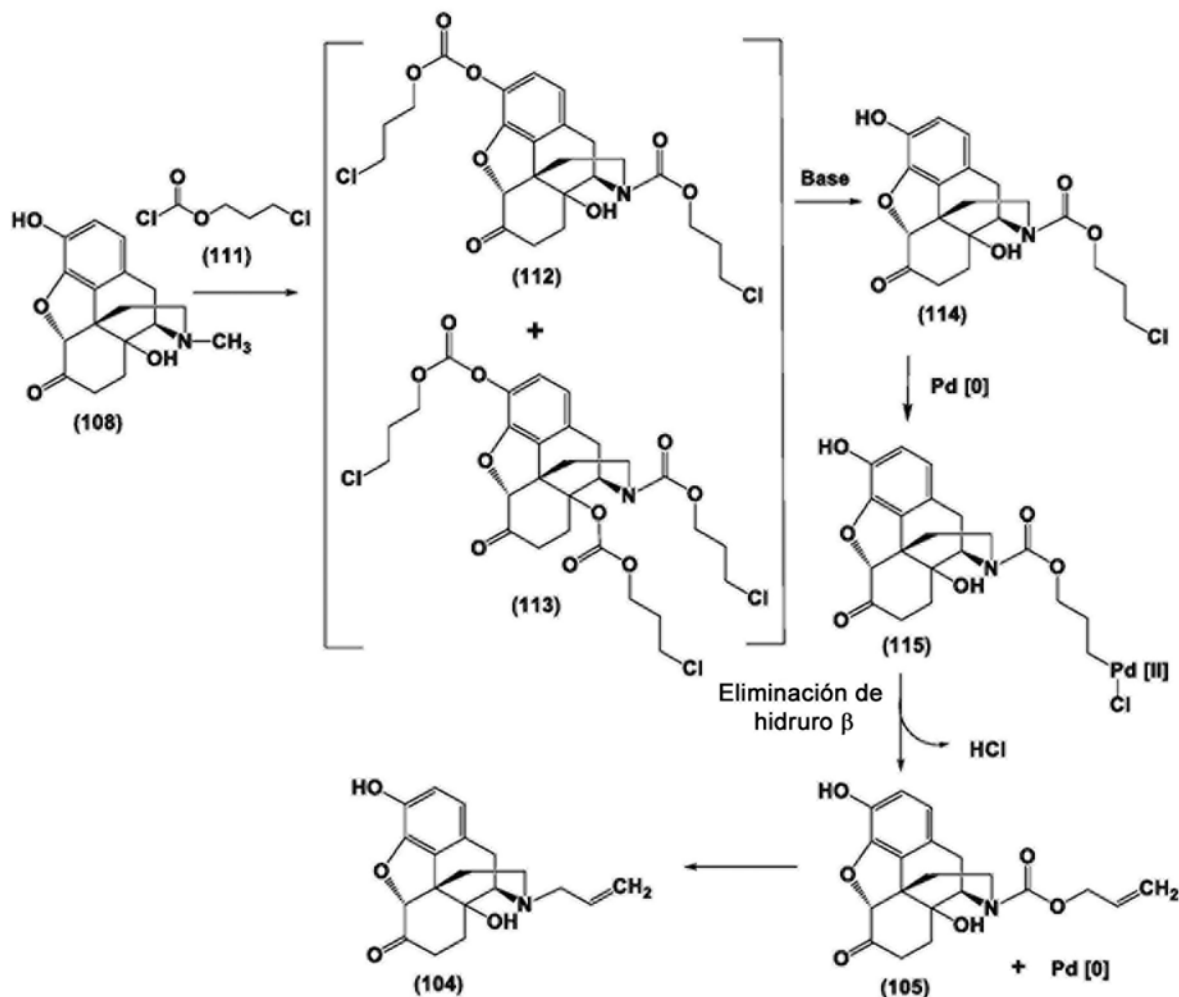
En otra realización, se convierte oximorfona en 17-alilcarbamato de noroximorfona en dos etapas, como se representa en el Esquema 11.

Esquema 11



- Como se proporciona anteriormente, el material de partida oximorfona (compuesto (108)) puede prepararse a partir de oripavina (compuesto (106)) según los métodos representados en los Esquemas 6 y 10 anteriores, y el producto 17-aliilcarbamato de noroximorfona (compuesto (105)) puede convertirse en naloxona (compuesto (104)) mediante las reacciones de descarboxilación catalizada por metal de transición representadas en los Esquemas 3, 5, 6, 7, 9 y 10 anteriormente.
- En una realización adicional, la oximorfona puede convertirse en naloxona como se representa en el Esquema 12.

Esquema 12



Aunque el catalizador metal de transición se representa en el Esquema 12 como "Pd[0]," como se señala anteriormente pueden usarse otros catalizadores metales de transición, incluyendo aquellos catalizadores metales de transición que comprenden Pd[II], Ni[0], Ni[II], Mo[0], Ru[II] y Rh[I] en esas reacciones. En otra realización, el catalizador metal de transición comprende 1, 2, 3 o 4 restos de fosfina. En otra realización, el catalizador metal de transición es tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0].

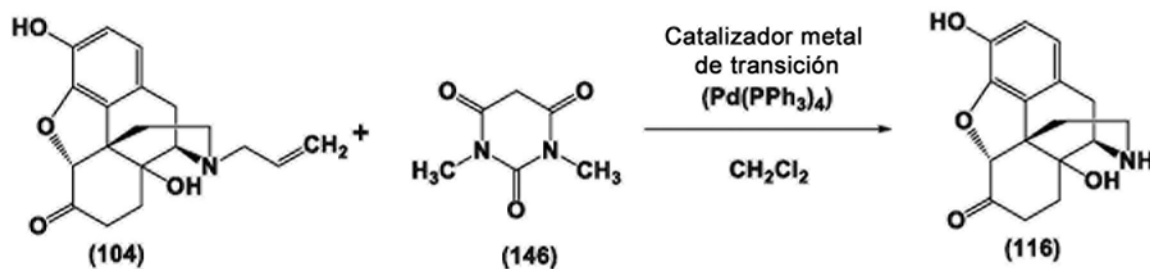
4.4 Síntesis de noroximorfone a partir de oximorfone

4.4.1 Síntesis de noroximorfone a partir de oximorfone

En una realización adicional, se convierte en primer lugar la oximorfone en naloxona mediante los métodos representados en los Esquemas 10 y 12 anteriores, y entonces en noroximorfone mediante el método representado en el Esquema 14, proporcionando así un proceso global para la conversión de oximorfone en noroximorfone.

Se representa el método para la conversión de naloxona en noroximorfina en el Esquema 14.

Esquema 14

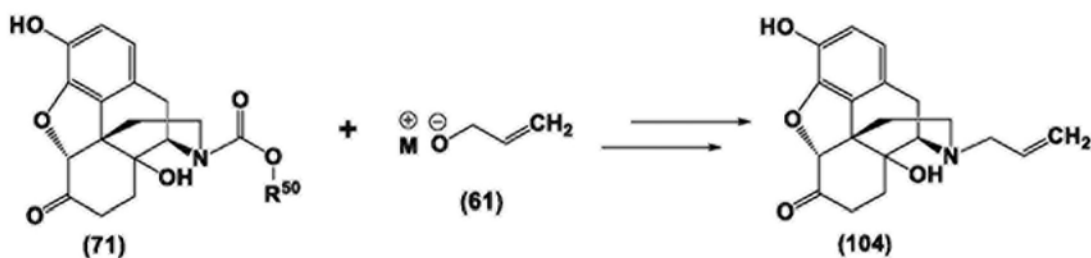


Se pone en contacto naloxona (compuesto (104)) con un secuestrante de alilo, p.ej., ácido N,N-dimetilbarbitúrico (compuesto (146)), y un catalizador metal de transición, p.ej. tetraquis(trifenilfosfino)paladio [0], en diclorometano a una temperatura de aproximadamente 20 °C. Se añade naloxona en forma de suspensión en diclorometano, y se agita la mezcla resultante durante una noche a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 70 °C, o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C, o de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C. Se enfría la mezcla y se recogen los sólidos por filtración, se lavan con diclorometano y se lavan entonces con agua. Se disuelven los sólidos lavados en ácido acuoso (p.ej., agua:ácido sulfúrico concentrado 10:1) a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 70 °C, o de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C, o de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C y se lava la solución con diclorometano antes de alcalinizar a un pH dentro de intervalo de aproximadamente pH 8 a aproximadamente pH 10, p.ej. usando hidróxido de amonio al 28 %. Se recogen los sólidos por filtración y se secan, proporcionando el producto deseado, noroximorfone (véase, p.ej., el Ejemplo 7).

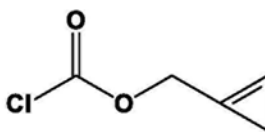
4.4.2 Síntesis de noroximorfone a partir de oximorfone

En una realización adicional, se prepara naloxona a partir de oximorfone en tres etapas. En la primera etapa (no representada en el Esquema 15), se desmetila la oximorfone proporcionando un primer derivado de 17-oxicarbonilo (es decir, un compuesto de fórmula (71)), p.ej. según el método representado en el Esquema 10 anterior pero usando un reactivo halogenoformiato de fórmula $X-C(O)OR^{50}$, donde X se selecciona de -Cl, -Br e -I, y en que R^{50} no es un resto alilo. Por ejemplo, en una realización, R^{50} es fenilo y, en otra realización, R^{50} es bencilo. En la segunda etapa, se pone en contacto el derivado de 17-oxicarbonilo (compuesto (71)) con un derivado de alcóxido de un alcohol alílico (es decir, un compuesto de fórmula (61)), proporcionando un derivado de 17-aliloxycarbonilo (p.ej., el compuesto 105)) que, en una tercera etapa, se descarboxila en una reacción catalizada por metal de transición, p.ej. la de los Esquemas 3 y 5, proporcionando naloxona (compuesto (104)). Se representa esta realización en el Esquema 15.

Esquema 15

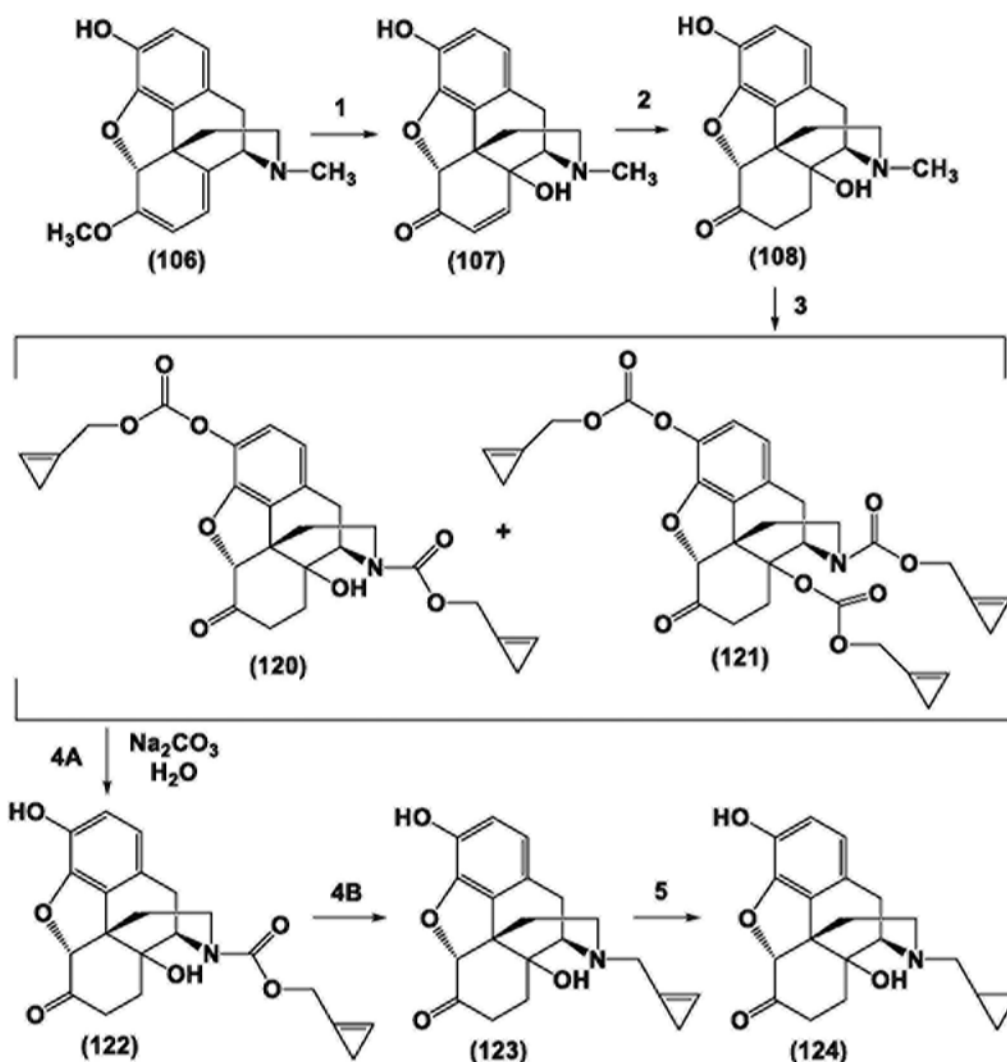


Los métodos de la presente divulgación son versátiles y, solo como ejemplo, se adaptan fácilmente para proporcionar un proceso para la síntesis de naltrexona a partir de oripavina, según el proceso representado



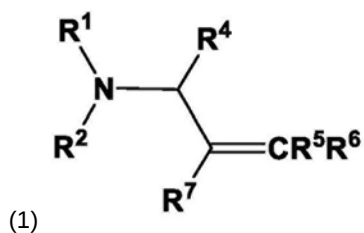
en el Esquema 10 anterior pero usando, p.ej., el compuesto (119) como reactivo de halogenoformiato de alilo para la N-desmetilación de oximorfone, e incluyendo una etapa de hidrogenación final para convertir el resto ciclopropeno en un grupo ciclopropano. Se proporciona un ejemplo ilustrativo de dicho proceso en el Esquema 16

Esquema 16

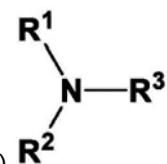


4.5 Método para elaborar compuestos de fórmula (1)

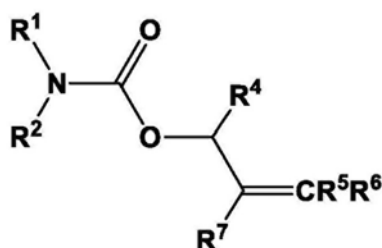
- 5 En una realización, la presente divulgación proporciona un método para elaborar un compuesto de fórmula



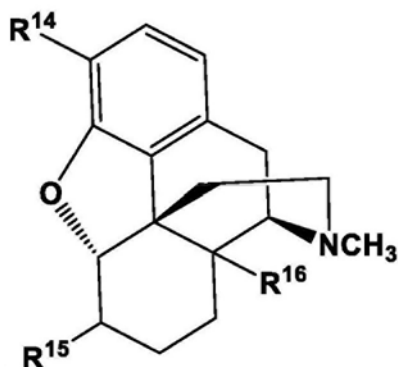
, en que se convierte una amina terciaria de fórmula (2)



en



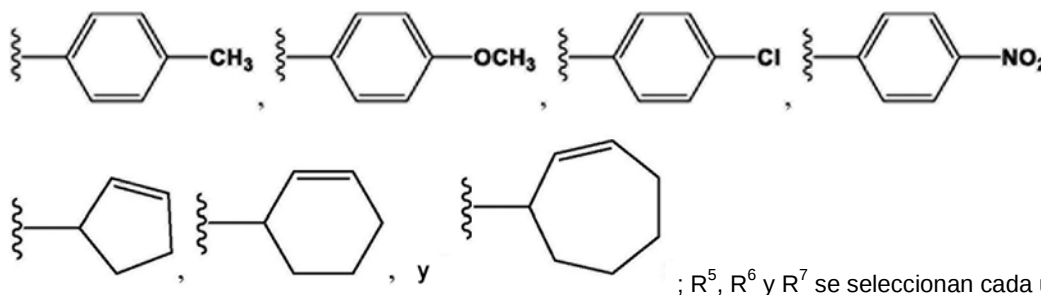
un derivado de carbamato de fórmula (3), se pone en contacto el derivado de carbamato de fórmula (3) con un catalizador metal de transición, proporcionando el compuesto de fórmula (1). El compuesto de fórmula (2) es un compuesto de fórmula (45)



donde:

- 5 R^{14} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de -OH, -H y -OR¹⁷;
 R^{17} es un grupo protector de oxígeno; y
 R^{15} se selecciona de -OH, -H, -OR¹⁷, =O y =CH₂.
 R^4 se selecciona del grupo consistente en -H, -alquilo (C₁-C₆), fenilo, alilo, -2-butenilo, -3-butenilo, -4-pentenilo, -2-propinilo, -2-butenilo, -3-butenilo, -2-pentinilo,

10



15 ; R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo (C₁-C₆), -alqueno (C₂-C₆) y -alquino (C₂-C₆), estando cada alquilo, alqueno y alquino no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 seleccionados independientemente, o R^6 y R^7 se toman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos cada uno formando un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, estando el anillo carbocíclico no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 seleccionados independientemente; R^8 es -OR⁵¹, -F, -Cl, -Br, -I, fenilo o -alquilo (C₁-C₆) y R^{51} es -alquilo (C₁-C₆) o un grupo protector de oxígeno. En ciertas realizaciones, R^6 y R^7 se toman conjuntamente con los átomos de carbono a los que están unidos cada uno formando un anillo carbocíclico de 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, estando el anillo carbocíclico no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 seleccionados independientemente; R^8 es -OR⁵¹, -F, -Cl, -Br, -I, fenilo, o -alquilo (C₁-C₆) y R^{51} es -alquilo (C₁-C₆) o un grupo protector de oxígeno. Por ejemplo, R^6 y R^7 tomados conjuntamente pueden formar un metileno (es decir, -CH₂-) que, combinado con el átomo de carbono al que están enlazados R^6 y R^7 , proporciona un anillo ciclopropenilo de 3 miembros, p.ej. como el contenido en el compuesto de fórmula (18) cuando p es 1.

25

Los compuestos divulgados en la presente memoria pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar lugar por tanto a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. Con referencia a los compuestos de fórmula (1), por ejemplo, así como todos los demás compuestos descritos en la presente memoria que contienen uno o más dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, a menos que se especifique otra cosa, se pretende incluir ambos isómeros geométricos E y Z. El método divulgado en la presente memoria puede usarse con cada uno de los enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas de los reactivos divulgados en la presente memoria para proporcionar cada uno de los enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas de los productos divulgados en la presente memoria.

35

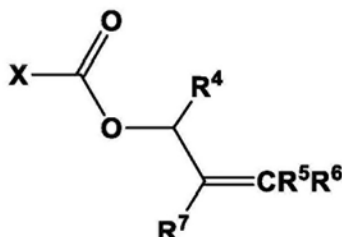
El catalizador metal de transición que media la descarboxilación del compuesto de fórmula (3) para proporcionar el compuesto de fórmula (1) puede seleccionarse del grupo consistente en Pd(PPh₃)₄, Pd(Ph₂P(CH₂)₄PPh₂)₂, Ni(PPh₃)₄, Ni(Ph₂P(CH₂)₄PPh₂)₂, ((pentametilciclopentadienil)RuCl)₄, [Pd(DBA)₂]/PPh₃, [Pd(OAc)₂]/PPh₃, [Ni(COD)₂]/PPh₃, NiCl₂/PPh₃, Ni[P(OEt)₃]₄, [Mo(CO)₆-DPPE], RhH(PPh₃)₄-P(n-Bu)₃ y combinaciones de dos o más de los mismos. En otra realización, el catalizador metal de transición comprende 1, 2, 3 o 4 restos de fosfina. En otra realización, el catalizador metal de transición es tetraakis(trifenilfosfina)paladio [0].

40

El catalizador metal de transición está presente en una cantidad que posibilita avanzar la reacción. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición está presente en una cantidad subestequiométrica. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición está presente en una cantidad catalítica. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición está presente en una cantidad de 0,001 a 30 % en moles o cualquier valor numérico dentro de este intervalo. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición está presente en una cantidad de 0,1 a 10 % en moles o cualquier valor numérico dentro de este intervalo (como aproximadamente 5 % en moles).

4.5.1 Método para elaborar el compuesto de fórmula (3): reacción con halogenoformatos de alilo

En una realización, se prepara el compuesto de fórmula (3) poniendo en contacto el compuesto de fórmula



(2) con un compuesto de fórmula (93)

donde X puede seleccionarse de -

Cl, -Br e -I, en un disolvente. Se lleva a cabo la puesta en contacto del compuesto de fórmula (2) con un compuesto de fórmula (93) en presencia de una base. Se lleva a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula (2) y el compuesto de fórmula (93) en un disolvente que puede seleccionarse del grupo consistente en CHCl_3 , CH_2Cl_2 , 1,2-dicloroetano, tolueno, THF, acetato de etilo, acetona, alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etilpentanol, 2-metil-2-hexanol, acetonitrilo, benceno, tetracloruro de carbono, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, DMF, trifluorotolueno, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, xileno y combinaciones de dos o más de los mismos.

En realizaciones particulares, el disolvente comprende, consiste esencialmente en o es (es decir, consiste en) un alcohol terciario seleccionado del grupo consistente en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etilpentanol, 2-metil-2-hexanol y combinaciones de dos o más de los mismos. En una realización específica, el disolvente comprende alcohol *terc*-amílico. En otra realización específica, el disolvente consiste esencialmente en alcohol *terc*-amílico. En otra realización específica, el disolvente es alcohol *terc*-amílico.

En ciertas realizaciones, se lleva a cabo la reacción entre el compuesto de fórmula (2) y el compuesto de fórmula (93) en presencia de una base seleccionada del grupo consistente en Na_2CO_3 , NaHCO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y combinaciones de dos o más de los mismos.

En ciertas realizaciones, se añade el compuesto de fórmula (93) o su "equivalente haloformiato de alilo" a la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (2) en una sola porción. En otras realizaciones, se añade el compuesto de fórmula (93) en una pluralidad de porciones o en porciones a la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (2) a lo largo del curso de la reacción (p.ej., véanse los Ejemplos 3 y 9 siguientes). Por ejemplo, puede añadirse el compuesto de fórmula (93) en 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más porciones distintas a lo largo del curso de la reacción. Las cantidades individuales del compuesto de fórmula (93) en cada porción pueden ser iguales o diferentes. Las porciones del compuesto de fórmula (93) pueden añadirse a intervalos bien definidos durante la reacción. Por ejemplo, pueden añadirse porciones individuales del compuesto de fórmula (93) aproximadamente cada 1 a 26 horas, aproximadamente cada 20 horas o aproximadamente cada 16 horas a medida que se desarrolle la reacción. Como alternativa, pueden añadirse porciones individuales del compuesto de fórmula (93) en momentos durante la reacción cuando disminuya la tasa de formación del producto o productos deseados.

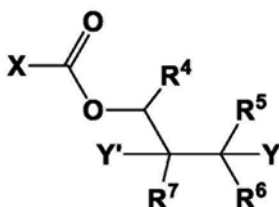
En otra realización, se añade el compuesto de fórmula (93), o su "equivalente halogenoformiato de alilo" continuamente a la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (2) a lo largo del curso de la reacción. En otra realización, se consigue la adición continua preparando una solución del compuesto de fórmula (93) en el disolvente de reacción, p.ej. una solución diluida en una realización, añadiendo la solución diluida a un embudo de adición y añadiendo lentamente por goteo la solución diluida a la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (2). En otra realización, se consigue la adición continua rellenando una aguja hipodérmica equipada con un émbolo accionado mecánicamente con la solución diluida del compuesto de fórmula (93) y añadiendo la solución diluida a través de una aguja hipodérmica a la mezcla de reacción que contiene el compuesto de fórmula (2). En otra realización, se consigue la adición continua usando un reactor continuo o semicontinuo en que se añade el compuesto de fórmula (93) a una corriente que contiene el compuesto de fórmula (2). El volumen de la solución diluida, la concentración de la solución diluida y/o la tasa a la que se añade la solución diluida a la mezcla de reacción pueden variar dependiendo del tiempo necesario para que la reacción consiga una terminación sustancial.

Los métodos para llevar a cabo la adición en porciones y continua de un reactivo líquido a una mezcla de reacción son conocidos en la materia. Por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 2.191.786, 2.583.420, 3.355.486, 3.749.646, 4.217.787, 6.486.692 y 6.994.827 divulgan reactores químicos en que se añade incrementalmente un reactivo a una solución que contiene reactivos adicionales. La adición incremental es conocida en la materia como la dosificación de un reactivo durante un periodo de tiempo finito en contraposición con el vertido del reactivo total en el reactor de una vez. El término adición incremental incluye la adición usando una corriente continua, la adición usando una corriente variable y la adición intermitente usando porciones separadas y otros métodos relacionados. Véase la patente de EE.UU. nº 4.217.287 (col. 2, líneas 56-62).

En ciertas realizaciones, se añade un exceso estequiométrico del compuesto de fórmula (93) o su "equivalente halogenoformiato de alilo" respecto al compuesto de fórmula (2). La relación estequiométrica (molar), es decir, la cantidad total de compuesto de fórmula (93) a cantidad total de compuesto de fórmula (2) puede variar de aproximadamente 1,2:1 a aproximadamente 20:1 en una realización, de aproximadamente 1,8:1 a aproximadamente 9:1 en otra realización, de aproximadamente 1,9:1 a aproximadamente 7:1 en otra realización y de aproximadamente 9:1 a aproximadamente 4,5:1 en otra realización. Se ha descubierto que, para realizaciones en que el compuesto de fórmula (93) se añade en porciones o continuamente a lo largo del curso de la reacción, la cantidad de compuesto de fórmula (93) requerida para alcanzar un nivel deseado de conversión en el compuesto de fórmula (3) se reduce respecto a realizaciones donde se añade la cantidad total del compuesto de fórmula (93) solo al inicio de la reacción. En estas realizaciones en porciones o continuas, la relación estequiométrica (molar) de compuesto de fórmula (93) a compuesto de fórmula (2) oscila de aproximadamente 1,9:1 a aproximadamente 7:1 en una realización, de aproximadamente 1,9:1 a aproximadamente 4,5:1 en otra realización, de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 3:1 en otra realización y de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 2,2:1 en otra realización. Por tanto, puede reducirse la relación molar global de compuesto de fórmula (93) a compuesto de fórmula (2) necesaria para producir el rendimiento deseado del compuesto de fórmula (3). Minimizar la cantidad de compuesto de fórmula (93) empleada puede ser ventajoso cuando ese compuesto posee propiedades indeseables, p.ej. cloroformiato de alilo (compuesto 102)), que es inflamable, tóxico y difícil de manejar y/o desechar.

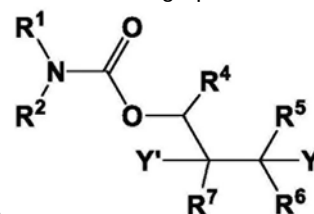
4.5.2 Método de elaboración de compuestos de fórmula (3): eliminación del carbono β de un grupo saliente individual

En otra realización, se prepara el compuesto de fórmula (3) poniendo en contacto el compuesto de fórmula



(2) con un compuesto de fórmula (6)

, en que uno de Y e Y' es un grupo saliente y



el otro es -H, en un disolvente, proporcionando un compuesto de fórmula (7)

El compuesto de fórmula (7) puede convertirse en el compuesto de fórmula (3) como se divulga en la presente memoria.

En aspectos particulares de esta realización, el grupo saliente se selecciona de -Cl, -Br, -I, -OS(O)₂C₄F₉, -OS(O)₂CF₃, -OS(O)₂F, -*para*-toluenosulfonato y -OS(O)₂CH₃. En ciertas realizaciones, el grupo saliente es un halógeno seleccionado de -Cl, -Br e -I. En otras realizaciones, el grupo saliente es -Br.

Se lleva a cabo la puesta en contacto de un compuesto de fórmula (2) con un compuesto de fórmula (6) en presencia de una base que puede seleccionarse, p.ej., del grupo consistente en Na₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃ y combinaciones de dos o más de los mismos.

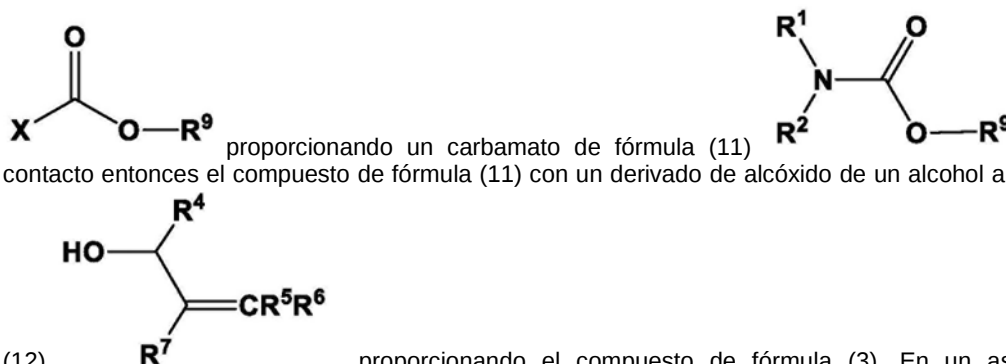
En ciertas realizaciones, se lleva a cabo la conversión del compuesto de fórmula (7) en el compuesto de fórmula (3) en condiciones y/o en la presencia de un reactivo que promueva la eliminación del grupo saliente Y o Y'. En un aspecto de esta realización, la eliminación del grupo saliente Y se promueve por el calor. En otro aspecto, la eliminación del grupo saliente Y se promueve por la exposición a la luz de una longitud de

onda apropiada. En un aspecto adicional, se promueve la eliminación del grupo saliente Y incluyendo un reactivo que es una base. Cuando el reactivo es una base puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo consistente en NaOH, KOH, *terc*-butóxido de sodio (*terc*-BuONa), *terc*-butóxido de potasio (*terc*-BuOK), diisopropilamiduro de litio, hidruro de sodio, *terc*-butil-litio, LiAlH₄, AlCl₃, trietilamina, etóxido de sodio, dietilamiduro de litio (LiN(Et)₂), acetato de potasio (KOAc) y combinaciones de dos o más de los mismos.

Se lleva a cabo la reacción en un disolvente adecuado que puede seleccionarse, p.ej., del grupo consistente en DMSO, 2-metil-propan-2-ol, benceno, hexano, THF, 1,4-dioxano, DMF, dietiléter, acetona, metanol, etanol, tolueno y combinaciones de dos o más de los mismos.

4.5.3 Método para elaborar compuestos de fórmula (3): intercambio de carbamato/alcohol alílico

En otra realización, se preparan los compuestos de fórmula (3) en dos etapas. En la primera, se pone en contacto un compuesto de fórmula (2) con un compuesto de halogenoformiato de fórmula (10)

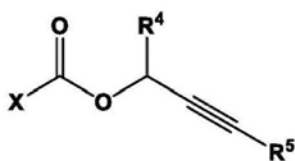


(12), proporcionando un carbamato de fórmula (11). Se pone en contacto entonces el compuesto de fórmula (11) con un derivado de alcóxido de un alcohol alílico de fórmula (12), proporcionando el compuesto de fórmula (3). En un aspecto de esta realización, el derivado de alcóxido es un compuesto de fórmula NaO-CH₂CH=CH₂ (es decir, un compuesto de fórmula (61) en que M es Na).

En una realización, el derivado de alcóxido es NaO-CH₂CH=CH₂ que se prepara haciendo reaccionar sodio con un exceso molar de 15-30 veces de HO-CH₂CH=CH₂, proporcionando una solución de alcóxido que se pone en contacto con una solución de un compuesto de fórmula (11), se calienta la mezcla a 100 °C durante 4 horas y se permite reposar entonces a una temperatura de aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 16 horas.

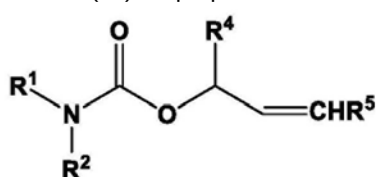
4.5.4 Método para elaborar compuestos de fórmula (3): hidrogenación de alquino

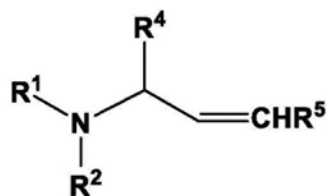
En otra realización, se prepara el compuesto de fórmula (3) poniendo en contacto el compuesto de fórmula



(2) con un halogenoformiato de fórmula (13) proporcionando un compuesto de

fórmula (14), proporcionando un derivado de carbamato de alilo de fórmula (16) e hidrogenando selectivamente entonces el compuesto de fórmula (14), proporcionando un compuesto de fórmula (3) en que R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno. El compuesto de fórmula (16) puede convertirse en un compuesto de fórmula (15)



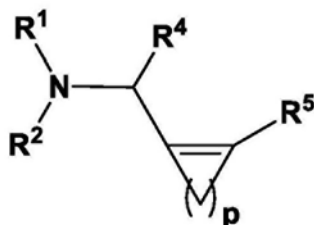


usando las reacciones de descarboxilación catalizadas por metal de transición divulgadas en la presente memoria.

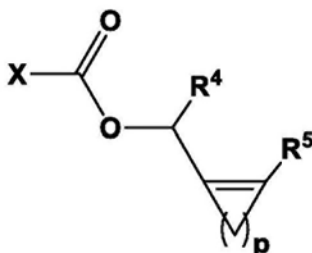
En una realización, se lleva a cabo la reducción (hidrogenación) del alquino a alqueno en metanol con hidrógeno y quinolina en presencia de catalizador de Lindlar al 5 %. En otra realización, se lleva a cabo la reducción en presencia de NaBH₄ 1,0 M, hidrógeno, dietilamina y acetato de Ni[II] en metanol acuoso (véase también la patente de EE.UU. nº 6.335.459).

4.6 Método para elaborar compuestos de fórmula (17)

En una realización adicional, el compuesto de fórmula (1) es un compuesto de fórmula (17)

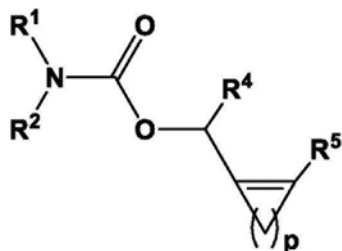


, que puede prepararse poniendo en contacto un compuesto de fórmula (2) con



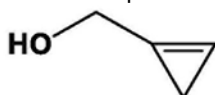
un compuesto de fórmula (19)

, proporcionando un compuesto de fórmula (18)

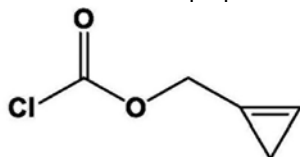


, que es un compuesto de fórmula (3).

En ciertas realizaciones, se prepara el compuesto de fórmula (19) en dos etapas que se describirán usando ciclopropeno-1-metanol como compuesto ejemplar a continuación. En la primera etapa, se sintetiza



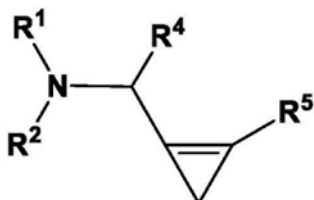
ciclopropeno-1-metanol (compuesto (141)) a partir de 1,1,2-tribromociclopropano-2-metanol como se describe en Dulaymi y col. (1996) *Tetrahedron* 52(10): 3409-3424. Se hace reaccionar entonces el ciclopropeno-1-metanol con fosgeno, proporcionando el siguiente reactivo de cloroformiato



(compuesto (119)), que es un compuesto de fórmula (19), en que X es Cl, p es 1 y R⁴ y R⁵ son cada uno H. La condensación de un alcohol alílico con fosgeno es un método típico que puede usarse para proporcionar los correspondientes reactivos de cloroformiato de alilo que pueden usarse para desalquilar aminas terciarias. Sin embargo, pueden utilizarse otros métodos y reactivos para la conversión de un alcohol alílico en el correspondiente reactivo halogenoformiato. Los derivados de carbamato

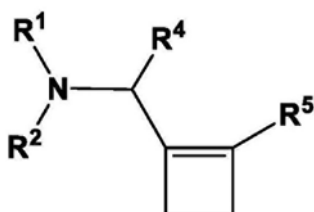
de alilo resultantes pueden descarboxilarse usando las reacciones catalizadas por metal de transición divulgadas en la presente memoria, proporcionando derivados de N-alilo en que el resto alilo del alcohol alílico se ha sustituido por un grupo alquilo de la amina terciaria.

- 5 Se pone en contacto el compuesto de fórmula (18) con un catalizador metal de transición, proporcionando el compuesto de fórmula (17). En ciertas realizaciones, p es 1 y el compuesto de fórmula (17) tiene la siguiente



estructura:

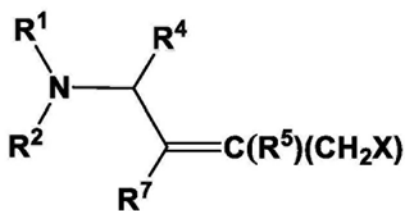
mientras que, en otras realizaciones, p es 2 y el compuesto de



fórmula (17) tiene la siguiente estructura:

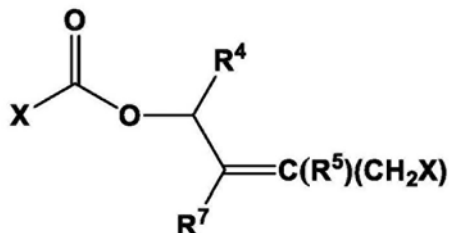
10 4.7 Método para elaborar compuestos de fórmula (20)

En una realización adicional, la presente divulgación proporciona un método para elaborar un compuesto de



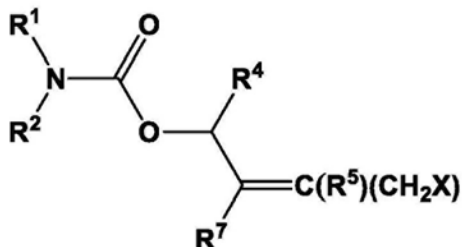
fórmula (20)

, en que se pone en contacto un compuesto de fórmula

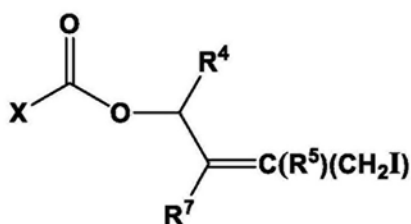


(2) con un compuesto de fórmula (21)

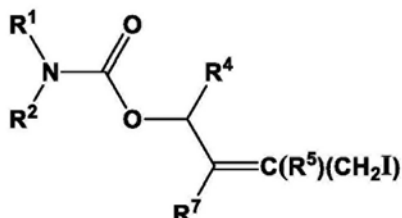
en un disolvente,



- 15 proporcionando un compuesto de fórmula (22). Se lleva a cabo la puesta en contacto del compuesto de fórmula (2) con el compuesto de fórmula (21) en presencia de una base. X puede seleccionarse de -Cl, -Br e -I. En una realización particular, X es -I. En esa realización particular, el compuesto de fórmula (21) es un compuesto de fórmula (21'), es decir,



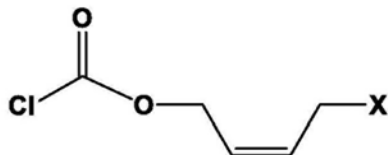
, y el compuesto de fórmula (22) es un compuesto de fórmula (22'), es



decir

5 El compuesto de fórmula (22) puede descarboxilarse entonces en una reacción catalizada por metal de transición, proporcionando el compuesto de fórmula (20).

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula (21) tiene la siguiente estructura química:



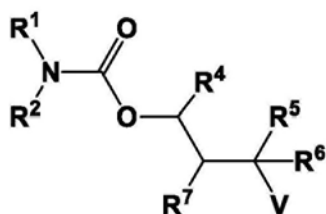
(cuando X es -I, la molécula anterior es el compuesto (142)), que se



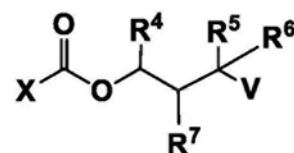
10 prepara haciendo reaccionar un alcohol de la siguiente fórmula (cuando X es -I, la molécula anterior es el compuesto (143)) con fosgeno, proporcionando el cloroformiato representado ((Z)-carbonocloridato de 4-yodobut-2-en-1-ol). Por ejemplo, el alcohol ((Z)-4-yodobut-2-en-1-ol) puede prepararse como se describe por Balas y col. (2009) *J. Med. Chem.* 52: 1005-1017. De nuevo, la condensación de un alcohol alílico con fosgeno es un método típico que puede usarse para proporcionar los correspondientes reactivos de cloroformiato de alilo que pueden usarse para desalquilar aminas terciarias. Sin embargo, 15 pueden usarse también otros métodos y reactivos para la conversión de un alcohol alílico en el correspondiente reactivo de halogenoformiato. Los derivados de carbamato de alilo resultantes pueden descarboxilarse usando las reacciones catalizadas por metal de transición divulgadas en la presente memoria, proporcionando derivados de N-alilo en que el resto alilo del alcohol alílico se ha sustituido por un grupo alquilo de la amina terciaria.

4.8 Método para elaborar compuestos de fórmula (1): eliminación del carbono β

La presente divulgación proporciona también un método para elaborar compuestos de fórmula (1) que incluye la reacción catalizada por metal de transición en que se convierte un compuesto de fórmula (24)



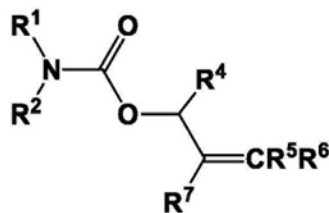
25 en un compuesto de fórmula (1). En una realización ilustrativa, se pone en



contacto un compuesto de fórmula (2) con un compuesto de fórmula (23) en un disolvente, proporcionando el compuesto de fórmula (24), donde V es un grupo saliente. En ciertas realizaciones, se lleva a cabo la puesta en contacto del compuesto de fórmula (2) y el compuesto de fórmula (23) en presencia de una base.

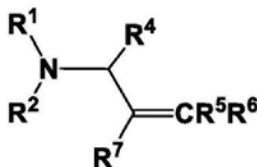
30

Se pone en contacto el compuesto de fórmula (24) con un catalizador metal de transición, proporcionando un



intermedio de carbamato de alilo de fórmula (3)

, que se descarboxila



entonces al correspondiente derivado de N-alilo

, un compuesto de fórmula (1), en

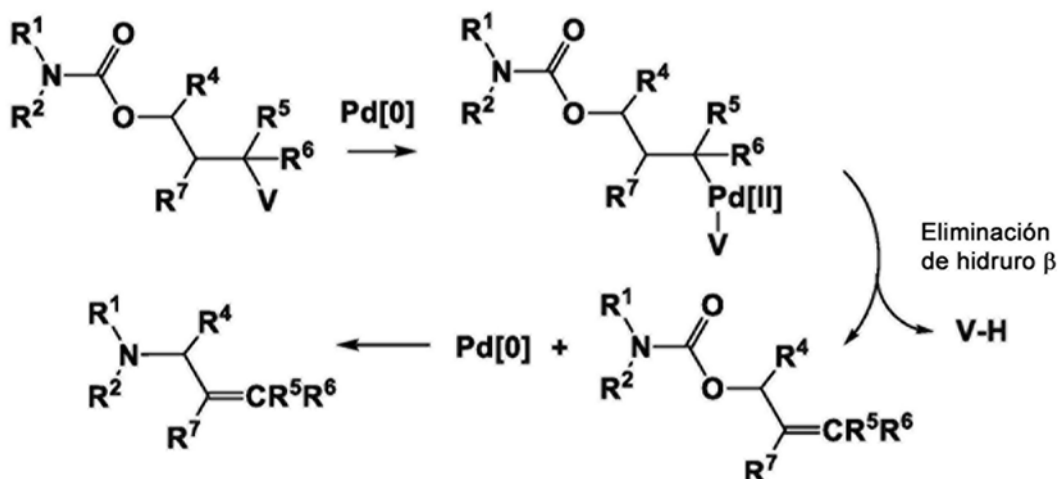
una segunda reacción catalizada por metal de transición.

5

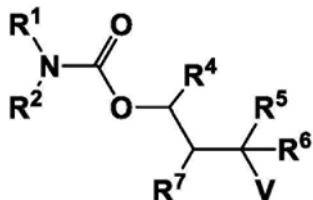
Los solicitantes creen, sin desear ceñirse a esa creencia, que las reacciones de esta realización implican los intermediarios representados a continuación y avanzan con tanto una reacción de inserción de metal como una eliminación del hidruro β , como se representa en el siguiente Esquema 29, ilustrado con un catalizador metal de transición que contiene paladio ejemplar.

10

Esquema 29

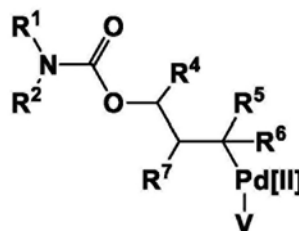


Como se indica en el Esquema 29, se pone en contacto un compuesto de fórmula (24)



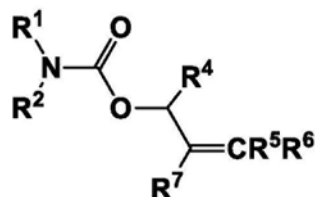
15

, con un catalizador metal de transición que puede insertarse en el enlace

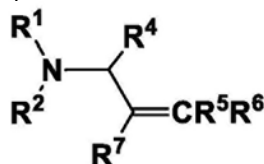


indicado proporcionando un intermedio de fórmula (72)

que experimenta la



eliminación de hidruro β , proporcionando un intermedio de fórmula (3), que a su vez reacciona con el catalizador metal de transición presente en la mezcla de reacción proporcionando el

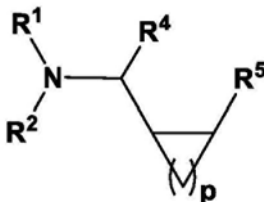


compuesto de N-alilo descarboxilado de fórmula (1). Las reacciones del Esquema 29 proporcionan por lo tanto un proceso catalizado por metal de transición "de una etapa" para la preparación de compuestos de fórmula (1) a partir de compuestos de fórmula (24) (p.ej., véase el Esquema 12, que ilustra el uso de las reacciones del Esquema 29 para la preparación de, p.ej., el compuesto (104) naloxona).

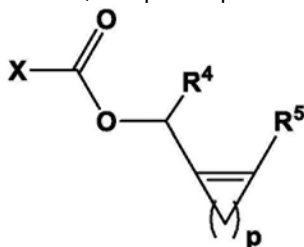
El grupo saliente V puede seleccionarse, por ejemplo, de entre -Cl, -Br, -I, -OS(O)₂C₄F₉, -OS(O)₂CF₃, -OS(O)₂F, -*para*-toluenosulfonato, -OS(O)₂CH₃ y -B(O-alquilo (C₁-C₄))₂.

4.9 Método para elaborar compuestos de fórmula (27)

La presente divulgación proporciona también un método para elaborar compuestos de fórmula (27)

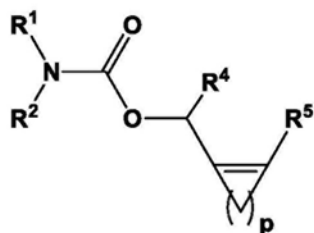


, en que se pone en contacto un compuesto de fórmula (2) con un compuesto de

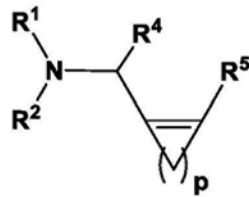


fórmula (19)

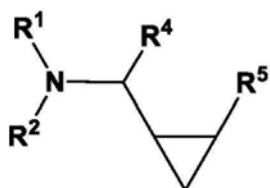
proporcionando un compuesto de fórmula (18)



. Se descarboxila entonces el compuesto de fórmula (18) en presencia de un

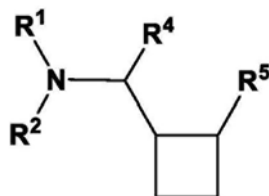


catalizador metal de transición, proporcionando un compuesto de fórmula (17), que se hidrogena entonces, proporcionando el compuesto de fórmula (27). La variable p es un entero seleccionado de 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7. Cuando p es 1, el compuesto de fórmula (27) es un compuesto de la



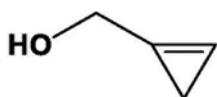
siguiente fórmula

(fórmula (28)), y cuando p es 2, el compuesto de fórmula (27) es



un compuesto de la siguiente fórmula

Como se señala anteriormente, los compuestos de fórmula (19) pueden prepararse en dos etapas. Los



5 alcoholes insaturados, p.ej. (compuesto (141)) pueden prepararse como se describe en Dulayymi y col. (1996) *Tetrahedron* 52(10): 3409-3424. Esos alcoholes pueden hacerse reaccionar entonces con fosgeno, proporcionando los reactivos de halogenoformiato de fórmula (19). Pueden usarse también otros métodos y reactivos para la conversión de un alcohol alílico en el correspondiente reactivo de halogenoformiato de fórmula (19).

10

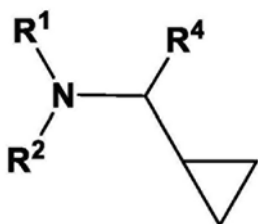
Se condensan los reactivos de halogenoformiato de fórmula (19) con una amina terciaria de fórmula (2) como se describe en los Ejemplos 1 y 2 siguientes, proporcionando los intermedios de carbamato de fórmula (18), que se descarboxilan en reacciones catalizadas por metal de transición, como se describe en los Ejemplos 4, 5 y 6, proporcionando los compuestos de fórmula (17). Se lleva a cabo la hidrogenación de los compuestos de fórmula (17), en una realización, en presencia de catalizador metal precioso que puede dispersarse sobre un soporte sólido, p.ej. Pd/C o Pt/C, bajo atmósfera de hidrógeno. La hidrogenación puede lograrse también usando métodos adicionales divulgados en la presente memoria incluyendo hidrogenación de transferencia.

15

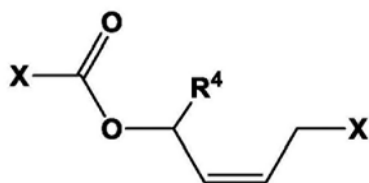
4.10 Método para elaborar compuestos de fórmula (28)

20

La presente divulgación proporciona también un método para elaborar un compuesto de fórmula (28)

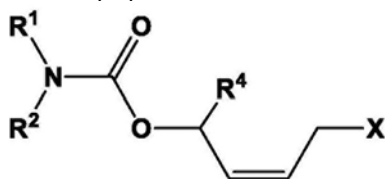


en que se pone en contacto un compuesto de fórmula (2) con un compuesto de

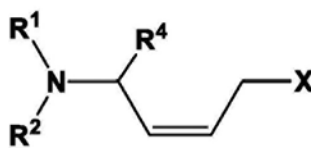


fórmula (29)

proporcionando un derivado de carbamato de fórmula (30)



que se descarboxila en una reacción catalizada por metal de transición,



proporcionando un compuesto de fórmula (31). El compuesto de fórmula (31) se pone entonces en contacto con un reactivo que contiene cinc, p.ej. cinc [0], en presencia de una sal yoduro, proporcionando el compuesto de fórmula (28). X es un halógeno seleccionado de -Cl, -Br e -I. En realizaciones específicas, X es -I.

5

En ciertas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad subestequiométrica. En ciertas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad catalítica.

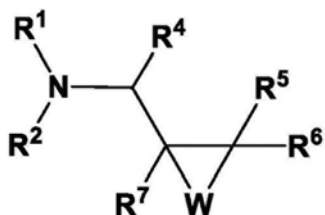
10

Los compuestos de fórmula (29) se preparan mediante condensación del correspondiente alcohol con fosgeno como se señala anteriormente, donde el alcohol se prepara según los métodos divulgados en Balas y col. (2009) *J. Med. Chem.* 52: 1005-1017. Se lleva a cabo la ciclación de yoduro de alilo promovida por cinc, mediante la cual se convierten los compuestos de fórmula (31) en compuestos de fórmula (28), según el método divulgado en Sakuma y col. (2005) *Tetrahedron* 61: 10138-10145. En ciertas realizaciones, se ponen en contacto los compuestos de fórmula (31) con polvo de cinc (3 equivalente) en *tert*-butanol/H₂O 2:1 a temperatura de reflujo bajo atmósfera de argón durante 0,5 horas a aproximadamente 24 horas. Una vez se considera completada la reacción, puede filtrarse la mezcla y retirarse el disolvente por evaporación. Se aíslan entonces los compuestos deseados de fórmula (28) usando métodos y equipos cromatográficos estándares.

15

20 4.11 Método para elaborar compuestos de fórmula (32)

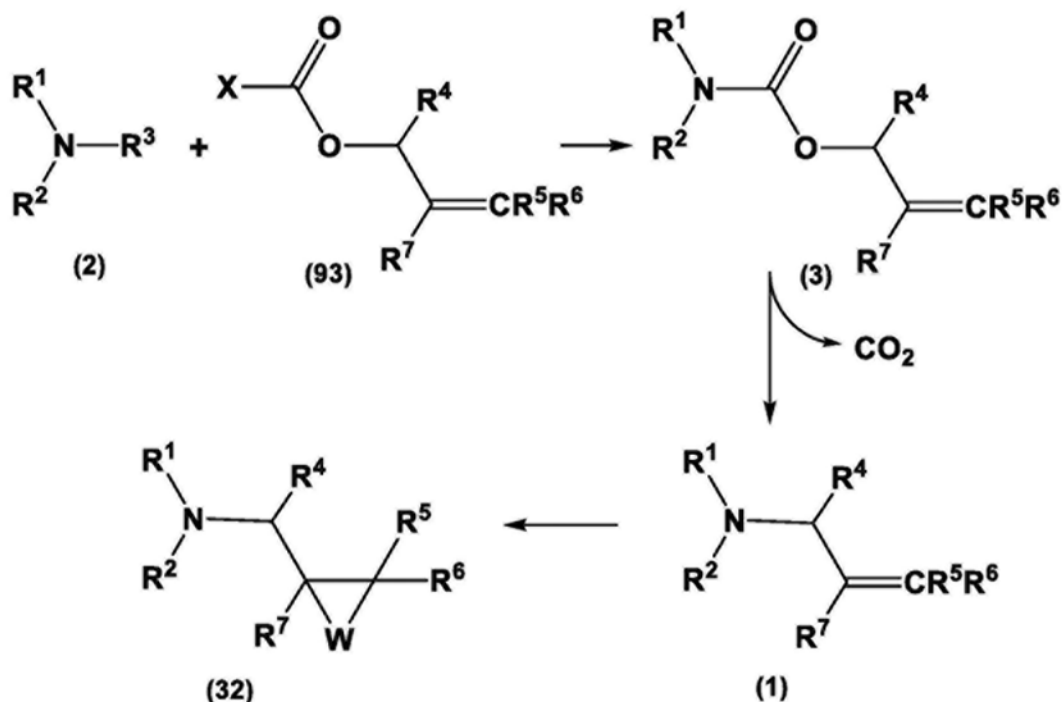
Se proporcionan también procesos para la preparación de compuestos de fórmula (32)



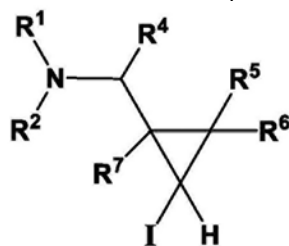
Estos procesos incluyen poner en contacto un compuesto de fórmula (2) con un reactivo de halogenoformiato de fórmula (93), proporcionando un compuesto de fórmula (3) como se describe, p.ej., en la sección 4.5 anterior, y el compuesto de formula (3), a su vez, se convierte en un compuesto de fórmula (1) usando los métodos divulgados en la presente memoria. El compuesto de fórmula (1) puede convertirse entonces en un compuesto de fórmula (32) como se representa en el Esquema 30 y como se describe a continuación.

25

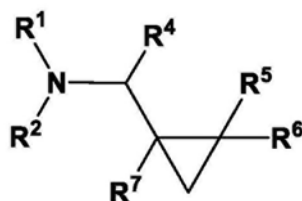
Esquema 30



En una realización, se pone en contacto el compuesto de fórmula (1) con CHI_3 y $CrCl_2$, proporcionando un



- 5 compuesto de fórmula (37), y se pone en contacto el compuesto de fórmula (37) con un reactivo que contiene cinc, p.ej. $cinc[0]$, en presencia de ácido acético, proporcionando un compuesto



de fórmula (38)
 Chem. Soc. 125: 12990-12991.

según los métodos divulgados en Takai y col. (2003) *J. Am.*

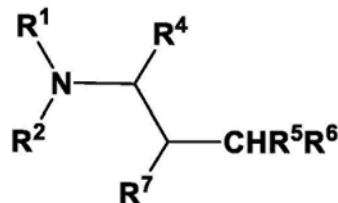
- 10 En otra realización, se recoge el compuesto de fórmula (1) en THF y se añaden CHI_3 (1,5 equivalentes), $CrCl_2$ (4 equivalentes) y N,N,N',N'-tetraetiletilendiamina (TEEDA). Se lleva a cabo la reacción a aproximadamente 25 °C hasta considerarse completada. Se aísla el producto, un compuesto de fórmula (37), y se caracteriza usando métodos de procesamiento normales y metodología analítica. La retirada del grupo yoduro, convirtiendo el compuesto de fórmula (37) en un compuesto de fórmula (38), se logra poniendo en contacto el
- 15 compuesto anterior con cinc en ácido acético, según los métodos divulgados en Martin y col. (1994) *J. Am. Chem. Soc.* 116:4493-4494.

- En otra realización, se pone en contacto el compuesto de fórmula (1) con CH_2I_2 , proporcionando el
- 20 compuesto de fórmula (38) directamente, según los métodos divulgados en la publicación de solicitud de patente de EE.UU. n° US 2007/0142634 A1 y Aggarwal y col. (2003) *Org. Lett.* 5(23): 4417-4420. En una realización, se recoge el compuesto de fórmula (1) en cloruro de metileno a 0 °C y se pone en contacto con el reactivo que contiene cinc dietilcinc (5 equivalentes) seguido de diyodometano (10 equivalentes). Se calienta la reacción a una temperatura de aproximadamente 20 °C y se agita durante aproximadamente 16 horas. Se inactiva la reacción, se aísla el producto deseado de fórmula (38) y se caracteriza usando métodos de

procesamiento normales y metodología analítica. En otras realizaciones, el reactivo que contiene cinc puede seleccionarse del grupo consistente en dietilcinc, polvo de cinc, par de cinc-cobre y combinaciones de los mismos.

5 4.12 Método para elaborar compuestos de fórmula (39)

La presente divulgación proporciona también un método para elaborar un compuesto de fórmula (39) en que se hidrogena un compuesto de fórmula (1), preparado mediante los procesos divulgados en la sección 4.5



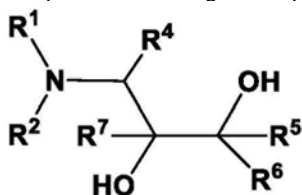
anterior, proporcionando el compuesto de fórmula (39)

* En ciertos métodos,

se recoge el compuesto de fórmula (1) en un disolvente adecuado, se añade un catalizador y se pone en contacto la mezcla con una atmósfera de hidrógeno a una temperatura y durante un tiempo suficiente para convertir el compuesto de fórmula (1) en un compuesto de fórmula (39). En métodos representativos, el disolvente se selecciona del grupo consistente en etanol, metanol, diclorometano, acetato de etilo:metanol 1:1, THF y combinaciones de dos o más de los mismos. El catalizador, por ejemplo, puede seleccionarse del grupo consistente en paladio sobre carbono (Pd/C), platino sobre carbono (Pt/C) y combinaciones de los mismos. La presión de hidrógeno es típicamente entre 15 y 60 psi. La hidrogenación se lleva a cabo típicamente a una temperatura entre aproximadamente 15 °C y 30 °C durante un periodo de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas.

20 4.13 Método para elaborar compuestos de fórmula (40)

La presente divulgación proporciona también un proceso para elaborar compuestos de fórmula (40)

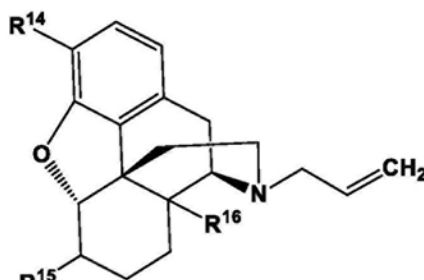


, en que se oxidan los compuestos de fórmula (1), preparados mediante los procesos divulgados en la sección 4.5 anterior, proporcionando el compuesto de fórmula (40). En ciertos procesos, se lleva a cabo la oxidación en presencia de tetróxido de osmio y N-óxido de N-metilmorfolina. En un proceso, se recoge el compuesto de fórmula (1) con agua:THF 1:1 y se pone en contacto con 0,025 equivalentes de tetróxido de osmio y 15 equivalentes de N-óxido de N-metilmorfolina durante un tiempo dentro del intervalo de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 30 horas, o dentro del intervalo de aproximadamente 12 a aproximadamente 24 horas, y a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 30 °C, o a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 25 °C. En ciertos procesos, se lleva a cabo la reacción durante 18 horas a una temperatura de 20 °C.

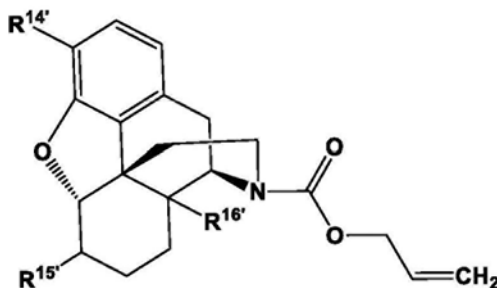
35 4.14 Método para elaborar compuestos de fórmula (41)

Como se señala anteriormente, la presente divulgación proporciona procesos para preparar N-alilaminas a partir de N-alquilaminas terciarias que implican, entre otros, N-desalquilación promovida por halogenoformiato de una amina terciaria (p.ej., un compuesto de fórmula (2)) y una posterior descarboxilación alílica catalizada por metal de transición (p.ej., un compuesto de fórmula (3)), proporcionando la N-alilamina (p.ej., un compuesto de fórmula (1)). Los procesos divulgados en la presente memoria son útiles para preparar N-alilaminas a partir de opioides.

Por consiguiente, en una realización particular, la presente divulgación proporciona un método para elaborar



un compuesto de fórmula (41) , en que se pone en contacto un



compuesto de fórmula (95) con un catalizador metal de transición en un disolvente, proporcionando el compuesto de fórmula (41), donde R^{14} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de -OH, -H y -OR¹⁷; R^{15} se selecciona de -OH, -H, -OR¹⁷, =O y =CH₂; y R^{17} es un grupo protector de oxígeno. Como se discute anteriormente, p.ej. en relación con el compuesto de fórmula (95), R^{14} , R^{15} y R^{16} son como se definen anteriormente.

En una realización particular, R^{14} y R^{16} son cada uno -OH y R^{15} es =O, y por lo tanto el compuesto de fórmula (41) es naloxona.

En una realización de este método, $R^{14'}$ se selecciona de -OC(O)OCH₂CH=CH₂ y -OH y R^{16} es -OH. En otra realización, R^{14} , $R^{14'}$, R^{16} y $R^{16'}$ son cada uno -OH y R^{15} y $R^{15'}$ son cada uno =O.

En una realización adicional, el catalizador metal de transición se selecciona del grupo consistente en Pd(PPh₃)₄, Pd(Ph₂P(CH₂)₄PPh₂)₂, Ni(PPh₃)₄, Ni(Ph₂P(CH₂)₄PPh₂)₂, ((pentametilciclopentadienil)RuCl)₄, [Pd(DBA)₂]/PPh₃, [Pd(OAc)₂]/PPh₃, [Ni(COD)₂]/PPh₃, NiCl₂/PPh₃, Ni[P(OEt)₃]₄, [Mo(CO)₆-DPPE], RhH(PPh₃)₄-P(n-Bu)₃ y combinaciones de dos o más de los mismos. En otra realización, el catalizador metal de transición comprende 1, 2, 3 o 4 restos de fosfina. En otra realización, el catalizador metal de transición es tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0].

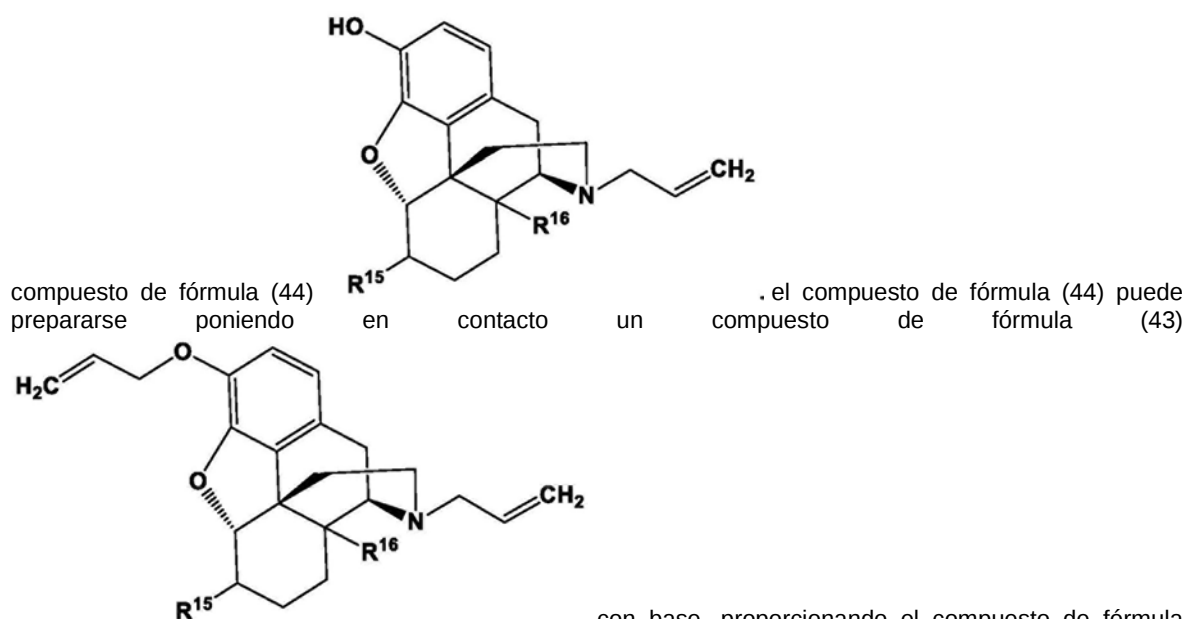
En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición está presente en una cantidad subestequiométrica. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición está presente en una cantidad catalítica. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición está presente en una cantidad de 0,001 a 30 % en moles o cualquier valor numérico dentro de este intervalo. En ciertas realizaciones, el catalizador metal de transición está presente en una cantidad de 0,1 a 10 % en moles o cualquier valor numérico dentro de este intervalo (como aproximadamente 5 % en moles).

En otra realización, se lleva a cabo la reacción de descarboxilación en un disolvente seleccionado del grupo consistente en CHCl₃, CH₂Cl₂, 1,2-dicloroetano, tolueno, THF, acetato de etilo, acetona, alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etilpentanol, 2-metil-2-hexanol, acetonitrilo, benceno, tetracloruro de carbono, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, DMF, trifluorotolueno, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, xileno y combinaciones de dos o más de los mismos.

En ciertas realizaciones, el grupo protector de oxígeno, R^{17} , se selecciona del grupo consistente en *terc*-butildifenilsililo, *terc*-butildimetilsililo, trimetilsililo, trisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililioximetilo, β -metoxietoximetilo, [bis-(4-metoxifenil)fenilmetilo], metoximetilo, *para*-metoxibencilo, metiltiometo, pivaloilo, metilo, etoxietilo, trifenilmetilo, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)OR¹⁸ y -alquilo (C₁-C₆), estando cada alquilo no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{21} seleccionados independientemente; R^{18} es -alquilo (C₁-C₆), -alqueno (C₂-C₆) o -alquino (C₂-C₆), estando cada alquilo, alqueno y alquino no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{21} seleccionados independientemente; y cada R^{21} se selecciona independientemente de -OH, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN y fenilo.

4.14.1 Método para elaborar compuestos de fórmula (41): hidrólisis de 3-éter

En un método para elaborar un compuesto de fórmula (41) en que el resto R^{14} es -OH, proporcionando así un

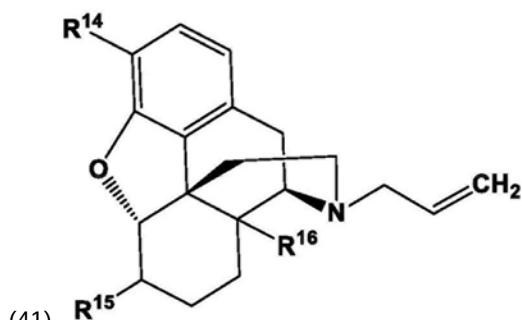


En métodos particulares, la base se selecciona del grupo consistente en Na₂CO₃, NaHCO₃, KHCO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaOH, KOH, LiOH y combinaciones de los mismos.

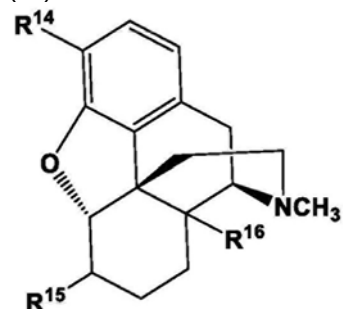
En otros métodos, el aliléter, p.ej. del compuesto (143), puede escindirse (1) en presencia de Pd/C, ácido para-toluenosulfónico en agua o metanol a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 6 horas (véase, p.ej., Boss y col. (1976) *Angw. 24Chem., Int. Ed., Engl.* 15:558); (2) en presencia de dióxido de selenio/ácido acético en dioxano a temperatura de reflujo durante aproximadamente 1 hora (véase, p.ej., Kariyone y col. (1970) *Tetrahedron Lett.* 11(33): 2885-2888); (3) en presencia de NaAlH₂(OCH₂CH₂OCH₃), en tolueno a temperatura de reflujo durante aproximadamente 10 horas (véase, p.ej., Kametani y col. (1976) *J. Org. Chem.* 41: 2545); (4) en presencia de Ph₃P/Pd(OAc)₂ en ácido fórmico a aproximadamente 90 °C durante 1 hora (véase, p.ej., Hey y col. (1973) *Angew. Chem., Int. Ed., Engl.* 12:928); (5) en presencia de un catalizador de Pd[0], Bu₃SnH, en ácido acético y para-nitrofenol (véase, p.ej., Four y col. (1982) *Tetrahedron Lett.* 23: 1825); (6) en presencia de Pd(Ph₃P)₄ y LiBH₄ en THF (véase, p.ej., Bois-Choussey y col. (1996) *J. Org. Chem.* 61: 9309); en este método, puede usarse también NaBH₄ como agente secuestrante de alilo (véase, p.ej., Beugelmans y col. (1994) *Tetrahedron Lett.* 35: 4349); (7) en presencia de Pd(Ph₃P)₄ y PhSiH₃ durante aproximadamente 0,5 horas (véase, p.ej., Dessolin y col. (1995) *Tetrahedron Lett.* 36: 5741); (8) en presencia de cloruro de bis(benzonitrilo)paldio (II), en benceno a temperatura de reflujo durante aproximadamente 16 horas a aproximadamente 20 horas (véase, p.ej., Bruce y col., "Cleavage of Allyl Phenyl Ethers by Bis(benzonitrile)palladium (II) Chloride" (julio de 1981) *J. Chem. Res. Synop.* No.7, pág. 193); (9) en presencia de RhCl₃ en etanol a temperatura de reflujo (véase, p.ej., Martin y col. (1982) *J. Org. Chem.* 47: 1513); (10) en presencia de LiPPh₂ en THF a temperatura de reflujo durante aproximadamente 4 horas (véase, p.ej., Mann y col., "761. The Dealkylation of Alkyl Aryl Ethers and Sulphides by Diaryl-phosphide and -arsenide Ions" (1965) *J. Chem. Soc.* pág. 4120-4127); (11) en presencia de SiCl₄ y NaI, en CH₂Cl₂ y acetonitrilo durante aproximadamente 8 horas (véase, p.ej., Bhatt y col. (diciembre de 1982) *Synthesis* 12: 1048-1050) y (12) en presencia de NaBH₄ y I₂ en THF a 0 °C (véase, p.ej., Thomas y col. (1997) *Tetrahedron Lett.* 38: 4721).

4.14.2 Método para elaborar compuestos de fórmula (41): halogenoformiato de alilo

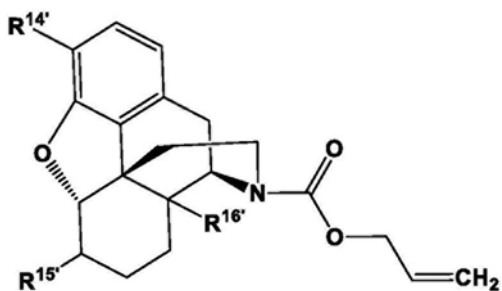
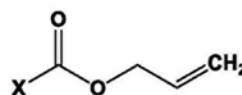
En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para elaborar un compuesto de fórmula



, en que se pone en contacto un compuesto de fórmula (45)



que comprende una base, proporcionando un compuesto de fórmula (95)



5 que puede descarboxilarse en la reacción catalizada por metal de transición descrita en la Sección 4.3.1, proporcionando un compuesto de fórmula (41), donde R^{14} , $R^{14'}$, R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} , $R^{16'}$ y X se definen como anteriormente. Como se discute anteriormente, para un grupo que contiene carbonato presente en $R^{14'}$, $R^{15'}$ y/o $R^{16'}$, formados a partir de un grupo -OH en R^{14} , R^{15} y/o R^{16} , respectivamente, ese grupo que contiene carbonato puede volver a convertirse en el grupo -OH.

10 En ciertas realizaciones, la base se selecciona del grupo consistente en Na_2CO_3 , NaHCO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOH , KOH , LiOH y combinaciones de dos o más de los mismos.

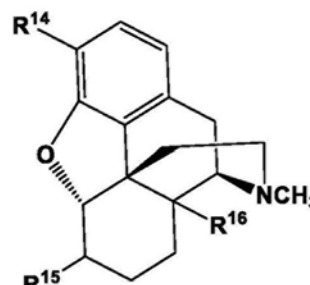
15 En ciertas realizaciones, el disolvente se selecciona del grupo consistente en CHCl_3 , CH_2Cl_2 , 1,2-dicloroetano, tolueno, THF, acetato de etilo, acetona, alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etilpentanol, 2-metil-2-hexanol, acetonitrilo, benceno, tetracloruro de carbono, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, DMF, trifluorotolueno, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, xileno y combinaciones de dos o más de los mismos.

20 En realizaciones particulares, el disolvente se selecciona del grupo consistente en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etilpentanol, 2-metil-2-hexanol y combinaciones de dos o más de los mismos. En una realización específica, el disolvente es alcohol *terc*-amílico.

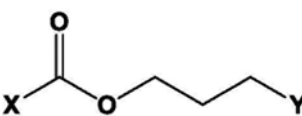
25 En otra realización, se lleva a cabo la reacción en presencia de una cantidad catalítica de una sal yoduro que puede seleccionarse de, p.ej., NaI , KI , LiI , CsI , RbI , MgI_2 , CaI_2 , NH_4I , yoduro de tetrabutilamonio y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la sal yoduro es NaI . En ciertas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad subestequiométrica.

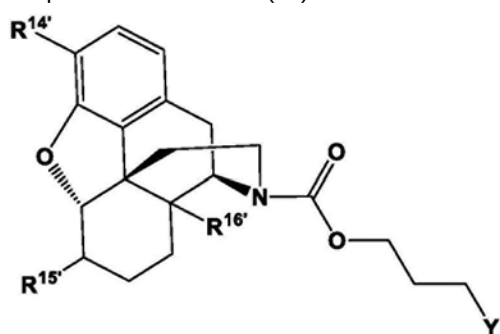
30 **4.14.3 Método para elaborar compuestos de fórmula (41): eliminación del carbono β de un grupo saliente**

En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para elaborar un compuesto de fórmula



(41), en que se pone en contacto un compuesto de fórmula (45) con un

compuesto de fórmula (46)  proporcionando un compuesto de fórmula (47)



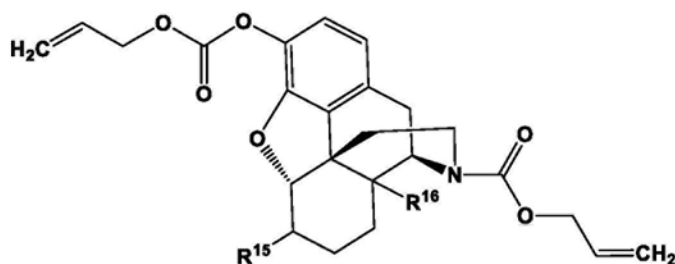
, donde R^{14} , $R^{14'}$, R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} , $R^{16'}$, X e Y se definen como anteriormente. En ciertas realizaciones, el grupo saliente Y se selecciona de -Cl, -Br, -I, -OS(O)₂C₄F₉, -OS(O)₂CF₃, -OS(O)₂F, -*para*-toluenosulfonato y -OS(O)₂CH₃. En una realización específica, Y es -Cl.

En ciertas realizaciones, se convierte el compuesto de fórmula (47) en un compuesto de fórmula (42) en condiciones y/o en la presencia de un reactivo que promueva la eliminación del grupo saliente Y. En un aspecto de esta realización, se promueve la eliminación del grupo saliente Y por calor. En otro aspecto, se promueve la eliminación del grupo saliente Y mediante exposición a luz de una longitud de onda apropiada. En un aspecto adicional, se promueve la eliminación del grupo saliente Y incluyendo un reactivo que sea una base. Cuando el reactivo es una base, por ejemplo, puede seleccionarse del grupo consistente en NaOH, KOH, *terc*-BuONa, *terc*-BuOK, diisopropilamiduro de litio, hidruro de sodio, *terc*-butil-litio, LiAlH₄, AlCl₃, trietilamina, etóxido de sodio, LiN(Et)₂, KOAc y combinaciones de dos o más de los mismos.

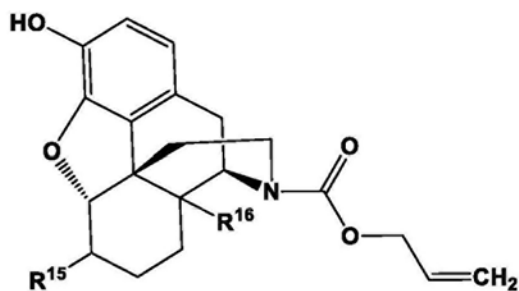
El compuesto de fórmula (42) puede descarboxilarse en la reacción catalizada por metal de transición descrita en la Sección 4.3.1, proporcionando un compuesto de fórmula (41). En ciertas realizaciones, la base se selecciona del grupo consistente en NaOH, KOH, *terc*-BuONa, *terc*-BuOK, diisopropilamiduro de litio, hidruro de sodio, LiAlH₄, AlCl₃, trietilamina, etóxido de sodio, LiN(Et)₂, KOAc y combinaciones de dos o más de los mismos.

4.14.4 Método para la elaboración de compuestos de fórmula (41): hidrólisis de 3-carbamato

En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para elaborar un compuesto de fórmula (41) que comprende la etapa de poner en contacto un compuesto de fórmula (49)



con una base, proporcionando un compuesto

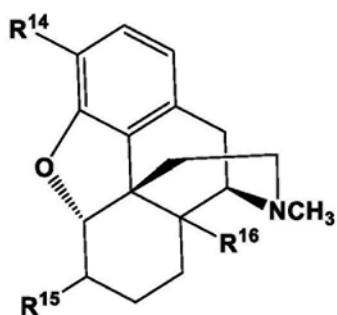


de fórmula (50) que es un compuesto de fórmula (42) en que R^{14} es -OH. En una realización particular, R^{15} es =O y R^{16} es -OH.

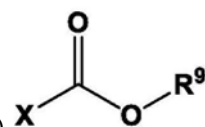
4.14.5 Método para elaborar compuestos de fórmula (41): intercambio de carbamato

5

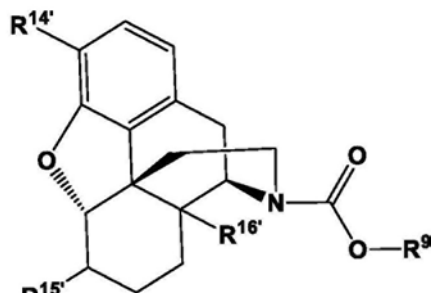
En una realización adicional, la presente divulgación proporciona también un método para elaborar compuestos de fórmula (41) que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (45)



con un compuesto de fórmula (10)



proporcionando un

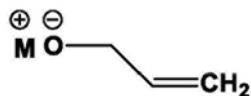


compuesto de fórmula (60) son como se definen anteriormente.

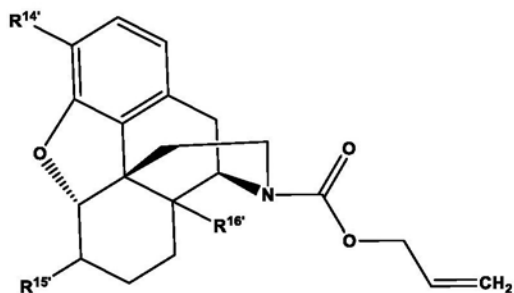
, donde R^{14} , $R^{14'}$, R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} , $R^{16'}$ y X

10

Se pone en contacto el compuesto de fórmula (60) con un derivado de alcóxido, el compuesto de fórmula (61)

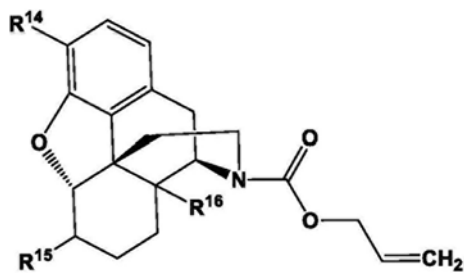


, proporcionando el compuesto de fórmula (95)



. En esta realización, R^9 se selecciona de fenilo y 4-nitrofenilo; $R^{14'}$, $R^{15'}$ y $R^{16'}$ son como se definen anteriormente y M se selecciona del grupo consistente en Na, K y Li. El compuesto de fórmula (95) puede convertirse en el compuesto de fórmula (42)

15

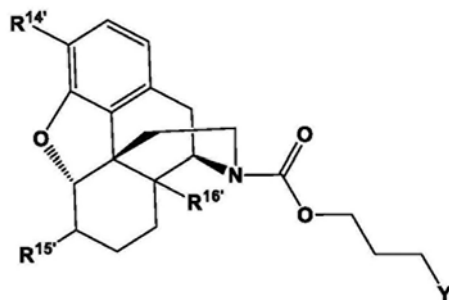


mediante hidrólisis básica. El compuesto de fórmula (42) puede descarboxilarse en una reacción catalizada por metal de transición como se describe en la Sección 4.3.1 anterior, proporcionando un compuesto de fórmula (41).

- 5 La formación del compuesto derivado de alcóxido de fórmula (61) y las condiciones para la reacción del compuesto derivado de alcóxido de fórmula (61) con el compuesto de fórmula (60), proporcionando el compuesto de fórmula (42), puede llevarse a cabo según los métodos divulgados en Villani y col. (1986) *Arzneim-Forsch./Drug Res.* 36(II), No. 9: 1311-1314. Por consiguiente, en una realización, el derivado de alcóxido es $\text{NaO-CH}_2\text{CH=CH}_2$ y se prepara haciendo reaccionar sodio con un exceso molar de 15-30 veces de $\text{HO-CH}_2\text{CH=CH}_2$, proporcionando una solución de alcóxido que se pone en contacto con una solución de un compuesto de fórmula (60), se calienta la mezcla a 100 °C durante 4 horas y se deja reposar entonces a una temperatura de aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 16 horas, proporcionando como producto deseado un compuesto de fórmula (42).

15 4.15 Método para elaborar compuestos de fórmula (41): eliminación del carbono β de un grupo saliente

En otra realización, la presente divulgación proporciona un método para elaborar compuestos de fórmula (41)



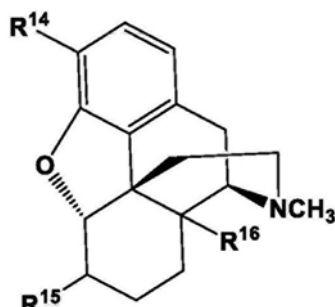
- en que se pone en contacto un compuesto de fórmula (47)
 20 catalizador metal de transición en un disolvente, proporcionando el compuesto de fórmula (41), donde R^{14} , $\text{R}^{14'}$, R^{15} , $\text{R}^{15'}$, R^{16} , $\text{R}^{16'}$ e Y son como se definen anteriormente. El grupo saliente Y puede seleccionarse de -Cl, -Br, -I, $\text{OS(O)}_2\text{C}_4\text{F}_9$, $\text{-OS(O)}_2\text{CF}_3$, $\text{-OS(O)}_2\text{F}$, *-para*-toluenosulfonato y $\text{-OS(O)}_2\text{CH}_3$. En una realización específica, Y es -Cl. Como se discute anteriormente, para un grupo que contiene carbonato presente en $\text{R}^{14'}$, R^{15} y/o $\text{R}^{16'}$, formado a partir de un grupo -OH de R^{14} , R^{15} y/o R^{16} , respectivamente, ese grupo que contiene carbonato puede volver a convertirse en el grupo -OH antes de la adición del catalizador metal de transición.

- El grupo protector de oxígeno, R^{17} , puede seleccionarse del grupo consistente en *terc*-butil-difenilsililo, *terc*-butildimetilsililo, trimetilsililo, triisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililoximetilo, β -metoxietoximetilo, [bis-(4-metoxifenil)fenilmetilo], metoximetilo, *para*-metoxibencilo, metiltiometilo, pivaloilo, metilo, etoxietilo, trifenilmetilo, -C(O)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), -C(O)OR^{24} y -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), estando cada alquilo no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{25} seleccionados independientemente; R^{24} es -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), -alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$) o -alquinilo ($\text{C}_2\text{-C}_6$), estando cada alquilo, alquenilo y alquinilo no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{25} seleccionados independientemente y cada R^{25} se selecciona independientemente de -OH, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN y fenilo.

- En ciertas realizaciones de este método, el catalizador metal de transición se selecciona del grupo consistente en $\text{Pd(PPh}_3)_4$, $\text{Pd(Ph}_2\text{P(CH}_2)_4\text{PPh}_2)_2$, $\text{Ni(PPh}_3)_4$, $\text{Ni(Ph}_2\text{P(CH}_2)_4\text{PPh}_2)_2$, ((pentametilciclopentadienil)RuCl)₄, $[\text{Pd(DBA)}_2]/\text{PPh}_3$, $[\text{Pd(OAc)}_2]/\text{PPh}_3$, $[\text{Ni(COD)}_2]/\text{PPh}_3$, $\text{NiCl}_2/\text{PPh}_3$, $\text{Ni[P(OEt)}_3]_4$, $[\text{Mo(CO)}_6\text{-DPPE}]$, $\text{RhH(PPh}_3)_4\text{-P(n-Bu)}_3$ y combinaciones de dos o más de los mismos. En otra realización, el catalizador metal de transición comprende 1, 2, 3 o 4 restos de fosfina. En otra realización, el catalizador metal de transición es tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0].

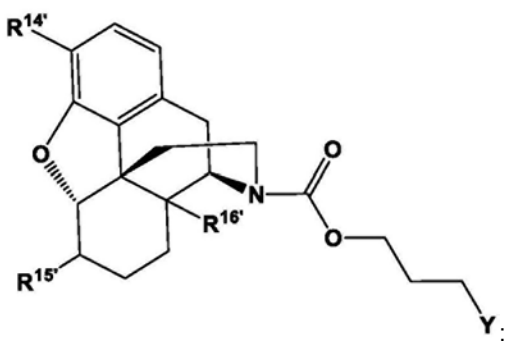
- En realizaciones particulares de este método, $\text{R}^{14'}$ y $\text{R}^{16'}$ se seleccionan cada uno independientemente de -OH y $\text{-OC(O)O(CH}_2)_3\text{Y}$, y R^{15} es =O.

Realizaciones adicionales de este método comprenden



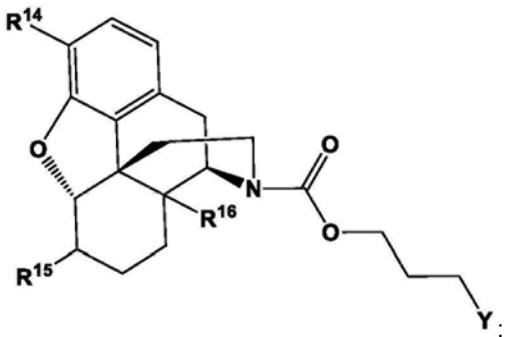
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (45) con un compuesto de

fórmula (46) proporcionando un compuesto de fórmula (47)

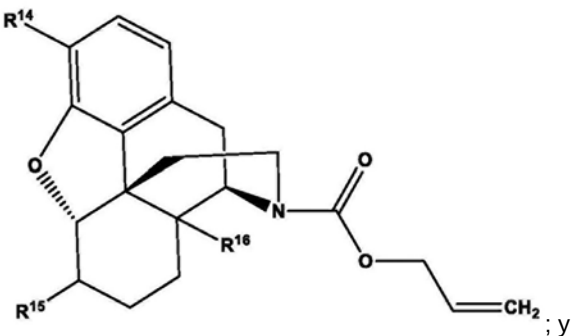


5

(b) opcionalmente, convertir el compuesto de fórmula (47) en el compuesto de fórmula (94)



(c) convertir el compuesto de fórmula (47) o el compuesto de fórmula (94) en un compuesto de fórmula (42)



10

(d) convertir el compuesto de fórmula (42) en el compuesto de fórmula (41), donde R^{14} , $R^{14'}$, R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} , $R^{16'}$, X e Y son como se definen anteriormente.

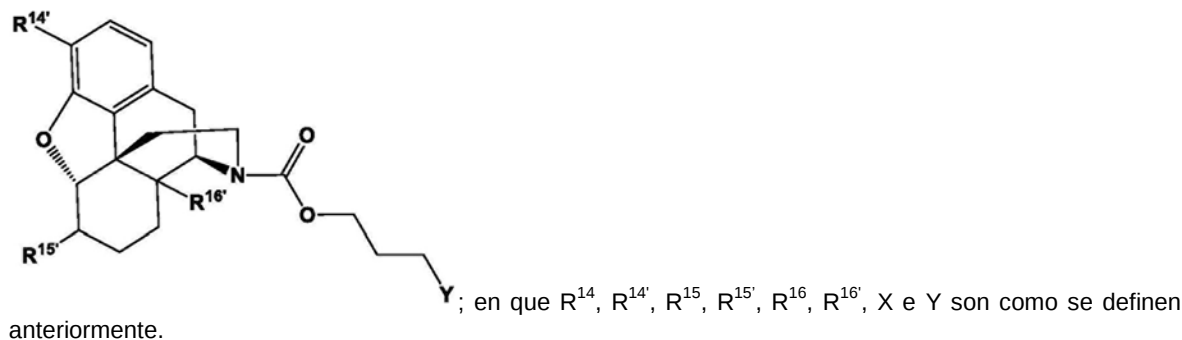
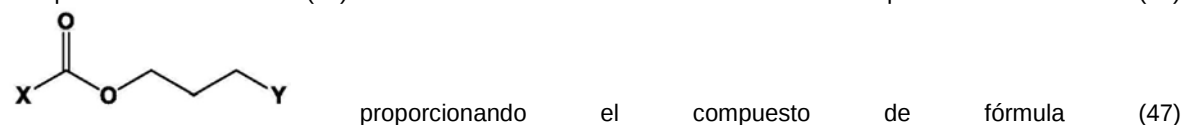
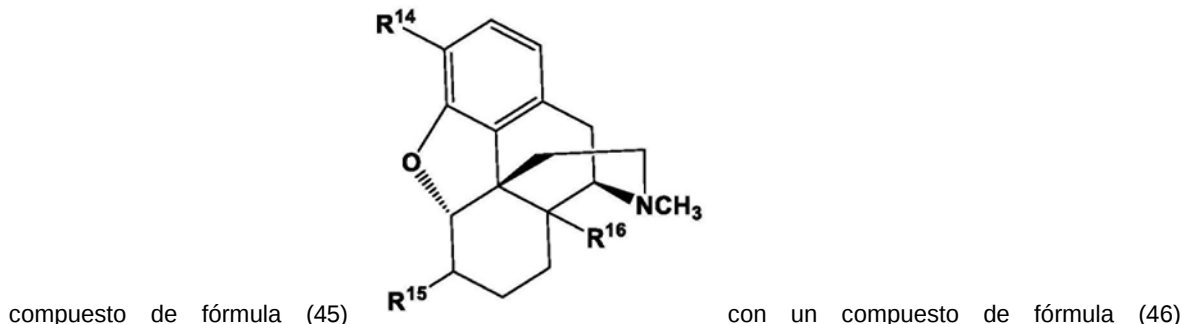
15

En realizaciones alternativas y como se discute anteriormente, para un grupo que contiene carbonato presente en $R^{14'}$, $R^{15'}$ y/o $R^{16'}$, formados a partir de un grupo -OH de R^{14} , R^{15} y/o R^{16} , respectivamente, ese grupo que contiene carbonato puede volver a convertirse en el grupo -OH después de la etapa de

descarboxilación.

4.15.1 Método para elaborar compuestos de fórmula (47)

5 En ciertas realizaciones de este método, se prepara el compuesto de fórmula (47) poniendo en contacto un

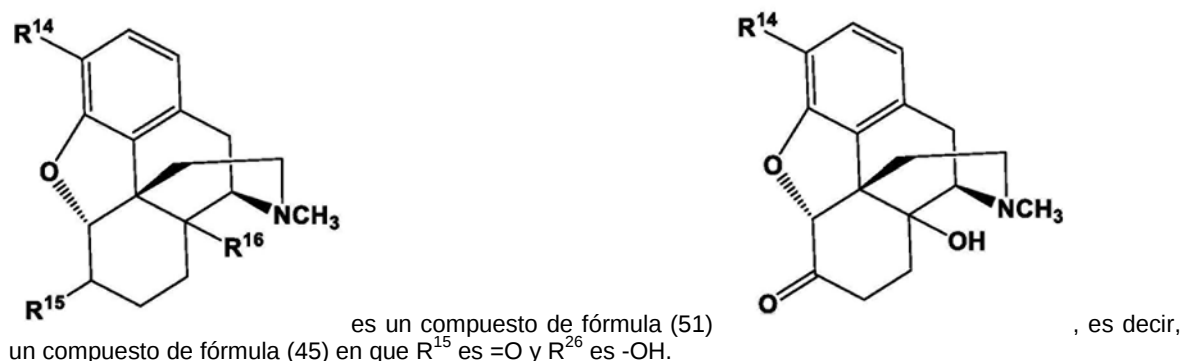


En realizaciones particulares, el grupo saliente Y se selecciona de -Cl, -Br, -I, -OS(O)₂C₄F₉, -OS(O)₂CF₃, -OS(O)₂F, -*para*-toluenosulfonato y -OS(O)₂CH₃. En una realización específica, Y es -Cl.

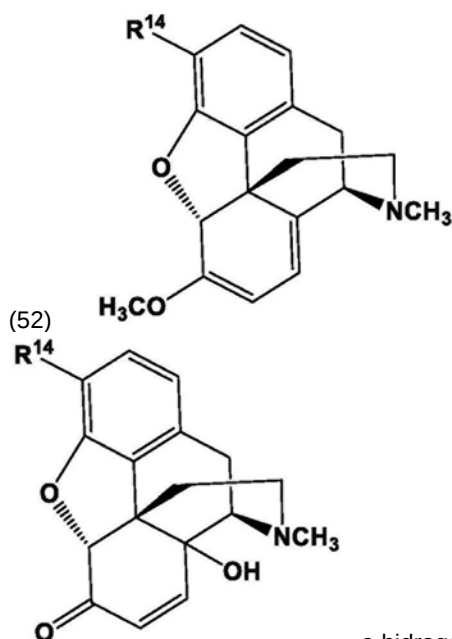
15 En otras realizaciones, R¹⁷ es un grupo protector de oxígeno seleccionado del grupo consistente en *tert*-butildifenilsililo, *tert*-butildimetilsililo, trimetilsililo, triisopropilsililo, *tert*-butildimetilsililoximetilo, β-metoxietoximetilo, [bis-(4-metoxifenil)fenilmetilo], metoximetilo, para-metoxibencilo, metiltiometo, pivaloilo, metilo, etoxietilo, trifenilmetilo, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)OR²⁴ y -alquilo (C₂-C₆), estando cada alquilo no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²⁵ seleccionados independientemente; R²⁴ es -alquilo (C₁-C₆), -alqueno (C₂-C₆) o -alquino (C₂-C₆), estando cada alquilo, alqueno y alquino no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R²⁵ seleccionados independientemente; y cada grupo R²⁵ se selecciona independientemente de -OH, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN y fenilo.

4.16 Método para elaborar compuestos de fórmula (45)

25 En ciertas realizaciones de los métodos divulgados anteriormente, el compuesto de fórmula (45)



En una realización adicional, se prepara el compuesto de fórmula (51) oxidando un compuesto de fórmula



(52) proporcionando un compuesto de fórmula (53)

, e hidrogenando el compuesto de fórmula (53), proporcionando el compuesto de fórmula (51).

- 5 En un aspecto de esta realización, R^{14} es -OH. En otro aspecto de esta realización, R^{14} es -OCH₃.

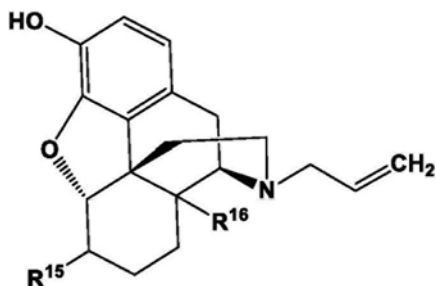
En una realización, se oxida el compuesto de fórmula (52) al producto de fórmula (53) con ácido per fórmico, que puede prepararse *in situ* mezclando peróxido de hidrógeno y ácido fórmico en exceso. Se calienta la reacción a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C, o dentro del intervalo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 70 °C, o dentro del intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 60 °C, y se mantiene a esa temperatura durante un tiempo suficiente para dejar que se consuma el material de partida. En ciertas realizaciones, se lleva a cabo la reacción a una temperatura de aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 2 horas.

15 El producto oxidado, un compuesto de fórmula (53), puede llevarse como producto bruto de la reacción de oxidación directamente a la siguiente etapa (hidrogenación del doble enlace 7,8) sin purificación. En esta realización, se hidrogena el compuesto bruto de fórmula (53) en presencia de un catalizador bajo atmósfera de hidrógeno a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 75 °C, o dentro del intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 65 °C, o dentro del intervalo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 55 °C. En ciertas realizaciones, se lleva a cabo la hidrogenación a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 45 °C. El catalizador puede ser, p.ej., un catalizador de paladio o platino y puede dispersarse sobre un soporte sólido como, p.ej., Pd/C o Pt/C. Una vez se considera completada la reacción, se enfría entonces la mezcla a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 2 °C a aproximadamente 10 °C y se filtra para retirar el catalizador.

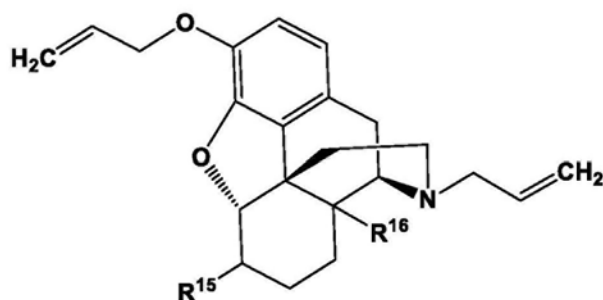
20 Se ajusta el pH del filtrado y se agita la mezcla de reacción para dejar que el compuesto bruto resultante de fórmula (51) en forma de base libre forme un precipitado que se filtra, se lava y se seca.

4.17 Método de elaboración de compuestos de fórmula (58)

30 La presente divulgación proporciona también un método para elaborar compuestos de fórmula (58)



, en que se pone en contacto un compuesto de fórmula (59)

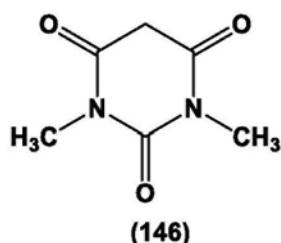


con un catalizador metal de transición en un disolvente en presencia de un reactivo secuestrante de alilo ("secuestrante de alilo"), proporcionando el compuesto de fórmula (58), donde R^{16} se selecciona de $-OH$, $-H$ y $-OC(O)CH_2CH=CH_2$; R^{15} se selecciona de $-OH$, $-H$, $-OR^{17}$, $=O$ y $=CH_2$ y R^{17} es un grupo protector de oxígeno.

5

El secuestrante de alilo puede seleccionarse del grupo consistente en 2-etilhexanoato de sodio, morfolina, dimedona, ácido 4-metilbencenosulfínico, hidroximetilsulfonato de sodio, ácido bencenosulfínico, toluenosulfonato de sodio, 2-tiofenosulfonato de sodio, toluenosulfonato de tetrabutilamonio, ácido N,N-dimetilbarbitúrico, 4-cloro-3-nitrobenenosulfonato de sodio, ácido fórmico, dietilamina, metanol, etanol y combinaciones de dos o más de los mismos. En un método, el secuestrante de alilo es el compuesto (146)

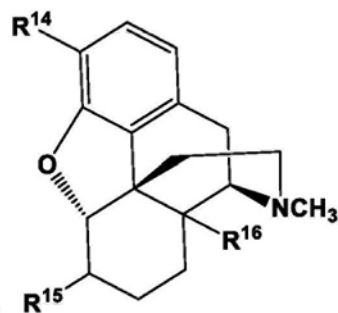
10



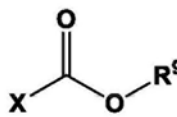
4.18 Método para elaborar compuestos de fórmula (42)

15

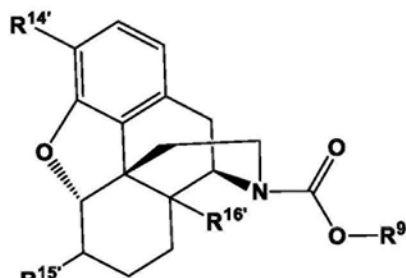
En una realización adicional, la presente divulgación proporciona también un método para elaborar compuestos de fórmula (42) que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (45)



con un compuesto de fórmula (10)



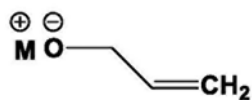
proporcionando un



compuesto de fórmula (60)

20

Se pone en contacto el compuesto de fórmula (60) con un compuesto derivado de alcóxido de fórmula (61)



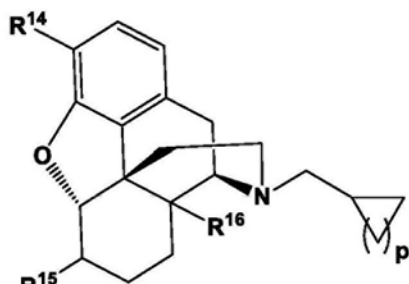
, proporcionando un compuesto de fórmula (95). En esta realización, R^9 se selecciona de fenilo y 4-nitrofenilo; R^{14} , $R^{14'}$, R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} , $R^{16'}$, X y M se definen como anteriormente. El compuesto de

fórmula (60) puede convertirse entonces en el compuesto de fórmula (42) convirtiendo cualquier grupo carbonato presente en grupos -OH.

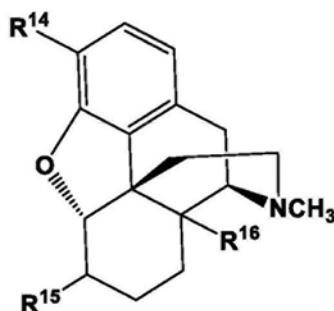
En una realización, el derivado de alcóxido es $\text{NaO-CH}_2\text{CH=CH}_2$, que se prepara haciendo reaccionar sodio con un exceso molar de 15-30 veces de $\text{HO-CH}_2\text{CH=CH}_2$, proporcionando una solución de alcóxido que se pone en contacto con una solución del compuesto de fórmula (60), se calienta la mezcla a 100 °C durante 4 horas y se deja reposar entonces a una temperatura de aproximadamente 20 °C durante aproximadamente 16 horas, proporcionando el compuesto de fórmula (42). El compuesto de fórmula (42) puede descarboxilarse entonces en una reacción catalizada por metal de transición como se describe en la Sección 4.3.1 anterior, proporcionando un compuesto de fórmula (41).

4.19 Método para elaborar compuestos de fórmula (62)

La presente divulgación proporciona además un método para elaborar compuestos de fórmula (62)

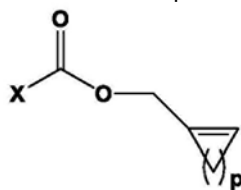


que comprende



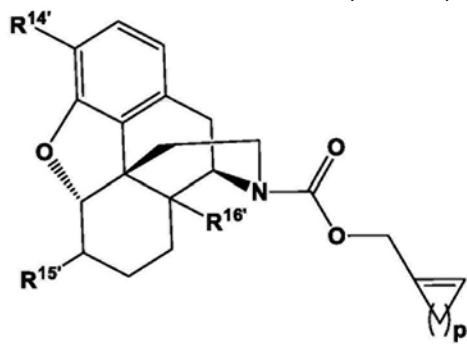
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (45)

con un compuesto de



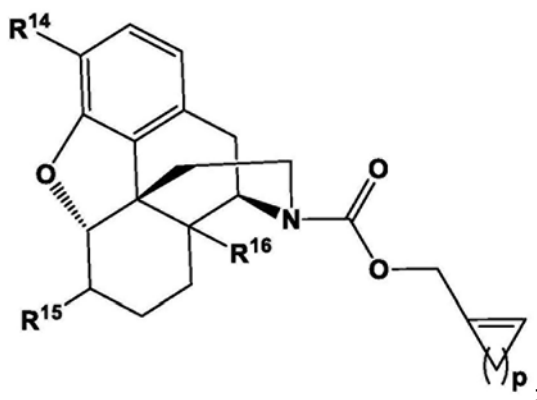
fórmula (63)

en un disolvente que comprende una base, proporcionando un



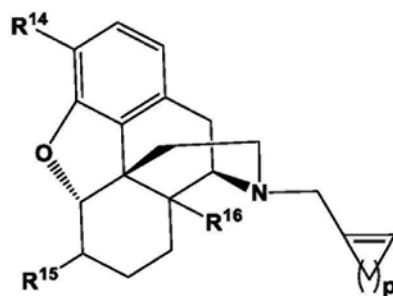
compuesto de fórmula (64)

(b) opcionalmente, convertir cualquier grupo carbonato en $\text{R}^{14'}$, $\text{R}^{15'}$ o $\text{R}^{16'}$ en un grupo -OH, proporcionando



un compuesto de fórmula (96)

(c) poner en contacto el compuesto de fórmula (64) o el compuesto de fórmula (96) con un catalizador metal



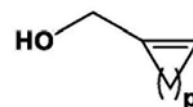
de transición, proporcionando un compuesto de fórmula (65)

; y

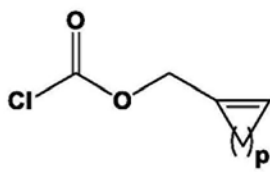
(d) hidrogenar el compuesto de fórmula (65), proporcionando un compuesto de fórmula (62). En esta realización, R^{14} , R^{15} , R^{16} y X se definen como anteriormente. El compuesto de fórmula (65) puede hidrogenarse, p.ej. mediante el contacto con una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado, p.ej., Pd/C o Pt/C.

En un aspecto de esta realización, p es 1. En otro aspecto de esta realización, p es 2.

En ciertas realizaciones, se prepara el compuesto de fórmula (63) en dos etapas. En la primera, se sintetiza



un derivado de 1-metanol que contiene alqueno de la siguiente fórmula a partir de un compuesto de tribromociclo-2-metanol de manera análoga a la descrita para el uso del correspondiente 1,1,2-tribromociclopropano-2-metanol de Dulayymi y col. (1996) *Tetrahedron* 52(10): 3409-3424. Se hace reaccionar entonces el alcohol con fosgeno, proporcionando el correspondiente compuesto reactivo de

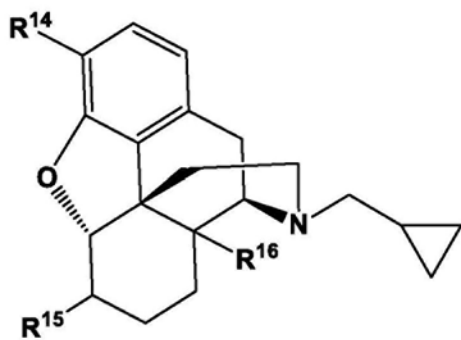


cloroformiato de fórmula (73)
Cl.

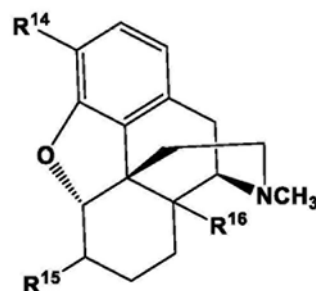
, es decir, el compuesto de fórmula (63) donde X es

4.20 Método para elaborar compuestos de fórmula (66)

La presente divulgación proporciona también un método para elaborar un compuesto de fórmula (66)

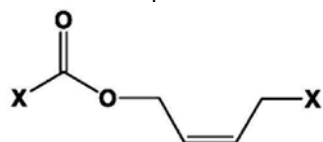


, que comprende



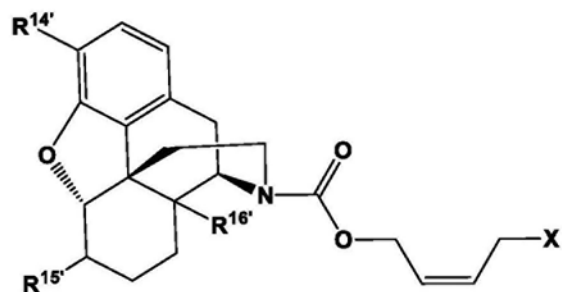
(a) poner en contacto un compuesto de fórmula (45)

con un compuesto de



fórmula (67)

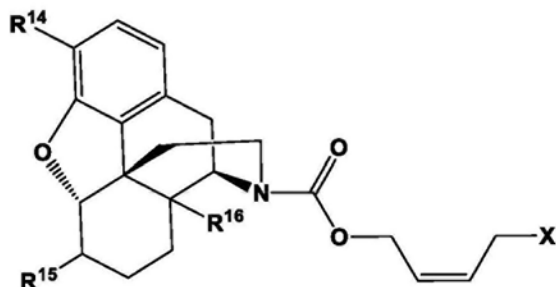
proporcionando un compuesto de fórmula (68)



5

;

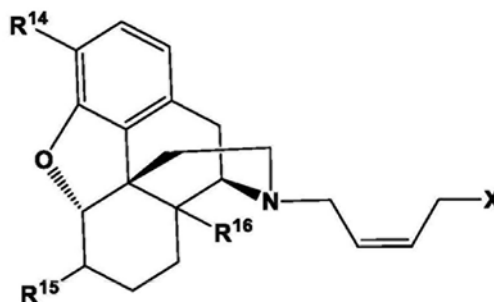
(b) opcionalmente, convertir los grupos carbonato presentes en $R^{14'}$, $R^{15'}$ y $R^{16'}$ en grupos $-OH$,



proporcionando el compuesto de fórmula (97)

10

(c) poner en contacto el compuesto de fórmula (68) o el compuesto de fórmula (97) con un catalizador metal



de transición, proporcionando un compuesto de fórmula (69)

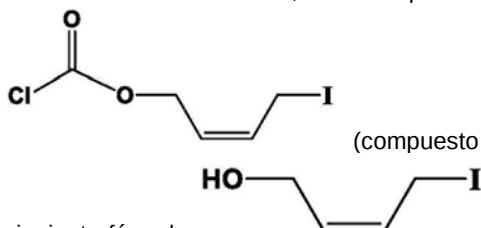
y

(d) poner en contacto el compuesto de fórmula (69) con un reactivo que contiene cinc, p.ej. cinc [0], proporcionando el compuesto de fórmula (66). En estas realizaciones, R^{14} , $R^{14'}$, R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} , $R^{16'}$ y X se definen como anteriormente. En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula (68) es aquel en que X es -I.

En realizaciones alternativas, cualquier grupo carbonato presente en $R^{14'}$, $R^{15'}$ y/o $R^{16'}$ puede convertirse en grupos -OH después de la etapa de descarboxilación.

En ciertas realizaciones, se lleva a cabo la puesta en contacto en presencia de una sal yoduro. La sal yoduro puede seleccionarse, p.ej., de NaI, KI, LiI, CsI, RuI, MgI₂, CaI₂, NH₄I, yoduro de tetrabutilamonio y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas realizaciones, la sal yoduro es NaI. En ciertas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad subestequiométrica. En ciertas realizaciones, la sal yoduro está presente en una cantidad catalítica.

En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula (67) tiene la siguiente estructura química



(compuesto (142)) y se prepara haciendo reaccionar un alcohol de la

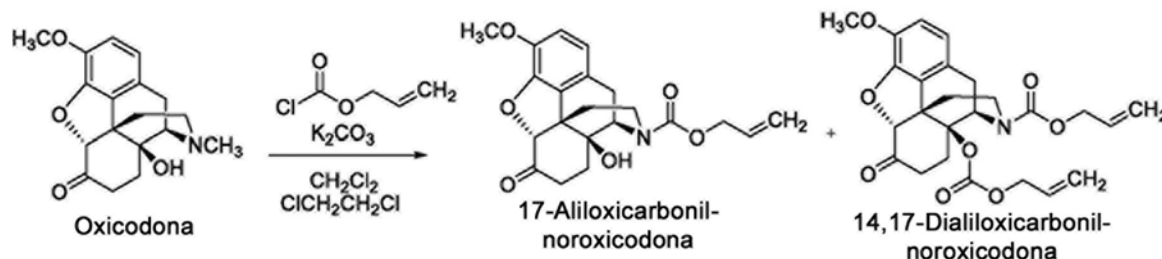
siguiente fórmula (compuesto (143)) con fosgeno, proporcionando el cloroformiato representado: carbonocloridato de (Z)-4-yodobut-2-enilo. El alcohol (Z)-4-yodobut-2-en-1-ol puede prepararse como se describe en Balas y col. (2009) *J. Med. Chem.* 52: 1005-1017.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a la comprensión de la invención y no deberían considerarse que limiten específicamente la invención descrita y reivindicada en la presente memoria.

5. EJEMPLOS

Las reacciones y procesos de la presente divulgación se describen con más detalle a continuación.

Ejemplo 1: N-Desmetilación de oxycodona



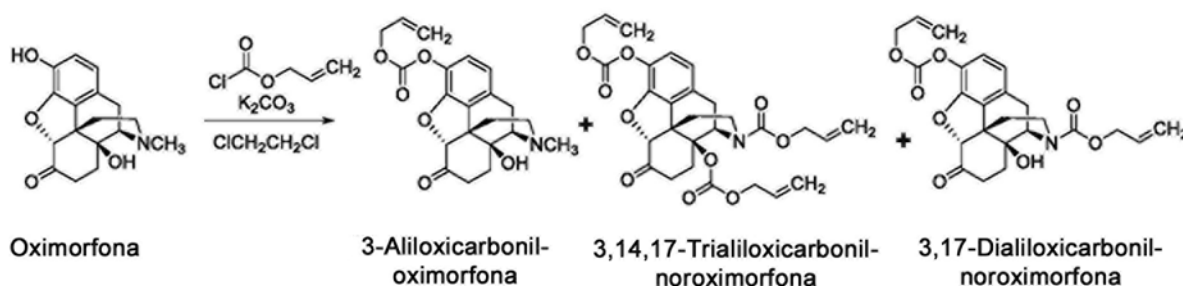
Se cargaron oxycodona (3,15 g, 9,99 mmol), carbonato de potasio (2,07 g, 15,0 mmol), diclorometano (31,5 ml) y 1,2-dicloroetano (15 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación. Se equipó el matraz con un condensador de reflujo y se dejó agitar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota a la mezcla una primera porción de cloroformiato de alilo (6,35 ml, 59,95 mmol) durante 5 minutos. Se calentó la mezcla de reacción resultante a reflujo a 52,5 °C y se dejó agitar a esa temperatura durante 16 horas. Después de ello, se muestreó la mezcla de reacción

y se analizó por HPLC; se determinó que permanecía aproximadamente un 32 % de la oxicodona de partida.

Se añadió a la mezcla una segunda porción final (3,2 ml, 30,21 mmol) de cloroformiato de alilo y 16,5 ml adicionales de 1,2-dicloroetano. Se calentó a reflujo a 57,5 °C la mezcla de reacción resultante y se dejó agitar durante 24 horas adicionales. Después de ello, se muestreó la mezcla de reacción y se analizó por HPLC; se determinó que permanecía aproximadamente un 22 % de la oxicodona.

Se enfrió la mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C y se filtró a través de una almohadilla de CELITE para retirar los sólidos residuales. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. Se disolvió el material resultante en una mezcla de acetato de etilo (150 ml) y ácido clorhídrico acuoso 0,5 N (120 ml). Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con agua (100 ml). Se concentró la fase orgánica a presión reducida, proporcionando una mezcla 2:1 de 17-aliloxicarbonilnoroxicodona:14,17-dialiloxicarbonilnoroxicodona en forma de un aceite amarillo (1,98 g, 4,79 mmol).

Ejemplo 2: N-Desmetilación de oximorfona

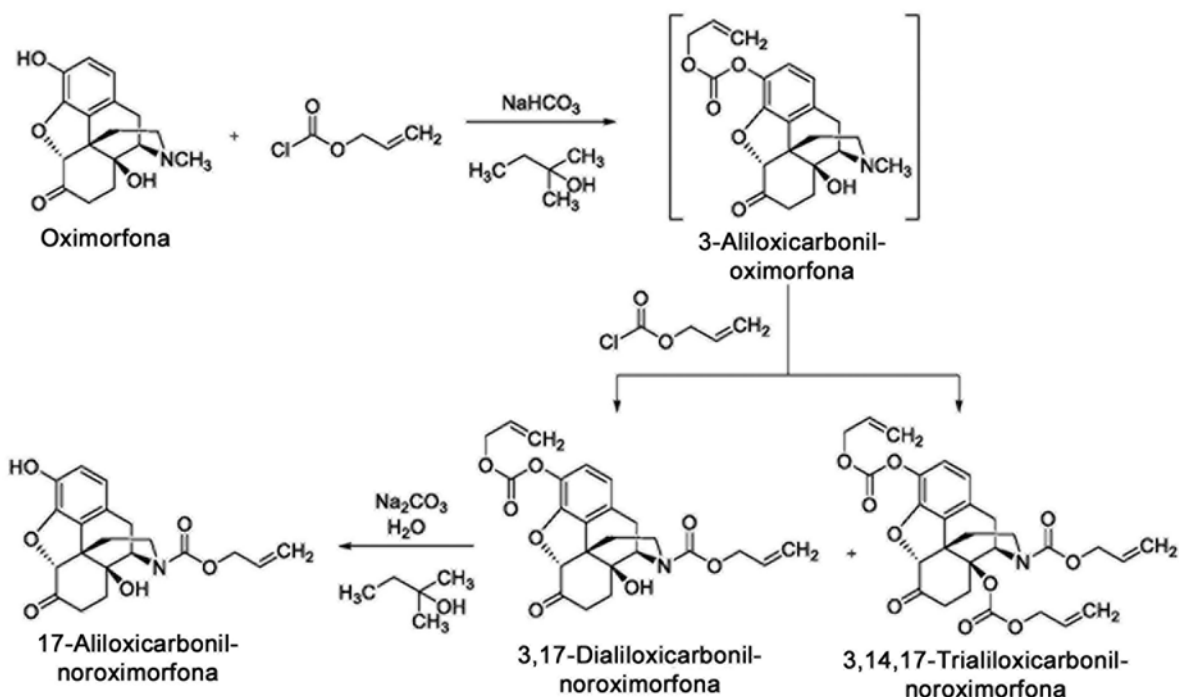


Se cargaron oximorfona (6,02 g, 19,96 mmol), carbonato de potasio (4,15 g, 30,03 mmol) y 1,2-dicloroetano (60 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación. Se equipó el matraz con un condensador de reflujo y se dejó agitar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota a la mezcla una primera porción de cloroformiato de alilo (12,7 ml, 119,91 mmol) durante 10 minutos. Se calentó la mezcla de reacción resultante a reflujo a 81,5 °C y se dejó agitar a esta temperatura durante 18 horas. Después de ello, se muestreó la mezcla de reacción y se analizó por HPLC; se determinó que estaba presente aproximadamente un 24 % de 3-aliloxicarboniloximorfona. Como se señala anteriormente, en los puntos temporales iniciales, el producto mayoritario observado era 3-aliloxicarboniloximorfona.

Se añadió a la mezcla una segunda porción final (4,2 ml, 39,65 mmol) de cloroformiato de alilo y 2,07 g (14,98 mmol) adicionales de carbonato de potasio. Se dejó agitar la mezcla de reacción resultante durante 24 horas adicionales a reflujo. Después de ello, se muestreó la mezcla de reacción y se analizó por HPLC; se determinó que estaba presente aproximadamente un 18 % de 3-aliloxicarboniloximorfona.

Se enfrió la mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C y se filtró a través de una almohadilla de CELITE para retirar los sólidos residuales. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el material resultante en una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y ácido clorhídrico acuoso 0,5 N (150 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando una mezcla 3:1 de 3,17-dialiloxicarbonilnoroximorfona:3,14,17-trialiloxicarbonilnoroximorfona en forma de un aceite amarillo (5,64 g, 12,38 mmol).

Ejemplo 3: N-Desmetilación de oximorfona



Se cargaron oximorfona (10,06 g, 33,38 mmol), bicarbonato de sodio (8,46 g, 100,70 mmol) y alcohol *terc*-amílico (70 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación. Se equipó el matraz con una trampa de Dean-Stark y un condensador. Se dejó agitar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C durante 5 minutos. Se añadió gota a gota a la mezcla una primera porción de cloroformiato de alilo (3,90 ml, 36,69 mmol) durante 5 minutos. Se calentó a 55 °C la mezcla de reacción resultante y se dejó agitar a esa temperatura durante 1 hora. Después de ello, se muestreó la mezcla de reacción y se analizó por HPLC; se determinó que la conversión en 3-aliloxycarboniloximorfona era de más de un 99 %. Se calentó a 105 °C la mezcla de reacción y se retiraron 25 ml de disolvente de reacción del matraz de fondo redondo por destilación en la trampa de Dean-Stark.

Se enfrió la mezcla a 85 °C. Se añadió a la mezcla una segunda porción de cloroformiato de alilo (8,90 ml, 83,73 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción resultante a 85 °C durante 6 horas, se enfrió entonces a una temperatura de aproximadamente 20 °C y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. Después de ello, se muestreó la mezcla de reacción y se analizó por HPLC; se determinó que permanecía aproximadamente un 42 % de 3-aliloxycarboniloximorfona. Se vaciaron los 25 ml de líquido de la trampa de Dean-Stark y se añadieron a la mezcla 30 ml adicionales de alcohol *terc*-amílico. Se calentó a 105 °C la mezcla de reacción resultante y se retiraron 25 ml de disolvente de reacción del matraz de fondo redondo por destilación en la trampa de Dean-Stark.

Se enfrió la mezcla a 85 °C y se añadió una tercera porción de cloroformiato de alilo (3,90 ml, 36,69 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción resultante a 85 °C durante 6 horas, se enfrió entonces a una temperatura de aproximadamente 20 °C y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. Después de ello, se muestreó la mezcla de reacción y se analizó por HPLC; se determinó que permanecía aproximadamente un 28 % de 3-aliloxycarboniloximorfona. Se vaciaron los 25 ml de líquido de la trampa de Dean-Stark y se añadieron a la mezcla 20 ml adicionales de alcohol *terc*-amílico. Se calentó a 105 °C la mezcla de reacción resultante y se retiraron 25 ml de disolvente de reacción del matraz de fondo redondo por destilación en la trampa de Dean-Stark.

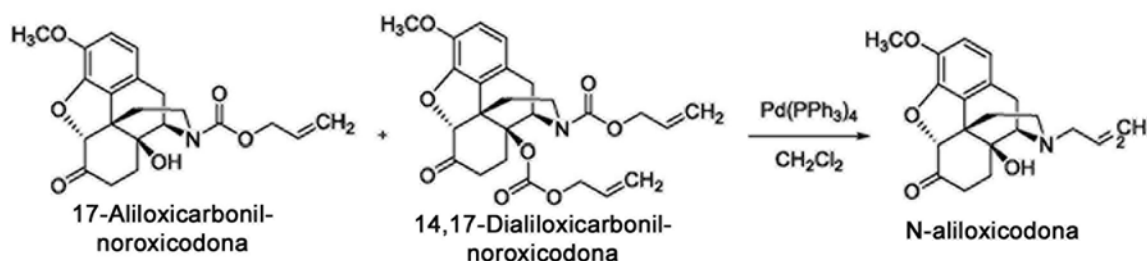
Se enfrió la mezcla a 85 °C y se añadió una cuarta porción de cloroformiato de alilo (3,90 ml, 36,69 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción resultante a 85 °C durante 6 horas, se enfrió entonces a una temperatura de aproximadamente 20 °C y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. Después de ello, se muestreó la mezcla de reacción y se analizó por HPLC; se determinó que permanecía aproximadamente un 7 % de 3-aliloxycarboniloximorfona. Se vaciaron los 25 ml de líquido de la trampa de Dean-Stark y se añadieron a la mezcla 25 ml adicionales de alcohol *terc*-amílico. Se calentó a 105 °C la mezcla de reacción resultante y se retiraron 25 ml de disolvente de reacción del matraz de fondo redondo por destilación en la trampa de Dean-Stark.

Se enfrió la mezcla a 85 °C y se añadió una quinta porción final de cloroformiato de alilo (3,90 ml, 36,69

mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción resultante a 85 °C durante 6 horas, se enfrió entonces a una temperatura de aproximadamente 20 °C y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. Después de ello, se muestreó la mezcla de reacción y se analizó por HPLC; se determinó que permanecía aproximadamente un 0,6 % de 3-aliloxicarbonilnoroximorfona. El análisis de HPLC demostró también que se preparaba una mezcla 6,3:1 de 3,17-dialiloxicarbonilnoroximorfona:3,14,17-trialiloxicarbonilnoroximorfona.

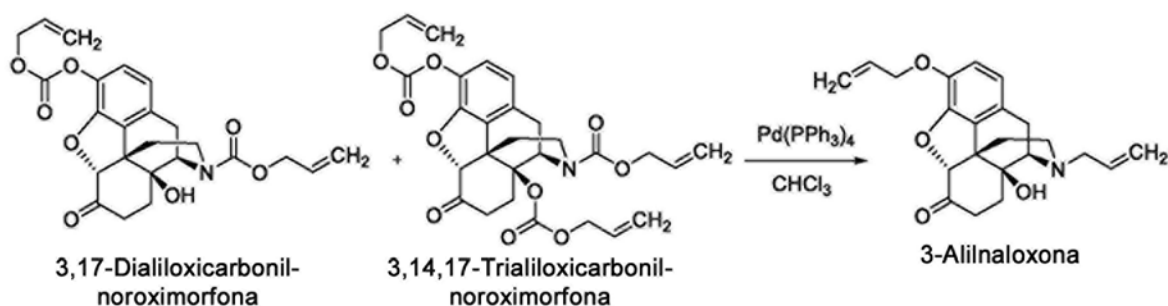
Se añadieron a la mezcla de reacción carbonato de sodio (4,74 g, 44,72 mmol) y agua (35 ml). Se calentó a 90 °C la mezcla de reacción y se dejó agitar a esa temperatura durante 17 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a una temperatura de aproximadamente 20 °C y se muestreó por análisis de HPLC; los resultados demostraron que se conseguía una conversión de más de un 99 % en 17-aliloxicarbonilnoroximorfona. Se acidificó la mezcla de reacción a un pH de 1,5 con ácido clorhídrico concentrado (10 ml) y se dejó agitar la mezcla durante 10 minutos. Se detuvo el mezclado y se dejaron separar las fases. Se separó la fase orgánica y se lavó dos veces con hidrogenosulfato de sodio acuoso al 10 % (50 ml para cada lavado). Se concentró la fase orgánica bajo presión reducida, proporcionando 17-aliloxicarbonilnoroximorfona bruta en forma de una espuma amarilla (8,85 g, 23,83 mmol).

Ejemplo 4: Alilación descarboxilativa de 17-aliloxicarbonilnoroxicodona y 14,17-dialiloxicarbonilnoroxicodona



Se disolvió una mezcla 2:1 de 17-aliloxicarbonilnoroxicodona:14,17-dialiloxicarbonilnoroxicodona (264 mg, 0,67 mmol) en diclorometano (5 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación. Se dejó agitar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C durante 10 minutos. Se añadió a la mezcla tetraquis(trifenilfosfino)paladio [0] (40 mg, 0,035 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción resultante a una temperatura de aproximadamente 20 °C durante 3 horas antes de filtrar a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el aceite resultante en acetato de etilo (20 ml) y se extrajo el producto con ácido clorhídrico acuoso 0,5 N (100 ml). Se alcalinizó la fase acuosa a un pH de 10,2 con hidróxido de sodio al 50 % y se extrajo tres veces con diclorometano (150 ml para cada extracción). Se secaron las porciones orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando N-aliloxicodona en forma de un aceite amarillo (183 mg, 0,54 mmol).

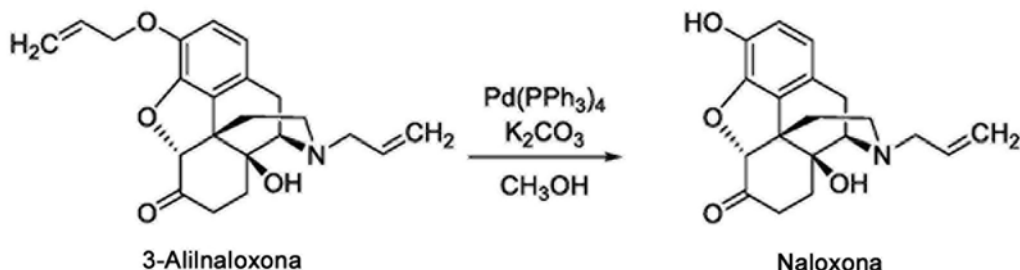
Ejemplo 5: Alilación descarboxilativa de 3,17-dialiloxicarbonilnoroximorfona: 3,14,17-trialiloxicarbonilnoroximorfona



Se disolvió una mezcla 3:1 de 3,17-dialiloxicarbonilnoroximorfona:3,14,17-trialiloxicarbonilnoroximorfona (1,41 g, 2,98 mmol) en cloroformo (10 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación. Se dejó agitar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C durante 10 minutos. Se añadió a la mezcla tetraquis(trifenilfosfino)paladio [0] (180 mg, 0,155 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción resultante a una temperatura de aproximadamente 20 °C durante 4 horas antes de filtrar a través de una almohadilla de CELITE. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el aceite resultante en acetato

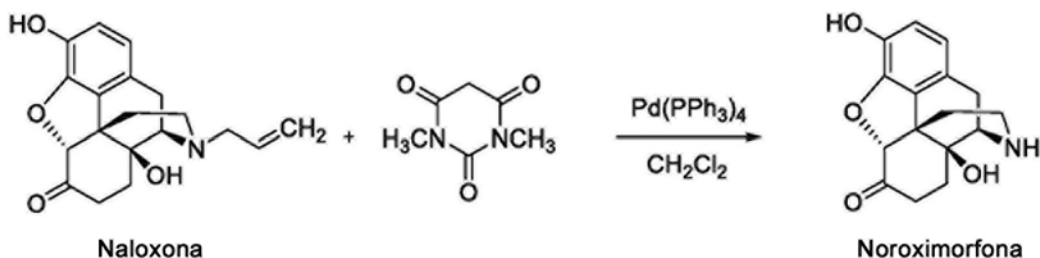
de etilo (100 ml) y se extrajo el producto con ácido clorhídrico acuoso 0,5 N (100 ml). Se lavó la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (100 ml para cada lavado). Se alcalinizó la fase acuosa a un pH de 9,5 con hidróxido de sodio al 50 % y se extrajo tres veces con cloroformo (100 ml para cada extracción). Se combinaron las porciones orgánicas, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando 3-alilnaloxona en forma de un aceite amarillo, contaminado con aproximadamente un 25 % de trifenilfosfina (1,41 g de aceite que contiene aproximadamente 1,05 g de 3-alilnaloxona (aproximadamente 2,88 mmol)).

Ejemplo 6: O-Desalilación de 3-alilnaloxona



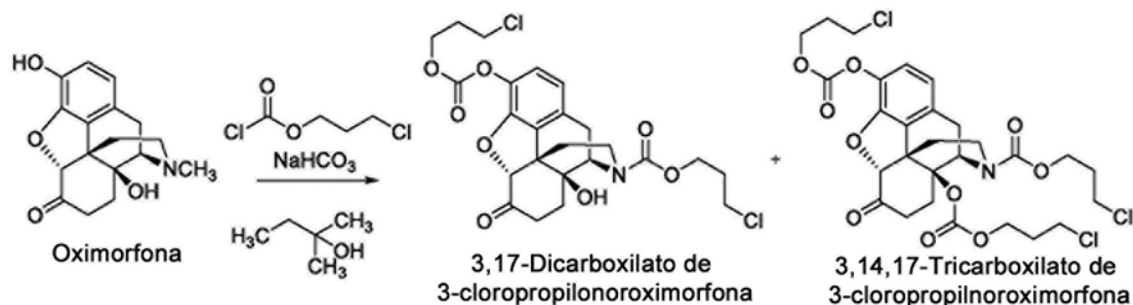
Se disolvió 3-alilnaloxona (0,28 g, 0,76 mmol) en metanol (10 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación. Se añadieron a la mezcla carbonato de potasio (0,40 g, 2,89 mmol) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio [0] (0,0215 g, 0,019 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción resultante a una temperatura de aproximadamente 20 °C durante 4 horas. Después de ello, se muestreó la mezcla de reacción y se analizó por HPLC; los resultados demostraron que se conseguía más de un 99 % de conversión en naloxona. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de CELITE y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el aceite resultante en acetato de etilo (50 ml) y se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 0,5 N (75 ml). Se lavó la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (50 ml por cada lavado). Se alcalinizó la fase acuosa a un pH de 9,0 con hidróxido de sodio al 50 % y se extrajo tres veces con cloroformo (50 ml por cada extracción). Se combinaron las porciones orgánicas, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando naloxona en forma de un aceite amarillo (0,23 g, 0,70 mmol).

Ejemplo 7: N-Desalilación de naloxona



Se disolvieron ácido N,N-dimetilbarbitúrico (32,56 g, 208,5 mmol) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio [0] (20,36 g, 17,6 mmol) en diclorometano (1,5 l) en un reactor de 5 l equipado con un agitador suspendido y condensador de reflujo. Se agitó la mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C. Se cargó en la mezcla naloxona (110,90 g, 338,8 mmol) en forma de una suspensión en diclorometano (1 l). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 38 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C y se separaron los sólidos por filtración a presión reducida. Se lavaron los sólidos con diclorometano (5 l) seguido de lavado con agua (2,5 l). Se disolvieron los sólidos en una mezcla 10:1 de agua:ácido sulfúrico concentrado a 40 °C. Se lavó la solución acuosa calentada con diclorometano (0,5 l) y es alcalinizó entonces a un pH de 9,05 con hidróxido de amonio al 28 %. Se filtraron los sólidos resultantes y se secaron a presión reducida a 100 °C durante 20 horas, proporcionando noroximorфона en forma de un sólido blanco (87,12 g, 303,2 mmol).

Ejemplo 8: N-Desmetilación de oximorфона con cloroformiato de 3-cloropropilo



Se cargaron oximorfona (10,02 g, 33,3 mmol), bicarbonato de sodio (6,96 g, 82,9 mmol) y alcohol *terc*-amílico (75 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación y condensador de reflujo. Se dejó agitar la mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C durante 5 minutos. Se añadió gota a gota a la mezcla cloroformiato de 3-cloropropilo (12,0 ml, 99,5 mmol) durante 5 minutos. Se calentó la mezcla de reacción resultante a 80 °C y se dejó agitar a esa temperatura durante 16 horas. Se enfrió la mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C y se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 N (125 ml). Se agitó la mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C durante 15 minutos. Se detuvo la agitación y se dejaron separar las fases orgánica y acuosa. Se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se analizó el aceite resultante por HPLC y ¹H-RMN; los resultados eran consistentes con una relación de producto 95:5 de 3,17-dicarboxilato de 3-cloropropilnoroximorfona:3,14,17-tricarboxilato de 3-cloropropilnoroximorfona.

Ejemplo 9: Método alternativo para la N-desmetilación de oxicodona



Se cargaron oxicodona (6,11 g, 19,37 mmol) y tolueno (50 ml) en un matraz de fondo redondo equipado con una cabeza de destilación, condensador de reflujo y barra de agitación. Se agitó la mezcla y se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 1,5 horas. Se enfrió la mezcla a 84 °C y se cargó bicarbonato de sodio (3,27 g, 38,92 mmol) en la mezcla. Se añadió a la mezcla una primera porción de cloroformiato de alilo (1,00 ml, 9,44 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción resultante a 84 °C hasta que la conversión en los productos de 17-aliloxicarbonilo no aumentaba según el análisis de HPLC, aproximadamente 16 horas.

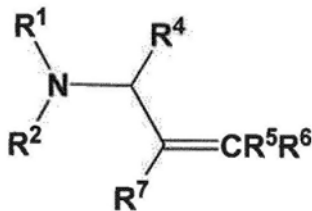
Se añadió a la mezcla una segunda porción de cloroformiato de alilo (1,00 ml, 9,44 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción resultante a 84 °C hasta que la conversión en los productos de 17-aliloxicarbonilo no aumentaba según el análisis de HPLC, aproximadamente 16 horas.

Se añadió a la mezcla una tercera porción de cloroformiato de alilo (1,00 ml, 9,44 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción resultante a 84 °C hasta que la conversión en los productos de 17-aliloxicarbonilo no aumentaba según el análisis de HPLC, aproximadamente 16 horas.

Se añadió a la mezcla una cuarta porción final de cloroformiato de alilo (1,00 ml, 9,44 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción resultante a 84 °C hasta que la conversión en los productos de 17-aliloxicarbonilo no aumentaba según el análisis de HPLC, aproximadamente 16 horas. Se enfrió la mezcla a una temperatura de aproximadamente 20 °C y se lavó dos veces con agua (100 ml para cada lavado). El análisis de HPLC del producto demostró que se preparaba una mezcla de tres componentes de oxicodona: 17-aliloxicarbonilnoroxicodona:14,17-di-aliloxicarbonilnoroxicodona con un relación de % de área por HPLC de 19,3:28,8:51,9 (80,7% de conversión en productos que comprenden 17-aliloxicarbonilo).

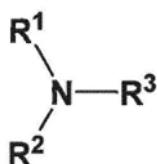
REIVINDICACIONES

1. Un método para elaborar un compuesto de fórmula (1)

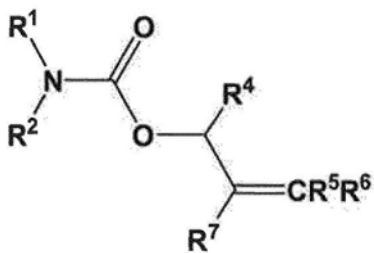


que comprende

- (a) convertir un compuesto de fórmula (2)

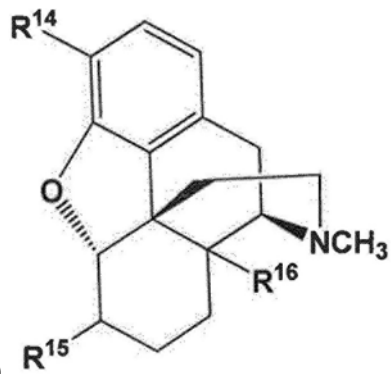


en un compuesto de fórmula (3)



- (b) poner en contacto el compuesto de fórmula (3) con un catalizador de metal de transición, para proporcionar el compuesto de fórmula (1);

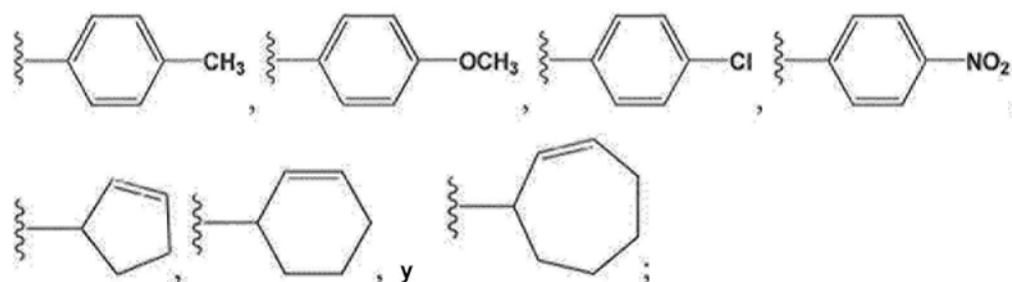
donde:



el compuesto de fórmula (2) es un compuesto de fórmula (45)

donde:

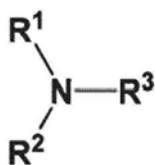
R¹⁴ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de -OH, -H y -OR¹⁷;
 R¹⁷ es un grupo protector de oxígeno; y
 R¹⁵ se selecciona de -OH, -H, -OR¹⁷, =O y =CH₂;
 R⁴ se selecciona del grupo consistente en -H, -alquilo (C₁-C₆), fenilo, alilo, -2-butenilo, -3-butenilo, -4-pentenilo, -2-propinilo, -2-butinilo, -3-butinilo, -2-pentinilo,



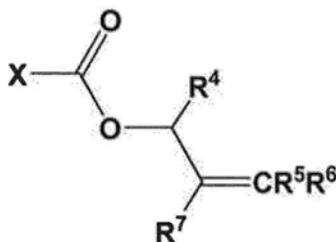
R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo (C_1-C_6), -alqueno (C_2-C_6) y -alquino (C_2-C_6), estando cada alquilo, alqueno y alquino no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 seleccionados independientemente, o R^6 y R^7 se toman junto con los átomos de carbono a los que está unido cada uno para formar un anillo carbocíclico de 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, estando el anillo carbocíclico no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 seleccionados independientemente;

cada R^8 se selecciona independientemente de $-OR^{51}$, -F, -Cl, -Br, -I, fenilo y -alquilo (C_1-C_6) y cada R^{51} se selecciona independientemente de -alquilo (C_1-C_6) y un grupo protector de oxígeno.

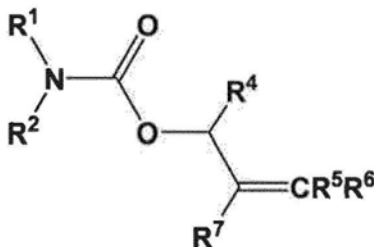
2. El método de la reivindicación 1, donde se pone en contacto el compuesto de fórmula (2)



con un compuesto de fórmula (93)



y una base en un disolvente, para proporcionar el compuesto de fórmula (3)

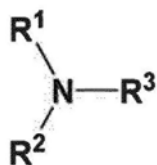


donde X se selecciona de -Cl, -Br e -I,

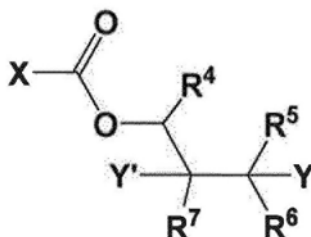
donde la base se selecciona preferiblemente del grupo consistente en Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, $KHCO_3$, K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y combinaciones de dos o más de los mismos; y

donde el compuesto de fórmula (93) es preferiblemente cloroformiato de alilo.

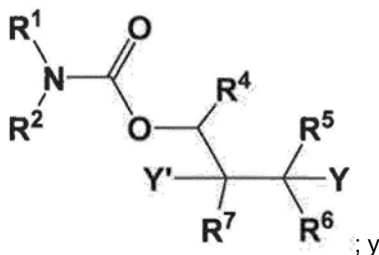
3. El método de la reivindicación 1, donde se pone en contacto el compuesto de fórmula (2)



con un compuesto de fórmula (6)



y una base, preferiblemente una base seleccionada del grupo consistente en Na_2CO_3 , NaHCO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y combinaciones de dos o más de los mismos en un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula (7)

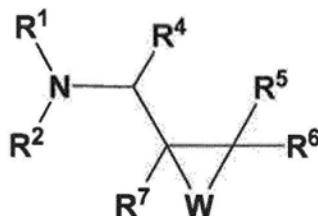


convirtiendo el compuesto de fórmula (7) en un compuesto de fórmula (3);

donde uno de Y e Y' es un grupo saliente, preferiblemente un grupo saliente seleccionado de -Cl, -Br, -I, -OS(O)₂C₄F₉, -OS(O)₂CF₃, -OS(O)₂F, -para-toluenosulfonato y -OS(O)₂CH₃, y el otro es -H.

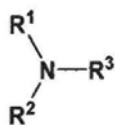
4. El método de la reivindicación 3, donde la etapa de conversión comprende poner en contacto el compuesto de fórmula (7) con un reactivo promotor de la eliminación del grupo saliente, preferiblemente con un reactivo seleccionado del grupo consistente en NaOH, KOH, *terc*-butóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio, diisopropilamido de litio, hidruro de sodio, *terc*-butil-litio, LiAlH_4 , AlCl_3 , trietilamina, etóxido de sodio, dietilamido de litio, acetato de potasio y combinaciones de dos o más de los mismos.

5. Un método para elaborar un compuesto de fórmula (32)

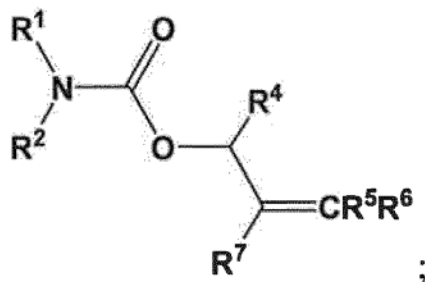


que comprende

- (a) convertir un compuesto de fórmula (2)

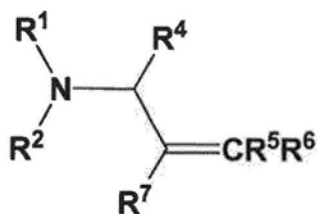


en un compuesto de fórmula (3)



5

(b) poner en contacto el compuesto de fórmula (3) con un catalizador de metal de transición, para proporcionar un compuesto de fórmula (1)

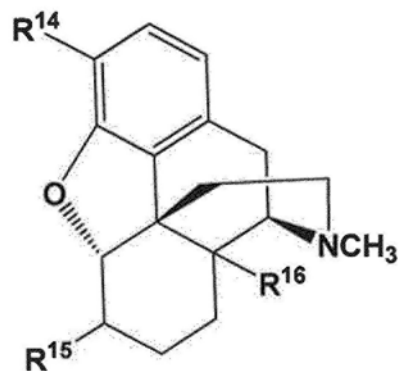


10

(c) convertir el compuesto de fórmula (1) en el compuesto de fórmula (32);

donde:

15



el compuesto de fórmula (2) es un compuesto de fórmula (45)

donde:

20

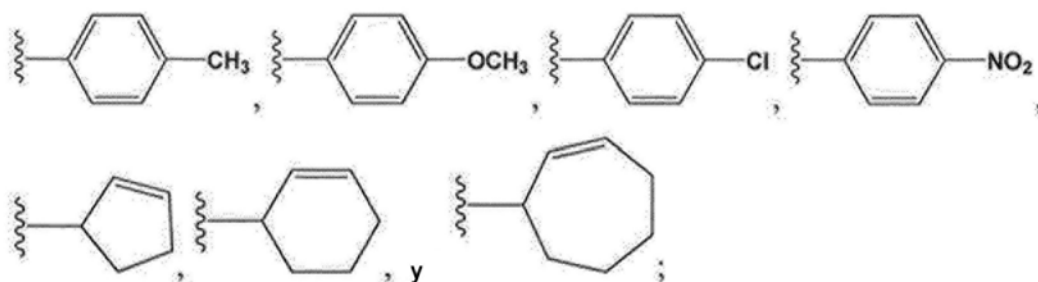
R^{14} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de -OH, -H y -OR¹⁷;

R^{17} es un grupo protector de oxígeno; y

R^{15} se selecciona de -OH, -H, -OR¹⁷, =O y =CH₂;

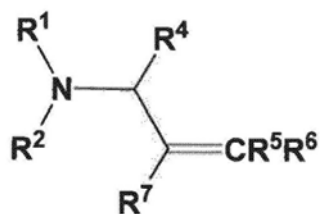
R^4 se selecciona del grupo consistente en -H, -alquilo (C₁-C₆), fenilo, alilo, -2-butenilo, -3-butenilo, -4-pentenilo, -2-propinilo, -2-butinilo, -3-butinilo, -2-pentinilo,

25

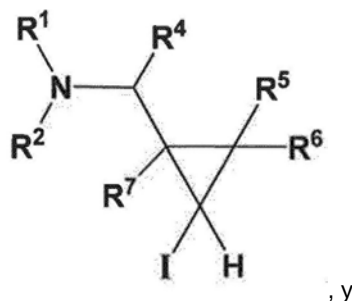


R^5 , R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo (C_1-C_6), -alqueno (C_2-C_6) y -alquino (C_2-C_6), estando cada alquilo, alqueno y alquino no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^8 seleccionados independientemente; cada R^8 se selecciona independientemente de $-OR^{51}$, -F, -Cl, -Br, -I, fenilo y -alquilo (C_1-C_6); cada R^{51} se selecciona independientemente de -alquilo (C_1-C_6) y un grupo protector de oxígeno; y W es CH_2 , comprendiendo el método además

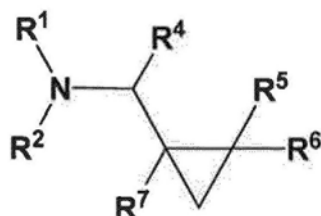
(A) poner en contacto el compuesto de fórmula (1)



con CHI_3 y $CrCl_2$, para proporcionar un compuesto de fórmula (37)

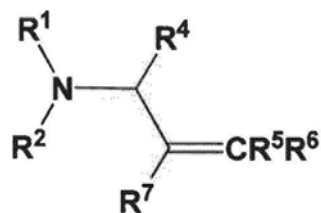


poner en contacto el compuesto de fórmula (37) con un reactivo que contiene cinc en presencia de ácido acético, para proporcionar el compuesto de fórmula (38); o como

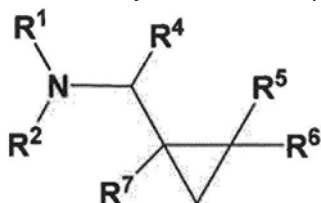


alternativa

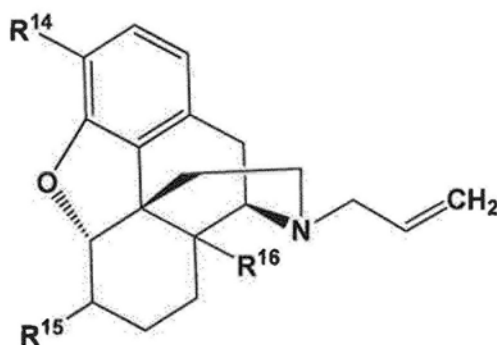
(B) poner en contacto el compuesto de fórmula (1)



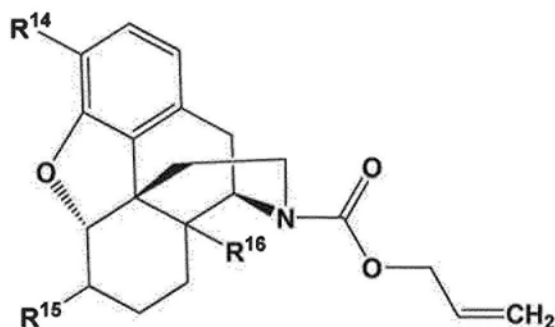
con CH_2I_2 y un reactivo que contiene cinc, para proporcionar un compuesto de fórmula (38)



6. Un método para elaborar un compuesto de fórmula (41)



que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (42)



con un catalizador de metal de transición en un disolvente para proporcionar el compuesto de fórmula (41);

donde:

R^{14} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de $-\text{OH}$, $-\text{H}$ y $-\text{OR}^{17}$;

R^{15} se selecciona de $-\text{OH}$, $-\text{H}$, $-\text{OR}^{17}$, $=\text{O}$ y $=\text{CH}_2$; y

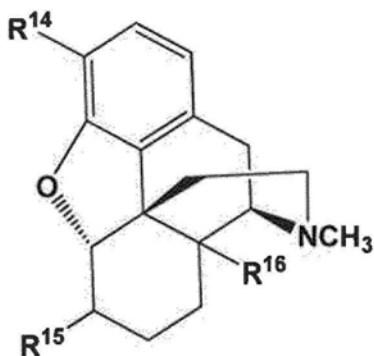
R^{17} es un grupo protector de oxígeno; y donde preferiblemente:

(i) R^{14} es $-\text{OH}$; o

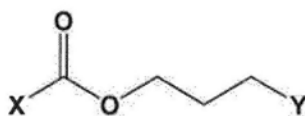
(ii) R^{14} es $-\text{OCH}_3$, R^{15} es $=\text{O}$ y R^{16} es $-\text{OH}$; o

(iii) R^{14} y R^{16} son cada uno $-\text{OH}$ y R^{15} es $=\text{O}$.

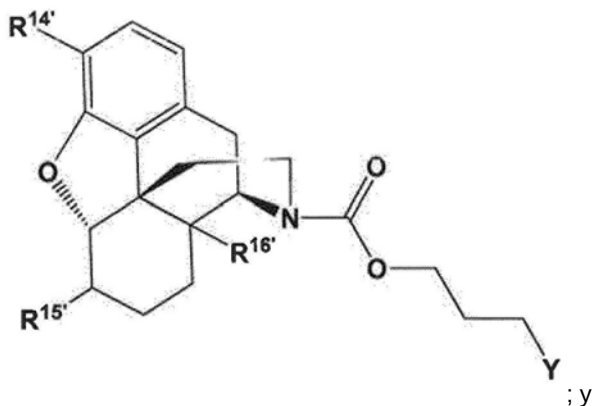
7. El método de la reivindicación 6, que comprende además hacer reaccionar un compuesto de fórmula (45)



con un compuesto de fórmula (46)



para proporcionar un compuesto de fórmula (47)



poner en contacto el compuesto de fórmula (47) con una base, preferiblemente una base seleccionada del grupo consistente en Na_2CO_3 , NaHCO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y combinaciones de dos o más de los mismos, proporcionando el compuesto de fórmula (42);

donde:

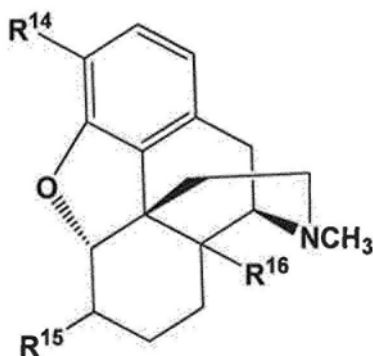
$\text{R}^{14'}$ y $\text{R}^{16'}$ se seleccionan cada uno independientemente de $-\text{OH}$, $-\text{H}$, $-\text{OR}^{17}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{Y}$ y $-\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;

$\text{R}^{15'}$ se selecciona de $-\text{OH}$, $-\text{H}$, $-\text{OR}^{17}$, $=\text{O}$, $=\text{CH}_2$ y $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{Y}$;

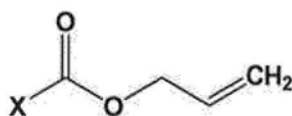
X se selecciona de $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ e $-\text{I}$; e

Y es un grupo saliente, preferiblemente un grupo saliente seleccionado de $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_4\text{F}_9$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{F}$, $-\text{para-toluenosulfonato}$ y $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$.

8. El método de la reivindicación 6, que comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula (45)

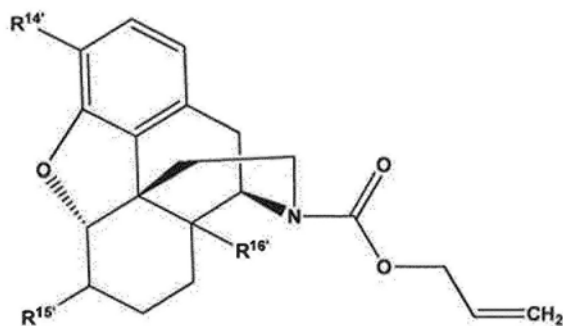


con un compuesto de fórmula (48)



5

en un disolvente que comprende una base, preferiblemente una base seleccionada del grupo consistente en Na_2CO_3 , NaHCO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 y combinaciones de dos o más de los mismos, para proporcionar el compuesto de fórmula (95)



10

; y convertir el compuesto de fórmula (95) en el compuesto de fórmula (42),

donde:

15

$\text{R}^{14'}$ y $\text{R}^{16'}$ se seleccionan cada uno independientemente de $-\text{OH}$, $-\text{H}$, $-\text{OR}^{17}$ y $-\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$; $\text{R}^{15'}$ se selecciona de $-\text{OH}$, $-\text{H}$, $-\text{OR}^{17}$, $=\text{O}$, $=\text{CH}_2$ y $-\text{OC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$; X se selecciona de $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ e $-\text{I}$.

20

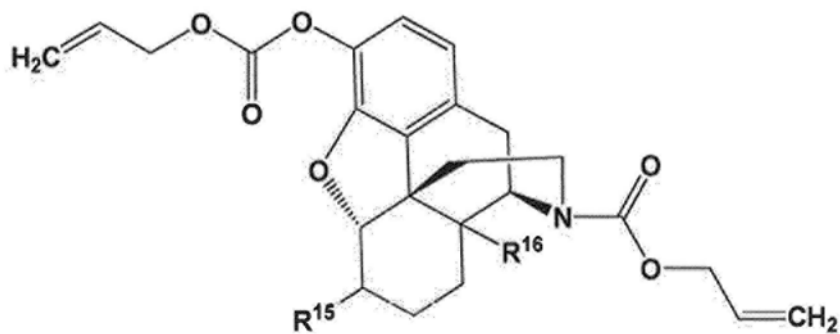
9. El método de la reivindicación 8, donde el disolvente se selecciona del grupo consistente en CHCl_3 , CH_2Cl_2 , 1,2-dicloroetano, tolueno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, alcohol *terc*-amílico, alcohol *tert*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etilpentanol, 2-metil-2-hexanol, acetonitrilo, benceno, tetracloruro de carbono, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, N,N-dimetilformamida, trifluorotolueno, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, xileno y combinaciones de dos o más de los mismos, preferiblemente del grupo consistente en alcohol *terc*-amílico, alcohol *terc*-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etilpentanol, 2-metil-2-hexanol y combinaciones de dos o más de los mismos, y más preferiblemente es alcohol *terc*-amílico.

25

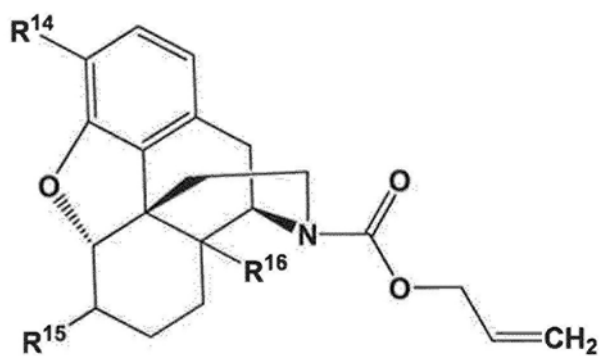
10. El método de la reivindicación 8 o 9, donde el disolvente comprende además una sal yoduro, preferiblemente NaI.

30

11. El método de la reivindicación 8 o 9, que comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula (49)



con una base, para proporcionar un compuesto de fórmula (42)

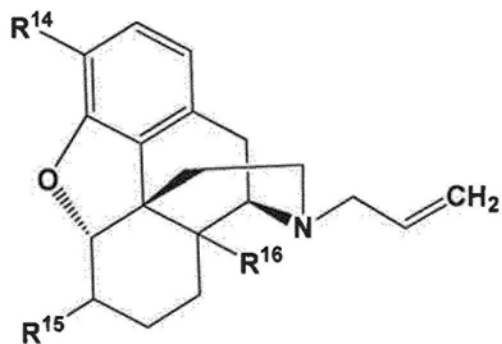


5

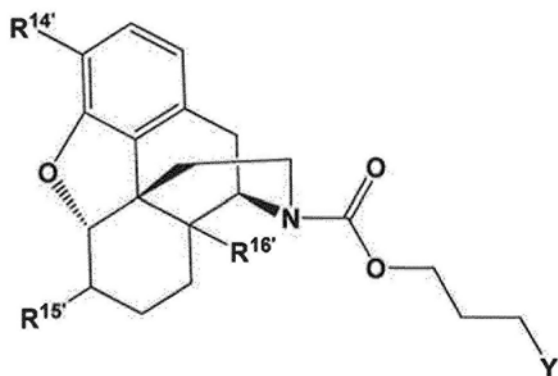
donde R¹⁴ es -OH.

12. Un método para elaborar un compuesto de fórmula (41)

10



que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (47)



con un catalizador de metal de transición en un disolvente, para proporcionar el compuesto de fórmula (41);

donde:

R^{14} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de -OH, -H y -OR¹⁷, preferiblemente R^{16} es -OH;

R^{15} se selecciona de -OH, -H, -OR¹⁷, =O y =CH₂, preferiblemente R^{15} es =O;

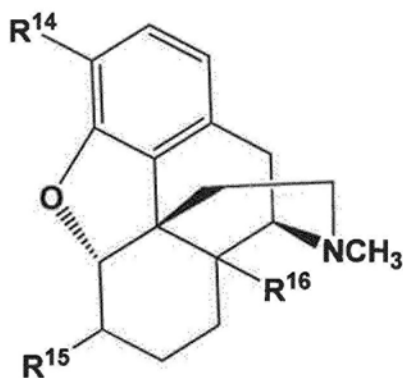
R^{14} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de -OH, -H, -OR¹⁷, -OC(O)OCH₂CH=CH₂ y -OC(O)O(CH₂)₃Y, preferiblemente R^{14} se selecciona de -OH y -OC(O)O(CH₂)₃Y;

R^{15} se selecciona de -OH, -H, -OR¹⁷, =O, =CH₂, -OC(O)OCH₂CH=CH₂ y OC(O)O(CH₂)₃Y;

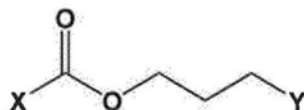
R^{17} es un grupo protector de oxígeno; e

Y es un grupo saliente, preferiblemente un grupo saliente seleccionado de -Cl, -Br, -I, -OS(O)₂C₄F₉, -OS(O)₂CF₃, -OS(O)₂F, -para-toluenosulfonato y -OS(O)₂CH₃.

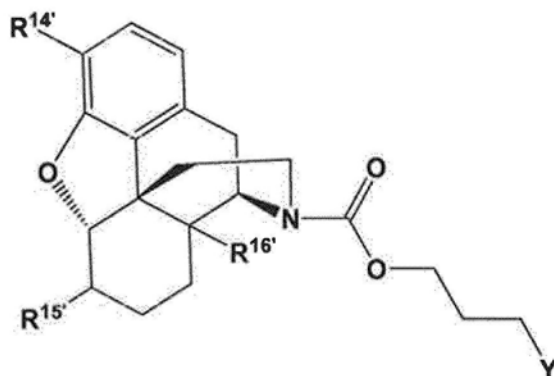
13. El método de la reivindicación 12, que comprende además poner en contacto un compuesto de fórmula (45)



con un compuesto de fórmula (46)



para proporcionar un compuesto de fórmula (47)



14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5, donde el compuesto de fórmula (3) es 17-aliloxicarbonilnoroxicodona y/o donde el compuesto de fórmula (2) es oxicodona u oximorfona.

15. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el catalizador de metal de transición comprende un metal de transición seleccionado del grupo consistente en Pd[0], Pd[II], Ni[0], Ni[II], Mo[0], Ru[II], Rh[I] y combinaciones de dos o más de los mismos, y preferiblemente se selecciona del grupo consistente en Pd(PPh₃)₄, Pd(Ph₂P(CH₂)₄PPh₂)₂, Ni(PPh₃)₄, Ni(Ph₂P(CH₂)₄PPh₂)₂, ((pentametilciclopentadienil)RuCl)₄, [Pd(DBA)₂]/PPh₃, [Pd(OAc)₂]/PPh₃, [Ni(COD)₂]/PPh₃, NiCl₂/PPh₃, Ni[P(OEt)₃]₄, [Mo(CO)₆-DPPE], RhH(PPh₃)₄-P(n-Bu)₃ y combinaciones de dos o más de los mismos.