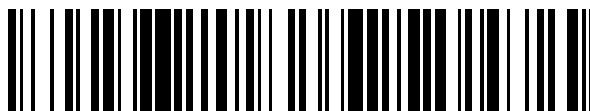


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 666 404**

51 Int. Cl.:

C07D 265/30 (2006.01)

C07D 489/08 (2006.01)

C07C 209/00 (2006.01)

C07C 269/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2011** **E 15186900 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2018** **EP 2995614**

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:

04.05.2018

73 Titular/es:

RHODES TECHNOLOGIES (100.0%)

498 Washington Street

Coventry, Rhode Island 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 2 666 404 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 de la invención

La presente descripción proporciona procesos para preparar compuestos normales a partir de N-alil aminas o alil-carbamatos de opioides.

2. Antecedentes de la técnica

La N-desalquilación de aminas terciarias es una transformación química clave en muchos procesos para la preparación de compuestos clínicamente y comercialmente importantes. Los métodos para la N-desalquilación de aminas terciarias son conocidos en la técnica e incluyen la reacción de la amina terciaria con bromuro de cianógeno (véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 3.254.088 y 3.433.791, y Cooley et al., "Amine Dealkylations with Acyl Chlorides" (1989) Synthesis 1-7), azodicarboxilatos de dialquilo incluyendo dietilazodicarboxilato y di-isopropilazodicarboxilato, (véase, p. ej., el documento GB 1.124.441), y reactivos de haloformiato, incluyendo vinilo, metilo, etilo, alilo, propilo, heptilo, fenilo, bencilo, α -cloro-etilo y cloroformiatos de 2,2,2-tricloro-etilo (véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 3.905.981 y 4.472.253; Olofson et al. (1984) J. Org. Chem. 49 (11): 2081-2083; y Rice et al. (1975) J. Org. Chem. 40(12):1850-1851).

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

En particular, los métodos para la preparación de noroximorfona y noroxicodona implican la eliminación del grupo N-metilo opioide de origen natural para proporcionar la amina secundaria correspondiente. Los métodos para la preparación de otros derivados de opiáceos semisintéticos, por ejemplo, naloxona, naltrexona, nalorfina, nalmeveno y nalbufina, implican la eliminación de ese grupo opioide natural N-metilo y su reemplazo con otro resto alquilo o alqueniilo. Los mejores materiales de partida para la preparación de estos compuestos semisintéticos incluyen los productos naturales morfina, codeína, tebaína y oripavina. Entre estos, la tebaína y la oripavina son particularmente útiles debido a que se oxidan fácilmente para introducir el grupo 14-hidroxilo transportado por cada uno de los opiáceos semisintéticos anteriores. De manera similar, los procesos semisintéticos para la síntesis de buprenorfina, levorfanol, pentazocina, ciclazocina y ketazocina también implican la sustitución de un grupo N-metilo de una amina terciaria por un resto alquilo o alqueniilo. La síntesis de cabergolina a partir de lisergol o elimoclavina también implica la sustitución de un grupo N-metilo terciario por un resto alilo.

Como se describe en las referencias anteriores, la amina terciaria se convierte en un intermediario que posteriormente se escinde para proporcionar la correspondiente amina secundaria desalquilada (desmetilada). La amina secundaria puede ser luego alquilada de nuevo, por ejemplo, mediante la condensación con un haluro de alquilo o alqueniilo seleccionado entre yoduro de propilo, bromuro de ciclopropilmetilo, bromuro de ciclobutilmetilo y bromuro de alilo (véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 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 de síntesis descritos generalmente implican tres etapas para la conversión de una amina terciaria en el correspondiente derivado de N-alilo, como se indicó anteriormente. Dichos procesos también pueden requerir la purificación de compuestos intermedios, tiempos de proceso prolongados y condiciones de reacción duras, y pueden proporcionar rendimientos globales que no son comercialmente viables.

El documento US 2009/156818 describe la preparación de (+)-opiáceos no naturales por medio de un intermedio de alquilcarbamoilo.

El documento EP 1 555 266 A1 describe una N-desalilación en su Ejemplo 14.

En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de métodos más eficientes para la preparación de derivados de opiáceos semisintéticos que incluyan noroximorfona y noroxicodona.

3. Compendio

La presente invención proporciona métodos para la preparación de compuestos normales a partir de derivados de N-alilo o derivados de carbamato de N-alilo de opioides.

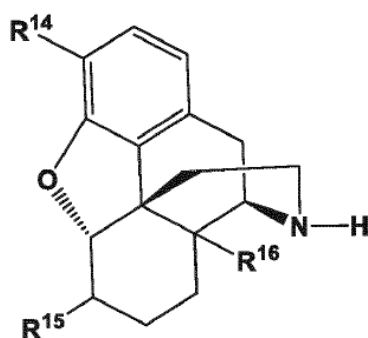
- 5 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona métodos que incluyen reacciones de descarboxilación catalizadas por metales de transición que son útiles para la conversión de oximorfona en noroximorfona.

En una realización específica, la presente invención proporciona procesos que incluyen reacciones de descarboxilación catalizadas por metales de transición, para la preparación de noroximorfona a partir de oripavina.

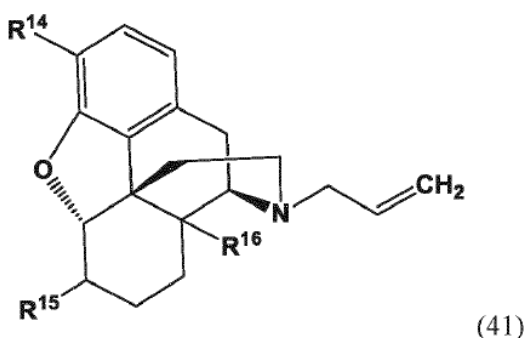
En una realización adicional, la presente invención proporciona un método para la conversión de naloxona en noroximorfona.

- 10 El método de acuerdo con la invención requiere la presencia de un catalizador de metal de transición. El catalizador de metal de transición está presente en una cantidad que permite que la reacción continúe. En ciertas realizaciones, el catalizador de metal de transición está presente en una cantidad subestequiométrica. En ciertas realizaciones, el catalizador de metal de transición está presente en una cantidad catalítica. En ciertas realizaciones, el catalizador de metal de transición está presente en una cantidad de 0,001 a 30% en moles o cualquier valor numérico dentro de este intervalo.
- 15 En ciertas realizaciones, el catalizador de metal de transición está presente en una cantidad de 0,1 a 10% en moles o cualquier valor numérico dentro de este intervalo (como 5% en moles).

En una realización, por lo tanto, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (57)



- 20 que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (41)

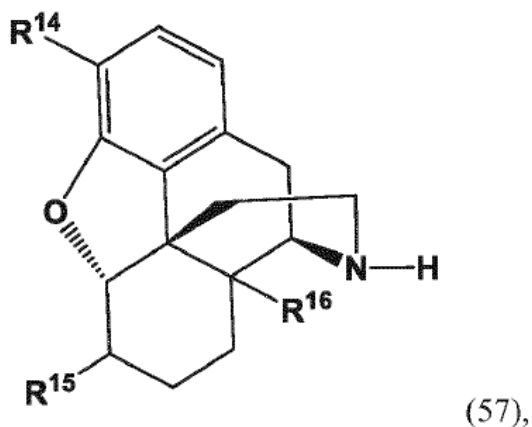


con un agente secuestrante de alilo y una catalizador de metal de transición, para proporcionar el compuesto de Fórmula (57);

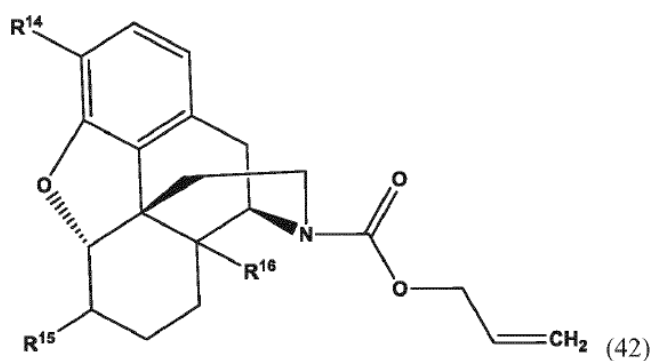
en donde:

- 25 el catalizador de metal de transición es Pd(PPh₃)₄;
- el agente secuestrante de alilo es el ácido N,N-dimetil barbitúrico;
- R¹⁴ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de -OH, -H y -OR¹⁷;
- R¹⁵ se selecciona de -OH, -H, -OR¹⁷, =O, y =CH₂; y
- R¹⁷ es un grupo protector de oxígeno.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (57)



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



- 5 con un agente secuestrante de alilo y un catalizador de metal de transición, para proporcionar el compuesto de fórmula (57);

en donde:

el catalizador de metal de transición es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$;

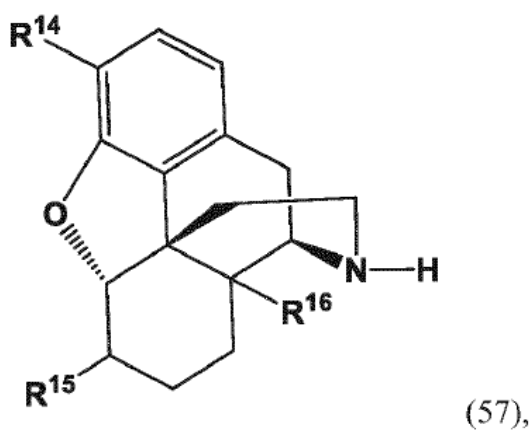
el agente secuestrante de alilo es el ácido N,N-dimetil barbitúrico;

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

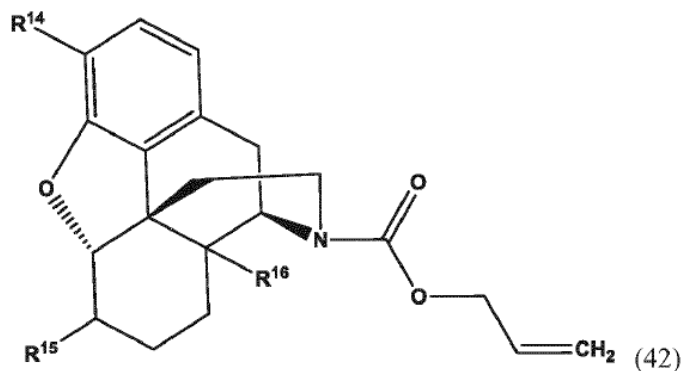
R^{15} se selecciona de -OH, -H, -OR¹⁷, =O, y =CH₂; y

R^{17} es un grupo protector de oxígeno.

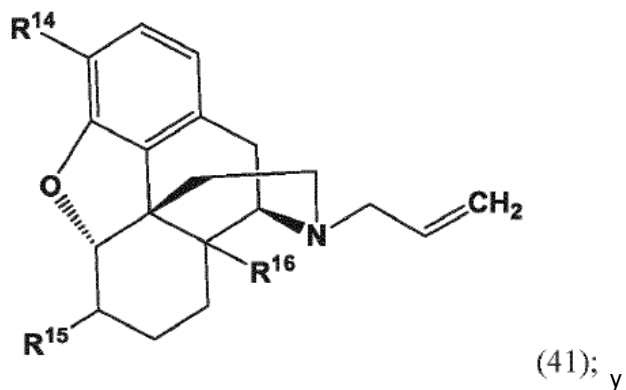
En otra realización, la presente invención proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (57)



que comprende (a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (42)



con un catalizador de metal de transición para proporcionar un compuesto de Fórmula (41)



- 5 (b) poner en contacto un producto de la etapa (a) que comprende el compuesto de Fórmula (41) con un agente secuestrante de alilo para proporcionar el compuesto de Fórmula (57);

en donde:

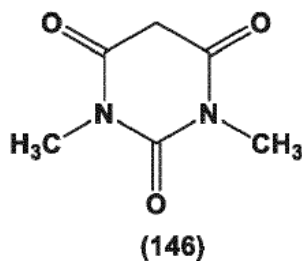
el catalizador de metal de transición es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$;

el agente secuestrante de alilo es el ácido N,N-dimetil barbitúrico;

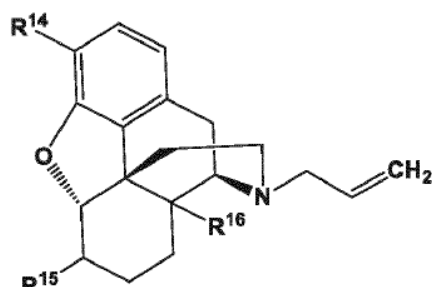
- 10 R^{14} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de -OH, -H, y -OR¹⁷;

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

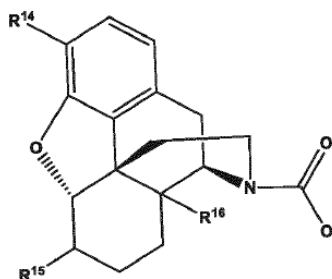
R^{17} es un grupo protector de oxígeno.



El agente secuestrante de alilo es el compuesto (146)



El compuesto de fórmula (41) puede prepararse mediante un método que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (42)



proporcionar 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.

Los métodos descritos en la presente memoria se adaptan fácilmente para la síntesis de compuestos clínicamente y comercialmente importantes que incluyen naloxona, naltrexona, noroximorfona, noroxicodona y buprenorfina. En realizaciones particulares, los métodos descritos en este documento son útiles para la incorporación en procesos generales. Los métodos descritos en la presente memoria también se adaptan fácilmente a la síntesis de compuestos clínicamente y comercialmente importantes a partir de morfina, codeína y tebaína.

4. Descripción detallada

La presente invención, en una realización, proporciona métodos para la conversión de oximorfona en noroximorfona, y procesos para la conversión de oripavina en noroximorfona que comprenden las reacciones catalizadas por metales de transición descritas en este documento. En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona procesos de reacción directa para la conversión de oximorfofeno en noroximorfona, y procesos de reacción directa para la conversión de la oripavina en noroximorfona que comprenden las reacciones catalizadas por metales de transición descritas en este documento.

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

4.1. Definiciones

Como se usa en el presente documento, los siguientes términos pretenden tener los siguientes significados:

"-alquilo (C₁-C₆)", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que tiene 1, 2, 3, 4, 5 ó 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 -iso-propilo, -sec-butilo, -iso-butilo, -terc-butilo, -iso-pentilo, -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.

"-Alqueniilo (C₂-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que puede contener un grupo carbocíclico, que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono e incluye, al menos, un doble enlace carbono-carbono. Los alqueniilos representativos de cadena lineal y ramificada (C₂-C₆) incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -iso-butenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metilo-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo.

"-Alquiniilo (C₂-C₆)", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificada que tiene 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono y que incluye, al menos, un triple enlace carbono-carbono. Los alquiniilos representativos de cadena lineal y ramificada (C₂-C₆) 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 el presente documento, significa una estructura de anillo en la que todos los átomos del anillo son carbono. Un grupo carbocíclico puede ser saturado o insaturado. Un grupo carbocíclico insaturado puede contener 1, 2, 3 ó 4 dobles enlaces o 1, 2, 3 ó 4 enlaces triples. Los grupos carbocíclicos representativos incluyen ciclopropilo, ciclopropenilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo.

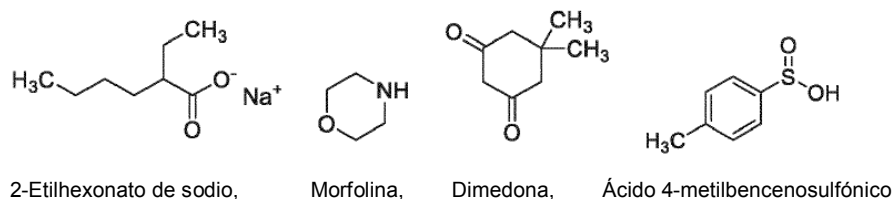
- 5 "Halógeno", como se usa en la presente memoria, significa -F, -Cl, -Br o -I. En ciertas realizaciones, solo se emplea un subconjunto de halógenos, p.ej., el halógeno se puede seleccionar de -Cl, -Br e -I.

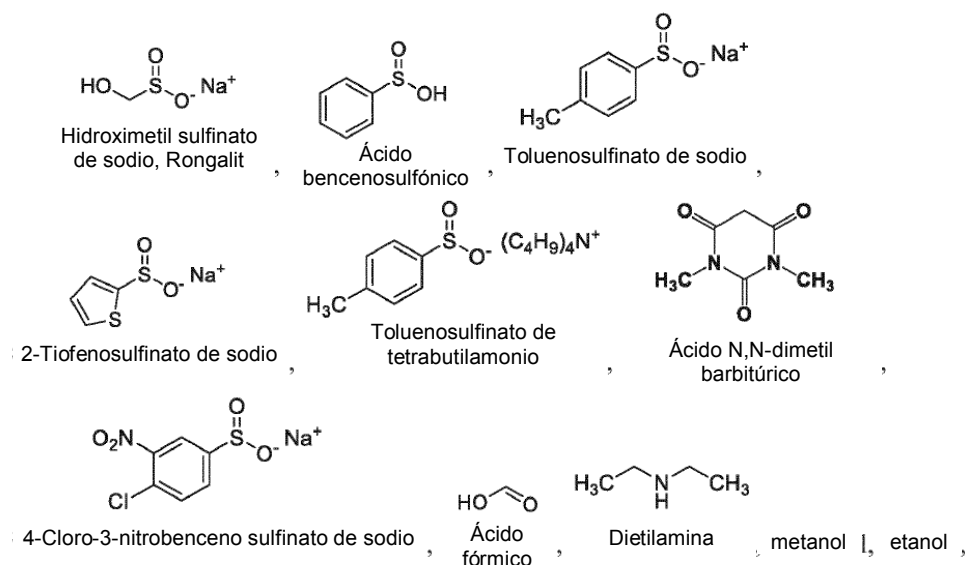
"Grupo saliente", como se usa en este documento, significa un átomo, un grupo de átomos o un fragmento molecular que se separa, retira o elimina del resto de una molécula durante una reacción, por ejemplo, un grupo que se desplaza en una reacción de sustitución o reacción de eliminación. Ejemplos representativos de tales grupos salientes incluyen -Cl, -Br, -I, -OS(O)₂C₄F₉, -OS(O)₂CF₃, -OS(O)₂F, -para-tolueno sulfonato, 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.

15 "Grupo protector de oxígeno", como se usa en el presente documento, significa un átomo, un grupo de átomos o un grupo de fragmento molecular introducido en una molécula por modificación química que es capaz de modificar la reactividad de un átomo de oxígeno, particularmente el de un grupo hidroxilo, con el fin de obtener quimioselectividad en una reacción química posterior y que, después de la reacción para la que se emplea la protección, se puede eliminar sin perturbar el resto de la molécula. Ejemplos representativos de tales grupos protectores de oxígeno incluyen alilo, acetilo, benzoilo, bencilo, β-metoxietoximetilo, dimetoxitritilo, metoximetilo, para-metoxibencilo, metiltiomietilo, pivaloilo, tetrahidropirano, tritilo, sililo (trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildimetilsililoximetilo y tri-iso-propilsililo), metilo y etoxietilo. En ciertas realizaciones, un átomo de oxígeno puede protegerse durante una reacción química; por ejemplo, el 3-hidroxilo de un opioide puede reaccionar con un reactivo de haloformiato para proporcionar un derivado de 3-carbonato "protegido". Como se usa en este documento, los grupos hidroxilo alquilados se consideran protegidos por el resto alquilo unido; por ejemplo, el grupo 3-metoxi de tebaína se considera, en este contexto, que lleva un resto 3-hidroxilo protegido por el grupo metilo unido. De manera similar, los grupos hidroxilo que reaccionan con un reactivo de haloformiato que produce 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-CH₂-CH=CH₂), que se puede representar aquí como -OR¹⁷, donde el grupo protector ("R¹⁷") es el resto alil oxicarbonilo (-C(O)O-CH₂-CH=CH₂).

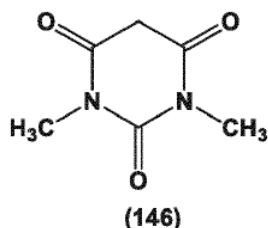
30 "Catalizador de metal de transición", como se usa en este documento, significa un catalizador que comprende cualquiera de los elementos de transición capaces de participar en un ciclo catalítico, es decir, cualquiera de los elementos metálicos dentro de los Grupos 3 a 12 en la Tabla Periódica. Como se usa en este documento, la frase "catalizador de metal de transición" abarca aquellos catalizadores que comprenden un metal de transición de diversos estados oxidativos y que son capaces de descarboxilación alílica. Los catalizadores de metales de transición útiles en los métodos descritos en este documento incluyen complejos que comprenden un metal de transición seleccionado del grupo que consiste 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 ciertos casos, los catalizadores de metales de transición útiles en los métodos descritos en este documento incluyen aquellos que comprenden 1, 2, 3 ó 4 restos de fosfina. Los ejemplos de tales complejos de metales de transición incluyen 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 ciertos casos, el catalizador de metal de transición comprende Pd(PPh₃)₄. En ciertos casos, el catalizador de metal de transición consiste esencialmente en Pd(PPh₃)₄. En ciertos casos, tal como en el caso de la invención reivindicada, el catalizador de metal de transición es Pd(PPh₃)₄. En ciertos casos, el catalizador de metal de transición se puede preparar in situ. Por ejemplo, se puede añadir trifenilfosfina (PPh₃) a una mezcla que contiene PdCl₂ para preparar los catalizadores PdCl₂(PPh₃)₂ o Pd(PPh₃)₄ in situ.

Un "agente secuestrante de alilo", como se usa en la presente memoria, se puede seleccionar entre los conocidos en la técnica, por ejemplo, entre los siguientes ejemplos ilustrativos:





y combinaciones de dos o más de los mismos. En otro ejemplo ilustrativo, el agente secuestrante de alilo se selecciona del grupo que consiste en 2-etilhexonato de sodio, morfina, dimedona, ácido 4-metilbencenosulfónico, hidroximetil sulfinato de sodio, ácido bencenosulfónico, tolueno sulfinato de sodio, 2-tiopheno sulfinato de sodio, tolueno sulfinato de tetrabutilamonio, ácido N,N-dimetil barbitúrico, 4-cloro-3-nitrobenceno sulfinato de sodio, ácido fórmico, dietil amina, metanol, etanol, y combinaciones de dos o más de los mismos. En un ejemplo ilustrativo adicional, el agente secuestrante de alilo es el compuesto (146).

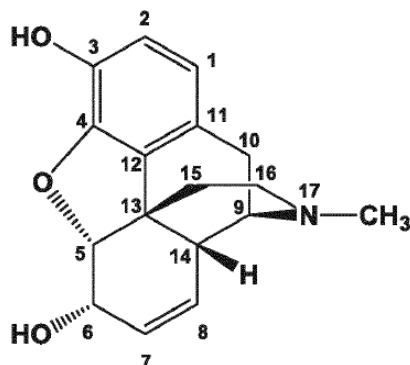


En un ejemplo ilustrativo adicional, el agente secuestrante de alilo es metanol. En la invención reivindicada, el agente secuestrante de alilo es el compuesto (146).

- Una "hidrogenación" es la adición de dos átomos de hidrógeno a un doble enlace, convirtiéndolo así en un enlace simple, o la adición de dos o cuatro átomos de hidrógeno a un enlace triple, convirtiéndolo así en un enlace doble o simple. Se puede llevar a cabo usando métodos rutinarios conocidos en la técnica, por ejemplo, con una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal precioso tal como un paladio soportado en carbono (Pd/C) o Pt/C. En otros casos, puede someterse un doble enlace a hidrogenación de transferencia. En ciertos casos, 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 otros casos, la reducción de un alquino a un alqueno se lleva a cabo en presencia de NaBH_4 , hidrógeno, dietil amina 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. Se puede llevar a cabo usando métodos de rutina conocidos en la técnica. En ciertas realizaciones, se lleva a cabo usando un peroxiácido, en el que el peroxiácido puede ser el ácido peroxibenzoico, ácido perfórmico o ácido peracético, que se puede preparar 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-metilmorfina.

- La numeración de los átomos en las estructuras descritas en este documento se basa en el siguiente esquema, que usa la estructura química de morfina como referencia:



Tal como se usa en este documento, debe 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) con ese grupo -OH forma un grupo que comprende un carbonato. Por lo tanto, los grupos R^{14} , R^{15} y R^{16} incluyen, además de los respectivos grupos R^{14} , R^{15} y R^{16} , tales productos de reacción que contienen carbonato. Incluso adicionalmente, ciertas rutas de reacción descritas en este documento convierten la porción de carbonato del producto de reacción que contiene carbonato en un grupo éter. Por lo tanto, R^{14} , R^{15} y R^{16} incluyen adicionalmente dichos productos de reacción que contienen éter.

También debe entenderse que cuando se selecciona R^{14} para que sea un resto particular que no sea un grupo -OH, entonces R^{14} es también ese resto R^{14} particular. Asimismo, debe entenderse que cuando se selecciona R^{15} para que sea un resto particular que no sea un grupo -OH, entonces R^{15} es también ese resto R^{15} particular. Asimismo, debe entenderse que cuando se selecciona R^{16} para que sea un resto particular que no sea un grupo -OH, entonces R^{16} es también ese resto R^{16} particular.

Cuando un grupo(s) 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 se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada. Alternativamente, cuando un grupo R^{14} , R^{15} y/o R^{16} es un carbonato de alilo, ese carbonato de alilo se puede convertir primero en un grupo -O-alilo a través de una reacción de carboxilación catalizada por metal de transición, de acuerdo con la presente descripción. Después de eso, el grupo -O-alilo se puede convertir en un grupo -OH en presencia de un agente secuestrante de alilo adecuado, como se describe en este documento.

"Cantidad subestequiométrica" significa una cantidad que es más pequeña que las cantidades estequiométricas de un reactivo(s) de las reacciones descritas en este documento. Una cantidad subestequiométrica puede ser cualquier valor numérico dentro del intervalo de 0,001 a 99% en moles del reactivo de partida o los compuestos que tienen lugar en los esquemas de reacción descritos en este documento. En ciertos casos, la cantidad subestequiométrica está en el intervalo de 20 a 70% en moles, 25 a 65% en moles o 30 a 60% en moles del reactivo 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 este documento. Típicamente, una cantidad catalítica puede ser cualquier valor numérico dentro del intervalo de 0,01 a 99% en moles del reactivo de partida o los compuestos que tienen su lugar en los esquemas de reacción descritos en este documento. En ciertos casos, la cantidad catalítica está en el intervalo de 20 a 70% en moles, 25 a 65% en moles o 30 a 60% en moles del reactivo de partida o tiene cualquier valor numérico dentro de estos intervalos, p. ej. 30% en moles o 60% en moles. Un ejemplo ilustrativo para un compuesto catalítico al que se aplican estos intervalos es la sal de yoduro usada en el contexto de la presente descripción. En ciertos otros casos, la cantidad catalítica está en el intervalo de 0,001 a 30% en moles, 0,01 a 20% en moles, 0,1 a 10% en moles, 2 a 8% en moles, o 3 a 7% en moles del reactivo de partida o cualquier valor numérico dentro de estos intervalos, por ejemplo, aproximadamente 5% en moles. Un ejemplo ilustrativo para un compuesto al que se aplican estos intervalos es el catalizador de metal de transición usado en el contexto de la presente descripción.

"Consiste esencialmente en" en el contexto de la presente descripción significa que el(los) componente(s) nombrado(s) posteriormente se incluye(n) necesariamente pero que también pueden estar presentes otros ingredientes no enumerados que no afecten materialmente a las propiedades básicas. En ciertos casos, el componente nombrado posteriormente es el componente principal del compuesto nombrado antes del término. Por ejemplo, un disolvente que consiste esencialmente en un alcohol terciario contiene dicho alcohol terciario como componente principal, típicamente en una cantidad de más del 50% en volumen, y otros disolventes (p.ej. 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, o acetonitrilo) en una cantidad total de menos del 50% en volumen. En estos casos, "que consiste esencialmente en" significa "que comprende entre 50% en volumen y 100% en volumen o cualquier valor numérico dentro de este intervalo del compuesto nombrado posteriormente". En ciertos casos, "que consiste esencialmente en" significa "que comprende de 80 hasta 100% en volumen (excepto 100% en volumen, ya que esto se representa por "que consiste en" en el contexto de la presente descripción) o cualquier valor numérico

dentro de este intervalo del compuesto nombrado posteriormente, por ejemplo como en "un disolvente que comprende de 80 hasta 100% en volumen de alcohol terciario".

Los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. En referencia a todos los compuestos descritos en este documento que contienen uno o más dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, a menos que se especifique lo contrario, se pretende incluir a ambos isómeros geométricos tanto E como Z. Los métodos descritos en este documento se pueden usar con cada uno de los enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas de los reactivos descritos en este documento para proporcionar cada uno de los enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas de los productos descritos en este documento.

En caso de duda sobre el acuerdo de una estructura química representada y un nombre químico, rige la estructura química representada.

Se apreciará que varias características de la invención que, por claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también se pueden proporcionar en combinación en una única realización a menos que se excluya específicamente de otra forma en este documento. Por el contrario, varias características de la invención que, por brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden proporcionar por separado y/o en cualquier subcombinación adecuada a menos que se especifique lo contrario en este documento.

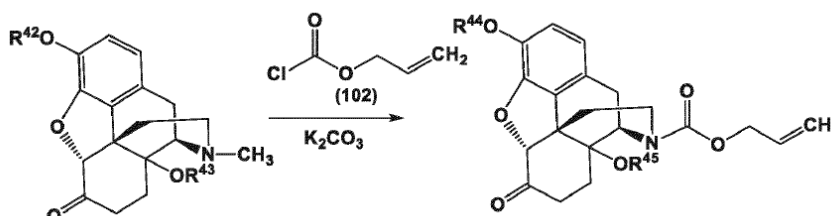
Las siguientes secciones no solo describen la invención reivindicada, es decir, los procesos para preparar el compuesto (57) (secciones 4.4 y 4.8), sino también los procesos para preparar sus materiales de partida (41) y (42) (secciones 4.2, 4.3, 4.5, 4.6, 4.7 y 4.9).

4.2 Procesos para la conversión de oximorfona en N-alil noroximorfona y oxicodona en N-alil noroxicodona

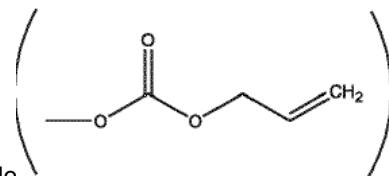
4.2.1 Desalquilación de aminas terciarias y formación de intermedios de carbamato

El proceso para la preparación de N-alil noroxicodona se puede representar como que comprende dos etapas. En la primera etapa, que se representa en el Esquema 2, una amina terciaria se desmetila poniendo en contacto la amina terciaria con un haloformiato de alilo (en este caso, cloroformiato de alilo, compuesto (102)) en un disolvente en presencia de una base para proporcionar el intermedio N-alil carbamato.

Esquema 2



Las definiciones de R^{44} y R^{45} dependerán de los grupos funcionales presentes en R^{42} y R^{43} , respectivamente. Se



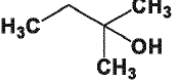
apreciará que cuando R^{42} es H, entonces $-OR^{44}$ puede incluir carbonato de alilo. Del mismo modo, cuando R^{43} es H, entonces $-OR^{45}$ puede ser un carbonato de alilo. El grado de formación de carbonato de alilo en las posiciones que comprenden R^{42} y R^{43} depende de la velocidad relativa de reacción en estos sitios en comparación con la velocidad de reacción de la amina terciaria. Los carbonatos de alilo pueden convertirse de nuevo en grupos -OH utilizando los métodos que se describen a continuación. Se apreciará además que cuando $-OR^{42}$ se selecciona para que sea un resto particular que no sea un grupo -OH, entonces $-OR^{44}$ es también ese resto $-OR^{42}$ particular. Asimismo, se apreciará que cuando se selecciona $-OR^{43}$ para que sea un resto particular que no sea un grupo -OH, entonces $-OR^{45}$ es también ese resto $-OR^{43}$ particular.

La Tabla 1 resume los datos de cinco reacciones de acuerdo con el Esquema 2. Estas incluyen la N-desmetilación de: 3,14-bis-acetoxi-oximorfona (Reacción 1 en la Tabla 1), oxicodona (Reacción 2), oximorfona (Reacción 3) y 3-alil oximorfona (Reacción 4). Cada una de las Reacciones 1-4 se llevó a cabo con exceso (al menos 6 equivalentes en exceso) de cloroformiato de alilo (compuesto (102)) 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 de 1,2-dicloroetano (aproximadamente 84°C), se consumió el 50-78% del opioide inicial.

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

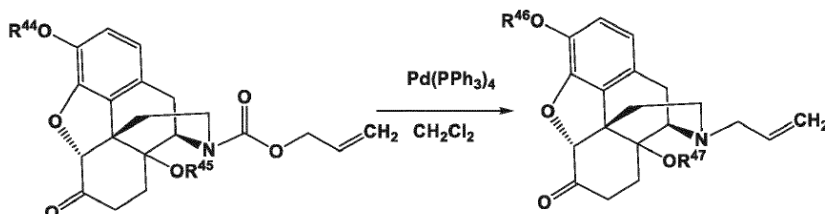
Tabla 1

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 para proporcionar productos de N-alilo

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

Esquema 3



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. En ciertos casos, R⁴⁷ es -H.

La Tabla 2 proporciona los resultados obtenidos tras la descarboxilación de los compuestos de partida de carbamato funcionalizados con oximorфона y oxicodona identificados en la Tabla 2. Como se indica en la Tabla 2, la reacción con los compuestos de 3,14-bis-acetoxi proporcionó una mezcla compleja de productos (Reacción 1 de la Tabla 2 a continuación). Por el contrario, la descarboxilación de sustratos en los 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, proporcionó rendimientos mejorados (Reacciones 2 y 3 de la Tabla 2). En estas realizaciones, las reacciones de descarboxilación se llevaron a cabo en diclorometano a una temperatura de aproximadamente 25°C en presencia de una cantidad catalítica (0,05 equivalentes) de tetraakis(trifenilfosfina)paladio [0].

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%

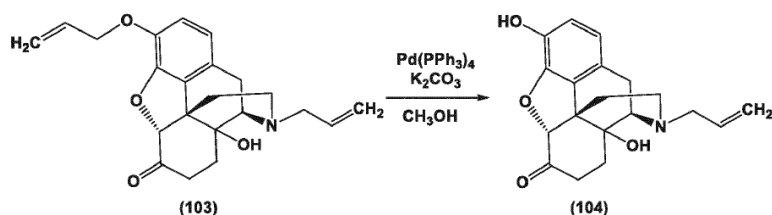
^(a)Indica una mezcla de especies de carbonato de 14-hidroxilo y 14-alilo.

^(b)Indica que la posición 3 del compuesto portaba un resto de carbonato de alilo. Como se indica a continuación, en la Reacción 3 de la Tabla 2, el resto 3-carbonato se convierte en el éter 3-alílico en las reacciones de descarboxilación catalizadas por metal de transición representadas en el esquema 3 (es decir, R⁴⁶ es alilo).

También se ha encontrado que los alilcarbonatos 14-funcionalizados se someten selectivamente a descarboxilación alílica, produciendo 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 uno en el que R⁴⁷ es -H.

También se ha encontrado que la descarboxilación alílica tuvo éxito con sustratos funcionalizados con 3-alilo, por ejemplo, donde R⁴⁴ del Esquema 3 es un resto de carbonato de alilo (Reacción 3 de la Tabla 2). En este caso, el grupo 3-alilcarbonato se convirtió en un derivado de 3-alil-éter en lugar de en un hidroxilo libre (es decir, R⁴⁶ es alilo). El 3-alil-éter se puede convertir en el correspondiente 3-OH en una reacción catalizada por metal de transición en presencia de una base y un agente secuestrante de alilo (por ejemplo, metanol), como se representa en el Esquema 4.

Esquema 4



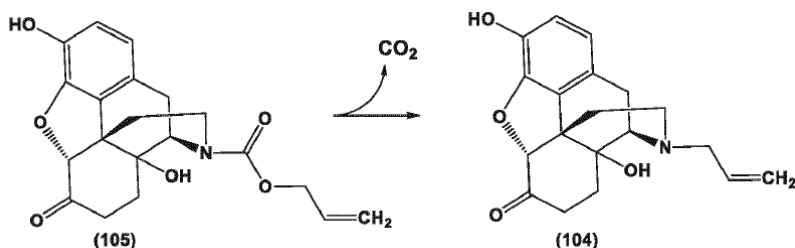
En otras realizaciones, por ejemplo, como se representa en el Esquema 10, se puede evitar la formación del éter de 3-alilo incorporando una etapa de tratamiento de base después de la síntesis del derivado de carbamato de N-alilo que comprende un resto de 3-carbonato pero antes de la reacción de descarboxilación catalizada por el metal de transición representada en el Esquema 3 anterior y el Esquema 5 de más abajo.

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, la oximorfona puede ponerse en contacto con el cloroformiato de alilo para proporcionar el 17-carbamato de oximorfona, 17-aliloxicarbonil-noroximorfona (compuesto (105)) (por ejemplo, véase el Ejemplo 3 a continuación). El compuesto (105), a su vez, puede descarboxilarse para proporcionar el compuesto (104) (naloxona) en una reacción catalizada por un metal de transición, como se representa en el Esquema 5.

Esquema 5

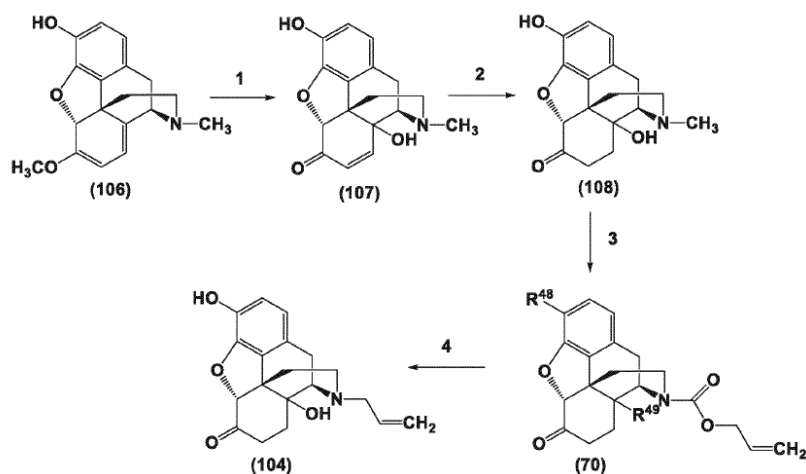


La reacción de descarboxilación representada en el Esquema 5 puede incorporarse en un proceso global, representado en el Esquema 6, para la conversión de oripavina en naloxona. De hecho, el enfoque sintético del Esquema 6 puede llevarse a cabo como un proceso de reacción directa sin aislamiento cromatográfico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

4.3.2 Proceso para la síntesis de naloxona de oripavina

La descarboxilación de 17-aliloxicarbonil noroximorfona catalizada por el metal de transición 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 la oripavina y los 3- y 14-hidroxilos del compuesto (107) y el compuesto (108) (oximorfona) no necesitan protegerse en una o más etapas separadas. Como se describe a continuación, se espera que el 3-OH fenólico reaccione con el reactivo de haloformiato de alilo empleado en la reacción de desmetilación para producir el carbonato de 3-alilo. Aunque el 14-OH es típicamente menos reactivo que el grupo 3-OH, también se puede formar un grupo carbonato de 14-alilo por reacción con el reactivo de haloformiato.

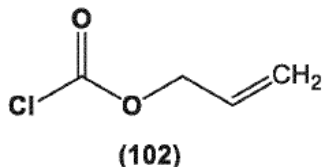
Esquema 6



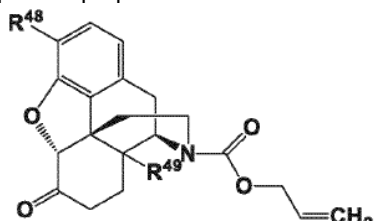
La Etapa 1 del Esquema 6 representa la oxidación de oripavina (compuesto (106)) en 14-hidroximorfina (compuesto (107)) que puede llevarse a cabo poniendo en contacto la oripavina con un peroxiacido, tal como el ácido peracético, ácido perbórico o ácido m-cloroperbenzoico. El peroxiacido se puede formar in situ, por ejemplo, mediante la adición de peróxido de hidrógeno a ácido acético o a ácido fórmico.

En la Etapa 2 del Esquema 6, el compuesto oxidado (compuesto (107)) se hidrogena a oximorfona (compuesto (108)). La hidrogenación se puede llevar a cabo, por ejemplo, con una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador de metal precioso tal como un paladio soportado en carbono (Pd/C) o Pt/C (véase, por ejemplo, Krassnig et al. (1996) Arch. Pharm. Med. Chem. 329: 325 - 326; Patente de los Estados Unidos No. 5.112.975 de Wallace; Patente de los Estados Unidos No. 4.472.253 de Schwartz; y las patentes estadounidenses números 1.485.673 y 1.468.805 de Freund et al.). O el doble enlace 7,8 del compuesto (107) puede someterse a hidrogenación por transferencia para proporcionar el compuesto (108) (véase, por ejemplo, el documento WO 2005/097801 A1; el documento de patente de los Estados Unidos N° 6.177.567 B1; el documento WO 2006/094672 A1; y Fahrenholtz (1972) J. Org. Chem. 37 (13): 2204-2207).

En la etapa 3 del Esquema 6, la oximorfona se puede poner en contacto con un haloformiato de alilo, por ejemplo, el



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



, en el que R⁴⁸ es -OC(O)OCH₂CH=CH₂ y R⁴⁹ es -OH o -OC(O)OCH₂CH=CH₂.

El material de partida de la Etapa 3, la oximorfona (compuesto (106)), se recoge en un disolvente en presencia de una base. El disolvente puede ser cualquier disolvente adecuado en el que pueda proceder la reacción. En ciertas realizaciones, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en disolventes de éter, acetonitrilo, benceno, DMF, DMSO, N,N-dimetilpropionamida, DMPU, DMI, DME, DMAC, NMP, acetato de etilo, formiato de etilo, etil-metilcetona, iso-butilmetilcetona, formamida, hexametilfosforamida, 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 de la Etapa 3, el disolvente comprende, consiste esencialmente, o es (es decir, consiste en) un alcohol terciario seleccionado del grupo que consiste en alcohol terc-amílico, alcohol terc-butílico, 3-

metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-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 de terc-amílico.

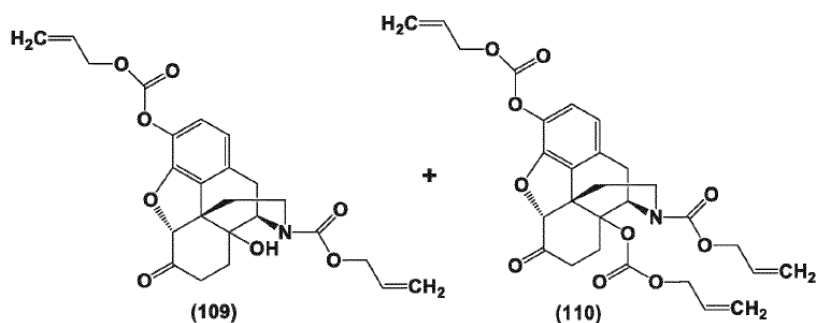
- 5 En ciertas realizaciones de la Etapa 3, la base se selecciona del grupo que consiste en sales de borato (tales como, por ejemplo, NaBO_3), sales de fosfato di- y tri-básicas (tales como, por ejemplo, Na_2HPO_4 , Na_3PO_4 , combinaciones de los mismos), sales de bicarbonato (tales como, por ejemplo, NaHCO_3 , KHCO_3 , combinaciones de los mismos), sales de hidróxido (tales como, por ejemplo, NaOH , KOH , combinaciones de los mismos), sales de carbonato (tales como, por ejemplo, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , combinaciones de dos o más de los mismos), y aceptores de protones orgánicos (tales como, por ejemplo, piridina, trietilamina, di-iso-propiletilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina, combinaciones de dos o más de los mismos), tampones orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido N-(2-acetamido)-2-aminoetan sulfónico (ACES), ácido N-(2-acetamido)-iminodiacético (ADA), ácido 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-morfolinapropanosulfónico (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 que consiste 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 los mismos. En realizaciones específicas, la base se selecciona del grupo que consiste en trietilamina, di-iso-propiletilamina, Na_2CO_3 , NaHCO_3 , KHCO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , y combinaciones de dos o más de los mismos. En una reacción específica, la base es NaHCO_3 .

- La Etapa 3 del Esquema 6 puede llevarse a cabo en presencia de una sal de yoduro, que puede seleccionarse del grupo que consiste 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 reacciones, la sal de yoduro es NaI . En ciertas reacciones, la sal de yoduro está presente en una cantidad subestequiométrica. En ciertas reacciones, la sal de yoduro está presente en una cantidad catalítica.

- En una reacción, el haloformiato de alilo, en este documento el cloroformiato de alilo (compuesto (102)), se agrega a la mezcla y la reacción transcurre 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 período de tiempo inicial en el 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 reacciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 55°C . En ciertas reacciones, la reacción se lleva a cabo durante un período inicial de aproximadamente una hora. Se analiza una alícuota de la mezcla para determinar el grado de la reacción. Si la reacción no se ha llevado a cabo en la medida deseada, la mezcla se calienta, eliminando así el agua (por ejemplo, como un azeótropo con alcohol terc-amílico) y cloroformiato de alilo, así como cualquier etanol, cloruro de alilo o alcohol alílico que pueda estar presente en la reacción. Después de enfriar, el disolvente se reabastece según sea necesario, se añade reactivo de haloformiato de alilo adicional y la reacción se continúa. Este ciclo de prueba, destilación, reabastecimiento de disolvente y adición de haloformiato de alilo puede repetirse una o más veces. En ciertos casos, particularmente cuando se omite la etapa de tratamiento de base (Etapa 4A del Esquema 10 a continuación), el resto R^{48} del producto de carbamato de alilo puede ser un resto aliloxycarbonilo y, en ciertos casos, R^{49} será un resto hidroxilo mientras que, en otras realizaciones, R^{48} y R^{49} serán ambos restos aliloxycarbonilo. Cuando R^{48} y R^{49} son cada uno restos hidroxilo, el compuesto es 17-aliloxycarbonil noroximorfon, compuesto (105).

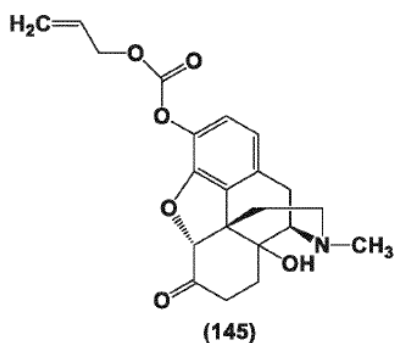
- En ciertas reacciones, por ejemplo, aquellas en las que R^{48} y/o R^{49} son grupos aliloxycarbonilo, la Etapa 4 puede implicar múltiples subetapas que dan como resultado la conversión del intermedio 17-aliloxycarbonilo, que lleva un resto 3-aliloxycarbonilo y/o un resto 14-aliloxycarbonilo, al producto 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) a un resto N-alilo a través de la reacción catalizada por metal de transición representada en los Esquemas 1 y 3, y donde tanto R^{48} como R^{49} o bien 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, se espera que el producto de la Etapa 3 del Esquema 6 lleve un grupo aliloxycarbonilo tanto en la posición 3 como en la posición 17, y también puede transportar un resto aliloxycarbonilo en la posición 14 además. En ciertos casos, el producto de la Etapa 3 del Esquema 6 lleva un hidroxilo libre en la posición 14 y, en casos particulares, el producto de la Etapa 3 del Esquema 6 es casi completamente compuesto (109).

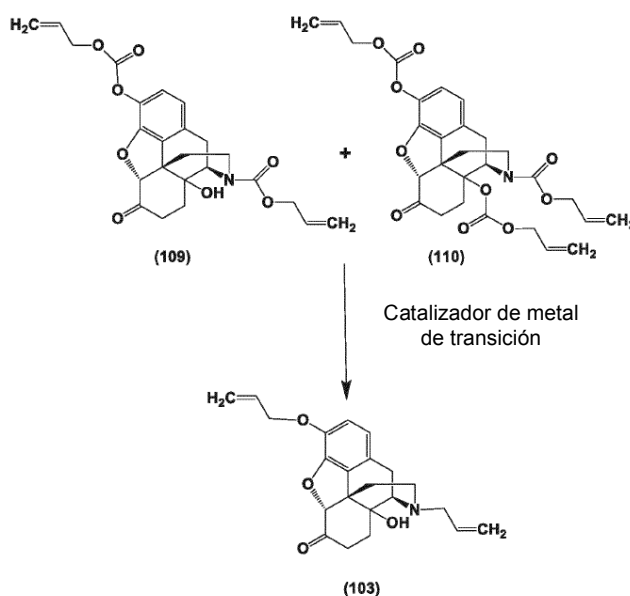
En ciertas reacciones, particularmente en puntos de tiempo tempranos (véase, por ejemplo, el Ejemplo 3), un producto inicial de la Etapa 3 del Esquema 6, puede ser el compuesto (145):



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

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

Esquema 7



En ciertas reacciones, la mezcla de 3,17-dialiloxycarbonil-noroximorfona (compuesto (109)) y 3,14,17-trialiloxycarbonil-noroximorfona (compuesto (110)) se disuelve en un disolvente (por ejemplo, cloroformo o cloruro de metileno) y se agrega un catalizador de metal de transición adecuado, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0]. La reacción de descarboxilación se lleva a cabo durante un tiempo adecuado y a una temperatura apropiada para que la reacción se complete. En una realización, la reacción se lleva a cabo durante cuatro horas a una temperatura de aproximadamente 20°C.

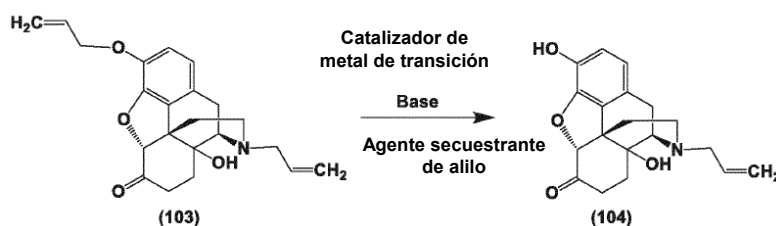
La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El aceite resultante se recoge en un disolvente, por ejemplo, acetato de etilo, se extrae con ácido, por ejemplo, HCl 0,5 N, y la capa acuosa se lava con un disolvente orgánico, que en un caso es acetato de etilo. La capa acuosa se basifica, por ejemplo, a pH 9,1 usando NaOH acuoso al 50%, y se extrae con un disolvente orgánico que, en un caso, es cloroformo. Las capas orgánicas recuperadas se combinan, se secan, se filtran y se concentran para proporcionar un aceite que comprende el producto, 3-alil-naloxona (compuesto (103)), como se representa en el Esquema 7 anterior.

En una reacción, el producto de 3-alil-éter-naloxona (compuesto (103)) se desalila con oxígeno a naloxona, por contacto con un catalizador de metal de transición adecuado, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0], en presencia de una base y un agente secuestrante de alilo. En ciertas reacciones, la base es K_2CO_3 .

En una reacción, el agente secuestrante de alilo puede seleccionarse del grupo que consiste en 2-etilhexonato de sodio, morfolina, dimedona, ácido 4-metilbencenosulfónico, hidroximetilsulfonato de sodio, ácido bencenosulfónico, tolueno sulfonato de sodio, 2-tiofeno sulfonato de sodio, tolueno sulfonato de tetrabutilamonio, ácido N,N-dimetil barbitúrico, 4-cloro-3-nitrobenceno sulfonato sódico, ácido fórmico, dietil amina, metanol, etanol, y combinaciones de dos o más de los mismos. En otra reacción, el agente secuestrante de alilo es metanol.

En una reacción particular, la base es K_2CO_3 y el agente secuestrante de alilo es metanol, es decir, la reacción es la representada en el Esquema 8.

Esquema 8

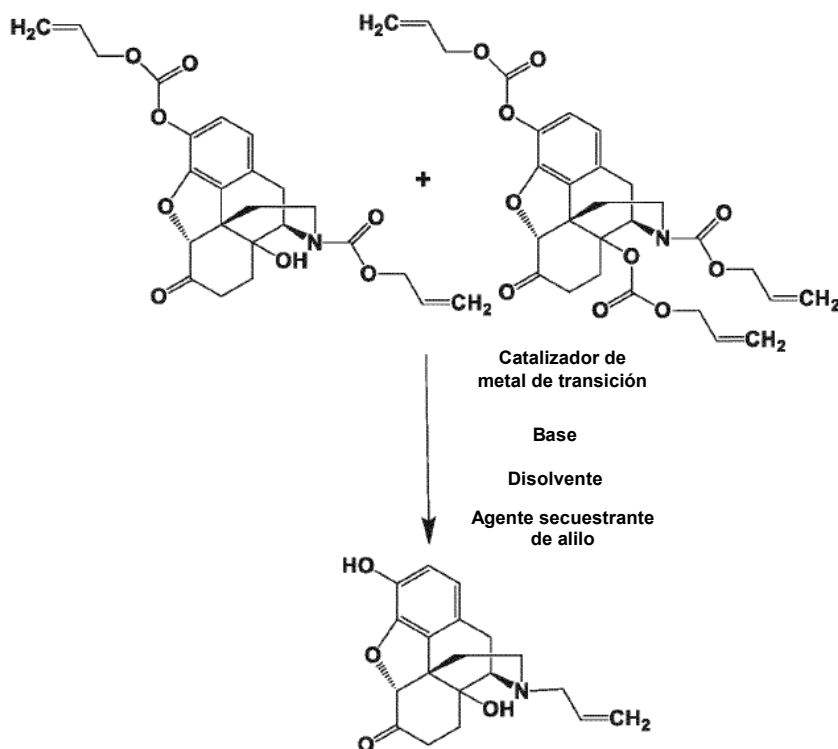


Por lo tanto, en una reacción, la 3-alil-éter-naloxona se recoge en un disolvente adecuado y se pone en contacto con una base y un catalizador de metal de transición en presencia de un agente secuestrante de alilo. La base puede seleccionarse entre las descritas anteriormente como útiles en la Etapa 3 del Esquema 6, y el catalizador de metal de transición es un catalizador que comprende un metal de transición seleccionado del grupo que consiste 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 reacciones, el catalizador de metal de transición es un complejo seleccionado del grupo que consiste en $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(Ph_2P(CH_2)_4PPh_2)_2$, $Ni(PPh_3)_4$, $Ni(Ph_2P(CH_2)_4PPh_2)_2$, ((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 otra reacción, el catalizador de metal de transición comprende 1, 2, 3 ó 4 restos de fosfina. En otra reacción, el catalizador de metal de transición es tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0]. En una reacción, la base es carbonato de potasio y el agente 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 se complete; en una reacción, la reacción se lleva a cabo durante cuatro 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 desde aproximadamente 19°C a aproximadamente 21°C.

La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se concentra. El aceite resultante se recoge en un disolvente, por ejemplo, acetato de etilo, se extrae con ácido, por ejemplo, HCl 0,5 N, y la capa acuosa se lava con un disolvente orgánico, que en una reacción es acetato de etilo. La capa acuosa se basifica, por ejemplo, a pH 9 usando NaOH acuoso al 50%, y se extrae con un disolvente orgánico que, en una reacción, es cloroformo. Las capas orgánicas recuperadas se combinan, se secan, se filtran y se concentran para proporcionar un aceite que comprende el producto, naloxona.

Las reacciones de los Esquemas 7 y 8 pueden combinarse incluyendo una base y un agente secuestrante de alilo en la mezcla de reacción usada para la desalilación descarboxilada, proporcionando así el esquema de reacción representado en el Esquema 9.

Esquema 9

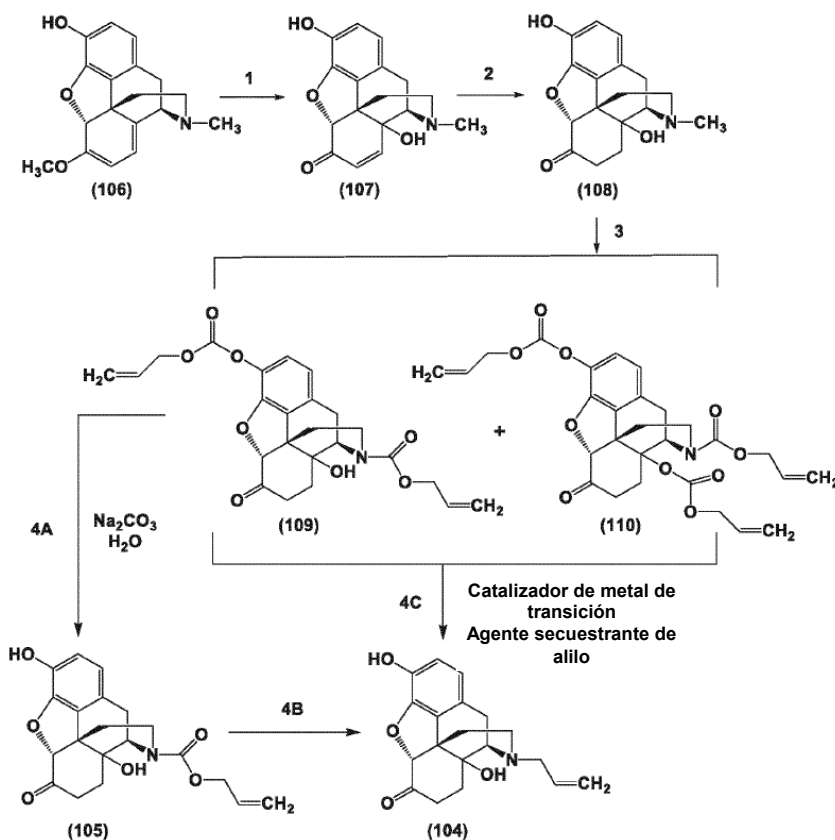


En ciertas reacciones, el catalizador de metal de transición es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, la base es K_2CO_3 , el disolvente es cloroformo, y el agente secuestrante de alilo es metanol. La reacción representada en el Esquema 9 permite, por lo tanto, la formación de naloxona a partir de los intermedios 3,17-dialloxicarbonyl y 3,14,17-trialloxicarbonyl, y combinaciones de los mismos, en una sola etapa.

4.3.3 Proceso adicional para preparar naloxona a partir de oripavina

En otro enfoque, los grupos 3-alilcarbonato y 14-alilcarbonato pueden escindirse antes de la descarboxilación catalizada por el metal de transición del resto 17-carbamato. En esta reacción, una vez que la Etapa 3 del Esquema 6 se considera completa, se añaden base y agua y la mezcla de reacción se calienta a una temperatura y durante un tiempo suficiente para hidrolizar los restos 3-aliloxycarbonyl y 14-aliloxycarbonyl. Después de enfriar, la mezcla de reacción se acidifica primero a un pH de aproximadamente pH 1 a aproximadamente pH 2, y las capas se dejan separar. La capa orgánica se retiene, se lava con hidrogenosulfato sódico al 10% y se concentra para proporcionar 17-aliloxycarbonyl-noroximorfone. Esta etapa de hidrólisis puede incorporarse en un proceso global, por ejemplo, para la producción de naloxona a partir de oripavina, como se representa en el Esquema 10.

Esquema 10



La etapa de hidrólisis mediada por bases descrita anteriormente se representa 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 reacciones, los compuestos de fórmula (109) y fórmula (110) se convierten en el compuesto (104) en la Etapa 4C mediada por un catalizador de metal de transición en presencia de un agente secuestrante de alilo (por ejemplo, como se representa en el Esquema 9).

En un proceso del Esquema 10, la oripavina (compuesto (106)) se oxida (Etapa 1) con un peroxiacido a 14-hidroxi morfina (compuesto (107)). El peroxiacido puede ser el ácido peroxibenzoico, ácido perfoómico o ácido peracético, que se puede preparar in situ mezclando peróxido de hidrógeno y ácido fórmico en exceso o ácido acético en exceso. En una realización particular, la oripavina se oxida en ácido perfoómico, preparada combinando oripavina, ácido fórmico y peróxido de hidrógeno en una mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura adecuada en el 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 consuma el material de partida. En realizaciones particulares, la oxidación se lleva a cabo a aproximadamente 48°C durante aproximadamente 2 horas.

El producto bruto, la 14-hidroxi-morfina (compuesto (107)) de la reacción de oxidación (Etapa 1) se lleva luego directamente a la segunda etapa sin purificación. Por lo tanto, una vez que se completa la oxidación, la 14-hidroxi-morfina en bruto (compuesto (107)) se hidrogena (Etapa 2) en presencia de un catalizador de paladio bajo una atmósfera de hidrógeno a 40-45°C (Etapa 2) para proporcionar la oximorfona (compuesto (108)). El hidrógeno puede proporcionarse a una presión de aproximadamente 15-70 psig (103-482 KPa), o de aproximadamente 20-65 psig (138-448 KPa), o de aproximadamente 25-60 psig (710-414 KPa), o de aproximadamente 30-55 psig (207-379 KPa), o de aproximadamente 35-50 psig (241-345 KPa). En una reacción, se proporciona hidrógeno a una presión de 40-45 psig (276-310 KPa). La hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura en el 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 reacciones, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 45°C. La mezcla de reacción se enfría entonces a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 2°C a

aproximadamente 10°C y se filtra para eliminar el catalizador. El pH del filtrado se ajusta y la mezcla de reacción se agita para permitir que la base libre de oximorfona cruda resultante forme un precipitado que se filtra, lava y seca.

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

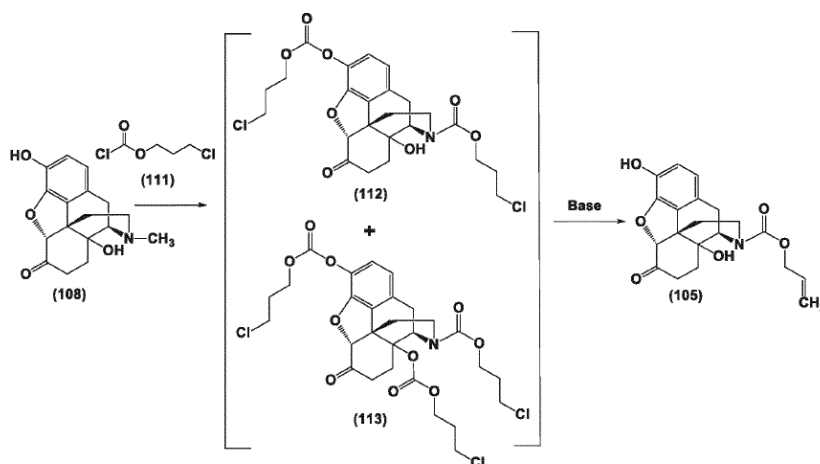
La reacción de oximorfona con cloroformiato de alilo puede llevarse a cabo en presencia de una sal de yoduro, que puede seleccionarse del grupo que consiste en NaI, KI, LiI, CsI, RbI, MgI₂, CaI₂, NH₄I, yoduro de tetrabutilamonio, y combinaciones de dos o más de los mismos. En ciertas reacciones, la sal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

En la reacción de descarboxilación, la Etapa 4B, la N-alil carbamato noroximorfona (compuesto (105)) se recoge en un disolvente apropiado, p. ej. cloroformo, y se pone en contacto con un catalizador de metal de transición, p. ej. tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0]. La mezcla resultante se deja agitar a una temperatura de aproximadamente 20°C antes de filtrarse, por ejemplo, a través de una almohadilla de CELITE. El producto deseado, naloxona (compuesto (104)), se separa a continuación de la reacción mediante procesos normales de tratamiento.

4.3.4 Otros procesos para la conversión de oximorfona a noroximorfona-17-alilcarbamato y a naloxona

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

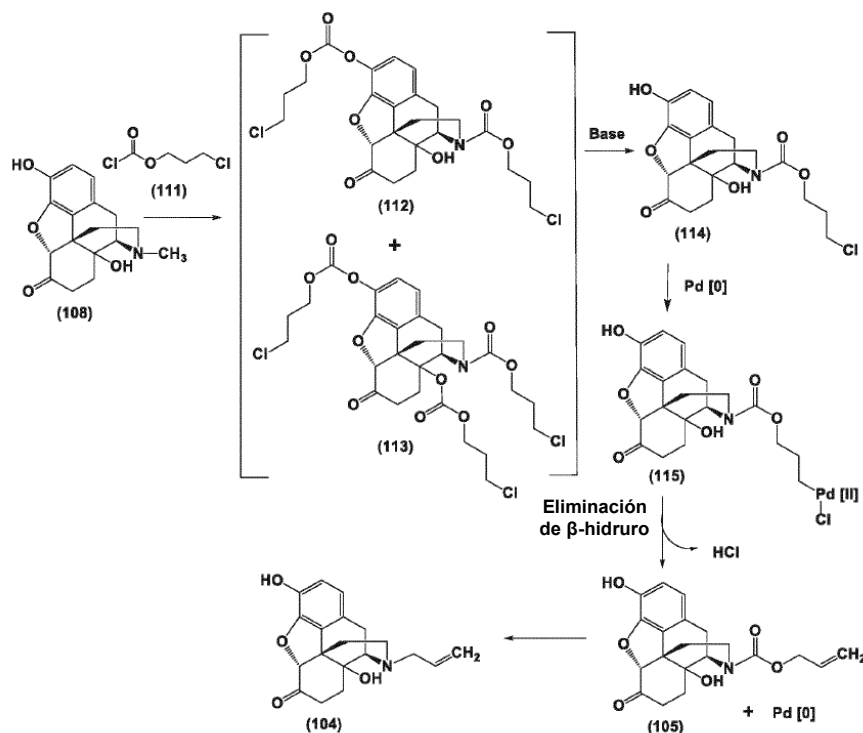
Esquema 11



Como se proporciona anteriormente, el material de partida de oximorfona (compuesto (108)) se puede preparar a partir de oripavina (compuesto (106)) según los métodos representados en los Esquemas 6 y 10 anteriores, y el producto noroximorfona-17-alilcarbamato (compuesto (105)) puede convertirse en naloxona (compuesto (104)) mediante las reacciones de descarboxilación catalizadas por metal de transición representadas en los Esquemas 3, 5, 6, 7, 9 y 10 anteriores.

En una reacción adicional, la oximorfona puede convertirse en naloxona como se representa en el Esquema 12.

Esquema 12

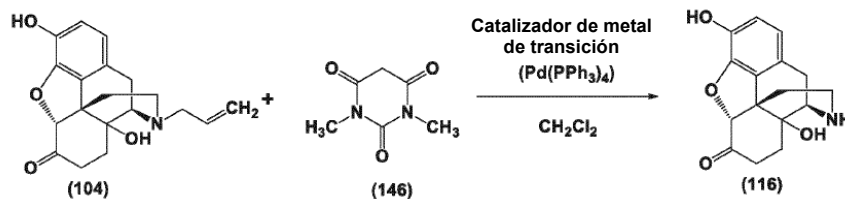


Aunque el catalizador de metal de transición se representa en el Esquema 12 como "Pd [0]", como se indicó anteriormente, otros catalizadores de metal de transición, que incluyen a aquellos catalizadores de metal de transición que comprenden Pd [II], Ni [0], Ni [II], Mo [0], Ru [II] y Rh [I], se pueden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

4.4 Síntesis de noroximorfona a partir de oximorfona y de naloxona

La presente invención, como se reivindica, pertenece a un método para la conversión de oximorfona y naloxona en noroximorfona, como se representa en el Esquema 14.

Esquema 14



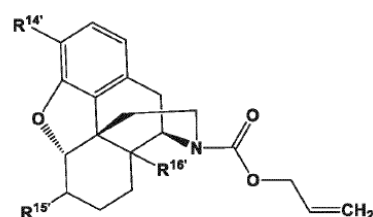
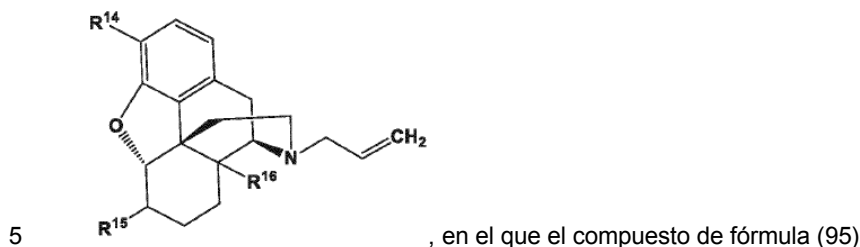
Se pone en contacto la naloxona (compuesto (104)) con un agente secuestrante de alilo, por ejemplo, el ácido N,N-dimetil barbitúrico (compuesto (146)), y un catalizador de metal de transición, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0], en diclorometano a una temperatura de aproximadamente 20°C. Se agrega naloxona como una suspensión en diclorometano, y la mezcla resultante se agita durante la noche a una temperatura en el 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. La mezcla se enfría y los sólidos se recogen por filtración, se lavan con diclorometano y luego se lavan con agua. Los sólidos lavados se disuelven en ácido acuoso (por ejemplo, agua:ácido sulfúrico concentrado 10:1) a una temperatura en el 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 la solución se lava con diclorometano antes de basificarse a un pH dentro del intervalo de aproximadamente pH 8 a aproximadamente pH 10, por ejemplo, usando hidróxido de amonio al 28%. Los sólidos se recogen por filtración y se secan para proporcionar el producto deseado, noroximorfona (véase, por ejemplo, el Ejemplo 7).

En otros aspectos de esta realización, por ejemplo, la oximorfona primero se convierte en naloxona mediante los métodos representados en los Esquemas 10 y 12 anteriores, y luego en noroximorfona mediante el método

representado en el Esquema 14, proporcionando así un proceso global para la conversión de oximorfona a noroximorfona.

4.5 Método para preparar los compuestos de fórmula (41)

La presente descripción proporciona un método para preparar el compuesto de fórmula (41)



se pone en contacto 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; R^{15} se selecciona de -OH, -H, -OR¹⁷, =O y =CH₂; y R^{17} es un grupo protector de oxígeno. $R^{14'}$, $R^{15'}$ y $R^{16'}$ son como se definieron previamente.

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

- 15 El catalizador de metal de transición puede seleccionarse del grupo que consiste 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 reacción, el catalizador de metal de transición comprende 1, 2, 3 ó 4 restos de fosfina. En otra reacción, el catalizador de metal de transición es tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0].

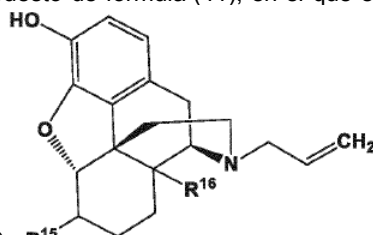
- 20 En ciertas reacciones, el catalizador de metal de transición está presente en una cantidad subestequiométrica. En ciertas reacciones, el catalizador de metal de transición está presente en una cantidad catalítica. En ciertas reacciones, el catalizador de metal de transición está presente en una cantidad de 0,001 a 30% en moles o cualquier valor numérico dentro de este intervalo. En ciertas reacciones, el catalizador de 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).

- 25 En otra reacción, la reacción de descarboxilación se lleva a cabo en un disolvente seleccionado del grupo que consiste 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-etil pentanol, 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.

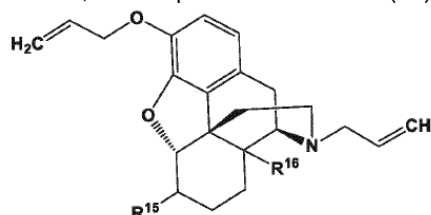
- 30 En ciertas reacciones, el grupo protector de oxígeno, R^{17} , se selecciona del grupo que consiste en terc-butildifenilsililo, terc-butildimetilsililo, trimetilsililo, tri-iso-propilsililo, terc-butildimetilsililoximetilo, β-metoxietoximetilo, [bis-(4-metoxifenil)fenilmetilo], metoximetilo, para-metoxibencilo, metiltiomietilo, 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 ó 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 ó 5 grupos R^{21} seleccionados independientemente; y cada R^{21} se selecciona independientemente de -OH, -Cl, -Br, -I, -NH₂, -CN y fenilo.

4.5.1 Método para preparar compuestos de fórmula (41): Hidrólisis de 3-éter

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



modo un compuesto de fórmula (44) R^{15} , el compuesto de fórmula (44) se puede



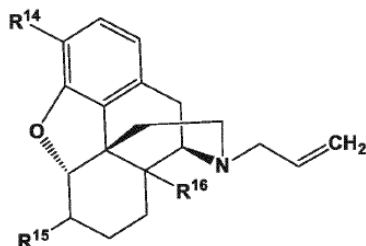
preparar poniendo en contacto un compuesto de fórmula (43) con base para proporcionar el compuesto de fórmula (44), donde R^{16} se selecciona de -OH, -H, y $-OR^{17}$; R^{15} se selecciona de -OH, -H, $-OR^{17}$, $=O$ y $=CH_2$; y R^{17} es un grupo protector de oxígeno. En ciertos casos, R^{15} es $=O$ y R^{16} es -OH y, por lo tanto, el compuesto de fórmula (44) es naloxona.

En reacciones particulares, la base se selecciona del grupo que consiste 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.

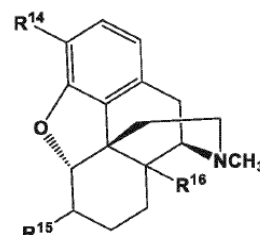
En otras reacciones, el éter alílico se puede escindir (1) en presencia de Pd/C , ácido para-toluenosulfónico en agua o metanol a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente $60^\circ C$ a aproximadamente $80^\circ C$ durante aproximadamente 6 horas (véase, por ejemplo, Boss et al. (1976) Angw. 24Chem., Int. Ed., Engl. 15: 558); (2) en presencia de dióxido de selenio/ácido acético en dioxano a temperatura de reflujo durante aproximadamente una hora (véase, por ejemplo, Kariyone et al. (1970) Tetrahedron Lett. 11(33): 2885 - 2888); (3) en presencia de $NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)$ en tolueno a temperatura de reflujo durante aproximadamente diez horas (véase, por ejemplo, Kametani et al. 1976) J. Org. Chem. 41: 2545); (4) en presencia de $Ph_3P/Pd(OAc)_2$ en ácido fórmico a aproximadamente $90^\circ C$ durante una hora (véase, por ejemplo, Hey et al. (1973) Angew. Chem., Int. Ed., Engl. 12: 928); (5) en presencia de un catalizador de $Pd [0]$, Bu_3SnH , en ácido acético y para-nitrofenol (véase, por ejemplo, Four et al. (1982) Tetrahedron Lett. 23: 1825); (6) en presencia de $Pd(Ph_3P)_4$ y $LiBH_4$ en THF (véase, por ejemplo, Bois-Choussey et al. (1996) J. Org. Chem. 61: 9309); en este método, $NaBH_4$ también se puede usar como un agente secuestrante de alilo (véase, por ejemplo, Beugelmans et al. (1994) Tetrahedron Lett. 35: 4349); (7) en presencia de $Pd(Ph_3P)_4$ y $PhSiH_3$ durante aproximadamente 0,5 horas (véase, por ejemplo, Dessolin et al. (1995) Tetrahedron Lett. 36: 5741); (8) en presencia de cloruro de bis(benzonitrilo)palladio (II), en benceno a temperatura de reflujo durante aproximadamente 16 horas a aproximadamente 20 horas (véase, por ejemplo, Bruce et al., "Cleavage of Allyl Phenyl Ethers by Bis(benzonitrile)palladium (II) Chloride" (julio de 1981) J. Chem. Res. Synop. No. 7, p. 193); (9) en presencia de etanol de $RhCl_3$ en etanol a la temperatura de reflujo (véase, por ejemplo, Martin et al. (1982) J. Org. Chem. 47: 1513); (10) en presencia de $LiPPh_2$ en THF a temperatura de reflujo durante aproximadamente cuatro horas (véase, por ejemplo, Mann et al., "761. The Dealkylation of Alkyl Aryl Ethers and Sulphides by Diaryl-phosphide and -arsenide Ions" (1965) J. Chem. Soc. pp. 4120-4127); (11) en presencia de $SiCl_4$ y NaI , en CH_2Cl_2 y acetonitrilo durante aproximadamente ocho horas (véase, por ejemplo, Bhatt et al. (Dic. 1982) Synthesis 12: 1048 - 1050); y (12) en presencia de $NaBH_4$ e I_2 en THF a $0^\circ C$ (véase, por ejemplo, Thomas et al. (1997) Tetrahedron Lett. 38:4721).

4.5.2 Método para preparar compuestos de fórmula (41): Haloformiato de alilo

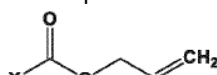
La presente descripción también proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (41)



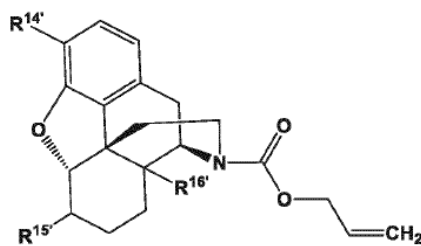
, en el cual un compuesto de fórmula (45)



, se pone en



contacto con un compuesto de fórmula (48) en un disolvente que comprende una base para



proporcionar un compuesto de fórmula (95) , que puede descarboxilarse en la reacción catalizada por metal de transición descrita en la Sección 4.3.1 para proporcionar 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 discutió anteriormente, para un grupo que contiene carbonato presente en R^{14} , R^{15} y/o R^{16} , formado a partir de un grupo R^{14} , R^{15} , y/o R^{16} - OH, respectivamente, ese grupo que contiene carbonato se puede convertir nuevamente en el grupo -OH.

En ciertas reacciones, la base se selecciona del grupo que consiste 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.

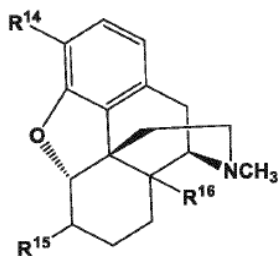
En ciertas reacciones, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en CHCl_3 , CH_2Cl_2 , 1,2-dicloroetano, tolueno, THF, acetato de etilo, acetona, alcohol terc-amílico, alcohol terc-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil pentanol, 2-metil-2-hexanol, acetonitrilo, benceno, 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 reacciones particulares, el disolvente se selecciona del grupo que consiste en alcohol terc-amílico, alcohol terc-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-pentanol, 2-metil-2-hexanol, y combinaciones de dos o más de los mismos. En una realización específica, el disolvente es alcohol terc-amílico.

En otro caso, la reacción se lleva a cabo en presencia de una cantidad catalítica de una sal de yoduro que se puede seleccionar de, por ejemplo, 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 de yoduro es NaI .

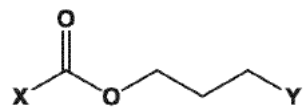
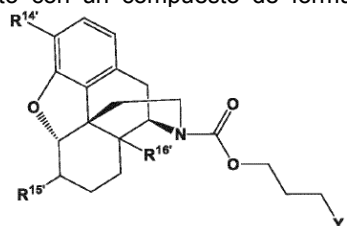
4.5.3 Método para preparar compuestos de fórmula (41): Eliminación de β -carbono de un grupo saliente

La presente descripción proporciona también un método para preparar un compuesto de fórmula (41), en el que un



compuesto de fórmula (45)

se pone en contacto con un compuesto de fórmula (46)



para proporcionar un compuesto de fórmula (47) R^{14} , $R^{14'}$, R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} , $R^{16'}$, X e Y se definen como anteriormente. En ciertas reacciones, el grupo saliente Y se selecciona de -Cl, -Br, -I, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_4\text{F}_9$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{F}$, -para-tolueno sulfonato y $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CH}_3$. En una reacción específica, Y es -Cl.

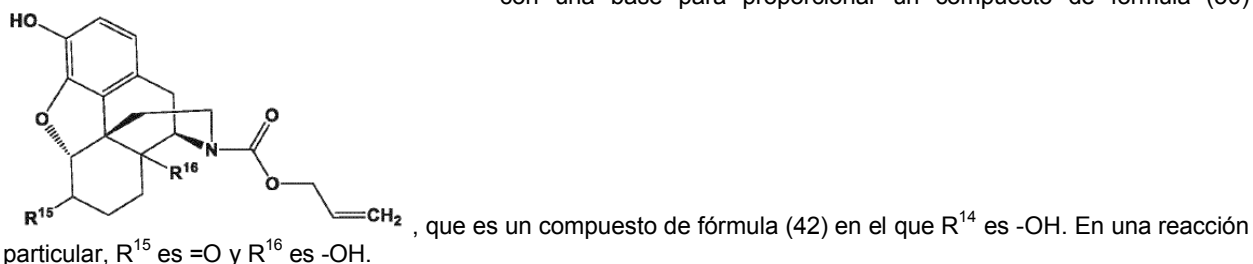
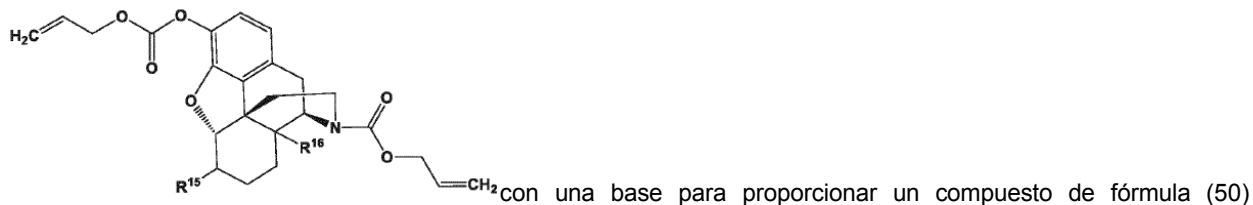
En ciertas reacciones, el compuesto de fórmula (47) se convierte en un compuesto de fórmula (42) en condiciones y/o en presencia de un reactivo que promueve la eliminación del grupo saliente, Y. En una reacción, la eliminación del grupo saliente Y es promovida por calor. En otra reacción, la eliminación del grupo saliente Y se promueve por la exposición a la luz de una longitud de onda apropiada. En otra reacción, la eliminación del grupo saliente Y se promueve incluyendo un reactivo que es una base, puede, por ejemplo, seleccionarse del grupo que consiste en NaOH , KOH , tert-BuONa , tert-BuOK , di-iso-propilamida de litio, hidruro de sodio, tert-butil-litio , LiAlH_4 , AlCl_3 , trietilamina, etóxido de sodio, $\text{LiN}(\text{Et})_2$, 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 para proporcionar un compuesto de fórmula (41). En ciertas reacciones, la base se selecciona del

grupo que consiste en NaOH, KOH, terc-BuONa, terc-BuOK, di-iso-propilamida 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.

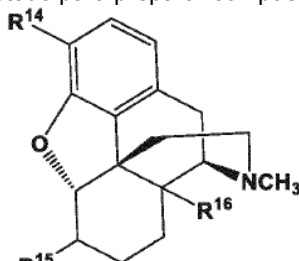
4.5.4 Método para preparar compuestos de fórmula (41): Hidrólisis de 3-carbamato

5 La presente descripción también proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (41) que comprende la etapa de poner en contacto un compuesto de fórmula (49)

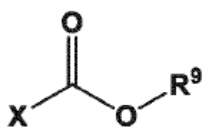


4.5.5 Método para preparar compuestos de fórmula (41): Intercambio de carbamato

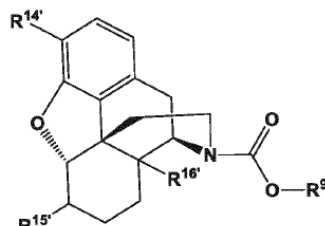
10 La presente descripción también proporciona un método para preparar compuestos de fórmula (41), que comprende



poner en contacto un compuesto de fórmula (45) con un compuesto de fórmula (10)

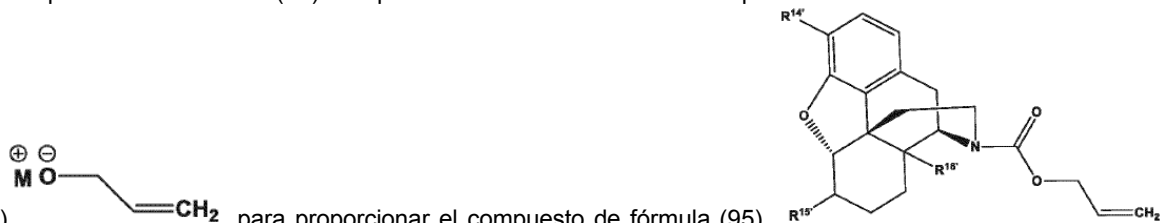


para proporcionar un compuesto de fórmula (60)
R^{14'}, R¹⁵, R^{15'}, R¹⁶, R^{16'} y X se definen como se indicó anteriormente.

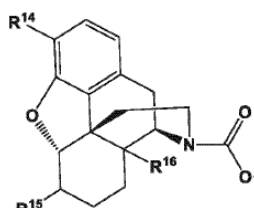


en donde R¹⁴,

El compuesto de fórmula (60) se pone en contacto con un compuesto derivado de alcóxido de fórmula



15 (61) para proporcionar el compuesto de fórmula (95). En esta reacción, R⁹ se selecciona de fenilo y 4-nitro-fenilo; R^{14'}, R^{15'} y R^{16'} se definen como anteriormente y M se selecciona del grupo que consiste en Na, K y Li. El compuesto de fórmula (95) se puede convertir en el compuesto

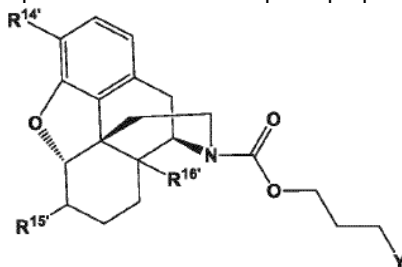


de fórmula (42) R^{14} R^{15} por hidrólisis básica. El compuesto de fórmula (42) puede descarboxilarse en una reacción catalizada por metal de transición como se describe en la Sección 4.3.1 anterior, para proporcionar un compuesto de fórmula (41).

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) para proporcionar el compuesto de fórmula (42) se pueden llevar a cabo de acuerdo con los métodos descritos por Villani et al. (1986) *Arzneim-Forsch./Drug Res.* 36(II), n. ° 9: 1311-1314. Por consiguiente, en una reacción, 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 $\text{HO-CH}_2\text{CH=CH}_2$ para proporcionar una solución de alcóxido que se pone en contacto con una solución de un compuesto de fórmula (60), y la mezcla se calienta a 100°C durante cuatro horas y luego se deja reposar a una temperatura de aproximadamente 20°C durante aproximadamente 16 horas, para proporcionar como producto deseado un compuesto de fórmula (42).

4.6 Método para preparar compuestos de fórmula (41): eliminación de β -carbono de un grupo saliente

La presente descripción proporciona un método para preparar compuestos de fórmula (41), en los que un



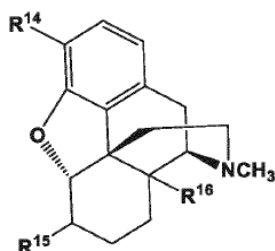
compuesto de fórmula (47) $R^{14'}$ $R^{15'}$ $R^{16'}$ Y se pone en contacto con un catalizador de metal de transición en un disolvente para proporcionar el compuesto de fórmula (41), donde R^{14} , $R^{14'}$, R^{15} , $R^{15'}$, R^{16} , $R^{16'}$ e Y se definen como anteriormente. El grupo saliente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

El grupo protector del oxígeno, R^{17} , puede seleccionarse del grupo que consiste en terc-butil-difenilsililo, terc-butil-dimetilsililo, trimetilsililo, tri-iso-propilsililo, terc-butildimetilsililoximetilo, beta-metoxietoximetilo, [bis-(4-metoxifenil)fenilmetilo], metoximetilo, para-metoxibencilo, metiltiometilo, pivaloilo, metilo, etoxietilo, trifenilmetilo, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo (C_1 - C_4), $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{24}$, y -alquilo (C_1 - C_6), estando cada alquilo no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{25} seleccionados independientemente; R^{24} es -alquilo (C_1 - C_6), -alquenilo (C_2 - C_6), o -alquinilo (C_2 - C_6), estando cada alquilo, alquenilo y alquinilo no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{25} seleccionados independientemente; y cada R^{25} se selecciona independientemente de $-\text{OH}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{CN}$ y fenilo.

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

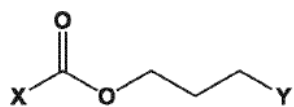
En métodos particulares, $R^{14'}$ y $R^{16'}$ se seleccionan cada uno independientemente de $-\text{OH}$ y $-\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{Y}$, y R^{15} es $=\text{O}$.

Otros métodos comprenden:

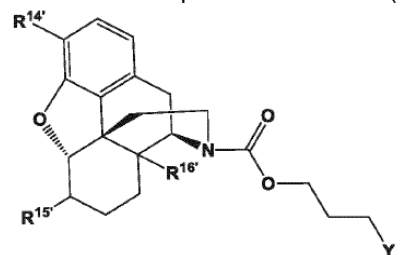


(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (45)

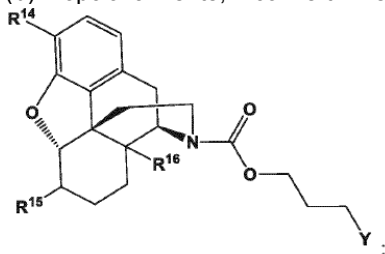
con un compuesto de fórmula (46)



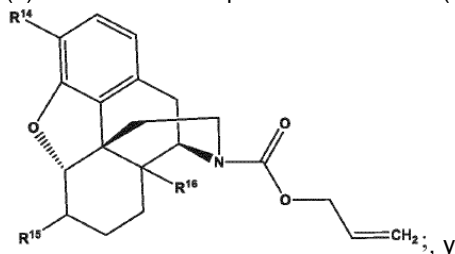
para proporcionar un compuesto de fórmula (47)



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



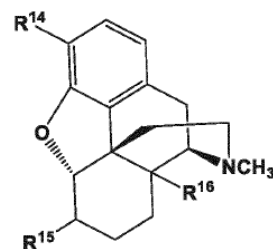
5 (c) convertir el compuesto de fórmula (47) o el compuesto de fórmula (94) en un compuesto de fórmula (42)



(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.

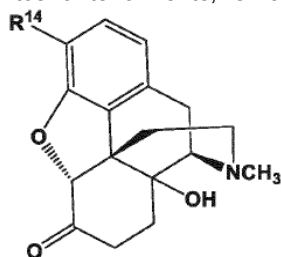
10 Para un grupo que contiene carbonato presente en $R^{14'}$, $R^{15'}$, y/o $R^{16'}$, formado a partir de un grupo R^{14} , R^{15} , y/o R^{16} - OH, respectivamente, ese grupo que contiene carbonato puede convertirse de nuevo en el grupo -OH después de la etapa de descarboxilación.

4.7 Método para preparar compuestos de fórmula (45)



En ciertos métodos descritos anteriormente, el compuesto de fórmula (45)

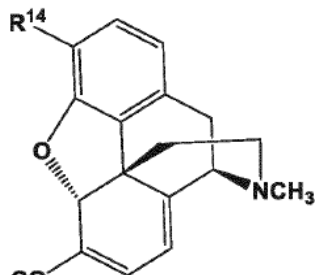
es un



compuesto de fórmula (51) y R¹⁶ es -OH.

, es decir, un compuesto de fórmula (45) en el que R¹⁵ es =O

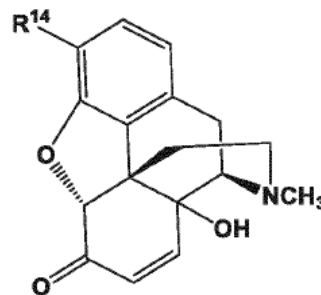
El compuesto de fórmula (51) puede prepararse mediante la oxidación de un compuesto de fórmula (52)



5

para proporcionar un compuesto de fórmula (53)

la hidrogenación del compuesto de fórmula (53) para proporcionar el compuesto de fórmula (51).



, y

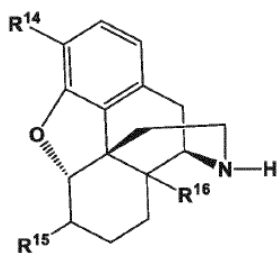
En una reacción, R¹⁴ es -OH. En otra reacción, R¹⁴ es -OCH₃.

10 En una reacción, el compuesto de fórmula (52) se oxida al producto de fórmula (53) con ácido per fórmico, que se puede preparar in situ mezclando peróxido de hidrógeno y ácido fórmico en exceso. La reacción se calienta 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 mantenido a esa temperatura durante un tiempo suficiente para permitir que se consuma el material de partida. En ciertos casos, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 50°C durante aproximadamente dos horas.

15 El producto oxidado, un compuesto de fórmula (53), puede tomarse como el producto bruto de la reacción de oxidación directamente en la siguiente etapa (hidrogenación del doble enlace 7,8) sin purificación. En esta reacción, el compuesto bruto de fórmula (53) se hidrogena en presencia de un catalizador en una 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 ciertos casos, la hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 45°C. El catalizador puede ser, por ejemplo, un catalizador de paladio o de platino y puede dispersarse en un soporte sólido como, por ejemplo, Pd/C o Pt/C. Una vez que la reacción se considera completa, la mezcla se enfría luego a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente 2°C a aproximadamente 10°C y se filtra para eliminar el catalizador. El pH del filtrado se ajusta y la mezcla de reacción se agita para permitir que el compuesto en bruto resultante de fórmula (51) como la base libre forme un precipitado que se filtra, lava y seca.

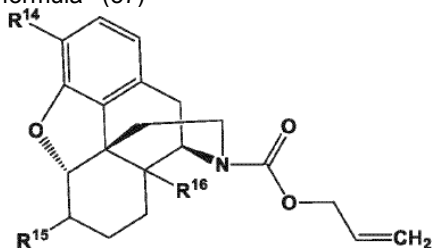
4.8 Método para preparar compuestos de fórmula (57)

La presente invención, según se reivindica, pertenece en una realización a un método para preparar compuestos de



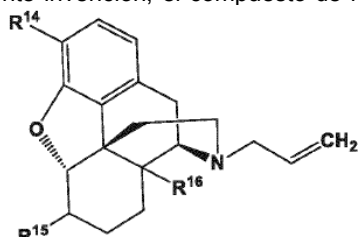
fórmula (57)

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



5 con un catalizador de metal de transición en presencia de un agente secuestrante de alilo para proporcionar el compuesto de fórmula (57). En esta realización, R¹⁴ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de -OH, -H y -OR¹⁷; R¹⁵ se selecciona de -OH, -H, -OR¹⁷, =O y =CH₂; y R¹⁷ es un grupo protector de oxígeno. El agente secuestrante de alilo es el ácido N,N-dimetil barbitúrico. El catalizador de metal de transición es Pd(PPh₃)₄.

En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula (57) es preparado poniendo en contacto un



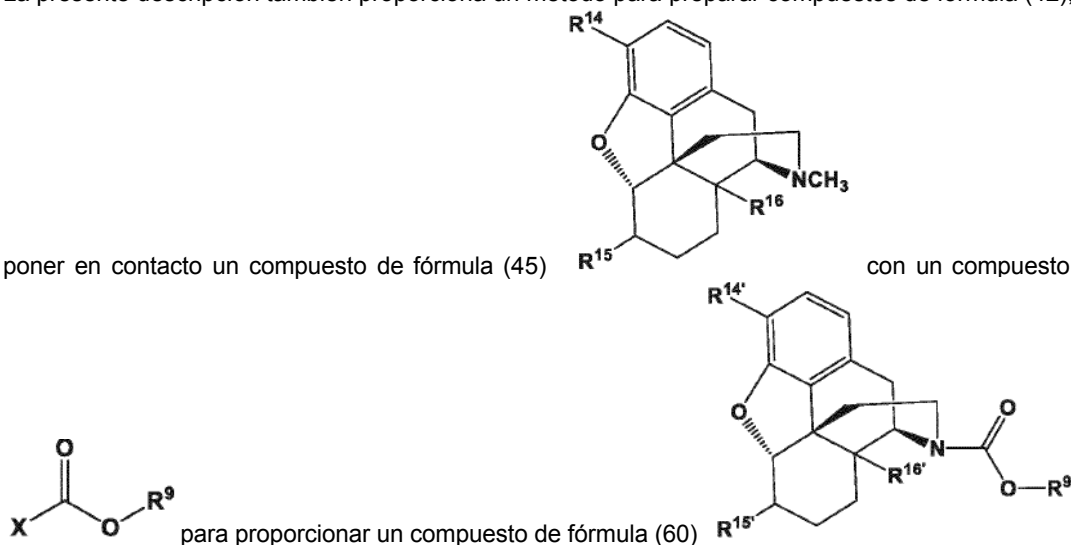
10 compuesto de fórmula (41) con un catalizador de metal de transición en presencia de un agente secuestrante de alilo para proporcionar el compuesto de fórmula (57), donde R¹⁴ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de -OH y -H; R¹⁵ se selecciona de -OH, -H, -OR¹⁷, =O y =CH₂; y R¹⁷ es un grupo protector de oxígeno. El agente secuestrante de alilo es el ácido N,N-dimetil barbitúrico. El catalizador de metal de transición es Pd(PPh₃)₄.

15 En una realización, el compuesto de fórmula (41) se recoge en diclorometano y ácido N,N-dimetilbarbitúrico (de 0,5 a 1,0 equivalentes) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0] (0,05 equivalentes), y la mezcla de reacción se agita a aproximadamente 20°C y luego a aproximadamente 40°C durante 16 horas. Una vez que la reacción se considera completa, la mezcla se enfría a una temperatura de aproximadamente 20°C y los sólidos se filtran a presión reducida. Los sólidos pueden lavarse con diclorometano y luego con agua antes de ser absorbidos en una mezcla 10:1 de agua:ácido sulfúrico concentrado a 40°C. La solución acuosa calentada se lava con diclorometano y luego se basifica a un pH de 9,05 con hidróxido de amonio al 28%. Los sólidos resultantes se filtran y se secan a presión reducida a 100°C durante 20 horas para producir el producto, un compuesto de fórmula (57).

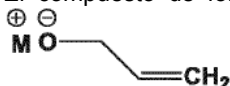
4.9 Método para preparar compuestos de fórmula (42)

La presente descripción también proporciona un método para preparar compuestos de fórmula (42), que comprende

poner en contacto un compuesto de fórmula (45) con un compuesto de fórmula (10)



El compuesto de fórmula (60) se pone en contacto con un compuesto derivado de alcóxido de fórmula (61)



para proporcionar un compuesto de fórmula (95). R^9 se selecciona de fenilo y 4-nitro-fenilo; 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 después en el compuesto de fórmula (42) convirtiendo cualquier grupo carbonato presente en un grupo -OH.

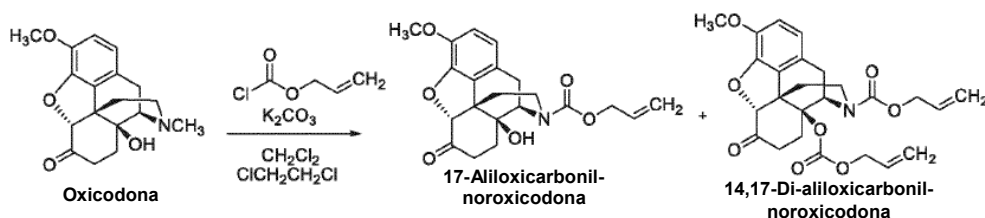
En una reacción, el derivado de alcóxido es $\text{NaO-CH}_2\text{CH=CH}_2$ que se prepara haciendo reaccionar sodio con un exceso molar de 15-30 veces de $\text{HO-CH}_2\text{CH=CH}_2$ para proporcionar una solución de alcóxido que se pone en contacto con una solución de un compuesto de fórmula (60),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

Los siguientes ejemplos se establecen para ayudar a comprender la invención y no deben interpretarse como que limitan específicamente la invención descrita y reivindicada en este documento.

5. Ejemplos

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

Ejemplo 1 (no es parte de la invención reivindicada): N-desmetilación de oxycodona

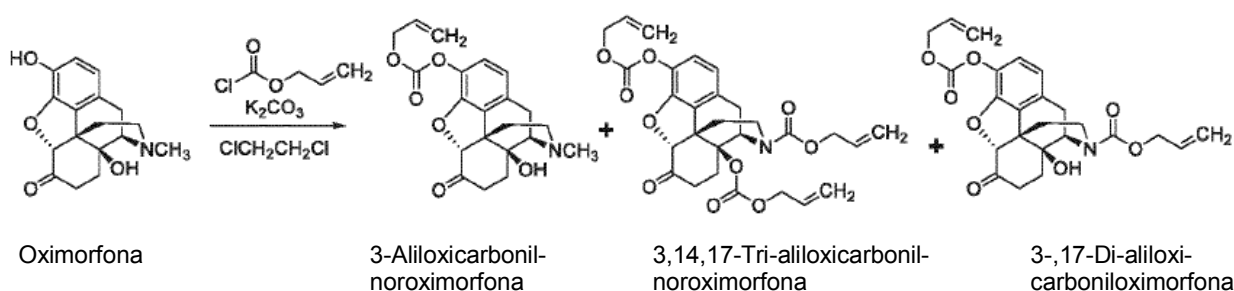


En un matraz de fondo redondo equipado con una varilla de agitación se cargó oxycodona (3,15 g, 9,99 mmol), carbonato de potasio (2,07 g, 15,0 mmol), diclorometano (31,5 mL) y 1, 2-dicloroetano (15 mL). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla se dejó en agitación a una temperatura de aproximadamente 20°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A la mezcla se añadió una primera porción de cloroformiato de alilo (6,35 mL, 59,95 mmol) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a $52,5^\circ\text{C}$ y se dejó agitar a esa temperatura durante 16 horas. Después de eso, la mezcla de reacción se muestreó y analizó por HPLC; aproximadamente el 32% de la oxycodona de partida se determinó que permanecía.

A la mezcla se añadió una segunda y última porción (3,2 mL, 30,21 mmol) de cloroformiato de alilo y 16,5 mL adicionales de 1,2-dicloroetano. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo a $57,5^\circ\text{C}$ y se dejó en agitación durante 24 horas adicionales. Después de eso, la mezcla de reacción se muestreó y analizó por HPLC; aproximadamente el 22% de oxycodona se determinó que permanecía.

La mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 20°C y se filtró a través de una almohadilla de CELITE para eliminar los sólidos residuales. El filtrado se concentró a presión reducida. El material resultante se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (150 ml) y ácido clorhídrico acuoso 0,5 N (120 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla 2:1 de 17-aliloxicarbonil-noroxicodona:14,17-di-aliloxicarbonil-noroxicodona como un aceite amarillo (1,98 g, 4,79 mmol).

Ejemplo 2 (no es parte de la invención reivindicada): N-desmetilación de oximorfona

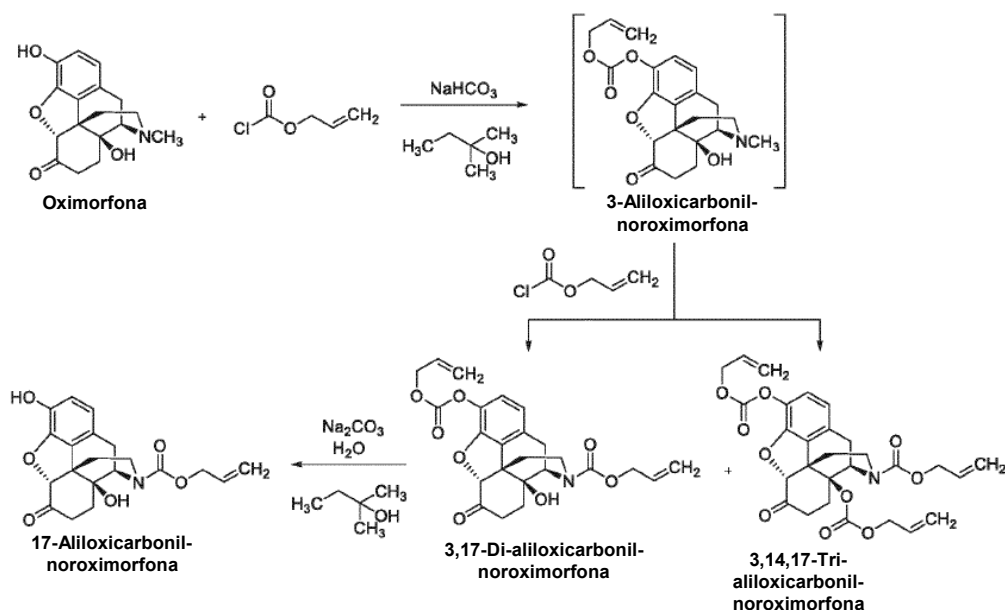


En un matraz de fondo redondo equipado con una varilla de agitación se cargó oximorfona (6,02 g, 19,96 mmol), carbonato de potasio (4,15 g, 30,03 mmol) y 1,2-dicloroetano (60 ml). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y la mezcla se dejó en agitación a una temperatura de aproximadamente 20°C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

A la mezcla se añadió una segunda y última parte (4,2 ml, 39,65 mmol) de cloroformiato de alilo y 2,07 g adicionales (14,98 mmol) de carbonato de potasio. La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 24 horas adicionales a reflujo. Después de eso, la mezcla de reacción se muestreó y analizó por HPLC; aproximadamente 18% de 3-aliloxicarbonil oximorfona se determinó que estaba presente.

La mezcla se enfrió a una temperatura de aproximadamente 20°C y se filtró a través de una almohadilla de CELITE para eliminar los sólidos residuales. El filtrado se concentró a presión reducida. El material resultante se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y ácido clorhídrico acuoso 0,5 N (150 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar una mezcla 3:1 de 3,17-di-aliloxicarbonil-noroximorfona:3,14,17-tri-aliloxicarbonil-noroximorfona como un aceite amarillo (5,64 g, 12,38 mmol).

Ejemplo 3 (no es parte de la invención reivindicada): N-desmetilación de oximorfona



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

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

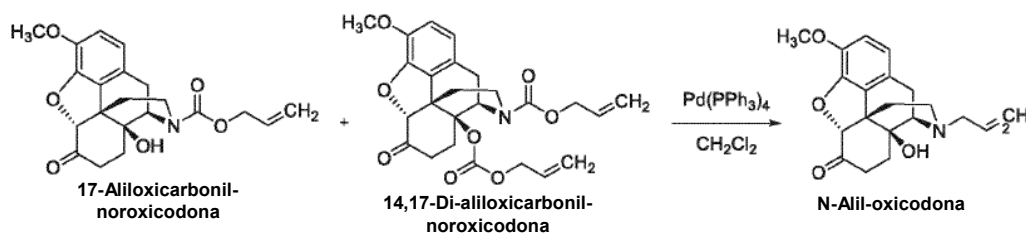
La mezcla se enfrió a 85°C y se añadió una tercera porción de cloroformiato de alilo (3,90 ml, 36,69 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a 85°C durante 6 horas y luego se enfrió a una temperatura de aproximadamente 20°C y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. Después de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

La mezcla se enfrió a 85°C y se añadió una cuarta porción de cloroformiato de alilo (3,90 ml, 36,69 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a 85°C durante 6 horas y luego se enfrió a una temperatura de aproximadamente 20°C y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. Después de eso, la mezcla de reacción se muestreó y analizó por HPLC; aproximadamente el 7% de 3-aliloxicarbonil-oximorfona se determinó que permanecía. Los 25 ml de líquido en la trampa Dean-Stark se vaciaron y se añadieron 25 ml adicionales de alcohol terc-amílico a la mezcla. La mezcla de reacción resultante se calentó a 105°C y se eliminaron 25 ml de disolvente de reacción del matraz de fondo redondo por destilación en la trampa Dean-Stark.

La mezcla se enfrió a 85°C y se añadió una quinta y última porción de cloroformiato de alilo (3,90 ml, 36,69 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a 85°C durante 6 horas y luego se enfrió a una temperatura de aproximadamente 20°C y se agitó a esa temperatura durante 16 horas. Después de eso, la mezcla de reacción se muestreó y analizó por HPLC; se determinó que permanecía aproximadamente un 0,6% de 3-aliloxicarbonil-oximorfona. El análisis por HPLC también demostró que se preparó una mezcla 6,3:1 de 3,17-di-aliloxicarbonil-noroximorfona:3,14,17-tri-aliloxicarbonil-noroximorfona.

A la mezcla de reacción se añadió carbonato de sodio (4,74 g, 44,72 mmol) y agua (35 ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C y se dejó agitar a esa temperatura durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura de aproximadamente 20°C y se tomaron muestras para análisis de HPLC; los resultados demostraron que se logró una conversión superior al 99% a 17-aliloxicarbonil-noroximorfona. La mezcla de reacción se acidificó a un pH de 1,5 con ácido clorhídrico concentrado (10 ml) y la mezcla se dejó en agitación durante 10 minutos. La mezcla se detuvo y las capas se dejaron separar. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con hidrogenosulfato sódico acuoso al 10% (50 ml para cada lavado). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar 17-aliloxicarbonil-noroximorfona en bruto como una espuma amarilla (8,85 g, 23,83 mmol).

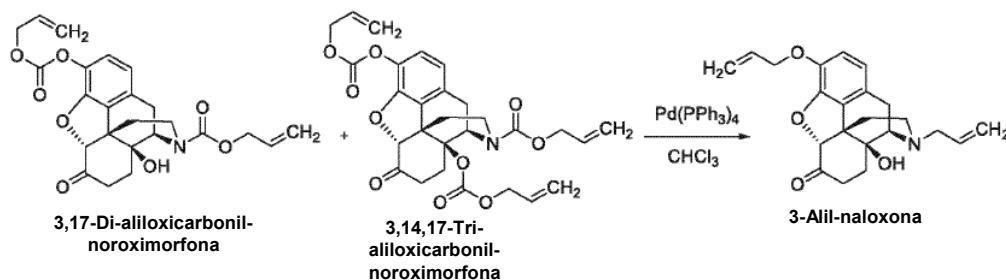
Ejemplo 4 (no es parte de la invención reivindicada): Alilación descarboxilada de 17-Aliloxicarbonil-noroxicodona y 14,17-Di-aliloxicarbonil-noroxicodona



En un matraz de fondo redondo equipado con una varilla de agitación se disolvió una mezcla 2:1 de 17-aliloxicarbonil-noroxicodona:14,17-di-aliloxicarbonil-noroxicodona (264 mg, 0,67 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se dejó en agitación a una temperatura de aproximadamente 20°C durante 10 minutos. A la mezcla se agregó tetraakis(trifenilfosfina)paladio [0] (40 mg, 0,035 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a una temperatura de aproximadamente 20°C durante 3 horas antes de filtrarse a través de una almohadilla de CELITE. El filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en acetato de

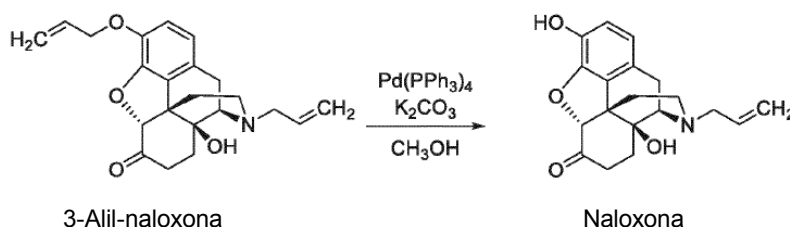
etilo (20 ml) y el producto se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 0,5 N (100 ml). La capa acuosa se basificó a un pH de 10,2 con hidróxido sódico al 50% y se extrajo tres veces con diclorometano (150 ml para cada extracción). Las porciones orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar N-alil-oxicodona como un aceite amarillo (183 mg, 0,54 mmol).

- 5 Ejemplo 5 (no es parte de la invención reivindicada): Alilación descarboxilada de 3,17-Di-aliloxicarbonil-noroximorфона: 3,14,17-Tri-aliloxicarbonil-noroximorфона



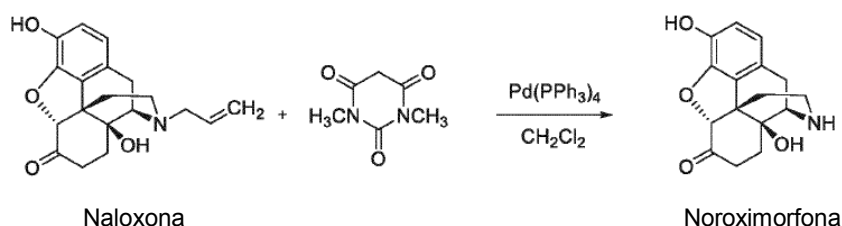
En un matraz de fondo redondo equipado con una varilla de agitación se disolvió una mezcla 3:1 de 3,17-di-aliloxicarbonil-noroximorфона:3,14,17-tri-aliloxicarbonil-noroximorфона (1,41 g, 2,98 mmol) en cloroformo (10 mL). La mezcla se dejó en agitación a una temperatura de aproximadamente 20°C durante 10 minutos. A la mezcla se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0] (180 mg, 0,155 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a una temperatura de aproximadamente 20°C durante 4 horas antes de filtrarse a través de una almohadilla de CELITE. El filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y el producto se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 0,5 N (100 ml). La capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (100 ml para cada lavado). La capa acuosa se basificó a un pH de 9,5 con hidróxido sódico al 50% y se extrajo tres veces con cloroformo (100 ml para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-alil-naloxona como un aceite amarillo, contaminado con aproximadamente 25% de trifenilfosfina (1,41 g de aceite que contiene aproximadamente 1,05 g de 3-alil-naloxona (aproximadamente 2,88 mmol)).

- 20 Ejemplo 6 (no es parte de la invención reivindicada): O-des-alilación de 3-alil-naloxona



En un matraz de fondo redondo equipado con una varilla de agitación se disolvió 3-alil-naloxona (0,28 g, 0,76 mmol) en metanol (10 ml). A la mezcla se añadió carbonato de potasio (0,40 g, 2,89 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0] (0,0215 g, 0,019 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a una temperatura de aproximadamente 20°C durante 4 horas. Después de eso, la mezcla de reacción se muestreó y analizó por HPLC; los resultados demostraron que se logró una conversión superior al 99% a naloxona. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de CELITE y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite resultante se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 0,5 N (75 ml). La capa acuosa se lavó dos veces con acetato de etilo (50 ml para cada lavado). La capa acuosa se basificó a un pH de 9,0 con hidróxido sódico al 50% y se extrajo tres veces con cloroformo (50 ml para cada extracción). Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar naloxona como un aceite amarillo (0,23 g, 0,70 mmol).

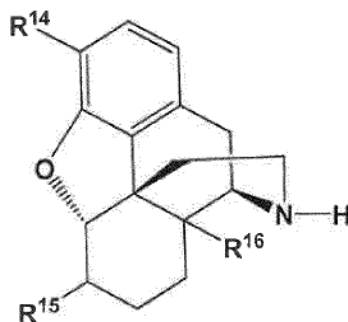
Ejemplo 7: N-des-alilación de naloxona



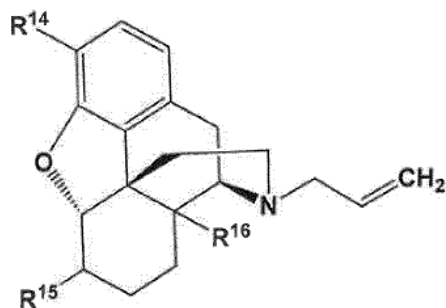
En un reactor de 5 l equipado con un agitador suspendido y condensador de reflujo se disolvió ácido N,N-dimetilbarbitúrico (32,56 g, 208,5 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio [0] (20,36 g, 17,6 mmol) en diclorometano (1,5 l). La mezcla se agitó a una temperatura de aproximadamente 20°C. En la mezcla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

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de fórmula (57)



que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (41)



(41)

con un agente secuestrante de alilo y un catalizador de metal de transición, para proporcionar el compuesto de Fórmula (57);

en donde:

el catalizador de metal de transición es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$;

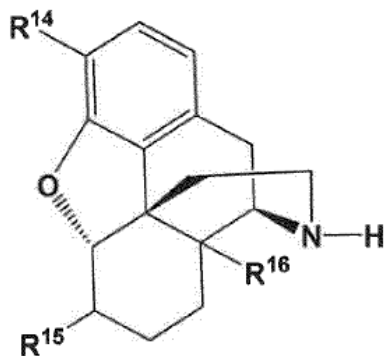
el agente secuestrante de alilo es el ácido N,N-dimetil barbitúrico;

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

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

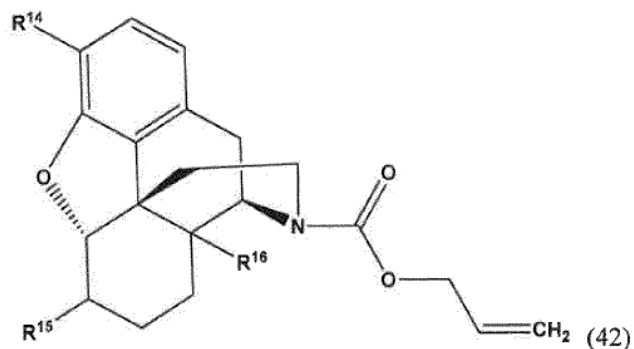
R^{17} es un grupo protector de oxígeno.

2. Un método para fabricar un compuesto de Fórmula (57)



(57),

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

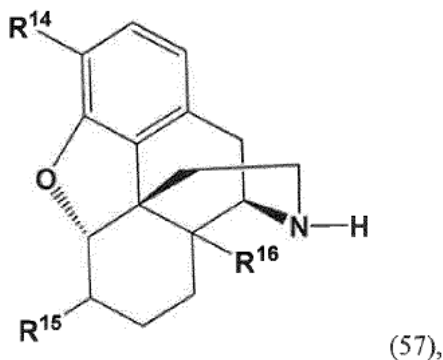


con un agente secuestrante de alilo y un catalizador de metal de transición para proporcionar el compuesto de Fórmula (57);

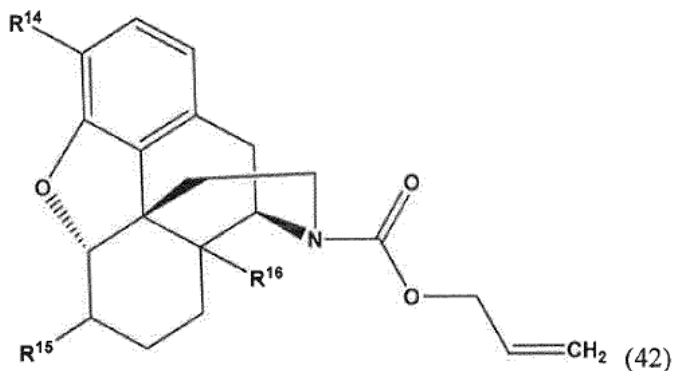
en donde:

- 5 el catalizador de metal de transición es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$;
 el agente secuestrante de alilo es el ácido N,N-dimetil barbitúrico;
 R^{14} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de OH, -H y OR^{17} ;
 R^{15} se selecciona de -OH, -H, OR^{17} , =O y $=\text{CH}_2$; y
 R^{17} es un grupo protector de oxígeno.

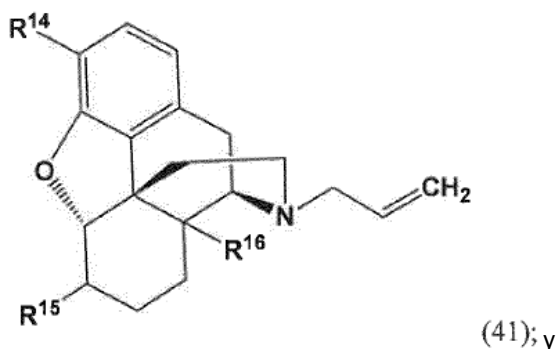
- 10 3. Un método para preparar un compuesto de Fórmula (57)



que comprende (a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (42)



con un catalizador de metal de transición para proporcionar un compuesto de Fórmula (41)



(b) poner en contacto un producto de la etapa (a) que comprende el compuesto de Fórmula (41) con un agente secuestrante de alilo para proporcionar el compuesto de Fórmula (57);

en donde:

5 el catalizador de metal de transición es $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$;

el agente secuestrante de alilo es el ácido N,N-dimetil barbitúrico;

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

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

R^{17} es un grupo protector de oxígeno.

10 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la puesta en contacto tiene lugar en un disolvente, en donde el disolvente se selecciona del grupo que consiste en cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetona, alcohol terc-amílico, alcohol terc-butílico, 3-metil-3-pentanol, 2,3-dimetil-3-pentanol, 3-etil-pentanol, 2-metil-2-hexanol, acetonitrilo, benceno, tetracloruro de carbono, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, N,N-dimetilformamida, trilluorotolueno, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, xileno, y combinaciones de dos o más de los mismos.

15 5. El método de la reivindicación 4, en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en cloroformo, diclorometano, 1,2-dicloroetano y combinaciones de dos o más de los mismos.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde:

20 el grupo protector de oxígeno se selecciona del grupo que consiste en alilo, benzoilo, bencilo, β -metoxietoximetilo, dimetoxitritilo, metoximetilo, para-metoxibencilo, metiltiomietilo, pivaloilo, tetrahidropiraniilo, tritilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildimetilsililoximetilo, tri-isopropilsililo, metilo, etoxietilo, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, terc-butil-difenilsililo, bis-(4-metoxifenil)fenilmetilo], trifenilmetilo, $\text{C}(\text{O})$ -alquilo (C_1-C_4), $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ y -alquilo (C_1-C_6), estando cada alquilo no sustituido o sustituido con 1, 2, 3, 4 ó 5 grupos R^{21} independientemente seleccionados; cada R^{18} se selecciona independientemente de -

25 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 ó 5 grupos R^{21} seleccionados independientemente; y

cada R^{21} se selecciona independientemente de -Cl, -Br, -I, $-\text{NH}_2$, -CN y fenilo.

30 7. El método de la reivindicación 6, en el que el grupo protector de oxígeno es alilo, benzoilo, bencilo, β -metoxietoximetilo, dimetoxitritilo, metoximetilo, para-metoxibencilo, metiltiomietilo, pivaloilo, tetrahidropiraniilo, tritilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-bimetilsililoximetilo, tri-iso-propilsililo, metilo, etoxietilo o $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$.

8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que:

R^{14} y R^{16} son cada uno -OH; y

R^{15} es =O.