

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 726**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

C07D 491/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2011 PCT/US2011/034323**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.01.2012 WO12005795**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2011 E 11803957 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 2590649**

54 Título: **Proceso para la síntesis de morfinaos sustituidos**

30 Prioridad:

08.07.2010 US 362388 P

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

10.04.2019

73 Titular/es:

**ALKERMES PHARMA IRELAND LIMITED (100.0%)
Connaught House, 1 Burlington Road
Dublin 4, IE**

72 Inventor/es:

DUNCAN, SCOTT

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 708 726 T3

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

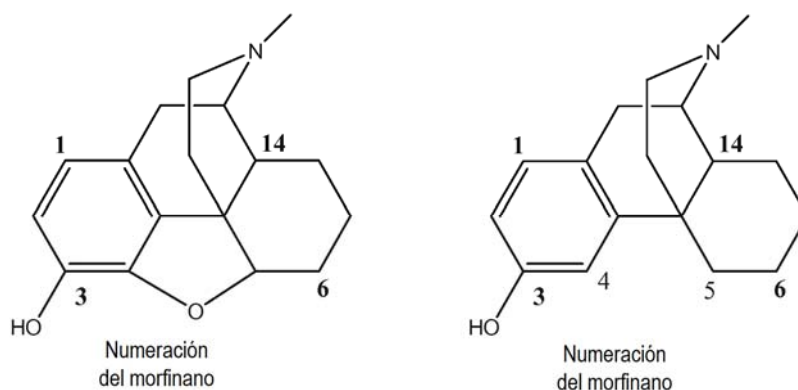
DESCRIPCIÓN

Proceso para la síntesis de morfinaos sustituidos

5 Antecedentes de la invención

Los opiáceos han sido objeto de intensas investigaciones desde que se aisló la morfina en 1805 y se han identificado miles de compuestos que tienen opiáceos o actividad similar a la de los opiáceos. Muchos de los compuestos que interactúan con los receptores opioides, incluyendo aquellos que se usan para producir analgesia (por ejemplo, morfina) y aquellos que se usan para tratar la adicción a las drogas (por ejemplo, naltrexona y ciclazocina) en seres humanos, tienen una utilidad limitada debido a una pobre biodisponibilidad oral y una velocidad de eliminación del cuerpo muy rápida. Esto en muchos casos ha demostrado deberse a la presencia del grupo 8-hidroxilo (OH) de las 2,6-metano-3-benzazocinas, también conocidas como benzomorfanos [(por ejemplo, ciclazocina y EKC (etilceticiclazocina))] y el correspondiente grupo 3-OH en los morfinaos (por ejemplo, morfina).

15



20

Recientemente, los morfinaos han recibido una atención renovada para el tratamiento de enfermedades mediadas por opiáceos, ya que se ha descubierto que la conversión del hidroxilo fenólico C-3 a un resto carboxamida mejora su biodisponibilidad. (Patentes de Estados Unidos n.º 6.784.187; 6.887.998; 7.265.226, 7.057.035; 7.262.298; publicación de patente de Estados Unidos n. 20070021457). Sin embargo, los desafíos para producir morfinaos sustituidos con carboxamida, en particular en procesos a gran escala, continúan.

25

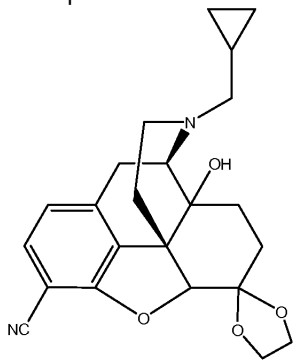
30

35

Un método común para la síntesis de morfinaos sustituidos con carboxamida implica la conversión de los morfinaos con un grupo C-3-hidroxilo en un grupo triflato, seguido de sustitución catalizada con paladio del triflato con un grupo cianuro y la conversión del grupo cianuro en un grupo carboxamida. Wentland *et al.*, Selective Protection and Functionalization of Morphine: Synthesis and Opioid Receptor Binding Properties of 3-Amino-3-desoxymorphine Derivatives, J. Med. Chem., 2000, 43 (19), págs. 3558-3565. Sin embargo, el uso de reactivos tales como anhídrido triflico para convertir el hidroxilo en un grupo triflato, a menudo conduce a reacciones secundarias si están presentes otros grupos funcionales. Dichas reacciones secundarias conducen a rendimientos menores y hacen engorroso el proceso de purificación. Además, los reactivos más leves tales como N-fenilbis(trifluorometanosufonimida) no son adecuados para síntesis a gran escala dado que dichos reactivos normalmente son caros y requieren procesamientos laboriosos para eliminar los subproductos que se producen. Como tal, se necesitan métodos nuevos para sintetizar morfinaos sustituidos, en particular morfinaos sustituidos con carboxamida.

Sumario de la invención

En parte, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura

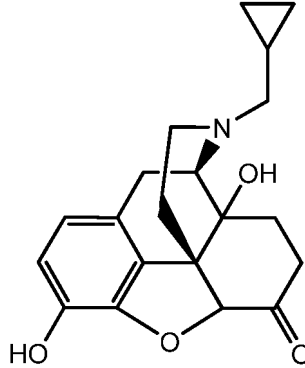


40

La invención proporciona además un proceso que comprende las etapas:

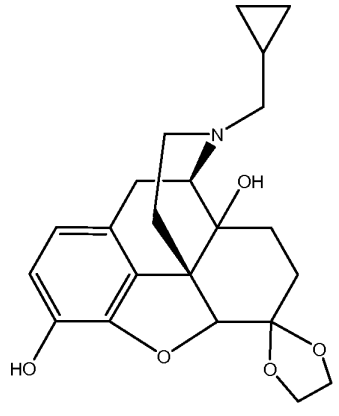
Etapa 1: hacer reaccionar un compuesto que tiene la estructura

5



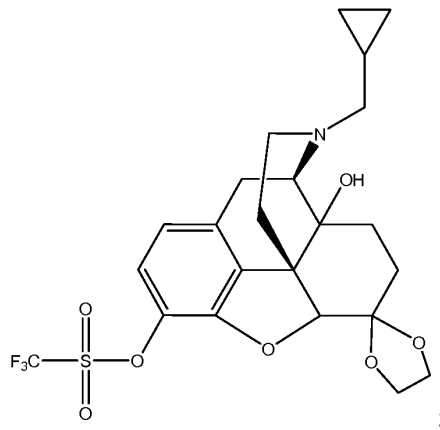
con 1,2-etanodiol para obtener un compuesto que tiene la estructura

10



Etapa 2: hacer reaccionar el producto de la etapa 1 con un agente triflante para producir un compuesto que tiene la estructura

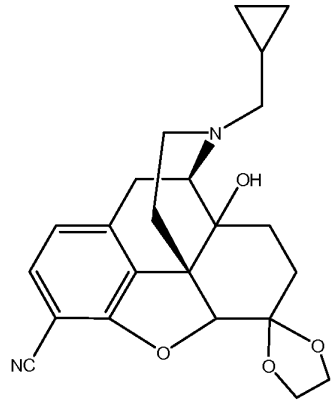
15



y

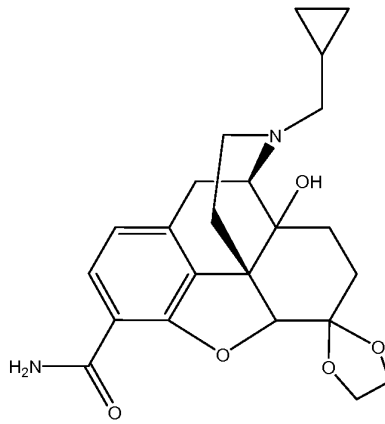
20

Etapa 3: hacer reaccionar el producto de la etapa 2 con una fuente de iones de cianuro en presencia de un catalizador de paladio, para producir un compuesto que tiene la estructura



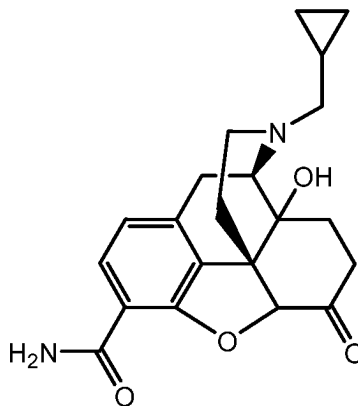
En una realización, el proceso comprende además la etapa:

- 5 Etapa 4: hidrolizar el producto de la etapa 3 para producir un compuesto que tiene la estructura



En otra realización, el proceso comprende además la etapa:

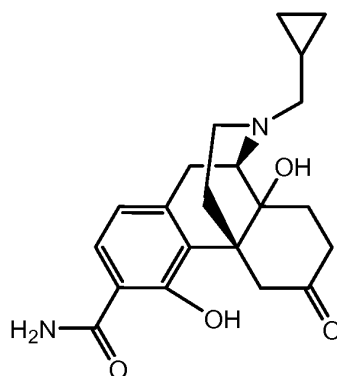
- 10 Etapa 5: convertir el grupo dioxalano del producto de la etapa 4 en un grupo carbonilo para producir un compuesto que tiene la estructura



- 15 En una realización preferente, la etapa 5 se lleva a cabo en presencia de un ácido de Bronsted o de Lewis. En una realización preferente, dicho ácido es un ácido mineral o un reactivo seleccionado entre trifluorometanosulfonato de indio (III), erbio, triflato, triflato de cerio (III), tetrakis(3,5-trifluorometilfenil)borato de sodio y yodo. En una realización preferente, dicho ácido es ácido clorhídrico.

20 En una realización, el proceso comprende además la etapa:

- Etapa 6: reducir el producto de la etapa 5, produciendo de este modo un compuesto que tiene la estructura



En una realización preferente, la etapa 6 se lleva a cabo en presencia de cinc y cloruro de amonio.

5 En una realización, la etapa 1 se realiza en presencia de un catalizador ácido de Bronsted o de Lewis. En una realización preferente dicho catalizador se selecciona entre ácido *p*-toluenosulfónico, tribromuro de tetrabutilamonio, tetracloruro de circonio y yodo.

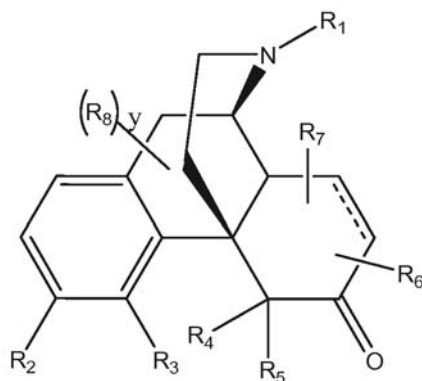
10 En una realización, la etapa 2 se realiza en presencia de un catalizador básico. En una realización preferente, el catalizador básico se selecciona entre diisopropiletilamina, piridina, *N,N*-dimetilaminopiridina, trietilamina y 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina.

15 En una realización, el agente triflante se selecciona entre 4-nitrofeniltriflato, *N*-fenil bis(trifluorometanosulfonimida), anhídrido trifluorometanosulfónico (anhídrido triflico) y cloruro de triflilo. En una realización preferente, el agente triflante es anhídrido triflico.

20 En una realización, la fuente de iones de cianuro es cianuro de cinc. En una realización, el catalizador de paladio se selecciona entre tetrakis(trifenilfosfina)paladio y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio. En una realización preferente, el catalizador de paladio comprende un ligando seleccionado entre 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP), trifenilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos).

Descripción detallada de la invención

25 En el presente documento se divulga un proceso multietapa para la síntesis de un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

30 o una de sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, donde;

R₁ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido.

R₁ puede seleccionarse entre -CH₃, -CH₂-c-C₃H₅, -CH₂-c-C₄H₇, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-CH=C(CH₃)₂.

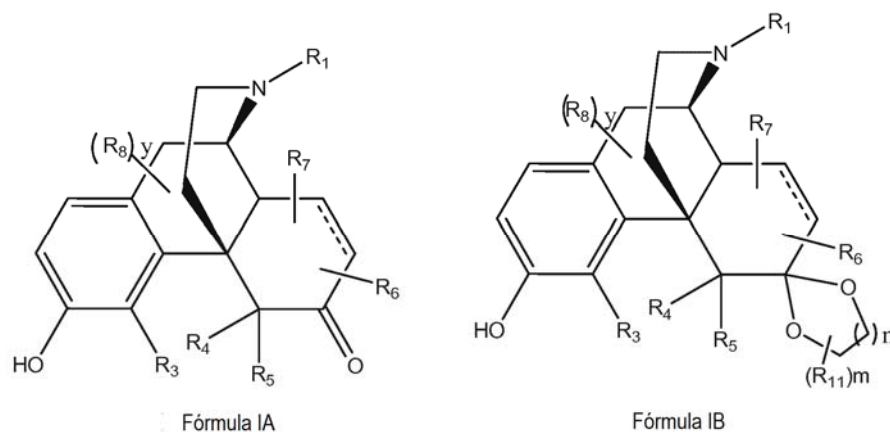
35 R₂ es -CON(R₂₀)(R₂₁) o -CSN(R₂₀)(R₂₁), donde cada R₂₀ y R₂₁ es independientemente hidrógeno, halógeno, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R₃ y R₄ son independientemente H, -OH, -SH, halógeno, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido, alquinilo C₂-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido,

alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alquilamino C₁-C₈ opcionalmente sustituido y arilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido; o R₃ y R₄ juntos forman un grupo -O- o -S-;

Cada R₅, R₆, R₇ y R₈ es independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₈ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alquilamino C₁-C₈ opcionalmente sustituido y arilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido; e y es 0, 1 o 2.

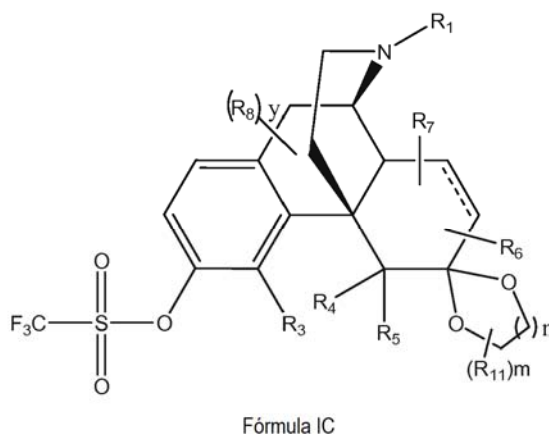
La etapa 1 se refiere a la conversión de un compuesto de fórmula IA o una de sus sales o hidratos en un compuesto de fórmula IB o una de sus sales o hidratos:



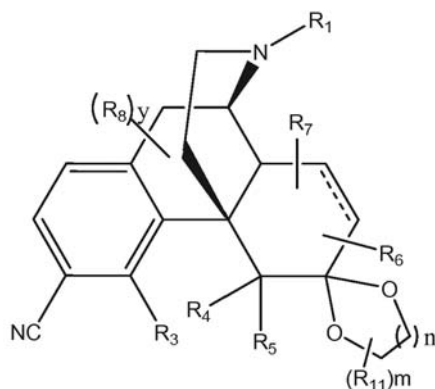
donde, R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se han definido anteriormente;

Cada R₁₁ es independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₈ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alquilamino C₁-C₈ opcionalmente sustituido o arilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido; y cada m y n es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

La etapa 2 se refiere a la conversión de un compuesto de fórmula IB o una de sus sales o hidratos en un compuesto de fórmula IC o una de sus sales o hidratos:



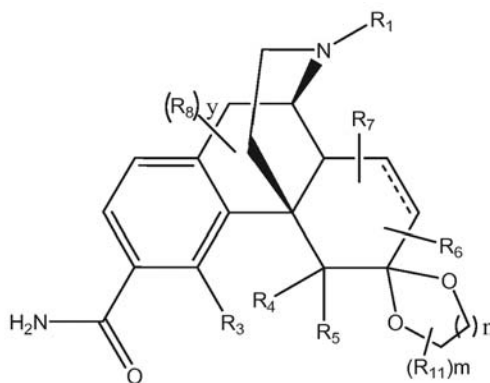
La etapa 3 se refiere a la conversión de un compuesto de fórmula IC o una de sus sales o hidratos en un compuesto de fórmula ID o una de sus sales o hidratos:



Fórmula ID

La etapa 4 se refiere a la conversión de un compuesto de fórmula ID o una de sus sales o hidratos en un compuesto de fórmula IE o una de sus sales o hidratos:

5



Fórmula IE

La etapa 5 se refiere a la conversión de un compuesto de fórmula IE o una de sus sales o hidratos en un compuesto de fórmula I o una de sus sales o hidratos.

10

La conversión del oxígeno fenólico del esqueleto opiáceo a otras funcionalidades, tales como aminas, cetonas, amidas y ésteres está plagada por la alta reactividad del resto de cetona C-6 bajo las reacciones catalizadas por metales de transición que se usan normalmente para estas transformaciones. Esto conduce a mezclas de reacción complejas que requieren técnicas de purificación laboriosas y tediosas. Estos cambios dan como resultado costes de producción elevados porque requieren reactivos más caros, etapas de procesamiento adicionales y tiempos de ciclo mayores dando como resultado rendimientos menores.

15

Una de las diferencias significativas entre la síntesis mediante el dioxalano y la cetona sin proteger es la forma física de los intermedios. El intermedio triflato es a menudo un aceite como el análogo de la cetona. Por otro lado, los análogos de cetales de fórmula IC son generalmente sólidos. Esto permite que los procedimientos de purificación y aislamiento intensivo del material en bruto tediosos y lentos se sustituyan mediante la precipitación del intermedio. Esto reduce los costes de procesamiento y proporciona un intermedio fundamental con mayor pureza. La pureza de este intermedio es un parámetro crítico para la etapa siguiente y la química posterior.

20

Etapa 1: La etapa 1 se refiere a la conversión del grupo carbonilo C-6 a un grupo 1,3 dioxalano. Existe una diversidad de métodos para convertir los carbonilos en dioxalanos. (B. Karimi, B. Golshani, *Synthesis*, 2002, 784-788; H. Firouzabadi, N. Iranpoor, B. Karimi, *Synlett*, 1999, 321-323; R. Gopinath, Sk. J. Haque, B. K. Patel, *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 5842-5845). Los dioxalanos pueden prepararse a partir de compuestos de carbonilo con 1,3-propanodiol o 1,2-etanodiol en presencia de un catalizador ácido de Bronsted o de Lewis. Un catalizador preferente se selecciona entre ácido p-toluenosulfónico, tribromuro de tetrabutilamonio, tetracloruro de circonio y yodo.

25

30

Etapa 2: La etapa 2 se refiere a la conversión del grupo hidroxilo C-3 en un grupo triflato. Puede usarse una diversidad de agentes triflantes para la triflación del grupo hidroxilo C-3. (Frantz *et al.*, *Org. Lett.*, 2002, 4 (26), págs. 4717-4718). Un agente triflante preferente se selecciona entre 4-nitrofeniltriflato, N-fenil bis(trifluorometanosulfonimida, anhídrido trifluorometanosulfónico (anhídrido triflico) y cloruro de trifilo. El agente

35

triflante puede ser anhídrido triflico. Puede usarse un catalizador básico en la etapa de triflación. Una base preferente se selecciona entre diisopropiletamina, piridina, *N,N*-dimetilaminopiridina, trietilamina y 2,6-di-*t*-butil-4-metilpiridina.

5 Etapa 3: La etapa 3 se refiere a la sustitución del grupo triflato con un grupo nitrilo. Puede usarse un catalizador de paladio (Pd(0)) junto con una fuente de iones cianuro, tal como cianuro de cinc ($Zn(CN)_2$). Un catalizador de Pd(0) preferente para su uso en el desplazamiento con cianuro de cinc se selecciona entre tetraquis(trifenilfosfina)paladio y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio ($Pd_2(dba)_3$). Un grupo preferente de ligandos para Pd(0) incluye 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos). En el intercambio directo con monóxido de carbono y amoniaco o un equivalente de amoniaco, el catalizador de Pd(0) preferente se genera *in situ* a partir de $Pd(OAc)_2$ o $PdCl_2$ y 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno. Los ligandos de Pd(0) pueden incluir 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP), trifenilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos).

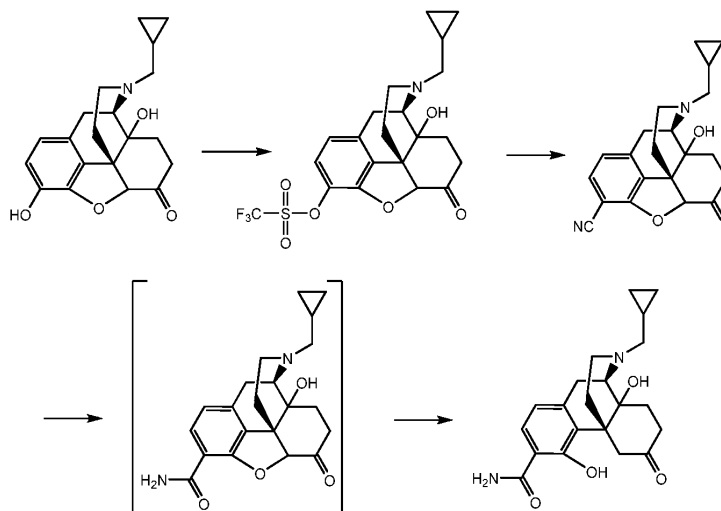
15 Etapa 4: La etapa 4 se refiere a la conversión del grupo nitrilo C-3 en grupo carboxamida mediante hidrólisis. La hidrólisis del grupo nitrilo puede realizarse tanto en condiciones básicas como ácidas. Puede usarse una mezcla de *t*-butanol e hidróxido de potasio. Etapa opcional 4E: La etapa 4E se refiere a la conversión de la carboxamida C-3 en un grupo tiocarboxamida. Los reactivos azufre-fósforo pentavalente preferentes para convertir las carboxamidas en tiocarboxamidas son el reactivo de Lawesson y pentasulfuro de fósforo. (Patente de Estados Unidos n.º 6.784.187).

20 Etapa 5: En la etapa 5, el grupo dioxalano se convierte en un grupo carbonilo. El dioxalano puede convertirse en cetona usando un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, opcionalmente en un disolvente seleccionado entre tolueno, benceno y xileno. Otros agentes preferentes para convertir el dioxalano en grupo carbonilo incluyen trifluorometanosulfonato de indio (III), triflato de erbio, triflato de cerio (III), tetrakis(3,5-trifluorometilfenil)borato de sodio y yodo. (B. T. Gregg, *et. al.*, J. Org. Chem., 2007, 72, 5890-5893; R. Dalpozzo, *et. al.*, Synthesis, 2004, 496-498; R. Dalpozzo, *et. al.*, J. Org. Chem., 2002, 67, 9093-9095).

Una comparación entre el método del dioxalano divulgado en el presente documento y el método en el que el resto de cetona se lleva a través de las etapas 1-5 sin protección, indica que el método del dioxalano proporciona mejoras significativas tanto en el rendimiento como en la pureza.

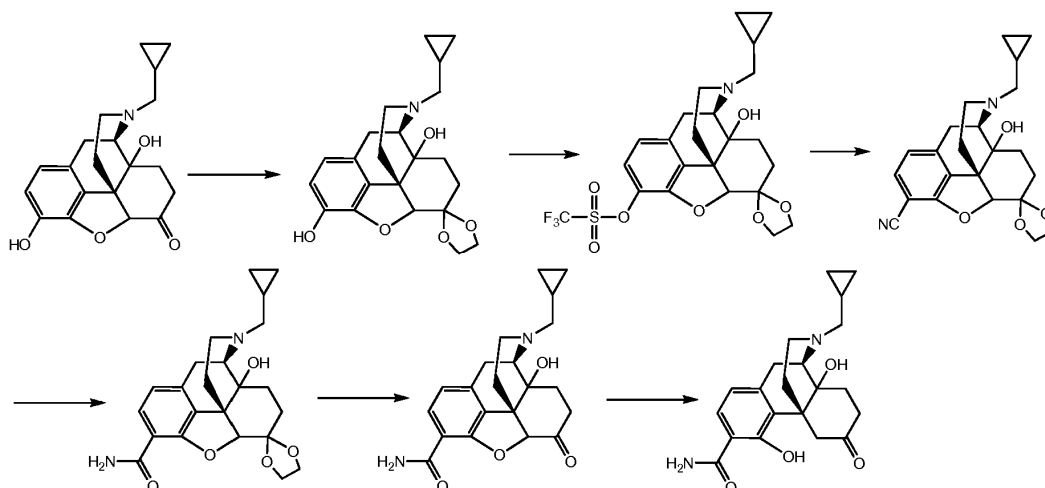
30

Método A:



35

Método B:



La tabla A (a continuación) muestra que en la conversión de la naltrexona en naltrexona sustituida con carboxamida, el rendimiento y la pureza se mejoran significativamente en el método B.

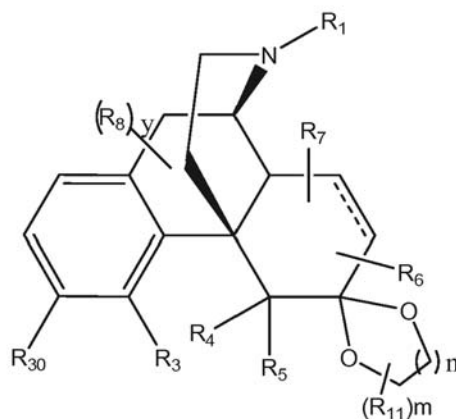
5

Tabla A:

	Análogo de 6-ceto (método A)		Análogo de 6-dioxolano (método B)	
	Rendimiento	Pureza	Rendimiento	Pureza
Naltrexona a producto de cianación	34-36 %	95 %	67-73 %	99 %
Rendimiento total de naltrexona al producto de ceto carboxamida	15 %	91 %	43 %	93 %

También se divulgan en el presente documento compuestos de fórmula IIB o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables y sus síntesis.

10



Fórmula IIB

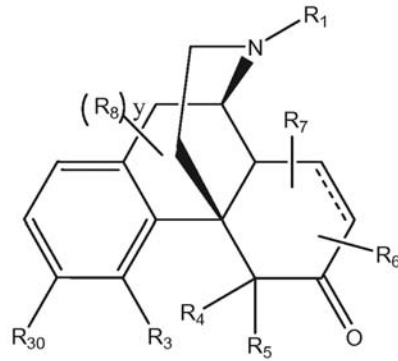
Donde R₁, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₁₁, y, m y n son como se han definido anteriormente;

15

R₃₀ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, -OR₂₀, -S R₂₀, -NR₂₀R₂₁, -CF₃, -CN, -NO₂, -N₃, -C(O)OR₂₀, -C(O)R₂₀, -C(O)N R₂₀R₂₁, acilo, alcoxi, alcoxi sustituido, alquilamino, alquilamino sustituido, dialquilamino, dialquilamino sustituido, alquiltio sustituido o sin sustituir, alquilsulfonilo sustituido o sin sustituir, alifático, alifático sustituido, arilo o arilo sustituido; Cada R₁₁ es independientemente, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₈ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₈ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alcoxi C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alquilamino C₁-C₈ opcionalmente sustituido o arilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido. R₃₀ puede seleccionarse entre -OR₂₀ y -SR₂₀.

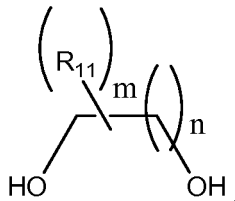
20

También se divulga en el presente documento la síntesis de un compuesto de fórmula IIB que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIA:



Fórmula IIA

con un diol de fórmula



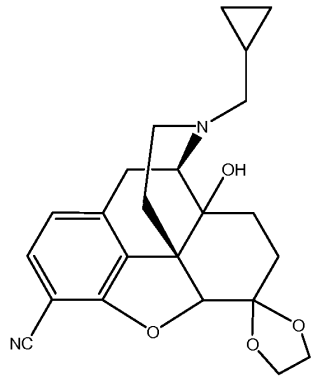
5

La síntesis anterior se refiere a la conversión del grupo carbonilo C-6 en un grupo 1,3 dioxalano. Existe una diversidad de métodos para convertir los carbonilos en dioxalanos. (B. Karimi, B. Golshani, Synthesis, 2002, 784-788; H. Firouzabadi, N. Iranpoor, B. Karimi, Synlett, 1999, 321-323; R. Gopinath, Sk. J. Haque, B. K. Patel, J. Org. Chem., 2002, 67, 5842-5845). Los dioxalanos pueden prepararse a partir de compuestos de carbonilo con 1,3-propanodiol o 1,2-etanodiol en presencia de un catalizador ácido de Bronsted o de Lewis. Un catalizador preferente se selecciona entre ácido p-toluenosulfónico, tribromuro de tetrabutilamonio, tetracloruro de circonio y yodo.

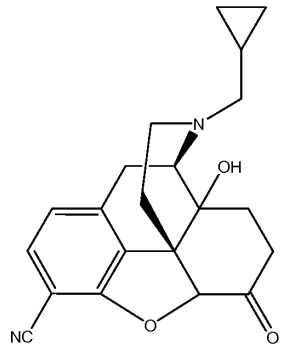
10

R₁ puede seleccionarse entre -CH₃, -CH₂-c-C₃H₅, -CH₂-c-C₄H₇, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-CH=C(CH₃)₂.
El compuesto de fórmula IIB puede ser

15

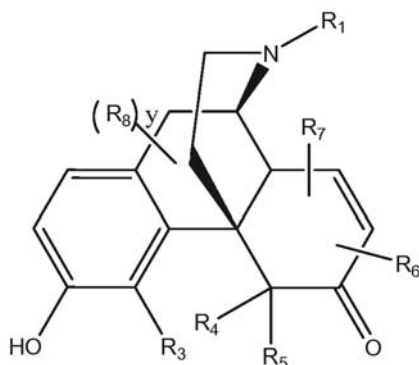


El compuesto de fórmula IIA puede ser



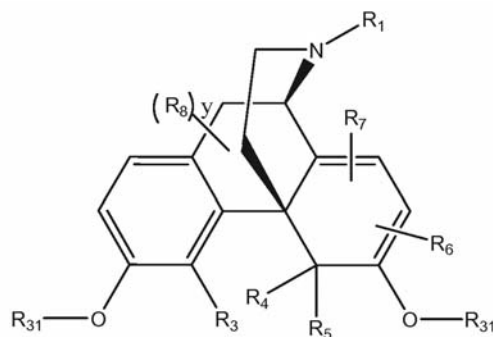
20

5 El grupo R₃₀ de un compuesto de fórmula IIB puede convertirse en un grupo hidroxilo. El grupo R₃₀ puede ser -OMe y dicho éter de metilo puede convertirse en un grupo hidroxilo mediante desmetilación. La desmetilación puede llevarse a cabo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IIB con BCl₃, BBr₃, SnO₂, aniones alquiltolato, trialquilsililhaluros, aniones dialifosfuro u organomidos alcalinos tales como NaN(SiMe₃) y LiN(i-Pr)₂. La conversión del grupo R₃₀ de un compuesto de fórmula IIB en un compuesto de fórmula IB. El compuesto de fórmula IB además puede hacerse reaccionar con un agente triflante para dar un compuesto de fórmula IC como se ha analizado con anterioridad. También se divulga en el presente documento la síntesis de un compuesto de fórmula ID haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IC como se ha analizado previamente. También se divulga la síntesis de compuestos de fórmula IE y fórmula I mediante hidrólisis de un compuesto de fórmula ID. R₃₀ puede ser -OMe. R₁ puede seleccionarse entre -CH₃, -CH₂-c-C₃H₅, -CH₂-c-C₄H₇, -CH₂-CH=CH₂, -CH₂-CH=C(CH₃)₂. También se divulga en el presente documento un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula IIIA:



Fórmula IIIA

15 Que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula IIIB con un ácido, preferentemente un ácido orgánico;

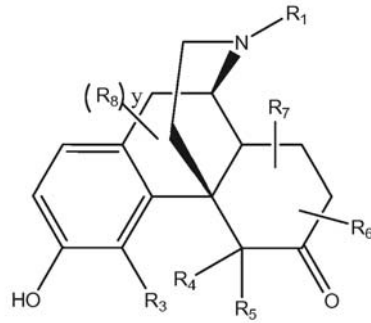


Fórmula IIIB

20 Donde R₂₁ es un alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido.

El ácido orgánico puede ser ácido fórmico. La reacción puede producirse en presencia de peróxido de hidrógeno. El compuesto de fórmula IIIB puede ser tebaína y dicho compuesto de fórmula IIIA puede ser 14-hidroxicodeinona.

25 En una realización, la invención se refiere a un método para hidrogenar un compuesto de fórmula IIIA para dar un compuesto de fórmula IIIC:

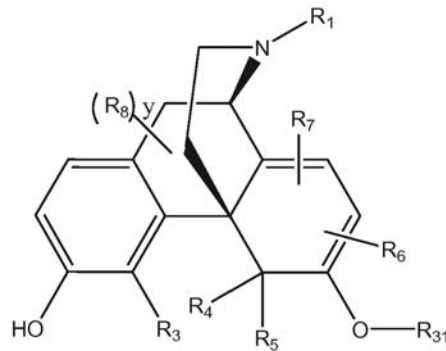


Fórmula III C

La hidrogenación puede ser en presencia de Pd/C. El compuesto de fórmula III A puede ser 14-hidroxicodeinona y dicho compuesto de fórmula III C puede ser oxycodona.

5

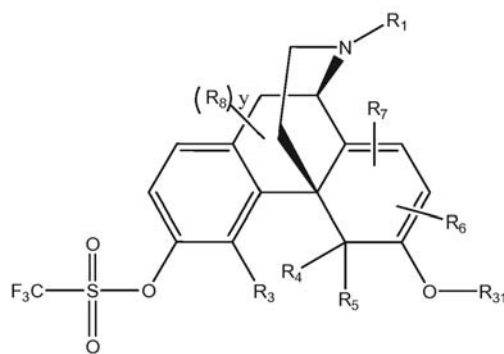
También se divulga en el presente documento un proceso para la síntesis de un compuesto de fórmula IV B, que comprende las etapas de hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV A:



Fórmula IV A

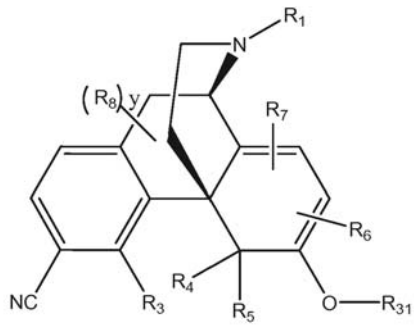
10

con un agente triflante para dar un compuesto de fórmula IV B:



Fórmula IV B

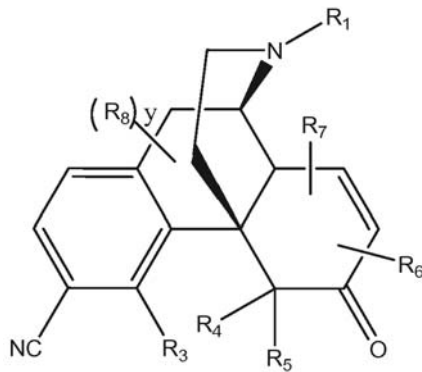
15 También se divulga en el presente documento otro método que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula IV B con un cianuro para producir un compuesto de fórmula IV C:



Fórmula IVC

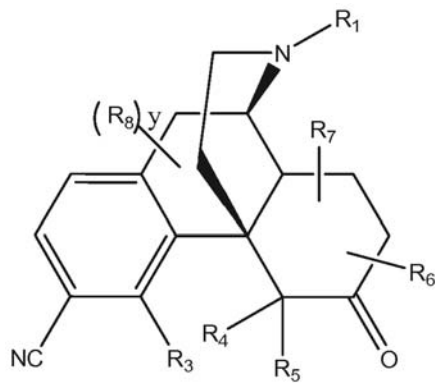
El compuesto de fórmula IVC opcionalmente puede hacerse reaccionar con un ácido para dar un compuesto de fórmula IVD:

5



Fórmula IVD

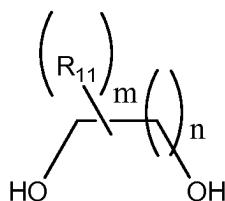
El compuesto de IVD puede hidrogenarse para dar un compuesto de fórmula IVE:



Fórmula IVE

10

El compuesto de fórmula IVE puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula:



15

para dar un compuesto de fórmula ID.

El compuesto de fórmula IVA puede ser oripavina. R₂ puede ser -CONH₂.

Definiciones

5 A continuación se enumeran las definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos según se usan a lo largo de la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, salvo que se limiten de otro modo en casos específicos, tanto individualmente o como parte de un grupo más grande.

10 La expresión "grupo alifático" o "alifático" se refiere a un resto no aromático que puede estar saturado (por ejemplo, enlace simple) o contener una o más unidades de insaturación, por ejemplo, dobles y/o triples enlaces. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificado o cíclico, contiene carbono, hidrógeno u, opcionalmente, uno o más heteroátomos y puede estar sustituido o sin sustituir. Además de grupos de hidrocarburos alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxilalquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliminas, por
15 ejemplo. Tales grupos alifáticos pueden estar sustituidos adicionalmente. Se entiende que los grupos alifáticos pueden incluir grupos alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido y cicloalquilo sustituido o sin sustituir, como se describe en el presente documento.

El término "acilo" se refiere a un carbonilo sustituido con hidrógeno, alquilo, cicloalquilo parcialmente saturado o
20 totalmente saturado, heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado, arilo o heteroarilo. Por ejemplo, acilo incluye grupos tales como alcanóilo (C₁-C₆) (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo, t-butilacetilo, etc.), cicloalquilcarbonilo (C₃-C₆) (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-on-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, etc.), aroilo (por ejemplo, benzoílo) y heteroaróilo (por ejemplo, tiofenil-2-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, furanil-2-carbonilo, furanil-3-carbonilo, 1H-pirroil-2-carbonilo, 1H-pirroil-3-carbonilo, benzo[b]tiofenil-2-carbonilo, etc.). Además, el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y
25 porción heteroarilo del grupo acilo puede ser uno cualquiera de los grupos descritos en las definiciones respectivas. Cuando se indica como que está "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede estar sin sustituir u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (normalmente, de uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente entre el grupo de sustituyentes enumerados más adelante en la definición para "sustituido" o la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede estar sustituida como se ha descrito anteriormente en la lista de sustituyentes preferentes y más preferentes, respectivamente.

El término "alquilo" pretende incluir los radicales/grupos de hidrocarburos alifáticos saturados sustituidos o sin sustituir, tanto de cadena ramificada como lineal, que tienen el número especificado de carbonos. Los grupos alquilo preferentes comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₁-C₂₄"), preferentemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₇-C₂₄"), preferentemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₈-C₂₄"), preferentemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₉-C₂₄"). Otros grupos alquilo preferentes comprenden aproximadamente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono ("C₁-C₈") tal como aproximadamente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C₁-C₆") o tal como aproximadamente de 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono ("C₁-C₃"). Los ejemplos de radicales alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, *tert*-butilo, n-pentilo, neopentilo y n-hexilo.

El término "alqueno" se refiere a radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Dichos radicales contienen preferentemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono ("C₂-C₂₄"), preferentemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₇-C₂₄"), preferentemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₈-C₂₄") y preferentemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₉-C₂₄"). Otros radicales alqueno preferentes son radicales "alqueno inferiores" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono ("C₂-C₁₀") tales como etenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los radicales alqueno inferiores preferentes incluyen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C₂-C₆"). Las expresiones "alqueno" y "alqueno inferior", abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans" o, como alternativa, orientaciones "E" y "Z".

El término "alquino" se refiere a radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Dichos radicales contienen preferentemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono ("C₂-C₂₄"), preferentemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₇-C₂₄"), preferentemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₈-C₂₄") y preferentemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₉-C₂₄"). Otros radicales alquino preferentes son radicales "alquino inferiores" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono tales como propargilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butino, 2-butinilo y 1-pentinilo. Los radicales alquino inferiores preferentes incluyen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C₂-C₆").

El término "cicloalquilo" se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tiene de tres a aproximadamente doce átomos de carbono ("C₃-C₁₂"). El término "cicloalquilo" abarca radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a

aproximadamente doce átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 5 El término "cicloalqueno" se refiere a radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que tienen de tres a doce átomos de carbono. Los radicales cicloalqueno que son radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que contienen dos dobles enlaces (que pueden estar conjugados o no) pueden llamarse "cicloalquidieno". Los radicales cicloalqueno más preferentes son radicales "cicloalqueno inferiores" que tienen de cuatro a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.
- 10 El término "alqueno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo divalente derivado de una cadena de hidrocarburo saturada de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, butileno, 3-metil-pentileno y 5-etil-hexileno.
- 15 El término "alqueno", tal como se usa en el presente documento, representa un grupo divalente derivado de un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenileno, 2-propenileno, 2-butenileno, 1-metil-2-buten-1-ilo y similares.
- 20 El término "alqueno", tal como se usa en el presente documento, representa un grupo divalente derivado de un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alqueno representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, propinileno, 1-butenileno, 2-metil-3-hexinileno y similares.
- 25 El término "alcoxi" se refiere a radicales que contienen oxi lineales o ramificados, teniendo cada uno porciones alqueno de uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alcoxi más preferentes son los radicales "alcoxi inferiores" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono y más preferentemente que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y *tert*-butoxi.
- 30 El término "alcoxi" se refiere a radicales alqueno que tienen uno o más radicales alcoxi unidos al radical alqueno, es decir, para formar radicales monoalcoxi alqueno y dialcoxi alqueno.
- 35 El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos, en el que dichos anillos pueden estar unidos entre sí de manera pendiente o pueden estar condensados. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo.
- 40 Los términos "heterociclilo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a radicales con forma de anillo que contienen heteroátomos saturados, parcialmente insaturados o insaturados, que también pueden llamarse "heterociclilo", "heterocicloalqueno" y "heteroarilo" correspondientemente, donde los heteroátomos pueden seleccionarse entre nitrógeno, azufre y oxígeno. Los ejemplos de radicales de heterociclilo saturado incluyen un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.); un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, morfolinilo, etc.); un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, tiazolidinilo, etc.). Los ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente insaturados incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano y dihidrotiazol. Los radicales heterociclilo pueden incluir un nitrógeno pentavalente, tal como en los radicales tetrazolio y piridinilo. El término "heterociclo" también abarca radicales donde los radicales heterociclilo están condensados con radicales arilo o cicloalqueno. Los ejemplos de tales radicales bicíclicos condensados incluyen benzofurano, benzotiofeno y similares.
- 45 El término "heteroarilo" se refiere a radicales heterociclilo aromáticos insaturados. Los ejemplos de radicales heteroarilo incluyen un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc.; un grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, isoindolilo, indolizínilo, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.), etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, furilo, etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.; un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.) etc.; un grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.) etc.; un grupo
- 55
- 60
- 65

heterociclilo condensado insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.) y similares.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con heterociclo. Los radicales heterocicloalquilo más preferentes son los radicales "heterocicloalquilo inferiores" que tienen de uno a seis átomos de carbono en el radical heterociclo.

El término "alquiltio" se refiere a radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a aproximadamente diez átomos de carbono unidos a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio preferentes tienen radicales alquilo de uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquiltio más preferentes tienen radicales alquilo que son radicales "alquiltio inferiores" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferentes son radicales alquiltio que tienen radicales alquilo inferiores de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales alquiltio inferiores incluyen metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y hexiltio.

Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" se refieren a radicales alquilo sustituidos con arilo, tales como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo.

El término "ariloxi" se refiere a radicales arilo unidos mediante un átomo de oxígeno a otros radicales.

Los términos "aralcoxi" o "arilalcoxi" se refieren a radicales aralquilo unidos mediante un átomo de oxígeno a otros radicales.

El término "aminoalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con radicales amino. Los radicales aminoalquilo preferentes tienen radicales alquilo que tienen de aproximadamente uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales aminoalquilo más preferentes son "aminoalquilo inferiores" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferentes son radicales aminoalquilo que tienen radicales alquilo inferiores que tienen de uno a ocho átomos de carbono. Los ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo y similares.

El término "alquilamino" representa grupos amino que están sustituidos con uno o dos radicales alquilo. Los radicales alquilamino preferentes tienen radicales alquilo que tienen de aproximadamente uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferentemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquilamino más preferentes son "alquilamino inferiores" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferentes son radicales alquilamino que tienen radicales alquilo inferiores que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. El alquilamino inferior adecuado puede ser N-alquilamino monosustituido o N,N-alquilamino disustituido, tal como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o similares.

El término "sustituido" se refiere a la sustitución de uno o más radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado que incluye, pero no se limita a: halo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcoxialquilo, carboxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático. Se entiende que el sustituyente puede estar sustituido adicionalmente.

Por simplicidad, los restos químicos que se definen y a los que se hace referencia a lo largo del documento pueden ser restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) o restos multivalentes en las circunstancias estructurales adecuadas, claras para los expertos en la técnica. Por ejemplo, un resto "alquilo" puede referirse a un radical monovalente (por ejemplo, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$) o, en otros casos, un resto enlazador bivalente puede ser "alquilo," en cuyo caso los expertos en la técnica entenderán que el alquilo sea un radical divalente (por ejemplo $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que es equivalente al término "alquilenilo". De manera similar, en circunstancias en las que se requieren restos divalentes y se indican como que son "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alqueno", "alquino", "alifático" o "cicloalquilo", los expertos en la técnica comprenderán que los términos "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alqueno", "alquino", "alifático" o "cicloalquilo" se refieren al resto divalente correspondiente.

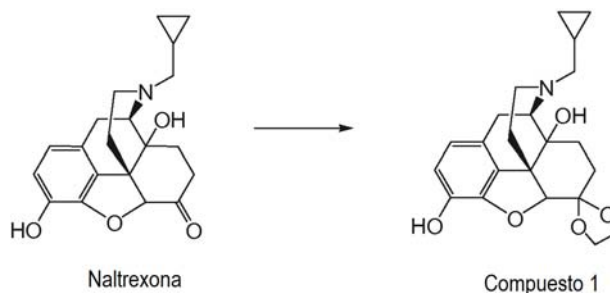
Los términos "halógeno" o "halo", como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado entre flúor, cloro, bromo y yodo.

La frase "volumen mínimo agitable" se refiere a una solución o lodo que puede agitarse con un agitador o con una paleta o con un dispositivo agitador que aún tiene cierta cantidad de disolvente en la mezcla junto con un soluto. En general, dicha solución/lodo resulta de la evaporación/reducción de un disolvente en una solución en la que la

reducción del disolvente no ha eliminado completamente el disolvente, pero deja la mezcla en un estado reducido donde la mezcla aún puede agitarse usando un método convencional.

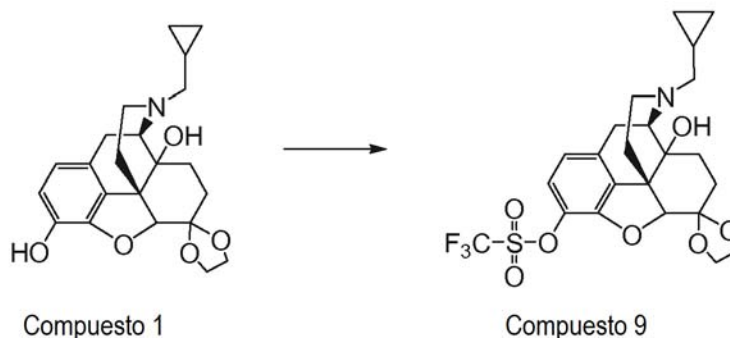
5 Los sustituyentes indicados como unidos mediante puntos de unión variables pueden estar unidos a cualquier posición disponible en la estructura de anillo.

Ejemplo:



10 Se cargó un reactor en atmósfera inerte con tolueno (70 l), naltrexona (7000 g), etilenglicol (31,6 kg), seguido de p-TsOH (4096 g). Mientras se agitaba, la mezcla de reacción se calentó a de 108 a 110 °C y se agitó durante 3 a 18 horas. Tras la finalización de la reacción, según se determinó por HPLC, la mezcla de reacción se enfrió a 18-20 °C. Se separaron las capas y la capa inferior se transfirió a un recipiente limpio. Se añadió agua purificada (125 l, 18 vol.) y se enfrió a de 5 a 8 °C. Se ajustó el pH a 9-10 añadiendo carbonato sódico sólido (Na₂CO₃) (2500 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante un mínimo de 45 minutos y se aislaron los sólidos precipitados. Los precipitados se lavaron con agua purificada y se secaron al vacío a 30-35 °C para dar el compuesto 1 (7561 g, 95 % de rendimiento).

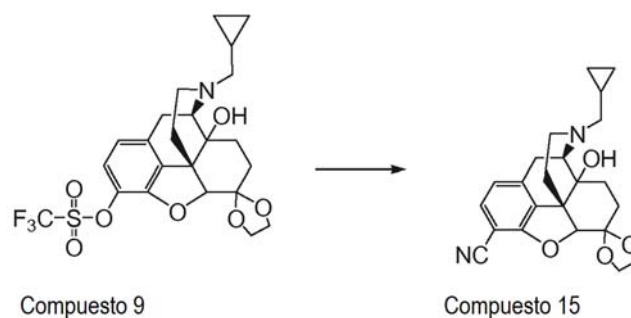
15 RMN H¹ (400 MHz, D₆-DMSO): 8,78 (1H, s a), 6,41 (1H, d, 8,0 Hz); 6,30 (1H, d, 8,0 Hz); 4,80 (1H, s a); 4,22 (1H, s); 3,96-3,90 (1H, m); 3,83-3,76 (1H, m); 3,68-3,56 (2H, m); 2,90-2,79 (2H, m), 2,49-2,31 (2H, m); 2,35-2,15 (2H, m); 2,10-1,82 (3H, m); 1,35-1,25 (3H, m); 1,11 - 1,05 (1H, s); 0,75-0,65 (1H, m); 0,40-0,30 (2H, m); 0,05- (-)0,05 (2H, m).



25 Se cargó un reactor en atmósfera inerte con diclorometano (DCM; 36 l) y el compuesto 1 (7200 g). La reacción se enfrió por debajo de -15 °C, se añadió lentamente diisopropiletilamina (DEPEA; 3621 g) al reactor, seguida de anhídrido trifluorometanosulfónico (Tf₂O; 5692 g). La mezcla de reacción se mantuvo entre -15 °C y 0 °C con agitación constante durante un mínimo de 15 minutos. Tras la finalización de la reacción, según se determinó por HPLC, el reactor se cargó con solución al 20 % de cloruro de amonio (43 l, 6 vol.) y metil *tert*-butil éter (MTBE; 90 l). La mezcla de reacción se agitó durante un mínimo de 15 minutos y después se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con solución al 20 % de cloruro de amonio (43 l, 6 vol.), seguido de agua (43 l, 6 vol.) y después salmuera (58 l, 8 vol.). La capa orgánica se trató con sulfato de magnesio y carbón vegetal. La solución se filtró y se concentró al vacío hasta un volumen mínimo agitable. Se realizó una coevaporación con MTBE (30 l) seguida de dos con heptanos (2 x 30 l). La suspensión se enfrió hasta menos de 10 °C y se aisló el compuesto 9 en forma de un sólido. Los sólidos se lavaron con heptanos (10 l, 2 vol.) y se secaron al vacío a 30-35 °C para dar el compuesto 9 (8878 g, 88 % de rendimiento).

30 RMN H¹ (400 MHz, D₆-DMSO): 6,98 (1H, d, 8,4 Hz); 6,65 (1H, d, 8,4 Hz); 4,54 (1H, s); 3,92-3,86 (1H, m); 3,70-3,52 (4H, m); 2,97-2,91 (2H, m), 2,54-2,10 (3H, m); 1,96-1,86 (1H, m); 1,82-1,74 (1H, m); 1,36-1,20 (3H, m); 1,09 - 0,97 (1H, s); 0,74-0,68 (1H, m); 0,40-0,30 (2H, m); 0,04- (-)0,03 (2H, m).

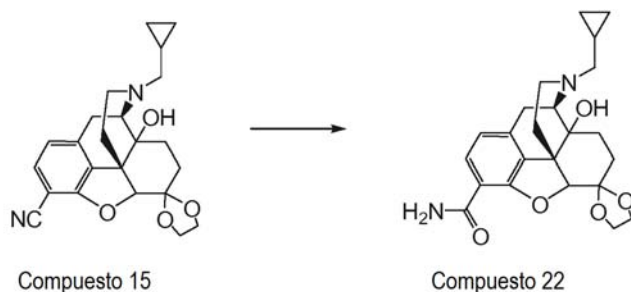
40



En atmósfera inerte, se cargó un reactor con N,N-dimetil formamida (DMF; 48,5 l), compuesto 9 (8800 g), Pd(OAc)₂ (191 g) seguido de 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (DPPF; 943 g). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta aproximadamente 65 °C. Después de que los contenidos alcanzaran 65 °C, se añadió cianuro de cinc (1198 g). La reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante un mínimo de 1 hora. Tras la finalización de la reacción, según se determinó por HPLC, los contenidos del reactor se enfriaron hasta menos de 5 °C. El reactor se cargó con agua purificada (230 l, 30 vol.) seguido de la adición controlada de amoníaco acuoso (15,5 l) para ajustar el pH a de 10,5 a 11. La suspensión se calentó a > 15 °C y se aislaron los sólidos. Los sólidos aislados se lavaron con agua (3 x 35 l), seguida de heptanos (2 x 12 l). Los sólidos se secaron en un horno a 30-35 °C hasta que se alcanzó un peso constante. Los sólidos en bruto se suspendieron en etanol. La suspensión se calienta a 65 °C. Después la suspensión se enfría por debajo de 20 °C. Los sólidos se aíslan por filtración y se lavan con etanol (3 x 0,5 vol. de sólidos aislados). Secar los sólidos en un horno al vacío y secar a 30-35 °C, se alcanza un peso constante para proporcionar el compuesto 15 (8878 g, 88 % de rendimiento).

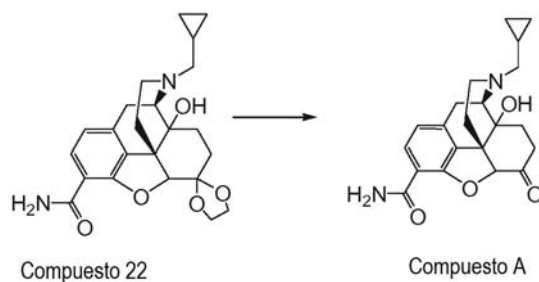
Análisis elemental: C - 69,34 %, H - 6,55 %, N - 7,08 % (Esperado: 70,03, 6,64, 7,10).

RMN H¹ (400 MHz, CDCl₃): 7,24 (1H, d, 8 Hz), 6,72 (1H, d, 8 Hz); 5,01 (1H, s); 4,72 (1H, s); 4,23-4,18 (1H, m); 4,00-3,88 (2H, m); 3,81-3,77 (1H, m); 3,13 (1H, d, 5,4 Hz), 3,14-3,05 (2H, m); 2,70-2,60 (2H, m); 2,4-2,2 (4H, m); 2,02 (1H, dt, 11,6, 3,3 Hz); 1,63-1,35 (4H, m); 0,9-0,8 (1H, m); 0,55 (2H, d, 7,5 Hz); 0,13 (2H, d, 7,5 Hz).



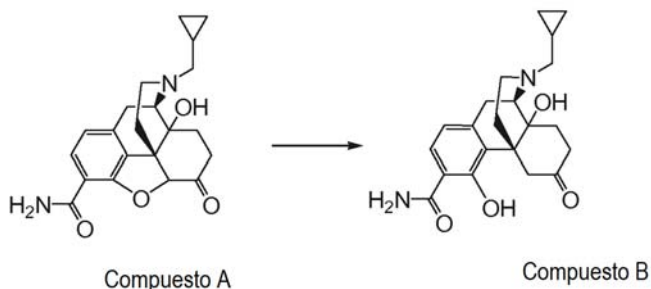
Se cargó un recipiente de reacción en atmósfera inerte con t-butanol (60 l), cloruro sódico (12 kg) y el compuesto 15 (6000 g). Se añadió hidróxido potásico (KOH; 2986 g) y la mezcla de reacción se calentó a 8 °C. Tras la finalización de la reacción, según se determinó por HPLC, la mezcla de reacción se enfrió a de 20 °C a 30 °C. Se le añadió 2-metiltetrahydrofurano (2-Me-THF; 72 L, 12 vol.) a la mezcla de reacción. El reactor se cargó con solución de salmuera al 15 % (60 l) y se agitó durante un mínimo de 20 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 2-Me-THF (30 l, 5 vol.). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron tres veces con solución de salmuera al 15 % (48 l, 8 vol.). La capa orgánica se trató con sulfato de magnesio seguido de carbón vegetal. La solución se filtró y se concentró al vacío hasta un volumen mínimo agitable. Se realizaron dos coevaporaciones con MTBE (2 x 24 l) seguidas por dos con heptanos (2 x 24 l). La suspensión resultante se enfrió por debajo de 10 °C. La suspensión se filtró y se lavó con heptanos (12 l, 2 vol.). Los productos sólidos se secaron en un horno de vacío a 30-35 °C para dar el compuesto 22 (5050 g, 82 % de rendimiento).

RMN H¹ (400 MHz, D₆-DMSO): 7,55 (1H, d, 8 Hz), 7,47 (1H, s); 7,01 (1H, s); 6,76 (1H, d, 8 Hz); 4,99 (1H, dd, 13,5, 5,8); 3,80 (1H, dd, 13,7, 7); 3,72-3,66 (2H, m); 3,09-3,04 (2H, m); 2,68-2,56 (2H, m); 2,40-2,20 (3H, m); 2,10-2,00 (1H, m); 1,96-1,84 (1H, m); 1,50-1,34 (3H, m); 1,24-1,18 (1H, m); 0,9-0,8 (1H, m); 0,52-0,42 (2H, m); 0,17-0,07 (2H, m).



Se cargó un recipiente de reacción en atmósfera inerte con agua desionizada por ósmosis inversa (75 l) y ácido clorhídrico, ACS calidad del 37 % (8 l). Los contenidos se enfriaron y se añadieron el compuesto 22 (5000 g) y tolueno (50 l). La mezcla bifásica se calentó a 80 °C. Tras la finalización de la reacción, según se determinó por HPLC, la mezcla de reacción se enfrió a de 15 °C a 20 °C. Las capas se separaron y se le añadió diclorometano (DMC; 25 l) a la capa acuosa y la mezcla se agitó durante un mínimo de 15 minutos. Separar las capas y filtrar la mezcla acuosa en un recipiente limpio y enfriar el filtrado a 0 °C. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a de 9 a 10 cargando el recipiente de reacción con amoniaco acuoso. La suspensión resultante se agitó por debajo de 20 °C durante un mínimo de 45 minutos. Los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con agua (4 x 15 l). Los sólidos se secaron en un horno al vacío a 30-35 °C para proporcionar el compuesto A (3592 g, 80 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO): 7,66 (1H, s); 7,56 (1H, d, 7,8 Hz), 7,11 (1H, s); 6,85 (1H, d, 8,2 Hz); 5,26 (1H, s a); 5,16 (1H, s); 3,19 (1H, d, 6,4 Hz); 3,14 (1H, s); 3,09 (1H, s); 3,03-2,94 (1H, m); 2,70-2,61 (2H, m), 2,51-2,33 (3H, m); 2,15-2,11 (1H, m); 1,96-1,88 (1H, m); 1,85-1,78 (1H, m); 1,47-1,32 (2H, m); 0,94-0,84 (1H, m); 0,54-0,44 (2H, m); 0,18-0,08 (2H, m).



En la patente de Estados Unidos n.º 7.262.298, que se adopta como se describe a continuación, se divulga un método para convertir el compuesto A en el compuesto B.

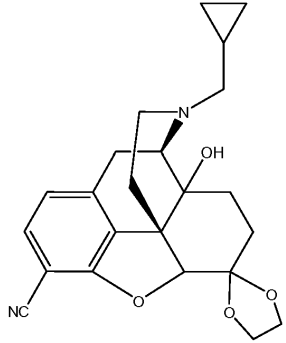
Se cargó un recipiente de reacción en atmósfera inerte con etanol de prueba 200 (52,5 l) y el compuesto A (3500 g). Se añadieron cloruro de amonio (NH₄Cl, 1776 g) y cinc en polvo, < 10 micrómetros (2234 g) y la mezcla de reacción se calentó a 60-63 °C. Tras la finalización de la reacción, según se determinó por HPLC, la mezcla de reacción se enfrió a de 18 °C a 22 °C, se filtró y se concentró al vacío hasta un volumen mínimo agitable. Dos coevaporaciones con 2-Me-THF (2 x 15 l) hasta un volumen mínimo agitable. La mezcla de reacción se enfrió a de 15 °C a 18 °C y se añadió 2-Me-THF seguido de amoniaco acuoso para ajustar el pH de la mezcla de reacción a 9,0-10,0. Se cargó el reactor con agua (60 l) y MTBE (7 l). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 2-Me-THF (15 l, 4,5 vol.) / MTBE (3,5 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera (35 l, 10 vol.). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, seguido de la adición de carbón vegetal. La solución se filtró y se trató con gel de sílice 3-mercaptopropilo (Si-tiol). Eliminar los sólidos y concentrar el filtrado al vacío hasta un volumen mínimo agitable. Se realizaron dos coevaporaciones con MTBE (4 vol.) seguidas de dos coevaporaciones con heptanos (4 vol.) hasta un volumen mínimo agitable. La mezcla de reacción se enfrió a 15-18 °C y se cargó con heptanos (7 l). La suspensión se enfrió a < 10 °C y se agitó durante un mínimo de 1,5 horas. La suspensión se filtró, se lavó con heptanos y se secó en un horno de vacío a 30-35 °C para dar el compuesto B (3090 g, 90 % de rendimiento). Análisis elemental: C - 68,35 %, H - 7,06 %, N - 7,47 % (Teoría: 68,09, 7,07, 7,56)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 13,2 (1H, s); 7,12 (1H, d, 8,2 Hz), 6,50 (1H, d, 9 Hz); 6,10 (2H, s a); 4,70 (1H, s); 4,05 (1H, d, 11,3 Hz); 3,12 (1H, d, 6,3 Hz); 3,00-2,95 (2H, m); 2,90-2,77 (2H, m), 2,67-2,62 (1H, m); 2,36 (2H, d, 6,4 Hz); 2,2-1,8 (5H, m); 1,75-1,68 (1H, m); 0,9-0,8 (1H, m); 0,58-0,51 (2H, m); 0,15-0,10 (2H, m).

Aunque la presente invención se ha mostrado y se ha descrito particularmente haciendo referencia a las realizaciones preferentes de la misma, los expertos en la materia entenderán que pueden realizarse diversos cambios en la forma y los detalles sin desviarse del alcance de la invención englobada en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura

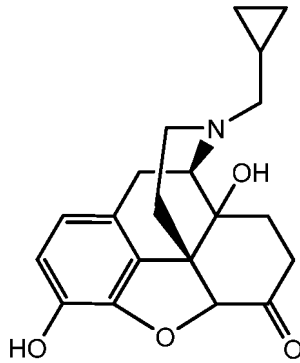


5

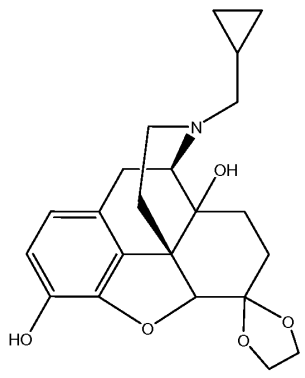
2. Un proceso que comprende las etapas:

Etapa 1: hacer reaccionar un compuesto que tiene la estructura

10

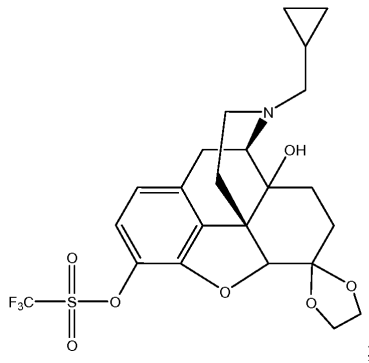


con 1,2-etanodiol para obtener un compuesto que tiene la estructura



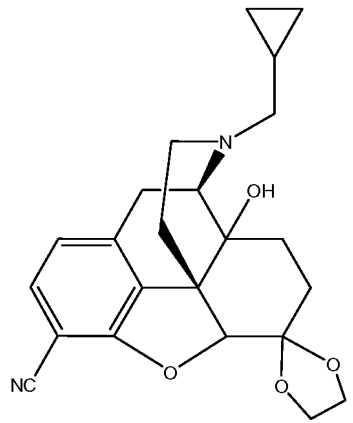
15

Etapa 2: hacer reaccionar el producto de la etapa 1 con un agente triflante para producir un compuesto que tiene la estructura



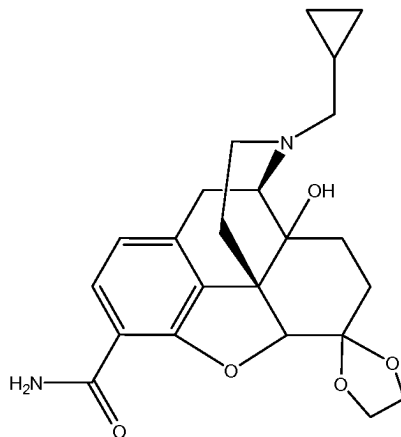
y

- 5 Etapa 3: hacer reaccionar el producto de la etapa 2 con una fuente de iones de cianuro en presencia de un catalizador de paladio, para producir un compuesto que tiene la estructura



- 10 3. El proceso de la reivindicación 2, que comprende además la etapa:

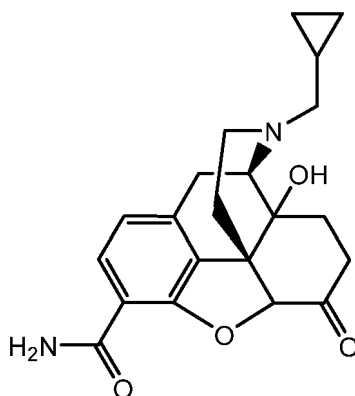
Etapa 4: hidrolizar el producto de la etapa 3 para producir un compuesto que tiene la estructura



- 15 4. El proceso de la reivindicación 3, que comprende además la etapa:

Etapa 5: convertir el grupo dioxalano del producto de la etapa 4 en un grupo carbonilo para producir un compuesto que tiene la estructura

20



5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en el que se realiza la etapa 5 en presencia de un ácido Brønsted o Lewis.

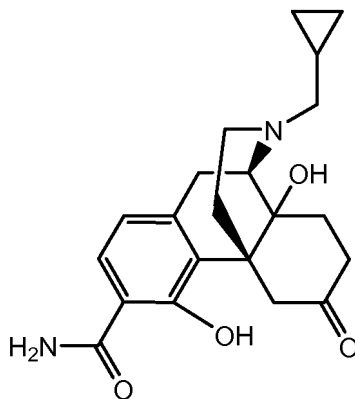
5 6. El proceso de la reivindicación 5, en el que dicho ácido es un ácido mineral o un reactivo seleccionado entre trifluorometanosulfonato de indio (III), erbio, triflato, triflato de cerio (III), tetrakis(3,5-trifluorometilfenil)borato de sodio y yodo.

10 7. El proceso de la reivindicación 5 o 6, en el que dicho ácido es ácido clorhídrico.

8. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 4-7, que comprende además la etapa:

Etapa 6: reducir el producto de la etapa 5, produciendo de este modo un compuesto que tiene la estructura

15



9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la etapa 6 se lleva a cabo en presencia de cloruro de amonio y cinc.

20 10. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en el que se realiza la etapa 1 en presencia de un catalizador ácido de Brønsted o Lewis.

25 11. El proceso de la reivindicación 10, en el que dicho catalizador se selecciona entre ácido p-toluenosulfónico, tribromuro de tetrabutilamonio, tetracloruro de circonio y yodo.

12. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-11, en el que la etapa 2 se realiza en presencia de un catalizador básico.

30 13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el catalizador básico se selecciona entre diisopropilamina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina, trietilamina y 2,6-di-t-butil-4-metilpiridina.

35 14. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-13, en el que el agente triflante se selecciona entre 4-nitrofeniltriflato, N-fenil bis(trifluorometanosulfonimida), anhídrido trifluorometanosulfónico (anhídrido triflico) y cloruro de trifilo.

15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 14, en el que el agente triflante es anhídrido triflico.

16. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-15, en el que la fuente de iones cianuro es cianuro de cinc.

5 17. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-16, en el que el catalizador de paladio se selecciona entre tetrakis(trifenilfosfina)paladio y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio.

10 18. El proceso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-17, en el que el catalizador de paladio comprende un ligando seleccionado entre 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (DPPF), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (DPPP), trifenilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantphos).