

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 770 591**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2014 PCT/US2014/066152**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.05.2015 WO15074049**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2014 E 14862986 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2019 EP 3071575**

54 Título: **Preparación de normorfinanos**

30 Prioridad:

**18.11.2013 US 201361905312 P**

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

**02.07.2020**

73 Titular/es:

**SPECGX LLC (100.0%)  
385 Marshall Avenue  
Webster Groves, Missouri 63119, US**

72 Inventor/es:

**BRANDT, JOHN;  
LIAO, SUBO;  
HUDSON, EDMUND C.;  
JARVI, ESA T.;  
WANG, PETER X. y  
SCHAEFER, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 770 591 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**

Preparación de normorfinanos

**5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere generalmente a la preparación de normorfinanos.

**10 Antecedentes de la invención**

10 Los normorfinanos, que contienen grupos NH, son intermedios clave para sintetizar opioides importantes tales como la naltrexona, la naloxona, la nalbufina, el nalmefeno y la buprenorfina. Típicamente, los normorfinanos se preparan mediante la N-desmetilación de N-metilmorfinanos, tales como la morfina, la hidrocodona o la oxycodona. Para esto, el N-metilmorfinano generalmente se hace reaccionar con un cloroformiato de hidrocarbilo para formar un carbamato de normorfinano. Sin embargo, tales reacciones de desmetilación tienden a ser poco fiables, p. ej., a menudo no se completan y Requieren grandes excesos del cloroformiato y una base insoluble añadida. Por lo tanto, existe la necesidad de reacciones de desmetilación más fiables y más eficaces durante la preparación de normorfinanos.

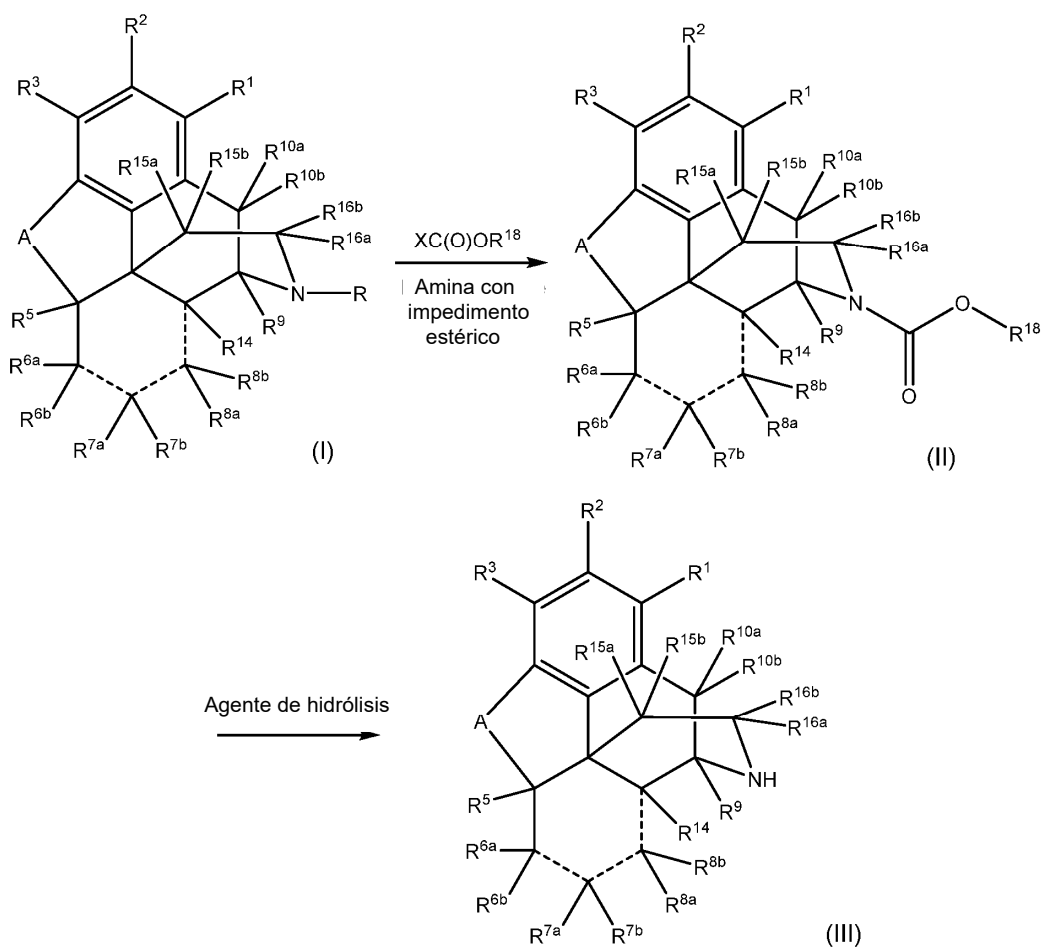
20 La preparación de normorfinanos comprende adicionalmente la hidrólisis del carbamato de normorfinano para formar el normorfinano. Si bien los carbamatos se pueden hidrolizar fácilmente en condiciones ácidas, a menudo es necesario llevar a cabo la hidrólisis en condiciones alcalinas para preservar las funcionalidades sensibles al ácido, tales como los enol éteres, que pueden estar presentes en la estructura de morfinano. La hidrólisis a altos valores de pH requiere altas temperaturas, típicamente por encima del punto de ebullición del agua a presión atmosférica, lo que requiere el uso de recipientes de reacción a presión elaborados de material resistente a la corrosión. Por consiguiente, existe la necesidad de condiciones de hidrólisis más suaves (es decir, niveles de pH neutros, temperaturas más bajas) para la eliminación de la funcionalidad carbamato durante la preparación de normorfinanos.

30 El documento US-2012/035367 se refiere a la preparación de N-alkil morfinanos sin el aislamiento de intermedios de normorfinano. Fan et al. han informado sobre síntesis químicas y enzimáticas de norbuprenorfina-3-β-D-glucurónido (Bioconjugate Chemistry, 2011, 22, 752-758). Jacuemard et al. han informado sobre la desprotección suave y selectiva de carbamatos con Bu<sub>4</sub>NF (Tetrahedron, 2004, 60, 10039-10047).

**Compendio de la invención**

35 Brevemente, por lo tanto, un aspecto de la presente descripción abarca un procedimiento para preparar un normorfinano. El procedimiento opcionalmente comprende (a) poner en contacto un morfinano N-sustituido con un haloformiato de hidrocarbilo y una amina terciaria con impedimento estérico para formar un N-hidrocarboxicarbonil morfinano y (b) poner en contacto el N-hidrocarboxicarbonil morfinano con un agente de hidrólisis para formar el normorfinano.

40 Otro aspecto de la descripción proporciona un procedimiento para preparar un compuesto que comprende la Fórmula (III) a partir de un compuesto que comprende la Fórmula (I). El procedimiento comprende (a) poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (I) con un haloformiato de hidrocarbilo, XC(O)O<sup>18</sup>, y una amina terciaria con impedimento estérico para formar un compuesto que comprende la Fórmula (II), y (b) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (II) con un agente de hidrólisis para formar el compuesto que comprende la Fórmula (III) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



en donde:

- 5        A es oxígeno, azufre o nitrógeno;  
 R es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente hidrógeno, amino, halógeno, {-}OH,  
 {-}O<sup>1611</sup>, {-}SH, {-}SR<sup>1611</sup>, {-}NHR<sup>1611</sup>, {-}NR<sup>1611</sup>R<sup>1612</sup>, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;  
 R<sup>5</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10a</sup>, R<sup>10b</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup>, R<sup>16a</sup> y R<sup>16b</sup> son independientemente hidrógeno,  
 10        amino, halógeno, {-}OH, {-}O<sup>1611</sup>, {-}SH, {-}SR<sup>1611</sup>, {-}NHR<sup>1611</sup>, {-}NR<sup>1611</sup>R<sup>1612</sup>, hidrocarbilo o hidrocarbilo  
 sustituido; en donde cualquier par de R<sup>#a</sup> y R<sup>#b</sup> en donde # es cualquiera de 6, 7, 8, 10, 15, 16, opcionalmente  
 juntos forman un radical elegido entre {-}O, {-}S, {-}CH<sub>2</sub>, {-}NR<sup>1612</sup>, O{-}O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O{-}, en donde n es un  
 número entero de 1 o mayor;  
 R<sup>18</sup> es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido  
 15        R<sup>1611</sup> y R<sup>1612</sup> son independientemente hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;  
 X es halógeno;  
 uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10a</sup>, R<sup>10b</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup>, R<sup>16a</sup> y R<sup>16b</sup>  
 opcionalmente forma parte de un anillo o sistema anular elegido entre carbocíclico, carbocíclico sustituido,  
 heterocíclico, heterocíclico sustituido o una combinación de los mismos; y  
 20        las líneas discontinuas entre los átomos de carbono en las posiciones 6 y 7, 7 y 8 y 8 y 14 representan  
 enlaces carbono a carbono elegidos entre (a) enlaces sencillos entre todos los átomos de carbono, en donde  
 opcionalmente uno del par de R<sup>6</sup> y R<sup>14</sup> forman un puente de alcano; (b) enlaces sencillos entre los carbonos  
 en ambas posiciones 7 y 8 y 8 y 14, y un doble enlace entre los carbonos en las posiciones 6 y 7, en donde  
 solo uno del par de R<sup>6</sup> está presente; (c) enlaces sencillos entre los carbonos en ambas posiciones 6 y 7 y 8 y  
 25        14, y un doble enlace entre los carbonos en las posiciones 7 y 8, en donde solo uno de cada par de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>  
 está presente; o (d) enlaces dobles entre los carbonos en ambas posiciones 6 y 7 y 8 y 14, y un enlace  
 sencillo entre los carbonos en las posiciones 7 y 8, en donde solo uno de cada par de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> está  
 presente y R<sup>14</sup> no está presente.
- 30        Otras características e iteraciones de la invención se describen con más detalle a continuación.

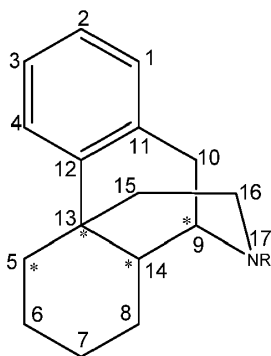
**Descripción detallada de la invención**

En la presente memoria se describen procedimientos para preparar normorfinanos. Los procedimientos opcionalmente comprenden poner en contacto un morfinano N-sustituido con un halofomato de hidrocarbilo y un aceptor de protones para formar un carbamato de normorfinano. En algunas realizaciones, el aceptor de protones es una amina terciaria con impedimento estérico. El uso de una amina terciaria con impedimento estérico, ya sea sola o combinada con un aceptor de protones, tal como la sal inorgánica, aumenta la velocidad y la eficacia de la reacción. La funcionalidad carbamato se elimina del carbamato de normorfinano por contacto con un agente de hidrólisis para formar el normorfinano. El agente de hidrólisis comprende una sal de amonio cuaternario tal que la reacción de hidrólisis se realiza en condiciones neutras. En otras realizaciones, el agente de hidrólisis también comprende un nucleofílico (p. ej., un hidróxido de metal alcalino) y la reacción se realiza en presencia de un catalizador nucleofílico y/o un agente de transferencia de fase del mismo de manera que la reacción se realice a una temperatura inferior a cuando no está presente catalizador nucleofílico y/o agente de transferencia de fase.

**(I) Procedimiento para la preparación de normorfinanos**

Un aspecto de la descripción abarca un procedimiento para preparar un normorfinano a partir de un morfinano N-sustituido. El procedimiento comprende eliminar el sustituyente N poniendo en contacto el morfinano N-sustituido con un haloformiato de hidrocarbilo y un aceptor de protones para formar un N-hidrocarboxicarbonil morfinano, y (b) poniendo en contacto el N-hidrocarboxicarbonil morfinano con un agente de hidrólisis para formar el normorfinano. El aceptor de protones puede ser una amina terciaria con impedimento estérico, una sal inorgánica o una combinación de las mismas; y el agente de hidrólisis es una sal de amonio cuaternario como se define en la presente memoria, o una de sus combinaciones con un nucleófilo. Las mezclas de reactivos y las condiciones de reacción para cada etapa del procedimiento se detallan a continuación en la sección (II).

En general, los morfinanos y normorfinanos detallados en la presente memoria incluyen cualquier compuesto que comprenda una estructura de morfinano como se representa a continuación, en donde R es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido en los morfinanos, y R es hidrógeno en los normorfinanos. Para fines de ilustración, los átomos anulares de la estructura del núcleo de morfinano se numeran como se muestra a continuación:

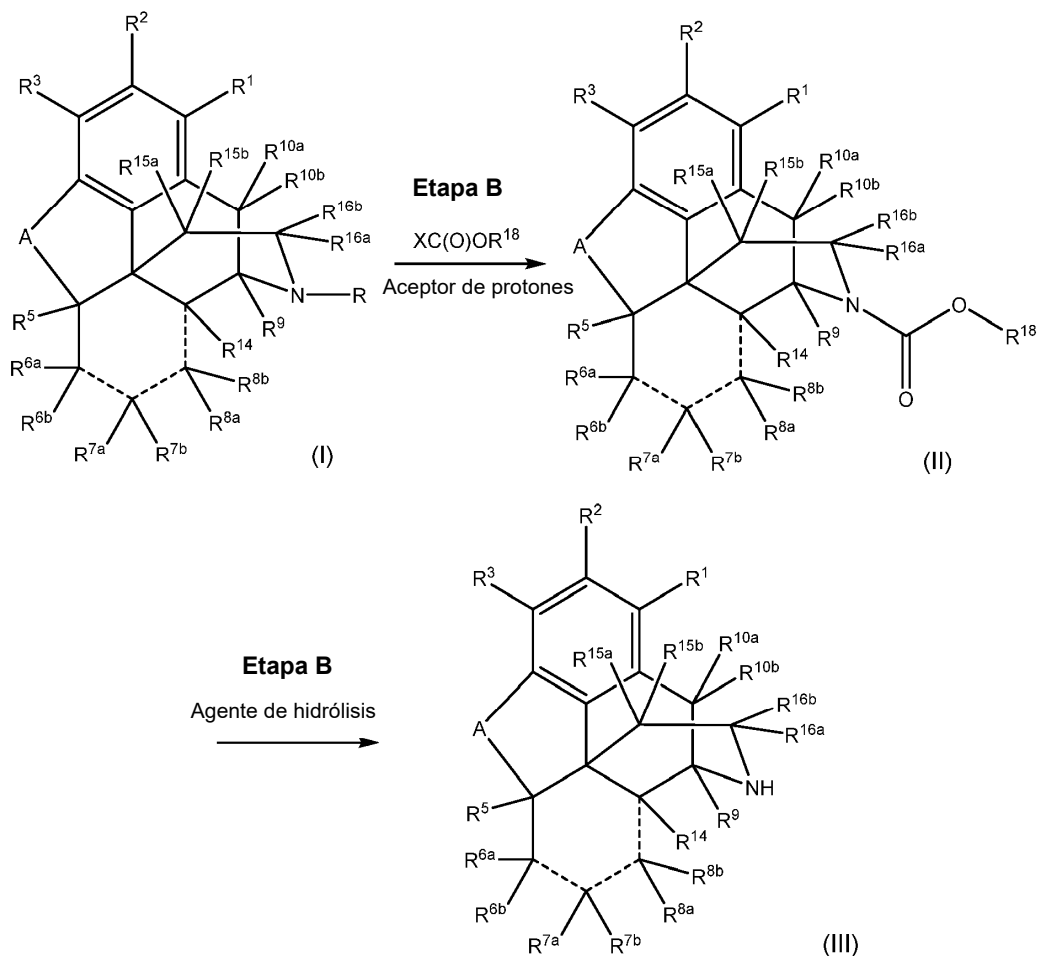


Los compuestos de morfinano tienen centros asimétricos. En particular, el compuesto de morfinano central puede tener al menos cuatro carbonos quirales (designados por asteriscos en el diagrama anterior); a saber, C-5, C-13, C-14 y C-9.

**(II) Procedimiento para preparar compuestos que comprenden la fórmula (III) a partir de compuestos que comprenden la fórmula (I)**

Otro aspecto de la descripción proporciona un procedimiento para preparar un compuesto que comprende la Fórmula (III) a partir de un compuesto que comprende la Fórmula (I). El procedimiento comprende poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (I) con un haloformiato de hidrocarbilo,  $\text{XC(O)}\text{O}^{\text{R}}$ , y un aceptor de protones elegido entre una amina terciaria con impedimento estérico y/o una sal inorgánica para formar un compuesto que comprende la Fórmula (II). El procedimiento comprende adicionalmente poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (II) con un agente de hidrólisis como se define en la presente memoria para formar el compuesto que comprende la Fórmula (III). Para fines de ilustración, el Esquema de Reacción 1 representa la síntesis del compuesto que comprende la Fórmula (III) de acuerdo con este aspecto de la descripción:

**Esquema de Reacción**



en donde:

- 5 A es oxígeno, azufre o nitrógeno;  
R es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente hidrógeno, amino, halógeno, {-}OH, {-}O<sup>1611</sup>, {-}SH, {-}SR<sup>1611</sup>, {-}NHR<sup>1611</sup>, {-}NR<sup>1611</sup>R<sup>1612</sup>, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;  
10 R<sup>5</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10a</sup>, R<sup>10b</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup>, R<sup>16a</sup> y R<sup>16b</sup> son independientemente hidrógeno, amino, halógeno, {-}OH, {-}O<sup>1611</sup>, {-}SH, {-}SR<sup>1611</sup>, {-}NHR<sup>1611</sup>, {-}NR<sup>1611</sup>R<sup>1612</sup>, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; en donde cualquier par de R<sup>#a</sup> y R<sup>#b</sup> en donde # es cualquiera de 6, 7, 8, 10, 15, 16, opcionalmente juntos forman un radical elegido entre {-}O, {-}S, {-}CH<sub>2</sub>, {-}NR<sup>1612</sup>, O{-}O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O{-}, en donde n es un número entero de 1 o mayor;  
15 R<sup>18</sup> es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido  
R<sup>1611</sup> y R<sup>1612</sup> son independientemente hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;  
X es halógeno;  
uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10a</sup>, R<sup>10b</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup>, R<sup>16a</sup> y R<sup>16b</sup> puede formar parte de un anillo o sistema anular elegido entre carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido o combinaciones de los mismos; y  
20 las líneas discontinuas entre los átomos de carbono en las posiciones 6 y 7, 7 y 8 y 8 y 14 representan enlaces carbono a carbono elegidos entre (a) enlaces sencillos entre todos los átomos de carbono, en donde opcionalmente uno del par de R<sup>6</sup> y R<sup>14</sup> forman un puente de alcano; (b) enlaces sencillos entre los carbonos en ambas posiciones 7 y 8 y 8 y 14, y un doble enlace entre los carbonos en las posiciones 6 y 7, en donde solo uno del par de R<sup>6</sup> está presente; (c) enlaces sencillos entre los carbonos en ambas posiciones 6 y 7 y 8 y 14, y un doble enlace entre los carbonos en las posiciones 7 y 8, en donde solo uno de cada par de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> está presente; o (d) enlaces dobles entre los carbonos en ambas posiciones 6 y 7 y 8 y 14, y un enlace sencillo entre los carbonos en las posiciones 7 y 8, en donde solo uno de cada par de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> está presente y R<sup>14</sup> no está presente.  
25

En una realización, A es oxígeno. En otra realización,  $R^1, R^2, R^3, R^5, R^{6a}, R^{6b}, R^{7a}, R^{7b}, R^{8a}, R^{8b}, R^9, R^{10a}, R^{10b}, R^{14}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a}$  y  $R^{16b}$ , si están presentes, son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, acilo, alquilo, alqueno, arilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido o arilo sustituido. En una realización adicional, R y  $R^{18}$  son independientemente alquilo, alqueno, alquino, arilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido, alquino sustituido o arilo sustituido.

En realizaciones ilustrativas, A es oxígeno, R es metilo, etilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo o alilo;  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno;  $R^3$  es {-}OH, {-}O-alquilo, {-}O-arilo, O{-}OR<sup>1611</sup>;  $R^5, R^{8a}, R^{8b}, R^9, R^{10a}, R^{10b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a}$  y  $R^{16b}$ , si están presentes, son hidrógeno;  $R^{14}$  es hidrógeno, {-}OH, {-}O-alquilo, {-}OR<sup>1611</sup>, o forma un puente de alcano con uno del par de  $R^6$ , y  $R^{18}$  es alquilo, alquilo sustituido con halo, alcoxi-alquilo, alqueno, arilo o arilo sustituido. En una iteración,  $R^{6a}$  es {-}OH, {-}O-alquilo, {-}OR<sup>1611</sup>O{-}NR<sup>1611</sup>R<sup>1612</sup> y  $R^{6b}$  es hidrógeno, o juntos  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  forman {-}O, {=}CH<sub>2</sub>, O{-}O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O{-},  $R^{7a}$  y  $R^{7b}$  son hidrógeno,  $R^{14}$  es hidrógeno, {-}OH, {-}O-alquilo, O{-}OR<sup>1611</sup>, y las líneas discontinuas representan enlaces sencillos entre los carbonos en las posiciones 6 y 7 y las posiciones 8 y 14. En otra iteración,  $R^{6a}$  es {-}OH, {-}O-alquilo, O{-}OR<sup>1611</sup>,  $R^{6b}$  y  $R^{14}$  forman un puente de alcano,  $R^{7a}$  es alquilo o alquilo sustituido,  $R^{7b}$  es hidrógeno; y las líneas discontinuas representan enlaces sencillos.

#### (a) Etapa A - mezcla de reacción

La etapa A del procedimiento comprende poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (I) con un haloformiato de hidrocarbilo, XC(O)O<sup>18</sup>, y un aceptor de protones para formar el compuesto que comprende la Fórmula (II). El aceptor de protones puede ser una amina terciaria con impedimento estérico, una sal inorgánica o una combinación de las mismas. El procedimiento comienza con la formación de una mezcla de reacción que comprende el compuesto que comprende la Fórmula (I), que se detalla anteriormente, el haloformiato de hidrocarbilo y el aceptor de protones.

##### (i) haloformiato de hidrocarbilo

Una variedad de haloformiatos de hidrocarbilo son adecuados para su uso en este procedimiento. En general, el haloformiato de hidrocarbilo está representado por la fórmula XC(O)OR<sup>18</sup>, en donde X es halógeno y R<sup>18</sup> es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido. En realizaciones ilustrativas, X puede ser cloruro o bromuro, y R<sup>18</sup> puede ser alquilo, alquilo sustituido con halo, alcoxi-alquilo, alqueno, arilo o arilo sustituido. Los ejemplos no limitantes de haloformiatos de hidrocarbilo adecuados incluyen haloformiatos de alquilo (tales como, por ejemplo, cloroformiato de metilo, bromoformiato de metilo, cloroformiato de etilo, bromoformiato de etilo, cloroformiato de propilo, bromoformiato de propilo, cloroformiato de isopropilo, bromoformiato de isopropilo, cloroformiato de butilo, bromoformiato de butilo, cloroformiato de isobutilo, bromoformiato de isobutilo, y similares); haloformiatos de alquilo sustituidos con halo (tales como, por ejemplo, haloformiato de cloroetileno, haloformiato de bromoetileno, haloformiato de cloroetileno, haloformiato de bromoetileno, etcétera); haloformiatos de alqueno (tales como, por ejemplo, cloroformiato de vinilo, bromoformiato de vinilo, cloroformiato de alilo, bromoformiato de alilo, etc.), haloformiatos de alcoxi-alquilo (tales como, por ejemplo, cloroformiato de metoximetilo, bromoformiato de metoximetilo, cloroformiato de etoximetilo, bromoformiato de etoximetilo, etcétera); haloformiatos de arilo (tales como cloroformiato de bencilo, bromoformiato de bencilo, cloroformiato de fenilo, bromoformiato de fenilo, cloroformiato de mentilo, bromoformiato de mentilo, cloroformiato de nitrofenilo, bromoformiato de nitrofenilo, y similares). En realizaciones ilustrativas, el haloformiato de hidrocarbilo puede ser cloroformiato de fenilo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de cloroetileno.

La cantidad de haloformiato de hidrocarbilo que se pone en contacto con el compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar. En general, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al haloformiato de hidrocarbilo puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:4. En diversas realizaciones, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al haloformiato de hidrocarbilo puede ser aproximadamente 1:1,0, 1: 1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4, 1:1,5, 1:1,6, 1:1,7, 1:1,8, 1:1,9, 1:2,0, 1:2,1, 1:2,2, 1:2,3, 1:2,4, 1:2,5, 1:2,6, 1:2,7, 1:2,8, 1:2,9, 1:3,0, 1:3,2, 1:3,4, 1:3,6, 1:3,8 o 1:4,0. En realizaciones ilustrativas, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al haloformiato de hidrocarbilo puede variar de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:3,0.

##### (ii) el aceptor de protones es una amina con impedimento estérico y/o una sal inorgánica

La mezcla de reacción también comprende un aceptor de protones. En general, el pKa de los aceptores de protones adecuados varía de aproximadamente 7 a aproximadamente 13. El aceptor de protones puede ser orgánico o inorgánico.

En algunas realizaciones, el aceptor de protones puede ser una amina terciaria con impedimento estérico. Los ejemplos no limitantes de la amina terciaria con impedimento estérico adecuada incluyen N,N-diisopropiletilamina, N,N-diisopropil-2-etilbutilamina; N,N-diisopropil-3-pentilamina, triisopropilamina, trietilamina, N-etilpiperdina o combinaciones de las mismas.

En otras realizaciones, el aceptor de protones puede ser una sal inorgánica. La sal inorgánica puede ser insoluble en la mezcla de reacción. Las sales inorgánicas representativas incluyen, pero no se limitan a, sales borato (tales como, por ejemplo,  $\text{Na}_3\text{BO}_3$ ), sales fosfato di- y tri-básicas (tales como, por ejemplo,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  y  $\text{Na}_3\text{CO}_4$ ), sales bicarbonato (tales como, por ejemplo,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ , mezclas de los mismos y similares), sales hidróxido (tales como, por ejemplo,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ , mezclas de los mismos y similares), sales carbonato (tales como, por ejemplo,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , mezclas de los mismos y similares), y combinaciones de cualquiera de los anteriores. En otras realizaciones más, el aceptor de protones puede ser una combinación de una amina terciaria con impedimento estérico y una sal inorgánica, cuyos ejemplos se detallan anteriormente.

La razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:6. En algunas realizaciones, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones puede ser aproximadamente 1:1,0, 1:1,5, 1:2,0, 1:2,4, 1:2,6, 1:2,8, 1:3,0, 1:3,2, 1:3,4, 1:3,6, 1:3,8, 1:4,0, 1:4,2, 1:4,4, 1:4,6, 1:4,8, 1:5,0, 1:5,5 o 1:6,0. En realizaciones en las que el aceptor de protones es una amina terciaria con impedimento estérico, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto a la amina con impedimento estérico puede variar de aproximadamente 1:1,6 a aproximadamente 1:2,0. En realizaciones en las que el aceptor de protones comprende una sal inorgánica, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones puede variar de 1:2,5 a aproximadamente 1:4,5. En realizaciones en las que el aceptor de protones es una combinación de una amina con impedimento estérico y una sal inorgánica, la razón molar de la amina con impedimento estérico con respecto a la sal inorgánica puede variar de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 1:8.

### (iii) disolvente

La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un disolvente o sistema disolvente. El disolvente puede ser un disolvente orgánico no polar o un disolvente aprótico polar. Los disolventes no polares representativos incluyen, pero no se limitan a, alcanos y alcano sustituidos disolventes (incluidos cicloalcanos), hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, cetonas y combinaciones de los mismos. Los disolventes no polares específicos que se pueden emplear incluyen, por ejemplo, benceno, acetato de butilo, t-butilmetiléter, t-butilmetilcetona, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, fluorobenceno, heptano, hexanos, metiletilcetona (2-butanona), metilisobutilcetona, acetato de pentilo, acetatos de propilo, tolueno y combinaciones de los mismos. Ejemplos no limitantes de disolventes apróticos adecuados incluyen acetona, acetonitrilo, dietoximetano, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilpropanamida (o dimetilpropionamida; DMP), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetoximetano, bis(2-metoxietil)éter, N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), 1,4-dioxano, formiato de etilo, formamida, hexametilsforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, N-metilformamida, cloruro de metileno, metoxietano, morfolina, nitrobenzoceno, nitrometano, propionitrilo, piridina, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, tetrahidropirano, triclorometano y combinaciones de los mismos.

En realizaciones en las que el aceptor de protones es una amina con impedimento estérico, el disolvente puede ser diclorometano, dicloroetano, cloroformo, acetonitrilo, metiletilcetona, metilisobutilcetona, tolueno o combinaciones de los mismos. En realizaciones en las que el aceptor de protones comprende una sal inorgánica, el disolvente puede ser acetonitrilo, cloroformo, dicloroetano, metiletilcetona, metilisobutilcetona, tolueno o combinaciones de los mismos.

En general, la razón de volumen/masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (I) varía de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 100:1. En diversas realizaciones, la razón de volumen a masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar de 0,5:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 25:1, o de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 100:1. En realizaciones ilustrativas, la razón de volumen a masa del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1.

### (b) Etapa A - condiciones de reacción

En general, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 120°C. En diversas realizaciones, la reacción se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 20°C, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C, de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C, de aproximadamente 60°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 80°C a aproximadamente 100°C, o de aproximadamente 100°C a aproximadamente 120°C. En realizaciones en las que el aceptor de protones comprende una amina con impedimento estérico, la reacción se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C. En realizaciones en las que el aceptor de protones es una sal inorgánica, la reacción se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 80°C. La reacción generalmente se lleva a cabo en una atmósfera inerte (p. ej., bajo nitrógeno o argón) y a presión ambiente.

Típicamente, se permite que la reacción continúe durante un período de tiempo suficiente hasta que se complete la reacción, según se determina mediante cromatografía (p. ej., HPLC) u otro método adecuado. En este contexto, una "reacción completa" generalmente significa que la mezcla de reacción contiene una reducción significativa de la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (I), y un aumento significativo de la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (II) en comparación con las cantidades de cada uno presente al comienzo de la reacción. Típicamente, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (I) que queda en la mezcla de reacción después de que se completa la reacción puede ser inferior a aproximadamente 3%, o inferior a aproximadamente 1%. En general, la reacción puede continuar durante aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 24 horas. Típicamente, la duración de la reacción es más larga a temperaturas de reacción más bajas. En ciertas realizaciones, se puede permitir que la reacción continúe durante aproximadamente un período de tiempo que varía de aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 3 horas, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 5 horas, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 10 horas, o de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 24 horas. En realizaciones ilustrativas, se puede permitir que la reacción continúe durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 6 horas.

En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la Fórmula (II) se puede aislar de la mezcla de reacción utilizando mecanismos conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de técnicas adecuadas incluyen precipitación, extracción, evaporación, destilación, cromatografía y cristalización. En otras realizaciones, el compuesto que comprende la Fórmula (II) puede no aislarse y la etapa (b) del procedimiento puede continuar en el mismo recipiente o reactor de reacción.

El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar y variará. Típicamente, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede ser al menos aproximadamente 40%. En una realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar de aproximadamente 40% a aproximadamente 60%. En otra realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar de aproximadamente 60% a aproximadamente 80%. En una realización adicional, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar de aproximadamente 80% a aproximadamente 90%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede ser mayor que aproximadamente 90%, o mayor que aproximadamente 95%.

### **(c) Etapa B - mezcla de reacción**

El procedimiento comprende adicionalmente poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (II) con un agente de hidrólisis como se define en la presente memoria de modo que el grupo N-hidrocarboxicarbonilo se elimine del compuesto que comprende la Fórmula (II) para formar el compuesto que comprende la Fórmula (III). El agente de hidrólisis comprende una sal de amonio cuaternario como se define en la presente memoria. Los agentes de hidrólisis también pueden comprender un nucleófilo y la reacción se puede realizar en presencia de un sistema disolvente que comprende propilenglicol. En varias iteraciones de esta realización, la reacción se puede realizar en presencia de un catalizador nucleofílico y/o un reactivo de transferencia de fase.

#### ***(i) el agente de hidrólisis es una sal de amonio cuaternario***

El agente de hidrólisis comprende una sal de amonio cuaternario. Una sal de amonio cuaternario consiste en un catión de amonio cuaternario ( $N+R'R''R'''R''''$ ) y un anión. En general,  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  y  $R''''$  de los cationes de amonio cuaternario adecuados son independientemente alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, en donde el alquilo generalmente tiene de uno a seis átomos de carbono en la cadena principal. Los cationes de amonio cuaternario representativos incluyen, pero no se limitan a, tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetrapropilamonio, tetra-n-butilamonio, tetrabencilamonio, tetrafenilamonio, trimetilalquilamonio, trietilalquilamonio, tripropilalquilamonio, tributilalquilamonio, etcétera. Los aniones adecuados se seleccionan entre bromuro, cloruro y fluoruro. En realizaciones ilustrativas, la sal de amonio cuaternario puede ser fluoruro de tetra-n-butilamonio o bromuro de tetra-n-butilamonio.

La cantidad de sal de amonio cuaternario añadida a la mezcla de reacción puede variar y variará. La razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto a la sal de amonio cuaternario es de 1:10 a 1:100. En ciertas realizaciones, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto a la sal de amonio cuaternario puede variar de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:20, de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:40, de aproximadamente 1:40 a aproximadamente 1:80, o de aproximadamente 1:80 a aproximadamente 1:100. En ciertas realizaciones, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto a la sal de amonio cuaternario puede variar de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:80. En una realización, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto a la sal de amonio cuaternario puede variar de aproximadamente 1:30 a aproximadamente 1:40. En otra realización, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto a la sal de amonio cuaternario puede variar de aproximadamente 1:70 a aproximadamente 1:80.



El contacto con la sal de amonio cuaternario generalmente se realiza en presencia de un disolvente o sistema disolvente. Los disolventes adecuados se detallan anteriormente en la sección (II)(a)(iii). En realizaciones ilustrativas, el disolvente puede ser dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilpropanamida (DMP), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), o combinaciones de los mismos.

En general, la razón de volumen/masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (II) varía de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 100:1. En diversas realizaciones, la razón de volumen/masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar de 0,5:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 25:1, o de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 100:1. En realizaciones ilustrativas, la razón de volumen a masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1.

**(ii) el agente de hidrólisis es un nucleófilo**

El agente de hidrólisis también puede comprender un nucleófilo. Es adecuada una variedad de nucleófilos para su uso en esta etapa del procedimiento. En general, el nucleófilo puede tener un pKa mayor que aproximadamente 13. Los nucleófilos que tienen esta característica que son adecuados para su uso en este procedimiento incluyen hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos (tales como, p. ej., NaOH y Ca(OH)<sub>2</sub> y similares) y alcóxidos (tales como, por ejemplo, metóxido, etóxido, etc.). En realizaciones ilustrativas, el nucleófilo puede ser hidróxido de metal alcalino, tal como, por ejemplo, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio.

La cantidad de nucleófilo añadida a la mezcla de reacción puede variar y variará. En general, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto al nucleófilo puede variar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:20. En diversas realizaciones, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto al nucleófilo puede variar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:4, de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:6, de aproximadamente 1:6 a aproximadamente 1:8 de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:15, o de aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:20. En una realización ilustrativa, el nucleófilo es un hidróxido de metal alcalino y la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto al hidróxido de metal alcalino puede variar de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:10.

El contacto con el nucleófilo se puede realizar en presencia de un sistema disolvente que comprende un glicol. Los ejemplos no limitantes de glicoles adecuados incluyen propilenglicol (1,2-propanodiol), dietilenglicol, metilenglicol, etilenglicol, 1,3-propanodiol, 1,2-butanodiol, 1,3-butanodiol, 1,4-butanodiol, 2,3-butandiol, 1,5-pentanodiol, 1,6-hexanodiol, dipropilenglicol, trietilenglicol, tripropilamina-glicol o combinaciones de los mismos. En una realización, el sistema disolvente comprende propilenglicol. En otra realización, el sistema disolvente consiste en propilenglicol y agua. En una realización adicional, el sistema disolvente comprende dietilenglicol. En otras realizaciones más, el sistema disolvente comprende un glicol, tal como propilenglicol o dietilenglicol, combinado con uno o más de acetonitrilo, dioxano, propionitrilo, piridina o agua. En una realización adicional, el sistema disolvente comprende un glicol, tal como propilenglicol o dietilenglicol, combinado con uno o más de los disolventes enumerados anteriormente en la sección (II)(a)(iii). En realizaciones alternativas, el sistema disolvente carece de un glicol y comprende uno o más de los disolventes enumerados anteriormente en la sección (II)(a)(iii). En una iteración, el sistema disolvente carece de un glicol y comprende uno o más de acetonitrilo, dioxano, propionitrilo o piridina.

En general, la razón de volumen/masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (II) varía de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 100:1. En diversas realizaciones, la razón de volumen a masa del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar de 0,5:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 25:1, o de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 100:1. En realizaciones ilustrativas, la razón de volumen a masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1.

En realizaciones en las que el agente de hidrólisis comprende un nucleófilo, la mezcla de reacción puede comprender adicionalmente un catalizador nucleofílico, un agente de transferencia de fase o combinaciones de los mismos. La adición del catalizador nucleofílico y/o el agente de transferencia de fase puede permitir que la reacción continúe a una temperatura más baja, aumente la velocidad de reacción, aumente los rendimientos y/o conversiones, y/o reduzca la formación de subproductos. Los catalizadores nucleofílicos representativos incluyen, pero no se limitan a, imidazol, metilimidazol (NMI), piridina, pirrolidinopiridina (PPY), dimetilaminopiridina (DMAP), diazobicyclo[2,2,2]octano (DABCO), arginina, lisina, ornitina, o combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitantes de agentes de transferencia de fase adecuados incluyen sales de amonio cuaternario tales como, por ejemplo, sales de tetrabutilamonio, sales de tetrahexilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de benciltrietilamonio, sales de metiltrioctilamonio, sales de benzalconio y Aliquant 336; y sales de fosfonio cuaternario tales como, por ejemplo, sales de tetrametilfosfonio, sales de tetrabutilfosfonio, sales de hexadeciltributylfosfonio, sales de benciltrifenilfosfonio y sales de dimetildifenilfosfonio. En general, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto al catalizador nucleofílico o al agente de transferencia de fase puede variar

de aproximadamente 1:0,0005 a aproximadamente 1:0,5.

**(d) Etapa B - condiciones de reacción**

5 La temperatura a la que se realiza la reacción puede variar y variará. En general, la temperatura de la reacción varía de aproximadamente 50°C a aproximadamente 140°C. En diversas realizaciones, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 90°C a aproximadamente 110°C, de aproximadamente 110°C a aproximadamente 125°C, o de aproximadamente 125°C a aproximadamente 140°C. En realizaciones en las que el agente de hidrólisis es una sal de amonio cuaternario, la reacción se puede realizar a una temperatura que varía de aproximadamente 70°C a aproximadamente 100°C. En realizaciones en las que el agente de hidrólisis es un nucleófilo, el disolvente comprende propilenglicol y la mezcla de reacción carece de un catalizador nucleofílico o agente de transferencia de fase, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 100°C a aproximadamente 130°C. Sin embargo, en realizaciones en las que el agente de hidrólisis es un nucleófilo, el sistema disolvente comprende acetonitrilo, dioxano, propilenglicol, piridina, agua o combinaciones de los mismos, y/o la mezcla de reacción contiene uno o más catalizadores nucleofílicos y/o agentes de transferencia de fase, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 60°C a aproximadamente 100°C.

20 Típicamente, se permite que la reacción continúe durante un período de tiempo suficiente hasta que se complete la reacción, como se detalla anteriormente. En una reacción completa, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (II) que queda en la mezcla de reacción puede ser inferior a aproximadamente 3% o inferior a aproximadamente 1%. En general, la reacción puede continuar durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas. En algunas realizaciones, la reacción puede continuar durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 18 horas, o de aproximadamente 18 horas a aproximadamente 24 horas.

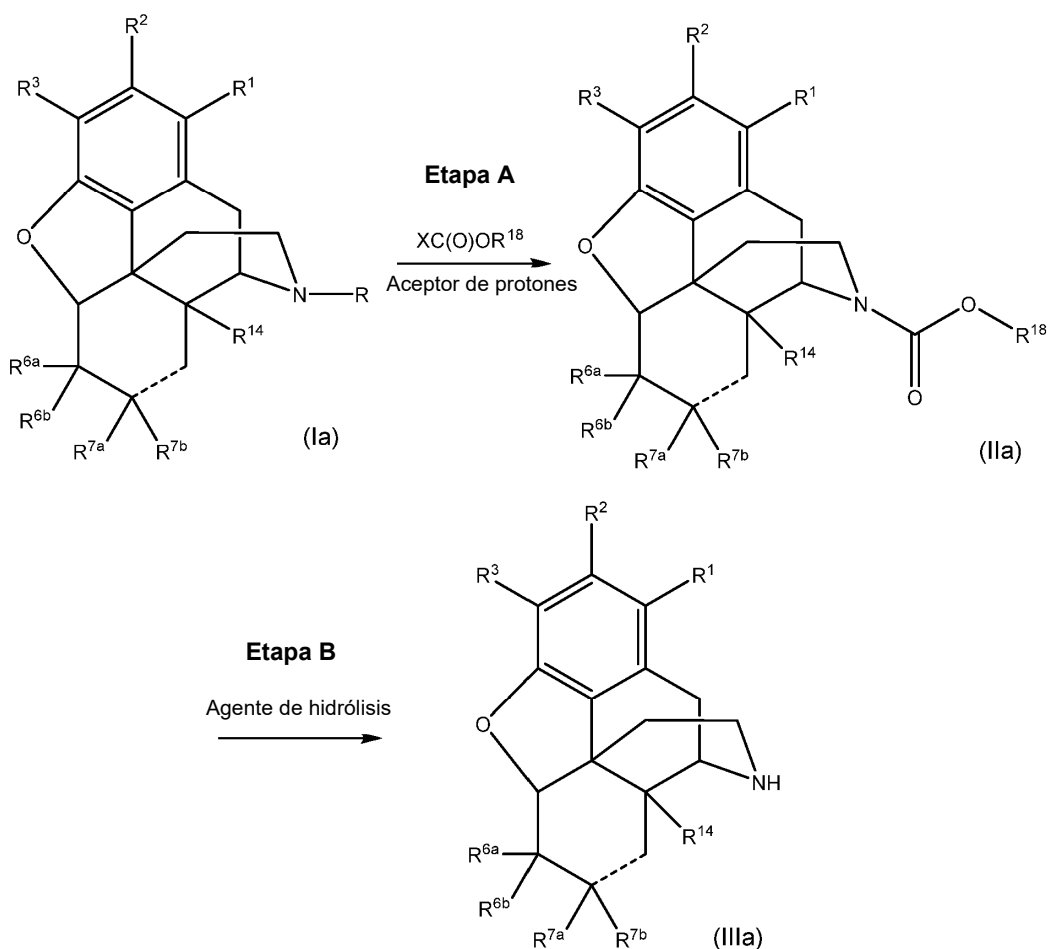
30 El compuesto que comprende la Fórmula (III) se puede aislar de la mezcla de reacción utilizando mecanismos conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de las técnicas adecuadas incluyen precipitación, extracción, evaporación, destilación, cromatografía y cristalización. El compuesto que comprende la Fórmula (III) se puede utilizar tal cual o se puede convertir en otro compuesto utilizando mecanismos familiares para los expertos en la técnica.

35 El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (III) puede variar y variará. Típicamente, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (III) puede ser al menos aproximadamente 35%. En una realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (III) puede variar de aproximadamente 35% a aproximadamente 65%. En otra realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (III) puede variar de aproximadamente 65% a aproximadamente 75%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (III) puede variar de aproximadamente 75% a aproximadamente 85%. En una realización adicional, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (III) puede variar de aproximadamente 85% a aproximadamente 95%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (III) puede ser mayor que aproximadamente 95%.

45 **(e) Realizaciones ilustrativas**

50 En ciertas realizaciones, el procedimiento comprende poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (Ia) con un haloformiato de hidrocarbilo,  $\text{XC(O)OR}^{18}$ , y un aceptor de protones para formar un compuesto que comprende la Fórmula (IIa). El aceptor de protones puede ser una amina terciaria con impedimento estérico y/o una sal inorgánica. El procedimiento comprende adicionalmente poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (IIa) con un agente de hidrólisis para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IIIa). El agente de hidrólisis es una sal de amonio cuaternario como se define en la presente memoria, y también puede comprender un nucleófilo. El esquema de reacción 2 representa la síntesis del compuesto que comprende la fórmula (IIIa) de acuerdo con este aspecto de la descripción:

**Esquema de Reacción 2**



en donde:

- 5 R es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente hidrógeno, amino, halógeno, {-}OH, {-}O<sup>1611</sup>, {-}SH, {-}SR<sup>1611</sup>, {-}NHR<sup>1611</sup>,  
 {-}NR<sup>1611</sup>R<sup>1612</sup>, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;  
 R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> son independientemente hidrógeno, amino, halógeno, {-}OH, {-}O<sup>1611</sup>, {-}SH, {-}SR<sup>1611</sup>, {-}NHR<sup>1611</sup>,  
 {-}NR<sup>1611</sup>R<sup>1612</sup>, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o juntos forman un radical elegido entre {=}O, {=}S,  
 10 {=}CH<sub>2</sub>, {-}NR<sup>1612</sup>, O{-}O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O{-}, en donde n es un número entero de 1 o mayor;  
 R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son independientemente hidrógeno, amino, halógeno, {-}OH, {-}O<sup>1611</sup>, {-}SH, {-}SR<sup>1611</sup>, {-}NHR<sup>1611</sup>,  
 {-}NR<sup>1611</sup>R<sup>1612</sup>, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;  
 R<sup>14</sup> es hidrógeno, {-}OH, {-}O-alquilo, {-}OR<sup>1611</sup>, o forma un puente de alcano con uno del par de R<sup>6</sup>;  
 R<sup>18</sup> es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;  
 15 R<sup>1611</sup> y R<sup>1612</sup> son independientemente hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; y  
 la línea discontinua es un enlace sencillo o doble, siempre que solo uno del par de R<sup>7</sup> esté presente cuando  
 es un doble enlace.

En realizaciones ilustrativas, R es metilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo o alilo; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son hidrógeno; R<sup>3</sup> es {-}OH,  
 20 {-}O-alquilo, {-}O-arilo, O{-}OR<sup>1611</sup>, y R<sup>18</sup> es alquilo, alquilo sustituido con halo, alcoxilalquilo, alquenoilo, arilo o arilo  
 sustituido. En una iteración, R<sup>6a</sup> es {-}OH, {-}O-alquilo, {-}OR<sup>1611</sup>O{-}NR<sup>1611</sup>R<sup>1612</sup> y R<sup>6b</sup> es hidrógeno, o juntos R<sup>6a</sup> y  
 R<sup>6b</sup> forman {=}O, {=}CH<sub>2</sub>, O{-}O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O{-}, R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son hidrógeno, R<sup>14</sup> es hidrógeno, {-}OH, {-}O-alquilo, O{-}OR<sup>1611</sup>  
 y las líneas discontinuas representan un enlace sencillo. En otra iteración, R<sup>6a</sup> es {-}OH, {-}O-alquilo, O{-}OR<sup>1611</sup>, R<sup>6b</sup>  
 25 y R<sup>14</sup> forman un puente de alcano, R<sup>7a</sup> es alquilo o alquilo sustituido, R<sup>7b</sup> es hidrógeno; y las líneas discontinuas  
 representan un enlace sencillo.

Las etapas del procedimiento se detallan anteriormente en las secciones (II)(a)-(d).

**(f) Aplicaciones posteriores**

En algunas realizaciones, el compuesto que comprende la Fórmula (III) o (IIIa) se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sales farmacéuticamente aceptables" son sales comúnmente utilizadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal puede variar, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos que comprenden la Fórmula (III) o (IIIa) se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar entre las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, cuyos ejemplos son ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxi-etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algénico, hidroxibutírico, salicílico, galactarico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales metálicas preparadas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas preparadas a partir de N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina-(N-metilglucamina) y procaína. Todas estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiados con cualquier compuesto que comprenda la Fórmula (III) o (IIIa).

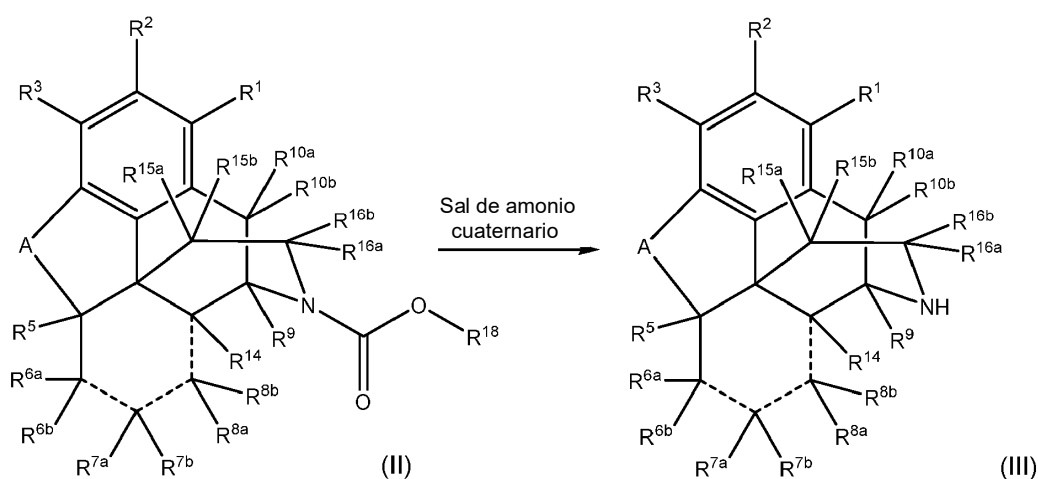
En otras realizaciones, el compuesto que comprende la Fórmula (III) o (IIIa) se puede convertir en un compuesto "nal", tal como, p. ej., naloxona, naltrexona, nalbufeno, nalmefeno o nalfurafina, por contacto con un agente alquilante de N adecuado. En otras realizaciones más, el compuesto que comprende la Fórmula (III) o (IIIa) se puede derivatizar para formar un compuesto tal como buprenorfina, etorfina, dihidroetorfina, diprenorfina y similares.

**(g) Estereoquímica**

El compuesto que comprende cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIa), (III) o (IIIa) puede tener una orientación (-) o (+) con respecto a la rotación de la luz polarizada. Más específicamente, cada centro quiral de los morfinaños o normorfinaños puede tener una configuración *R* o *S*. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener al menos cuatro centros quirales, concretamente carbonos C-5, C-9, C-13 y C-14. En cada centro quiral, la estereoquímica en el átomo de carbono es independientemente *R* o *S*. La configuración de C-5, C-9, C-13 y C-14, respectivamente, puede ser *RRRR*, *RRRS*, *RRSR*, *RSRR*, *SRRR*, *RRSS*, *RSSR*, *SSRR*, *SRRS*, *SRSR*, *RSRS*, *RSSS*, *SRSS*, *SSRS*, *SSSR*, o *SSSS*, siempre que los átomos C-15 y C-16 estén ambos en la cara alfa de la molécula o ambos en la cara beta de la molécula.

**(III) Procedimiento para la preparación de un compuesto que comprende la fórmula (III) a partir de un compuesto que comprende la Fórmula (II)**

La descripción proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto que comprende la Fórmula (III) a partir de un compuesto que comprende la Fórmula (II). El procedimiento comprende poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (II) con una sal de amonio cuaternario para formar el compuesto que comprende la Fórmula (III) como se representa en el Esquema de reacción 3:

**Esquema de Reacción 3**

en donde:

A es oxígeno, azufre o nitrógeno;

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente hidrógeno, amino, halógeno,  $\{-\}OH$ ,  $\{-\}O^{1611}$ ,  $\{-\}SH$ ,  $\{-\}SR^{1611}$ ,  $\{-\}NHR^{1611}$ ,  $\{-\}NR^{1611}R^{1612}$ , hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

$R^5$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^7a$ ,  $R^7b$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$  son independientemente hidrógeno, amino, halógeno,  $\{-\}OH$ ,  $\{-\}O^{1611}$ ,  $\{-\}SH$ ,  $\{-\}SR^{1611}$ ,  $\{-\}NHR^{1611}$ ,  $\{-\}NR^{1611}R^{1612}$ , hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; en donde cualquier par de  $R^{#a}$  y  $R^{#b}$  en donde # es uno cualquiera de 6, 7, 8, 10, 15, 16, opcionalmente juntos forman un radical elegido entre  $\{=\}O$ ,  $\{=\}S$ ,  $\{=\}CH_2$ ,  $\{=\}NR^{1612}$ ,  $O\{-\}O(CH_2)_nO\{-\}$ , en donde n es un número entero de 1 o mayor;

$R^{18}$  es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido

$R^{1611}$  y  $R^{1612}$  son independientemente hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;

uno o más de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^7a$ ,  $R^7b$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$  opcionalmente forman parte de un anillo o sistema anular elegido entre carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido o una combinación de los mismos; y

las líneas discontinuas entre los átomos de carbono en las posiciones 6 y 7, 7 y 8 y 8 y 14 representan enlaces carbono a carbono elegidos entre (a) enlaces sencillos entre todos los átomos de carbono, en donde opcionalmente uno del par de  $R^6$  y  $R^{14}$  forman un puente de alcano; (b) enlaces sencillos entre los carbonos en ambas posiciones 7 y 8 y 8 y 14, y un doble enlace entre los carbonos en las posiciones 6 y 7, en donde solo uno del par de  $R^6$  está presente; (c) enlaces sencillos entre los carbonos en ambas posiciones 6 y 7 y 8 y 14, y un doble enlace entre los carbonos en las posiciones 7 y 8, en donde solo uno de cada par de  $R^7$  y  $R^8$  está presente; o (d) enlaces dobles entre los carbonos en ambas posiciones 6 y 7 y 8 y 14, y un enlace sencillo entre los carbonos en las posiciones 7 y 8, en donde solo uno de cada par de  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  está presente y  $R^{14}$  no es presente.

En una realización, A es oxígeno. En otra realización,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^7a$ ,  $R^7b$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$ , si están presentes, son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, acilo, alquilo, alquenilo, arilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido o arilo sustituido. En una realización adicional, R y  $R^{18}$  son independientemente alquilo, alquenilo, alquínilo, arilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquínilo sustituido o arilo sustituido.

En realizaciones ilustrativas, A es oxígeno, R es metilo, etilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo o alilo;  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno;  $R^3$  es  $\{-\}OH$ ,  $\{-\}O$ -alquilo,  $\{-\}O$ -arilo,  $O\{-\}OR^{1611}$ ;  $R^5$ ,  $R^{6a}$ ,  $R^{6b}$ ,  $R^9$ ,  $R^{10a}$ ,  $R^{10b}$ ,  $R^{15a}$ ,  $R^{15b}$ ,  $R^{16a}$  y  $R^{16b}$ , si están presentes, son hidrógeno;  $R^{14}$  es hidrógeno,  $\{-\}OH$ ,  $\{-\}O$ -alquilo,  $\{-\}OR^{1611}$ , o forma un puente de alcano con uno del par de  $R^6$  y  $R^{18}$  es alquilo, alquilo sustituido con halo, alcóxialquilo, alquenilo, arilo o arilo sustituido. En una iteración,  $R^{6a}$  es  $\{-\}OH$ ,  $\{-\}O$ -alquilo,  $\{-\}OR^{1611}O\{-\}NR^{1611}R^{1612}$  y  $R^{6b}$  es hidrógeno, o juntos  $R^{6a}$  y  $R^{6b}$  forman  $\{=\}O$ ,  $\{=\}CH_2$ ,  $O\{-\}O(CH_2)_nO\{-\}$ ,  $R^7a$  y  $R^7b$  son hidrógeno,  $R^{14}$  es hidrógeno,  $\{-\}OH$ ,  $\{-\}O$ -alquilo,  $O\{-\}OR^{1611}$ , y las líneas discontinuas representan enlaces sencillos entre los carbonos en las posiciones 6 y 7 y las posiciones 8 y 14. En otra iteración,  $R^{6a}$  es  $\{-\}OH$ ,  $\{-\}O$ -alquilo,  $O\{-\}OR^{1611}$ ,  $R^{6b}$  y  $R^{14}$  forman un puente de alcano,  $R^7a$  es alquilo o alquilo sustituido,  $R^7b$  es hidrógeno; y las líneas discontinuas representan enlaces sencillos.

#### (a) Mezcla de reacción

El procedimiento comienza con la formación de una mezcla de reacción que comprende el compuesto que comprende la Fórmula (II) y una sal de amonio cuaternario. Una sal de amonio cuaternario consiste en un catión de amonio cuaternario ( $N+R'R''R'''R''''$ ) y un anión. En general,  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  y  $R''''$  de cationes de amonio cuaternario adecuados son independientemente alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, en donde el alquilo generalmente tiene de uno a seis átomos de carbono en la cadena principal. Los cationes de amonio cuaternario representativos incluyen, pero no se limitan a, tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetrapropilamonio, tetra-n-butilamonio, tetrabencilamonio, tetrafenilamonio, trimetilalquilamonio, trietilalquilamonio, tripropilalquilamonio, tributilalquilamonio, etcétera. Los aniones adecuados son bromuro, cloruro y fluoruro. En realizaciones ilustrativas, la sal de amonio cuaternario puede ser fluoruro de tetra-n-butilamonio o bromuro de tetra-n-butilamonio.

La cantidad de sal de amonio cuaternario añadida a la mezcla de reacción puede variar y variará. La razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto a la sal de amonio cuaternario es de 1:10 a 1:100. En ciertas realizaciones, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) a la sal de amonio cuaternario puede variar de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:20, de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:40, de aproximadamente 1:40 a aproximadamente 1:80, o de aproximadamente 1:80 a aproximadamente 1:100. En ciertas realizaciones, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto a la sal de amonio cuaternario puede variar de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:80. En una realización, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto a la sal de amonio cuaternario puede variar de aproximadamente 1:30 a aproximadamente 1:40. En otra realización, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (II) con respecto a la sal de amonio cuaternario puede variar de aproximadamente 1:70 a aproximadamente 1:80.

El contacto con la sal de amonio cuaternario generalmente se realiza en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados se han detallado anteriormente en la sección (II)(a)(iii). En realizaciones ilustrativas, el disolvente puede ser dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilpropanamida (DMP), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), o combinaciones de los mismos.

En general, la razón de volumen/masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (II) varía de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 100:1. En diversas realizaciones, la razón de volumen/masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar de 0,5:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 25:1, o de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 100:1. En realizaciones ilustrativas, la razón de volumen a masa del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (II) puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1.

#### (b) Condiciones de reacción

La temperatura a la que se realiza la reacción puede variar y variará. En general, la temperatura de la reacción varía de aproximadamente 50°C a aproximadamente 140°C. En diversas realizaciones, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 50°C a aproximadamente 70°C, de aproximadamente 70°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 90°C a aproximadamente 110°C, de aproximadamente 110°C a aproximadamente 125°C, o de aproximadamente 125°C a aproximadamente 140°C. En realizaciones ilustrativas, la reacción se puede realizar a una temperatura que varía de aproximadamente 70°C a aproximadamente 100°C.

Típicamente, se permite que la reacción continúe durante un período de tiempo suficiente hasta que se complete la reacción, como se ha detallado anteriormente. En una reacción completa, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (II) que queda en la mezcla de reacción puede ser inferior a aproximadamente 3% o inferior a aproximadamente 1%. En general, la reacción puede continuar durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 12 horas. En diversas realizaciones, la reacción puede continuar durante aproximadamente 1 hora a aproximadamente 3 horas, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas, o de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 12 horas.

El compuesto que comprende la Fórmula (III) se puede aislar de la mezcla de reacción utilizando mecanismos conocidos por los expertos en la técnica. El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (III) se ha detallado anteriormente en la sección (II)(d), y la estereoquímica del compuesto se ha descrito anteriormente en la sección (II)(g). El compuesto que comprende la Fórmula (III) puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable o convertirse en otro compuesto como se detalla anteriormente en la sección (II)(f).

#### Definiciones

Los compuestos descritos en la presente memoria documento tienen centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en forma ópticamente activa o racémica. Se desean todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica específica.

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

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

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

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

El término "alquino", como se emplea en la presente memoria, describe grupos que son preferiblemente alquino inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono.

Pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y similares.

El término "aromático" como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo denota un anillo plano o un sistema anular conjugado homo- o heterocíclico opcionalmente sustituido que comprende electrones deslocalizados. Estos grupos aromáticos son preferiblemente monocíclicos (p. ej., furano o benceno), bicíclicos o tricíclicos que contienen de 5 a 14 átomos en la porción del anillo. El término "aromático" abarca los grupos "arilo" definidos a continuación.

Los términos "arilo" o "Ar", como se emplean en la presente memoria solos o como parte de otro grupo, denotan grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido.

Los términos "carbociclo" o "carbocíclico", como se emplean en la presente memoria solos o como parte de otro grupo, denotan un anillo o sistema anular homocíclico, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, en el que todos los átomos en el anillo son carbono, preferiblemente con 5 o 6 átomos de carbono en cada anillo. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenoilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro y tio.

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

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

El término "heteroaromático" como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroaromático tiene preferiblemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono. Los grupos ilustrativos incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazol, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizililo, benzimidazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenoilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro y tio.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico", como se emplean en la presente memoria solos o como parte de otro grupo, denotan grupos opcionalmente sustituidos, completamente saturados o insaturados, monocíclicos o bicíclicos, aromáticos o no aromáticos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferiblemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los grupos heterociclo ilustrativos incluyen grupos heteroaromáticos como se ha descrito anteriormente. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenoilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro y tio.

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

El término "grupo protector de oxígeno" como se emplea en la presente memoria denota un grupo capaz de proteger un átomo de oxígeno (y, por lo tanto, formar un grupo hidroxilo protegido), en donde el grupo protector se puede eliminar, después de la reacción para la que se emplea protección, sin alterar el resto de la molécula. Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno incluyen éteres (p. ej., alilo, trifenilmetilo (trifilo o Tr), p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (p. ej., metoximetilo (MOM), β-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropiranilo (THP), etoxietilo (EE), metiltiometilo (MTM), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM)), ésteres (p. ej., benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo), silil éteres (p. ej., trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y similares. Se puede encontrar una variedad de grupos protectores de oxígeno y la síntesis de los mismos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4<sup>a</sup> Ed. de P.G.M. Wuts y T.W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., 2007.

Los radicales "hidrocarbilo sustituidos" descritos en la presente memoria son radicales hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto del carbono, incluidos los radicales en los que un átomo de la cadena de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro o un átomo de halógeno y radicales en los que la cadena de carbono comprende sustituyentes adicionales. Estos sustituyentes incluyen alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxí, ceto, cetal, fosfo, nitro y tio

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

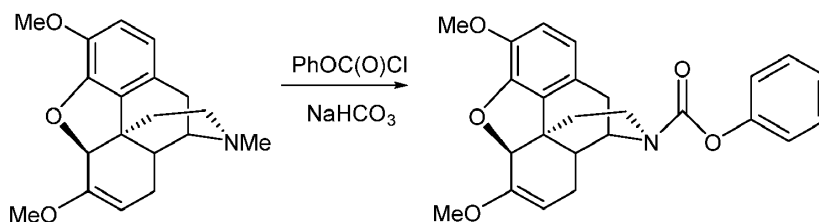
Habiendo descrito la invención en detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar ciertas realizaciones de la invención. Los expertos en la técnica deben apreciar que los mecanismos descritos en los ejemplos representan mecanismos descubiertos por los autores de la presente invención para que funcionen bien en la práctica de la invención. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían, a la luz de la presente descripción, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y aún obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del alcance de la invención, que es definido por las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, se debe interpretar que toda la materia expuesta es ilustrativa y no tiene un sentido limitante.

#### Ejemplos 1-5: Síntesis de *N*-fenoxicarbonil nordihidrotebaína

Los ejemplos 1-5 detallan la síntesis de (+)-*N*-fenoxicarbonil nordihidrotebaína a partir de (+)-dihidrotebaína en la que se probaron diversos disolventes y condiciones de reacción. La reacción fue la siguiente:



#### Ejemplo 1:

En un matraz de reacción de tres bocas seco se cargaron 30 g de (+)-dihidrotebaína, 33 g de bicarbonato de sodio y 210 ml de dicloroetano. A continuación, se añadieron 24 ml de cloroformiato de fenilo y la mezcla resultante se calentó a 75°C bajo nitrógeno. Después de agitar a 75°C durante 45 minutos, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró y el producto filtrado se diluyó añadiendo 105 ml de diclorometano. A la solución resultante se le añadieron 240 ml de soluciones acuosas de NaOH 0,52 N. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la fase acuosa se separó y se descartó. La fase orgánica se lavó adicionalmente con 240 ml de solución de hidróxido de sodio 0,52 N tres veces y una vez con 240 ml de agua, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar y eliminar las sustancias volátiles, el residuo se recristalizó en una mezcla de isopropanol/diclorometano para producir 33,2 g de un derivado carbamato sólido de color amarillo claro.

#### Ejemplo 2:

Se realizó una serie de reacciones en las que se probaron una variedad de diferentes disolventes, temperaturas de reacción y tiempos de reacción. Las diversas condiciones de reacción se enumeran en la Tabla 1. En general, a un matraz de reacción de tres bocas seco se le cargó 1 g de (+)-dihidrotebaína, 1,1 g de bicarbonato de sodio, 0,8 ml de cloroformiato de fenilo y 7 ml de disolvente; la mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno a la temperatura deseada durante el período de tiempo deseado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición de 10 ml de agua y 7 ml de diclorometano. Después de agitar durante 15 minutos, la fase orgánica se separó y se trató con 8 ml de solución acuosa de NaOH 0,52 N durante 2 horas, y a continuación la fase orgánica se separó y se lavó adicionalmente con 7 ml de hidróxido de sodio 0,52 N tres veces. La fase orgánica se lavó a continuación con 7 ml de ácido fórmico al 5% una vez, 8 ml de agua una vez, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración y eliminación de las sustancias volátiles, la sustancia bruta se



recristalizó en isopropanol para producir el derivado carbamato deseado (véase la Tabla 1). Se encontró que la reacción en presencia de dicloroetano dio como resultado altos rendimientos incluso a bajas temperaturas.

Tabla 1. Condiciones y Rendimiento

| Reacción | Disolvente                     | Temperatura (° C) | Tiempo de reacción | Derivado carbamato (g) |
|----------|--------------------------------|-------------------|--------------------|------------------------|
| 2a       | Dicloroetano                   | 20°C              | 20 horas           | 0,76 g                 |
| 2b       | Dicloroetano                   | 50°C              | 3 horas            | 1,0 g                  |
| 2c       | Dicloroetano                   | 65°C              | 1,5 horas          | 0,95 g                 |
| 2d       | Dicloroetano                   | 80°C              | 45 min             | 0,98 g                 |
| 2e       | Tolueno                        | 80°C              | 2,5 horas          | 0,87 g                 |
| 2f       | Metil etil cetona (2-butanona) | 50°C              | 7 horas            | 0,57 g                 |
| 2g       | Metil isobutil cetona          | 50°C              | 4 horas            | 0,71 g                 |

5

**Ejemplo 3:**

En un matraz de reacción de tres bocas seco se cargaron 98 g de (+)-dihidrotebaína, 84 g de bicarbonato de sodio y 708 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno en un baño de hielo durante 10 minutos, y en la reacción se cargaron 64,5 ml de cloroformiato de fenilo. La reacción resultante se calentó a 50°C durante tres horas. Después de que la reacción se enfrió a temperatura ambiente, a la reacción se le añadieron 708 ml de acetato de etilo y 300 ml de agua. A la fase orgánica separada se le cargaron otros 300 ml de acetato de etilo y 100 ml de diclorometano. La fase orgánica resultante se lavó con soluciones de NaOH 0,5 N cuatro veces, salmuera una vez, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar y eliminar las sustancias volátiles, el residuo se recristalizó en una mezcla de isopropanol y cloroformo para producir 112 g de derivado carbamato.

10

15

**Ejemplo 4:**

En un matraz de reacción de tres bocas seco se cargaron 35,5 g de (+)-dihidrotebaína, 39 g de bicarbonato de sodio, 12,4 g de sulfato de magnesio anhidro y 256 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno durante 30 minutos y a continuación se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos. A la reacción se le cargaron 28,4 ml de cloroformiato de fenilo. La reacción resultante se calentó a 50°C durante tres horas. Después de que la reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y se lavó con diclorometano. El producto filtrado y los lavados combinados se trataron con solución acuosa de NaOH 0,52 N durante dos horas. La fase orgánica se separó y se lavó adicionalmente con 300 ml de solución acuosa de NaOH 0,52 N tres veces, HCl al 0,3% una vez, salmuera al 10% una vez, y a continuación se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración y eliminación de las sustancias volátiles, la sustancia bruta se cristalizó en isopropanol/acetato de etilo para producir 38,2 g de derivado carbamato.

20

25

**Ejemplo 5:**

En un matraz de reacción de tres bocas seco se cargaron 15,1 g de (+)-dihidrotebaína, 13 g de bicarbonato de sodio y 113 ml de cloroformo. Después de agitar bajo nitrógeno en un baño de hielo durante 10 minutos, a la mezcla de reacción se le añadieron 10 ml de cloroformiato de fenilo. La reacción se calentó a 50°C durante cinco horas. Luego a la reacción se añadieron otros 8,3 g de bicarbonato de sodio y 6,6 ml de cloroformiato de fenilo. La reacción continuó a 50°C durante otras dos horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la reacción se le añadieron 300 ml de diclorometano. El sólido se filtró, el filtrado orgánico se lavó con 120 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 1,0 N tres veces, ácido fórmico al 4% tres veces, agua una vez, a continuación, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración y eliminación de las sustancias volátiles, la sustancia bruta se cristalizó en IPA para producir 17,4 g de derivado carbamato.

30

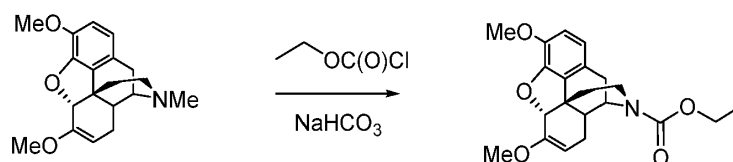
35

40

**Ejemplo 6: Síntesis de N-Etoxicarbonil Nordihidrotebaína**

Se preparó N-etoxicarbonil nordihidrotebaína a partir de dihidrotebaína de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

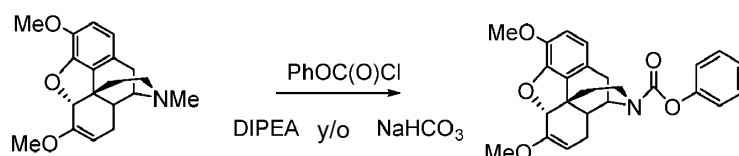
45



A una mezcla de 25.03 g de la (-)-dihidrotebaína, 28.08 g de NaHCO<sub>3</sub> y 175 ml de cloroformo sin etanol se le añadieron 23 ml de cloroformiato de etilo. Esto llevó la mezcla de reacción de la temperatura ambiente a 33°C. La mezcla se mantuvo a más de 50°C durante 4,5 horas y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió en hielo y se sofocó lentamente con 300 ml de agua. La mezcla se vertió en un embudo separador y el matraz se lavó con 100 ml de agua, que se añadió al embudo. Las capas se separaron. La capa acuosa agua se extrajo con 200 ml de cloroformo. La fase de cloroformo combinada se agitó con 25 g de MgSO<sub>4</sub> durante media hora. Después de la filtración y eliminación de las sustancias volátiles, se produjeron 35 g de derivado carbamato oleoso con pureza de área de 98%.

#### 10 **Ejemplo 7: Síntesis de derivado fenilcarbamato en presencia de una amina con impedimento estérico**

La dihidrotebaína fue desmetilada mediante cloroformiato de fenilo en presencia de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) y/o NaHCO<sub>3</sub> de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



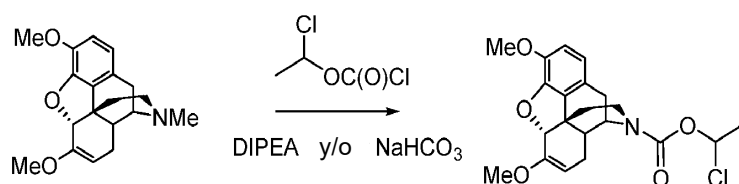
Para la reacción, se hizo reaccionar (-)-dihidrotebaína (DHT) con 2,5 equivalentes de cloroformiato de fenilo a una razón 10:1 de volumen a masa de diclorometano con respecto a sustrato. Las cantidades de DIPEA y/o NaHCO<sub>3</sub> que se añaden a cada reacción se presentan en la Tabla 2. La reacción se dejó continuar durante 2 horas a 40°C. La Tabla 2 presenta el rendimiento del carbamato. La presencia de la amina con impedimento estérico dio como resultado una mayor conversión del sustrato en el compuesto desmetilado.

Tabla 2. Condiciones y Rendimiento.

| Reacción | DIPEA (Eq) | NaHCO <sub>3</sub> (Eq) | Carbamato (% de área de HPLC) | DHT (% de área de HPLC) |
|----------|------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 7a       | 1,8        | --                      | 91,7                          | 0,3                     |
| 7b       | 0,4        | 3                       | 87,1                          | 0,7                     |
| 7c       | --         | 3                       | 72,9                          | 13,9                    |

#### 25 **Ejemplo 8: Síntesis de derivado carbamato de cloroetilo en presencia de una amina con impedimento estérico**

La dihidrotebaína fue desmetilada mediante cloroformiato de cloroetilo en presencia de N,N-diisopropiletilamina (DIPEA) y/o NaHCO<sub>3</sub> de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



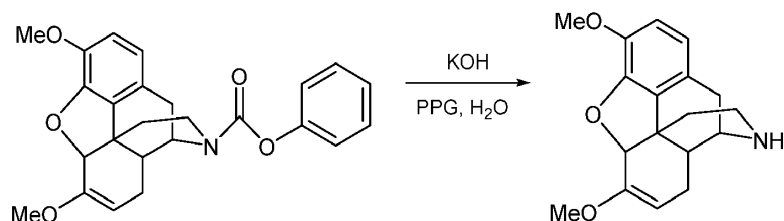
La (-)-dihidrotebaína (DHT) se hizo reaccionar con 2,5 equivalentes de cloroformiato de 1-clorotelilo a una razón 10:1 de volumen a masa de metanol con respecto a sustrato. Las cantidades de DIPEA y/o NaHCO<sub>3</sub> que se añaden a cada reacción se presentan en la Tabla 3. La reacción se dejó continuar durante 2 horas a 40°C. La Tabla 3 presenta el rendimiento del carbamato. La presencia de la amina con impedimento estérico dio como resultado una mayor conversión del sustrato en el compuesto desmetilado.

Tabla 3. Condiciones y Rendimiento

| Reacción | DIPEA (Eq) | NaHCO <sub>3</sub> (Eq) | Carbamato (% de área de HPLC) | DHT (% de área de HPLC) |
|----------|------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 8a       | 1,8        | --                      | 93,3                          | 0,5                     |
| 8b       | 0,4        | 3                       | 94,4,1                        | 0,3                     |
| 8c       | --         | 4                       | 80,0,9                        | 16,3                    |

#### 40 **Ejemplo 9 (Referencia): Hidrólisis de N-fenoxicarbonil nordihidrotebaína**

La N-fenoxicarbonil dihidrotebaína se hidrolizó a nordihidrotebaína de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



5 Una mezcla de KOH, fenilcarbamato de nordihidrotebaína, propilenglicol (PPG); que se utilizó para lavar el opiáceo fuera del embudo), y agua se colocó en un reactor Hastelloy Parr de medio litro, se lavó con un chorro nitrógeno y se cerró. La Tabla 4 presenta las cantidades de sustrato, KOH, PPG y agua utilizadas en cuatro experimentos separados. El reactor se calentó durante cuatro horas a más de 100°C, con al menos tres horas a 115-125°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron al reactor 7,8 ml de agua por gramo de carbamato de partida; la mezcla se agitó y se vertió en un vaso de precipitados. Las partes internas del reactor se enjuagaron con una cantidad mínima de agua, que se añadió a la mezcla de agua en el vaso de precipitados. La mezcla se agitó en un baño de hielo con 9,4 ml de diclorometano por gramo de carbamato. Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo cuatro veces con 6,2 ml de diclorometano por gramo de carbamato cada vez. Los extractos orgánicos se combinaron. Después de la eliminación de las sustancias volátiles en los extractos orgánicos combinados, quedó un residuo oleoso. El residuo oleoso se disolvió en 9,4 ml de diclorometano por gramo de carbamato y a continuación se lavó con NaOH 2 M; se eliminó el diclorometano y se añadieron al residuo 0,94 ml de metanol por gramo de carbamato. Después de eliminar todas las sustancias volátiles, el aceite residual se volvió a disolver en 3,75 ml de acetato de etilo por gramo de carbamato de partida. La mezcla se agitó y se dejó enfriar. El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío para proporcionar un producto sólido. La cantidad de nordihidrotebaína producida se presenta en la Tabla 4.

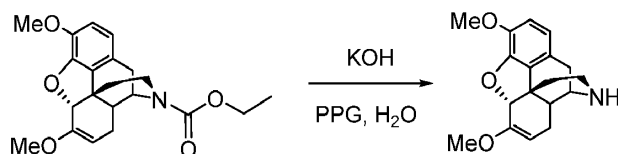
Tabla 4. Reaccionantes y Rendimiento

| Reacción | Sustrato de Fenilcarbamato* | KOH    | PPG    | Agua   | Producto Producido |
|----------|-----------------------------|--------|--------|--------|--------------------|
| 9a       | 32 g                        | 27 g   | 205 mL | 64 mL  | 16,3 g             |
| 9b       | 150 g                       | 135 g  | 850 mL | 320 mL | 87,2 g             |
| 9c       | 25,0 g                      | 22,5 g | 140 mL | 53 mL  | 15,1 g             |
| 9d       | 20,85 g                     | 18,9 g | 81 mL  | 81 mL  | 14,1 g             |

\* En la reacción 9b se utilizó fenilcarbamato de (+)-nordihidrotebaína; en las otras reacciones se utilizó fenilcarbamato de (-)-nordihidrotebaína.

#### 25 **Ejemplo 10 (Referencia): Hidrólisis de N-etoxicarbonil nordihidrotebaína**

El etilcarbamato de nordihidrotebaína se hidrolizó a nordihidrotebaína de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



30 Treinta y cinco g de (-)-17-etilcarbamato-4,5-epoxi-3-metoxi-6-metoxi-(5 $\alpha$ )-morfinan-6-eno bruto (que se supone que contiene 29-30 g del material deseado más disolvente residual más 6 g de material sólido adicional) se agitaron en 40 ml de isopropanol. El compuesto comenzó a cristalizar, por lo que la mezcla se calentó lo suficiente como para disolver el compuesto. La mezcla caliente se vertió en un reactor Parr de medio litro y el recipiente de partida se enjuagó con 20 ml de isopropanol, que se añadió al reactor. Al reactor se le añadieron 220 ml de propilenglicol, 80 ml de agua y 35 g de KOH. El reactor se enjuagó con nitrógeno y se cerró. La reacción se calentó durante un total de 12 horas a más de 120°C (con un intervalo total de 110-125°C) antes del muestreo por primera vez. Por área de HPLC, 90% era nordihidrotebaína y quedaba 1,7% del carbamato. El calentamiento durante 2 horas adicionales por encima de 110°C dio como resultado 0,8% del carbamato restante. El contenido se lavó fuera del reactor con 200 ml de agua y se agitó con 300 ml de diclorometano. La capa acuosa se extrajo dos veces con 150 ml de diclorometano. Las extracciones de diclorometano se combinaron y se lavaron con 100 ml de agua. La evaporación rotativa proporcionó 36 g de aceite. Su calentamiento en 125 ml de acetato de etilo proporcionó un sólido. El contenido se

evaporó a presión reducida hasta 89 g. El enfriamiento en un baño de hielo seguido de filtración proporcionó 16,2 g de nordihidrotebaína (58%).

#### Ejemplo 11: Síntesis de sal HCl de nordihidrotebaína

Una muestra (12,9 g) del aceite bruto (-)-nordihidrotebaína preparada en el Ejemplo 10, sin cristalizar, se disolvió en 50 ml de isopropanol mediante calentamiento. A la mezcla caliente se le añadieron 4,4 g de ácido clorhídrico concentrado. El sólido se dejó precipitar. La mezcla se filtró a temperatura ambiente y se lavó con isopropanol frío. El secado al horno proporcionó 13,0 g sal hidrocloreuro de (-)-nordihidrotebaína.

#### Ejemplo 12: Modificaciones de la reacción de hidrólisis

Se probaron varios sistemas de disolventes diferentes para determinar si la reacción de hidrólisis podría realizarse a temperaturas más bajas. Una disminución de la temperatura de reacción puede disminuir la corrosión cáustica del vidrio. Se incluyeron agentes de transferencia de fase si el carbamato de partida no era completamente soluble a temperaturas más bajas. Además, se probaron catalizadores nucleofílicos para determinar si aumentarían la velocidad de hidrólisis.

En un experimento, el fenilcarbamato de (+)-nordihidrotebaína se disolvió mejor a 80°C con una mezcla de propionitrilo y propilenglicol, junto con hidróxido de potasio acuoso, que con propilenglicol e hidróxido de potasio acuoso (como se emplea en el Ejemplo 9). La tasa de hidrólisis fue inicialmente más rápida a 80°C en el sistema disolvente de propionitrilo y propilenglicol en comparación con el sistema disolvente convencional. Sin embargo, a medida que avanzaba la reacción, el propionitrilo comenzó a hidrolizarse, lo que consumió el hidróxido de potasio y disminuyó la velocidad de hidrólisis del carbamato. Se anticipa que este procedimiento puede modificarse midiendo la adición del hidróxido de potasio en la mezcla de reacción para mantener una velocidad de hidrólisis rápida y constante.

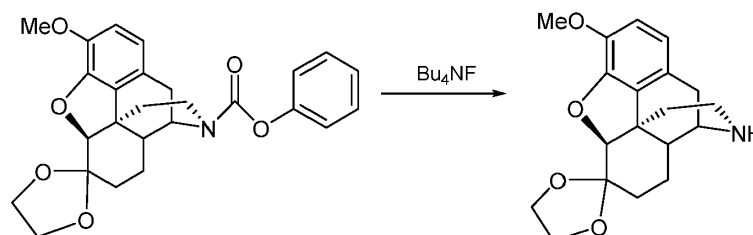
En otro experimento, se añadieron cantidades subestequiométricas de arginina a la mezcla convencional de disolvente de propilenglicol y la reacción se calentó a los 110°C normales. Se observó que el fenilcarbamato de nordihidrotebaína se hidroliza completamente a nordihidrotebaína en una hora, 45 minutos en comparación con 3 horas para la reacción no catalizada en el mismo disolvente y condiciones de temperatura.

Además, se utilizó un sistema disolvente que comprendía dioxano y agua. Debido a que la mezcla de reacción no era completamente miscible a 80°C, la reacción exhibió una velocidad de hidrólisis lenta a esta temperatura. A continuación, se añadió bromuro de tetrabutilamonio como agente de transferencia de fase. Se observó que la velocidad de hidrólisis a 80°C aumentaba drásticamente. Adicionalmente, una mezcla de reacción, que contenía cantidades subestequiométricas de imidazol, exhibía una velocidad de hidrólisis que era dos veces más rápida que la velocidad para una mezcla de reacción no catalizada. En otro experimento, se observó que una mezcla de dioxano y propilenglicol formaba una sola fase con agua, hidróxido de potasio y el sustrato a 80°C.

En otro experimento más, se combinó una mezcla de dioxano y piridina con hidróxido de potasio acuoso y el sustrato. A 80°C, se observó que una mezcla de reacción que contenía cantidades subestequiométricas de imidazol se hidrolizaba 2,6 veces más rápido que una reacción no catalizada. A 80°C, se observó que una mezcla de reacción que contenía bromuro de tetrabutilamonio se hidrolizaba 1,6 veces más rápido que una reacción no catalizada. Debido a que el imidazol es un catalizador nucleofílico y el bromuro de tetrabutilamonio es un agente de transferencia de fase, las dos sustancias deberán acelerar la reacción mediante dos mecanismos diferentes. Por lo tanto, se espera que una combinación de estas dos sustancias sea aditiva o incluso sinérgica.

#### Ejemplo 13: Hidrólisis con sal de tetrabutilamonio

El etilenacetal cíclico de N-fenoxicarbonil nordihidrocodeinona se hidrolizó en condiciones suaves a etilenacetal cíclico de nordihidrocodeinona de acuerdo con la siguiente reacción:



Se mezcló etilenacetal cíclico de N-fenoxicarbonil (+)-nordihidrocodeinona con un disolvente a una razón 10:1 de volumen a masa de disolvente a sustrato. A esto se le añadió un volumen de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M en

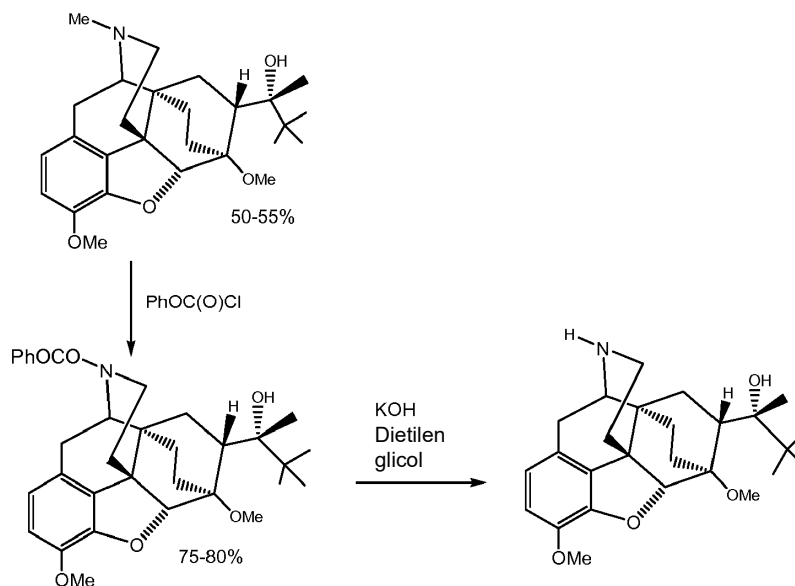
THF. La Tabla 5 enumera el disolvente y la cantidad de fluoruro de tetrabutilamonio utilizado en cada reacción. La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a una primera temperatura cuando se destiló el THF. A continuación, la mezcla de reacción se mantuvo a una segunda temperatura bajo nitrógeno durante cierto período de tiempo. Las temperaturas y los tiempos se enumeran en la Tabla 5. El producto se analizó mediante HPLC y el rendimiento (es decir, el área de integración del producto) para cada reacción se muestra en la Tabla 5. Se obtuvieron altos rendimientos de nordihidrocodeinona en condiciones de hidrólisis suave.

Tabla 5. Condiciones de reacción y Rendimiento

| Reacción | Disolvente             | Bu <sub>4</sub> NF (ml/g de sustrato) | 1ª Temp (° C) | 2ª Temp (°C) | Hora | Rendimiento de producto |
|----------|------------------------|---------------------------------------|---------------|--------------|------|-------------------------|
| 13a      | Dimetilsulfóxido       | 22                                    | 106           | 106          | 6 hr | 76%                     |
| 13b      | Dimetilsulfóxido       | 22                                    | 116           | 86           | 6 hr | 75%                     |
| 13c      | N-metil-2-pirrolidona  | 22                                    | 86            | 86           | 8hr  | 82%                     |
| 13d      | N,N-dimetilformamida   | 44                                    | 86            | 86           | 6 hr | 54%                     |
| 13e      | N,N-dimetilacetamida   | 44                                    | 86            | 86           | 6 hr | 77%                     |
| 13f      | N,N-dimetilpropanamida | 22                                    | 86            | 86           | 6 hr | 70%                     |

#### 10 **Ejemplo 14 (Referencia): Síntesis de norbuprenorfina**

La norbuprenorfina se puede preparar de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

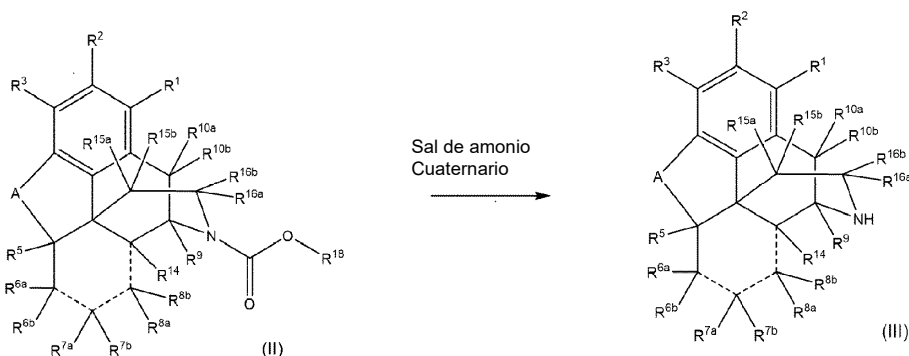


15 Para la primera etapa, la N-metil-3-O-metil buprenorfina se puede poner en contacto con aproximadamente 1,5-3 equivalentes de cloroformiato de fenilo y aproximadamente 3-4 equivalentes de bicarbonato de sodio, y la reacción se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 20-80°C. Para la segunda etapa, la N-fenoxicarbonil-3-O-metil buprenorfina puede ponerse en contacto con aproximadamente 6-8 equivalentes de KOH y aproximadamente 7-10 equivalentes de dietilenglicol, y la reacción se puede realizar a una temperatura de aproximadamente 110-125°C. La 3-O-metil norbuprenorfina se puede aislar de la mezcla de reacción utilizando procedimientos convencionales.

20

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (III), comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto de Fórmula (II) con una sal de amonio cuaternario para formar un compuesto de Fórmula (III):



en donde:

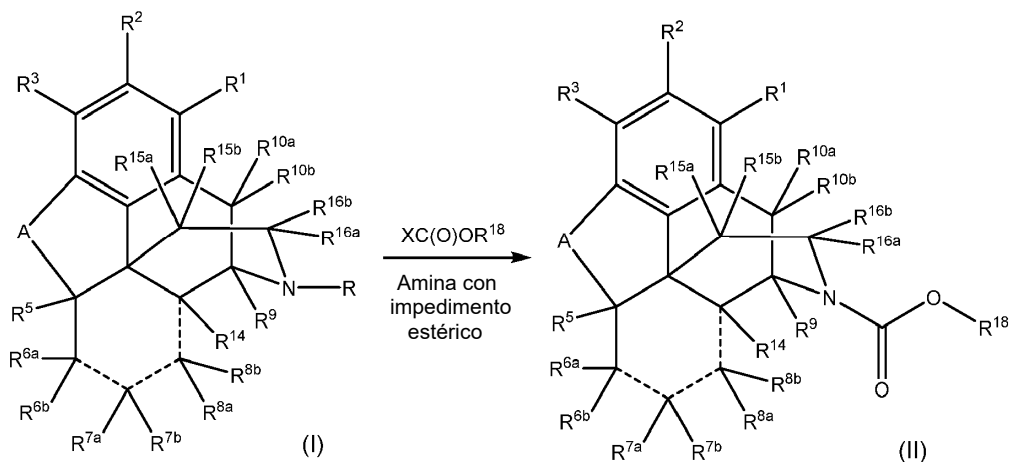
- A es oxígeno, azufre o nitrógeno;
- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente hidrógeno, amino, halógeno, {-}OH, {-}O<sup>1611</sup>, {-}SH, {-}SR<sup>1611</sup>, {-}NHR<sup>1611</sup>, {-}NR<sup>1611</sup>R<sup>1612</sup>, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
- R<sup>5</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10a</sup>, R<sup>10b</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup>, R<sup>16a</sup> y R<sup>16b</sup> son independientemente hidrógeno, amino, halógeno, {-}OH, {-}O<sup>1611</sup>, {-}SH, {-}SR<sup>1611</sup>, {-}NHR<sup>1611</sup>, {-}NR<sup>1611</sup>R<sup>1612</sup>, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; en donde cualquier par de R<sup>#a</sup> y R<sup>#b</sup> en donde # es cualquiera de 6, 7, 8, 10, 15, 16, opcionalmente juntos forman un radical elegido entre {-}O, {-}S, {-}CH<sub>2</sub>, {-}NR<sup>1612</sup>, O{-}O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O{-}, en donde n es un número entero de 1 o mayor;
- R<sup>18</sup> es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido
- R<sup>1611</sup> y R<sup>1612</sup> son independientemente hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;
- uno o más de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>6b</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10a</sup>, R<sup>10b</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup>, R<sup>16a</sup> y R<sup>16b</sup> pueden formar parte de un anillo o sistema anular elegido entre carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido o una combinación de los mismos; y
- las líneas discontinuas entre los átomos de carbono en las posiciones 6 y 7, 7 y 8 y 8 y 14 representan enlaces carbono a carbono elegidos entre (a) enlaces sencillos entre todos los átomos de carbono, en donde opcionalmente uno del par de R<sup>6</sup> y R<sup>14</sup> forman un puente de alcano; (b) enlaces sencillos entre los carbonos en ambas posiciones 7 y 8 y 8 y 14, y un doble enlace entre los carbonos en las posiciones 6 y 7, en donde solo uno del par de R<sup>6</sup> está presente; (c) enlaces sencillos entre los carbonos en ambas posiciones 6 y 7 y 8 y 14, y un doble enlace entre los carbonos en las posiciones 7 y 8, en donde solo uno de cada par de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> está presente; o (d) enlaces dobles entre los carbonos en ambas posiciones 6 y 7 y 8 y 14, y un enlace sencillo entre los carbonos en las posiciones 7 y 8, en donde solo uno de cada par de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> está presente y R<sup>14</sup> no es presente; y
- en donde la sal de amonio cuaternario consiste en un catión de amonio cuaternario y un anión seleccionado entre bromuro, cloruro o fluoruro, y la razón molar a mol del compuesto de Fórmula (II) con respecto a la sal de amonio cuaternario es de 1:10 a 1:100.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es oxígeno; R<sup>3</sup> es {-}OH, {-}O-alquilo, O{-}OR<sup>1611</sup>; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10a</sup>, R<sup>10b</sup>, R<sup>15a</sup>, R<sup>15b</sup>, R<sup>16a</sup> y R<sup>16b</sup>, si están presentes, son hidrógeno; R<sup>14</sup> es hidrógeno, {-}OH, {-}O-alquilo, {-}OR<sup>1611</sup>, o forma un puente de alcano con uno del par de R<sup>6</sup> y R<sup>18</sup> es alquilo, alquilo sustituido con halo, alcoialquilo, alqueno, arilo o arilo sustituido.

3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde R<sup>6a</sup> es {-}OH, {-}O-alquilo, {-}OR<sup>1611</sup>, o {-}NR<sup>1611</sup>R<sup>1612</sup> y R<sup>6b</sup> es hidrógeno, o juntos R<sup>6a</sup> y R<sup>6b</sup> forman {-}O, {-}CH<sub>2</sub>, O{-}O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O{-}, R<sup>7a</sup> y R<sup>7b</sup> son hidrógeno y R<sup>14</sup> es hidrógeno, {-}OH, {-}O-alquilo, O{-}OR<sup>1611</sup>; o R<sup>6a</sup> es {-}OH, {-}O-alquilo, O{-}OR<sup>1611</sup>, R<sup>6b</sup> y R<sup>14</sup> forman un puente de alcano, R<sup>7a</sup> es alquilo o alquilo sustituido, y R<sup>7b</sup> es hidrógeno.

4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la razón molar del compuesto de Fórmula (II) con respecto a la sal de amonio cuaternario es de 1:20 a 1:80; y el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un disolvente elegido entre dimetilsulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilpropilamida, o una combinación de los mismos; la razón de volumen/masa del disolvente con respecto al compuesto de Fórmula (II) es de 5:1 a 20:1; y el procedimiento se realiza a una temperatura de aproximadamente 70°C a aproximadamente 100°C.

5. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el procedimiento comprende adicionalmente preparar el compuesto de Fórmula (II) poniendo en contacto un compuesto de Fórmula (I) con un haloformiato de hidrocarbilo,  $\text{XC}(\text{CO})\text{O}^{\text{R}^{18}}$  y una amina terciaria con impedimento estérico:



en donde:

A,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^{6a}$ ,  $\text{R}^{6b}$ ,  $\text{R}^{7a}$ ,  $\text{R}^{7b}$ ,  $\text{R}^{8a}$ ,  $\text{R}^{8b}$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10a}$ ,  $\text{R}^{10b}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15a}$ ,  $\text{R}^{15b}$ ,  $\text{R}^{16a}$ ,  $\text{R}^{16b}$  y  $\text{R}^{18}$  se definen como en la reivindicación 1;  
 R es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; y  
 X es halógeno.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en donde:

A es oxígeno;  
 R es metilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo o alilo;  
 $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son hidrógeno;  
 $\text{R}^3$  es  $\{-\text{OH}\}$ ,  $\{-\text{O}-\text{alquilo}\}$ ,  $\{-\text{O}-\text{arilo}\}$ ,  $\text{O}\{-\text{OR}^{1611}\}$ , en donde  $\text{R}^{1611}$  es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;  
 $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^{8a}$ ,  $\text{R}^{8b}$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10a}$ ,  $\text{R}^{10b}$ ,  $\text{R}^{15a}$ ,  $\text{R}^{15b}$ ,  $\text{R}^{16a}$  y  $\text{R}^{16b}$ , si están presentes, son hidrógeno;  
 $\text{R}^{14}$  es hidrógeno,  $\{-\text{OH}\}$ ,  $\{-\text{O}-\text{alquilo}\}$ ,  $\{-\text{OR}^{1611}\}$ , o forma un puente de alcano con uno del par de  $\text{R}^6$ ; y  
 $\text{R}^{18}$  es alquilo, alquilo sustituido con halo, alcoxilalquilo, alquenilo, arilo o arilo sustituido.

7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en donde:

$\text{R}^{6a}$  es  $\{-\text{OH}\}$ ,  $\{-\text{O}-\text{alquilo}\}$ ,  $\{-\text{OR}^{1611}\}$ ,  $\text{O}\{-\text{NR}^{1611}\text{R}^{1612}\}$  y  $\text{R}^{6b}$  es hidrógeno, o juntos  $\text{R}^{6a}$  y  $\text{R}^{6b}$  forma  $\{=\text{O}\}$ ,  $\{=\text{CH}_2\}$ ,  $\text{O}\{-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}\{-\}$ , en donde  $\text{R}^{1612}$  es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido;  
 $\text{R}^{7a}$  y  $\text{R}^{7b}$  son hidrógeno  
 $\text{R}^{14}$  es hidrógeno,  $\{-\text{OH}\}$ ,  $\{-\text{O}-\text{alquilo}\}$ ,  $\text{O}\{-\text{OR}^{1611}\}$   
 Las líneas discontinuas representan enlaces sencillos entre los carbonos en las posiciones 6 y 7 y las posiciones 8 y 14.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en donde:

$\text{R}^{6a}$  es  $\{-\text{OH}\}$ ,  $\{-\text{O}-\text{alquilo}\}$ ,  $\text{O}\{-\text{OR}^{1611}\}$ ;  
 $\text{R}^{6b}$  y  $\text{R}^{14}$  forman un puente de alcano;  
 $\text{R}^{7a}$  es alquilo o alquilo sustituido;  
 $\text{R}^{7b}$  es hidrógeno; y  
 las líneas discontinuas representan enlaces sencillos.

9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en donde el haloformiato de hidrocarbilo es un haloformiato de alquilo, un haloformiato de alquilo sustituido con halo, un haloformiato de alquenilo, un haloformiato de alcoxilalquilo o un haloformiato de arilo; la amina terciaria con impedimento estérico es N,N-diisopropiletilamina, N,N-diisopropil-2-etilbutilamina; N, N-diisopropil-3-pentilamina, triisopropilamina, trietilamina, N-etilpiperdina o una combinación de las mismas; y la razón molar del compuesto de Fórmula (I) con respecto al haloformiato de hidrocarbilo con respecto a la amina terciaria con impedimento estérico es de 1:1:1 a 1:3:3.

10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, en donde la etapa del procedimiento que convierte el compuesto de Fórmula (I) en el compuesto de Fórmula (II) se lleva a cabo en

presencia de un aceptor de protones inorgánico, el aceptor de protones inorgánico es una sal inorgánica, y la razón molar de la amina terciaria con impedimento estérico con respecto a la sal inorgánica es de 1:7 a 1:8.

5 11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 10, en donde la etapa del procedimiento que convierte el compuesto de Fórmula (I) en el compuesto de Fórmula (II) se lleva a cabo en presencia de un disolvente elegido entre diclorometano, dicloroetano, cloroformo, acetonitrilo, metil etilcetona, metil isobutilcetona, tolueno o una combinación de los mismos; la razón de volumen a masa del disolvente con respecto al compuesto de Fórmula (I) es de 2:1 a 20:1; y la etapa del procedimiento que convierte el compuesto de Fórmula (I) en el compuesto de Fórmula (II) se realiza a una temperatura de 20°C a 60°C.

10 12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11, en donde el compuesto de Fórmula (II) no se aísla antes del contacto con la sal de amonio cuaternario.

15 13. Un procedimiento de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde los compuestos de Fórmulas (I), (II) y (III) tienen independientemente una actividad óptica (-) o (+); y la configuración de C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, es RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, RRSR, RSSS, SRRR, SRSR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS o SSSS, siempre que los carbonos C-15 y C-16 estén en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula.