



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PC
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

06-88020

54. TÍTULO

METODOS PARA ELABORAR MORFINOMAS 3-O PROTEGIDAS Y CARBOXILATOS DE DIENOL

MORFINONA 3-O PROTEGIDOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 489/02

71. SOLICITANTE

EURO-CELTIQUE S.A.

DOMICILIO

Luxemburgo

74. APODERADO

LUIS FELIPE CASYTILO GIBSONE

22. BOGOTÁ, D. C.,

04 SET. 2006

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-068020- -00000-0000
Fec: 2006-09-04 15:48:14 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 74

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

06/09/06

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: EURO-CELTIQUE S.A.

Dirección: 122, Boulevard de la Petrusse

Nacionalidad o domicilio: Luxemburgo

Lugar de Constitución: Luxemburgo

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual
Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67

E-mail: info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual
Número 79.397.879 de TP 68.995 del
Bogotá C.S.J.

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Andreas STUMPF

Dirección: 5504 Aspen Street -

Nacionalidad o Domicilio: Dublín, Estado de California, E.U.A.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/003390

Fecha: 04/02/05

Publicación Internacional No. WO 2005/077957 A2

Fecha: 25/08/55

6

Título (54)

METODOS PARA ELABORAR MORFINONAS 3-O PROTEGIDAS Y CARBOXILATOS DE DIENOL MORFINONA 3-O PROTEGIDOS

7

Clasificación Internacional (51) C07D 469/02

8

Prioridad

SI

☒

No

☐

(33) País de origen
E.U.A.

(32) Fecha
06.02.2004

(31) Número de Solicitud
60/542,711

9

Comprobante de pago N°:

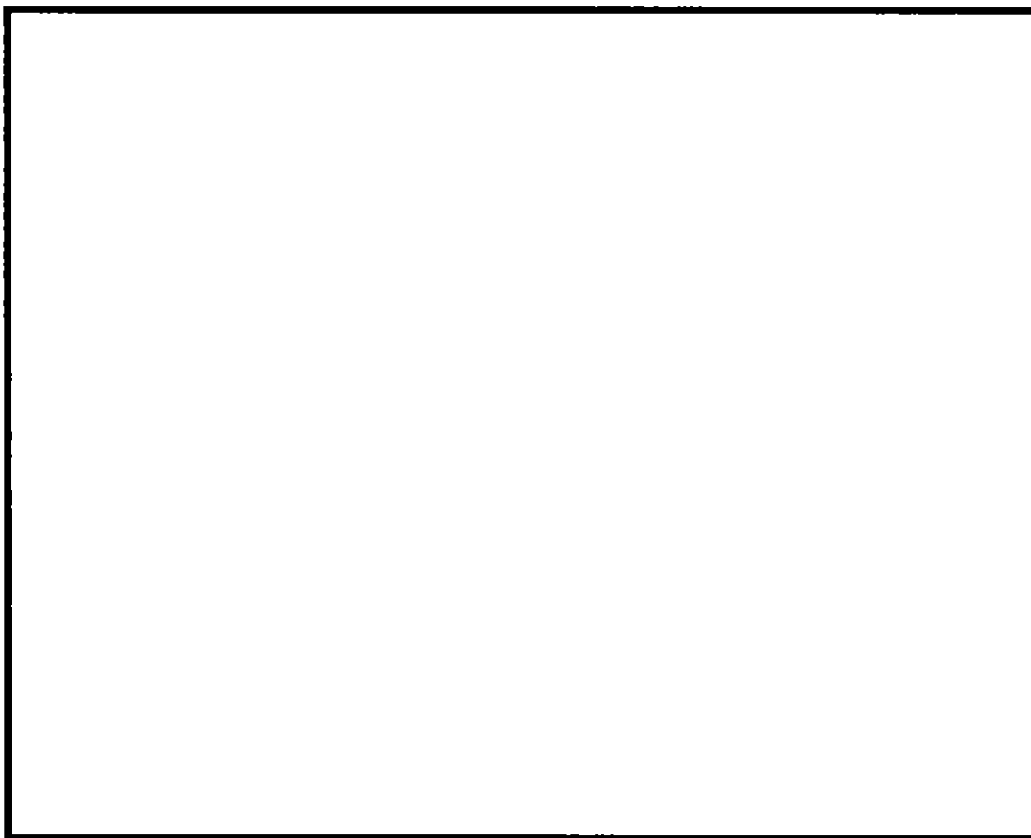
67718

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del Inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONFIRMA: C.C. 79'397.879
de BogotáT.P. 88.995
del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-088020-00000-0000
Fec: 2006-09-04 15:48:14 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 11 PATENTEIYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 74

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 67,718
FECHA : SEPTIEMBRE 4 DE 2006

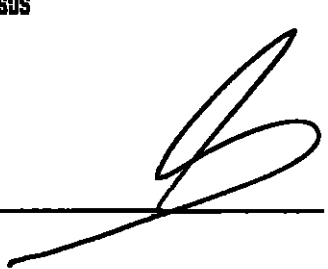
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	49638226	04/09/2006	12,146,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los días del mes de 19....
comparecí personalmente ante mí, Nota-
rio Público

a quien(es) doy fé de conocer y me consta
qué es (son) la(s) persona(s) descrita(s) y fir-
mante(s) del documento que precede, decla-
rando ante mí que otorge(n) el mismo para
los fines y propósitos que en él se expresan.

El Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

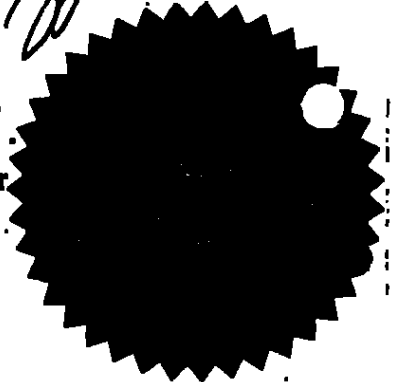
(Individual)

On this 23 day of Dec. 2007
appeared before me, a Notary Public
DOUGLAS DO. CHERYL

to me known, and known to me to be the
person(s) described in and who executed the
foregoing document, and he (they) duly ack-
nowledged to me that he (they) executed
same for the uses and purposes therein expres-
sed.

[Signature]
Notary Public

CHERYL-ANN MAFF
NOTARY PUBLIC
CANON'S COURT
22 VICTORIA STREET
HAMILTON
BERMUDA



(Sociedades)

El infrascrito Notario Certifica: que la firma
que antecede y dice

es auténtica; que el signatario desempeña ac-
tualmente el cargo de

de

que tiene facultad para otorgar esta poder; y
que dicha compañía está domiciliada en ..

y actualmente existe y está organizada de
acuerdo a las leyes de

Todos los hechos anteriores le constan por
haber examinado los documentos respectivos
y de todo ello da fé.

Dado y firmado en

El Notario Público,

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies; that
the preceding signature reading

is authentic; that the signer at present fills the
post of

of

and that he is empowered to grant this power;
and that said company is domiciled in ..

and actually exists and is organized in accor-
dance with the laws of

All the foregoing facts are known to the No-
tary due to his having examined the respective
documents to which he, the Notary attests.

Granted and signed in

[Signature]
Notary Public

Como Notario Vaincedor del Circulo de
Bogotá hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

28 AGO 2006

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VENTISABO

(Con legalización Consular)

(With Consular legalization)

4

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by Kenneth Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres
6. the/le 04 January 2005
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/ous No **G591656**

9. Stamp:
timbre;
10. Signature: J. Cooper

Jee



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign and Commonwealth Office approves of the contents.

Como Notario Veintiseis del Circuito de
Bogotá hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

28 AGO 2006

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

HORNE ENGALL & FREEMAN

Solicitors • Commissioners for Oaths • Notaries Public

Kenneth Greenwood - Notary Public

Nicholas D. Jamieson - Notary Public

47A HIGH STREET
EGHAM • SURREY
TW20 9ES
Telephone - 01784 432282

Conveyancer
Francis Botha

FAX No. 01784 431884 DX 53100 Egham

Our Ref

Your Ref

Date

I, KENNETH GREENWOOD, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,

DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document are genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this 4th day of February Two
Thousand and Four

NOTARY PUBLIC

MY COMMISSION IS PERMANENT

Boletín del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

28 AGO 2006

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VENTISEIS

207089

Regulated by the Law Society

MÉTODOS PARA ELABORAR MORFINONAS 3-O PROTEGIDAS Y CARBOXILATOS DE DIENOL MORFINONA 3-O PROTEGIDOS

1. Campo de la Invención

La presente invención se refiere a métodos para elaborar morfinonas 3-O protegidas y carboxilatos de dienol morfinona 3-O protegidos. La presente invención también se refiere a métodos para elaborar aldehídos y cetonas a partir de alcoholes primarios y secundarios, respectivamente.

2. Antecedentes de la Invención

La morfina y los análogos estructurales de la morfina (los "alcaloides morfínicos") como codeína, hidrocona, hidromorfona, naxolona, naltrexona, oxicodona y oximorfona se usan en drogas analgésicas recetadas. Otros análogos de la morfina, como por ejemplo la tebaína, son materiales de partida útiles para preparar alcaloides analgésicos morfínicos. Sin embargo, la tebaína es solamente un componente menor de los alcaloides morfínicos encontrados en las semillas de las plantas de amapola, y los métodos sintéticos para preparar la tebaína son relativamente costosos (véase Patente Estadounidense No. 6.262.266 B 1 a Chiu *et al.*).

El acetato de dienol codeinona, que es el derivado metil 3-O de acetato de dienol morfinona, es un alcaloide morfínico útil para preparar analgésicos y alcaloides morfínicos antagonistas como la naloxona, naltrexona y oxicodona (véase, por ejemplo, Patente Estadounidense No. 6.013.796 a Huang *et al.*). El acetato de dienol codeinona puede prepararse mediante la oxidación de codeína a codeinona, seguido de acilación (véase, por ejemplo, Patente Estadounidense No. 6.013.796 a Huang *et al.*).

Se conocen otros carboxilatos de dienol morfinona 3-O protegidos, y generalmente se prepararan mediante oxidación de la morfinona 3-O protegida correspondiente, seguido de acilación. Muchos de estos carboxilatos de dienol morfinonas 3-O protegidos se han usado para preparar otros alcaloides morfínicos útiles.

Los párrafos que siguen se refieren a métodos conocidos para elaborar morfinonas 3-O protegidas mediante la oxidación de morfina 3-O protegidas correspondientes.

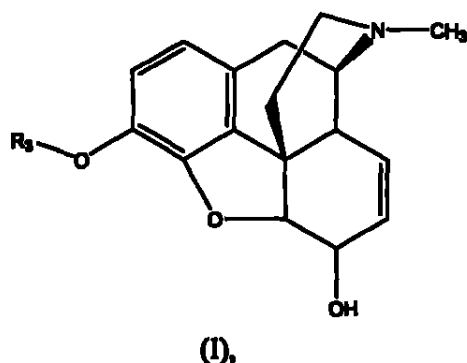
La codeína es metilmorfina 3-O y la codeinona es metilmorfinona 3-O.

8

NUEVAS REIVINDICACIONES

1. Composición **CHARACTERIZADA** porque comprende un compuesto de formula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base, en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil o -fenilo.
2. Composición de acuerdo a la Reivindicación 1, **CHARACTERIZADA** porque R_1 es $-CH_3$, R_2 es $-(C_1-C_{20})$ alquil y preferentemente R_1 es $-CH_3$ y R_2 es $-(C_{12})$ alquil.
3. Composición de acuerdo a la Reivindicación 1, **CHARACTERIZADA** porque la cantidad del compuesto de formula R_1SR_2 se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 9,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 5,0 o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 3,5 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.
4. Composición de acuerdo a la Reivindicación 1, **CHARACTERIZADA** porque la base es una amina orgánica, y preferentemente es trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilpiridina o dimetilaminopiridina y más preferentemente es trietilamina.
5. Composición de acuerdo a la Reivindicación 1, **CHARACTERIZADA** porque la cantidad de base se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 15,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 10,0, o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 7,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.
6. Composición de acuerdo a la Reivindicación 1, **CHARACTERIZADA** porque además comprende un alcohol primario o secundario.
7. Composición de acuerdo a la Reivindicación 6, **CHARACTERIZADA** porque el alcohol secundario tiene la fórmula (I):

WM:DV:gc



(I),

en donde R_3 es un grupo protector.

8. Composición de acuerdo a la Reivindicación 6, **CARACTERIZADA** porque la cantidad de alcohol se encuentra dentro del rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 9,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 5,0 o desde alrededor de 2,0 a alrededor de 4,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

9. Composición de acuerdo a la Reivindicación 1 **CARACTERIZADA** porque además comprende un solvente orgánico y el solvente orgánico es preferentemente benceno, tolueno, xileno, mesitileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloretano, éter dietilo, éter dipropilo, éter di-butilo, éter metil-tert-butilo, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, etil acetato, o cualquier combinación de los mismos y más preferentemente es diclorometano.

10. Método para preparar una ketona, **CARACTERIZADO** porque comprende permitir que un alcohol secundario reaccione en presencia de un compuesto de la fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base bajo condiciones suficientes como para preparar la ketona, en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil o -fenilo.

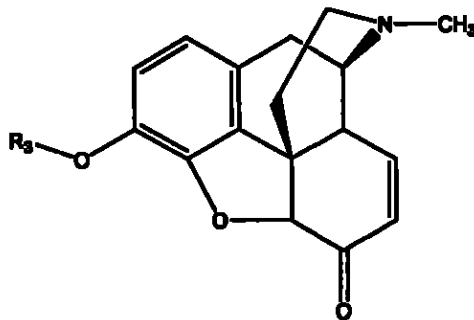
11. Método de acuerdo a la Reivindicación 10, **CARACTERIZADO** porque R_1 es $-CH_3$ y R_2 es $-(C_1-C_{20})$ alquil, y preferentemente R_1 es $-CH_3$ y R_2 es $-(C_{12})$ alquil.

12. Método de acuerdo a la Reivindicación 10, **CARACTERIZADO** porque la cantidad del compuesto de formula R_1SR_2 se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 9,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 5,0 o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 3,5 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

13. Método de acuerdo a la Reivindicación 10, **CARACTERIZADO** porque la cantidad de base se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 15,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 10,0 o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 7,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

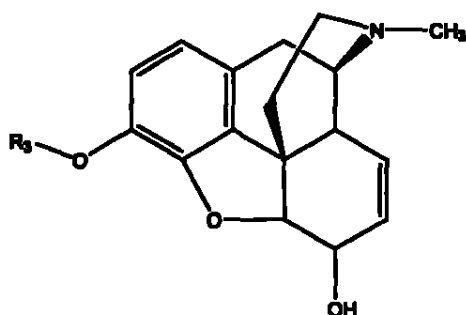
14. Método para preparar un aldehído, **CARACTERIZADO** porque comprende permitir que un alcohol primario reaccione en presencia de un compuesto de formula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base bajo condiciones suficientes para preparar el aldehído, en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil o -fenilo.

15. Método para preparar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

CARACTERIZADO porque comprende permitir que un compuesto de la fórmula (I):



(I)

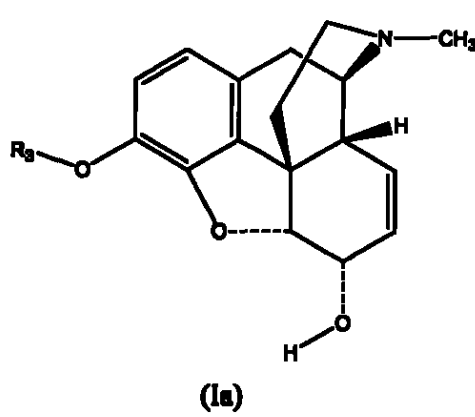
reaccione en presencia de un compuesto de fórmula R₁SR₂ y un reactivo que contiene cloro bajo condiciones suficientes para preparar el compuesto de la fórmula (II); en donde

R₁ y R₂ son cada uno independientemente -(C₁-C₂₀)alquil, -(C₃-C₈)cicloalquil o -fenilo; y

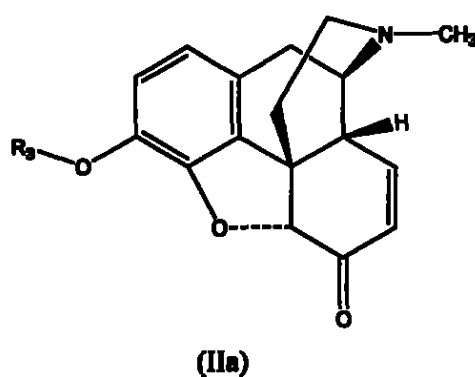
R₃ es un grupo protector.

16. Método de acuerdo a la Reivindicación 15, **CARACTERIZADO** porque el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia):

12



y el compuesto de la formula (II) es un compuesto de la fórmula (IIa):



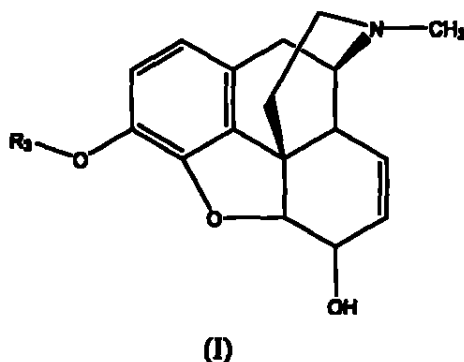
17. Método de acuerdo a la Reivindicación 15, **CARACTERIZADO** porque además comprende el uso de una base.

18. Método de acuerdo a la Reivindicación 17 o 10, **CARACTERIZADO** porque la base es una amina orgánica y preferentemente es trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilpiridina o dimetilaminopiridina y más preferentemente es trietilamina.

13

19. Método de acuerdo a la Reivindicación 17, **CARACTERIZADO** porque la cantidad de base se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 15,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 10,0 o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 7,0 equivalentes molares por equivalente molar del reactivo que contiene cloro.

20. Composición **CARACTERIZADA** porque comprende un compuesto de la fórmula (I):

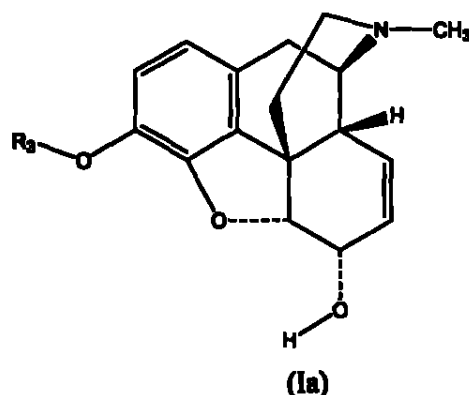


un compuesto de la fórmula R_1SR_2 y un compuesto que contiene cloro; en donde

R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil o -fenilo; y

R_3 es un grupo protector.

22. Composición de acuerdo a la Reivindicación 20, **CARACTERIZADA** porque el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia).



22. Composición de acuerdo a la Reivindicación 20, **CHARACTERIZADA** porque el reactivo que contiene cloro es ácido tricloroisocianúrico, N-clorosuccinimida, sodio dicloroisocianurato, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina, Cl_2 , hipoclorito de calcio, o cualquier mezcla de los mismos y preferentemente es ácido tricloroisocianúrico, N-clorosuccinimide, Cl_2 , o cualquier mezcla de los mismos y más preferentemente es ácido tricloroisocianúrico.

23. Composición de acuerdo a la Reivindicación 7 ó 20, **CHARACTERIZADA** porque R_3 es $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil}$, -benzilo, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil}$, $-\text{Si}((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil})_3$, $-\text{Si}(\text{arilo})((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil})_2$, $-\text{Si}(\text{aril})_2((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil})$, $-\text{P}(\text{O})((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil})_2$, $-\text{P}(\text{S})((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil})_2$, o $\text{S}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-CH}_3$ y preferentemente R_3 es

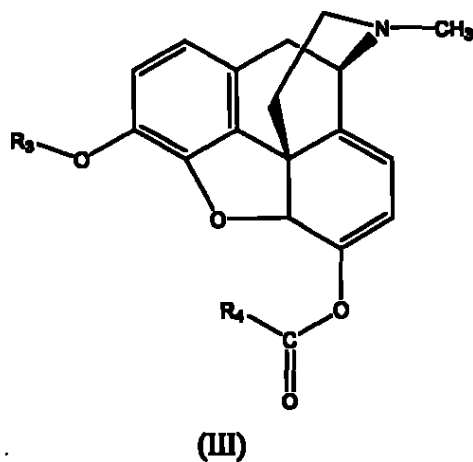
a) $-\text{CH}_3$; o

b) $-\text{Si}((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil})_3$, $-\text{Si}(\text{arilo})((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil})_2$, o $-\text{Si}(\text{arilo})_2(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil}$, y preferentemente es $\text{Si}((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil})_3$; y más preferentemente es $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$.

24. Composición de acuerdo a la Reivindicación 20 **CHARACTERIZADA** porque además comprende una base.

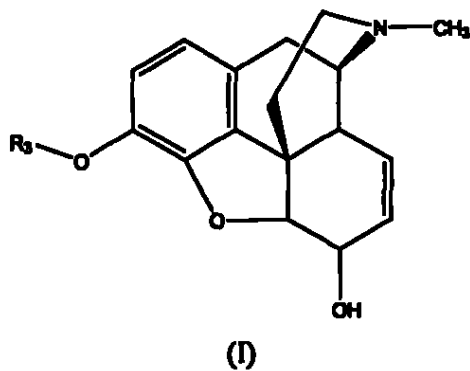
25. Composición de acuerdo a la Reivindicación 20 **CARACTERIZADA** porque además comprende un solvente orgánico.

26. Método para preparar un compuesto de la fórmula (III):



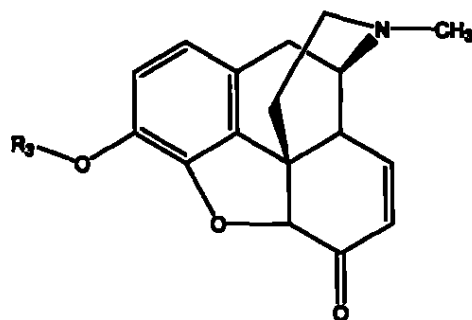
CARACTERIZADO porque comprende:

(a) permitir que un compuesto de la fórmula (I):



16

reaccione en presencia de un compuesto de formula R_1SR_2 y un reactivo que contiene cloro bajo condiciones suficientes para preparar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

y

(b) permitir que el compuesto de la formula (II) reaccione con una primera base y una agente acilante de fórmula $R_4(C(O)OC(O)R_4$ o $R_4C(O)X$ bajo condiciones suficientes para preparar el compuesto de la fórmula (III), en donde:

R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil o -fenilo;

R_3 es un grupo protector;

R_4 es $-(C_1-C_{10})$ alquil; y

X es -Cl, -Br o -I.

27. Método de acuerdo a la Reivindicación 26 ó 15, **CARACTERIZADO** porque R_3 es $-(C_1-C_{10})$ alquil, benzilo, $-C(O)(C_1-C_{10})$ alquil, $-C(O)O(C_1-C_{10})$ alquil, $-Si((C_1-$

$C_{10} \text{alquil})_3$, $-\text{Si}(\text{arilo})((C_1-C_{10})\text{alquil})_2$, $-\text{Si}(\text{arilo})_2((C_1-C_{10})\text{alquil})$, $\text{P}(\text{O})((C_1-C_{10})\text{alquil})_2$, $-\text{P}(\text{S})((C_1-C_{10})\text{alquil})_2$, o $-\text{S}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-CH}_3$ y preferentemente R_3 es

a) $-\text{CH}_3$; o

b) $\text{Si}((C_1-C_{10})\text{alquil})_3$, $-\text{Si}(\text{arilo})(C_1-C_{10})\text{alquil})_2$ o $-\text{Si}(\text{arilo})_2(C_1-C_{10})\text{alquil}$ y preferentemente es $-\text{Si}((C_1-C_{10})\text{alquil})_3$ y más preferentemente es $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$.

28. Método de acuerdo a la Reivindicación 26 ó 15, **CHARACTERIZADO** porque el reactivo que contiene cloro es ácido tricloroisocianúrico, N-clorosuccinimida, sodio dicloroisocianurato, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina, Cl_2 , hipoclorito de calcio, o cualquier mezcla de los mismos y preferentemente es ácido tricloroisocianúrico.

29. Método de acuerdo a la Reivindicación 26 ó 15, **CHARACTERIZADO** porque la cantidad del compuesto de la fórmula (I) se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 9,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 5,0 o desde alrededor de 2,0 a alrededor de 4,0 equivalentes molares por equivalente molar de reactivo que contiene cloro.

30. Método de acuerdo a la Reivindicación 26 ó 15, **CHARACTERIZADO** porque R_1 es $-\text{CH}_3$ y R_2 es $-(C_1-C_{20})\text{alquil}$, y preferentemente R_1 es $-\text{CH}_3$ y R_2 es $-(C_{12})\text{alquil}$.

31. Método de acuerdo a la Reivindicación 26 ó 15, **CHARACTERIZADO** porque la cantidad de compuesto de fórmula $R_1\text{SR}_2$ se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 9,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 5,0 o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 3,5 equivalentes molares por equivalente molar de reactivo que contiene cloro.

32. Método de acuerdo a la Reivindicación 26, **CHARACTERIZADO** porque el paso (a) además comprende el uso de una segunda base.

18

33. Método de acuerdo a la Reivindicación 32, **CARACTERIZADO** porque la segunda base es una amina orgánica, y preferentemente es trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilpiridina o dimetilaminopiridina y más preferentemente es trietilamina.

34. Método de acuerdo a la Reivindicación 32, **CARACTERIZADO** porque la cantidad de segunda base se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 15,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 10,0 o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 7,0 equivalentes molares por equivalente molar del reactivo que contiene cloro.

35. Método de acuerdo a la Reivindicación 26, **CARACTERIZADO** porque la primera base es una amina orgánica, y preferentemente es trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilpiridina o dimetilaminopiridina, y más preferentemente es trietilamina.

36. Método de acuerdo a la Reivindicación 26, **CARACTERIZADO** porque el agente acilante es

a) $R_4C(O)OC(O)R_4$ y preferentemente es $-CH_3C(O)OC(O)CH_3$; o

b) $R_4C(O)X$, y preferentemente es $CH_3C(O)X$ y más preferentemente es $CH_3C(O)Cl$.

37. Método de acuerdo a la Reivindicación 26, **CARACTERIZADO** porque la cantidad de primera base se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1 a alrededor de 10, desde alrededor de 2 a alrededor de 7 o desde alrededor de 3 a alrededor de 6 equivalentes molares por equivalente molar de agente acilante.

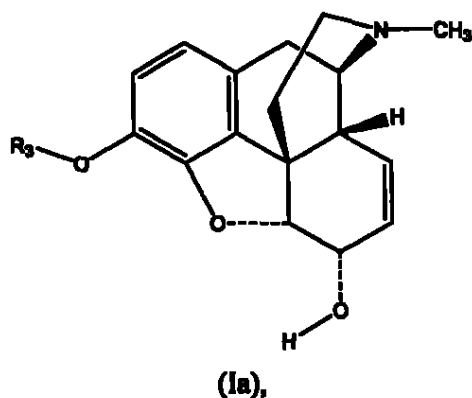
38. Método de acuerdo a la Reivindicación 26, **CARACTERIZADO** porque la cantidad de agente acilante se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1 a alrededor

de 15, desde alrededor de 1 a alrededor de 10 o desde alrededor de 2 a alrededor de 7 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de la fórmula (II).

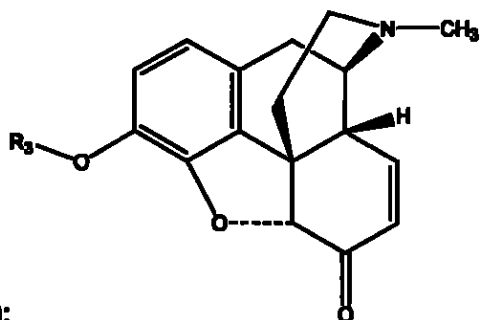
39. Método de acuerdo a la Reivindicación 32, **CARACTERIZADO** porque la primera base y la segunda base son las mismas.

40. Método de acuerdo a la Reivindicación 26, **CARACTERIZADO** porque
I. el paso (a) además comprende aislar el compuesto de la fórmula (II) antes de llevar a cabo el paso (b); o
II. el (b) se lleva a cabo sin antes aislar el compuesto de la fórmula (II) preparado en el paso (a).

41. Método de acuerdo a la Reivindicación 26, **CARACTERIZADO** porque el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia):



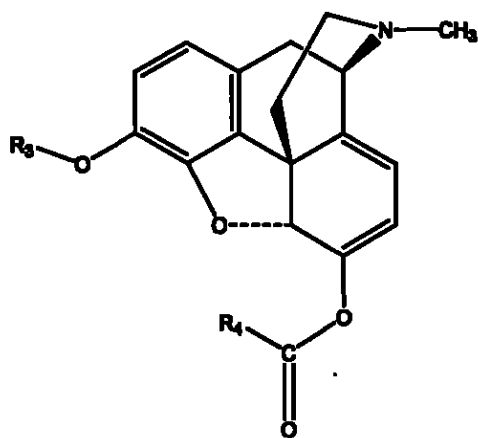
el compuesto de la fórmula (II) es un compuesto de la fórmula



(IIa):

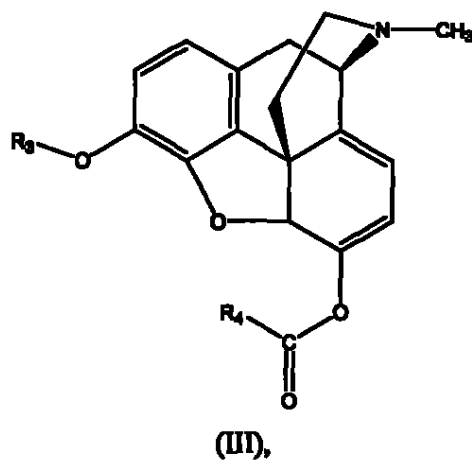
(IIa),

y el compuesto de la fórmula (III) es un compuesto de la fórmula (IIIa):



(IIIa).

42. Un compuesto de la fórmula (III):



CARACTERIZADO porque:

R₃ es Si((C₁-C₁₀)alquil)₃, -Si(arilo)(C₁-C₁₀)alquil)₂, o -Si(arilo)₂(C₁-C₁₀)alquil);

y

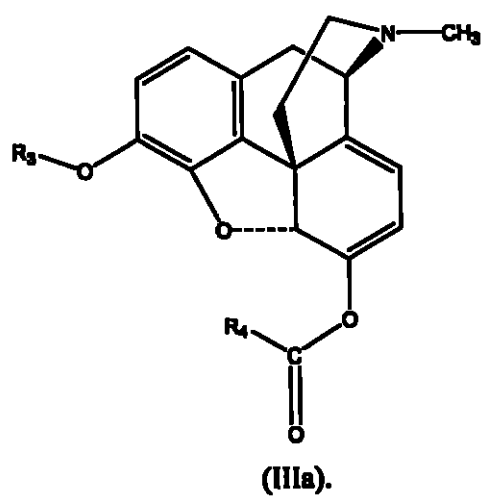
R₄ es -(C₁-C₁₀)alquil.

43. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 42, CARACTERIZADO porque R₃ es -Si((C₁-C₁₀)alquil)₃, y preferentemente es -Si(CH₃)₂(C(CH₃)₃) y R₄ preferentemente es -CH₃.

44. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 42, CARACTERIZADO porque el compuesto de la fórmula (III) es un compuesto de la fórmula (IIIa):

22

- 15 -



La Patente Estadounidense No. 2.654.75 a Homeyer *et al.* describe la reacción de codeína con tri(tert-butoxido) de aluminio y metoxiciclohexanona en tolueno, para formar la codeinona, con un rendimiento informado de codeinona de menos de 50%.

Ninan *et al.*, *Tetrahedron* **48**:6709-6716 (1992) describe la reacción de 3-O-dimetil-*t*-butilsilimorfina con dióxido de manganeso en cloroformo a 25° C, para formar 3-O-dimetil-*t*-butilsilimorfina.

La referencia de Ninan *et al.* también describe la reacción de 3-O-dimetil-*t*-butilsilimorfina con perutenato de tetrapropilamonio y N-metilmorfolina-N-óxido en diclorometano, a una temperatura no especificada, para formar 3-O-dimetil-*t*-butilsilimorfina con un rendimiento de alrededor de 86%.

La Patente Estadounidense No. 6.013.796 a Huang *et al.* describe la reacción de 3-O-acetilmorfina con un complejo formado de dimetilsulfóxido ("DMSO") y cloruro de oxalilo en presencia de una base (el "proceso de oxidación de Swern") a -78° C para proporcionar la 3-acetilmorfina correspondiente con un rendimiento de 73%. La Patente Estadounidense No. 6.013.796 también describe la reacción de bencilmorfina 3-O bajo condiciones similares, para proporcionar bencilmorfina 3-O con un rendimiento de 65%. Sin embargo, el proceso descrito requiere de por lo menos 2,5 equivalentes molares de DMSO por mol de morfina, y genera un dimetilsulfuro maloliente como un producto secundario.

A pesar de los métodos descritos, permanece la necesidad de mejorar los métodos para elaborar morfina 3-O protegidas.

El proceso de oxidación de Swern descrito anteriormente ha sido el punto central de la investigación exhaustiva, porque evita el uso de oxidantes inorgánicos agresivos como MnO₂, y generalmente es útil para oxidar alcoholes primarios y secundarios a aldehídos y cetonas, respectivamente. Por ejemplo, De Luca *et al.*, *J. Org. Chem.* **66**:7907-7909 (2001) describe la reacción de alcoholes primarios y secundarios con un complejo formado de DMSO y ácido triclorocianúrico ("TCCA") en tetrahydrofano ("THF") a -30° C, en presencia de trietilamina, para proporcionar los aldehídos y cetonas correspondientes, respectivamente. Sin embargo, el dimetilsulfuro maloliente se forma como un producto secundario de la reacción. Por consiguiente, se ha hecho un gran esfuerzo para modificar el proceso de oxidación de Swern o desarrollar

Los párrafos que siguen se refieren a modificaciones y alternativas conocidas a los procesos de oxidación de Swern.

Nishide *et al.*, *Tetrahedron. Lett.* **43**:5177-5179 (2002) describe un proceso de oxidación de Swern de bajo olor, usando dodeclmetilsulfóxido como el reactante sulfóxido.

Harris *et al.*, *J. Org. Chem.* **63**:2407-2409 (1998) describe un proceso de oxidación de Swern de bajo olor, usando ácido 6-(metilsulfinil)hexanoico enlazado a polímero como el reactante sulfóxido, y el reactante sulfóxido pueda regenerarse mediante la reacción del producto secundario de sulfuro con NaIO_4 .

Una alternativa para la reacción de Swern se describe en Corey *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **94**:7586-7587 (1972) donde se hace reaccionar un alcohol primario o secundario con un complejo formado de dimetilsulfuro y N-clorosuccinamida ("NCS") o Cl_2 a -25°C , en presencia de una base (la oxidación de "Corey-Kim"), para formar el aldehído y cetona correspondientes, respectivamente. Sin embargo, la referencia de Corey revela que la reacción de 2-clclohexenol forma clorociclohexeno más que 2-clclohexenona. Así mismo, el proceso descrito utiliza dimetilsulfuro maloliente como reactivo. Oshugi *et al.*, *Tetrahedron* **59**:8393-8398 (1992) describe un proceso de oxidación de bajo olor de Corey-Kim donde se hace reaccionar un alcohol primario o secundario con $\text{CH}_3\text{S}(\text{C}_{12}\text{H}_{25})$ y NCS en presencia de trietilamina a -40°C , pero el proceso descrito utiliza por lo menos un exceso molar triple de sulfuro y NCS por mol de alcohol.

A pesar de los métodos descritos, permanece la necesidad de mejorar los métodos para oxidar alcoholes primarios y secundarios a aldehídos o cetonas correspondientes, respectivamente.

La mención de cualquier referencia en la Sección 2 de esta solicitud no significa admitir que la referencia es de arte previo a la solicitud.

3. Resumen de la Invención

La presente invención se refiere a métodos para formar un aldehído o cetona a partir del alcohol primario o secundario correspondiente, respectivamente.

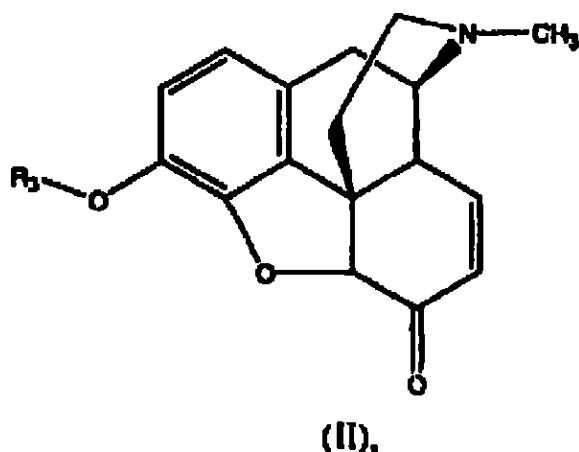
En una formulación, la invención se refiere a métodos para elaborar una cetona, que

suficientes para elaborar la cetona, donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil o $-\text{fenil}$.

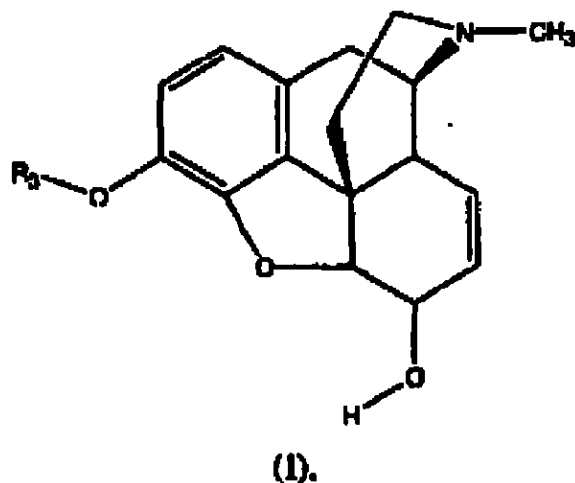
En otra formulación, la presente invención se refiere a métodos para elaborar un aldehído, que comprende permitir que un alcohol primario reaccione en presencia de un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base, bajo condiciones suficientes para elaborar el aldehído, donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil o $-\text{fenil}$.

La presente invención también se refiere a métodos para elaborar morfionas 3-O protegidas.

En una formulación, la invención se refiere a métodos para elaborar un compuesto de Fórmula (II):



que comprende permitir que un compuesto de Fórmula (I) reaccione:

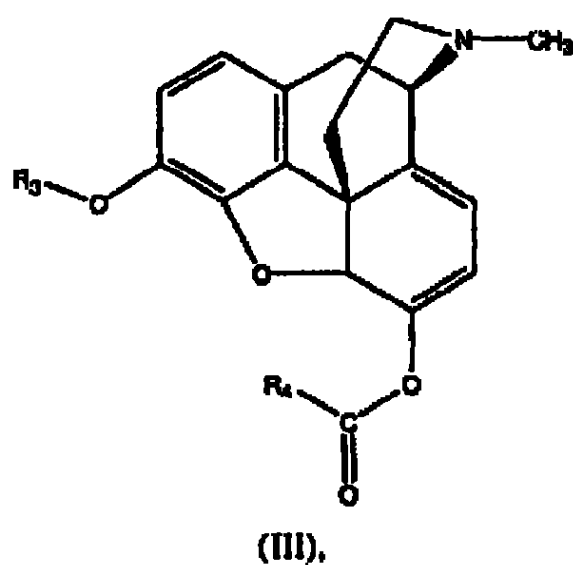


R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_6)$ cicloalquil o $-\text{fenil}$; y

R_3 es un grupo protector.

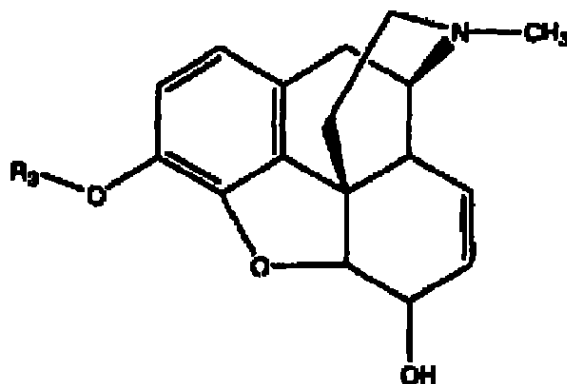
La presente invención también se refiere a métodos para elaborar derivados carboxilatos de dienol 3-O protegidos de morfina.

En una formulación, la presente invención se refiere a métodos para elaborar un compuesto de Fórmula (III):

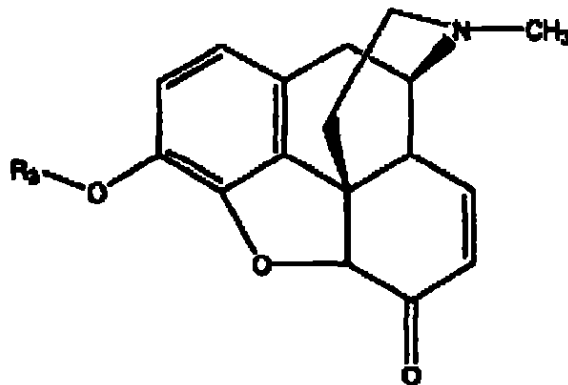


que comprende:

(a) permitir que un compuesto de Fórmula (I) reaccione:



en presencia de un compuesto de Fórmula R_1SR_2 y un reactivo que contiene cloro, bajo condiciones suficientes para elaborar una mezcla que comprende un compuesto de Fórmula (II):



(II);

y

(b) permitir que el compuesto de Fórmula (II) reaccione con una primera base y un agente acilante de Fórmula $R_4C(O)OC(O)R_4$ o $R_4C(O)X$, bajo condiciones suficientes para elaborar el compuesto de Fórmula (III), donde:

R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_6)$ cicloalquil o $-fenil$;

R_3 es un grupo protector; y

R_4 es $-(C_1-C_{10})$ alquil; y

X es $-Cl$, $-Br$ o $-I$.

La presente invención también se refiere a nuevas composiciones útiles para oxidar un alcohol primario o secundario a un aldehído o cetona, respectivamente.

En una formulación la presente invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base, donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_6)$ cicloalquil o $-fenil$.

La presente invención también se refiere a derivados carboxilatos de dienol 3-O protegidos de morfina.

En una formulación, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (III), donde:

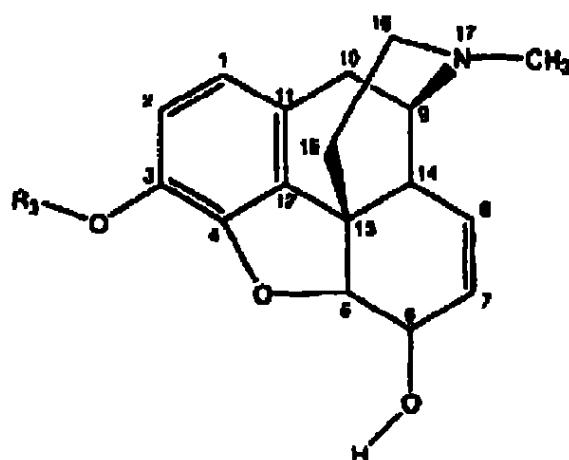
R_1 es $Si(C_1-C_{10})_2alquil$, $Si(C_1-C_{10})_3$ alquil, o $-Si(fenil)_2(C_1-C_{10})_2alquil$; y

La presente invención puede comprenderse a cabalidad mediante referencia a la descripción detallada y ejemplos ilustrativos que siguen, los cuales ejemplifican formulaciones no limitantes de la invención.

4. Descripción Detallada de la Invención

4.1. Definiciones

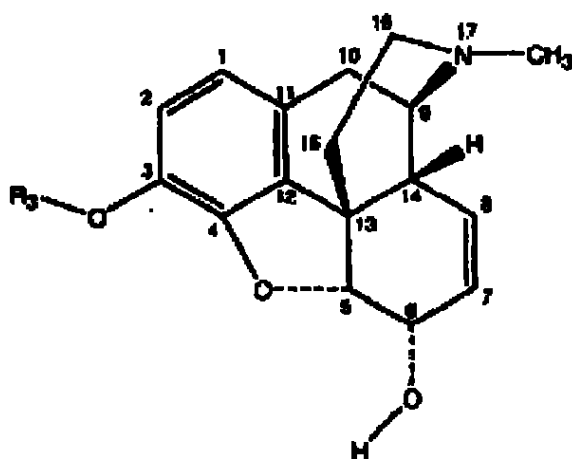
Según se usa en la presente, la frase genérica "morfina 3-O protegida" se refiere al compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I):



(I).

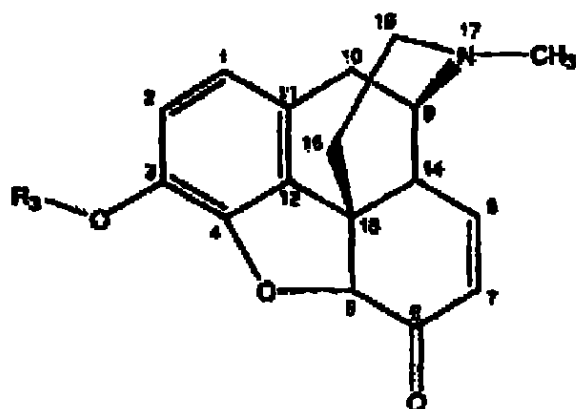
donde R₃ es un grupo protector.

Un compuesto de Fórmula (Ia) tiene la estructura:



donde R_3 es un grupo protector.

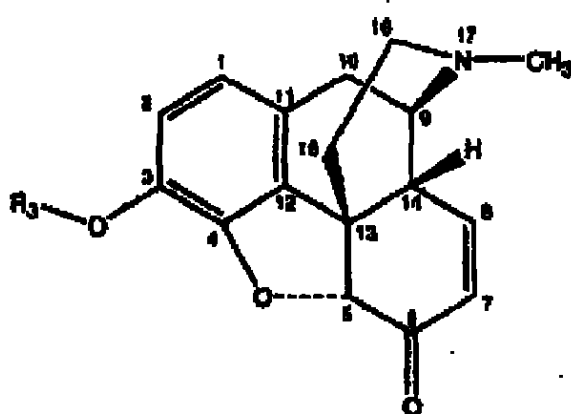
Según se usa en la presente, la frase genérica "morfinona 3-O protegida" se refiere al compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II):



(II),

donde R_3 es un grupo protector.

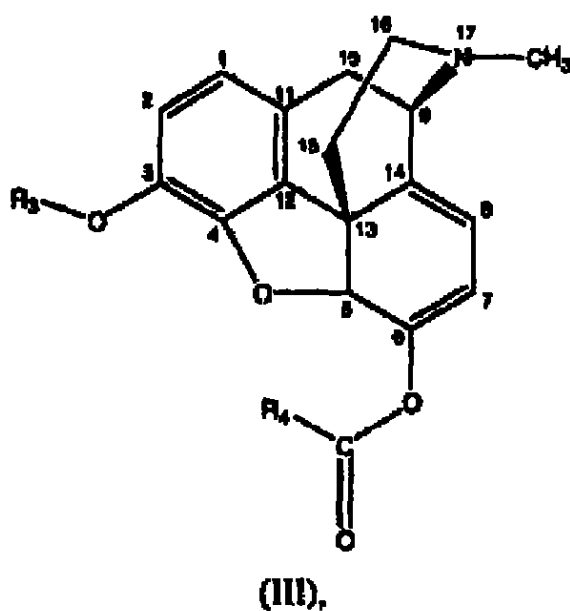
El compuesto de Fórmula (IIa) tiene la estructura:



(IIa),

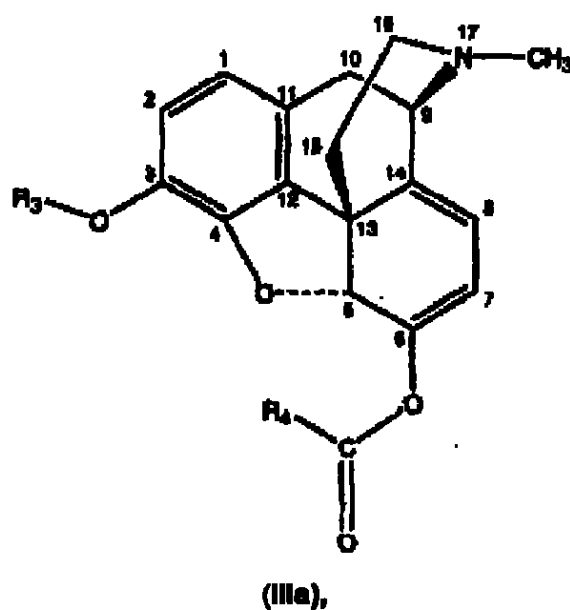
donde R_3 es un grupo protector.

Según se usa en la presente, la frase genérica "carboxilato de dianol morfinona 3-O



donde R_3 es un grupo protector, y R_4 es un $-(C_1-C_{10})$ alquil.

El compuesto de Fórmula (IIa) tiene la estructura:



donde R_3 es un grupo protector, y R_4 es un $-(C_1-C_{10})$ alquil.

Según se usa en la presente, el término "halo" se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.

Como se usa en la presente, el término "alquil" significa un hidrocarburo

3

butil, -n-pentil, -n-hexil, -n-heptil, -n-octil, -n-nonil y -n-decil. $-(C_1-C_{10})$ alquilos saturados ramificados representativos son: -isopropil, -sec-butil, -isobutil, -ter-butil y similares.

Según se usa en la presente, el término " $-(C_1-C_{20})$ alquil" significa un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 20 átomos de carbono. $-(C_1-C_{20})$ alquilos saturados de cadena lineal representativos son: -metil, -etil, -n-propil, -n-butil, -n-pentil, -n-hexil, -n-heptil, -n-octil, -n-nonil, -n-decil, -n-undecil, -n-dodecil, -n-tridecil, -n-tetradecil, -n-pentadecil, -n-hexadecil, -n-heptadecil, -n-octadecil, -n-nonadecil y -n-eicosil. Ejemplos no limitantes de $-(C_1-C_{20})$ alquilos saturados ramificados son: -isopropil, -sec-butil, -iso-butil, -ter-butil y similares.

Según se usa en la presente, la frase "grupo protector" significa un grupo distinto a -H que es útil para proteger la posición 3-O de la morfina, morfina y carboxilato de dieno morfina de las reacciones no deseadas. Si se desea, el grupo protector puede ser reemplazado por -H u otro grupo, después de formar el compuesto de Fórmula (III).

Según se usa en la presente, la frase "anhidro", cuando se usa en referencia a un solvente orgánico, a menos que se defina lo contrario en la presente, significa un solvente orgánico que tiene una cantidad de agua menor que alrededor de 0,01% por peso de la cantidad total de agua y solvente orgánico.

Según se usa en la presente, la frase "reactivo que contiene cloro", cuando se usa en referencia al método formador de morfina o paso formador de morfina, se refiere a un compuesto o complejo que tiene un cloro reactivo que es útil para promover la formación del compuesto de Fórmula (II) a partir del compuesto de Fórmula (I).

Según se usa en la presente, el término "aislar", cuando se usa en referencia a una mezcla que comprende un compuesto de Fórmula (II) o (III), significa separar el compuesto de Fórmula (II) o (III) del solvente orgánico, cuando está presente, y agua, cuando está presente.

4.2. Métodos para Oxidar Alcoholes Primarios o Secundarios

Según se mencionó anteriormente, la presente invención se refiere a métodos para

pueden llevarse a cabo bajo condiciones más suaves y/o utilidades más eficientes de reactivos que los procesos convencionales.

En una formulación, el método formador de carbonilo comprende el uso de un proceso de oxidación de bajo olor.

En una formulación, la presente invención se refiere a un método para elaborar una cetona, que comprende permitir que un alcohol secundario reaccione en presencia de un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base, bajo condiciones suficientes para elaborar la cetona, donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil o -fenil.

Ejemplos no limitantes de alcoholes secundarios útiles incluyen: alquil de cadena lineal o ramificada, alquénil y alcoholes primarios de alquilil, incluyendo 2-propanol, 2-butanol, 2-pentanol, 3-metilbutan-2-ol, 2-hexanol, 3-metil-2-pentanol, 4-metil-2-pentanol, 3-hexanol, 2-metil-3-pentanol, 2-heptanol, 3-metil-2-hexanol, 4-metil-2-hexanol, 5-metil-2-hexanol, 3-etil-2-pentanol, 3,3-dimetil-2-pentanol, 3,4-dimetil-2-pentanol, 4,4-dimetil-2-pentanol, 3-heptanol, 2-metil-3-heptanol, 4-metil-3-heptanol, 5-metil-3-heptanol, 2,2-dimetil-3-pentanol, 2,4-dimetil-3-pentanol, 2-etil-3-pentanol, 4-etil-3-pentanol, 4-heptanol y similares; alcoholes secundarios cíclicos como ciclohexanol; los compuestos de Fórmula (I) o (Ia), donde R_3 es un grupo protector; alcoholes de alquilaril secundarios como 1-fenil-1-etanol, 1-fenil-1-propanol, 1-fenil-1-propanol y similares; alcoholes dialquiles secundarios como difenilmetanol; alcoholes poliméricos y oligoméricos como oligómeros y polímeros de polivinil alcohol; y similares.

En una formulación, el método formador de carbonilo comprende el uso de un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es un grupo protector.

En una formulación, el método formador de carbonilo comprende el uso de un alcohol secundario de Fórmula (Ia).

Ejemplos no limitantes de grupos protectores útiles cuando el método formador de carbonilo comprende los compuestos de Fórmula (I) incluyen: $-(C_1-C_{10})$ alquil; -bencil; acilos como $-C(O)(C_1-C_{10})$ alquil y $-C(O)C_6H_5$; carbonatos como $-C(O)O(C_1-C_{10})$ alquil; sillos como $-Si((C_1-C_{10})alquil)_3$, $-Si(aryl)((C_1-C_{10})alquil)_2$ y $-Si(aryl)_2((C_1-C_{10})alquil)$; fosfinóxidos como $-P(O)(CH_3)_2$; fosfinsulfuros como $-P(S)(CH_3)_2$; y arilsulfonatos como



En una formulación, el método formador de carbonilo comprende el uso de un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-(C_1-C_{10})$ alquil; -bencil; $-C(O)(C_1-C_{10})$ alquil; $-C(O)O(C_1-C_{10})$ alquil), $-Si((C_1-C_{10})$ alquil) $_3$, $-Si(aryl)((C_1-C_{10})$ alquil) $_2$, $-Si(aryl)_2((C_1-C_{10})$ alquil); $-P(O)((C_1-C_{10})$ alquil) $_2$, $-P(S)((C_1-C_{10})$ alquil) $_2$ o $-S(O)OC_6H_4$ -*p*- CH_3 .

En una formulación, el método formador de carbonilo comprende el uso de un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es CH_3 .

En otra formulación, el método formador de carbonilo comprende el uso de un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-Si((C_1-C_{10})$ alquil) $_3$, $-Si(aryl)(C_1-C_{10})$ alquil) $_2$ o $-Si(aryl)_2(C_1-C_{10})$ alquil).

En otra formulación, el método formador de carbonilo comprende el uso de un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-Si((C_1-C_{10})$ alquil) $_3$.

En otra formulación, el método formador de carbonilo comprende el uso de un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$.

En otra formulación, la presente invención se refiere a un método para elaborar un aldehído, que comprende permitir que un alcohol primario reaccione en presencia de un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base, bajo condiciones suficientes para elaborar el aldehído, donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil o -fenil.

Ejemplos no limitantes de alcoholes primarios útiles en el método formador de carbonilo incluyen, pero no se limitan a: alquil de cadena lineal o ramificada, alquenil y alcoholes de alquinil primarios como metanol, etanol, *n*-propanol, *n*-butanol, 2-metilpropanol, *n*-pentanol, 2-metilbutanol, 3-metilbutanol, *n*-hexanol, 2-metilpentanol, 3-metilpentanol, 4-metilpentanol, 2,2-dimetilbutanol, 2,3-dimetilbutanol, 3,3-dimetilbutanol, 2-etilbutanol, *n*-heptanol, *n*-octanol, *n*-nonanol, *n*-decanol y similares.

En una formulación, el método formador de carbonilo comprende el uso de un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , donde R_1 es -metil y R_2 es $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil o -fenil.

En otra formulación, el método formador de carbonilo comprende el uso de un

En otra formulación, el método formador de carbonilo comprende el uso de un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , donde R_1 es $-CH_3$ y R_2 es $-(C_{12})$ alquil.

La base es una base orgánica o inorgánica. Ejemplos no limitantes de bases orgánicas útiles en el método formador de carbonilo incluyen, pero no se limitan a: aminas orgánicas, como por ejemplo, trialquilaminas como trimetilamina, trietilamina, tri-*n*-propilamina, tri-*n*-butilamina, dietilmetilamina, dimetiletilamina, diisopropiletilamina y similares; arildialquilaminas como dimetilfenilamina y dietilfenilamina; piridina y piridina sustituida por uno o más $-(C_1-C_4)$ alquil, como 2-metilpiridina, 3-metilpiridina, 4-metilpiridina, 2,3-dimetilpiridina, 2,4-dimetilpiridina, 2,5-dimetilpiridina, 3,4-dimetilpiridina, 3,5-dimetilpiridina, 2,3,4-dimetilpiridina, 2,3,5-trimetilpiridina, 2,4,5-trimetilpiridina, 3,4,5-trimetilpiridina y similares; piridina sustituida por grupos dialquilamino como *para*-N,N,-dimetilaminopiridina; sales de metales alcalinos de ácidos débiles, como por ejemplo, litio, sodio, potasio, rubidio y carboxilatos de cesio; y cualquier combinación de los mismos.

Ejemplos no limitantes de bases inorgánicas útiles en el método formador de carbonilo incluyen los hidróxidos de metales alcalinos como litio, sodio, potasio, rubidio y cesio.

En una formulación, la base es una base orgánica. En otra formulación, la base orgánica es una amina orgánica. En otra formulación, la amina orgánica es trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilpiridina o dimetilaminopiridina. En otra formulación, la amina orgánica es trietilamina.

En otra formulación, la base es una base inorgánica.

Los compuestos de Fórmula (I) y (Ia) están comercialmente disponibles o pueden prepararse mediante métodos descritos en la Sección 4.3.

El ácido tricloroisocianúrico está disponible en Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI.

Los compuestos de Fórmula R_1SR_2 están comercialmente disponibles en Lancaster Synthesis, Windham, NH o pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula R_1SH con K_2CO_3 y R_2I en dimetilformamida, según se describe en Ohsugi *et al.*, *Tetrahedron* **59**:8393-8398 (2003).

alcohol usado en el método formador de carbonilo varía desde alrededor de 2,0 hasta alrededor de 5,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico; y, en otra formulación, la cantidad de alcohol usado en el método formador de carbonilo varía desde alrededor de 2,0 hasta alrededor de 4,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

En una formulación, la cantidad de compuesto de Fórmula R_1SR_2 usada en el método formador de carbonilo varía desde alrededor de 1,0 hasta alrededor de 9,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico; en otra formulación, la cantidad de compuesto de Fórmula R_1SR_2 usado en el método formador de carbonilo varía desde alrededor de 2,0 hasta alrededor de 5,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico; y, en otra formulación, la cantidad de compuesto de Fórmula R_1SR_2 usada en el método formador de carbonilo varía desde alrededor de 2,5 equivalentes molares hasta alrededor de 3,5 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

En una formulación, la cantidad de base usada en el método formador de carbonilo varía desde alrededor de 1,0 hasta alrededor de 15,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico; en otra formulación, la cantidad de base usada en el método formador de carbonilo varía desde alrededor de 2,0 hasta alrededor de 10,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico; y, en otra formulación, la cantidad de base usada en el método formador de carbonilo varía desde alrededor de 2,5 hasta alrededor de 7,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

En una formulación, el método formador de carbonilo se lleva a cabo en presencia de un solvente orgánico. Ejemplos no limitantes de solventes orgánicos que son útiles en el método formador de carbonilo incluyen, pero no se limitan a: hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno, xileno, mesitileno, clorobenceno; hidrocarburos (C_1 - C_4) halogenados como diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono y dicloroetano; éteres como dietil éter, dipropil éter, dibutil éter, metil-tert-butil éter, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano; y etil acetato.

En una formulación, el solvente orgánico, cuando se usa en el método formador de carbonilo, es benceno, tolueno, xileno, mesitileno, clorobenceno, diclorometano,

En otra formulación, el solvente orgánico, cuando se usa en el método formador de carbonilo, es o incluye diclorometano.

En otra formulación, el solvente orgánico es o incluye tolueno.

En otra formulación, el solvente orgánico, cuando se usa en el método formador de carbonilo, está presente en una cantidad que varía desde alrededor de 0,1 partes por peso hasta alrededor de 50 partes por peso, basado en el peso del compuesto de Fórmula R_1SR_2 . En otra formulación, el solvente orgánico, cuando se usa en el método formador de carbonilo, está presente en una cantidad que varía desde alrededor de 0,1 partes por peso hasta alrededor de 25 partes por peso, basado en el peso del compuesto de Fórmula R_1SR_2 . En otra formulación, el solvente orgánico, cuando se usa en el método formador de carbonilo está presente en una cantidad que varía desde alrededor de 0,1 partes por peso hasta alrededor de 10 partes por peso, basado en el peso del compuesto de Fórmula R_1SR_2 .

En otra formulación, el solvente orgánico, cuando se usa en el método formador de carbonilo, es anhidro. Solventes orgánicos anhidros están comercialmente disponibles o pueden obtenerse contactando el solvente orgánico con un agente deshidratante apropiado, como por ejemplo, cedazos moleculares; metales reactivos como Li, Na o K y mezclas de los mismos; hidruros metálicos como CaH o $LiAlH_4$; y óxidos metaloides y metálicos como BaO, CaO y P_2O_5 (véase Amarego *et al.*, *Purification of Laboratory Chemicals* (4ª ed. 1996); y Gordan *et al.*, *The Chemist's Companion* 445-447 (1972)). La cantidad de agua en el solvente orgánico puede determinarse, por ejemplo, mediante la titulación de Karl-Fischer (véase ASTM E1064-00 y ASTM E203-01).

El método formador de carbonilo se lleva a cabo bajo condiciones que son suficientes para elaborar un aldehído o cetona. En una formulación, el método formador de carbonilo se lleva a cabo hasta que por lo menos alrededor de 80 mol por ciento del alcohol haya sido convertido en un aldehído o una cetona; en otra formulación, el método formador de carbonilo se lleva a cabo hasta que por lo menos alrededor de 95 mol por ciento del alcohol haya sido convertido a un aldehído o una cetona; y, en otra formulación, el método formador de carbonilo se lleva a cabo hasta que por lo menos alrededor de 99 mol por ciento del alcohol haya sido convertido a un aldehído o una cetona.

fin (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía de gases (GC), cromatografía gas-líquido (GLC), espectroscopia de infrarrojo (IR) y espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMR) como ^1H o ^{13}C NMR.

Normalmente, un periodo suficiente para llevar a cabo el método formador de carbonilo varía desde alrededor de 0,25 horas hasta alrededor de 20 horas; en otra formulación, un periodo suficiente para llevar a cabo el método formador de carbonilo varía desde alrededor de 0,5 horas hasta alrededor de 10 horas; y, en otra formulación, un periodo suficiente para llevar a cabo el método formador de carbonilo varía desde alrededor de 1 hora hasta alrededor de 5 horas.

Normalmente, una temperatura suficiente para llevar a cabo el método formador de carbonilo varía desde alrededor de -78°C hasta alrededor de 130°C ; en otra formulación, una temperatura suficiente para llevar a cabo el método formador de carbonilo varía desde alrededor de -50°C hasta 50°C ; y, en otra formulación, una temperatura suficiente para llevar a cabo el método formador de carbonilo varía desde alrededor de -40°C hasta alrededor de 50°C .

El método formador de carbonilo puede llevarse a cabo a presión reducida, presión atmosférica o presión elevada. En una formulación, el método formador de carbonilo se lleva a cabo a presión atmosférica.

En otra formulación, el paso formador de carbonilo se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, como por ejemplo, N_2 , He, Ne, Ar, Kr, Xe o cualquier combinación de las mismas. En una formulación, el paso formador carbonilo se lleva a cabo bajo atmósfera N_2 .

El orden de la adición del compuesto de Fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico, alcohol primario o secundario, base y solvente orgánico, si lo hay, puede variar. Los ejemplos son los que siguen.

En una formulación no limitante, el método formador de carbonilo se lleva a cabo mediante la adición de un alcohol primario o secundario, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a una mezcla que comprende un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

ácido tricloroisocianúrico y una base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a un alcohol primario o secundario, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

En otra formulación no limitante, el método formador de carbonilo se lleva a cabo mediante la adición de una base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a una mezcla que comprende un compuesto de Fórmula R_1SR_2 y ácido tricloroisocianúrico, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, seguido de la adición de un alcohol primario o secundario, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

En otra formulación no limitante, el método formador de carbonilo se lleva a cabo mediante la adición de una mezcla que comprende un compuesto de Fórmula R_1SR_2 y ácido tricloroisocianúrico, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a una base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, seguido de la adición de un alcohol primario o secundario, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

En otra formulación no limitante, el método formador de carbonilo se lleva a cabo mediante la adición de un alcohol primario o secundario, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a una mezcla que comprende un compuesto de Fórmula R_1SR_2 y ácido tricloroisocianúrico, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, seguido de la adición de una base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

En otra formulación no limitante, el método formador de carbonilo se lleva a cabo mediante la adición de un compuesto de Fórmula (I), opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a una mezcla que comprende un compuesto de Fórmula R_1SR_2 y ácido tricloroisocianúrico, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, seguido de la adición de una base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

En otra formulación no limitante, el método formador de carbonilo se lleva a cabo mediante la adición de una base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a una mezcla que comprende un compuesto de Fórmula R_1SR_2 y ácido tricloroisocianúrico, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, seguido de

29

El aldehído o cetona formados en el método formador de carbonilo pueden aislarse o purificarse a través de métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, una mezcla de reacción que comprende un aldehído o cetona puede purificarse mediante destilación fraccionaria; cromatografía en sílica, alúmina o FLORISIL™; y/o recristalización. Cuando una mezcla de reacción que comprende un aldehído o cetona, comprende, además, un solvente orgánico, todo o parte del solvente orgánico puede ser opcionalmente removido, normalmente vía evaporación, previo a la purificación.

Ejemplos no limitantes de solventes orgánicos útiles como eluentes para cromatografía incluyen: hidrocarburos (C_4 - C_{10}) alifáticos de cadena lineal o ramificada como butanos, pentanos, hexanos, heptanos, octanos, nonanos y decanos; hidrocarburos (C_4 - C_7) cíclicos alifáticos como ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y xileno; cada uno puede ser sustituido por uno o más grupos halo.

Otros ejemplos no limitantes de solventes orgánicos útiles como eluentes para cromatografía incluyen: hidrocarburos (C_1 - C_4) halogenados como clorometano, cloruro de metileno, tetracloruro de carbono y cloroformo; alcoholes (C_1 - C_{10}) alifáticos como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol, *sec*-butanol, isobutanol, *tert*-butanol, *n*-pentanol, *n*-hexanol, *n*-heptanol, *n*-octanol, *n*-nonanol, *n*-decanol y similares; dialquil éteres como dietil éter, diisopropil éter, dibutil éteres y metil butil éteres; diaril éteres como difenil éter; éteres cíclicos como tetrahidrofurano y dioxano; glicinas como etilenglicol dimetil éter, etil acetato; dimetilsulfóxido; *N*-metilpirrolidina; hexametilfosforamida; dimetilformamida; y cualquier mezcla de los mismos.

En una formulación, el solvente orgánico usado como eluente para cromatografía comprende un hidrocarburo alifático y un éter.

La presente invención se refiere, además, a composiciones que comprenden un alcohol primario o secundario, un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , según se define en la presente, ácido tricloroisocianúrico y una base. Estas composiciones son útiles para elaborar una cetona o un aldehído, según se describe arriba.

Ejemplos no limitantes de alcoholes primarios o secundarios, compuestos de Fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y bases incluyen aquellos descritos anteriormente para el método formador de carbonilo.

En otra formulación, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico, una base y un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es un grupo protector.

En otra formulación, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico, una base y un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-(C_1-C_{10})$ alquil, -bencil, $-C(O)(C_1-C_{10})$ alquil, $-C(O)O(C_1-C_{10})$ alquil, $-Si((C_1-C_{10})$ alquil) $_3$, $-Si(aryl)((C_1-C_{10})$ alquil) $_2$, $-Si(aryl)_2((C_1-C_{10})$ alquil), $-P(O)((C_1-C_{10})$ alquil) $_2$, $-P(S)((C_1-C_{10})$ alquil) $_2$ o $-S(O)OC_6H_4p-CH_3$.

En otra formulación, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico, una base y un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-Si((C_1-C_{10})$ alquil) $_3$, $-Si(aryl)(C_1-C_{10})$ alquil) $_2$ o $-Si(aryl)_2(C_1-C_{10})$ alquil.

En otra formulación, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico, una base y un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-Si((C_1-C_{10})$ alquil) $_3$.

En otra formulación, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico, una base y un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$.

En otra formulación, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico, una base y un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-CH_3$.

En otra formulación, las composiciones comprenden un alcohol primario o secundario, un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , y el ácido tricloroisocianúrico puede comprender, además, un solvente orgánico. Ejemplos no limitantes de solventes orgánicos incluyen aquellos descritos anteriormente para el método formador de carbonilo.

Las cantidades molares relativas de alcoholes primarios o secundarios, un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base, y la cantidad relativa de un solvente orgánico, cuando está presente, son aquellas descritas anteriormente para el método formador de carbonilo.

41

permitir que un compuesto de Fórmula (I) reaccione en presencia de un compuesto de Fórmula R_1SR_2 y un reactivo que contiene cloro, bajo condiciones suficientes para elaborar el compuesto de Fórmula (II), donde:

R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil o $-\text{fenil}$; y

R_3 es un grupo protector.

En una formulación, el compuesto de Fórmula (I) es el compuesto de Fórmula (Ia), y el compuesto de Fórmula (II) es el compuesto de Fórmula (IIa).

En una formulación, el método formador de morfina comprende el uso de un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-(C_1-C_{10})$ alquil, $-\text{bencil}$, $-\text{C}(\text{O})(C_1-C_{10})$ alquil, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(C_1-C_{10})$ alquil, $-\text{Si}((C_1-C_{10})\text{alquil})_2$, $-\text{Si}(\text{aril})((C_1-C_{10})\text{alquil})_2$, $-\text{Si}(\text{aril})_2((C_1-C_{10})\text{alquil})$, $-\text{P}(\text{O})((C_1-C_{10})\text{alquil})_2$, $-\text{P}(\text{S})((C_1-C_{10})\text{alquil})_2$ o $-\text{S}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-CH}_3$.

En otra formulación, el método formador de morfina comprende el uso de un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-\text{Si}((C_1-C_{10})\text{alquil})_3$, $-\text{Si}(\text{aril})_2(C_1-C_{10})\text{alquil})_2$ o $-\text{Si}(\text{aril})_2(C_1-C_{10})\text{alquil})$.

En otra formulación, el método formador de morfina comprende el uso de un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-\text{Si}((C_1-C_{10})\text{alquil})_3$.

En otra formulación, el método formador de morfina comprende el uso de un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$.

En otra formulación, el método formador de morfina comprende el uso de un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-\text{CH}_3$.

Ejemplos no limitantes de compuestos de Fórmula R_1SR_2 útiles en el método formador de morfina incluyen aquellos descritos en la Sección 4.2 para el método formador de carbonilo.

En una formulación, R_1 es $-\text{CH}_3$ y R_2 es $-(C_{12})$ alquil.

42

clorosuccinimida, sales de ácido dicloroisocianúrico como dicloroisocianurato de sodio, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina; Cl_2 ; e hipocloritos como hipoclorito de calcio.

En una formulación, el reactivo que contiene cloro usado en el método formador de morfina es ácido tricloroisocianúrico, N-clorosuccinimida, dicloroisocianurato de sodio, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina, Cl_2 , hipoclorito de calcio o cualquier mezcla de los mismos.

En otra formulación, el reactivo que contiene cloro usado en el método formador de morfina es el ácido tricloroisocianúrico.

En otra formulación, el reactivo que contiene cloro usado en el método formador de morfina es N-clorosuccinimida.

En otra formulación, el reactivo que contiene cloro usado en el método formador de morfina es Cl_2 .

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse mediante métodos conocidos útiles para proteger un grupo hidroxil fenólico (véase, por ejemplo, Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis* 143-170 (1991), que se incorpora en la presente por referencia).

Los compuestos de Fórmula (I) donde R_3 es $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil}$ están comercialmente disponibles o pueden prepararse permitiendo que la morfina reaccione con halo $(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil}$ en dimetoxietano, en presencia de fluoruro de tetraetilamonio a 20°C , según se describe en T. W. Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis* 146 (1991) y en la Publicación de Solicitud de Patente Estadounidense No. 2003/0073848 A1.

Los compuestos de Fórmula (I) donde R_3 es $-\text{Si}((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil})_3$, $-\text{Si}(\text{aril})(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil}_2$ o $-\text{Si}(\text{aril})_2(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil}$, pueden prepararse permitiendo que la morfina reaccione con metal Na o butil-litio, y permitiendo que el complejo resultante reaccione con $\text{ClSi}((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil})_3$, $\text{ClSi}(\text{aril})(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil}_2$ o $\text{ClSi}(\text{aril})_2(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil}$, según se describe en Ninan *et al.*, *Tetrahedron* 48:6709-6716 (1992) y en la Patente Estadounidense No. 6.046.313 a Scheinmann *et al.* para la síntesis de 3-O-dimetil-*t*-butilisilimorfina. De manera alternativa, los derivados 3-O-sililos de morfina pueden prepararse permitiendo que la morfina reaccione con $\text{ClSi}((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil})_3$, $\text{ClSi}(\text{aril})(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil}_2$

3

Los compuestos de Fórmula (I) donde R_3 es $-C(O)(C_1-C_{10})$ alquil pueden prepararse permitiendo que el hidrocloreto de morfina reaccione con un compuesto de Fórmula $(C_1-C_{10})C(O)OC(O)(C_1-C_{10})$ en bicarbonato de sodio acuoso, según se describe en la Patente Estadounidense No. 5.908.846 a Bundgaard *et al.*

Los compuestos de Fórmula (I) donde R_3 es $-bencil$ pueden prepararse permitiendo que la morfina reaccione con bencilbromuro y NaOH en metanol acuoso a $25^\circ C$, según se describe en la Patente Estadounidense No. 6.013.796 a Huang *et al.*

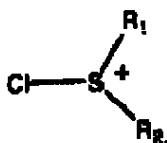
Los compuestos de Fórmula (I) donde R_3 es $-C(O)O(C_1-C_{10})$ alquil pueden prepararse permitiendo que la morfina reaccione con un compuesto de Fórmula $ClC(O)O(C_1-C_{10})$ alquil en cloroformo y en presencia de bicarbonato de sodio, bajo condiciones de reflujo, según se describe en la Patente Estadounidense No. 5.112.975 a Wallace.

El ácido tricloroisocianúrico, N-clorosuccinimida, dicloroisocianurato de sodio, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína e hipoclorito de calcio están disponibles en Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI.

Cuando Cl_2 es el reactivo que contiene cloro, el Cl_2 puede estar en la forma de un gas o solución. La forma de gas de Cl_2 está disponible en Matheson, Montgomeryville, PA, y puede agregarse a la mezcla de reacción, por ejemplo, mediante el borboteo de Cl_2 en la mezcla. El índice y cantidad de adición de Cl_2 puede controlarse a través de métodos conocidos en el arte, usando, por ejemplo, reguladores de flujo de gas y/o medidores.

La forma de solución de Cl_2 puede prepararse permitiendo que el Cl_2 gaseoso se disuelva en un solvente orgánico apropiado. La concentración de Cl_2 en la solución puede determinarse a través de métodos analíticos conocidos en el arte.

Sin limitarse por la teoría, el Solicitante cree que el reactivo que contiene cloro reacciona con el compuesto de Fórmula R_1SR_2 para formar un catión de sulfonio:



El compuesto de sulfonio reacciona, luego, con el grupo hidroxilo del alcohol primario o secundario, para formar el grupo carbonilo

En una formulación, la cantidad de compuesto de Fórmula (I) usada en el método formador de morfina varía desde alrededor de 1,0 hasta alrededor de 9,0 equivalentes molares por equivalente molar del reactivo que contiene cloro; en otra formulación, la cantidad de compuesto de Fórmula (I) usada en el método formador de morfina varía desde alrededor de 2,0 hasta alrededor de 5,0 equivalentes molares por equivalente molar del reactivo que contiene cloro; y, en otra formulación, la cantidad de compuesto de Fórmula (I) usada en el método formador de morfina varía desde alrededor de 2,0 hasta alrededor de 4,0 equivalentes molares por equivalente molar del reactivo que contiene cloro.

En una formulación, la cantidad de compuesto de Fórmula R_1SR_2 usada en el método formador de morfina varía desde alrededor de 1,0 hasta alrededor de 9,0 equivalentes molares por equivalente molar de reactivo que contiene cloro; en otra formulación, la cantidad de compuesto de Fórmula R_1SR_2 usada en el método formador de morfina varía desde alrededor de 2,0 hasta alrededor de 5,0 equivalentes molares por equivalente molar de reactivo que contiene cloro; y, en otra formulación, la cantidad del compuesto de Fórmula R_1SR_2 usada en el método formador de morfina varía desde alrededor de 2,5 hasta alrededor de 3,5 equivalentes molares por equivalente molar del reactivo que contiene cloro.

En una formulación, la cantidad de reactivo que contiene cloro usada en el método formador de morfina varía desde alrededor de 1,0 hasta alrededor de 9,0 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de Fórmula (I); en otra formulación, la cantidad de reactivo que contiene cloro usado en el método formador de morfina varía desde alrededor de 2,0 hasta alrededor de 5,0 por equivalente molar del compuesto de Fórmula (I); y, en otra formulación, la cantidad de reactivo que contiene cloro usada en el método formador de morfina varía desde alrededor de 2,0 hasta alrededor de 4,0 por equivalente molar del compuesto de Fórmula (I).

En ciertas formulaciones, el método formador de morfina puede comprender, además, el uso de una base. Ejemplos no limitantes de bases útiles incluyen aquellas bases orgánicas y bases inorgánicas descritas en la Sección 4.2 para el método formador de carbonilo.

En una formulación, la base es una base orgánica. En una formulación, la base orgánica es trietilamina o *para*-N,N-dimetilaminopiridina.

45

En otra formulación, la base es una base inorgánica.

En otra formulación, la cantidad de base cuando se usa en el método formador de morfina varía desde alrededor de 1,0 hasta alrededor de 15,0 equivalentes molares por equivalente molar del reactivo que contiene cloro; en otra formulación, la cantidad de base cuando se usa en el método formador de morfina varía desde alrededor de 2,0 hasta alrededor de 10,0 equivalentes molares por equivalente molar del reactivo que contiene cloro; y, en otra formulación, la cantidad de base cuando se usa en el método formador de morfina varía desde alrededor de 2,5 hasta alrededor de 7,0 equivalentes molares por equivalente molar del reactivo que contiene cloro.

En ciertas formulaciones, el método formador de morfina puede comprender, además, el uso de un solvente orgánico. Ejemplos no limitantes de solventes orgánicos útiles incluyen aquellos citados anteriormente para el método formador de carbonilo. En una formulación, el solvente orgánico es diclorometano.

En una formulación, el solvente orgánico, cuando se usa en el método formador de morfina, está presente en una cantidad que varía desde alrededor de 0,1 partes por peso hasta alrededor de 50 partes por peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I); en otra formulación, el solvente orgánico, cuando se usa en el método formador de morfina, está presente en una cantidad que varía desde alrededor de 0,1 partes por peso hasta alrededor de 25 partes por peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I); y, en otra formulación, el solvente orgánico, cuando se usa en el método formador de morfina, está presente en una cantidad que varía desde alrededor de 0,1 partes por peso hasta alrededor de 10 partes por peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (I).

En una formulación, el solvente orgánico es anhidro. Los métodos para preparar solventes anhidros están descritos en la Sección 4.2 para el método formador de carbonilo.

El método formador de morfina se lleva a cabo bajo condiciones suficientes para elaborar el compuesto de Fórmula (II). En una formulación no limitante, el método formador de morfina se lleva a cabo hasta que por lo menos alrededor de 80 mol por ciento del compuesto de Fórmula (I) haya sido convertido al compuesto de Fórmula (II); en otra formulación no limitante, el método formador de morfina se lleva a cabo hasta que por lo menos alrededor de 95 mol por ciento del compuesto de Fórmula (I) haya sido convertido al compuesto de Fórmula (II); y, en otra formulación

no limitante, el método formador de morfina se lleva a cabo hasta que por lo menos alrededor de 99 mol por ciento del compuesto de Fórmula (I) haya sido convertido al compuesto de Fórmula (II).

El progreso del método formador de morfina puede monitorearse usando técnicas analíticas convencionales comparables a aquellas descritas en la Sección 4.2 para el método formador de carbonilo.

Normalmente, un periodo suficiente para llevar a cabo el método formador de morfina varía desde alrededor de 0,25 horas hasta alrededor de 50 horas; en otra formulación, un periodo suficiente para llevar a cabo el método formador de carbonilo varía desde alrededor de 0,5 horas hasta alrededor de 25 horas; y, en otra formulación, un periodo suficiente para llevar a cabo el método formador de morfina varía desde alrededor de 1 hora hasta alrededor de 10 horas.

Normalmente, una temperatura suficiente para llevar a cabo el método formador de morfina varía desde alrededor de -78°C hasta alrededor de 130°C ; en otra formulación, una temperatura suficiente para llevar a cabo el método formador de morfina varía desde alrededor de -50°C hasta alrededor de 50°C ; y, en otra formulación, una temperatura suficiente para llevar a cabo el método formador de morfina varía desde alrededor de -40°C hasta alrededor de 50°C .

El método formador de morfina puede llevarse a cabo a presión reducida, presión atmosférica o presión elevada. En una formulación, el método formador de morfina se lleva a cabo a presión atmosférica.

En otra formulación, el método formador de morfina se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte, como por ejemplo, N_2 , He, Ne, Ar, Kr, Xe o cualquier combinación de las mismas. En una formulación, el método formador de morfina se lleva a cabo bajo una atmósfera N_2 .

La presente invención se refiere, además, a composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I), un compuesto de Fórmula R_1SR_2 y un compuesto que contiene cloro; donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(\text{C}_1\text{-}\text{C}_{20})$ alquil, $-(\text{C}_3\text{-}\text{C}_6)$ cicloalquil o $-\text{fenil}$; y R_3 es un grupo protector. Estas composiciones son útiles para elaborar un compuesto de Fórmula (II).

En otra formulación, la invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I), un compuesto de Fórmula R_1SR_2 y un compuesto que

47

contiene cloro; donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_6)$ cicloalquil o $-\text{fenil}$; R_3 es un grupo protector; y el reactivo que contiene cloro es ácido tricloroisocianúrico, N-clorosuccinimida, dicloroisocianurato de sodio, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina, Cl_2 , hipoclorito de calcio o cualquier mezcla de los mismos.

En otra formulación, la invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I), un compuesto de Fórmula $R_1\text{SR}_2$ y un compuesto que contiene cloro; donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_6)$ cicloalquil o $-\text{fenil}$; R_3 es un grupo protector; y el reactivo que contiene cloro es ácido tricloroisocianúrico, N-clorosuccinimida, Cl_2 o cualquier mezcla de los mismos.

En otra formulación, la invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I), un compuesto de Fórmula $R_1\text{SR}_2$ y ácido tricloroisocianúrico; donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_6)$ cicloalquil o $-\text{fenil}$; y R_3 es un grupo protector.

En otra formulación, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula $R_1\text{SR}_2$, según se define en la presente, un compuesto que contiene cloro y un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-(C_1-C_{10})$ alquil, $-\text{bencil}$, $-\text{C}(\text{O})(C_1-C_{10})$ alquil, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(C_1-C_{10})$ alquil, $-\text{Si}((C_1-C_{10})\text{alquil})_3$, $-\text{Si}(\text{aril})((C_1-C_{10})\text{alquil})_2$, $-\text{Si}(\text{aril})_2((C_1-C_{10})\text{alquil})$, $-\text{P}(\text{O})((C_1-C_{10})\text{alquil})_2$, $-\text{P}(\text{S})((C_1-C_{10})\text{alquil})_2$ o $-\text{S}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-CH}_3$.

En otra formulación, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula $R_1\text{SR}_2$, un reactivo que contiene cloro y un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-\text{Si}((C_1-C_{10})\text{alquil})_3$, $-\text{Si}(\text{aril})(C_1-C_{10})\text{alquil})_2$ o $-\text{Si}(\text{aril})_2(C_1-C_{10})\text{alquil}$.

En otra formulación, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula $R_1\text{SR}_2$, un reactivo que contiene cloro y un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-\text{Si}((C_1-C_{10})\text{alquil})_3$.

En otra formulación, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula $R_1\text{SR}_2$, un reactivo que contiene cloro y un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$.

En otra formulación, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula $R_1\text{SR}_2$, un reactivo que contiene cloro y un compuesto de Fórmula (I), donde R_3 es $-\text{CH}_3$.

48

En otra formulación, la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto de Fórmula R_1SR_2 , un reactivo que contiene cloro y un compuesto de Fórmula (Ia).

En otra formulación, las composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I) o (Ia), un compuesto de Fórmula R_1SR_2 y un reactivo que contiene cloro comprenden, además, una base. Ejemplos no limitantes de bases incluyen aquellos descritos en la Sección 4.2 para el método formador de carbonilo.

En otra formulación, las composiciones contienen un compuesto de Fórmula (I) o (Ia), un compuesto de Fórmula R_1SR_2 y un reactivo que contiene cloro que contiene además un solvente orgánico. Ejemplos no limitantes de solventes orgánicos incluyen aquellos descritos en la Sección 4.2 para el método formador de carbonilo.

Las cantidades molares relativas del compuesto de Fórmula (I) o (Ia), del compuesto de Fórmula R_1SR_2 , del reactivo que contiene cloro, la base, si la hay, y el solvente orgánico, si lo hay, son aquellos descritos anteriormente para el método formador de morfina.

4.4. Métodos para elaborar Carboxilatos de Dienol Morfinona 3-O protegidos

Según se cita anteriormente, la presente invención se refiere además a métodos para elaborar un compuesto de Fórmula (III).

En una formulación, la presente invención se refiere a un método para elaborar un compuesto de Fórmula III, que comprende:

(a) permitir que un compuesto de Fórmula (I) reaccione en presencia de un compuesto de Fórmula R_1SR_2 y un reactivo que contiene cloro bajo condiciones suficientes para elaborar un compuesto de Fórmula (II); y

(b) permitir que un compuesto de Fórmula (II) reaccione con una primera base y un agente acilante de Fórmula $R_4C(O)OC(O)R_4$ o $R_4C(O)X$ bajo condiciones suficientes para elaborar un compuesto de Fórmula (III), donde

R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_6)$ cicloalquil o $-fenil$;

R_3 es un grupo protector;

R_4 es $-(C_1-C_{10})$ alquil; y

X es $-Cl$, $-Br$ o $-I$.

El paso de permitir que un compuesto de Fórmula (I) reaccione en presencia de un compuesto de Fórmula R_1SR_2 y un reactivo que contiene cloro bajo condiciones

suficientes para elaborar un compuesto de Fórmula (II) (el "paso formador de morfinona") puede llevarse a cabo mediante métodos descritos en la Sección 4.3 para el método formador de morfinona.

En una formulación, el paso formador de morfinona se lleva a cabo en presencia de una base (la "segunda base") según se describe en la sección 4.3 cuando el método formador de morfinona se lleva a cabo en presencia de una base. Ejemplos no limitantes de segundas bases útiles incluyen aquellas bases descritas en la Sección 4.2 para el método formador de carbonilo. La segunda base, cuando se usa en el paso formador de morfinona, puede ser la misma o diferente de la primera base. En una formulación, la primera base y la segunda base, cuando se usan, son las mismas.

En una formulación, la segunda base, cuando se usa en el paso formador de morfinona es trietilamina o *para*-N,N-dimetilaminopiridina.

En otra formulación, la segunda base, cuando se usa en el paso formador de morfinona, es trietilamina.

En una formulación, la cantidad de segunda base, cuando se usa en el paso formador de morfinona varía desde alrededor de 1,0 hasta alrededor de 15,0 equivalentes molares por equivalente molar de reactivo que contiene cloro; en otra formulación, la cantidad de segunda base, cuando se usa en el paso formador de morfinona varía desde alrededor de 2,0 a alrededor de 10,0 equivalentes molares por equivalente molar de reactivo que contiene cloro; y en otra formulación, la cantidad de segunda base, cuando se usa en el paso formador de morfinona, varía desde alrededor de 2,5 hasta alrededor de 7,0 equivalentes molares por equivalente molar del reactivo que contiene cloro.

El paso de permitir que el compuesto de fórmula (II) reaccione con una primera base y un agente acilante de Fórmula $R_4C(O)OC(O)R_4$ o $R_4C(O)X$ bajo condiciones suficientes para hacer que el compuesto de Fórmula (III) (el "paso formador de carboxilato de dienol morfinona") pueda llevarse a cabo mediante métodos descritos más abajo.

En una formulación, el paso formador de carboxilato de dienol morfinona comprende el uso de un compuesto de Fórmula (II), donde R_3 es $-(C_1-C_{10})$ alquil, bencil, $-C(O)(C_1-C_{10})$ alquil, $-C(O)O(C_1-C_{10})$ alquil, $-Si((C_1-C_{10})$ alquil) $_3$, $-Si(aryl)((C_1-C_{10})$ alquil) $_2$, $-Si(aryl)_2((C_1-C_{10})$ alquil), $-P(O)((C_1-C_{10})$ alquil) $_2$, $-P(S)((C_1-C_{10})$ alquil) $_2$, o $-S(O)OC_6H_4$ -*p*-CH $_3$.

En una formulación, el paso formador de carboxilato de dienol morfinona comprende el uso de un compuesto de Fórmula (II), donde R_3 es $-CH_3$.

En otra formulación, el paso formador de carboxilato de dienol morfinona comprende el uso de un compuesto de Fórmula (II), donde R_3 es $-Si((C_1-C_{10})$ alquil) $_3$, $-Si(aryl)(C_1-C_{10})$ alquil) $_2$, o $-Si(aryl)_2(C_1-C_{10})$ alquil).

En otra formulación, el paso formador de carboxilato de dienol morfinona comprende el uso de un compuesto de Fórmula (II), donde R_3 es $-\text{Si}((\text{C}_1\text{C}_{10})\text{alquil})_3$.

En otra formulación, el paso formador de carboxilato de dienol morfinona comprende el uso de un compuesto de Fórmula (II), donde R_3 es $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$.

En una formulación, el paso formador de carboxilato de dienol morfinona comprende el uso de un agente acilante de Fórmula $\text{R}_4\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{O})\text{R}_4$.

En otra formulación el paso formador de carboxilato de dienol morfinona comprende el uso de un agente acilante de Fórmula $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$.

En otra formulación, el método formador de carboxilato de dienol morfinona comprende un agente acilante de Fórmula $\text{R}_4\text{C}(\text{O})\text{X}$.

En otra formulación, el paso formador de carboxilato de dienol morfinona comprende el uso de un agente acilante de Fórmula $\text{R}_4\text{C}(\text{O})\text{X}$, donde X es $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ o $-\text{I}$.

En otra formulación, el paso formador de carboxilato de dienol morfinona comprende el uso de un agente acilante de Fórmula $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{Cl}$.

Ejemplos no limitantes de primeras bases útiles para el paso formador de carboxilato de dienol morfinona incluyen aquellos discutidos en la Sección 4.2 para el método formador de carbonilo.

En una formulación, la primera base es una trialkilamina, *para*-N,N-dimetilpiridina o un carboxilato de metal alcalino.

En otra formulación, la primera base es trietilamina.

En otra formulación, la primera base es *para*-N,N-dimetilpiridina.

Los agentes acilantes de Fórmula $\text{R}_4\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{O})\text{R}_4$ o $\text{R}_4\text{C}(\text{O})\text{X}$ están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos conocidos.

En otra formulación, la cantidad de agente acilante usado en el paso formador de carboxilato de dienol morfinona varía desde alrededor de 1 hasta alrededor de 15 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de Fórmula (II); en otra formulación, la cantidad de agente acilante usado en el paso formador de carboxilato de dienol morfinona varía desde alrededor de 1 hasta alrededor de 10 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de Fórmula (II); y en otra formulación, la cantidad de agente acilante usado en el paso formador de carboxilato de dienol morfinona varía desde alrededor de 2 hasta alrededor de 7 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de Fórmula (II).

En una formulación, la cantidad de primera base usada en el paso formador de carboxilato de dienol morfinona varía desde alrededor de 1 hasta alrededor de 15 equivalentes molares por equivalente molar del agente acilante; en otra formulación, la cantidad de primera base usada en el paso formador de carboxilato de dienol morfinona varía desde alrededor de 2 hasta alrededor de 7 equivalentes molares por equivalente molar de agente acilante; y en otra formulación, la cantidad de primera

base usada en el paso formador de carboxilato de dienol morfina varía desde alrededor de 3 hasta alrededor de 6 equivalentes molares por equivalente molar del agente acilante.

En una formulación, el paso formador de carboxilato de dienol morfina se lleva a cabo en presencia de un solvente orgánico. Ejemplos no limitantes de solventes orgánicos útiles para el paso formador de carboxilato de dienol morfina incluyen aquellos discutidos en la Sección 4.2 para el método formador de carbonilo.

En una formulación, el solvente orgánico, cuando se usa en el paso formador de carboxilato de dienol morfina, es diclorometano, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, tolueno o cualquier mezcla de los mismos.

En una formulación, la cantidad de solvente orgánico, cuando se usa en el paso formador de carboxilato de dienol morfina, varía desde alrededor de 1 parte por peso hasta alrededor de 100 partes por peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (II); en otra formulación, la cantidad de solvente orgánico cuando se usa en el paso formador de carboxilato de dienol morfina varía desde alrededor de 5 partes por peso hasta alrededor de 50 partes por peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (II); y en otra formulación, la cantidad de solvente orgánico cuando se usa en el paso formador de carboxilato de dienol morfina varía desde alrededor de 10 partes por peso hasta alrededor de 25 partes por peso basado en el peso del compuesto de Fórmula (II)

En una formulación, el solvente orgánico cuando se usa en el paso formador de carboxilato de dienol morfina es anhidro. Los métodos para preparar solventes orgánicos anhidros se describen en la Sección 4.2 para el método formador de carbonilo.

El paso formador de carboxilato de dienol morfina se lleva a cabo bajo condiciones que son suficientes para elaborar carboxilato de dienol morfina. En una formulación no limitante, el paso formador de carboxilato de dienol morfina se lleva a cabo al menos hasta que alrededor de 80 mol por ciento del compuesto de Fórmula (II) se haya convertido en el compuesto de Fórmula (III); en otra formulación no limitante, el paso formador de carboxilato de dienol morfina se lleva a cabo hasta que por lo menos alrededor de 95 mol por ciento del compuesto de Fórmula (II) se haya convertido en un compuesto de Fórmula (III); y en otra formulación no limitante, el paso formador de carboxilato de dienol morfina se lleva a cabo hasta que por lo menos alrededor de 99 mol por ciento del compuesto de Fórmula (II) se haya convertido en un compuesto de Fórmula (III).

El progreso del paso formador de carboxilato de dienol morfina puede ser monitoreado usando técnicas analíticas convencionales comparables con aquellas descritas en la Sección 4.2.

El paso formador de carboxilato de dienol morfina se lleva a cabo por un periodo y a una temperatura suficiente para elaborar un compuesto de Fórmula (III). En una formulación, un periodo suficiente para elaborar un compuesto de Fórmula (III) varía desde alrededor de 1 h hasta alrededor de 50 h; en otra formulación, un periodo suficiente para elaborar un compuesto de Fórmula (III) varía desde alrededor de 5 h hasta alrededor de 30 h; y en otra formulación, un periodo suficiente para elaborar un compuesto de Fórmula (III) varía desde alrededor de 5 h hasta alrededor de 25 h.

En una formulación, una temperatura suficiente para elaborar un compuesto de Fórmula (III) varía desde alrededor de -78°C hasta alrededor del punto de ebullición del solvente orgánico, si se usa; en otra formulación, una temperatura suficiente para elaborar un compuesto de Fórmula (III) varía desde alrededor de -78°C hasta alrededor de 130°C ; en otra formulación, una temperatura suficiente para elaborar un compuesto de Fórmula (III) varía desde alrededor de 0°C hasta alrededor de 100°C ; y en otra formulación, una temperatura suficiente para elaborar un compuesto de Fórmula (III) varía desde alrededor de 20°C hasta alrededor de 75°C .

El paso formador de carboxilato de dienol morfina puede llevarse a cabo a presión reducida, presión atmosférica o presión elevada. En una formulación, el paso formador de carboxilato de dienol morfina se lleva a cabo a presión atmosférica.

En una formulación, el paso formador de carboxilato de dienol morfina se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte como por ejemplo, N_2 , He, Ne, Ar, Kr, Xe, o cualquier combinación de las mismas. En otra formulación, el paso formador de carboxilato de dienol morfina se lleva a cabo bajo atmósfera de N_2 .

En el paso formador de carboxilato de dienol morfina, el orden de adición del compuesto de Fórmula (II), agente acilante, primera base y solvente orgánico, cuando está presente, puede variar.

En una formulación no limitante, el paso formador de carboxilato de dienol morfina se lleva a cabo agregando un compuesto de Fórmula (II), opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a una mezcla que comprende un agente acilante y una primera base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

En una formulación no limitante, el paso formador de carboxilato de dienol morfina se lleva a cabo agregando una mezcla que contiene un agente acilante y una primera base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a un compuesto de Fórmula (II), opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

En otra formulación no limitante, el paso formador de carboxilato de dienol morfina se lleva a cabo agregando una primera base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a una mezcla que contiene un compuesto de Fórmula (II), opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, seguido de la adición de un agente acilante, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

En otra formulación no limitante, el paso formador de carboxilato de dienol morfina se lleva a cabo agregando un agente acilante, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, a una mezcla que contiene un compuesto de Fórmula (II), opcionalmente en presencia de un solvente orgánico, seguido de la adición de una primera base, opcionalmente en presencia de un solvente orgánico.

En una formulación, el compuesto de Fórmula (II) se prepara usando el paso formador de morfina y no se aísla antes de ser usado en el paso formador de carboxilato de dienol morfina.

En otra formulación, el compuesto de Fórmula (II) no se aísla después del paso formador de carboxilato de dienol morfina, y el agente acilante y la primera base se agregan al compuesto de Fórmula (II). Es decir un método "one pot".

En otra formulación, el compuesto de Fórmula (II) no se aísla después del paso formador de morfina, y el agente acilante y la primera base se agregan simultáneamente al compuesto de Fórmula (II).

En otra formulación, el compuesto de Fórmula (II) no se aísla después del paso formador de morfina, y el agente acilante se agrega primero al compuesto de Fórmula (II) seguido de la adición de la primera base.

En otra formulación, el compuesto de Fórmula (II) no se aísla después del paso formador de morfina y la primera base se agrega primero al compuesto de Fórmula (II) seguido de la adición del agente acilante.

En otra formulación, el paso formador de morfina comprende además una segunda base; el compuesto de Fórmula (II) no se aísla después del paso formador de morfina; y el agente acilante se agrega al compuesto de Fórmula (II) seguido de la adición de la primera base.

En otra formulación, el paso formador de morfina comprende además una segunda base; el compuesto de Fórmula (II) no se aísla después del paso formador de morfina; y el agente acilante y la primera base se agregan simultáneamente al compuesto de Fórmula (II); donde la segunda base y la primera base son las mismas.

En una formulación, el compuesto de Fórmula (II) no se aísla después del paso formador de morfina, y el paso formador de morfina comprende el uso de una primera base y una segunda base. Cuando el paso formador de morfina comprende el uso de una primera base y una segunda base, la primera base y la segunda base pueden ser iguales o diferentes. En una formulación, la primera base y la segunda base son las mismas. En otra formulación, la primera base y la segunda base son ambas trietilamina.

En otra formulación, el compuesto de Fórmula (II) se aísla previo a su uso en el paso formador de carboxilato de dienol morfina. Los métodos para aislar el compuesto de Fórmula (II) incluyen aquellos discutidos en la Sección 4.2 para las cetonas o aldehídos formados en el método formador de carbonilo.

Si se desea, los compuestos de Fórmula (III) pueden ser aislados y purificados mediante métodos comparables con aquellos discutidos en la Sección 4.2 para aislar y purificar las cetonas o aldehídos formados en el método formador de carbonilo y/o mediante métodos descritos más abajo.

En una formulación, un método para aislar un compuesto de Fórmula (III) comprende contactar el compuesto de Fórmula (III) con un solvente orgánico y agua.

Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (III) puede aislarse al contactar una mezcla (el "paso de contacto") que comprende el compuesto de Fórmula (III) y un solvente orgánico con agua que es opcionalmente acidificada. Cuando el agua se usa en el paso de contacto, no es acidificada, la fase orgánica es recolectada, la fase acuosa puede contactarse además con el solvente orgánico y la mezcla bifásica resultante puede opcionalmente ser tratada además con una base como NaOH acuoso al 25% para aumentar el pH de la fase acuosa para estar en el rango de alrededor de 7,0 hasta alrededor de 9,0.

Cuando el agua usada en el paso de contacto es acidificada, la fase acuosa es recolectada; la fase acuosa se contacta con una fase orgánica; la mezcla bifásica resultante se trata además con una base como NaOH acuosa al 25% para aumentar el pH de la fase acuosa para estar en el rango desde alrededor de 7,0 hasta alrededor de 9,0; y la fase orgánica es recolectada.

Las fases orgánicas combinadas se concentran a un residuo bajo presión reducida, y el residuo resultante puede ser adicionalmente aislado y purificado mediante métodos comparables con aquellos descritos anteriormente en la Sección 4.2 como por ejemplo, destilación, cristalización y/o cromatografía.

Los ejemplos no limitantes de solventes orgánicos útiles para contactar un compuesto de Fórmula (III) en presencia de agua incluyen solventes orgánicos inmiscibles en agua como hidrocarburos (C_4 - C_{10}) alifáticos de cadena lineal y ramificada como butanos, pentanos, hexanos, heptanos, octanos, nonanos, decanos; hidrocarburos (C_4 - C_7) alifáticos cíclicos como ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano; hidrocarburos aromáticos como benceno, tolueno y xileno, cada uno de los cuales puede ser sustituido por uno o más grupos halo o hidroxilo; hidrocarburos (C_1 - C_3) sustituidos por dos o más grupos halo como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; dialquil éteres como dietil éter, diisopropil éter, dibutil éteres y metil butil éteres; etil acetato; y cualquier mezcla de los mismos. En una formulación, el solvente orgánico es diclorometano.

Los compuestos de Fórmula (III) son útiles para elaborar alcaloides morfínicos como naloxona, naltrexona y oxycodona mediante métodos conocidos en el arte (véase por ejemplo Patente Estadounidense No. 6.013.796 a Huang *et al.*)

Si se desea, el grupo protector R_3 del compuesto de Fórmula (III) puede removerse y reemplazarse con un grupo como $-H$ (el "paso de desprotección").

Usualmente, el paso de desprotección no se lleva a cabo hasta completar otros procesos químicos que podrían ser afectados de manera adversa por la presencia de un grupo hidroxilo en el anillo bencílico del alcaloide morfínico. Los métodos para remover grupos protectores específicos de los alcaloides morfínicos se describen, por ejemplo, en la Patente Estadounidense No. 4.472.253 a Schwartz (donde R_3 es -alquilo); Patente Estadounidense No. 5.112.975 a Wallace (donde R_3 es -carbonato); y la Patente Estadounidense No. 6.008.355 a Huang *et al.* (donde R_3 es -alilo); o mediante métodos conocidos en el arte para desproteger fenoles (véase, por ejemplo, Greene *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis* 143-170 (1991), incorporándose cada referencia en la presente, por referencia).

Según se citó anteriormente, la presente invención se refiere además a compuestos novedosos de Fórmula (III), donde R_3 es $-\text{Si}((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil})_3$, $-\text{Si}(\text{aril})(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil}_2$, o $-\text{Si}(\text{aril})_2(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil}$; y R_4 es $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil}$.

En una formulación, la presente invención se refiere a compuestos novedosos de Fórmula (III), donde R_3 es $-\text{Si}((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil})_3$.

En otra formulación, la presente invención se refiere además a compuestos novedosos de Fórmula (III), donde R_3 es $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$.

En otra formulación, la presente invención se refiere además a compuestos novedosos de Fórmula (III), donde R_4 es $-\text{CH}_3$.

Los compuestos novedosos de fórmula (III) pueden prepararse dejando reaccionar un compuesto de fórmula (II), donde R_3 es $-\text{Si}((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil})_3$, $-\text{Si}(\text{aril})(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil}_2$, o $-\text{Si}(\text{aril})_2(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil}$; con una primera base y un agente acilante bajo condiciones suficientes para elaborar un compuesto de Fórmula (III) según se describe anteriormente.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar a entender la invención y no limitan la invención descrita y reivindicada en la presente. Dichas variaciones de la invención, incluyendo la sustitución de todos los equivalentes ahora conocidos y desarrollados después, que estarían dentro del alcance de aquellos con habilidad en el arte, y cambios en las formulaciones o cambios menores en el diseño experimental, están dentro del ámbito de la presente invención.

5. Ejemplos

5.1. Ejemplo 1: Síntesis de 3-O-Bis(dimetil-t-butil)sililmorfina

Se agregó una solución de dimetil-t-butilsilicloruro (0,115 g, 0,76 mmol) en tetrahidrofurano (76 mL) (Aldrich) por alrededor de 5 min a una solución de base de morfina (20,38 g, 71 mmol), imidazol (14,59 g; 214 mmol) y dimetilformamida ("DMF") (100ml) a 25°C bajo atmósfera N_2 . La solución verde resultante se agitó a 25°C por 24 h y se concentró bajo presión reducida y a 40°C. La mezcla viscosa resultante se agregó al agua desionizada (500 g) a 25°C, y el precipitado blanco resultante se

recolectó vía filtración. Los sólidos se disolvieron en diclorometano (100 ml) y se recolectó la fase orgánica resultante. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida a 40°C. El residuo resultante se recrystallizó a partir del heptano hirviendo (75 ml) para proporcionar 3-O-bis(dimetil-t-butil)sililmorfina como cristales blancos. Rendimiento: 13,80 g (34 mmol, 48%).

5.2. Ejemplo 2: Síntesis one pot de Acetato de Dienol Codeinona

Preparación de Codeinona: Se colocó ácido tricloroisocianúrico (2,30g, 3,8 mmol) en un matraz de base redonda de 100 ml equipado con una cabeza de destilación y los contenidos del matraz se enfriaron a -30°C bajo una atmósfera de N₂. Se colocó diclorometano anhidro (15 ml) en un matraz, y la suspensión resultante se agitó por 30 min a -30°C. Una solución de codeína (2,97 g, 9,9 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) se agregó por goteo por alrededor de 5 min a la suspensión y los contenidos del matraz se mezclaron por alrededor de 30 min a -30°C. La suspensión lechosa resultante se mantuvo a -30°C, y se agregó por goteo trietilamina pura (6,91 ml, 50 mmol), por alrededor de 10 min. La suspensión café clara resultante se entibió a 10°C por 2 h, tiempo en el que se completó la conversión de codeína a codeinona.

Preparación de Acetato de Dienol Codeinon: La suspensión café de arriba se le dejó entibiar a temperatura ambiente, y se agregó anhídrido acético puro (4,68 ml, 50 mmol). Los contenidos del matraz se entibieron a alrededor de 50°C, y alrededor de 90% del diclorometano se removió por destilación. La pasta acuosa resultante se dejó enfriar a alrededor de 25°C y se mezcló por 17H a 25°C, tiempo en el que se completó la conversión de codeinona a acetato de dienol codeinona.

Se agregó diclorometano (20 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se enfrió a 0°C. Una solución de 3 ml de ácido fórmico 88%(p/p) en 20 ml de agua a alrededor de 0°C se agregó a la mezcla enfriada y la mezcla bifásica se agitó por 5 min a 0°C. La fase orgánica resultante se recolectó y se lavó con una solución de 1 ml de ácido fórmico 88% (w/w) en 20 ml de agua. Las capas acuosas se combinaron y se enfriaron a alrededor de 0°C. Se agregó diclorometano (20 ml), luego se agregó hidróxido de sodio acuoso 25% (p/p) hasta que el pH de la fase acuosa fue 8,75. La capa acuosa se recolectó, y se extrajo con diclorometano (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida a 30°C. El residuo aceitoso resultante se secó además a 40 Torr a 30°C para proporcionar acetato de dienol codeinona como un sólido café claro. Rendimiento: 2,82 g (83 mmol; 84%).

No se limitará el ámbito de la presente invención por las formulaciones específicas divulgadas en los ejemplos que están destinados a ilustrar algunos de los

aspectos de la invención y cualquier formulación que sea funcionalmente equivalente está dentro del ámbito de esta invención. Ciertamente, distintas modificaciones de la invención junto con aquellas mostradas y descritas en la presente serán aparentes para aquellos con habilidad en el arte y están destinadas a estar dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

Se han citado muchas referencias cuyas divulgaciones se incorporan, en su totalidad, en la presente por referencia.

4

NUEVAS REIVINDICACIONES

1. Composición **CARACTERIZADA** porque comprende un compuesto de fórmula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base, en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil o -fenilo.

2. Composición de acuerdo a la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA** porque R_1 es $-CH_3$ y R_2 es $-(C_1-C_{20})$ alquil y preferentemente R_1 es $-CH_3$ y R_2 es $-(C_{12})$ alquil.

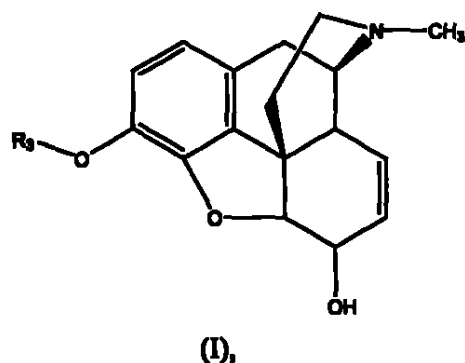
3. Composición de acuerdo a la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA** porque la cantidad del compuesto de fórmula R_1SR_2 se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 9,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 5,0 o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 3,5 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

4. Composición de acuerdo a la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA** porque la base es una amina orgánica, y preferentemente es trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilpiridina o dimetilaminopiridina y más preferentemente es trietilamina.

5. Composición de acuerdo a la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA** porque la cantidad de base se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 15,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 10,0, o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 7,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

6. Composición de acuerdo a la Reivindicación 1, **CARACTERIZADA** porque además comprende un alcohol primario o secundario.

7. Composición de acuerdo a la Reivindicación 6, **CARACTERIZADA** porque el alcohol secundario tiene la fórmula (I):



en donde R₃ es un grupo protector.

8. Composición de acuerdo a la Reivindicación 6, **CARACTERIZADA** porque la cantidad de alcohol se encuentra dentro del rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 9,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 5,0 o desde alrededor de 2,0 a alrededor de 4,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

9. Composición de acuerdo a la Reivindicación 1 **CARACTERIZADA** porque además comprende un solvente orgánico y el solvente orgánico es preferentemente benceno, tolueno, xileno, mesitileno, clorobenceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, éter dietilo, éter dipropilo, éter di-butilo, éter metil-tert-butilo, tetrahidrofurano, metiltetrahidrofurano, etil acetato, o cualquier combinación de los mismos y más preferentemente es diclorometano.

10. Método para preparar una ketona, **CARACTERIZADO** porque comprende permitir que un alcohol secundario reaccione en presencia de un compuesto de la fórmula R₁SR₂, ácido tricloroisocianúrico y una base bajo condiciones suficientes como para preparar la ketona, en donde R₁ y R₂ son cada uno independientemente -(C₁-C₂₀) alquil, -(C₃-C₈)cicloalquil o -fenilo.

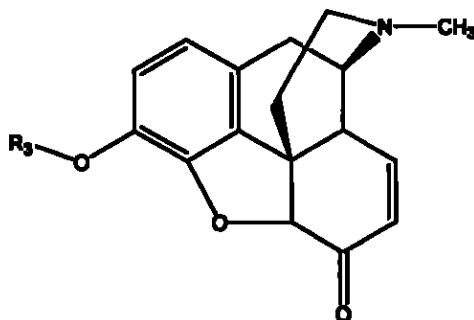
11. Método de acuerdo a la Reivindicación 10, **CARACTERIZADO** porque R_1 es $-CH_3$ y R_2 es $-(C_1-C_{20})$ alquil, y preferentemente R_1 es $-CH_3$ y R_2 es $-(C_{12})$ alquil.

12. Método de acuerdo a la Reivindicación 10, **CARACTERIZADO** porque la cantidad del compuesto de formula R_1SR_2 se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 9,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 5,0 o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 3,5 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

13. Método de acuerdo a la Reivindicación 10, **CARACTERIZADO** porque la cantidad de base se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 15,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 10,0 o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 7,0 equivalentes molares por equivalente molar de ácido tricloroisocianúrico.

14. Método para preparar un aldehído, **CARACTERIZADO** porque comprende permitir que un alcohol primario reaccione en presencia de un compuesto de formula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base bajo condiciones suficientes para preparar el aldehído, en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil o -fenilo.

15. Método para preparar un compuesto de la fórmula (II):

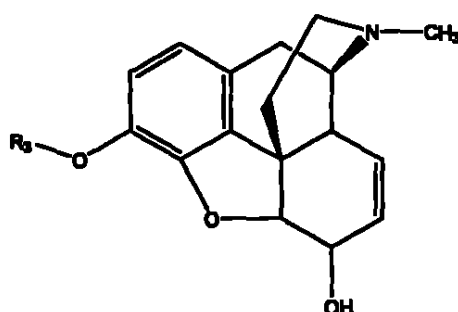


61

- 4 -

(II)

CARACTERIZADO porque comprende permitir que un compuesto de la fórmula (I):



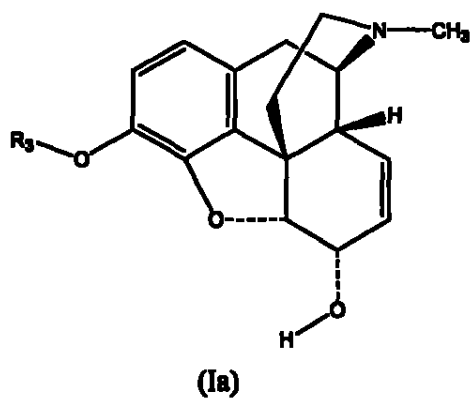
(I)

reaccione en presencia de un compuesto de formula R_1SR_2 y un reactivo que contiene cloro bajo condiciones suficientes para preparar el compuesto de la fórmula (II); en donde

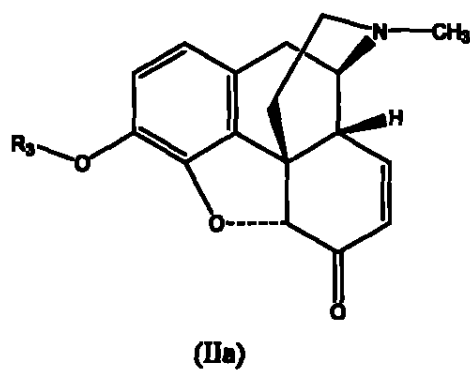
R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil o -fenilo; y

R_3 es un grupo protector.

16. Método de acuerdo a la Reivindicación 15, **CARACTERIZADO** porque el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia):



y el compuesto de la formula (II) es un compuesto de la fórmula (IIa):

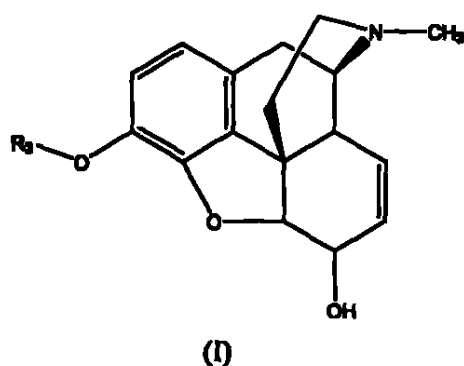


17. Método de acuerdo a la Reivindicación 15, **CARACTERIZADO** porque además comprende el uso de una base.

18. Método de acuerdo a la Reivindicación 17 o 10, **CARACTERIZADO** porque la base es una amina orgánica y preferentemente es trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilpiridina o dimetilaminopiridina y más preferentemente es trietilamina.

19. Método de acuerdo a la Reivindicación 17, **CHARACTERIZADO** porque la cantidad de base se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 15,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 10,0 o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 7,0 equivalentes molares por equivalente molar del reactivo que contiene cloro.

20. Composición **CHARACTERIZADA** porque comprende un compuesto de la fórmula (I):

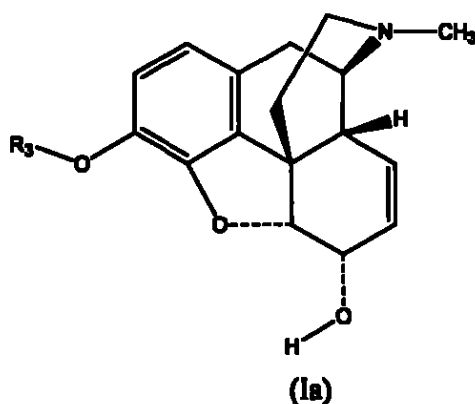


un compuesto de la formula R_1SR_2 y un compuesto que contiene cloro; en donde

R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil o -fenilo; y

R_3 es un grupo protector.

(22.) Composición de acuerdo a la Reivindicación 20, **CHARACTERIZADA** porque el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia).



22. Composición de acuerdo a la Reivindicación 20, **CARACTERIZADA** porque el reactivo que contiene cloro es ácido tricloroisocianúrico, N-clorosuccinimida, sodio dicloroisocianurato, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina, Cl_2 , hipoclorito de calcio, o cualquier mezcla de los mismos y preferentemente es ácido tricloroisocianúrico, N-clorosuccinimide, Cl_2 , o cualquier mezcla de los mismos y más preferentemente es ácido tricloroisocianúrico.

23. Composición de acuerdo a la Reivindicación 7 ó 20, **CARACTERIZADA** porque R_3 es $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquil, -benzilo, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquil, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ alquil, $-\text{Si}((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil})_3$, $-\text{Si}(\text{arilo})((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil})_2$, $-\text{Si}(\text{aril})_2((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil})$, $-\text{P}(\text{O})((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil})_2$, $-\text{P}(\text{S})((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil})_2$, o $\text{S}(\text{O})\text{OC}_6\text{H}_4-p\text{-CH}_3$ y preferentemente R_3 es

a) $-\text{CH}_3$; o

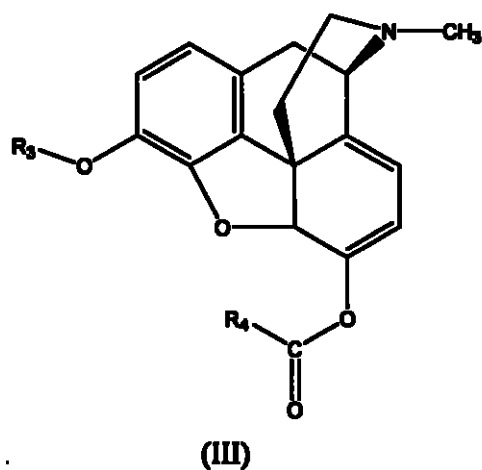
b) $-\text{Si}((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil})_3$, $-\text{Si}(\text{arilo})((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil})_2$, o $-\text{Si}(\text{arilo})_2(\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil}$, y preferentemente es $\text{Si}((\text{C}_1-\text{C}_{10})\text{alquil})_3$; y más preferentemente es $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$.

24. Composición de acuerdo a la Reivindicación 20 **CARACTERIZADA** porque además comprende una base.

65

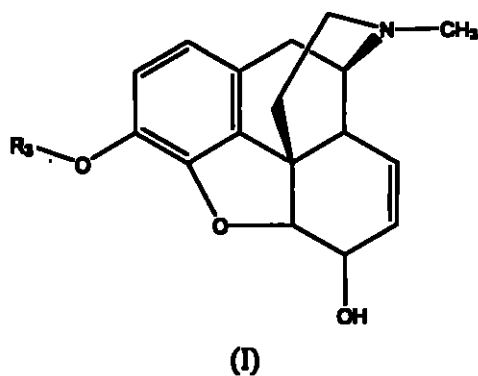
25. Composición de acuerdo a la Reivindicación 20 **CARACTERIZADA** porque además comprende un solvente orgánico.

26. Método para preparar un compuesto de la fórmula (III):

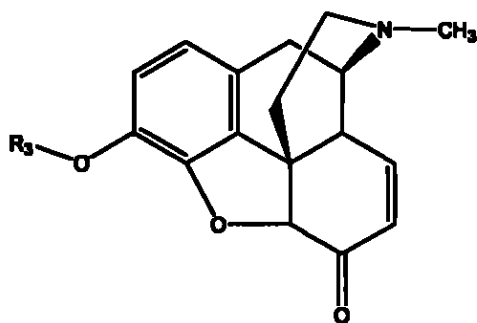


CARACTERIZADO porque comprende:

(a) permitir que un compuesto de la formula (I):



reaccione en presencia de un compuesto de fórmula R_1SR_2 y un reactivo que contiene cloro bajo condiciones suficientes para preparar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

y

(b) permitir que el compuesto de la fórmula (II) reaccione con una primera base y una agente acilante de fórmula $R_4(C(O)OC(O)R_4$ o $R_4C(O)X$ bajo condiciones suficientes para preparar el compuesto de la fórmula (III), en donde:

R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_8)$ cicloalquil o -fenilo;

R_3 es un grupo protector;

R_4 es $-(C_1-C_{10})$ alquil; y

X es -Cl, -Br o -I.

27. Método de acuerdo a la Reivindicación 26 ó 15, **CARACTERIZADO** porque R_3 es $-(C_1-C_{10})$ alquil, benzilo, $-C(O)(C_1-C_{10})$ alquil, $-C(O)O(C_1-C_{10})$ alquil, $-Si((C_1-$

C_{10} alquil) $_3$, $-Si(arilo)((C_1-C_{10})alquil)_2$, $-Si(arilo)_2((C_1-C_{10})alquil)$, $P(O)((C_1-C_{10})alquil)_2$, $-P(S)((C_1-C_{10})alquil)_2$, o $-S(O)OC_6H_4-p-CH_3$ y preferentemente R_3 es

a) $-CH_3$; o

b) $Si((C_1-C_{10})alquil)_3$, $-Si(arilo)(C_1-C_{10})alquil)_2$ o $-Si(arilo)_2(C_1-C_{10})alquil$ y preferentemente es $-Si((C_1-C_{10})alquil)_3$ y más preferentemente es $-Si(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$.

28. Método de acuerdo a la Reivindicación 26 ó 15, **CHARACTERIZADO** porque el reactivo que contiene cloro es ácido tricloroisocianúrico, N-clorosuccinimida, sodio dicloroisocianurato, 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina, Cl_2 , hipoclorito de calcio, o cualquier mezcla de los mismos y preferentemente es ácido tricloroisocianúrico.

29. Método de acuerdo a la Reivindicación 26 ó 15, **CHARACTERIZADO** porque la cantidad del compuesto de la formula (I) se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 9,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 5,0 o desde alrededor de 2,0 a alrededor de 4,0 equivalentes molares por equivalente molar de reactivo que contiene cloro.

30. Método de acuerdo a la Reivindicación 26 ó 15, **CHARACTERIZADO** porque R_1 es $-CH_3$ y R_2 es $-(C_1-C_{20})alquil$, y preferentemente R_1 es $-CH_3$ y R_2 es $-(C_{12})alquil$.

31. Método de acuerdo a la Reivindicación 26 ó 15, **CHARACTERIZADO** porque la cantidad de compuesto de formula R_1SR_2 se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 9,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 5,0 o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 3,5 equivalentes molares por equivalente molar de reactivo que contiene cloro.

32. Método de acuerdo a la Reivindicación 26, **CHARACTERIZADO** porque el paso (a) además comprende el uso de una segunda base.

68

33. Método de acuerdo a la Reivindicación 32, **CHARACTERIZADO** porque la segunda base es una amina orgánica, y preferentemente es trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilpiridina o dimetilaminopiridina y más preferentemente es trietilamina.

34. Método de acuerdo a la Reivindicación 32, **CHARACTERIZADO** porque la cantidad de segunda base se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1,0 a alrededor de 15,0, desde alrededor de 2,0 a alrededor de 10,0 o desde alrededor de 2,5 a alrededor de 7,0 equivalentes molares por equivalente molar del reactivo que contiene cloro.

35. Método de acuerdo a la Reivindicación 26, **CHARACTERIZADO** porque la primera base es una amina orgánica, y preferentemente es trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, dimetilpiridina o dimetilaminopiridina, y más preferentemente es trietilamina.

36. Método de acuerdo a la Reivindicación 26, **CHARACTERIZADO** porque el agente acilante es

a) $R_4C(O)OC(O)R_4$ y preferentemente es $-CH_3C(O)OC(O)CH_3$; o

b) $R_4C(O)X$, y preferentemente es $CH_3C(O)X$ y más preferentemente es $CH_3C(O)Cl$.

37. Método de acuerdo a la Reivindicación 26, **CHARACTERIZADO** porque la cantidad de primera base se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1 a alrededor de 10, desde alrededor de 2 a alrededor de 7 o desde alrededor de 3 a alrededor de 6 equivalentes molares por equivalente molar de agente acilante.

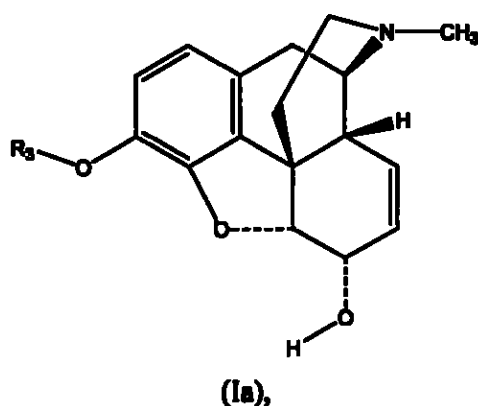
38. Método de acuerdo a la Reivindicación 26, **CHARACTERIZADO** porque la cantidad de agente acilante se encuentra dentro de un rango desde alrededor de 1 a alrededor

de 15, desde alrededor de 1 a alrededor de 10 o desde alrededor de 2 a alrededor de 7 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de la fórmula (II).

39. Método de acuerdo a la Reivindicación 32, **CARACTERIZADO** porque la primera base y la segunda base son las mismas.

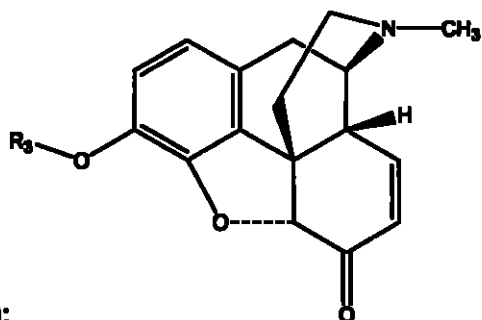
40. Método de acuerdo a la Reivindicación 26, **CARACTERIZADO** porque
I. el paso (a) además comprende aislar el compuesto de la fórmula (II) antes de llevar a cabo el paso (b); o
II. el (b) se lleva a cabo sin antes aislar el compuesto de la fórmula (II) preparado en el paso (a).

41. Método de acuerdo a la Reivindicación 26, **CARACTERIZADO** porque el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (Ia):



70

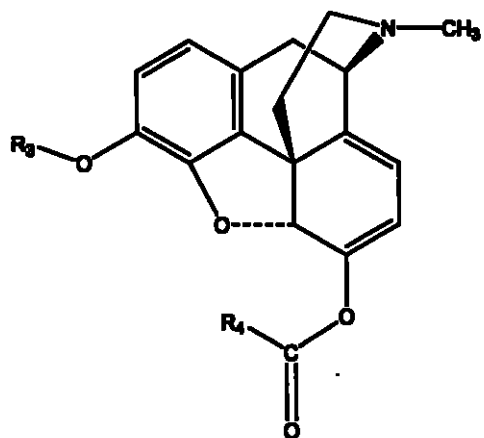
el compuesto de la fórmula (II) es un compuesto de la fórmula



(IIa):

(IIa),

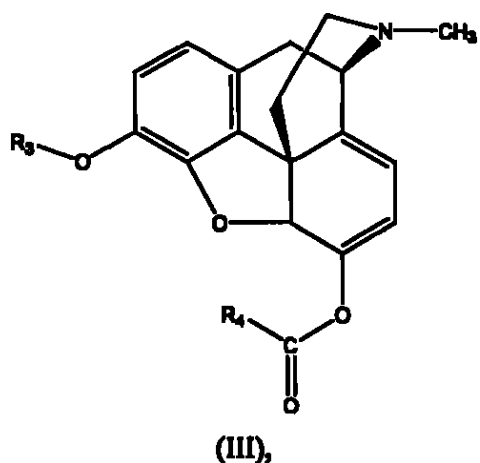
y el compuesto de la fórmula (III) es un compuesto de la fórmula (IIIa):



(IIIa).

42. Un compuesto de la fórmula (III):

71



CARACTERIZADO porque:

R_3 es $\text{Si}((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil})_3$, $-\text{Si}(\text{arilo})(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil})_2$, o $-\text{Si}(\text{arilo})_2(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil})$;

y

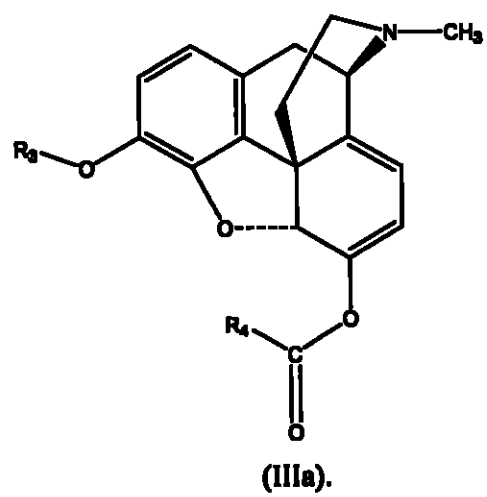
R_4 es $-(\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil}$.

43. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 42, **CARACTERIZADO** porque R_3 es $-\text{Si}((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{alquil})_3$, y preferentemente es $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$ y R_4 preferentemente es $-\text{CH}_3$.

44. Compuesto de acuerdo a la Reivindicación 42, **CARACTERIZADO** porque el compuesto de la fórmula (III) es un compuesto de la fórmula (IIIa):

2

- 15 -



23

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

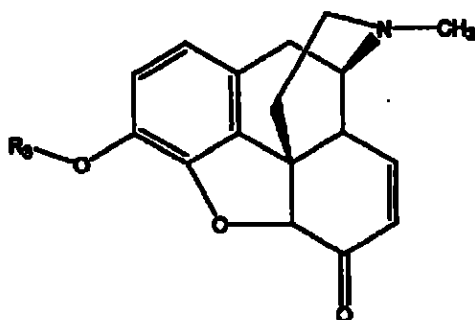
EXTRACTO PARA LA PUBLICACION

SOLICITUD DE PATENTE
PCT

.(21).	No. SOLICITUD	06-088020	.(51)	INT.CL:	C07D 489/02
.(22)	FECHA DE PRESENTACION	04/09/06	.(71)	SOLICITANTE:	EURO-CELTIQUE S.A.
.(30)	PRIORIDAD				
.(31)	No. DE SOLICITUD	60/542,711	.(72)	INVENTORES:	STUMPF Andreas
.(32)	FECHA DE PRESENTACION	06.02.2004			
.(33)	PAIS	E.U.A	.(74)	APODERADO:	LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON
.(54)	TITULO:	MÉTODOS PARA ELABORAR MORFINONAS 3-O PROTEGIDAS Y CARBOXILATOS DE DIENOL MORFINONA 3-O PROTEGIDOS			
.(57)	RESUMEN				

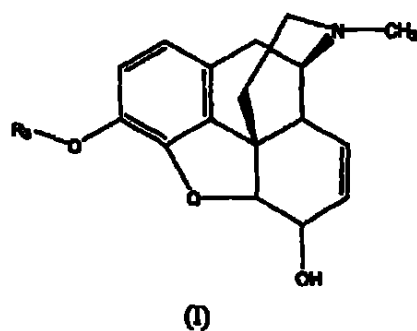
1. Composición **CARACTERIZADA** porque comprende un compuesto de formula R_1SR_2 , ácido tricloroisocianúrico y una base, en donde R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_6)$ cicloalquil o -fenilo.

15. Método para preparar un compuesto de la fórmula (II):



24

20. Composición **CARACTERIZADA** porque comprende un compuesto de la fórmula (I):



un compuesto de la fórmula R_1SR_2 y un compuesto que contiene cloro; en donde

R_1 y R_2 son cada uno independientemente $-(C_1-C_{20})$ alquil, $-(C_3-C_6)$ cicloalquil o -fenilo; y

R_3 es un grupo protector.

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la Invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

04 SET. 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 August 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/077957 A2

(51) International Patent Classification⁷: C07D 489/02

(21) International Application Number:
PCT/US2005/003390

(22) International Filing Date: 4 February 2005 (04.02.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
60/542,711 6 February 2004 (06.02.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): EURO-
CELTIQUE S.A. [LU/LU]; 122 Boulevard de la Petrusse,
L-2330 Luxembourg (LU).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): STUMPF, Andreas
[DE/US]; 5504 Aspen Street, Dublin, CA 94568-7678
(US).

(74) Agents: ABRAMS, Samuel, B. et al.; Jones Day, 222 East
41st Street, New York, NY 10017-6702 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

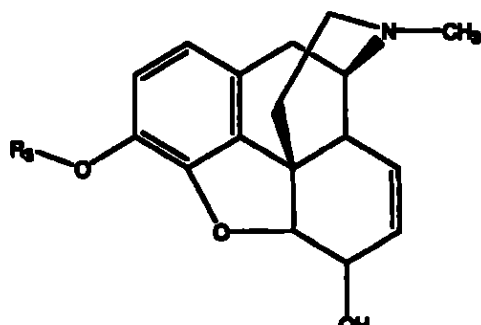
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: METHODS FOR MAKING 3-O-PROTECTED MORPHINONES AND 3-O-PROTECTED MORPHINONE DIENOL
CARBOXYLATES



(I)

(57) Abstract: Disclosed are methods for making aldehy-
des and ketones comprising allowing the corresponding pri-
mary or secondary alcohol to react in the presence of tri-
chloroisocyanuric acid, a compound of formula R_1SR_2 and
a base. In one embodiment, the alcohol is a compound of
formula (I) wherein R_1 is a protecting group. Also disclosed
are methods for making 3-O-protected morphine dienol car-
boxylates comprising allowing a compound of formula (I) to
oxidize in the presence of a chlorine-containing compound
and a compound of formula R_1SR_2 ; and allowing the prod-
uct of the oxidation step to react with an acylating agent.

WO 2005/077957 A2

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE
Apoderado(a) y/o Representante de
EURO-CELTIQUE S.A.

REFERENCIA	Radicación No.	06 88020
	Solicitud internacional	PCT/US2005/003390
	Fecha inicio fase nacional	06/09/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13572

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Debe aclarar el número de reivindicaciones, por cuanto la publicación en fase nacional presenta inconsistencias en su numeración.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 24 NOV. 2006
aallvarado