

(11) Número de Publicação: **PT 1812399 E**

(51) Classificação Internacional:
C07D 217/20 (2007.10) **C07D 221/28** (2007.10)
C07C 233/01 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 2005.10.21	(73) Titular(es): MALLINCKRODT BAKER, INC. 675 MCDONNELL BOULEVARD, P.O. BOX 5840 ST. LOUIS, MO 63134 US
(30) Prioridade(s): 2004.11.04 US 625397 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2007.08.01	
(45) Data e BPI da concessão: 2009.12.02 023/2010	(72) Inventor(es): GARY L. CANTRELL US PETER XIANQI WANG US FRANK W. MOSER US DANIEL P. MAGPARANGALAN US
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **INTERMEDIÁRIOS OPIATO E MÉTODOS DE SÍNTESE**

(57) Resumo:

RESUMO

"INTERMEDIÁRIOS OPIATO E MÉTODOS DE SÍNTESE"

São proporcionadas novas composições de intermediário opiato e métodos de síntese que incluem alteração no modelo de substituição do anel aromático do intermediário pré-Grewe.

DESCRIÇÃO

"INTERMEDIÁRIOS OPIATO E MÉTODOS DE SÍNTESE"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os alcalóides de morfina representam uma família de produtos naturais estruturalmente relacionados de grande importância medicinal. Uma síntese total eficiente de (-)-morfina e derivados seleccionados tem sido portanto objectivo de muitos esforços sintéticos no século passado. Embora várias vias tenham sido efectuadas, todas requerem processos sintéticos longos através de numerosos passos resultando em baixos rendimentos totais e em alguns casos que proporcionando apenas material racémico. Nenhum é apropriado para *aumentar a escala* para um processo industrial padrão. Assim, é necessário um método prático que minimize o número de passos e isolamentos intermediários, que seja robusto, que necessite de reagentes e materiais de partida económicos e que maximize o rendimento total. Para realizar estes objectivos, os métodos revelados nas Patentes U.S. Nos. 4 368 326, 4 521 601, 5 668 285 de Rice et al. (em seguida Rice) e H.C. Beyerman, E. Buurman, L. Maat e C. Olieman, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 95, 184 (1976) (posteriormente Beyerman) têm sido utilizados como base para uma síntese híbrida no sistema anelar da morfina focalizado inicialmente em melhorar o passo chave de ciclização de Grewe.

A ciclização de Grewe é um método de encerramento de anel que, na presente invenção, utiliza bromo ou outros halogéneos como um grupo bloqueado de posição. A influência desactivante do halogéneo no anel fenólico é superada pela utilização de "super" ácidos na ciclização de Grewe (J. Het. Chem., Junho de 1974, 363).

Na síntese de Beyermen, o intermediário chave tem uma substituição de hidroxilo adicional no anel aromático que permite a ciclização de Grewe sob condições acídicas mais suaves, HCl/éter etílico, mas requer um passo de desidroxilação subsequente para remover esta função activante.

Os intermediários de Rice que sofrem ciclização de Grewe contêm um modelo de substituição metoxilo, *o*-hidroxilo e *m*-bromo no anel aromático. Uma vez que estas funções não são doadoras de electrão de mais do que três hidroxilos (Beyermen), deve ser utilizado um meio "super" ácido, ácido triflico, para formar o sistema anelar da morfina. Qualquer contaminação com água no ácido triflico reduz grandemente o rendimento pela formação de uma cetona α,β -bicíclica e seus subprodutos de polimerização. Assim, a síntese de Rice tem uma reacção ciclização crítica a meio da síntese com exigências ácidas muito limitadas, severas, caras.

A reacção de redução de dissolução do metal bem

conhecida na técnica como a redução de *Birch* é utilizada para reduzir compostos, incluindo a redução de compostos aromáticos a 1,3-ciclo-hexadieno ou 1,4-ciclo-hexadieno e reacções de desalogenação. Embora efectuada sob condições de reacção severas, a redução é uma ferramenta transformacional importante para os químicos e tem sido extensamente aplicada em síntese orgânica na redução parcial de um anel aromático a 1,4-ciclo-hexadienos ou 1,3-ciclo-hexadienos. A redução de outros grupos funcionais num anel aromático ou olefina, incluindo a ligação C-X, em que X é um halogéneo, a C-H acontece normalmente.

A redução de dissolução do metal inclui a reacção com um metal alcalino na presença de uma base que contém azoto, normalmente amoníaco. O metal alcalino é tipicamente Li, Na, K ou Ca num sistema de solvente que inclui álcoois simples e éteres mantidos a temperatura reduzida.

A reacção de redução modificada utilizada na presente invenção proporciona um método para prevenir a redução de pelo menos um anel aromático substituído com um halogéneo de um composto aromático, permitindo a redução de pelo menos um grupo funcional no composto aromático. Este método é o assunto da aplicação provisória co-pendente Ser. N° 60/534592, arquivado a 6 de Janeiro de 2004, para os mesmos cessionários que da presente invenção. Neste método presentemente preferido, são substituídos pelo menos um grupo hidroxilo e um halogéneo no anel aromático que não sofre redução. O composto aromático reage então com pelo menos um metal alcalino numa base que contém pelo menos um

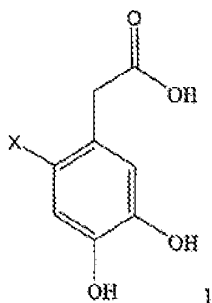
azoto que contém e pelo menos um álcool, mantendo uma proporção do álcool para a base que contém o azoto. Pelo menos, um anel aromático substituído com halogéneo do com uma função hidroxilo é protegido de redução, enquanto o grupo desejado sofre redução.

A reacção requer condições reaccionais moderadas para a redução de dissolução do metal. A redução de metal modificada utiliza um metal alcalino, normalmente lítio, sódio, potássio, cálcio ou uma sua mistura como um reagente redutor. A reacção inclui ainda uma base que contém azoto, normalmente amoníaco ou uma amina inferior, e a presença de pelo menos um álcool. Aminas inferiores apropriadas incluem mas não estão limitadas amoníaco, metilamina, etilamina, etilenediamina e suas misturas. Os seguintes solventes/bases com azoto são particularmente bem apropriados para a presente invenção: uma mistura de pelo menos um álcool e amoníaco ou pelo menos uma amina inferior, ou pelo menos um álcool, amoníaco ou pelo menos uma amina inferior e pelo menos um co-solvente orgânico. Co-solventes orgânicos apropriados incluem mas não estão limitados a THF, éter e suas misturas. A redução de dissolução do metal é efectuada a uma temperatura reduzida e a uma proporção de base que contém azoto para álcool à qual a redução ou desalogenação do anel aromático protegido está prevenida. Uma proporção presentemente preferida de álcool para base que contém azoto é cerca de 1:1 a cerca de 1:4. A temperatura de reacção é normalmente mantida a cerca de -30°C ou abaixo.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

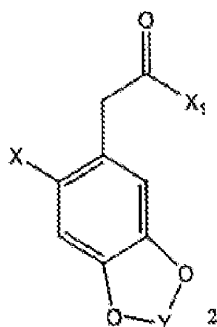
Num aspecto da presente invenção é proporcionado um método para a síntese de um intermediário opiato. O método inclui:

a) reacção de um composto de Fórmula 1



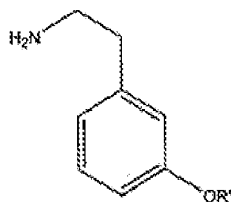
em que X é F ou Cl;

com pelo menos um haleto seleccionado do grupo constituído por haleto de sulfonilo e haleto de fósforo para formar um composto de Fórmula 2;



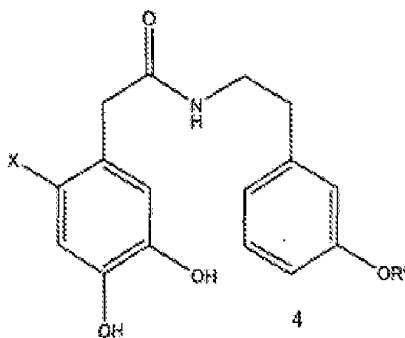
em que X é um F ou Cl; -X₁ é um Cl ou Br; e em que Y é SO quando o haleto é haleto de sulfonilo, e PCl quando o haleto é haleto de fósforo;

b) reacção de um composto de Fórmula 2 com um composto de Fórmula 3



3

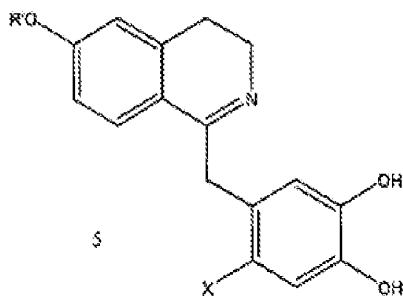
em que R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo, na presença de uma base para formar um composto de Fórmula 4;



4

em que X é um F ou Cl; e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo,

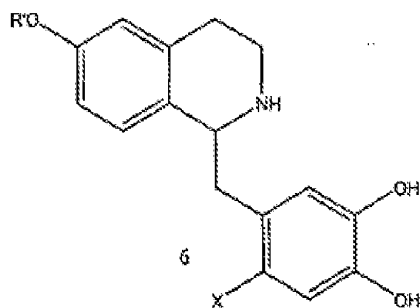
c) reacção de um composto de Fórmula 4 com pelo menos um haleto de fosforilo e hidrolisando então para formar um composto de Fórmula 5;



5

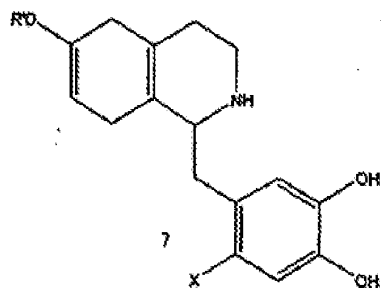
em que X é um F ou Cl; e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo,

d) reacção de um composto de Fórmula 5 como uma imina livre ou sal de imina com um agente redutor para formar um composto de Fórmula 6;



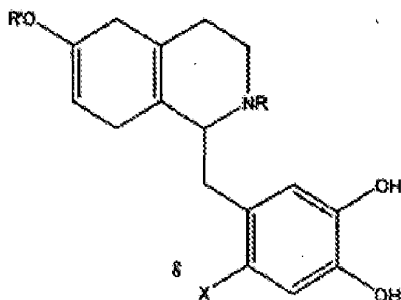
em que X é um F ou Cl e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo,

e) redução selectiva do composto de Fórmula 6 para formar um composto de Fórmula 7;



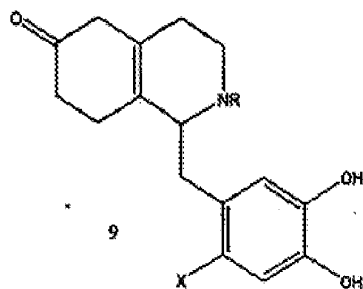
em que X é um F ou Cl e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo,

f) reacção do composto de Fórmula 7 com pelo menos um éster do ácido fórmico para formar um composto de Fórmula 8;



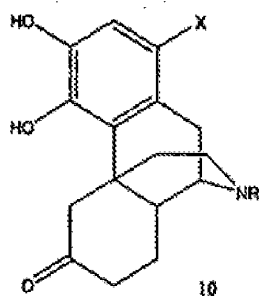
em que X é um F ou Cl; R' é um alquilo, arilo, ou acilo e R é seleccionado do grupo constituído por formilo (CO), COR'', CONHR'', COOR'', Bn (benzilo), alquilo (metilo) e sulfonamida SO₂CH₂COPh, e em que R'' é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo.

g) a hidrólise do composto de Fórmula 8 forma um composto de Fórmula 9; e



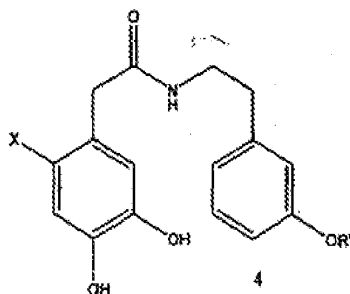
em que X é um F ou Cl; e R é formilo, COR'', CONHR'', COOR'', Bn (benzilo), alquilo (metilo), e sulfonamida SO₂CH₂COPh, e R'' é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo;

h) conversão do composto de Fórmula 9 em condições de ciclização de Grewe num ácido forte tal como definido na reivindicação 1 para formar o esqueleto da morfina, o composto de Fórmula 10.

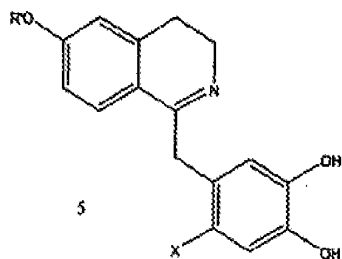


em que X é um F ou Cl e R é seleccionado do grupo constituído por formilo, COR'', CONHR'', COOR'', Bn (benzilo), alquilo (metilo), e sulfonamida SO₂CH₂COF; e R'' é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo.

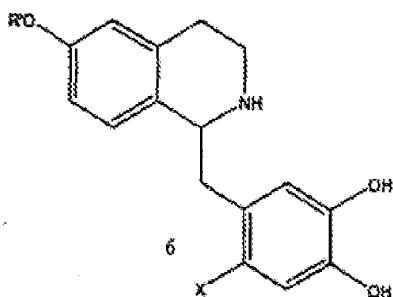
Num outro aspecto da presente invenção são proporcionadas as seguintes novas sínteses de intermediários opiatos:



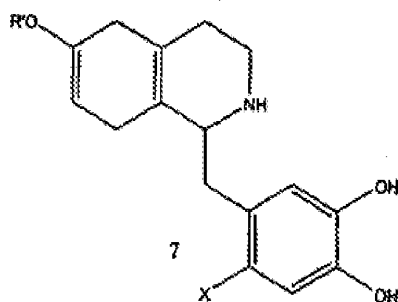
em que X é um F ou Cl e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo;



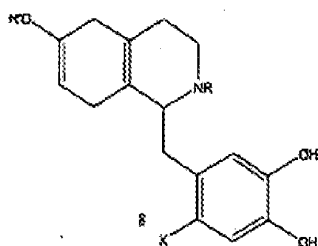
em que X é um F ou Cl e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo;



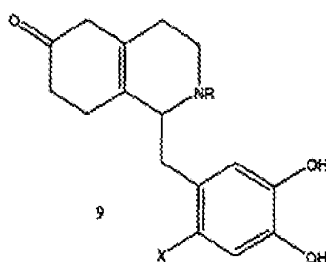
em que X é um F ou Cl e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo;



em que X é um F ou Cl e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo;



em que X é um F ou Cl e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo; e R é seleccionado do grupo constituído por formilo, COR", CONHR", COOR", Bn(benzilo); alquil(metilo) e sulfonamida SO₂CH₂; e R" é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo.



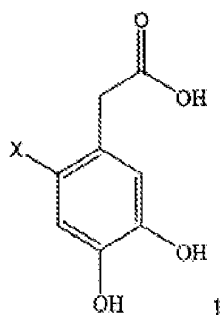
em que X é um F ou Cl e R é seleccionado do grupo constituído por formilo, COR", CONHR", Bn (benzilo), alquilo (metilo) e sulfonamida SO₂CH₂; e R" é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Determinou-se que por alteração do modelo de substituição no anel aromático do intermediário pré-Grewe a partir do metoxilo, o-hidroxilo e m-bromo (tal como revelado por Rice) para di-hidroxilo e m-haleto (Cl ou Br), evita-se a necessidade de um "super" ácido. Embora a reacção ainda se efectue em ácido triflico, podem ser utilizados muitos ácidos mais suaves que incluem mas não limitados a ácido metanossulfónico, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenossulfó-

nico, ácido benzenossulfônico e eterato de trifluoreto de boro que, com muito mais tolerância à presença de água. Assim, a reacção é mais robusta e é minimizado o rearranjo para a cetona α,β -bicíclica. Além disso, polimerização é suavizada. Esta via também é superior ao revelado por Beyermen, desde que não seja necessário nenhum passo de desidroxilação.

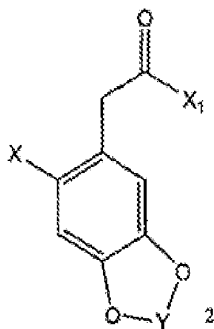
Portanto, proporciona-se novos intermediários opiato e um método melhorado para a síntese de intermediários opiato. Uma forma de realização do presente método inclui a reacção de um composto de Fórmula 1



em que X é um F ou Cl;

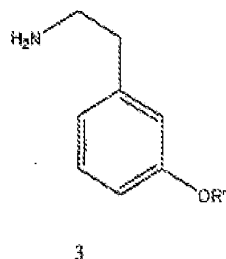
com um haleto de sulfonilo ou um haleto de fósforo para formar um composto de Fórmula 2. Haletos de sulfonilo apropriados incluem SOCl_2 e SOBr_2 com SOCl_2 a ser preferido. Haletos de fósforo apropriados incluem PBr_3 , PCl_3 e PCl_5 . O haleto reage com o diol para formar o anel heterocíclico de Fórmula 2. Numa forma de realização ilustrativa aquece-se a Fórmula 1 a refluxo em SOCl_2 /to-

lueno durante aproximadamente 3 horas após as quais se remove o solvente é removido por destilação.

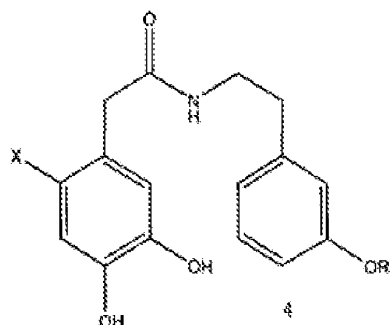


em que Y é SO; X é F ou Cl e X₁ é Cl ou Br. Numa forma de realização onde se utiliza um haleto de fósforo, Y seria PCl.

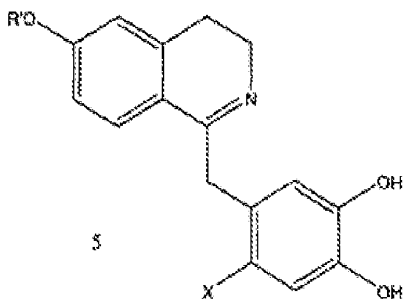
A Fórmula 2 reage então com um composto de Fórmula 3 na presença de uma base para formar um composto de acordo com a fórmula 4. Bases apropriadas incluem bicarbonatos alcalinos, carbonatos alcalinos, (di- e tri-)fosfatos alcalinos, hidróxido de amônio, acetato de amônia, tampões orgânicos tais como BICINE, TRICINE, TRIS, CAPS, CAPSO, EPPS, HEPES, MES, MOPS, PIPES, TAPS, TES ou seus sais de sódio; bases orgânicas tais como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, *N,N*-dimetilaminopiridina ou suas misturas. Numa forma de realização ilustrativa adiciona-se a fórmula 2 a uma mistura de NaHCO₃/Na₃CO₃/NaHSO₃/H₂O e Fórmula 3. Após agitação separa-se as camadas para recuperar a Fórmula 4 da camada orgânica.



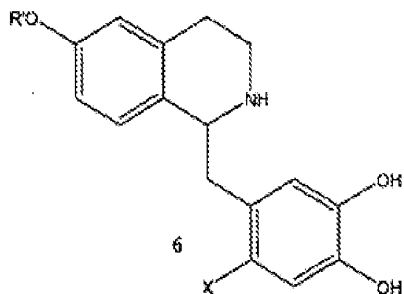
em que R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo.



O composto de Fórmula 4 é então tratado com pelo menos um haleto de fosforilo seguido de hidrólise para formar um composto de acordo com a Fórmula 5. Haletos de fosforilo apropriados incluem POCl_3 e POBr_3 , com POCl_3 a ser preferido. Métodos apropriados de hidrólise incluem refluxo aquoso a pH ajustado. Bases típicas utilizadas para ajustar o pH a uma gama desejada incluem carbonatos alcalinos, fosfato alcalinos, hidróxido de sódio, acetato de sódio, acetato de amónia ou hidróxido de amónio. Numa forma de realização ilustrativa, aqueceu-se o composto de Fórmula 4 aquecido a uma temperatura à qual se dissolve completamente em POCl_3 /acetonitrilo e levou-se a refluxo. Recuperou-se um produto oleoso, dissolveu-se novamente em acetonitrilo, ajustou-se o pH a 4-5 e colocou-se a refluxo. Originou-se a Fórmula 5 como um sólido cristalino.



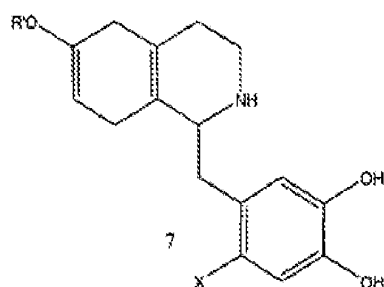
Reduziu-se então a Fórmula 5 como uma imina livre para originar a Fórmula 6. As reacções de redução apropriadas incluem NaBH_4 , NaCNBH_3 , H_2 e Pt, Pd, Ir, Ru ou Rh em Carbono num solvente tal como etanol, metanol, isopropanol, propanol, ácido fórmico e sal formato, THF, acetato de etilo, e suas misturas. Numa forma de realização alternativa da presente invenção, podem ser utilizados catalisadores organometálicos quirais (Ru, Rh, Ir, Pt, Pd,... com ligandos quirais) ou hidretos quirais para induzir o centro enantiomérico na posição benzílica adjacente ao azoto. No caso quiral, por exemplo, utilizou-se triaciloxiboro-hidreto de sódio originado de *N*-benziloxycarbonilprolina e boro-hidretos para preparar tetra-hidroquinolinas enantioméricas semelhantes a partir das iminas correspondentes. (Para exemplos ilustrativos consultar as páginas 230-240 de "Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis" por Jacqueline Seyden-Penne, editora John Wiley & Sons, NY, 1995). Numa forma de realização ilustrativa de redução para o racemato, colocou-se a refluxo o composto de Fórmula 5 em etanol, após o que se adicionou NaBH_4 .



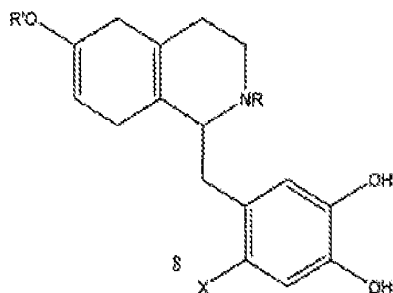
Reduz-se então selectivamente a Fórmula 6 para formar um composto de Fórmula 7. A reacção requer condições de reacção moderadas para a redução de dissolução do metal. A redução de metal modificada utiliza um metal alcalino, normalmente lítio, sódio, potássio, cálcio ou uma sua mistura como um reagente redutor. A reacção inclui ainda uma base que contém azoto, normalmente amoníaco ou uma amina inferior, e a presença de pelo menos um álcool. Aminas apropriadas incluem mas não são limitados a amoníaco, *m*-etilamina, etilamina e suas misturas. Os seguintes solvente/bases de azoto são particularmente bem apropriadas para a presente invenção: uma mistura de pelo menos um álcool e amónia ou pelo menos uma amina inferior, ou pelo menos um álcool, amoníaco ou pelo menos uma amina inferior e pelo menos um co-solvente orgânico. Co-solventes orgânicos apropriados incluem mas não estão limitados a THF, éter e suas misturas. A redução de dissolução do metal é efectuada a uma temperatura reduzida e a uma proporção de base que contém azoto para álcool à qual está prevenida a redução ou desalogenação do anel aromático protegido. Uma proporção presentemente preferida de álcool para base que

contém azoto é de cerca de 1:1 a cerca de 1:4. A temperatura de reacção é mantida normalmente a cerca de -30°C ou abaixo.

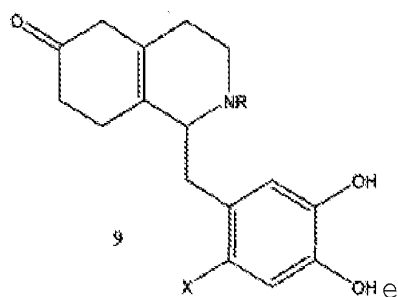
Numa forma de realização ilustrativa suspende-se a fórmula 6 em etanol/amoniaco e arrefece-se a aproximadamente -70°C sob azoto. Adiciona-se NaOEt, seguido de sódio metálico cortado. Após conclusão, permite-se aquecer a mistura reaccional, pára-se a reacção e recupera-se uma suspensão do composto de Fórmula 7.



A Fórmula 7 reage com pelo menos um éster do ácido fórmico para originar a Fórmula 8. Ésteres do ácido fórmico apropriados incluem HCO_2Pr , HCO_2Et , HCO_2Bn , HCO_2Me , HCO_2nBu , HCO_2F e suas misturas. Numa forma de realização ilustrativa, suspende-se a Fórmula 8 em HCO_2Pr e aquece-se a refluxo. Após remoção do solvente, resta um resíduo em pó que compreende o composto de Fórmula 8. Opcionalmente, pode ser utilizado o composto de Fórmula 8 num passo subsequente do processo.

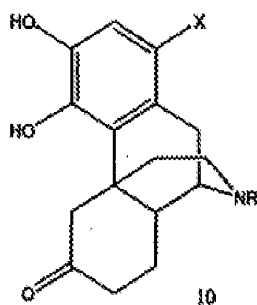


Hidrolisa-se a Fórmula 8 para originar um composto de Fórmula 9. As reacções de hidrólise apropriadas incluem ácido acético aquoso, ou outros ácidos aquosos a um pH controlado, tal como é bem conhecido na técnica. Numa forma de realização ilustrativa, mistura-se a Fórmula 8 com ácido fórmico e extrai-se então o composto de Fórmula 9 com acetato de etilo.

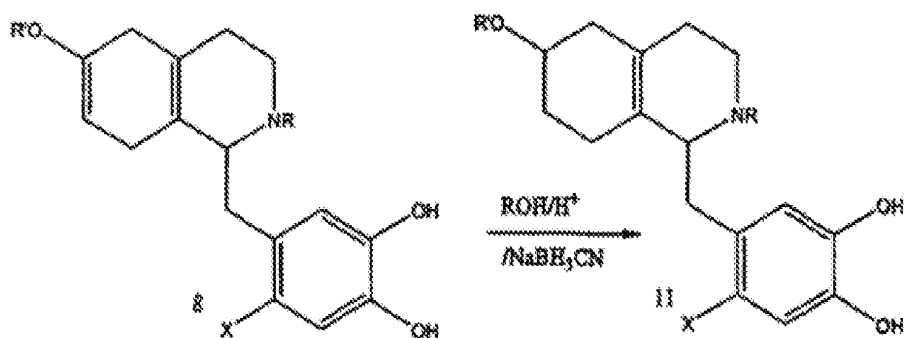


converte-se então a Fórmula 9 na fórmula 10 em condições de ciclização de Grewe. O método de Grewe é uma formação de anel catalisada por ácido de uma tetra-hidroisoquinolina substituída para o sistema anelar de morfina correspondente, tal como é bem conhecido na técnica. Meios ácidos apropriados incluem mas não estão limitados a ácido metanossulfónico, ácido *p*-toluenossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanossulfónico, ácido fosfórico e suas

misturas. Opcionalmente, o meio ácido pode consistir num ácido de Lewis em solução tal como eterato de trifluoreto de boro. Numa forma de realização ilustrativa dissolve-se a fórmula 9 em CHCl_3 e adiciona-se ao médio ácido escolhido do grupo que inclui mas não limitado a ácido metanossulfónico, ácido *p*-toluenossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanossulfónico, ácido fosfórico e suas misturas.

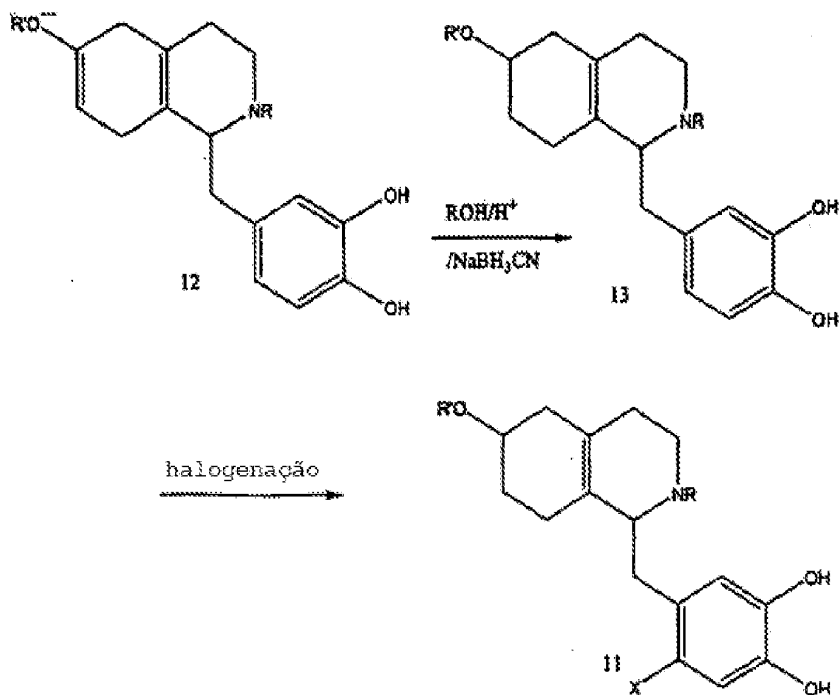


Numa forma de realização alternativa



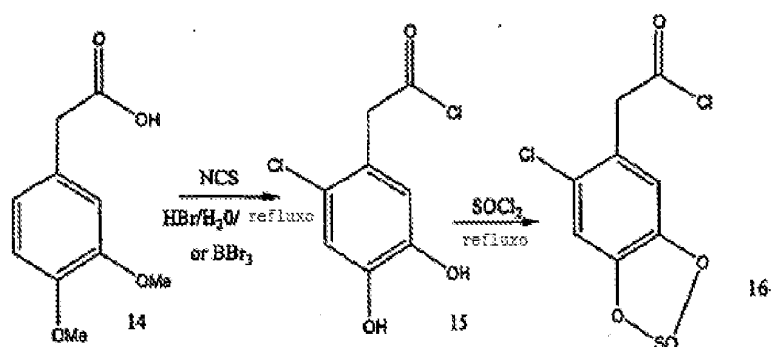
em que X é F ou Cl e R' é alquilo, acilo, arilo, R é seleccionado do grupo constituído por formilo, COR'' , COOR'' , CONHR'' , Bn (benzilo), alquilo (metilo), e sulfonamida $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COPh}$; e R'' é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo

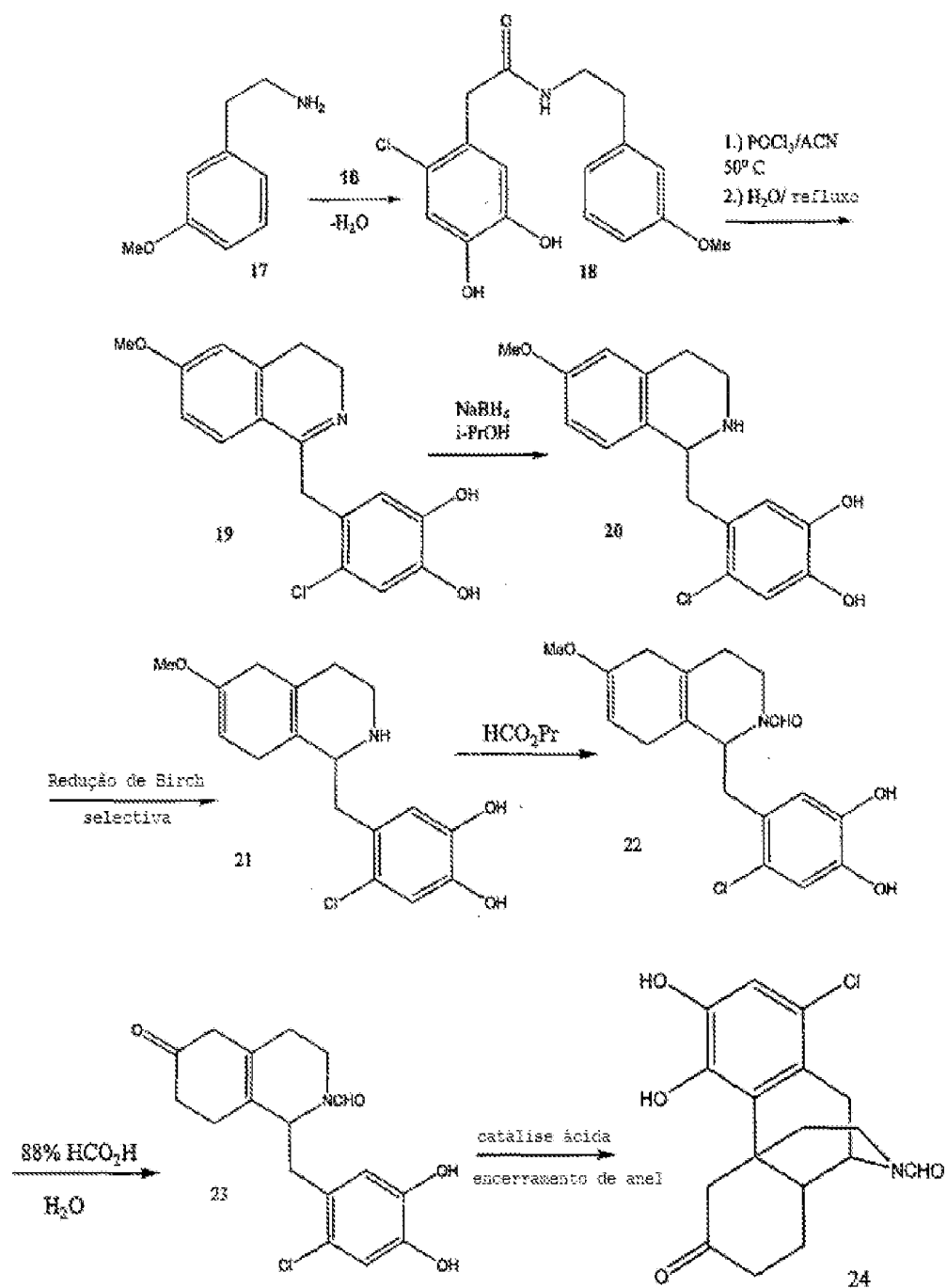
Ainda numa outra forma de realização alternativa



em que X é F ou Cl e R' é alquilo, acilo, arilo; R é seleccionado de formilo, COR'', COOR'', CONHR, Bn (benzilo), alquilo (metilo), e sulfonamida SO₂CH₂COF; e R'' é seleccionado do grupo constituído de alquilo e arilo.

Segue-se um exemplo ilustrativo não limitativo do esquema reaccional da presente invenção. As reacções são explicadas em detalhes nos exemplos que se seguem.

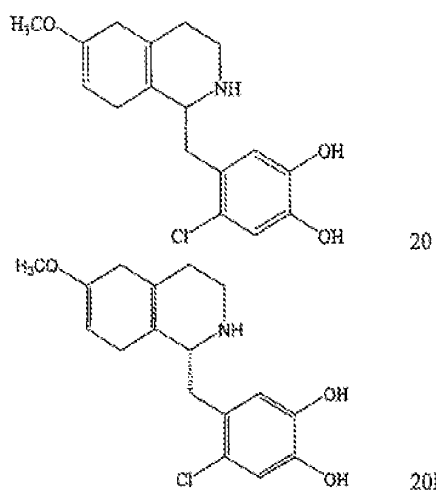




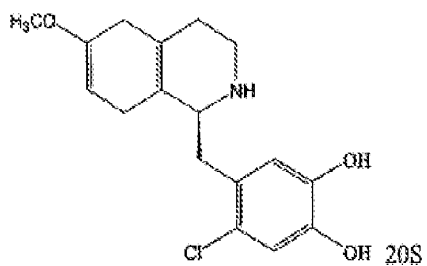
Os seguintes compostos novos são ilustrativos dos tipos de compostos que podem ser sintetizados por este método. Estes compostos não são de forma nenhuma abrangentes ou limitativos da presente invenção.

Fórmula 20

4-cloro-5-((1,2,3,4,5,8-hexa-hidro-6-metoxiisoquinolin-1-il)metil)benzene-1,2-diol



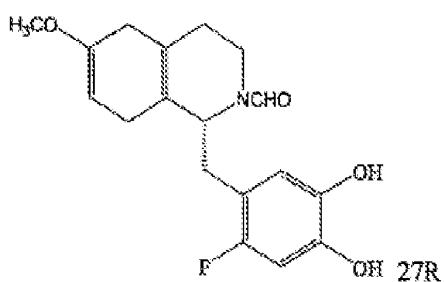
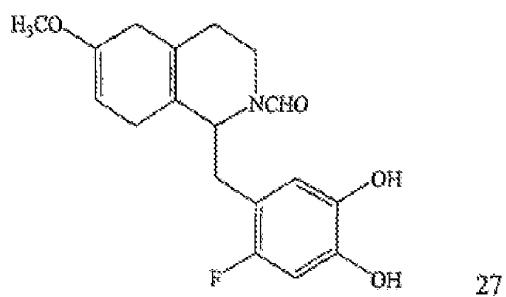
4-cloro-5-((R)-1,2,3,4,5,8-hexa-hidro-6-metoxiisoquinolin-1-il)metil)benzene-1,2-diol,



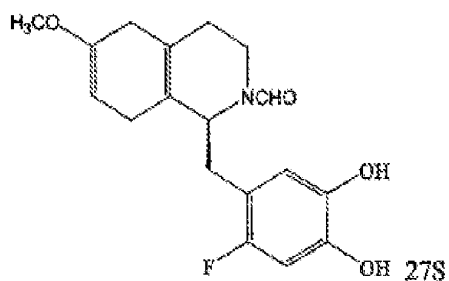
4-cloro-5-((S)-1,2,3,4,5,8-hexa-hidro-6-metoxiisoquinolin-1-il)metil)benzene-1,2-diol,

Fórmula 27

1-(2-fluoro-4,5-di-hidroxibenzil)-3,4-di-hidro-6-metoxiisoquinolina-2(1H,5H,8H)-carbaldeído



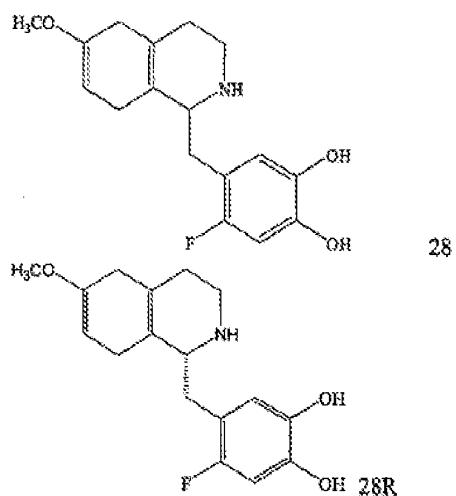
(R)-1-(2-fluoro-4,5-di-hidroxibenzil)-3,4-di-
hidro-6-metoxiisoquinolina-2(1H,5H,8H)-carbaldeído



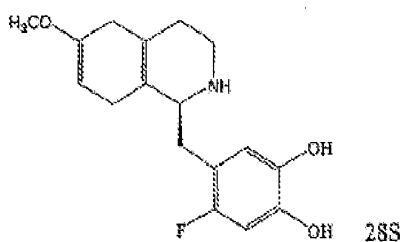
(S)-1-(2-fluoro-4,5-di-hidroxibenzil)-3,4-di-
hidro-6-metoxiisoquinolina-2(1H,5H,8H)-carbaldeído

Fórmula 28

4-fluoro-5-((1,2,3,4,5,8-hexa-hidro-6-
metoxiisoquinolin-1-il)metil)benzene-1,2-diol



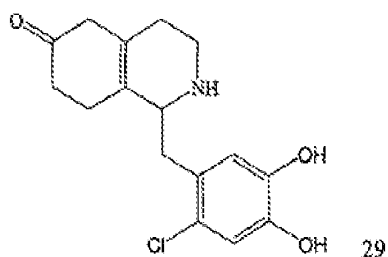
4-fluoro-5-((R)-1,2,3,4,5,8-hexa-hidro-6-metoxiisoquinolin-1-il)metil)benzene-1,2-diol

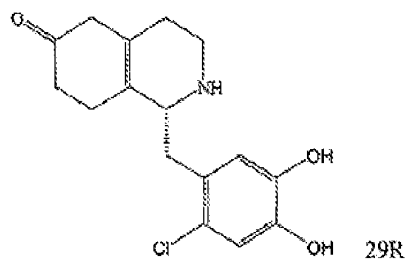


4-fluoro-5-((S)-1,2,3,4,5,8-hexa-hidro-6-metoxiisoquinolin-1-il)metil)benzene-1,2-diol,

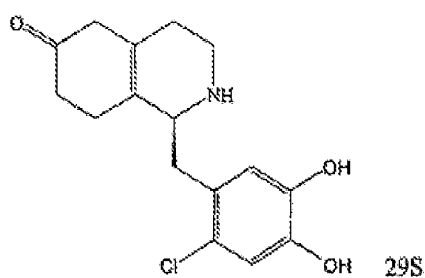
Fórmula 29

1-(2-cloro-4,5-di-hidroxibenzil)-1,2,3,4,7,8-hexa-hidroisoquinolin-6(5H)-ona





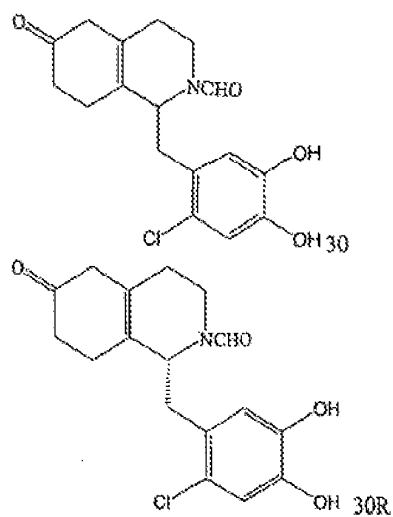
(R)-1-(2-cloro-4,5-di-hidroxibenzil)-1,2,3,4,7,8-hexa-hidroisoquinolin-6(5H)-ona



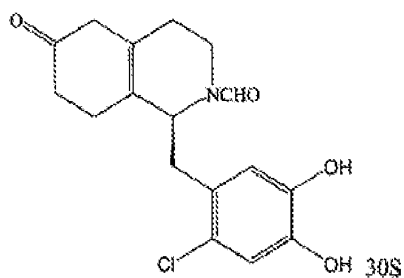
(S)-1-(2-cloro-4,5-di-hidroxibenzil)-1,2,3,4,7,8-hexa-hidroisoquinolin-6(5H)-ona

Fórmula 30

1-(2-cloro-4,5-di-hidroxibenzil)-3,4,6,7,8,8a-hexa-hidro-6-oxoisoquinolina-2(1H)-carbaldeído



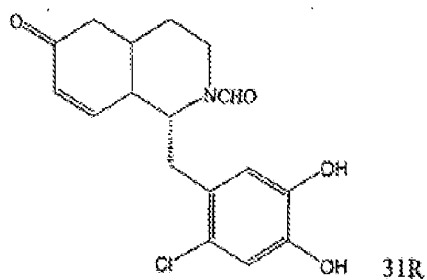
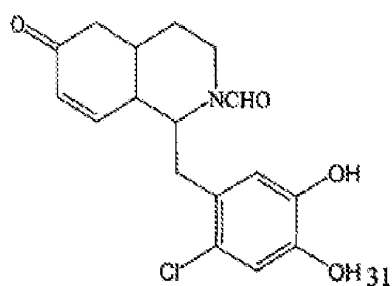
(R)-1-(2-cloro-4,5-di-hidroxibenzil)-3,4,5,6,7,8-hexa-hidro-6-oxoisoquinolina-2(1H)-carbaldeído



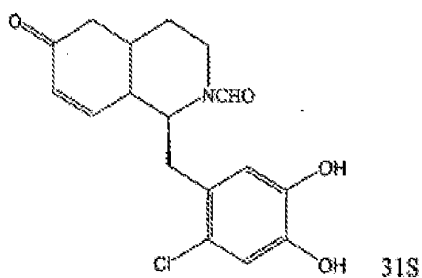
(S)-1-(2-cloro-4,5-di-hidroxibenzil)-3,4,5,6,7,8-hexa-hidro-6-oxoisoquinolina-2(1H)-carbaldeído

Fórmula 31

1-(2-cloro-4,5-di-hidroxibenzil)-1,4,4a,5,6,8a-hexa-hidro-6-oxoisoquinolina-2(3H)-carbaldeído



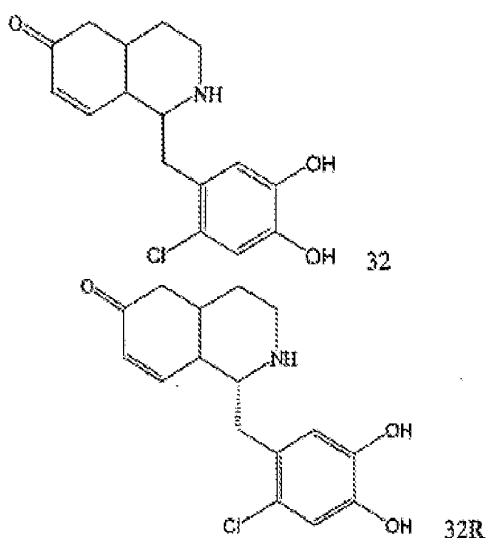
(1R)-1-(2-cloro-4,5-di-hidroxibenril)-
1,4,4a,5,6,8a-hexa-hidro-6-oxoisoquinolina-2(3H)-
carbaldeído,



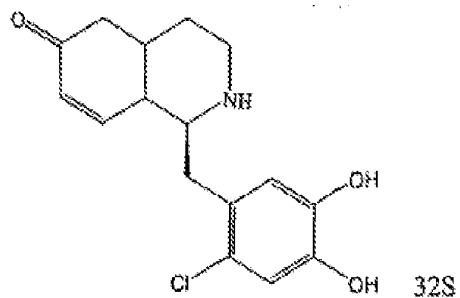
(1S)-1-(2-cloro-4,5-di-hidroxibenzil)-
1,4,4a,5,6,8a-hexa-hidro-6-oxoisoquinolina-2(3H)-
carbaldeído

Fórmula 32

1-(2-cloro-4,5-di-hidroxibenzil)-1,2,3,4,4a,5-
hexa-hidroisoquinolin-6(8aH)-ona



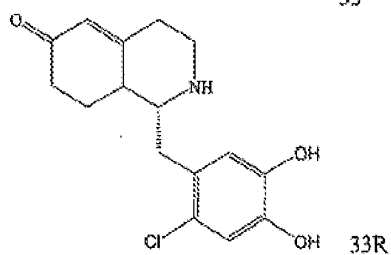
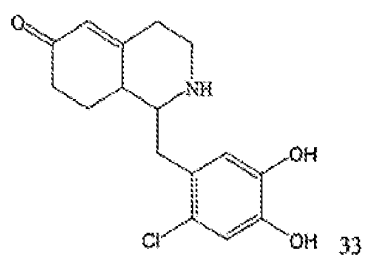
(1R)-1-(2-cloro-4,5-di-hidroxibenzil)-
1,2,3,4,4a,5-hexa-hidroisoquinolin-6(8a H)-ona



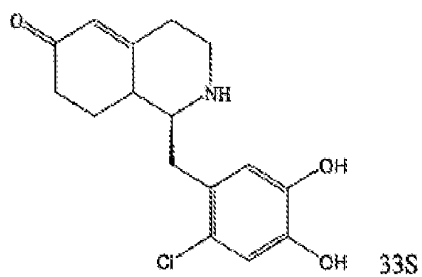
(1S)-1-(2-cloro-4,5-di-hidroxibenzil)-
1,2,3,4,4a,5-hexa-hidroisoquinolin-6(8aH)-ona

Fórmula 33

1-(2-cloro-4,5-di-hidroxibenzil)-1,2,3,4,8,8a-
hexa-hidroisoquinolin-6(7H)-ona



(1R)-1-(2-cloro-4,5-di-hidroxibenzil)-
1,2,3,4,8,8a-hexa-hidroisoquinolin-6(7H)-ona



(1S)-1-(2-cloro-4,5-di-hidroxibenril)-
1,2,3,4,8,8a-hexa-hidroisoquinolin-6(7H)-ona

Tal como com o esquema e compostos dados acima, os exemplos aqui proporcionados são para propósitos de ilustração apenas e não se pretende de qualquer forma que sejam limitativas da presente invenção.

Exemplos

Exemplo 1: Cloração da fórmula 14

A Fórmula 14 (238,0 g, 1,21 mol) quando adicionada a THF/c-HCl (1250 mL/125mL) formou uma solução amarela. Arrefeceu-se a solução a -10°C num banho de gelo seco/i-PrOH. Adicionou-se *N*-clorossucimida (NCS) (170,0 g, 1,05 eq) em cinco porções durante um período de 2 h. Adicionou-se então água (1200 mL). Destilou-se o solvente (~1500 mL) até que a temperatura de vapor do destilado atingiu 100°C. Deixou-se a mistura com agitação arrefecer durante a noite para originar cristais. Filtrou-se. Obteve-se o filtrado (1250 mL) e a análise por HPLC indicou que continha 5 gramas de produto. Lavou-se o sólido com água (200 mL, 150 mL x 2) e secou-se em fluxo de ar durante 4 horas para originar 326,8 g do sólido molhado do produto puro por análise de HPLC.

Exemplo 2: Preparação da Fórmula 15

Suspendeu-se o produto em bruto do Exemplo 1 em HBr a 48% e aqueceu-se a 90°C para formar uma solução castanha. Agitou-se a 90°C durante 6 h, aqueceu-se a 100°C durante 3 h e então arrefeceu-se à temperatura ambiente. Deixou-se a suspensão em agitação durante o fim-de-semana. Filtrou-se a mistura e lavou-se o sólido recuperado com água (600 mL). Secou-se o sólido em fluxo de ar durante 4 h para originar 256 g de sólido. Dissolveu-se em acetato de etilo a refluxo (1000 mL). Adicionou-se 100 gramas de carvão activado. Colocou-se a mistura a refluxo durante outros 10 minutos e filtrou-se a quente. Lavou-se o filtro com acetato de etilo quente (250mL x2). Levou-se à secura as soluções orgânicas combinadas sob vácuo, e recuperou-se o produto (156,05 g) como um sólido branco.

Exemplo 3: Preparação da Fórmula 15

A uma solução do produto seco do Exemplo 1 (55,0 g, 0,238 mol) em CH₂Cl₂ (500 mL) a 10°C, adicionou-se BBr₃ (50 mL, 2,2 eq). Agitou-se a mistura durante 30 minutos após a adição estar completa e verteu-se então para água (1000 mL), aqueceu-se a refluxo durante 1 hora. Removeu-se o diclorometano por destilação até que a temperatura do vapor destilado atingiu 100°C. Deixou-se arrefecer a restante solução e extraiu-se então com acetato de etilo (300 mL, 150 mL x2). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com água (300 mL x2) e levou-se à secura sob vácuo para originar 41,5 g de produto como sólido.

Exemplo 4: Preparação da Fórmula 18

Aqueceu-se o composto do Exemplo 3 (38,4 g, 0,19 mol) a refluxo em SOCl_2 /tolueno (120 mL/300 mL) durante 3 horas. Destilou-se 260 mililitros de solvente sob pressão reduzida a 60°C. Arrefeceu-se a solução até à temperatura ambiente. Adicionou-se a uma mistura de NaHCO_3 / NaHSO_3 / H_2O (80 g/15 g/800 mL) e acetato de etilo (35 g de **17**/400 mL) durante 20 minutos. Agitou-se a mistura durante outros 30 minutos após a adição e separou-se então as camadas. Extraíu-se a camada aquosa com acetato de etilo (400 mL). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaHCO_3 / NaHSO_3 / H_2O (80 g/15 g/800 mL), 400 mL x2. Lavou-se as camadas orgânicas em HCl 1N (500 mL, 250mL x2). Removeu-se o solvente sob pressão reduzida originando o produto como um óleo viscoso, 56,2 g.

Exemplo 5: Preparação da Fórmula 19

Dissolveu-se o composto do Exemplo 4 (56,2 g) em POCl_3 /ACN (50 mL /250 mL) a 50°C durante 1 hora e colocou-se então a refluxo durante 1 hora. Levou-se a solução à secura sob vácuo. Dissolveu-se novamente em ACN (350 mL) e verteu-se para água (500 mL). Aqueceu-se a mistura a refluxo e ajustou-se o pH a 3-4. O aquecimento a refluxo continuou durante 18 horas. Removeu-se 350 mL de solvente por destilação. Arrefeceu-se a solução a 80°C. Adicionou-se ACN (50 mL) e o arrefecimento adicional da solução a 10°C

proporcionou cristais. Separou-se os cristais por filtração. Lavou-se o sólido com água (100 mL x2, 50 mL) e secou-se sob fluxo de ar durante a noite para originar 44,2 g de sólido.

Exemplo 6: Cloração do Composto da Fórmula 14

Adicionou-se o composto de Fórmula 14 (229,0 g, 1,17 mol) a THF/*c*-HCL (1000 mL de mL/100) formando uma solução amarela. Arrefeceu-se a 5-10°C num banho de gelo. Adicionou-se *N*-Clorosuccinimida (NCS, 164,0 g, 1,05 eq) em quatro porções durante 1 hora. Agitou-se a mistura e manteve-se a cerca de 10°C-20°C durante e após os 30 minutos seguintes a adição. Deixou-se a mistura aquecer à TA com agitação durante outros 30 minutos. Adicionou-se água (1000 mL). Removeu-se o THF por destilação até que a temperatura do vapor destilado atingiu 100°C. Deixou-se o restante líquido arrefecer a 5°C com agitação durante 2 horas. Filtrou-se os cristais formados no arrefecimento. Lavou-se o sólido com água (200 mL, 150 x2 mL) e secou-se em fluxo de ar durante 18 horas para originar 266,3 g.

Exemplo 7: Preparação da Fórmula 15

Suspendeu-se a quantidade produzida do produto em bruto do Exemplo 6 (265 g) em HBr a 48% (1000 mL) e aqueceu-se a 95°C durante 1 hora e então colocou-se a refluxo durante 3 horas. Formou-se um sólido cristalino no arrefecimento a 5°C. Separou-se os cristais por filtração.

Lavou-se os cristais com água (200 mL, 150 mL) e secou-se numa central de vácuo a 70°C durante 3 horas para originar 158,5 g do produto.

Exemplo 8: Preparação da Fórmula 18

Aqueceu-se o composto do Exemplo 7 (10,1 g, 50,0 mmol) a refluxo em SOCl_2 /tolueno (10,9 mL/100 mL) durante 3 horas. Removeu-se o solvente (50 mL) principalmente SOCl_2 por destilação. Arrefeceu-se a mistura reaccional a 25°C e adicionou-se a uma mistura de $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_3\text{CO}_3/\text{NaHSO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (16,8 g/10,6 g/2,6 g/200 mL) e acetato de etilo (9,1 g de **17** /100 mL) durante 20 minutos. Colocou-se a mistura à parte com agitação durante 30 minutos após a adição. Separou-se as fases, e extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (50 mL x2). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com 100 mL de $\text{NaHCO}_3/\text{NaHSO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (15 g/3 g/150 mL) e então 50 mL x3. Lavou-se a camada orgânica com HCl 1 N (100 mL, 50 mL x2). Removeu-se o solvente sob pressão reduzida para originar um sólido viscoso, 15,2 g.

Exemplo 9: Preparação da fórmula 18

Aqueceu-se a refluxo o composto do Exemplo 7 (101,3 g, 0,5 mmol) em SOCl_2 /tolueno (109 mL /1000 mL) durante 3 horas. Removeu-se o solvente (500 mL) por destilação. Arrefeceu-se a solução restante a 25°C e adicionou-se a uma mistura de $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_3\text{CO}_3/\text{NaHSO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (168 g/106 g/26 g/1500 mL) e acetato de etilo (91 g de **17**/800 mL)

durante 20 minutos. Deixou-se a mistura em agitação durante 30 minutos após a adição. Separou-se as fases, e extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (700 mL). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com $\text{NaHCO}_3/\text{NaHSO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (50 g/3 g/700 mL) e então 400 mL x2. Lavou-se a camada orgânica com HCl 1 N (700 mL, 400 mL x2). Removeu-se o solvente sob pressão reduzida para originar um sólido viscoso, 150,4 g.

Exemplo 10: Preparação da Fórmula 19

Dissolveu-se o composto do Exemplo 9 (150 g) em POCl_3/ACN (163 mL /750 mL) a 50°C durante 1 hora e colocou-se então a refluxo durante 1 hora. Recuperou-se um material oleoso após se removerem os voláteis sob pressão reduzida. Dissolveu-se novamente o óleo em ACN (750 mL) e verteu-se para água (1500 mL). Aqueceu-se a mistura a refluxo e ajustou-se o pH a 4-5. o Aquecimento a refluxo continuou durante 22 horas. Uma vez removido o solvente (850 mL) por destilação, arrefeceu-se a solução até 80°C . Depois de se adicionar ACN (150 mL), deixou-se a solução arrefecer a 10°C para originar cristais. Separou-se os cristais por filtração. Lavou-se o sólido com água (500 mL x2) e secou-se sob um fluxo de ar durante a noite para originar 131,5 g do produto como um sólido.

Exemplo 11: Preparação da Fórmula 20

Colocou-se a refluxo o composto formado no Exemplo 10 (100,0 g) em EtOH (1000 mL). Adicionou-se em

porções NaBH_4 (21,1 g). Libertou-se hidrogénio durante a adição mas parou 10 minutos após a adição. Aqueceu-se a suspensão a refluxo durante 30 minutos. Adicionou-se lentamente água (1500 mL) e adicionou-se HCl conc. (~75 mL) até pH ser 0-1. Removeu-se o solvente (1500 mL) por destilação até a temperatura de destilação atingir 99°C . Depois de um sólido se começar a formar deixou-se a mistura arrefecer à TA. Após 3 horas separou-se os sólidos por filtração. Lavou-se o sólido com água (100 x3 mL) e secou-se sob um fluxo de ar durante 1 hora para originar 173 g de um produto sal H_3PO_4 sólido molhado.

Dissolveu-se o produto molhado (172 g) em HCl (1N, 500 mL)/ EtOH (500 mL) sob refluxo. Adicionou-se a solução quente para uma mistura de NH_4OH (29,4%, 80 mL)/ H_2O (400 mL)/gelo (1000g) com agitação para originar um precipitado. Agitou-se a mistura durante mais uma hora. Separou-se os sólidos por filtração. Lavou-se o material com água (200 mL, 200 mL x3) e secou-se sob um fluxo de ar durante a noite para originar 82,1 g.

Exemplo 12: Preparação da Fórmula 21

Suspendeu-se o composto do Exemplo 11 (28 g) em EtOH (750 mL) e arrefeceu-se a -70°C . Condensou-se amoníaco (NH_3) em EtOH para um volume final de 1500 mL a -70°C . Manteve-se a solução sob um fluxo de azoto. Adicionou-se NaOEt (25,2 g) e agitou-se durante 10 minutos. Adicionou-se à mistura sódio metálico cortado a -55°C a cerca de -70°C em cinco porções. Monitorizou-se a reacção por análise de

HPLC para seguir o decurso da redução de *Birch*. Foi necessário um total de 4,80 g de sódio para conclusão da reacção. Após agitação durante mais 30 min., deixou-se a mistura aquecer a 0-10°C. Evaporou-se a amoníaco no aquecimento. Parou-se a reacção com HCO₂H/H₂O e NH₄Cl/H₂O a pH de 6 a 8 e então diluiu-se a um volume total de 2000 mL com água. Agitou-se a suspensão durante 30 minutos e filtrou-se. Lavou-se o sólido obtido com água (150 mL x4) e secou-se sob um fluxo de ar durante a noite para originar o produto como pó, 25,3 g.

Exemplo 13: Preparação da Fórmula 22

Suspendeu-se o composto do Exemplo 8 (24 g) em HCO₂Pr (850 mL) e aqueceu-se a refluxo durante 3 horas. Removeu-se o solvente (550 mL) por destilação. Deixou-se a restante suspensão com agitação arrefecer à TA durante um período de 30 de minutos. Separou-se os sólidos por filtração e lavou-se então com éter (50 mL x4) seguido de hexano (50 mL x2). Depois de secar sob um fluxo de ar durante 2 horas, o produto permaneceu como um pó, 21,3 g. Recuperou-se outros 3,63 g de produto por remoção dos voláteis sob vácuo a partir dos filtrados combinados e das lavagens.

Exemplo 14; Preparação da Fórmula 23

Agitou-se o composto do Exemplo 13 (1,0 g) em 88% HCO₂H/H₂O (12 mL) durante 30 minutos para formar uma solução castanha. Diluiu-se ainda mais a solução com água

(50 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (25 mL x2). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com água (25 mL x3) e removeu-se os componentes voláteis sob vácuo. Dissolveu-se novamente o sólido restante em acetato de etilo seguido de remoção do solvente sob pressão reduzida para originar 0,80 g do produto como um sólido.

Exemplo 15: Preparação da Fórmula 24

Dissolveu-se o intermediário pré-ciclizado do Exemplo 14 (1,00 g) em CHCl_3 (20 mL) e adicionou-se durante 15 minutos ácido trifluorometanossulfônico (5mL) arrefecido a cerca de -40°C a -20°C . Deixou-se esta mistura reaccional aquecer à TA e em agitação durante a noite. Diluiu-se a mistura com 200 mL de H_2O e 200 mL de acetato de etilo. Adicionou-se NH_4OH (28%) para ajustar o pH a 8,5 e agitou-se durante 2 horas. Adicionou-se HCO_2H até pH 4. Após agitação durante 0,5 horas, separou-se as fases. Extraíu-se a camada aquosa com acetato de etilo (100 mL). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com 0,01 N HCl (200 mL x3) secou-se sobre K_2SO_4 e filtrou-se. Depois de se remover os solventes sob pressão reduzida, restou 1,05 g de sólido. Isolou-se o produto da mistura por HPLC.

Exemplo 16: Preparação da Fórmula 27

Preparou-se a Fórmula 27 de acordo com o Exemplo 13 com F como halogéneo.

Exemplo 17: Preparação da Fórmula 28

Preparou-se a Fórmula 28 de acordo com o Exemplo 12, com F como halogéneo.

Exemplo 18: Preparação da Fórmula 29

Preparou-se a Fórmula 29 de acordo com o Exemplo 14, substituindo o grupo *N*-formilo com um grupo amino livre para o composto do Exemplo 13.

Exemplo 19: Preparação da Fórmula 30

Dissolveu-se o composto do Exemplo 13 (0,50 g) em MeSO₃H (5 mL) e deixou-se repousar 2,5 h antes da adição a uma solução de NH₄OH em MeOH (100 mL). Ajustou-se o pH a 4. Diluiu-se a mistura com água (100 mL) e extraiu-se com acetato de etilo (2X100 mL). Lavou-se as camadas orgânicas combinadas com solução de NaH₂PO₄ (2X100 mL), secou-se sobre Na₂SO₄ e filtrou-se. Colocou-se a solução filtrada sob vácuo para remover os solventes voláteis. Restou 0,52 grama do produto sólido em bruto. Análise por HPLC do produto em bruto indicou que o sólido continha 90% de α,β -cetona, Fórmula 30.

Exemplo 20: Preparação da Fórmula 31

A Fórmula 31 é um subproduto do rearranjo catalisado por ácido do composto formado no Exemplo 19.

Exemplo 21: Preparação da Fórmula 32

A Fórmula 32 é um subproduto do rearranjo catalisado por ácido do composto formado no Exemplo 18.

Exemplo 22: Preparação da Fórmula 33

A Fórmula 33 é preparada de acordo com o Exemplo 19, substituindo o composto da Fórmula 29 pelo composto da Fórmula 23.

Lisboa, 27 de Janeiro de 2010

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- * US 4388326 A
- * US 5688265 A, Rice
- * US 4521601 A
- * WO 80534592 A

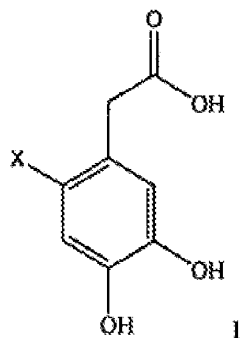
Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- * H.C. Beyerman ; E. Buurman ; L. Maat ; C. Ollerman. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1976, vol. 95, 184
- * Jacqueline Seyden-Penne. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*. John Wiley & Sons publisher, 1995, 230-240
- * *J. Het. Chem.*, June 1974, 363

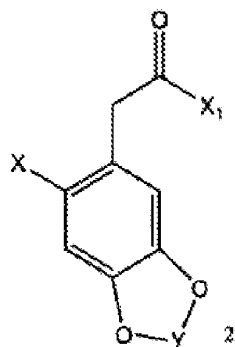
REIVINDICAÇÕES

1. Um método para a síntese de um intermediário opiato, incluindo o método:

a) reacção de um composto de Fórmula 1

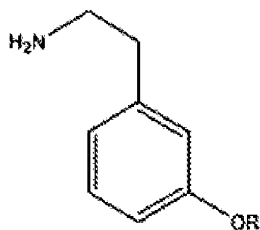


em que X é F ou Cl; com pelo menos um haleto seleccionado do grupo constituído por haleto de sulfonilo e haleto de fósforo para formar um composto de Fórmula 2;



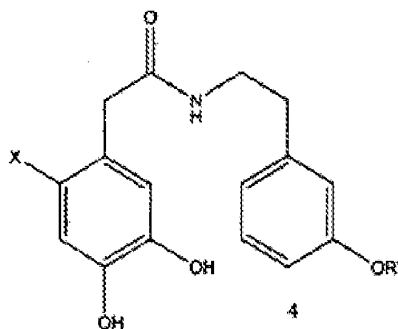
em que X é F ou Cl; X₁ é Cl ou Br; e Y é SO quando é utilizado um haleto de sulfonilo, e P quando é utilizado um haleto de fósforo;

b) reacção do composto de Fórmula 2 com um composto de Fórmula 3



3

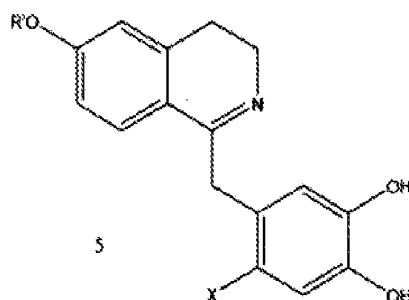
em que R é um grupo alquilo, arilo ou acilo; na presença de pelo menos uma base para formar um composto de Fórmula 4;



4

em que X é um F ou Cl; e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo;

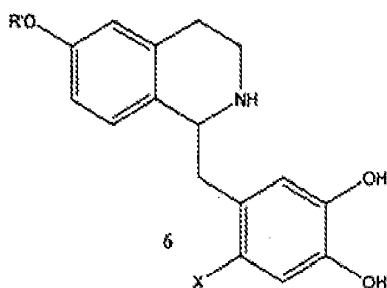
c) reacção do composto de Fórmula 4 com pelo menos um haleto de fosforilo e hidrolisando então para formar um composto de Fórmula 5;



5

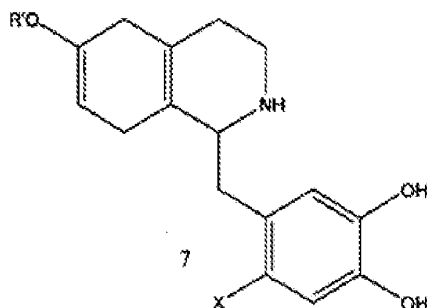
em que X é um F ou Cl; e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo;

d) reacção do composto de Fórmula 5 como um imina livre ou sal de imina com pelo menos um agente redutor para formar um composto de Fórmula 6;



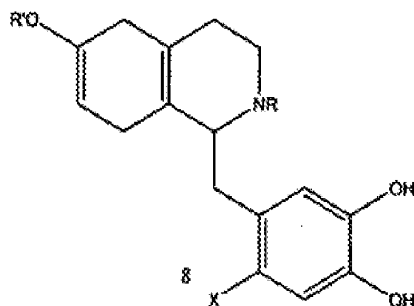
em que X é um F ou Cl; e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo;

e) reduzindo selectivamente o composto de Fórmula 6 para formar um composto de Fórmula 7;



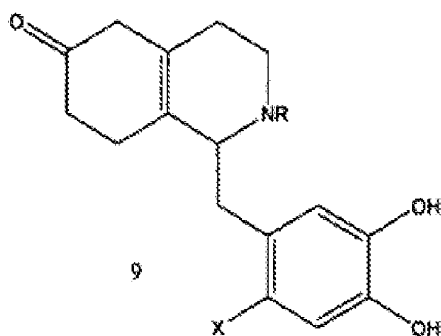
em que X é um F ou Cl; e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo;

f) reacção do composto de Fórmula 7 com pelo menos um éster do ácido fórmico para formar um composto de Fórmula 8;



em que X é um F ou Cl; e R' é alquilo, arilo ou acilo; e R é seleccionado do grupo constituído por formilo, COR'', CONHR'', COOR'', Bn (benzilo), alquilo (metilo) e sulfonamida SO₂CH₂COF; e R'' é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo;

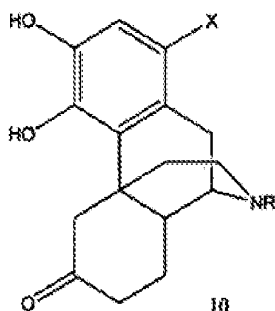
g) hidrolisando o composto de Fórmula 8 forma-se um composto de Fórmula 9; e



em que X é um F ou Cl; e R é seleccionado do grupo constituído por formilo, COR'', CONHR'', COOR'', Bn

(benzilo), alquilo (metilo), e sulfonamida $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COF}$; e R'' é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo;

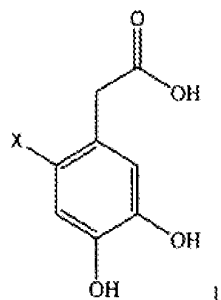
h) convertendo o composto de Fórmula 9 sob condições de ciclização de Grewe em pelo menos um ácido forte, seleccionado do grupo constituído por ácido fluorídrico, ácido metanossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido 2-mesitilenossulfónico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, ácido fosfórico, ácidos de Lewis e suas misturas, para formar um composto intermediário opiato de Fórmula 10,



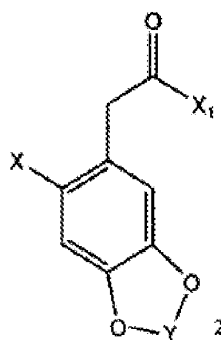
em que X é um F ou Cl e R é seleccionado do grupo constituído por formilo, COR'' , CONHR'' , COOR'' , Bn (benzilo), alquilo (metilo), e sulfonamida $\text{SO}_2\text{CH}_2\text{COF}$; e R'' é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo.

2. Um método para a síntese de um intermediário opiato, incluindo o método

a) reacção de um composto de Fórmula 1

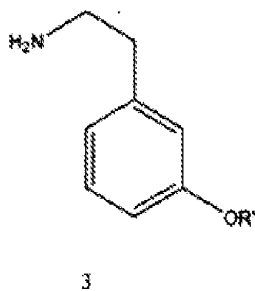


em que X é um F ou Cl; com pelo menos um haleto seleccionado do grupo constituído por haleto de sulfonilo e haleto de fósforo para formar um composto de Fórmula 2; e

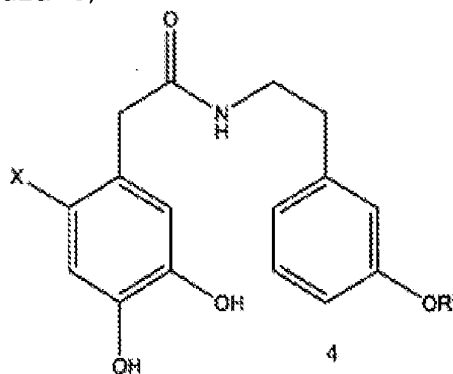


em que X é F ou Cl; X₁ é Cl ou Br e em que Y é SO quando o haleto é haleto de sulfonilo, e F quando o haleto é haleto de fósforo;

b) reacção de um composto de Fórmula 2 com um composto de Fórmula 3



em que R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo;
na presença de pelo menos uma base formar um
composto de Fórmula 4;

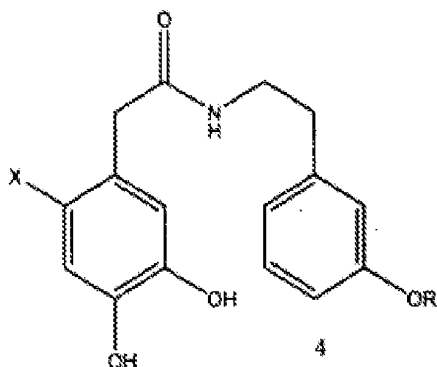


em que X é um F ou Cl; e R' é um grupo alquilo,
arilo ou acilo.

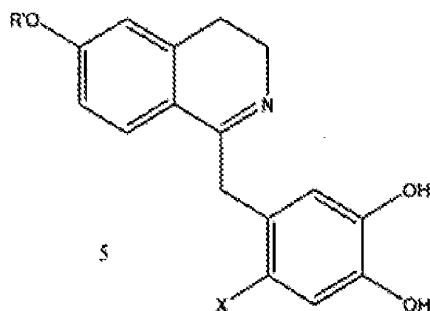
3. O método da reivindicação 2, em que o haleto
é seleccionado do grupo constituído por SOCl₂, SOBr₂, PCl₃,
PCl₅ e suas misturas.

4. Um método para a síntese de um intermediário
opiato, incluindo o método:

reacção de um composto de Fórmula 4 com pelo
menos um haleto de fosforilo e hidrolisando então para
formar um composto de acordo com a Fórmula 5;



em que X é um F ou Cl; e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo;



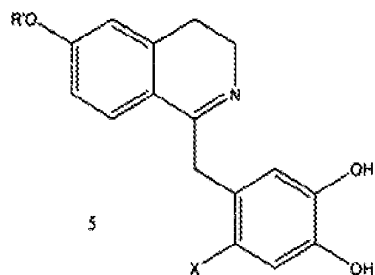
em que X é um F ou Cl; e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo.

5. O método da reivindicação 4, em que o haleto de fosforilo é seleccionado do grupo constituído por POCl₃, POBr₃, e suas misturas.

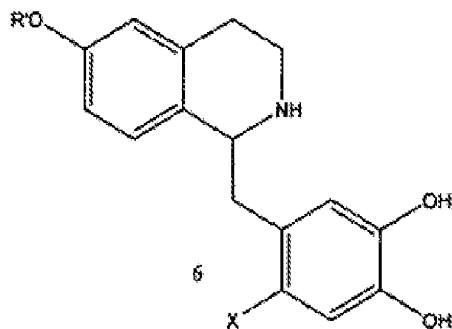
6. O método da reivindicação 5, em que a Fórmula 4 reage com POCl₃.

7. O método da reivindicação 6, em que é mantida a temperatura da reacção a 50°C.

8. Um método para a síntese de um intermediário opiato, incluindo o método: reacção do composto de Fórmula 5 com pelo menos um agente redutor para formar um composto de Fórmula 6;



em que X é um F ou Cl; e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo;

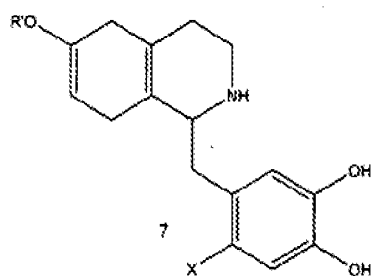


em que X é um F ou Cl; e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo.

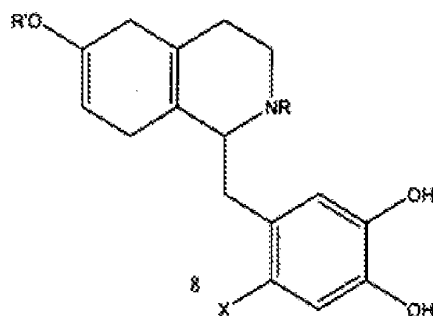
9. O método da reivindicação 8, em que o agente redutor é seleccionado do grupo constituído por NaBH_4 , NaCNBH_3 , H_2 e Pt, Pd, Ir, Ru, Rh em Carbono e um agente redutor assimétrico,.

10. O método da reivindicação 8, em que o agente redutor está num solvente seleccionado do grupo constituído por etanol, metanol, isopropanol, propanol, sal formato, ácido fórmico, THF, acetato de etilo, e suas misturas.

11. Um método para a síntese de um intermediário opiato, incluindo o método: reacção de um composto de Fórmula 7 com pelo menos um éster do ácido fórmico para formar um composto de Fórmula 8;



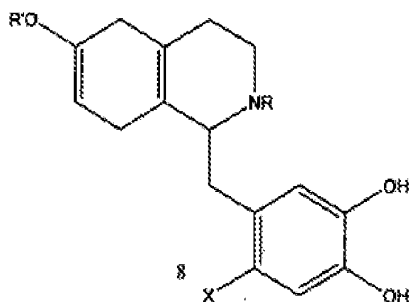
em que X é um F ou Cl; e R' é alquilo, arilo ou acilo;



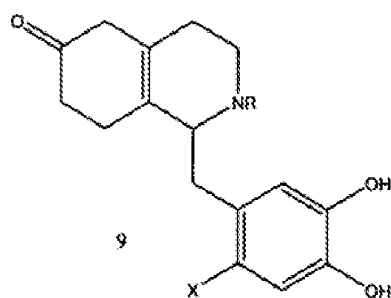
em que X é um F ou Cl; R' é alquilo, arilo ou acilo; e R é seleccionado do grupo constituído por formilo, CO", CONHR", COOR", Bn (benzilo), alquil (metilo) e sulfo-namida SO₂CH₂COF; e R" é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo.

12. O método de Reivindicação 11, em que o éster do ácido fórmico é seleccionado do grupo constituído por HCO₂Pr, HCO₂nBu, HCO₂Me, HCO₂F, HCO₂Bn e suas misturas.

13. Um método para a síntese de um intermediário opiato, incluindo o método: a hidrolise da Fórmula 8;



em que X é um F ou Cl; R' é alquilo, arilo ou acilo; e R é seleccionado do grupo constituído por formilo, COR'' , $CONHR''$, $COOR'$, Bn (benzilo), alquilo (metilo) e sulfonamida SO_2CH_2COF ; e R'' é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo, para formar um composto de Fórmula 9;

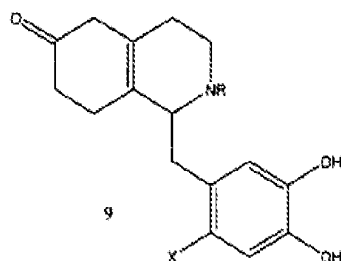


em que X é um F ou Cl; e R é seleccionado do grupo constituído por formilo, COR'' , $CONHR''$, $COOR''$, Bn (benzilo), alquilo (metilo) ou sulfonamida SO_2CH_2COF ; e R'' é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo.

14. O método de reivindicação 13, em que a

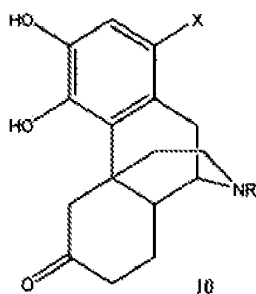
Fórmula 8 é hidrolisada com um agente seleccionado do grupo constituído por ácido fórmico ou sal formato.

15. Um método para a síntese de um intermediário opiato, incluindo o método a conversão da Fórmula 9



em que X é F ou Cl e R é seleccionado do grupo constituído por formilo, COR", CONHR", COOR", Bn (benzilo), alquilo (metilo), e sulfonamida SO₂CH₂COF; e R" é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo.

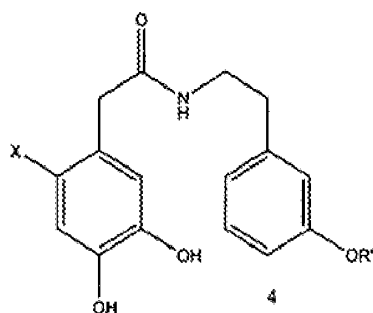
por ciclização de Grewe para formar um composto do intermediário opiato de Fórmula 10.



em que R é formilo, COR", CONHR", COOR", Bn (benzilo), alquilo (metilo), ou sulfonamida SO₂CH₂COF; e R" é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo.

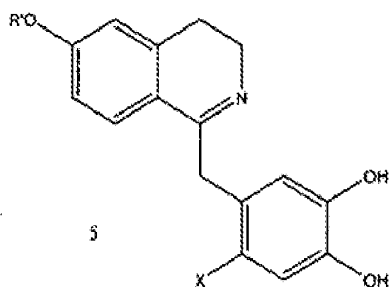
16. O método da reivindicação 15, em que a ciclização de Grewe é realizada em meio ácido incluindo um ácido seleccionado do grupo constituído por ácido fluorídrico, ácido metanossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácido benzenossulfónico, 2-mesitilenossulfónico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanosulfónico, ácido fosfórico, ácidos de Lewis e suas misturas.

17. Um composto de acordo com a Fórmula 4;



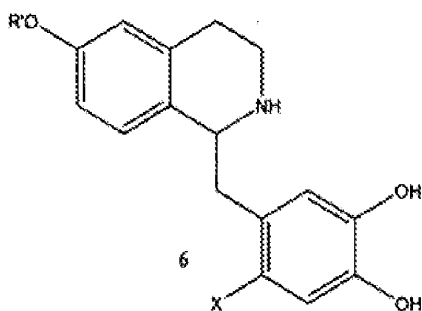
em que X é um F ou Cl; e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo.

18. Um composto de acordo com a Fórmula 5;



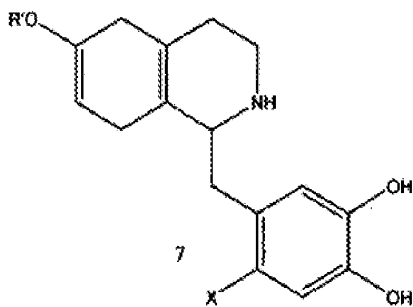
em que X é um F ou Cl; e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo.

19. Um composto de acordo com a Fórmula 6;



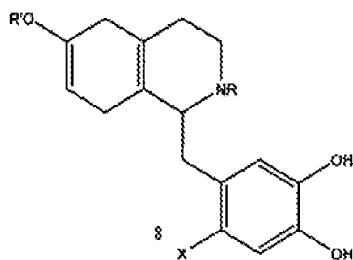
em que X é um F ou Cl; e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo.

20. Um composto de acordo com a Fórmula 7;



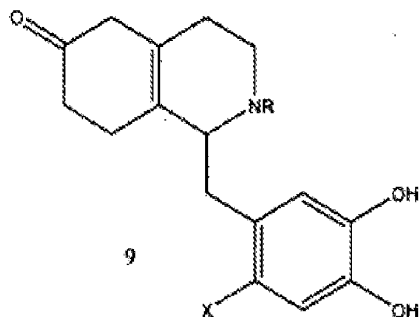
em que X é um F ou Cl; e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo.

21. Um composto de acordo com a Fórmula 8;



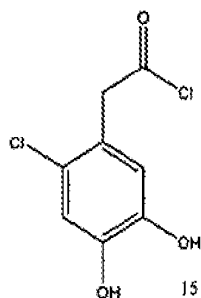
em que X é um F ou Cl; e R' é um grupo alquilo, arilo ou acilo, e R é seleccionado do grupo constituído por formilo, COR", CONHR", COOR", Bn (benzilo); alquilo (metilo) e sulfonamida SO₂CH₂COF; e R" é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo.

22. Um composto de acordo com a Fórmula 9;

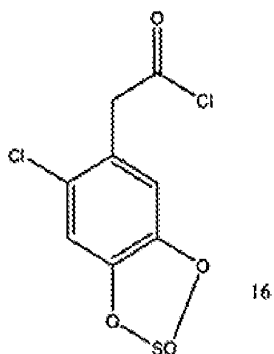


em que X é um F ou Cl; e R é seleccionado do grupo constituído por formilo, COR", CONHR", COOR", Bn (benzilo); alquilo (metilo) e sulfonamida SO₂CH₂COF; e R" é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo.

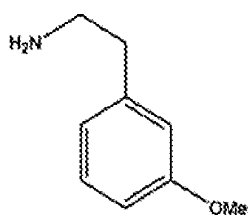
23. Um método para a síntese de um intermediário opiato, incluindo o método: a) reacção de um composto de Fórmula 15



com pelo menos um haleto de sulfinilo para formar um composto de Fórmula 16;

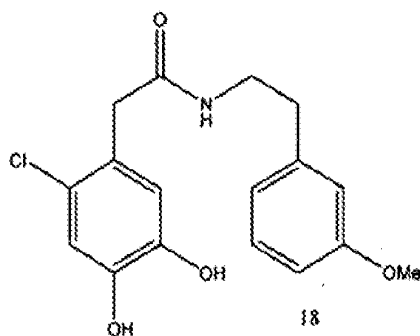


b) reacção do composto de Fórmula 16 com um composto de Fórmula 17;

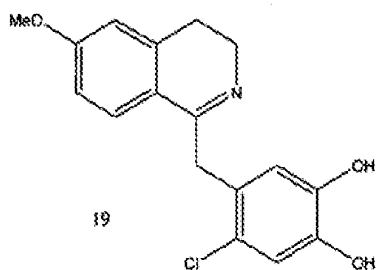


17

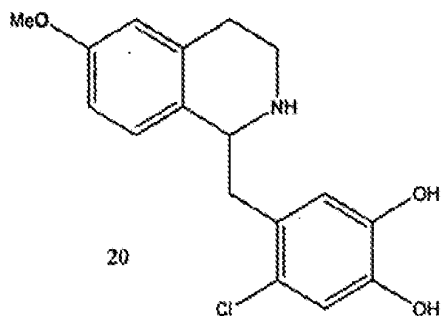
na presença de pelo menos uma base para formar um composto de acordo com a Fórmula 18;



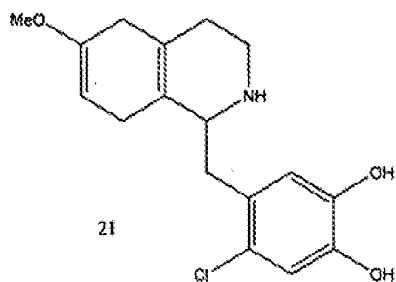
c) reacção do composto de Fórmula 18 com pelo menos um haleto de fosforilo e hidrolisando então para formar um composto de acordo com a Fórmula 19;



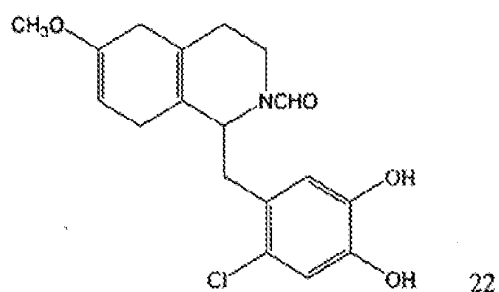
d) reacção do composto de Fórmula 19 como uma imina livre com pelo menos um agente redutor em pelo menos um solvente para formar um composto de Fórmula 20;



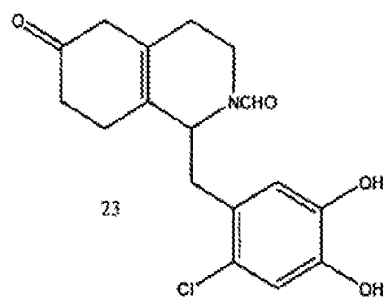
e) reduzir selectivamente o composto de Fórmula 20 para formar um composto de Fórmula 21;



f) reacção da Fórmula 21 com pelo menos um éster do ácido fórmico para formar a Fórmula 22;

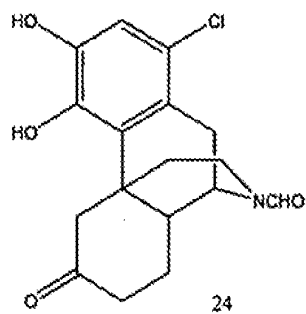


g) hidrolisar a Fórmula 22 para formar um composto de Fórmula 23; e



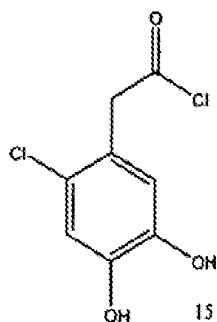
h) conversão da Fórmula 23 sob condições de ciclização de Grewe num ácido forte, seleccionado do grupo constituído por ácido fluorídrico, ácido metanossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido 2-mesitilenossulfónico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanossulfónico, ácido fosfórico,

ácidos de Lewis e suas misturas, para formar um composto intermediário opiato de Fórmula 24.

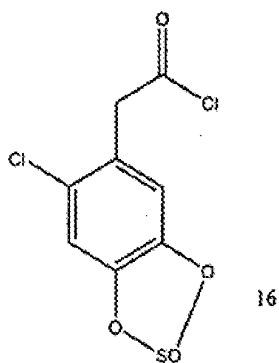


24. Um método para a síntese de um intermediário opiato, incluindo o método

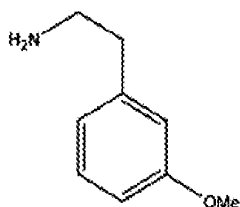
a) reacção de um composto de Fórmula 15



com pelo menos um haleto de sulfonilo para formar um composto de Fórmula 16; e

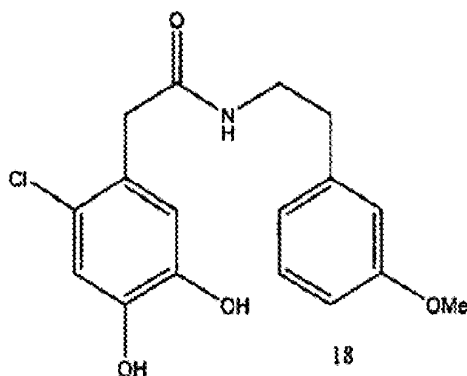


b) reacção do composto de Fórmula 16 com um composto de Fórmula 17;



17

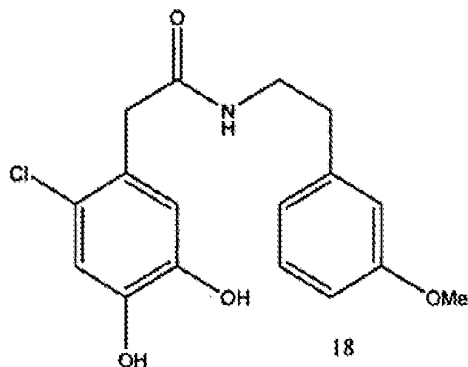
na presença de pelo menos uma base para formar um composto de acordo com a Fórmula 18.



18

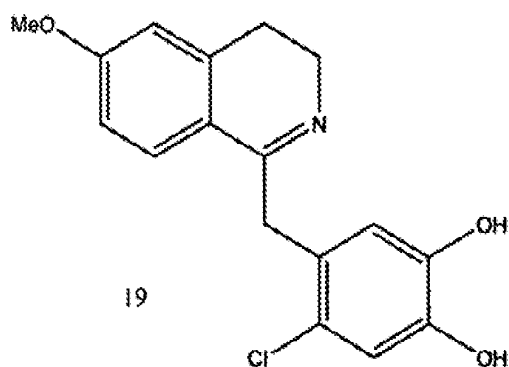
25. O método da reivindicação 24, em que o haleto de sulfonilo é SOCl_2 .

26. Um método para a síntese de um intermediário opiato, incluindo o método:



18

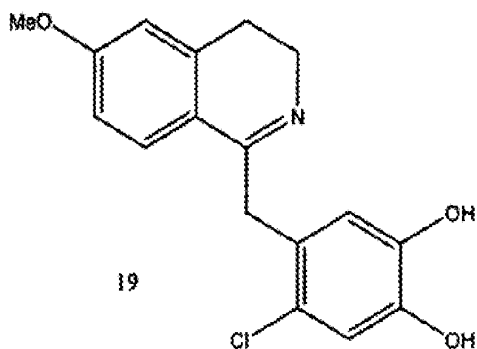
reacção de um composto de Fórmula 18 com pelo menos um haleto de fosforilo e hidrolisando então para formar um composto de acordo com a Fórmula 19.



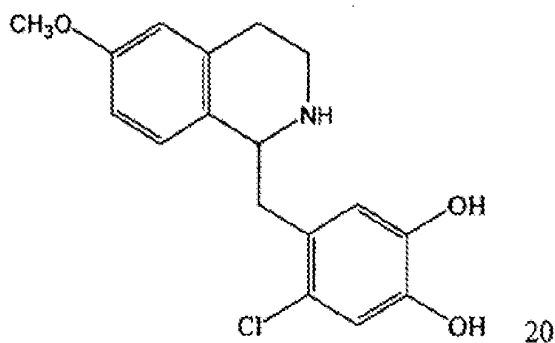
27. O método da reivindicação 26, em que o haleto de fosforilo é POCl_3 .

28. O método da reivindicação 26, em que a Fórmula 18 reage com POCl_3 em acetonitrilo a 50°C .

29. Um método para a síntese de um intermediário opiato, incluindo o método:

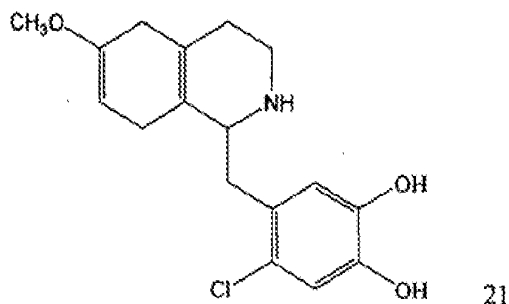


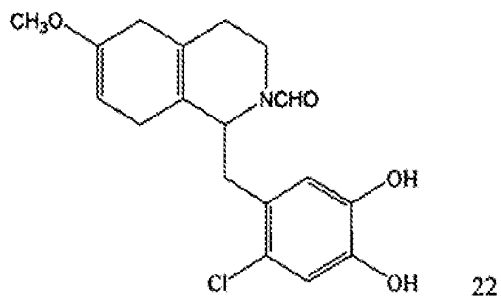
reacção do composto de Fórmula 19 com pelo menos um agente redutor em pelo menos um solvente para formar um composto de Fórmula 20.



30. O método da reivindicação 29, em que o agente redutor é seleccionado do grupo constituído por NaBH₄, NaBH₃CN, H₂ e Pt, Pd, Ir, Ru, Rh em Carbono, e um agente redutor assimétrico; e o solvente é seleccionado do grupo constituído por etanol, metanol, isopropanol, propanol, ácido fórmico, sal formato, THF, acetato de etilo e suas misturas.

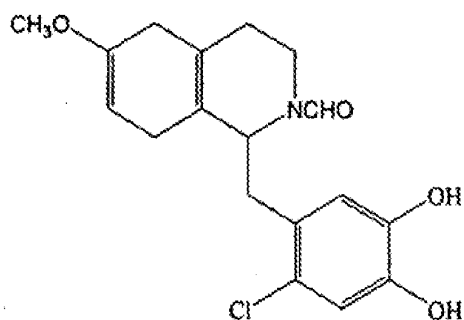
31. Um método para a síntese de um intermediário opiato, incluindo o método: reacção da Fórmula 21 com pelo menos um éster do ácido fórmico para formar a Fórmula 22.



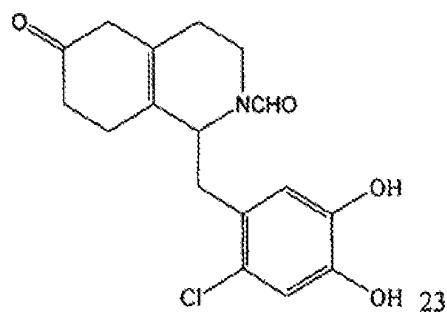


32. O método da Reivindicação 31, em que o éster do ácido fórmico é seleccionado do grupo constituído por em HCO_2Pr , HCO_2nBu , HCO_2F , HCO_2Bn e suas misturas.

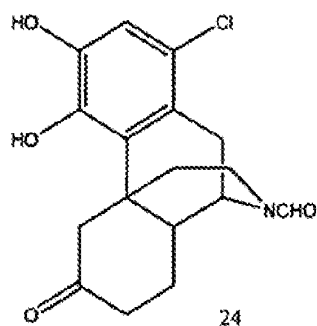
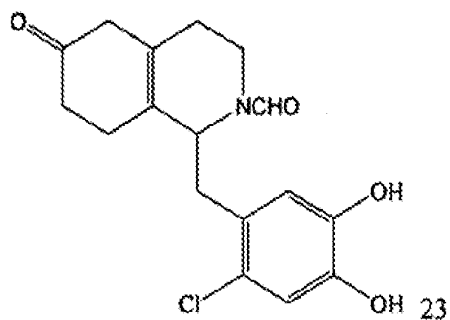
33. Um método para a síntese de um intermediário opiato, incluindo o método:



a hidrólise da Fórmula 22 para formar um composto de Fórmula 23.

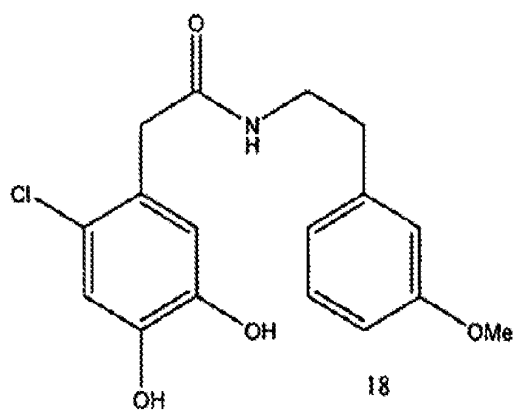


34. Um método para a síntese de um intermediário opiato, incluindo o método a conversão da Fórmula 23

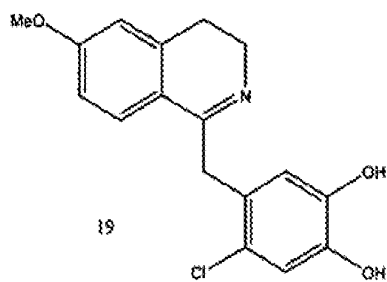


em condições de ciclização de Grewe em pelo menos um ácido forte, seleccionado do grupo constituído por ácido fluorídrico, ácido metanossulfónico, ácido p-toluenossulfónico, ácido benzenossulfónico, ácido 2-mesitilenossulfónico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido trifluorometanossulfónico, ácido fosfórico, ácidos de Lewis e suas misturas, para formar um composto intermediário opiato de Fórmula 24.

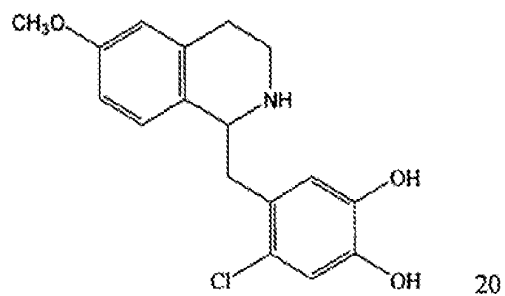
35. Um composto de Fórmula 18.



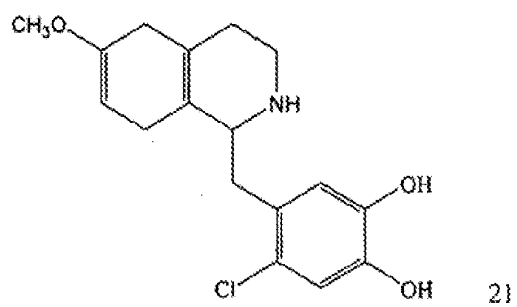
36. Um composto de Fórmula 19.



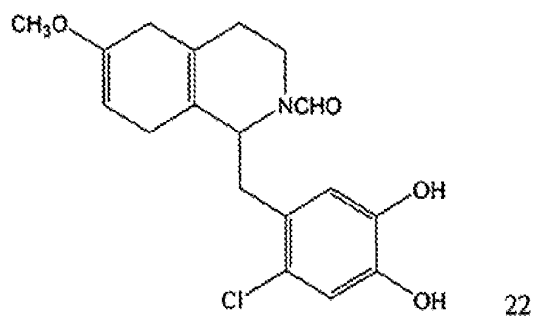
37. Um composto de Fórmula 20.



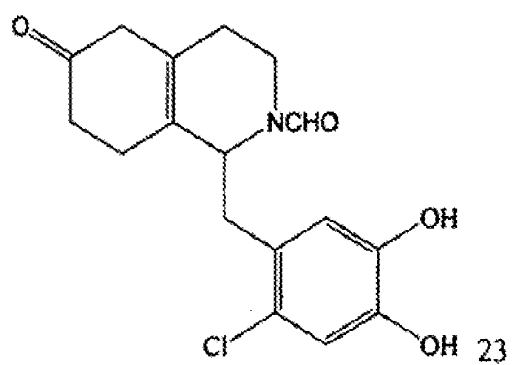
38. Um composto de acordo com a Fórmula 21.



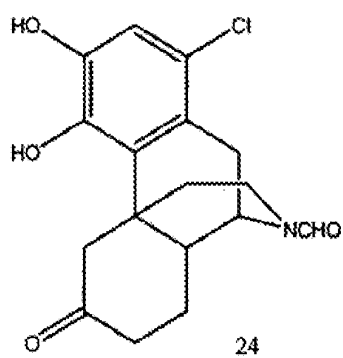
39. Um composto de acordo com a Fórmula 22.



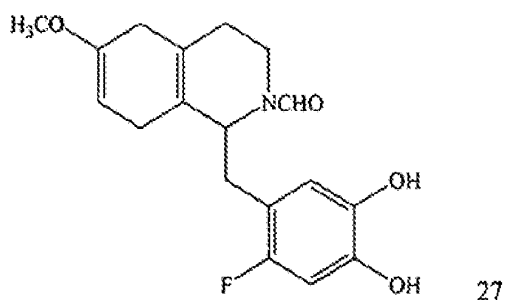
40. Um composto de acordo com a Fórmula 23.



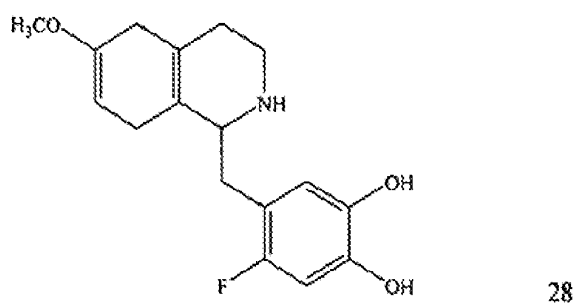
41. Um composto de acordo com a Fórmula 24.



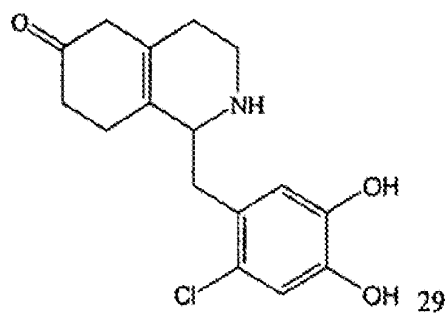
42. Um composto de acordo com a Fórmula 27.



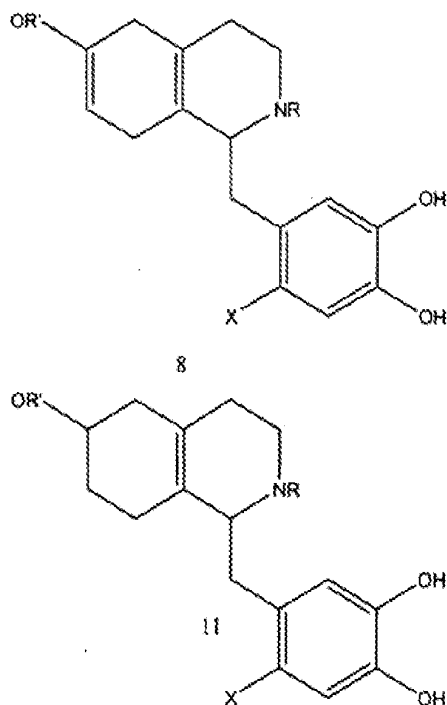
43. Um composto de acordo com a Fórmula 28.



44. Um composto de acordo com a Fórmula 29.



45. Um método para a síntese de um intermediário opiato, incluindo o método a reacção de um composto de Fórmula 8 com pelo menos um agente redutor em pelo menos um solvente que inclui pelo menos um álcool para formar um composto de Fórmula 11.

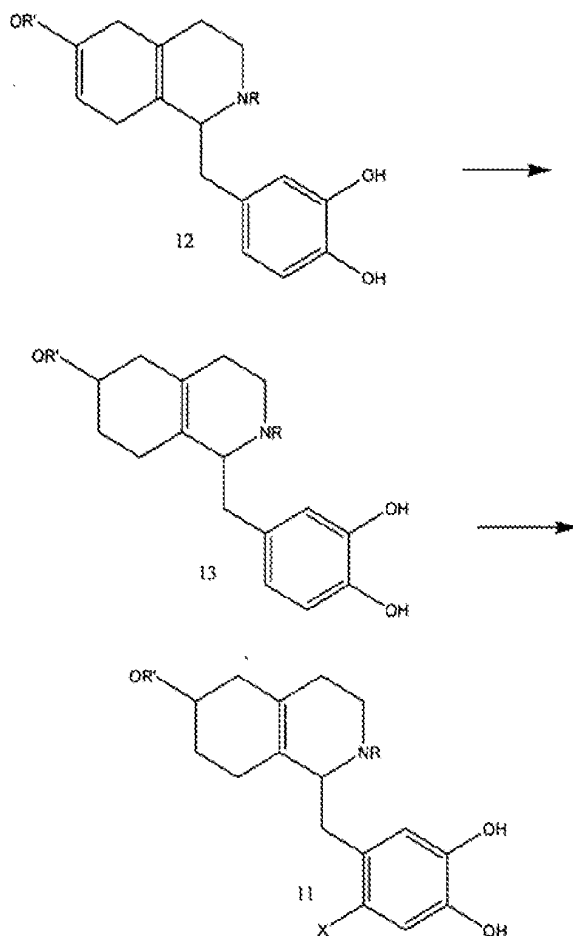


em que X é F ou Cl; R é formilo, COR", CONHR", COOR", Bn(benzilo), alquil(metilo) ou sulfonamida SO₂CH₂COF; R' é um alquilo, arilo ou acilo; e R" é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo.

46. O método da Reivindicação 45, em que o agente redutor é seleccionado de NaBH₄, NaBH₃CN, H₂ e Pt, Pd, Ir, Ru ou Rh em Carbono e em que o solvente inclui pelo menos um solvente seleccionado do grupo constituído por etanol, metanol, isopropanol, propanol, ácido fórmico, sal formato, THF, acetato de etilo e suas misturas.

47. Um método que inclui a reacção de um composto de Fórmula 12 com pelo menos um agente redutor num

solvente que inclui pelo menos um álcool para formar um composto ou Fórmula 13, e halogenação do composto de Fórmula 13 para formar um composto de Fórmula 11.



em que X é F ou Cl ; R é formilo, COR'' , $CONHR''$, $COOR''$, Bn (benzilo), alquil (metilo) ou sulfonamida SO_2CH_2COF ; R é um alquilo, arilo ou acilo; e R'' é seleccionado do grupo constituído por alquilo e arilo.

48. O método de Reivindicação 47, em que o agente redutor é seleccionado de $NaBH_4$, $NaBH_3CN$, H_2 e Pt , Pd ,

Ir, Ru ou Rh em Carbono e em que o solvente inclui um pelo menos solvente seleccionado do grupo constituído etanol, metanol, isopropanol, propanol, ácido fórmico, sal formato, THF, acetato de etilo e suas misturas.

Lisboa, 27 de Janeiro de 2010