

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 455 718**

51 Int. Cl.:

C07D 221/22 (2006.01)

C07D 489/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2008 E 08861695 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2014 EP 2222642**

54 Título: **Procedimiento y compuestos para la producción de (+) opiáceos**

30 Prioridad:

17.12.2007 US 14094 P

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

16.04.2014

73 Titular/es:

**MALLINCKRODT LLC (100.0%)
675 MCDONNELL BOULEVARD
HAZELWOOD, MO 63042, US**

72 Inventor/es:

**WANG, PETER X.;
JIANG, TAO;
CANTRELL, GARY L.;
BERBERICH, DAVID W.;
TRAWICK, BOBBY N.;
OSIEK, TODD;
LIAO, SUBO;
MOSEY, FRANK W. y
MCCLURG, JOSEPH P.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 455 718 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento y compuestos para la producción de (+) opiáceos

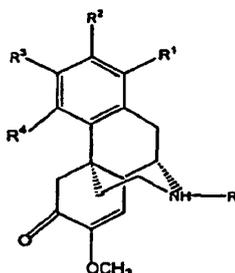
CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere generalmente a procedimientos y compuestos intermedios útiles para la producción de (+)-opiáceos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La morfina y otros opiáceos naturales se han usado durante décadas como analgésicos. Sin embargo, es bien conocido, que los opiáceos naturales tienen efectos secundarios indeseables, y pueden provocar dependencia. Recientemente, se ha mostrado que los opiáceos no naturales, o los enantiómeros (+) de opiáceos, tienen bioactividades importantes que difieren frecuentemente de sus contrapartes (-). A fin de explorar los posibles beneficios de estos compuestos, existe la necesidad en la técnica de procedimientos para preparar compuestos (+) opiáceos.

El documento WO 2007/070703 A2 describe la preparación y uso farmacológico de derivados de sinomenina de la siguiente fórmula (en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 en el anillo bencénico se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno (F, Cl, Br o I), -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, acilo, alquilo, alcoxilo, alquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, alquenilo, heteroarilo, heteroariltio, y heteroarilamino, en la que los sustituyentes orgánicos nombrados tienen de 1 a 20 átomos de carbono; cada acilo, alquilo, alcoxilo, alquilamino, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, alquenilo, heteroarilo, heteroariltio y heteroarilamino puede estar sustituido él mismo con uno o más radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, N, O, -S, -CN, -N₃, -SH, nitro, oxo, acilo, alquilo, alcoxilo, alquilamino, alquenilo, arilo, heterocicloalquilo, y heterociclilo, en la que estos sustituyentes orgánicos nombrados tienen de 1 a 20 átomos de carbono; R puede ser un grupo alquilo saturado o insaturado que está no ramificado, ramificado o cíclico, que tiene 1 a 20 átomos de carbono; o R puede ser R⁵-X-CO-, en el que X es un enlace, o NH, o O; y R⁵ puede ser un hidrógeno, o un grupo alquilo saturado o insaturado que está no ramificado, ramificado o cíclico, que tiene 1 a 20 átomos de carbono; o un grupo aromático tal como un benceno, naftaleno, piridina o furano, no sustituido o sustituido, en la que cada alquilo, y arilo, está opcionalmente sustituido con o sin uno o más radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -S-, -CN, -N₃, nitro, oxo, acilo, alquenilo, alcoxilo, alquilo, alquilamino, amino, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, e hidroxilo; o R puede ser un grupo sulfonilo R⁵S(O₂)-, en el que R⁵ puede ser un grupo alquilo saturado o insaturado que está no ramificado, ramificado o cíclico, que tiene 1 a 20 átomos de carbono; o un grupo aromático tal como benceno, naftaleno, piridina o furano, etc., no sustituido o sustituido, o R puede ser un grupo sulfonamida R⁵NS(O₂)-, en el que R⁵ puede ser un grupo alquilo saturado o insaturado que está no ramificado, ramificado o cíclico, que tiene 1 a 20 átomos de carbono; o un grupo aromático tal como benceno, naftaleno, piridina o furano, etc., no sustituido o sustituido, en la cada alquilo, y arilo, está opcionalmente sustituido con o sin uno o más radicales seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, -S-, -CN, -N₃, nitro, oxo, acilo, alquenilo, alcoxilo, alquilo, alquilamino, amino, arilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, e hidroxilo, en el que R⁵ puede ser R⁶CO- o R⁶SO₂-, en el que R⁶ puede ser un grupo alquilo saturado o insaturado que está no ramificado, ramificado o cíclico, que tiene 1 a 20 átomos de carbono; o un grupo aromático tal como benceno, naftaleno, piridina o furano, no sustituido o sustituido).



El enfoque descrito aquí es la modificación del anillo D, sustituyéndolo con R. También se describen sustituciones adicionales en otros anillos. Se afirma que varios de los derivados de sinomenina tienen actividad antiinflamatoria significativamente mayor cuando se comparan con el compuesto progenitor.

El documento WO 99/42105 A1 describe que se ha identificado y caracterizado N-desmetil-sinomenina, un metabolito del alcaloide antiartrítico sinomenina. Según el documento, el compuesto se puede incorporar en una composición farmacéutica, y se puede administrar a pacientes para el tratamiento de diversos trastornos, tales como artritis reumatoide. Se afirma que el compuesto tiene actividad biológica y solubilidad en agua superiores en comparación con sinomenina.

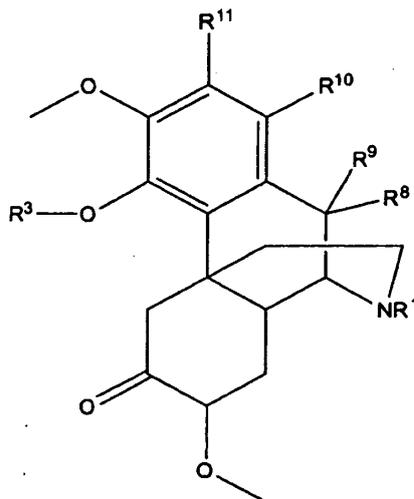
Hitotsuyanagi et al. describe la síntesis del alcaloide antitumoral sinococulina a partir de sinomenina (Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, (23), 2707-8 (1994)).

Hitotsuyanagi et al. describe las síntesis de alcaloides morfinánicos antitumorales (sinococulina y 6-epi-, 7-epi-, y 6-epi-7-epi-sinococulina) a partir de sinomenina (Journal of Organic Chemistry, 60(14), 4549-58 (1995)).

- 5 Hong et al. describe la preparación de alcaloides del opio mediante bis-ciclaciones catalizadas por paladio y la síntesis total formal de morfina (Tetrahedron Letters, vol. 35, nº 21, páginas 3453-3456).

SUMARIO DE LA INVENCION

Un aspecto de la invención engloba un compuesto que comprende la siguiente fórmula:



10 en la que:

R¹ es {-}OCOR⁵;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, {-}OCOR⁶, {-}OCR⁶, y un grupo protector de hidroxilo escogido de acetal, éster, y éter silílico;

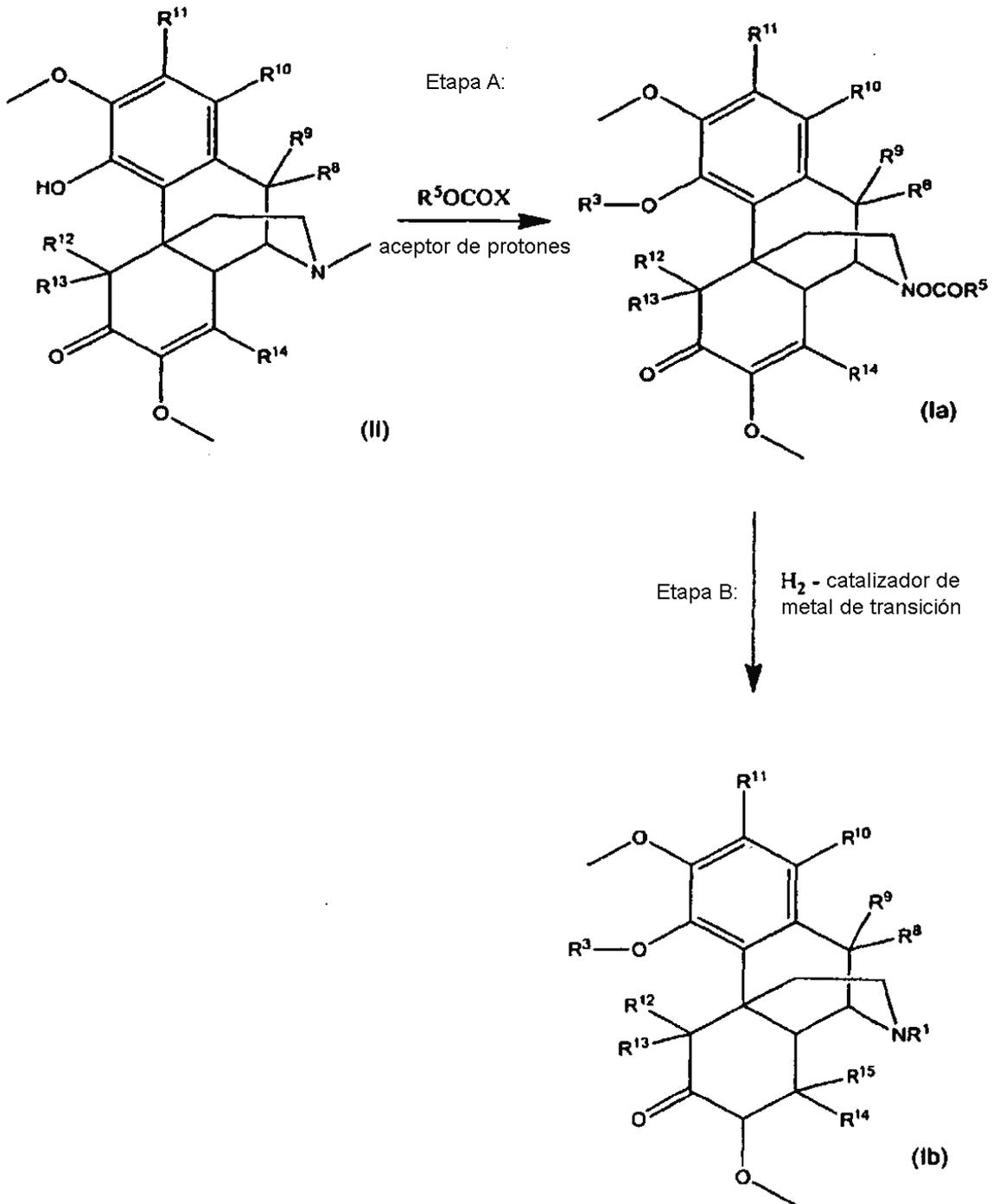
R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

15 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R⁸ y R⁹ forman juntos un grupo carbonilo; y

R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un halógeno,

20 en la que el hidrocarbilo es un resto seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino y arilo.

Otro aspecto de la invención proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto (Ib) según el siguiente esquema de reacción:



en el que:

R^1 es $\{-\}OCOR^5$;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $\{-\}OCOR^6$, $\{-\}OCR^6$, y un grupo protector de hidroxilo escogido de éter, acetal, éster, y éter silílico;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R^8 y R^9 forman juntos un grupo carbonilo;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R^{12} y R^{13} forman juntos un grupo carbonilo;

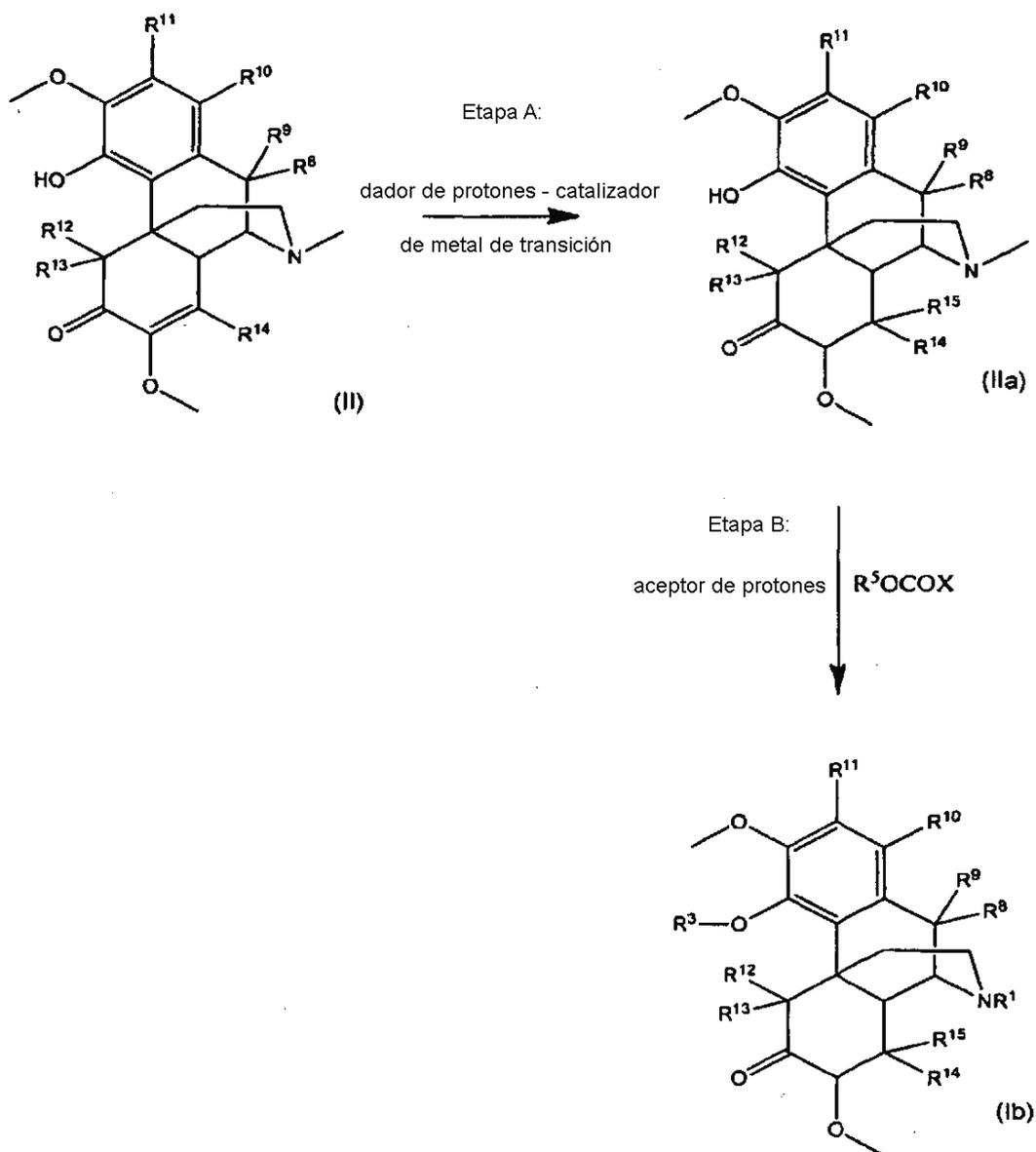
R^{10} , R^{11} , y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un halógeno;

5 R^{15} es hidrógeno; y

X es un halógeno,

en los que el hidrocarbilo es un resto seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo.

10 Una iteración adicional de la invención proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto (Ib) según el siguiente esquema de reacción:



en el que:

R^1 es {-}OCOR⁵;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, {-}OCOR⁶, {-}OCR⁶, y un grupo protector de hidroxilo escogido de éter, acetal, éster, y éter silílico;

15

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R⁸ y R⁹ forman juntos un grupo carbonilo;

5 R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R¹² y R¹³ forman juntos un grupo carbonilo;

R¹⁰, R¹¹, y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un halógeno;

R¹⁵ es hidrógeno; y

X es un halógeno,

10 en los que el hidrocarbilo es un resto seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino y arilo.

A continuación se describen con más detalle otros aspectos e iteraciones de la invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

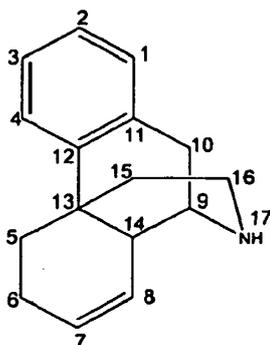
15 La presente invención proporciona procedimientos y compuestos para producir (+) opiáceos. En particular, los compuestos de la presente invención se pueden usar como intermedios en la preparación de (+) opiáceos.

I. Compuestos de la invención.

Un aspecto de la presente invención engloba compuestos como se definen anteriormente que se pueden usar como intermedios en la preparación de (+) opiáceos.

20 En una realización para compuestos que tienen la fórmula (I), R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que comprende un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, CH₃-CHCl-{-}, CH₂=CH-{-} y un grupo {-}CH₂-arilo. En una realización adicional, el grupo arilo puede ser benceno o benceno sustituido.

Los compuestos descritos aquí pueden tener una configuración estereoquímica (-) o (+), con respecto a la rotación de la luz polarizada. Más específicamente, cada centro quiral puede tener una configuración S o R. Por facilidad de discusión, los átomos anulares de la estructura de morfinano central citada aquí se numeran como sigue:



25 Los carbonos 13, 14, y 9 son centros quirales. En consecuencia, la configuración de un compuesto de la invención que tiene la estructura detallada anteriormente, o (Ia), (Ib), o (Ic) como se detalla más abajo, puede ser *RRR*, *RRS*, *RSR*, *RSS*, *SRR*, *SRS*, *SSR*, o *SSS* con respecto a C(13), C(14), y C(9), con la condición de que los átomos C15 y C16 estén ambos en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula. En este contexto, en algunas realizaciones, la estereoquímica de los carbonos C(13), C(14), y C(9) puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, la estereoquímica puede ser una combinación enumerada en la tabla A, con la condición de que los átomos C15 y C16 estén ambos en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención o de fórmula (Ia), o (Ib) pueden ser enantiómeros (+) o (-).

Tabla A:

Combinación	C13	C14	C9
1	R	R	R
2	R	S	R

Combinación	C13	C14	C9
3	R	R	S
4	R	S	S
5	S	R	R
6	S	S	R
7	S	R	S
8	S	S	S

5 En una realización para compuestos que tienen la fórmula (Ia), R^3 es $\{-\}OCOR^6$; y R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que comprende un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, $CH_3CHCl\{-\}$, $CH_2=CH\{-\}$, y un grupo $\{-\}CH_2$ -arilo. En una realización adicional, el grupo arilo puede ser benceno o benceno sustituido.

En otra realización para compuestos que tienen la fórmula (Ia), R^3 es $\{-\}OCR^6$; y R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, y un grupo $\{-\}CH_2$ -arilo. En una realización adicional, el grupo arilo puede ser benceno o benceno sustituido.

10 En aún otra realización para compuestos que tienen la fórmula (Ia), R^3 es hidrógeno; y R^5 se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, y un grupo $\{-\}CH_2$ -arilo. En una realización adicional, el grupo arilo puede ser benceno o benceno sustituido.

En todavía otra realización para compuestos que tienen la fórmula (Ia), R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} son hidrógeno.

15 En algunas realizaciones para un compuesto que tiene la fórmula (Ia), la estereoquímica de los carbonos C13, C14, y C9 puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, la estereoquímica puede ser una combinación enumerada en la Tabla A. En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (Ia) puede ser un enantiómero (+) o (-).

20 En una realización para compuestos que tienen la fórmula (Ib), R^3 es $\{-\}OCOR^6$; y R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, $CH_3CHCl\{-\}$, $CH_2=CH\{-\}$, y grupo $\{-\}CH_2$ -arilo. En una realización adicional, el grupo arilo puede ser benceno o benceno sustituido.

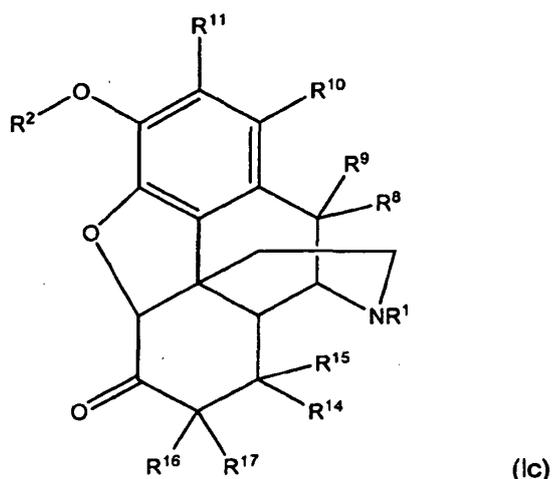
En otra realización para compuestos que tienen la fórmula (Ib), R^3 es $\{-\}OCR^6$; y R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, y un grupo $\{-\}CH_2$ -arilo. En una realización adicional, el grupo arilo puede ser benceno o benceno sustituido.

25 En aún otra realización para compuestos que tienen la fórmula (Ib), R^1 es $\{-\}OCOR^5$; R^3 es $\{-\}OCOR^6$; y R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, y un grupo $\{-\}CH_2$ -arilo. En una realización adicional, el grupo arilo puede ser benceno o benceno sustituido.

30 En todavía otra realización para compuestos que tienen la fórmula (Ib), R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} son hidrógeno.

35 En algunas realizaciones para un compuesto que tiene la fórmula (Ib), la estereoquímica de los carbonos C13, C14, y C9 puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, la estereoquímica puede ser una combinación enumerada en la Tabla A, con la condición de que los átomos C15 y C16 estén ambos en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula. En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (Ib) puede ser un enantiómero (+) o (-).

Un procedimiento de la presente invención puede implicar la formación de compuestos que comprenden el enantiómero (+) de fórmula (Ic):



en la que:

R^1 es $\{-\}OCOR^5$;

R^2 es metilo; y

5 R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R^8 y R^9 forman juntos un grupo carbonilo;

R^{10} , R^{11} , y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un halógeno;

10 R^{15} es hidrógeno;

R^{16} es $\{-\}OCH_3$, y R^{17} es hidrógeno; y en el que el depurador es un depurador de alcohol; la relación molar de compuesto (Ib) a depurador a dador de protones es de alrededor de 1:0,5:2 a alrededor de 1:2:20; la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico; y la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila de alrededor de 0°C a alrededor de 100°C.

15 En una realización para compuestos que tienen la fórmula (Ic), R^5 se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, $CH_3-CHCl-\{-\}$, $CH_2CH-\{-\}$, y un grupo $\{-\}CH_2$ -arilo. En una realización adicional, el grupo arilo puede ser benceno o benceno sustituido.

20 En otra realización para compuestos que tienen la fórmula (Ic), R^2 es metilo; y R^5 se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, y grupo $\{-\}CH_2$ -arilo. En una realización adicional, el grupo arilo puede ser benceno o benceno sustituido.

En aún otra realización para compuestos que tienen la fórmula (Ic), R^1 es $\{-\}OCOR^5$; R^2 es metilo; y R^5 se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un arilo grupo, y un grupo $\{-\}CH_2$ -arilo. En una realización adicional, el grupo arilo puede ser benceno o benceno sustituido.

En otra realización para compuestos que tienen la fórmula (Ic), R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{14} , R^{15} , y R^{17} son hidrógeno.

25 En algunas realizaciones para un compuesto que tiene la fórmula (Ic), la estereoquímica de los carbonos C(5), C(13), C(14), y C(9) puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, la estereoquímica puede ser una combinación enumerada en la Tabla B, con la condición de que los átomos C15 y C16 estén ambos en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula.

Tabla B:

Combinación	C5	C13	C14	C9
1	R	R	R	R
2	R	R	S	R
3	R	R	R	S
4	R	R	S	S

Combinación	C5	C13	C14	C9
5	R	S	R	R
6	R	S	S	R
7	R	S	R	S
8	R	S	S	S
9	S	R	R	R
10	S	R	S	R
11	S	R	R	S
12	S	R	S	S
13	S	S	R	R
14	S	S	S	R
15	S	S	R	S
16	S	S	S	S

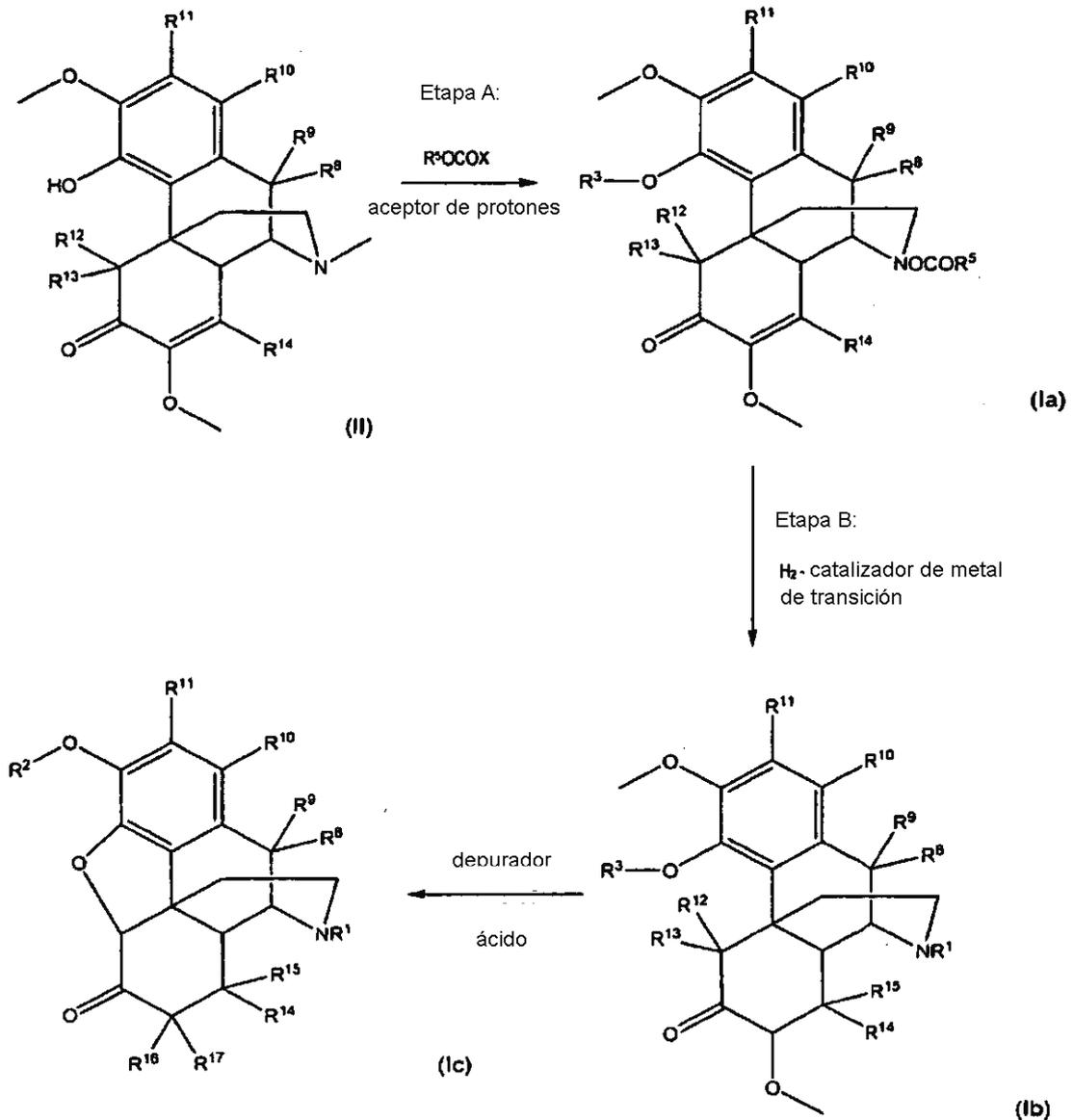
5 La invención también engloba sales de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente. Las sales ejemplares incluyen sin limitación hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, sulfato, metanosulfonato, acetato, formiato, ácido tartárico, maleico, málico, citrato, isocitrato, succinato, lactato, gluconato, glucuronato, piruvato, oxalato, fumarato, propionato, aspartato, glutamato, benzoato, fluoruro de metilo, cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo, y similares.

II. Procedimientos para preparar compuestos de fórmula (Ib)

10 Otro aspecto de la invención engloba procedimientos para preparar compuestos que comprenden la fórmula (Ib). En una realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto que comprende la fórmula (Ib) según el Esquema 1 de Reacción como se muestra más abajo. En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto que comprende la fórmula (Ib) según el Esquema 2 de Reacción, como se muestra más abajo. En cada una de las realizaciones anteriores, el compuesto que comprende la fórmula (Ib) se puede usar en un procedimiento para preparar un compuesto que comprende la fórmula (Ic), como se describe con más detalle en la sección III más abajo.

15 (a) Preparación del compuesto (Ib) según el Esquema 1 de Reacción

Para fines ilustrativos, el Esquema 1 de Reacción representa la producción de un compuesto de fórmula (Ib) a partir del compuesto (II) según un aspecto de la presente invención:



5 Hablando de forma general, el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ib) según el Esquema 1 de Reacción comprende dos etapas. En la Etapa A del procedimiento, un compuesto que comprende la fórmula (II) o una sal del mismo se pone en contacto con $R^5 OCOX$, en presencia de un aceptor de protones, para formar un compuesto que comprende la fórmula (Ia). En la Etapa B del procedimiento, el compuesto que comprende la fórmula (Ia) se reduce para formar un compuesto que comprende la fórmula (Ib).

Los compuestos que comprenden la fórmula (II) se pueden preparar usando métodos conocidos en la técnica, o, en algunas realizaciones, se pueden adquirir comercialmente.

i. Preparación de un compuesto que comprende la fórmula (Ia)

10 En la Etapa A del procedimiento, el compuesto (II) o su sal se pone en contacto con $R^5 OCOX$, en presencia de un aceptor de protones, en el que R^5 es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, y X es un halógeno, para formar un compuesto que comprende la fórmula (Ia), en la que:

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $\{-\}OCOR^6$, $\{-\}OCR^6$, y un grupo protector de hidroxilo seleccionado de éter, acetal, éster, y éter silílico;

15 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R^8 y R^9 forman juntos un grupo carbonilo;

ES 2 455 718 T3

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido y, o R¹² y R¹³ forman juntos un grupo carbonilo;

R¹⁰, R¹¹, y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un halógeno.

5 En una realización de la Etapa A, R⁵ se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, CH₃-CHCl-{-}, CH₂=CH-{-}, y un grupo {-}CH₂-arilo; y X es cloro.

En algunas realizaciones de la Etapa A, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente aprótico. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos incluyen disolventes de tipo éter, acetona, acetonitrilo, benceno, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilpropionamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetilacetamida (DMAC), N-metilpirrolidinona (NMP), acetato de etilo, formiato de etilo, etilmetilcetona, isobutilmetilcetona, acetato de n-propilo, N-formamida, hexametilfosforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, N-metilformamida, cloruro de metileno, nitrobenzono, nitrometano, propionitrilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano (THF), metiltetrahidrofurano, tolueno, clorobenceno, triclorometano. En una realización ejemplar, el disolvente aprótico se puede seleccionar del grupo que comprende cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de n-propilo, acetonitrilo, THF, y metil butil éter.

En general, la relación de disolvente aprótico a compuesto (II) puede ser desde alrededor de 0,5:1 hasta alrededor de 10:1 (g/g). En algunas realizaciones, la relación puede ser de alrededor de 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, o 10:1.

20 La selección del aceptor de protones específico usado en la Etapa A puede variar y variará. En general, el aceptor de protones tiene un pKa de entre alrededor de 7 y alrededor de 13, preferiblemente entre alrededor de 8 y alrededor de 10. Los aceptores de protones representativos que se pueden emplear incluyen, pero no se limitan a, sales de borato (tal como, por ejemplo, NaHCO₃), sales de fosfato di- y tribásico (tales como, por ejemplo, Na₂HPO₄ y Na₃PO₄), sales de bicarbonato (tales como, por ejemplo, NaHCO₃, KHCO₃, sus mezclas, y similares), sales de hidróxido (tales como, por ejemplo, NaOH, KOH, sus mezclas, y similares), sales de carbonato (tales como, por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, sus mezclas, y similares), bases orgánicas (tales como, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina, y sus mezclas), tampones orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido N-(2-acetamido)-2-aminoetanosulfónico (ACES), ácido N-(2-acetamido)-iminodiacético (ADA), N,N-bis(2-hidroxi)etil)glicina (BICINE), ácido 3-(ciclohexilamino)-1-propanosulfónico (CAPS), ácido 2-(ciclohexilamino)etanosulfónico (CHES), ácido 4-(2-hidroxi)etil-1-piperazinopropanosulfónico (EPPS), ácido 4-(2-hidroxi)etil)piperazin-1-etanosulfónico (HEPES), ácido 2-(4-morfolinil)etanosulfónico (MES), ácido 4-morfolinopropanosulfónico (MOPS), ácido 1,4-piperazindietanosulfónico (PIPES), ácido [(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi)etil)amino]-1-propanosulfónico (TAPS), ácido 2-[(2-hidroxi-1,1-bis(hidroxi)etil)amino]etanosulfónico (TES), sus sales y/o mezclas, y similares), y sus combinaciones. Cuando el aceptor de protones es un tampón orgánico, el tampón orgánico carece preferiblemente de un átomo de nitrógeno hidroxil-sustituido, puesto que este sustituyente puede competir por la reacción con el agente reaccionante haloformiato. En una realización ejemplar, el aceptor de protones se puede seleccionar del grupo que consiste en NaHCO₃, KHCO₃, LiHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Li₂CO₃, y sus combinaciones.

40 Como se apreciará por un experto en la técnica, la cantidad de los diversos agentes reaccionantes usados en la Etapa A puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. En una realización, la relación molar de compuesto (II) a ROCOX a aceptor de protones es de alrededor de 1:3:1 a alrededor de 1:12:12. En otra realización, la relación molar de compuesto (II) a ROCOX a aceptor de protones es de alrededor de 1:3:1.

45 Las condiciones de reacción para la Etapa A, tales como el tiempo de reacción, temperatura, y pH también pueden variar sin apartarse del alcance de la invención. A título de ejemplo no limitativo, el pH es generalmente básico, y el tiempo de reacción puede variar desde alrededor de 3 horas hasta alrededor de 15 horas. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a un intervalo de temperatura desde alrededor de 45°C hasta alrededor de 120°C. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de alrededor de 45°C, alrededor de 50°C, alrededor de 55°C, alrededor de 60°C, alrededor de 65°C, alrededor de 70°C, alrededor de 75°C, alrededor de 80°C, alrededor de 85°C, alrededor de 90°C, alrededor de 95°C, alrededor de 100°C, alrededor de 105°C, alrededor de 110°C, alrededor de 115°C, o alrededor de 120°C. En una realización ejemplar, la reacción se lleva a cabo a un intervalo de temperatura desde alrededor de 45°C hasta alrededor de 70°C. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).

55 Un experto en la técnica apreciará que el rendimiento y la pureza del compuesto (Ia) pueden variar, y variarán, dependiendo de las condiciones de reacción usadas. El rendimiento oscilará generalmente desde alrededor de 70% hasta alrededor de 95%. En algunas realizaciones, el rendimiento puede ser 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95%.

En ciertas realizaciones, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de un reactivo de secado de agua, tal como MgSO₄, K₂SO₄, NaSO₄, CaO, y tamices moleculares.

En todavía otra realización del procedimiento, R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , y R^{14} de los compuestos que tienen la fórmula (II) o (Ia) son hidrógeno.

5 En algunas realizaciones del procedimiento, la estereoquímica de los carbonos C(13), C(14), y C(9) del compuesto (II) y (Ia) puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, la estereoquímica puede ser una combinación enumerada en la Tabla A, con la condición de que los átomos C15 y C16 estén ambos en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula. En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (II) o (Ia) puede ser un enantiómero (+) o (-).

10 En una realización adicional de la Etapa A, el grupo hidroxilo en el C(4) del compuesto (II) puede estar protegido. Los métodos de protección del grupo hidroxilo en el C(4) son conocidos en la técnica, y se pueden llevar a cabo antes o después de que la reacción produzca el compuesto (Ia). En algunas realizaciones, por lo tanto, R^3 puede ser un grupo protector de hidroxilo, tal como $\{-\}OCR^6$ u $\{-\}OCOR^6$, en el que R^6 se puede seleccionar del grupo que consiste en un hidrocarbilo, o un hidrocarbilo sustituido. Otros grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen éteres (por ejemplo, alilo, trifenilmetilo (trilito o Tr), bencilo, p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (por ejemplo, metoximetilo (MOM), β -metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropirano (THP), etoxietilo (EE), metiltiommetilo (MTM), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM)), ésteres (por ejemplo, benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo), éteres silílicos (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS), y similares. Una variedad de grupos protectores para el grupo hidroxilo y su síntesis se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T.W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999.

20 ii. Preparación de un compuesto que comprende la fórmula (Ib)

La Etapa B del procedimiento comprende reducir un compuesto que tiene la fórmula (Ia) para formar un compuesto que comprende la fórmula (Ib):

en la que:

R^1 es $\{-\}OCOR^5$;

25 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $\{-\}OCOR^6$, $\{-\}OCR^6$, y un grupo protector de hidroxilo seleccionado de éter, acetal, éster, y éter silílico;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R^8 y R^9 forman juntos un grupo carbonilo;

30 R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R^{12} y R^{13} forman juntos un grupo carbonilo;

R^{10} , R^{11} , R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R^{14} y R^{15} forman juntos un grupo carbonilo.

35 En una realización de la Etapa B, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, $CH_3-CHCl-\{-\}$, $CH_2=CH-\{-\}$ y un grupo $\{-\}CH_2$ -arilo.

40 Los agentes reductores representativos para su uso en métodos de reducción catalítica con hidrógeno incluyen catalizadores habitualmente usados, tales como, por ejemplo, catalizadores de platino (por ejemplo, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino, placa de platino, esponja de platino, alambre de platino, y similares), catalizadores de paladio (por ejemplo, negro de paladio, paladio sobre carbonato de bario, paladio sobre sulfato de bario, paladio coloidal, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, óxido de paladio, esponja de paladio, y similares), catalizadores de níquel (por ejemplo, óxido de níquel, níquel Raney, níquel reducido, y similares), catalizadores de cobalto (por ejemplo, cobalto Raney, cobalto reducido, y similares), catalizadores de hierro (por ejemplo, hierro Raney, hierro reducido, hierro Ullmann, y similares), y otros. En una realización ejemplar, el compuesto (Ia) se reduce usando reducción catalítica (por ejemplo, hidrogenación por transferencia catalizada mediante Pd/C). Los catalizadores preferidos incluyen catalizadores de metales de transición seleccionados del grupo que consiste en Pd/C, Pt/C, Ru/C, y Rh/C. En una realización, la relación molar de compuesto (Ia) a catalizador de metal de transición es desde alrededor de 1:0,0005 hasta alrededor de 1:0,05. En otra realización, la relación es desde alrededor de 1:0,0008 hasta alrededor de 1:0,0015.

50 En ciertas realizaciones de la Etapa B, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente que contiene alcohol. La selección de un disolvente que contiene alcohol, y la cantidad usada, puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, alcoholes adecuados incluyen, por ejemplo, metanol, etanol, alcohol isopropílico, alcohol isobutílico, alcohol t-butílico, alcohol n-propílico, alcohol n-butílico, y sus combinaciones. En una realización, el disolvente que contiene alcohol es un disolvente que contiene metanol. En general, la relación de disolvente que contiene metanol a compuesto (Ia) es desde alrededor de 0,5:1 hasta alrededor de 2,0:1 (g/g).

Las condiciones de reacción para la Etapa B del procedimiento, tales como presión, temperatura, y tiempo de reacción también pueden variar sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en presencia de hidrógeno a presión. Típicamente, la presión de hidrógeno puede estar entre alrededor de 0 y alrededor de 34,5 bares (alrededor de 0 y alrededor de 500 PSI). En algunas realizaciones, la presión de hidrógeno puede ser de alrededor de 1,4, alrededor de 2,8, alrededor de 4,1, alrededor de 5,5, alrededor de 6,9, alrededor de 8,3, alrededor de 9,7, alrededor de 11,0, alrededor de 12,4, alrededor de 13,8, alrededor de 15,2, alrededor de 16,6, alrededor de 17,9, alrededor de 19,3, alrededor de 20,7, alrededor de 22,1, alrededor de 23,4, alrededor de 24,8, alrededor de 26,2, alrededor de 27,6, alrededor de 29,0, alrededor de 30,3, alrededor de 31,7, alrededor de 33,1, o alrededor de 34,5 bares (alrededor de 20, alrededor de 40, alrededor de 60, alrededor de 80, alrededor de 100, alrededor de 120, alrededor de 140, alrededor de 160, alrededor de 180, alrededor de 200, alrededor de 220, alrededor de 240, alrededor de 260, alrededor de 280, alrededor de 300, alrededor de 320, alrededor de 340, alrededor de 360, alrededor de 380, alrededor de 400, alrededor de 420, alrededor de 440, alrededor de 460, alrededor de 480, o alrededor de 500 PSI). En una realización ejemplar, la presión de hidrógeno puede estar entre alrededor de 2,1 y alrededor de 4,1 bares (alrededor de 30 y alrededor de 60 PSI).

Adicionalmente, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila desde alrededor de 20°C hasta alrededor de 120°C. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de alrededor de 20°C, alrededor de 25°C, alrededor de 30°C, alrededor de 40°C, alrededor de 45°C, alrededor de 50°C, alrededor de 55°C, alrededor de 60°C, alrededor de 65°C, alrededor de 70°C, alrededor de 75°C, alrededor de 80°C, alrededor de 85°C, alrededor de 90°C, alrededor de 95°C, alrededor de 100°C, alrededor de 105°C, alrededor de 110°C, alrededor de 115°C, o alrededor de 120°C. En una realización ejemplar, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila desde alrededor de 45°C hasta alrededor de 60°C.

Un experto en la técnica apreciará que el rendimiento y la pureza del compuesto (Ib) pueden variar, y variarán, dependiendo de las condiciones de reacción usadas. En general, el rendimiento del compuesto (Ib) puede ser de alrededor de 70% a alrededor de 95%. En algunas realizaciones, el rendimiento es de alrededor de 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95%.

En todavía otra realización del procedimiento, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ de los compuestos que tienen la fórmula (II) o (Ia) pueden ser hidrógeno.

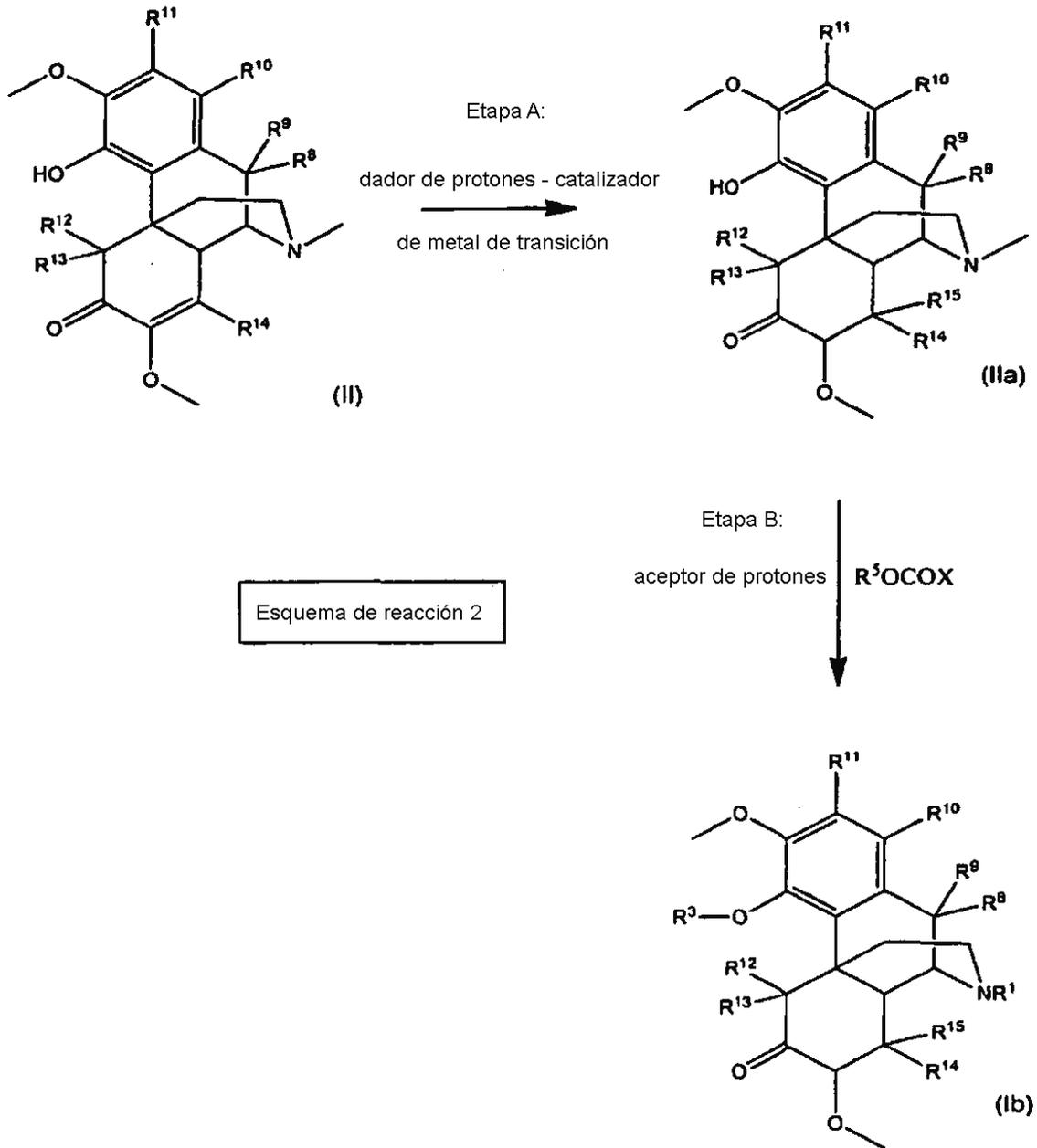
En algunas realizaciones del procedimiento, la estereoquímica de los carbonos C(13), C(14), y C(9) del compuesto (Ia) y (Ib) puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, la estereoquímica puede ser una combinación enumerada en la Tabla A, con la condición de que los átomos C15 y C16 estén ambos en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula. En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (Ia) y (Ib) puede ser un enantiómero (+) o (-).

En una realización adicional del procedimiento, se puede proteger el oxígeno en el C(4) del compuesto (Ia) o (Ib). Los métodos de protección del grupo hidroxilo en C(4) son conocidos en la técnica y se describen anteriormente, y se pueden llevar a cabo antes o después de que la reacción produzca el compuesto (Ib). Por lo tanto, en algunas realizaciones, R³ puede ser un grupo protector de hidroxilo, tal como {-}OCR⁶ u {-}OCOR⁶, en el que R⁶ se puede seleccionar del grupo que consiste en un hidrocarbilo o un hidrocarbilo sustituido.

En una realización, R³ del compuesto (Ia) es {-}OCOR⁵, en el que R⁵ es {-}CH₂-arilo.

(b) Preparación del compuesto (Ib) según el Esquema 2 de Reacción

Para fines ilustrativos, el Esquema 2 de Reacción representa la producción del compuesto (Ib) a partir del compuesto (II) según un aspecto de la presente invención:



Hablando de forma general, el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (Ib) según el Esquema 2 de Reacción comprende dos etapas. La Etapa A del procedimiento comprende reducir el compuesto (II) para formar un compuesto que comprende la fórmula (IIa). La Etapa B del procedimiento comprende poner en contacto el compuesto (IIa) con un aceptor de protones y R^5OCOX , en el que R^5 es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; y X es un halógeno, para formar un compuesto de fórmula (Ib).

i. Preparación de un compuesto que comprende la fórmula (IIa)

En la Etapa A del Esquema 2 de Reacción, el compuesto (II) se reduce en presencia de un dador de protones para formar el compuesto (IIa),

en el que

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R^8 y R^9 forman juntos un grupo carbonilo;

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R^{12} y R^{13} forman juntos un grupo carbonilo; y

R¹⁰, R¹¹ y R¹⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un halógeno;

R¹⁵ es hidrógeno.

5 En la Etapa A, el compuesto (II) se puede reducir según cualquiera de los métodos de reducción descritos para la Etapa B del Esquema 1 de Reacción. En una realización ejemplar, la reducción se lleva a cabo con un catalizador de metal de transición en presencia de un dador de protones. La selección de un catalizador de metal de transición y el dador de protones, y la cantidad usada, puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. Los ejemplos no limitantes de catalizadores de metales de transición pueden incluir Pd/C, Pt/C, Ru/C, y Rh/C.

10 El dador de protones tiene generalmente un pKa menor que alrededor de 6. Los dadores de protones adecuados que tienen esta característica incluyen, pero no se limitan a, HOAc, HCO₂H, MeSO₃H, poli H₃PO₄, H₃PO₄, H₂SO₄, HCl, HBr, HI, CF₃SO₃H, y ácido toluenosulfónico. Habitualmente, la relación molar de compuesto (II) a dador de protones para el catalizador de metal de transición es de alrededor de 1:0,5:0,0005 a alrededor de 1:10:0,05. En algunas realizaciones, la relación es de alrededor de 1:0,5:0,0008 a alrededor de 1:2,0:0,015.

15 En diversas realizaciones de la Etapa A, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente que contiene alcohol. Los disolventes que contienen alcohol adecuados son como se describe en el Esquema 1 de Reacción. En algunas realizaciones ejemplares, el disolvente que contiene alcohol es un disolvente que contiene metanol. Ventajosamente, el producto, compuesto (IIa), se puede aislar como un sólido después de que la mezcla de reacción se filtra y se basifica cuando la reacción se lleva a cabo en una mezcla de un disolvente que contiene metanol y agua. La selección de un disolvente que contiene metanol, y la cantidad usada, puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. En una realización, la relación de disolvente que contiene metanol a compuesto (II) es desde alrededor de 0,5:1 hasta alrededor de 2,0:1 (g/g).

25 Las condiciones de reacción para la Etapa A del procedimiento, tales como presión, temperatura, y tiempo de reacción también pueden variar sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, la presión de hidrógeno está entre alrededor de 0 y alrededor de 34,5 bares (alrededor de 0 y alrededor de 500 PSI). En una realización, la presión de hidrógeno puede ser alrededor de 1,4, alrededor de 2,8, alrededor de 4,1, alrededor de 5,5, alrededor de 6,9, alrededor de 8,3, alrededor de 9,7, alrededor de 11,0, alrededor de 12,4, alrededor de 13,8, alrededor de 15,2, alrededor de 16,6, alrededor de 17,9, alrededor de 19,3, alrededor de 20,7, alrededor de 22,1, alrededor de 23,4, alrededor de 24,8, alrededor de 26,2, alrededor de 27,6, alrededor de 29,0, alrededor de 30,3, alrededor de 31,7, alrededor de 33,1, o alrededor de 34,5 bares (alrededor de 20, alrededor de 40, alrededor de 60, alrededor de 80, alrededor de 100, alrededor de 120, alrededor de 140, alrededor de 160, alrededor de 180, alrededor de 200, alrededor de 220, alrededor de 240, alrededor de 260, alrededor de 280, alrededor de 300, alrededor de 320, alrededor de 340, alrededor de 360, alrededor de 380, alrededor de 400, alrededor de 420, alrededor de 440, alrededor de 460, alrededor de 480, o alrededor de 500 PSI). En una realización ejemplar, la presión de hidrógeno está entre alrededor de 2,1 y alrededor de 4,1 bares (alrededor de 30 y alrededor de 60 PSI).

35 Adicionalmente, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila desde alrededor de 20°C hasta alrededor de 120°C. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de alrededor de 20°C, alrededor de 25°C, alrededor de 30°C, alrededor de 40°C, alrededor de 45°C, alrededor de 50°C, alrededor de 55°C, alrededor de 60°C, alrededor de 65°C, alrededor de 70°C, alrededor de 75°C, alrededor de 80°C, alrededor de 85°C, alrededor de 90°C, alrededor de 95°C, alrededor de 100°C, alrededor de 105°C, alrededor de 110°C, alrededor de 115°C, o alrededor de 120°C. En una realización ejemplar, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila desde alrededor de 45°C hasta alrededor de 60°C.

40 Un experto en la técnica apreciará que el rendimiento del compuesto (IIa) puede variar, y variará, dependiendo de las condiciones de reacción usadas. En general, el rendimiento del compuesto (IIa) es desde alrededor de 90% hasta alrededor de 95%.

45 En todavía otra realización del procedimiento, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ de los compuestos que tienen la fórmula (II) o (IIa) pueden ser hidrógeno.

50 En algunas realizaciones del procedimiento, la estereoquímica de los carbonos C(13), C(14), y C(9) del compuesto (II) y (IIa) puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, la estereoquímica puede ser una combinación de la Tabla A, con la condición de que los átomos C15 y C16 estén ambos en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula. En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (II) o (IIa) puede ser un enantiómero (+) o (-).

ii. Preparación de un compuesto que comprende la fórmula (Ib)

La Etapa B del procedimiento comprende poner en contacto el compuesto (IIa) con un aceptor de protones y R⁵OCOX, en el que R⁵ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido; y X es un halógeno, para formar el compuesto (Ib),

55 en el que:

R¹ es {-}OCOR⁵;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, {-}OCOR⁶, {-}OCR⁶, y un grupo protector de hidroxilo escogido de éter, acetal, éster, y éter silílico;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y

5 R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R⁸ y R⁹ forman juntos un grupo carbonilo;

R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R¹² y R¹³ forman juntos un grupo carbonilo;

10 R¹⁰, R¹¹ y R¹⁴ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un halógeno; y

R¹⁵ es hidrógeno.

En una realización de la Etapa B, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, CH₃-CHCl{-}, CH₂=CH{-}, y un grupo {-}CH₂-arilo, y X es cloro.

15 En algunas realizaciones de la Etapa B, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente aprótico. Los disolventes apróticos adecuados son como se describen para el Esquema 1 de Reacción. En general, la relación de disolvente aprótico a compuesto (IIa) puede ser desde alrededor de 0:1 hasta alrededor de 10:1 (g/g). En algunas realizaciones, la relación puede ser 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, o 10:1.

20 La selección del aceptor de protones específico usado puede variar, y variará. Los aceptores de protones adecuados son como se describen en el Esquema 1 de Reacción.

25 Como se apreciará por un experto en la técnica, la cantidad de los diversos agentes reaccionantes usados en la Etapa B puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. En una realización, la relación molar de compuesto (IIa) a ROCOX a aceptor de protones es desde alrededor de 1:2:1 hasta alrededor de 1:20:20. En otra realización, la relación es desde alrededor de 1:3:3 hasta alrededor de 1:6:6.

30 Las condiciones de reacción para la Etapa B, tales como tiempo de reacción, temperatura, y pH también pueden variar sin apartarse del alcance de la invención. A título de ejemplo no limitativo, el pH es generalmente básico, y el tiempo de reacción puede oscilar desde alrededor de 3 horas hasta alrededor de 15 horas. Típicamente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila desde alrededor de 45°C hasta alrededor de 120°C. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de alrededor de 45°C, alrededor de 50°C, alrededor de 55°C, alrededor de 60°C, alrededor de 65°C, alrededor de 70°C, alrededor de 75°C, alrededor de 80°C, alrededor de 85°C, alrededor de 90°C, alrededor de 95°C, alrededor de 100°C, alrededor de 105°C, alrededor de 110°C, alrededor de 115°C, o alrededor de 120°C. En una realización ejemplar, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila desde alrededor de 45°C hasta alrededor de 70°C. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).

35 Un experto en la técnica apreciará que el rendimiento y la pureza del compuesto (Ib) pueden variar, y variarán, dependiendo de las condiciones de reacción usadas. El rendimiento variará generalmente en un intervalo desde alrededor de 70% hasta alrededor de 95%. En algunas realizaciones, el rendimiento es de alrededor de 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95%.

40 En todavía otra realización del procedimiento, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ de los compuestos que tienen la fórmula (IIa) o (Ib) pueden ser hidrógeno.

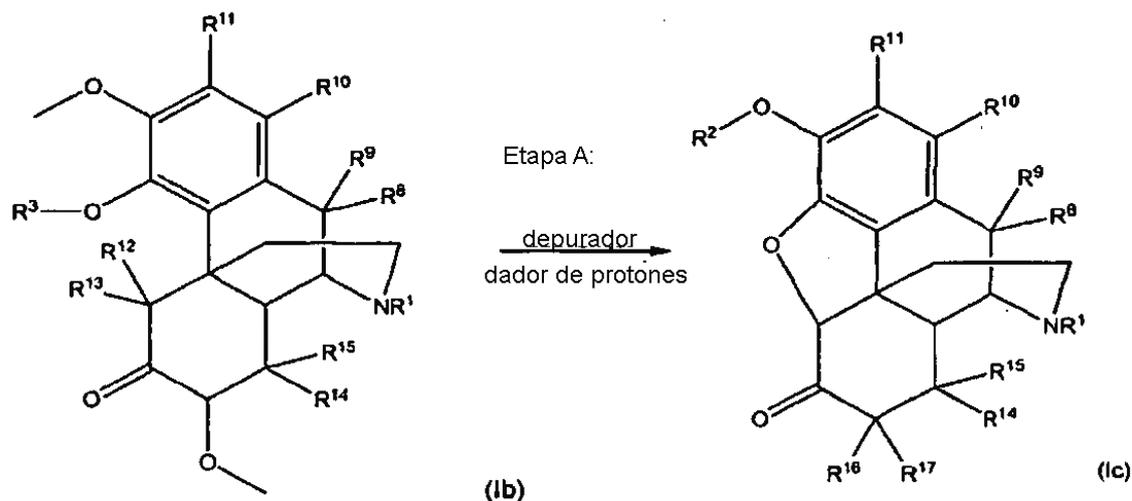
45 En algunas realizaciones del procedimiento, la estereoquímica de los carbonos C(13), C(14), y C(9) del compuesto (IIa) y (Ib) pueden variar, y variarán, sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, la estereoquímica puede ser una combinación enumerada en la Tabla A, con la condición de que los átomos C15 y C16 estén ambos en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula. En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (IIa) o (Ib) puede ser un enantiómero (+) o (-).

50 En una realización adicional del procedimiento, el hidroxilo en C(4) del compuesto (Ib) puede estar protegido. Los métodos de protección del grupo hidroxilo en C(4) son conocidos en la técnica, y se pueden llevar a cabo antes o después de que la reacción produzca el compuesto (Ib). En algunas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo puede ser {-}OCR⁶ u {-}OCOR⁶, en el que R⁶ se puede seleccionar del grupo que consiste de un hidrocarbilo o un hidrocarbilo sustituido.

III. Procedimientos para preparar compuestos de fórmula (Ic)

Otro aspecto de la invención engloba procedimientos para preparar compuestos que comprenden la fórmula (Ic). En una realización, un compuesto que comprende la fórmula (Ic) se prepara a partir de un compuesto que comprende la fórmula (Ib), en el que el compuesto que comprende la fórmula (Ib) se prepara a partir del compuesto (II) según el Esquema 1 de Reacción. Como alternativa, un compuesto que comprende la fórmula (Ic) se prepara a partir de un compuesto que comprende la fórmula (Ib), en el que el compuesto que comprende la fórmula (Ib) se prepara a partir del compuesto (II) según el Esquema 2 de Reacción.

En cada una de las realizaciones anteriores para preparar un compuesto que comprende la fórmula (Ic), el procedimiento comprende poner en contacto un compuesto que comprende la fórmula (Ib) con un dador de protones y un depurador para formar un compuesto que comprende la fórmula (Ic),



en la que:

R^1 es $\{-\}OCOR^5$;

R^2 es metilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, $\{-\}OCOR^5$, y $\{-\}OCR^6$;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R^8 y R^9 forman juntos un grupo carbonilo;

R^{12} , R^{13} , R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, o R^{16} y R^{17} forman juntos un grupo carbonilo; y

R^{10} , R^{11} y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un halógeno; y

R^{15} es hidrógeno.

En una realización del procedimiento, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, $CH_3CHCl\{-\}$, $CH_2=CH\{-\}$ y un grupo $\{-\}CH_2$ -arilo.

La selección de un aceptor de protones específico para uso en el procedimiento puede variar, y variará. Los aceptores de protones adecuados se describen en el procedimiento para los Esquemas 1 y 2 de Reacción.

La elección del depurador de alcohol puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. En una realización ejemplar, el depurador de alcohol es un depurador de metanol. Los ejemplos adecuados de depuradores de metanol pueden incluir P_2O_5 , $POCl_3$, $POBr_3$, PCl_3 , PBr_3 , $SOCl_2$, $SOBr_2$, $MeSO_2Cl$, $(MeSO_2)_2O$, SO_3 , $(CF_3SO_2)_2O$, y $(CF_3CO)_2O$.

Como se apreciará por un experto en la técnica, la cantidad de los diversos agentes reaccionantes usados en el procedimiento puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. En una realización, la relación molar de compuesto (Ib) a depurador a dador de protones es desde alrededor de 1:0,5:2 hasta alrededor de 1:2:20. En otra realización, la relación es desde alrededor de 1:1:3 hasta alrededor de 1:1:5.

En algunas realizaciones del procedimiento, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente. En ciertas realizaciones, el disolvente es un disolvente aprótico. Los disolventes apróticos adecuados son como se describen anteriormente para los Esquemas 1 y 2 de Reacción. En una realización, la relación de disolvente aprótico a compuesto (Ib) es desde alrededor de 0:1 hasta alrededor de 10:1 (g/g). En otra realización, la relación es alrededor de 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, o 10:1.

Las condiciones de reacción para el procedimiento, tales como temperatura y pH también pueden variar sin apartarse del alcance de la invención. A título de ejemplo no limitativo, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila desde alrededor de 0°C hasta alrededor de 100°C. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de alrededor de 5°C, alrededor de 10°C, alrededor de 15°C, alrededor de 20°C, alrededor de 25°C, alrededor de 30°C, alrededor de 35°C, alrededor de 40°C, alrededor de 45°C, alrededor de 50°C, alrededor de 55°C, alrededor de 60°C, alrededor de 65°C, alrededor de 70°C, alrededor de 75°C, alrededor de 80°C, alrededor de 85°C, alrededor de 90°C, alrededor de 95°C, o alrededor de 100°C. En una realización ejemplar, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila desde alrededor de 25°C hasta alrededor de 70°C. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).

Un experto en la técnica apreciará que el rendimiento y la pureza del compuesto (Ic) pueden variar, y variarán, dependiendo de las condiciones de reacción usadas. El rendimiento variará generalmente desde alrededor de 20% hasta alrededor de 80%. En algunas realizaciones, el rendimiento puede ser de alrededor de 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, o 80%.

En todavía otra realización del procedimiento, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ de los compuestos que tienen la fórmula (Ib) o (Ic) pueden ser hidrógeno.

En algunas realizaciones del procedimiento, la estereoquímica de los carbonos C(13), C(14), y C(9) del compuesto (Ib) puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, la estereoquímica puede ser una combinación enumerada en la Tabla A, con la condición de que los átomos C15 y C16 estén ambos en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula. En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula (Ib) puede ser un enantiómero (+) o (-). Adicionalmente, la estereoquímica de los carbonos C(5), C(13), C(14), y C(9) del compuesto (Ic) puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, la estereoquímica puede ser una combinación enumerada en la Tabla B, con la condición de que los átomos C15 y C16 estén ambos en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula. En ciertas realizaciones, el compuesto (Ic) puede ser un enantiómero (+) o (-).

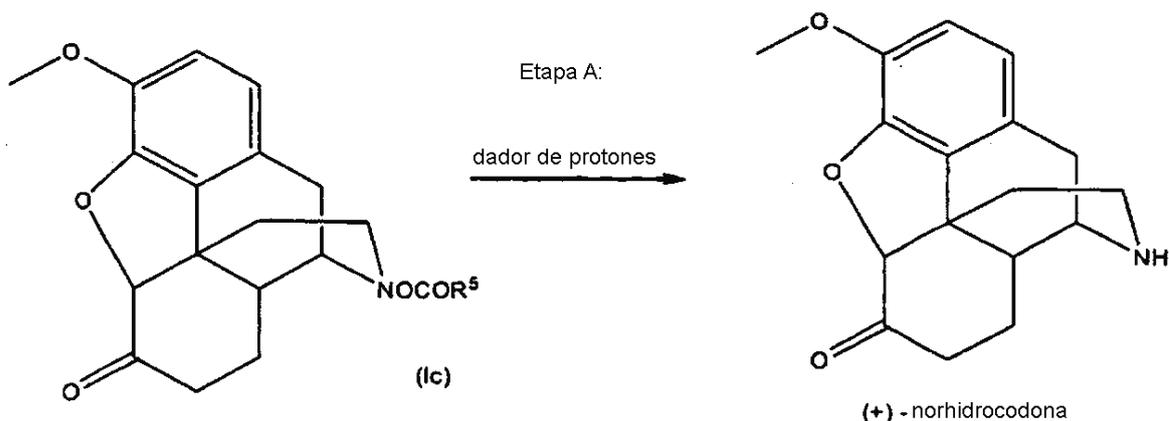
En una realización adicional del procedimiento, el hidroxilo en C(4) del compuesto (Ib) puede estar protegido. Los métodos de protección del grupo hidroxilo en C(4) son conocidos en la técnica, y se pueden llevar a cabo antes de que la reacción produzca el compuesto (Ic). En algunas realizaciones, el grupo protector de hidroxilo puede ser {-}OCR⁶ u {-}OCOR⁶, en el que R⁶ se puede seleccionar del grupo que consiste de un hidrocarbilo o un hidrocarbilo sustituido.

IV. Procedimientos para preparar compuestos a partir del compuesto (Ic)

Un aspecto adicional de la invención engloba procedimientos para preparar compuestos a partir del compuesto (Ic) que se pueden usar en procedimientos adicionales para producir uno o más (+)-opióceos. En una realización, (+)-norhidrocodona se prepara a partir del compuesto (Ic). En otra realización, (+)-norhidromorfona se prepara a partir del compuesto (Ic). Tanto (+)-norhidrocodona como (+)-norhidromorfona, por ejemplo, se pueden usar en procedimientos adicionales para producir uno o más (+)-opióceos. Por ejemplo, se pueden producir compuestos que están *N*-sustituídos con CH₂=CHCH₂-{-} o ciclopropil-CH₂-{-}.

(a) Preparación de (+)-norhidrocodona a partir de (Ic)

(+)-Norhidrocodona se puede preparar poniendo en contacto el compuesto (Ic) con un dador de protones según el esquema de reacción:



en el que:

R^5 se selecciona del grupo que comprende hidrocarbilo, o hidrocarbilo sustituido.

La selección del dador de protones puede variar, y variará dependiendo de los reactivos y de las condiciones de reacción. Los dadores de protones adecuados son como se describen en los Esquemas 1 y 2 de Reacción. En una realización ejemplar, el dador de protones se selecciona del grupo que consiste en MeSO_3H , poli H_3PO_4 , H_3PO_4 , H_2SO_4 , HCl , HBr , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, y ácido toluenosulfónico.

En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente prótico. Por ejemplo, el disolvente prótico se puede seleccionar del grupo que consiste en agua, un alcohol que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, y un disolvente orgánico que tiene la fórmula $\text{R}^a\text{CO}_2\text{H}$, en la que R^a es hidrocarbilo. Hablando de forma general, la relación de disolvente prótico a compuesto (Ic) puede ser desde alrededor de 1:1 hasta alrededor de 5:1 (g/g). En una realización, la relación es alrededor de 2:1 a alrededor de 3:1 (g/g).

Un experto en la técnica apreciará que la relación de compuesto (Ic) a dador de protones para preparar (+)-norhidrocodona puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. Típicamente, la relación molar de compuesto (Ic) a dador de protones es desde alrededor de 1:2 hasta alrededor de 1:10. En algunas realizaciones, la relación es alrededor de 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, o 1:10.

Las condiciones de reacción para el procedimiento también pueden variar sin apartarse del alcance de la invención. A título de ejemplo no limitativo, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila desde alrededor de 80°C hasta alrededor de 150°C . Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo a una temperatura de alrededor de 80°C , alrededor de 85°C , alrededor de 90°C , alrededor de 95°C , alrededor de 100°C , alrededor de 105°C , alrededor de 110°C , alrededor de 115°C , alrededor de 120°C , alrededor de 125°C , alrededor de 130°C , alrededor de 135°C , alrededor de 140°C , alrededor de 145°C , o alrededor de 150°C . En una realización ejemplar, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila desde alrededor de 95°C hasta alrededor de 110°C . Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).

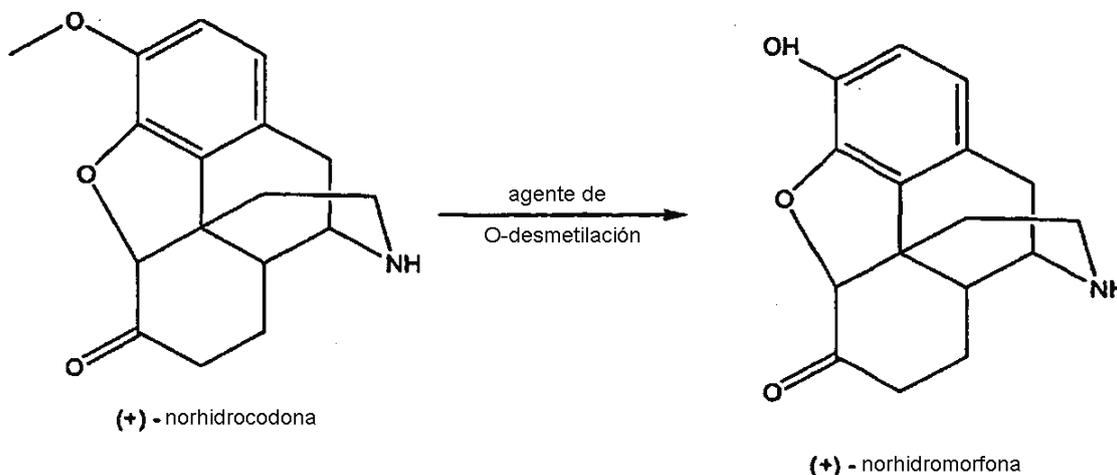
Un experto en la técnica apreciará que el rendimiento y la pureza de (+)-norhidrocodona producida a partir del compuesto (Ic) pueden variar, y variarán, dependiendo de las condiciones de reacción usadas. El rendimiento variará generalmente desde alrededor de 70% hasta alrededor de 95%. En algunas realizaciones, el rendimiento puede ser de alrededor de 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, o 95%.

En otra realización, (+)-norhidrocodona se puede preparar a partir de un compuesto que comprende la fórmula (Ib) tratando secuencialmente el compuesto (Ib) con un depurador de alcohol y un dador de protones, como se describe anteriormente para preparar un compuesto que comprende la fórmula (Ic), y después tratando el compuesto (Ic) con un dador de protones para formar (+)-norhidrocodona. Tales reacciones secuenciales se pueden llevar a cabo en la misma vasija de reacción. Por ejemplo, en una realización, el tratamiento de $\text{O-R}^5\text{OCO-N-R}^5\text{OCO-7,8-dihidronorsinomenina}$ con un depurador de metanol, tal como POCl_3 , en presencia de un dador de protones, tal como MeSO_3H , forma el compuesto (Ic) $\text{N-R}^5\text{OCO-norhidrocodona}$. La adición de una cantidad apropiada de un disolvente prótico tal como agua y ácido propiónico a la mezcla de reacción, seguido del calentamiento a 100°C , formará (+)-norhidrocodona.

En algunas realizaciones del procedimiento, la estereoquímica de los carbonos C(5), C(13), C(14), y C(9) del compuesto (Ic) o (+)-norhidrocodona puede variar, y variará, sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, la estereoquímica puede ser una combinación enumerada en la Tabla B, con la condición de que los átomos C15 y C16 estén ambos en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula.

(b) Preparación de (+)-norhidromorfona

(+)-Norhidromorfona se puede preparar a partir de (+)-norhidrocodona. Típicamente, el procedimiento comprende poner en contacto (+)-norhidrocodona con un reactivo de O-desmetilación según el esquema de reacción:



5 La selección y cantidad del agente de O-desmetilación pueden variar, y variarán, dependiendo de las condiciones de reacción. En una realización, el reactivo de O-desmetilación se selecciona del grupo que consiste en HBr, BBr₃, metionina ácida/MeSO₃H. En algunas realizaciones, la relación molar de (+)-norhidrocodona a reactivo de O-desmetilación es desde alrededor de 1:2 hasta alrededor de 1:6. En otras realizaciones, la relación es desde alrededor de 1:2,5 hasta alrededor de 1:4.

10 Las condiciones de reacción para el procedimiento también pueden variar, y variarán, sin apartarse del alcance de la invención. A título de ejemplo no limitativo, en una realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila desde alrededor de 0°C hasta alrededor de 150°C. En otra realización, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila desde alrededor de 0°C hasta alrededor de 30°C cuando el reactivo de O-desmetilación es BBr₃, o desde alrededor de 90°C hasta alrededor de 120°C cuando el reactivo de O-desmetilación es HBr o metionina/MeSO₃H. Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).

15 Un experto en la técnica apreciará que el rendimiento y la pureza de la (+)-norhidromorfona producida a partir de (+)-norhidrocodona pueden variar, y variarán, dependiendo de las condiciones de reacción usadas. El rendimiento variará generalmente desde alrededor de 60% hasta alrededor de 80%. En algunas realizaciones, el rendimiento puede ser de alrededor de 60%, 65%, 70%, 75%, u 80%.

20 En otra realización, (+)-norhidromorfona se puede preparar a partir de un compuesto que comprende la fórmula (Ib) tratando secuencialmente el compuesto (Ib) con un depurador de metanol y un dador de protones, como se describe anteriormente para preparar un compuesto que comprende la fórmula (Ic), después añadiendo un dador de protones para formar (+)-norhidrocodona, y después añadiendo un agente de O-desmetilación para formar (+)-norhidromorfona. Tales reacciones secuenciales se pueden llevar a cabo en la misma vasija de reacción. Por ejemplo, en una realización, el tratamiento de O-R⁵OCO-N-R⁵OCO-7,8-dihidronorsinomenina con un depurador de metanol, tal como POC₃, en presencia de un dador de protones, tal como MeSO₃H, forma el compuesto (Ic) N-R⁵OCO-norhidrocodona. La adición de una cantidad apropiada de un disolvente prático tal como agua y ácido propiónico a la mezcla de reacción, seguido del calentamiento a 100°C, formará (+)-norhidrocodona. La adición de metionina a la mezcla de reacción, seguido de calentamiento a 100°C, formará (+)-norhidromorfona. En otra realización, el tratamiento de O-R⁵OCO-N-R⁵OCO-7,8-dihidronorsinomenina con un depurador de metanol y un agente de O-desmetilación, tal como BBr₃ en presencia de un ácido, tal como HBr en cloroformo, forma el compuesto (Ic) N-R⁵OCO-norhidrocodona y, después, N-R₅OCO-norhidromorfona. El calentamiento en una disolución de dador de protones formará (+)-norhidromorfona.

(c) Preparación de (+)-opiáceos

35 Diversos (+)-opiáceos se pueden derivar a partir de uno o más compuestos de la presente invención, incluyendo pero sin limitarse a los compuestos (Ic), o de (+)-norhidrocodona o (+)-norhidromorfona. Los ejemplos no limitativos de (+)-opiáceos adecuados que se pueden derivar de uno o más compuestos de la invención incluyen (+)-noroximorfona, (+)-naltrexona, (+)-naloxona, (+)-N-ciclopropilmetilnorhidrocodona, (+)-N-ciclopropilmetilnorhidromorfona, (+)-N-alilnorhidrocodona, (+)-N-alilnorhidromorfona, (+)-noroxicodona, (+)-naltrexol (incluyendo tanto 6-alfa como 6-beta), (+)-naloxol (incluyendo tanto 6-alfa como 6-beta) y (+)-3-O-metil-naltrexona.

DEFINICIONES

El término “acilo”, como se usa aquí, solo o como parte de otro grupo, significa el resto formado mediante la eliminación del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo RC(O)-, en el que R es R₁, R₁O-, R₁R₂N-, o R₁S-, R₁ es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido, o heterociclo, y R₂ es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

- 5 El término “aciloxi”, como se usa aquí, solo o como parte de otro grupo, significa un grupo acilo como se describe anteriormente enlazado a través de un enlace de oxígeno (O), por ejemplo RC(O)O-, en el que R es como se define en relación con el término “acilo”.

La expresión “depurador de alcohol”, como se usa aquí, es un reactivo que puede reaccionar con un alcohol y liberar un ácido al mismo tiempo.

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

Los términos “alcarilo” o “alquilarilo”, como se usan aquí, describen grupos que son preferiblemente grupos arilo que tienen un sustituyente alquilo inferior, tales como toluilo, etilfenilo, o metilnaftilo.

- 15 El término “alquenilo”, como se usa aquí, describe grupos que son preferiblemente alquenilo inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo, y similares.

- 20 El término “alquinilo”, como se usa aquí, describe grupos que son preferiblemente alquinilo inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada, e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo, y similares.

El término “aralquilo”, como se usa aquí, describe grupos que son preferiblemente alquilo inferior que contienen de uno a ocho átomos de carbono que tienen un sustituyente arilo, tal como bencilo, feniletilo, o 2-naftilmetilo.

- 25 El término “aromático”, como se usa aquí, solo o como parte de otro grupo, significa grupos aromáticos homo- o heterocíclicos opcionalmente sustituidos. Estos grupos aromáticos son preferiblemente grupos monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos, que contienen de 6 a 14 átomos en la porción anular. El término “aromático” incluye los grupos “arilo” y “heteroarilo” definidos a continuación.

- 30 El término “arilo”, como se usa aquí, solo o como parte de otro grupo, significa grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la porción anular, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Los arilos más preferidos son fenilo y fenilo sustituido.

Los términos “halógeno” o “halo”, como se usan aquí, solos o como parte de otro grupo, se refieren a cloro, bromo, flúor, y yodo.

El término “heteroátomo” se entenderá como átomos distintos de carbono e hidrógeno.

- 35 Los términos “heterociclo” o “heterocíclico”, como se usan aquí, solos o como parte de otro grupo, significan grupos aromáticos o no aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, completamente saturados o insaturados, opcionalmente sustituidos, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferiblemente 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está enlazado al resto de la molécula a través de un carbono o de un heteroátomo. Los grupos heterociclo ejemplares incluyen compuestos heteroaromáticos como se describen más abajo. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinox, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

- 45 El término “heteroarilo”, como se usa aquí, solo o como parte de otro grupo, significa grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroarilo tiene preferiblemente 1 ó 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está enlazado al resto de la molécula a través de un carbono. Los heteroarilos ejemplares incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo, y similares. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinox, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

- 50 Los términos “hidrocarburo” y “hidrocarbilo”, como se usan aquí, describen compuestos o radicales orgánicos que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo. Estos restos también incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo sustituidos con otros grupos

hidrocarburos alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. Excepto que se indique de otro modo, estos restos comprenden preferiblemente de 1 a 20 átomos de carbono.

5 Los restos "hidrocarbilo sustituido" descritos aquí son restos hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono, incluyendo restos en los que un átomo de una cadena de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre, o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, ariloxi, hidroxí, hidroxí protegido, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

10 Los términos "grupo protector de hidroxí", como se usa aquí, significa un grupo capaz de proteger un grupo hidroxí libre ("hidroxí protegido"), que se puede eliminar, después de la reacción para la que se emplea la protección, sin alterar el resto de la molécula.

Cuando se introducen elementos de la presente invención o su realización o realizaciones preferidas, se entiende que los artículos "un", "una", "el/la" y "dicho/dicha" significan que hay uno o más elementos. Se entiende que los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" son inclusivos, y significan que pueden existir elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

15 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran diversas iteraciones de la invención.

Ejemplo 1: Preparación de 7,8-dihidrosinomenina vía la Etapa A del Esquema 2 de Reacción.

20 Se suspendió sinomenina.HCl x H₂O en metanol (1,0 ml por gramo de sinomenina) y agua (3,0 ml por gramo de sinomenina). Se añadieron ácido acético (HOAc) (0,086 ml por gramo de sinomenina) y Pd al 5%/C (0,05 g por gramo de sinomenina). La mezcla se agitó en hidrógeno (2,8 bares (40 psi)) y se calentó hasta 50°C hasta que se detuvo la absorción de hidrógeno (aproximadamente 4 a 10 horas). El producto puro, 7,8-dihidrosinomenina, se obtuvo como sólidos con un rendimiento de 85%-95% después de que la mezcla de reacción se neutralizó, se filtró, y se secó.

25 Ejemplo 2: Preparación de un compuesto que comprende la fórmula (Ib) vía la Etapa B del Esquema 2 de Reacción

30 Se suspendió 7,8-dihidrosinomenina (3,30 g, 10 mmoles) en CHCl₃ (15 ml). Se añadieron NaHCO₃ (6 g) y MgSO₄ (1,5 g). La mezcla se agitó y se calentó hasta 64°C. La mezcla se hizo reaccionar con 3 a 4 equivalentes de cloroformiato de 1-cloroetilo (EtOCOCl), añadidos gota a gota, a una temperatura de 62°C a 66°C. Se añadió agua (50 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos para disolver todos los sólidos. Se añadió cloroformo (15 ml), y la capa orgánica se separó y se agitó con HOAc al 5% en agua (50 ml) durante 0,5 horas. La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), y se agitó con HOAc al 5% en agua (50 ml) durante 2 horas. Después se bombeó para dar un material pegajoso, que volvió a disolver en cloroformo, y se bombeó nuevamente para proporcionar O-EtOCO, N-EtOCO-7,8-dihidronorsinomenina con una pureza > 80%.

35 Como alternativa, se disolvió 7,8-dihidrosinomenina en cloroformo. Se añadieron NaHCO₃ y MgSO₄. La mezcla se calentó hasta 62°C a 66°C. Se añadió lentamente, gota a gota, EtOCOCl a la mezcla para formar un compuesto intermedio que se trató con un ácido diluido o base para dar O-EtOCO, N-EtOCO-7,8 dihidronorsinomenina.

Ejemplo 3: Preparación de un compuesto que comprende la fórmula (Ia) vía la Etapa A del Esquema 1 de Reacción.

40 Se suspendió sinomenina (3,30 g, 10 mmoles) en CHCl₃ (15 ml). Se añadió NaHCO₃ (6 g), y la mezcla se agitó. Después, se añadieron 3 a 12 equivalentes de EtOCOCl, y la disolución se incubó a una temperatura de 62°C a 66°C durante entre 1 y 7 horas. Se añadió agua (50 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos para disolver todos los sólidos. Se añadió cloroformo (15 ml), y la capa orgánica se separó y se agitó con HOAc al 5% en agua (2 x 30 ml). Después, se bombeó para dar un material pegajoso, que se volvió a disolver en acetato de isopropilo y se bombeó nuevamente para proporcionar O-EtOCO, N-EtOCO-sinomenina con una pureza > 80%.

45 En otro ejemplo, se suspendió sinomenina (3,30 g, 10 mmoles) en cloroformo (15 ml), y se combinó con NaHCO₃ (6 g) y MgSO₄ (1,5 g). La disolución se calentó hasta 62°C y se agitó. Entonces se añadió gota a gota, con agitación, durante ~20-30 horas a 62°C, CH₃CHClOCOCl (6 x 1,1 ml), diluido en CHCl₃ hasta 20 ml. Se añadió agua (50 ml), y la mezcla se agitó durante una hora para disolver todos los sólidos. Se añadió cloroformo, y la capa orgánica se separó y se agitó en agua (3:1, 50 ml) durante 1 hora para dar CH₃CHClOCO-N-sinomenina.

50 Ejemplo 4: Preparación de un compuesto que comprende la fórmula (Ib) vía la Etapa B del Esquema 1 de Reacción.

Se agitó a 50°C en hidrógeno (2,8 bares (40 psi)) toda la noche O-(BzOCO), N-(BzOCO)-7,8-dihidronorsinomenina en acetato de isopropilo para dar 7,8-dihidronorsinomenina.

Ejemplo 5: Preparación de compuestos que comprenden la fórmula (Ic).

5 En un ejemplo, se disolvió O-(EtOCO), N-(EtOCO)-7,8-dihidronorsinomenina en cloroformo, se secó sobre MgSO₄ durante 2 horas, y después se filtró. Se combinaron CHCl₃ (1,0 ml) y 1,0 ml de cualquiera de (MeSO₂)₂O, P₂O₅, POBr₃, PBr₃, SOBr₂, POCl₃, o SOCl₂, y se añadieron a MeSO₃H. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió O-EtOCO, N-EtOCO-7,8-dihidronorsinomenina filtrada (0,1 ml), y se incubó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de 30 minutos o 24 horas a temperatura ambiente, o 1 hora a 70°C, se diluyeron 0,1 ml de la muestra con NaOH 0,033 N en MeOH/H₂O (02:1), y se incubó durante 10 minutos a un pH de > 12. Se añadió HOAc (0,1 ml), y la disolución se analizó mediante HPLC. De las combinaciones de control y de muestra enumeradas en la Tabla 1, las entradas 4, 6, 10, 14, y 16 dieron buenos resultados de N-(EtOCO)-4,5-epoxi-7,8-dihidronorsinomenina.

Tabla 1.

Reactivo-1	Reactivo-2	Entradas
		1
	MeSO ₃ H	2
(MeSO ₂) ₂ O		3
(MeSO ₂) ₂ O	MeSO ₃ H	4
P ₂ O ₅		5
P ₂ O ₅	MeSO ₃ H	6
POBr ₃		7
POBr ₃	MeSO ₃ H	8
PBr ₃		9
PBr ₃	MeSO ₃ H	10
SOBr ₂		11
SOBr ₂	MeSO ₃ H	12
POCl ₃		13
POCl ₃	MeSO ₃ H	14
SOCl ₂		15
SOCl ₂	MeSO ₃ H	16

15 En todavía otro ejemplo, se disolvió dihidrosinomenina (1,6 g) en cloroformo (80 ml), y se enfrió hasta -50°C. Se añadió MeSO₃H (1,7 ml). Se añadió una disolución de Br₂ (0,54 mg) en cloroformo (10 ml). La mezcla se dejó calentar hasta 0°C durante 5 minutos. El color se volvió más claro. Se añadió a la mezcla de reacción anterior una disolución de NaOH 1 N en agua (80 ml). Se agitó a 0°C durante 15 minutos. La capa orgánica se lavó con NaOH 1 N (3 x 80 ml), y agua (2 x 80 ml). La capa orgánica se bombeó hasta sequedad para dar 3,02 g de un sólido. El producto puro de 4,5-epoxi-dihidrosinomenina se puede obtener después de la cromatografía.

Ejemplo 6: Preparación de (+)-norhidromorfona a partir de un compuesto que comprende la fórmula (Ic).

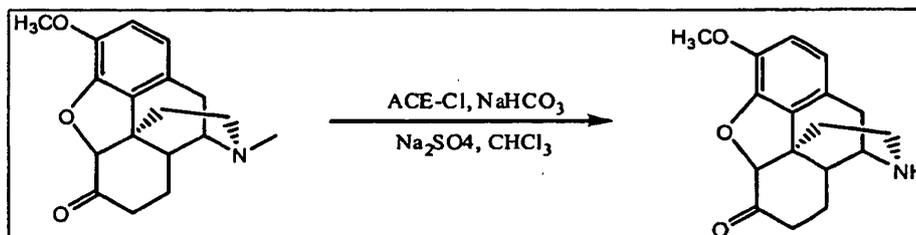
O-ROCO, N-ROCO-dihidronorsinomenina con POCl₃ en MeSO₃H forma N-ROCO-norhidrocodona. La adición de una cantidad apropiada de disolvente prótico tal como agua y ácido propiónico a la mezcla de reacción anterior, seguido del calentamiento a 100°C, forma (+)-norhidrocodona. La adición de metionina a la mezcla de reacción, seguido de calentamiento a 100°C, forma (+)-norhidromorfona.

Ejemplo 7: Preparación de (+)-hidromorfona a partir de un compuesto que comprende la fórmula (Ic).

El tratamiento de O-ROCO, ROCO-N-7,8-dihidronorsinomenina con BBr_3 y HBr secuencialmente en cloroformo forma (+)-N-ROCO-hidrocodona, y después (+)-N-ROCO-hidromorfona, que se puede convertir posteriormente en (+)-norhidromorfona tras calentar en una disolución de ácido fuerte.

Ejemplo 8: Síntesis de (+)-Norhidrocodona.

5 La (+)-norhidrocodona se sintetizó según el siguiente esquema:



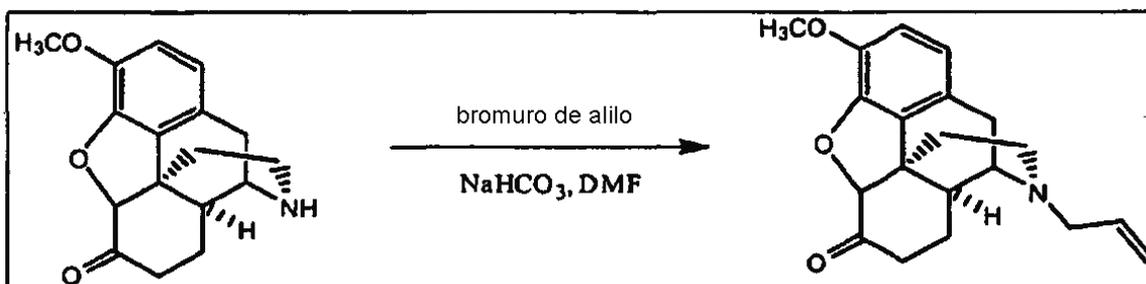
Reactivos	Cantidad	MW	Eqs.	Densidad
(+)-Hidrocodona	2,50 g	299,36	1	--
Cloroformiato de 1-cloroetilo	2,73 ml	142,97	3	1,312
Bicarbonato sódico	2,80 g	84,01	4	--
Cloroformo	100 ml	--	--	--

10 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se suspendieron (+)-hidrocodona y bicarbonato de sodio en 100 ml de cloroformo anhidro. El matraz se cubrió con nitrógeno, y se calentó a reflujo. Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo en cuatro porciones. Se tomó una muestra a las 2 h del reflujo, y se analizó. Se tomó otra muestra de la reacción, y se evaporó bajo una corriente de nitrógeno. Después se detuvo mediante adición de HOAc al 5%. Se añadió cloroformo, y la fase acuosa se extrajo. La fase de cloroformo se lavó una vez más con HOAc al 5%, y después se secó sobre sulfato de sodio. La disolución se evaporó, y el aceite transparente se analizó mediante HPLC.

15 La reacción se trató filtrando la disolución usando un embudo Buchner para eliminar el bicarbonato de sodio. El filtrado se evaporó hasta una espuma beige. Un intento de recrystalizar la espuma a partir de isopropanol o metanol produjo un sólido cuya mitad cristalizó como aceite. Los disolventes se evaporaron hasta un sólido de color bronce claro. El sólido se secó toda la noche a vacío para dar 2,58 g. Una muestra del sólido se analizó mediante HPLC.

Ejemplo 9: Síntesis de (+)-N-alil-hidrocodona.

20 La (+)-N-alil-hidrocodona se sintetizó según el siguiente esquema:



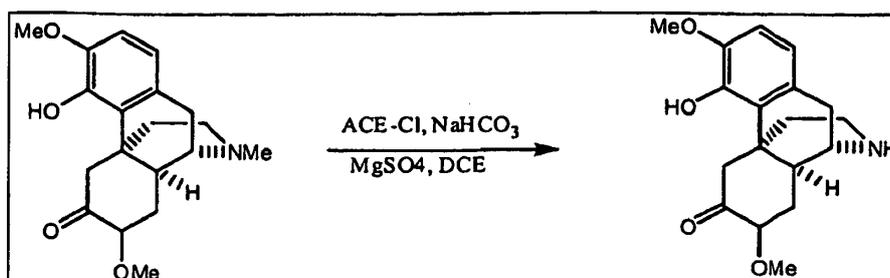
Reactivos	Cantidad	MW	Eqs.	Densidad
(+)-Norhidrocodona	6,20 g	285,34	1	--
Bromuro de alilo	3,09 ml	120,98	1,64	1,398

Reactivos	Cantidad	MW	Eqs.	Densidad
Bicarbonato sódico	9,16 g	84,01	5,02	--
Dimetilformamida	125 ml	--	--	--

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se disolvió (+)-norhidrocodona en dimetilformamida. Se añadió bicarbonato de sodio. Finalmente se añadió bromuro de alilo. El matraz se cubrió con nitrógeno, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se tomó una muestra y se analizó mediante HPLC. Todavía quedaba ~30% del material de partida. Se añadieron a la reacción otros 1,545 ml de bromuro de alilo y 4,58 g de bicarbonato de sodio. La reacción se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente. Se analizó otra muestra mediante HPLC. No quedaba material de partida en la mezcla de reacción. La reacción se paralizó añadiendo 100 ml de agua. La disolución se agitó durante 1 h. Los disolventes se eliminaron a presión reducida. El residuo se resuspendió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo 2x con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado y NaCl al 20%. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó hasta sequedad. El aceite marrón resultante se secó toda la noche a vacío. Se analizó una muestra mediante HPLC. El aceite produjo 6,00 g (85%).

Ejemplo 10: Síntesis de nordihidrosinomenina.

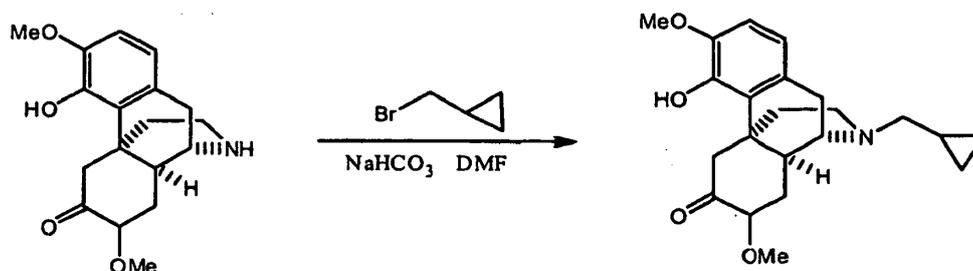
La nordihidrosinomenina se sintetizó según el siguiente esquema:



Se disolvió dihidrosinomenina (10,0 g, 30,3 mmoles) en 150 ml de 1,2-dicloroetano bajo un manto de nitrógeno. A esta disolución se añadió bicarbonato de sodio (7,6 g, 90,5 mmoles) y MgSO₄ anhidro (14,5 g, 120,7 mmoles). La suspensión resultante se calentó entonces hasta 65°C, y se añadió cuidadosamente, gota a gota, durante un período de 10 minutos, cloruro de 1-cloroetilo (25,0 g, 175 mmoles). Al terminar la adición, el progreso de la reacción se monitorizó mediante HPLC. Después de 1,5 horas, la reacción se había terminado, y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Después, la suspensión se filtró para eliminar los sólidos, y se paralizó con un volumen igual de una disolución de ácido fórmico al 1% en agua. La mezcla bifásica resultante se agitó vigorosamente toda la noche a temperatura ambiente. El pH de la disolución se aumentó entonces hasta pH 10 con hidróxido de amonio conc. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo una vez más con dicloroetano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se evaporaron para dar el producto como una espuma marrón clara (2,8 g).

Ejemplo 11. Síntesis de N-ciclopropilmetil-dihidrosinomenina.

La N-ciclopropilmetil-dihidrosinomenina se preparó según el siguiente esquema:

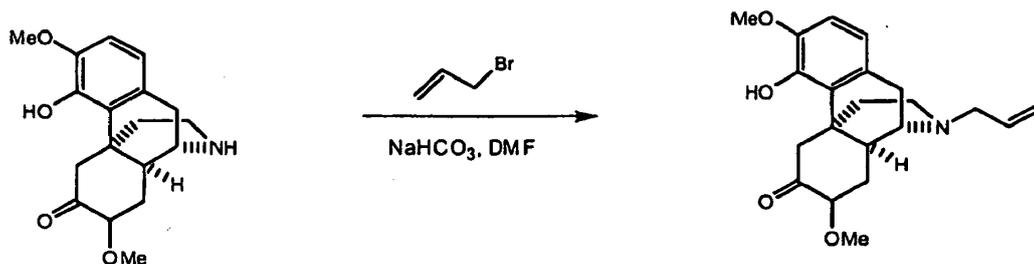


Se disolvió nordihidrosinomenina (1,73 g, 5,5 mmoles) en DMF anhidra (8,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. A esta disolución se añadió NaHCO₃ (0,92 g, 10,9 mmoles) y bromuro de ciclopropilmetilo (688 µl, 7,1 mmoles). La disolución resultante se agitó a 50°C durante 65 h. El análisis mediante HPLC reveló que la reacción estaba terminada, de manera que la reacción se paralizó mediante adición de 20 ml de H₂O. Después, la disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml), y las fases orgánicas combinadas se evaporaron para dar un

aceite parduzco. Para eliminar la mayoría de la DMF residual, el aceite se trató con n-heptano (100 ml), y se separó en el evaporador giratorio a alto vacío. Esto se repitió cuatro veces hasta que se obtuvo una espuma marrón. Después, el producto bruto se sometió a purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (2:1, cloroformo:CMA; CMA = 90:9:1, cloroformo:metanol:hidróxido de amonio). Las fracciones combinadas se evaporaron para dar el producto como un sólido blancuzco (0,546 g). $m/z = 372,30$ (M+H); la RMN ^1H y RMN ^{13}C fueron consistentes con el producto deseado. La RMN 2D-COESY mostró ausencia de correlación entre H-7 y H-14, sugiriendo que la estereoquímica era S en la posición 7.

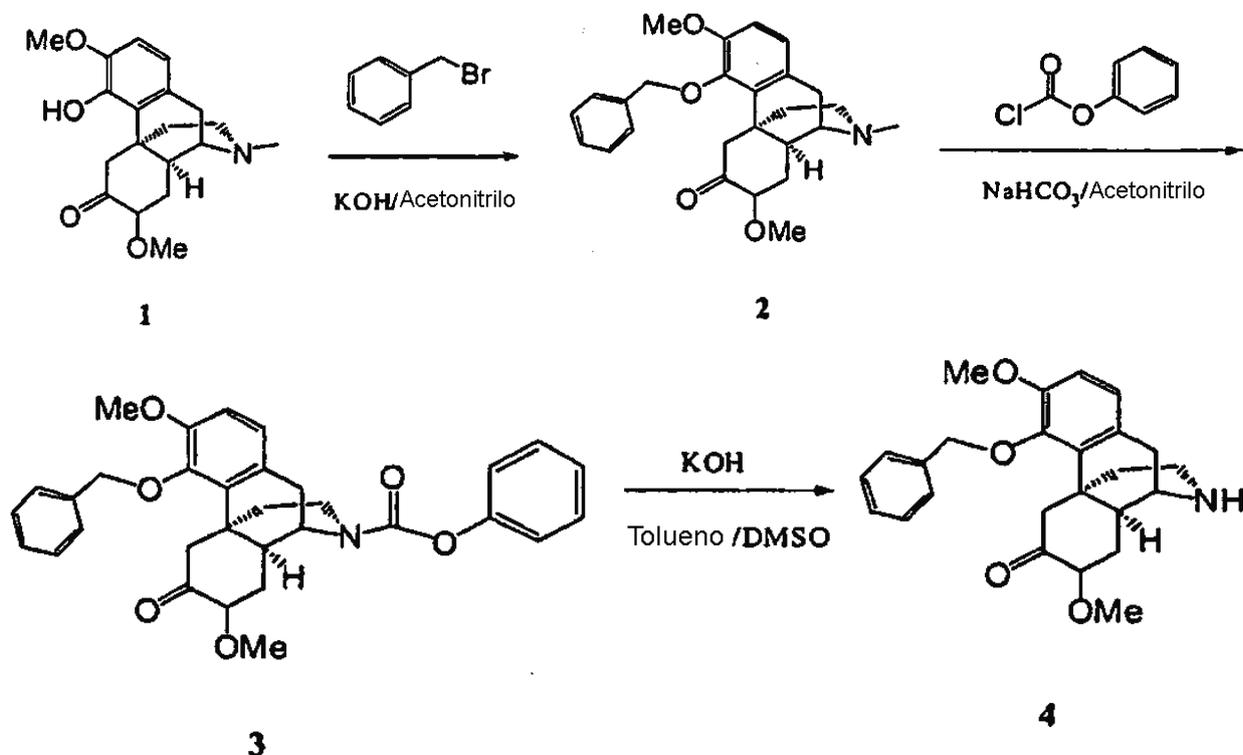
Ejemplo 12: Síntesis de N-alil-dihidrosinomenina.

N-alil-dihidrosinomenina se preparó según el siguiente esquema:



Se disolvió nordihidrosinomenina (50 mg, 0,16 mmoles) en 5 ml de DMF anhidra bajo una atmósfera de nitrógeno. Después se añadió carbonato de sodio (27 mg), y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añadió bromuro de alilo (17 μl , 0,2 mmoles), y el progreso de la reacción se monitorizó mediante HPLC. Después de 16 h, la reacción se paralizó con 10 ml de H_2O , y la disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron para dar un aceite parduzco. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa preparativa para dar el producto como un sólido blancuzco. MS: $\text{M}+\text{H}^+ = 358,22$.

Esquema de reacción para la síntesis de los compuestos 2, 3, y 4.



Ejemplo 13: Síntesis de 4-bencil-dihidrosinomenina (Compuesto 2)

A una mezcla de dihidrosinomenina (10 g, 0,0302 moles, un eq.) en acetonitrilo (200 ml) se añadió KOH en polvo (6 g, 0,111 moles, 3,68 eq.); la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante alrededor de 30 min., y

después se añadió bromuro de bencilo (3,8 ml, 0,0317 moles, 1,05 eq.). La reacción se volvió gradualmente de color rosa a incolora, y se formaron muchos precipitados blancos. Después de agitar durante 15 min., se añadieron 200 ml de agua, el producto se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml); la fase orgánica combinada se lavó con agua (3 x 150 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras eliminar las fases orgánicas secas, había 13 g de un sólido amarillo claro, con una pureza de 83%.

Ejemplo 14: Síntesis de 4-bencil-N-fenoxicarbonildihidrosinomenina (Compuesto 3).

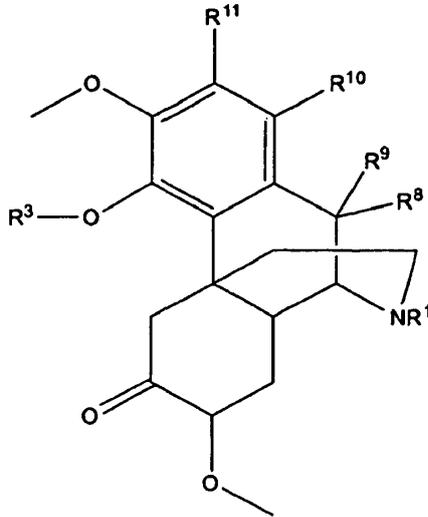
A la mezcla enfriada de 4-bencil-dihidrosinomenina (10 g, 0,024 moles, un eq.), se añadieron bicarbonato de sodio (12 g, 0,0653 moles, tres eq.) y acetonitrilo (65 ml). El matraz de reacción se colocó en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloroforniato de fenilo (12,9 ml, 0,103 moles, 4,3 eq.). La mezcla resultante se calentó gradualmente hasta 63°C (temperatura del baño de aceite) durante seis horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadieron a la mezcla de reacción 350 ml de acetato de etilo, seguido de la adición de 200 ml de agua. La fase orgánica se separó; la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml); las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución acuosa de NaOH 3N (5 x 150 ml), agua (200 ml), y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de filtrar los reactivos de secado, el filtrado se evaporó para eliminar los volátiles. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/heptano 1:1, y dio 3,3 g de producto con una pureza de 95%. CL-MS: M+1 = 528,13.

Ejemplo 15: Síntesis de 4-bencil-nordihidrosinomenina (Compuesto 4).

Una mezcla de 4-bencil-N-fenoxicarbonil-dihidrosinomenina (1,0 g, 1,9 mmoles, un eq.), sulfóxido de dimetilo (1 ml), tolueno (4 ml), e hidróxido de potasio (0,5 g, 8,7 mmoles, 4,7 eq.) se calentó hasta 86°C (baño de aceite) durante cuatro horas. Después de que la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadieron 100 ml de acetato de etilo a la reacción. La mezcla resultante se lavó con NaOH 2N (5 x 50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras eliminar los volátiles, dio 0,6 g de aceite marrón. El material bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice con una mezcla de EtOAc/DCM/MeOH + Et₃N al 1%; dio 0,2 g de aceite marrón claro pegajoso con una pureza de 92%. LC-MS: M+1 = 408,21.

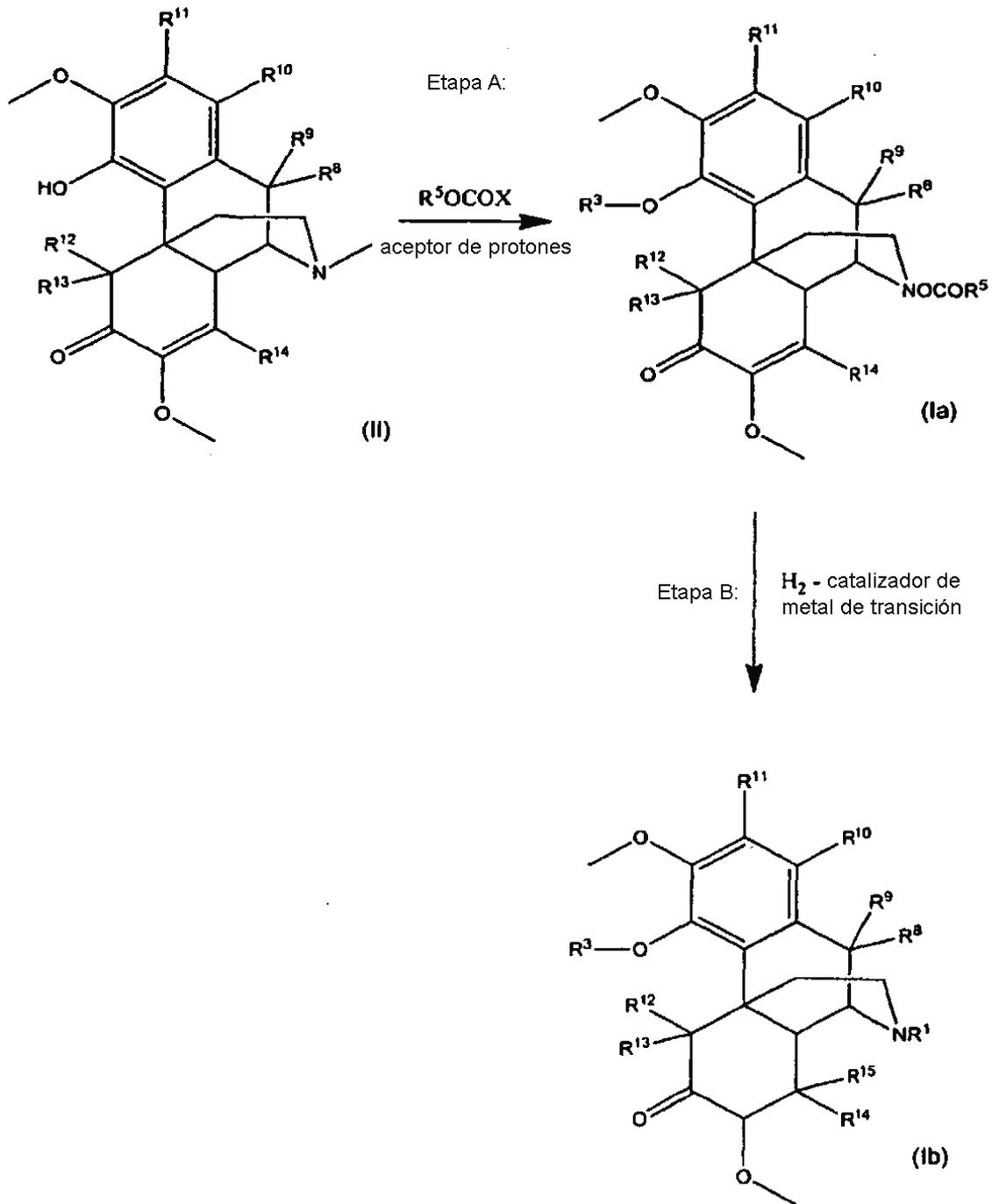
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende la siguiente fórmula:



en la que:

- 5 R^1 es $\{-\}OCOR^5$;
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $\{-\}OCOR^6$, $\{-\}OCR^6$, y un grupo protector de hidroxilo escogido de acetal, éster, y éter silílico;
- R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- 10 R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R^8 y R^9 forman juntos un grupo carbonilo; y
- R^{10} y R^{11} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un halógeno,
- en la que el hidrocarbilo es un resto seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo.
- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la estereoquímica de los carbonos C(13), C(14), y C(9), respectivamente, se selecciona de RRR, RSR, RRS, RSS, SRR, SRS, y SSS, con la condición de que los átomos C(15) y C(16) estén ambos en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula.
3. Un procedimiento para la preparación del compuesto (Ib) según el siguiente esquema de reacción:



en el que:

R^1 es $\{-\}OCOR^5$;

5

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $\{-\}OCOR^6$, $\{-\}OCR^6$, y un grupo protector de hidroxilo escogido de éter, acetal, éster, y éter silílico;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R^8 y R^9 forman juntos un grupo carbonilo;

10

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R^{12} y R^{13} forman juntos un grupo carbonilo;

R^{10} , R^{11} , y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un halógeno;

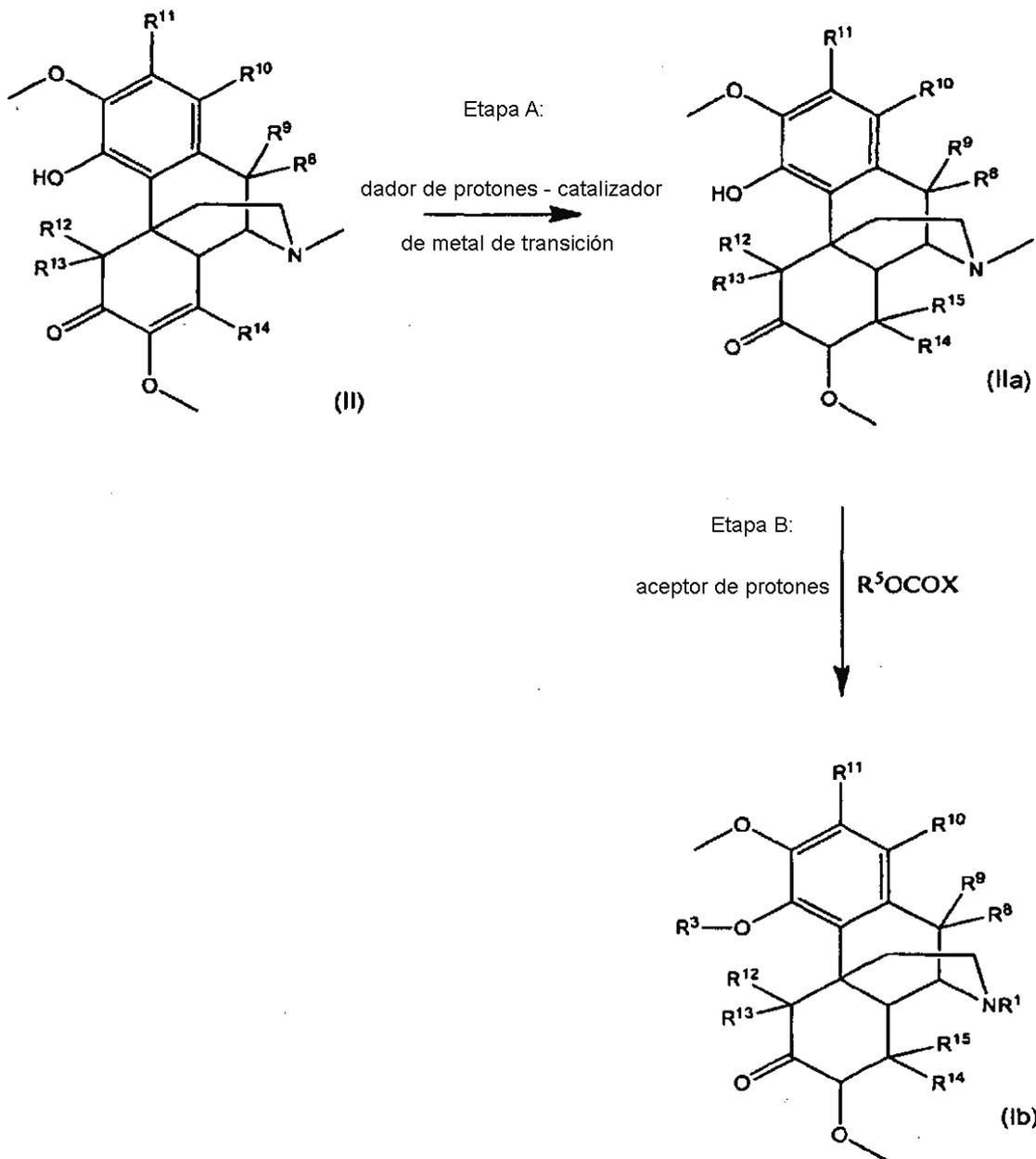
R^{15} es hidrógeno; y

X es un halógeno,

5 en el que el hidrocarbilo es un resto seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino y arilo.

10 4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que la relación molar del compuesto que comprende la fórmula (II) a $R^5\text{OCOX}$ a aceptor de protones es desde alrededor de 1:3:1 hasta alrededor de 1:12:12; el aceptor de protones es una sal con un pH mayor que 7; la reacción de la Etapa A se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico; y a una temperatura que oscila desde alrededor de 45°C hasta alrededor de 120°C; la relación molar de compuesto (Ia) a catalizador de metal de transición es desde alrededor de 1:0,0005 hasta alrededor de 1:0,005, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo bajo hidrógeno a presión, que tiene una presión desde alrededor de 0 hasta alrededor de 34,48 bares (alrededor de 0 a alrededor de 500 PSI), la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en presencia de un disolvente que contiene metanol, y a una temperatura que oscila desde alrededor de 20°C hasta alrededor de 120°C.

15 5. Un procedimiento para la preparación del compuesto (Ib) según el siguiente esquema de reacción:



en el que:

R^1 es $\{-\}OCOR^5$;

5

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $\{-\}OCOR^6$, $\{-\}OCR^6$, y un grupo protector de hidroxilo escogido de éter, acetal, éster, y éter silílico;

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R^8 y R^9 forman juntos un grupo carbonilo;

10

R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R^{12} y R^{13} forman juntos un grupo carbonilo;

R^{10} , R^{11} , y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un halógeno;

R^{15} es hidrógeno; y

X es un halógeno,

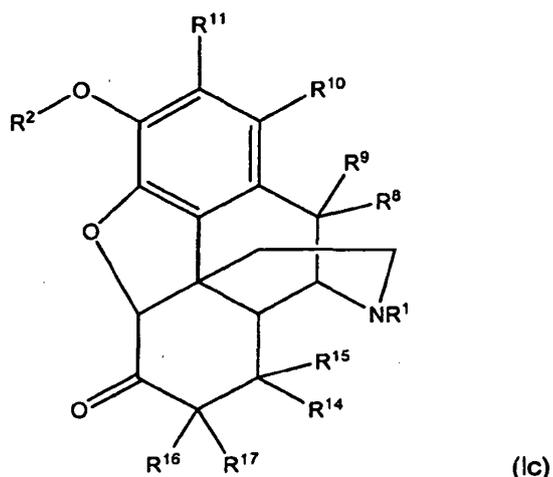
en el que el hidrocarbilo es un resto seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino y arilo.

5 6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la relación molar del compuesto que comprende la fórmula (II) a dador de protones a catalizador de metal de transición es desde alrededor de 1:0,5:0,0005 hasta alrededor de 1:10:0,05, la reacción de la Etapa A se lleva a cabo bajo hidrógeno a presión, que tiene una presión desde alrededor de 0 hasta alrededor de 34,48 bares (alrededor de 0 a alrededor de 500 PSI), la reacción de la Etapa A se lleva a cabo en presencia de un disolvente que contiene metanol, y la temperatura oscila desde alrededor de 20°C hasta alrededor de 120°C; la relación molar del compuesto que comprende la fórmula (IIa) a $R^5\text{COX}$ a aceptor de protones es desde alrededor de 1:2:1 hasta alrededor de 1:20:20, la reacción de la Etapa B se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico, y a una temperatura que oscila desde alrededor de 45°C hasta alrededor de 120°C.

15 7. El procedimiento de la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en el que el dador de protones se selecciona del grupo que consiste en HOAc, HCO₂H, HCl, y H₂SO₄; el catalizador de metal de transición se selecciona del grupo que consiste en Pd/C, Pt/C, Ru/C, y Rh/C; y el aceptor de protones se selecciona del grupo que consiste en NaHCO₃, KHCO₃, LiHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃, Li₂CO₃, y sus combinaciones.

8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, en el que R^5 y R^6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, CH₃-CHCl-{-}, CH₂=CH-{-}, y un grupo {-}CH₂- arilo, y X es cloro.

20 9. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, que comprende además poner en contacto el compuesto que comprende la fórmula (Ib) con un depurador y un dador de protones para formar un compuesto que comprende la fórmula (Ic):



en la que:

25 R^1 es {-}OCOR⁵;

R^2 es metilo; y

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido, o R^8 y R^9 forman juntos un grupo carbonilo;

30 R^{10} , R^{11} , y R^{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un halógeno;

R^{15} es hidrógeno;

35 R^{16} es {-}OCH₃, y R^{17} es hidrógeno; y en el que el depurador es un depurador de alcohol; la relación molar de compuesto (Ib) a depurador a dador de protones es desde alrededor de 1:0,5:2 hasta alrededor de 1:2:20; la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico; y la reacción se lleva a cabo a una temperatura que oscila desde alrededor de 0°C hasta alrededor de 100°C.

- 5 10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el compuesto que comprende la fórmula (Ic) es un enantiómero (+); y la estereoquímica de los carbonos C(13), C(14), y C(9), respectivamente, del compuesto que comprende la fórmula (II), (IIa), (Ia) o (Ib) se selecciona de RRR, RSR, RRS, RSS, SRR, SSR, SRS, y SSS, y la estereoquímica de los carbonos C(5), C(13), C(14), y C(9), respectivamente, del compuesto que comprende la fórmula (Ic) se selecciona entre RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, SRSR, RSSS, SRRR, SRSR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS, SSSS, con la condición de que los átomos C(15) y C(16) estén ambos en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula.
11. El procedimiento de la reivindicación 9 o la reivindicación 10, que comprende además poner en contacto el compuesto que comprende la fórmula (Ic) con un dador de protones para formar (+)-norhidrocodona.
- 10 12. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, que comprende además poner en contacto la (+)-norhidrocodona con un agente de O-desmetilación para formar (+)-norhidromorfona.