

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 467 920**

51 Int. Cl.:

C07D 489/02 (2006.01)

C07D 489/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2010 E 10747939 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2467384**

54 Título: **Procedimiento para reducir el grupo 6-ceto de un alcaloide de morfina al grupo 6-hidroxi por hidrogenación**

30 Prioridad:

17.08.2009 GB 0914338

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

13.06.2014

73 Titular/es:

**JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED
COMPANY (100.0%)
5th Floor 25 Farringdon Street
London EC4A 4AB, GB**

72 Inventor/es:

**WILSON, GEORGE SCOTT y
YOUNG, MAUREEN JOAN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 467 920 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).

DESCRIPCION

Procedimiento para reducir el grupo 6-ceto de un alcaloide de morfinano al grupo 6-hidroxi por hidrogenación

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la síntesis de opiáceos y, más especialmente, se refiere a la reducción de un grupo ceto en la posición 6 en un alcaloide de morfinano.

- 5 El Naltrexol ha sido propuesto como un tratamiento para la dependencia de heroína. El 6- β -Naltrexol es el principal metabolito de naltrexona. La entidad solicitante está interesada en encontrar vías industrialmente aplicables a 6- β -Naltrexol. Moléculas de estructura similar incluyen α -noroximorfinol y α -nalbufina.

10 El procedimiento del estado de la técnica para la producción de tales compuestos implica la reducción de un grupo 6-ceto en la correspondiente nalprexona, noroximorfona o 6-ceto-nalbufina empleando un borohidruro, especialmente a bajas temperaturas. Este procedimiento se describe en US 5.756.745 (Mallinckrodt). Se ha comprobado que tales reducciones con borohidruro son difíciles de aplicar a mayor escala para la producción a una escala comercial, existen eventos de seguridad asociados con el almacenamiento y uso de borohidruros y es necesario separar del producto las sales de boro subproducto.

15 La WO2006/035195 (Johnson Matthey) describe la conversión de noroximorfona a nalbufina mediante una hidrogenación empleando catalizador de platino sobre carbón, seguido por la adición de borohidruro sódico.

20 La WO2008/137672 (Mallinckrodt) apunta a evitar el uso de borohidruro mediante el uso de un catalizador asimétrico de rutenio, rodio o iridio en combinación con una fuente de hidrógeno y un disolvente. Los catalizadores de quirales típicos son catalizadores de Noyori. Las fuentes de hidrógeno incluyen hidrógeno gaseoso a una presión de hasta 100 atm o, preferentemente, un agente de transferencia de hidrógeno tal como isopropanol o ácido fórmico. Si se emplea isopropanol, puede añadirse una pequeña cantidad de activador tal como KOH, pero la fuente de hidrógeno preferida es una mezcla 5:2 de ácido fórmico y trietilamina. Los rendimientos son establecidos en 83% para nalbufina, con una relación de 6 α -nalbufina a 6 β -nalbufina de 99:1.

Sigue existiendo la necesidad de un método de reducción simple y económico para esta transformación.

25 Esta invención proporciona por tanto un procedimiento para la reducción de un grupo 6-ceto en un alcaloide de morfinano al correspondiente grupo 6-hidroxi, que comprende hidrogenar el grupo 6-ceto empleando hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador heterogéneo y un disolvente, para proporcionar el alcaloide de 6-hidroxi morfinano, en donde la reducción se efectúa a un pH del orden de 5 a 7 y el alcaloide de 6-hidroxi morfinano tiene una relación α : β de $>85:15$.

30 Las moléculas a las cuales se puede aplicar esta reducción son noroximorfona, naltrexona, 6-ceto-nalbufina, hidromorfona, hidrocodona, oxycodona, oximorfona y naloxona.

De forma resumida, el procedimiento de la invención puede ser representado por el esquema de reacción de la figura 1.

35 Los inventores han comprobado que, aunque el catalizador heterogéneo no es asimétrico, la reducción es estereoselectiva. El grupo 6 α -hidroxi se produce en una relación α : β de $>85:15$. Por ejemplo, el grupo 6 α -hidroxi se produce en una relación α : β de 86:14. Incluso más preferentemente, el grupo 6 α -hidroxi se produce en una relación α : β de $\geq 90:10$. Por ejemplo, bajo las condiciones deseadas el grupo 6 α -hidroxi se produce en una relación α : β de $\geq 93:7$. Incluso más preferentemente, el grupo 6 α -hidroxi se produce en una relación α : β de ≥ 94.6 . Por ejemplo, el grupo 6 α -hidroxi se produce en una relación α : β de $\geq 95:5$. En una modalidad particularmente preferida, se puede obtener una relación α : β de 98:2. La resolución de los estereoisómeros se puede efectuar fácilmente empleando métodos HPLC convencionales.

40 La reducción se efectúa en presencia de un catalizador heterogéneo. Con preferencia, el catalizador heterogéneo es un metal del grupo del platino sobre un soporte sólido. Más preferentemente, el catalizador heterogéneo se selecciona del grupo consistente en paladio sobre carbón, rodio sobre carbón, platino sobre carbón, iridio sobre carbón, rutenio sobre carbón y mezclas de los mismos.

45 La carga de catalizador puede ser de hasta 10 moles% aproximadamente. En una modalidad, la carga de catalizador puede ser de hasta 5 moles% de concentración y, en una modalidad más preferida, aproximadamente 0,4-1,0 mol%. Las fuentes de catalizador y fuentes de soporte sólido varían de hecho y se recomienda que el catalizador se seleccione mediante una optimización convencional de prueba y error.

La presión de hidrógeno es adecuadamente de hasta 689,5 kPa aproximadamente (100 psi aproximadamente) y adecuadamente es de alrededor de 275,8 kPa (alrededor de 40 psi) (alrededor de 2,758 bares).

5 Si el alcaloide tiene uno o más sustituyentes que pueden verse afectados de manera adversa durante la reducción, tales como grupos 3-hidroxi o 14-hidroxi, estos pueden ser protegidos de manera convencional. Alternativamente, si estos sustituyentes han sido protegidos con anterioridad a la reacción de hidrogenación (por ejemplo, en etapas que conducen a la síntesis del alcaloide de 6-ceto morfina), el grupo o grupos protectores pueden ser seleccionados de manera que ocurra de manera simultánea la hidrogenación del grupo 6-ceto y la desprotección. Grupos protectores adecuados que son capaces de soportar la hidrogenación o ser separados durante la hidrogenación son ya conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Chemistry", Peter G. M. Wuts y Thyedora W. Greene, Wiley Blackwell).

La reducción se efectúa a un pH del orden de pH 5 a 7. En este caso, los inventores han identificado que es posible reducir al mínimo la formación del estereoisómero β y además mejorar el presente procedimiento reduciendo al mínimo la degradación y pérdida de rendimiento.

15 En una modalidad, el procedimiento comprende además un ácido, con preferencia, el ácido es un ácido orgánico tal como ácido acético, o un ácido inorgánico tal como ácido fosfórico, ácido ortofosfórico o ácido clorhídrico.

Se puede utilizar cualquier disolvente adecuado, por ejemplo, disolventes acuosos, disolventes polares, disolventes dipolares apróticos, disolventes no polares o mezclas de los mismos. En una modalidad, el disolvente es adecuadamente agua y de manera conveniente se utiliza un co-disolvente. El co-disolvente puede ser un disolvente polar, tal como un alcohol. En este caso, el alcohol puede ser seleccionado del grupo consistente en metanol, etanol, isopropanol y mezclas de los mismos. Un alcohol preferido es isopropanol (IPA). Convenientemente, la cantidad de isopropanol se mantiene en o por debajo de 50% en volumen aproximadamente, dado que la conversión y la relación $\alpha:\beta$ parecen ser afectadas de manera adversa a medida que se aumentan las cantidades de isopropanol por encima de 50% en volumen aproximadamente. Alternativamente, el co-disolvente puede ser un disolvente no polar, tal como un hidrocarburo aromático, por ejemplo tolueno. En una modalidad, el disolvente puede ser una mezcla de disolventes polares, tal como una amida cíclica (por ejemplo, N-metilpirrolidona) y un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol, con preferencia metanol).

Las temperaturas de reacción son adecuadamente del orden de 20 a 75° C, con preferencia del orden de 25 a 60° C aproximadamente, con suma preferencia de 35 a 50° C aproximadamente.

30 El grupo 6-ceto puede estar en equilibrio tautómero con su correspondiente enol y varios factores pueden influenciar este equilibrio. Estos factores incluyen el pH o temperatura a la cual se efectúa la reducción, el disolvente usado o la concentración del reactante de alcaloide de morfina. Sin embargo, si está presente el tautómero enólico, su hidrogenación proporcionará todavía el alcaloide de 6-hidroxi morfina deseado. Como tal, la presente invención abarca la reducción del grupo 6-ceto, el correspondiente enol del grupo 6-ceto o una mezcla tautómera de los mismos.

35 Se ha observado que la reducción del grupo 6-ceto en el alcaloide de morfina puede completarse en el plazo de 24 horas aproximadamente y más preferentemente en el plazo de 1 hora a 8 horas aproximadamente.

40 El producto puede ser aislado y purificado empleando técnicas convencionales. Por ejemplo, una vez completada la reducción, la elaboración puede implicar el ajuste del pH para asegurar que los componentes del alcaloide están en solución, seguido por la separación del catalizador por filtración, posterior vasificación del filtrado para precipitar los componentes del alcaloide, enfriamiento (si es necesario) y posteriormente filtración y lavado. Los métodos de purificación típicos pueden implicar una o más recristalizaciones.

45 Si se desea, se pueden preparar las sales de adición de ácido del alcaloide de 6-hidroxi-morfina. En este caso, se puede preparar cualquier sal adecuada, con preferencia una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales hidrocioruro son particularmente preferidas. Los métodos para preparar sales son bien conocidos por el experto en la materia. Según un ejemplo de procedimiento, el alcaloide de 6-hidroxi morfina puede ser convertido a su sal de adición de ácido por calentamiento de una suspensión espesa del alcaloide de 6-hidroxi morfina con un alcohol (por ejemplo, etanol) o mezcla de alcohol/agua, adición del ácido, seguido por enfriamiento y filtración. La sal puede ser entonces opcionalmente recristalizada si así se desea.

50 El procedimiento de la presente invención puede comprender además una reacción de alquilación reductiva antes, después o simultáneamente con la reducción del grupo 6-ceto. La WO2006/035195 (Johnson Matthey) se refiere a la alquilación reductiva de alcaloides de morfina, cuyo contenido se incorpora aquí solo con fines de referencia. En este caso, como sustratos útiles se emplean noroximorfona y noroximorfina dado que los mismos pueden ser alquilados para formar una serie de derivados opiáceos 14-hidroxilados.

La invención será ahora descrita por medio de los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

Reducción de 6-cetonalbúfina para general alcaloide de nalbúfina

5 Se disolvió 6-cetonalbúfina (40 g, 112,8 mmoles) en una mezcla de IPA (200 ml) y agua (200 ml) conteniendo ácido ortofosfórico (1,56 ml). El pH de la mezcla de reacción fue de 6,49. La mezcla de reacción fue hidrogenada a 275,8 kPa (40 psi) de gas hidrógeno y 50° C en presencia de catalizador de platino sobre carbón al 10% (2,4 g, 0,56 mmoles de Pt). Después de 7 horas, el pH de la mezcla de reacción se ajustó con ácido ortofosfórico (6,25 ml) y se filtró. Se añadió solución de amoníaco (25 ml) para llevar el pH a 8,5-9,0 y el precipitado se filtró, se lavó con IPA acuoso al 50% (60 ml) y se secó para proporcionar 39,33 g (97% de la teoría) de alcaloide de nalbúfina con una pureza de 95,6% según HPLC.

Conversión de alcaloide de nalbúfina a hidrocloreto de nalbúfina

15 Se cargó alcaloide de nalbúfina (33,1 g) en un matraz que contiene etanol (79 ml) y agua (20 ml) y la mezcla se calentó a 50° C. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (9,1 ml) para ajustar el pH en el intervalo de 4-4,5. La solución resultante se enfrió a <10° C empleando un baño de hielo y se mantuvo durante 2 horas y se filtró. El sólido de hidrocloreto de nalbúfina se lavó con etanol:agua (10,6 ml:2,6 ml) y se secó a 55° C en un horno con ventilador para proporcionar 35,27 g (89% de la teoría) de hidrocloreto de nalbúfina.

Ejemplo 2

Reducción de hidromorfona para generar dihidromorfina

20 Se cargó hidromorfona (10 g) en un matraz de hidrogenación Parr seguido por IPA (50 ml), agua (50 ml) y ácido ortofosfórico (0,37 ml). Se añadió catalizador de Pt/C al 10% (1,49 g) y la mezcla se hidrogenó a 50% y 275,8 kPa (40 psi) de hidrógeno durante 1 hora cuando la HPLC (contra un estándar de referencia) mostró que la mezcla comprendía exclusivamente dihidromorfina.

Ejemplo 3

Reducción de noroximorfona para generar noroximorfinol

25 Se cargó alcaloide de noroximorfona (2 g) en un matraz conteniendo agua (5 ml) y ácido clorhídrico (0,43 ml). Se añadió catalizador de Rh/C (1 mol%) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 275,8 kPa (40 psi) de hidrógeno y 35° C durante 7 horas. El análisis HPLC indicó una conversión de 98% a noroximorfinol con una relación $\alpha:\beta$ de diastereómeros de 95:5.

Ejemplo 4

30 Reducción de naltrexona para generar Naltrexol

En un matraz de reacción de 250 ml se cargaron naltrexona (20,0 g), IPA (100 ml), agua (100 ml) y H_3PH_4 (0,6 ml) se calentó a 50° C. Se añadió catalizador de Pt/C al 10% (1,3 g) y la mezcla de reacción se hidrogenó a 50° C y 275,8 kPa (40 psi) durante un periodo de 7 horas. Se añadió Harborlite (0,2 g) y el lote se filtró para separar residuos de catalizador. Se añadió solución de amoníaco (2 ml) para ajustar el pH a 8,0-9,0, tras lo cual la mezcla se enfrió a <10° C, se filtró, se lavó con agua (20 ml) y se secó a 55° C. Se obtuvieron 11,16 g (rendimiento 55,5%) de un sólido de color beige correspondiente a α -naltrexol según HPLC.

35 1H NMR ($CDCl_3$ δ /ppm) 0,00 (4H, m), 0,39 (4H,m), 0,70 (2H,m), 1,00 (2H,m), 1,30 (2H, m), 1,51 (6H,m), 2,10 (4H, m), 2,20 (4H, m), 2,45 (4H,m), 3,41 (1H, m), 4,15 (1H,m), 4,41 (1H, d, J = 6 Hz), 4,55 (1H, d, J = 6 Hz), 6,35 (1H, d, J = 10Hz), 6,55 (1H, d, J = 10 Hz), 5,10 - 5,70 (6H, very broad s). ^{13}C NMR ($CDCl_3$ δ /ppm) 3,86, 4,09, 9,45, 22,89, 40 23,20, 28,91, 33,46, 43,28, 47,50, 59,65, 62,16, 67,02, 70,13, 90,74, 117,92, 119,2, 125,5, 131,1, 137,7, 145,9.

Ejemplo 5

Reducción de hidrocodona para generar dihidrocodeína

45 Se cargó hidrocodona (10 g) en un matraz de hidrogenación Parr seguido por agua (50 ml), IPA (50 ml) y ácido fosfórico (0,3 ml). Se añadió catalizador de Pt/C al 10% (1,42 g) y la mezcla se hidrogenó a 50° C y 275,8 kPa (40 psi) de hidrógeno. Se observó que la absorción de hidrógeno cesaba después de 5 horas y se añadió harborlite a la

mezcla de reacción en bruto la cual se filtró entonces. El análisis HPLC indicó que el producto principal formado correspondía a un estándar de referencia de dihidrocodeína.

Ejemplo 6

Reducción de oxycodona para generar oxycodol

- 5 Se cargó oxycodona (5 g) en un matraz de hidrogenación Parr seguido por agua (50 ml) y ácido clorhídrico (0,3 ml). Se añadió catalizador de Rh/C al 10% (1,51 g) y la mezcla se hidrogenó a 35° C y 275,8 kPa (40 psi) de hidrógeno. Se observó que la absorción de hidrógeno cesaba después de 6 horas y se añadió harborlite a la mezcla de reacción en bruto la cual se filtró entonces. El análisis HPLC indicó que el producto principal formado correspondía a un estándar de referencia de oxycodol.

10 Ejemplo 7

Telescopio de las reacciones de alquilación reductiva & reducción asimétrica de cetona (Naltrexol)

- 15 Se cargó noroximofona (10g, 34,8 mmoles) en un matraz de hidrogenación junto con NMP (30 ml) y metanol (70 ml) y ciclopropano carboxaldehído (2,5 ml, 38,5 mmoles). Se añadió Pt/C al 5% (0,32 g) y la mezcla se hidrogenó bajo 275,8 kPa (40 psi) de gas hidrógeno durante 3 horas. Se añadió Harborlite (0,2 g) y la mezcla se filtró. Se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción filtrada y la suspensión espesa resultante se enfrió a 0-5° C. El precipitado se separó por filtración y se guardó hasta recombinarse con extractos de tolueno (150 ml) obtenidos a partir de la extracción de material activo del filtrado con tolueno (5.330 ml). Los extractos de tolueno combinados se lavaron entonces con agua (5.330 ml) y se recombinaron con el precipitado sólido previamente filtrado. Se añadió entonces una solución acuosa de ácido acético (80 ml, 1,6%) a la suspensión espesa de reacción en tolueno y se calentó a 20
- 20 50° C. Una vez disuelto todo el sólido (10 min), las dos capas se separaron y la capa acuosa se enfrió a 20-30° C. Se añadió catalizador de Pt/C al 5% (2,83 g) y la mezcla se hidrogenó a 50° C y 275,8 kPa (40 psi) durante 2 horas. El análisis HPLC mostró que el producto principal formado era α -nalprexol.

Ejemplo 8 (ejemplo de referencia)

Reacciones de alquilación reductiva & reducción asimétrica de cetona en un solo recipiente de reacción (Nalprexol)

- 25 Se cargó noroximorfona (10 g, 34,8 mmoles) en un matraz de hidrogenación junto con NMP (30 ml) y metanol (70 ml), y ciclopropano carboxaldehído (2,5 ml, 38,5 mmoles). Se añadió Pt/C al 5% (0,32 g) y la mezcla se hidrogenó bajo 275,8 kPa (40 psi) de gas hidrógeno durante 3 horas. Se añadió Harborlite (0,2 g) y la mezcla se filtró. Se añadió una carga nueva de Pt/C al 5% (2,7 g) y la mezcla se hidrogenó entonces a 50° C y 275,8 kPa (40 psi) de hidrógeno durante 2 horas. El análisis HPLC mostró que la solución de reacción contenía α -naltrexol.

30 Ejemplo 9 (ejemplo de referencia)

Reacciones de alquilación reductiva & reducción asimétrica de cetona (Nalbufina)

- 35 Se cargó noroximorfona (2 g, 6,9 mmoles) en un matraz de hidrogenación junto con NMP (6 ml) y metanol (14 ml) y ciclobutano carboxaldehído (0,67 ml). Se añadió Pt/C al 5% (3,15 g) y la mezcla se hidrogenó bajo 275,8 kPa (40 psi) de hidrógeno a 50° C durante 3 horas. Al término de la reacción, el análisis HPLC contra una muestra de referencia mostró que α -nalbufina era el producto principal formado.

Ejemplo 10

Relación α : β de alcaloides de 6-hidroxi morfinano

La siguiente tabla detalla la relación α : β de alcaloides de 6-hidroxi morfinano producidos de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

40

ES 2 467 920 T3

Alcaloide de 6-ceto morfinano	Alcaloide de 6-hidroxi morfinano	Catalizador	Relación $\alpha:\beta$ de alcaloide de 6-hidroxi morfinano
Oxicodona	Oxicodol	Rh/C	93:7
6-ceto-nalbufina	Nalbufina	Pt/C	95:5
*Naltrexona	Naltrexol	Rh/C	94:6
Naltrexona	Naltrexol	Pt/C	93:7
Noroximorfona	Noroximorfinol	Rh/C	95:5
*Noroximorfona	Noroximorfinol	Pt/C	86:15
*Hidrocodona	Dihidrocodeína	Pt/C	98:2
Hidromorfona	Dihidromorfina	Pt/C	98:2
*ejemplo de referencia			

El método HPLC usado para determinar la relación $\alpha:\beta$ es como sigue y está basado en el método de la European Pharmacopoeia para hidrocloreto de naloxona:

5 Columna : Zorbax Eclipse XDB-C8 5 micrómetros 12,5 cm x 4,0 mm

Fase móvil : Preparar una solución como sigue: disolver 1,17 g de octanosulfonato sódico en 1.000 ml de agua, ajustar a pH 2 con una solución al 50% v/v de ácido fosfórico

: **A** 20 ml de acetonitrilo, 40 ml de THF y 940 ml de la solución anterior

: **B** 170 ml de acetonitrilo, 40 ml de THF y 790 de la solución anterior

10 Velocidad de flujo: 1,5 ml/min

Temperatura : 40° C

Detector : UV @ 230 nm

Volumen de inyección: 20 microlitros

Tiempo de experimentación: 45 min

15 Gradiente lineal:

Tiempo (min)	A % v/v	B % v/v
0	100	0
40	0	100
50	0	100
55	100	0
65	100	0

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la reducción de un grupo 6-ceto en un alcaloide de morfinano al correspondiente grupo 6-hidroxi, que comprende hidrogenar el grupo 6-ceto empleando hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador heterogéneo y un disolvente, para proporcionar el alcaloide de 6-hidroxi morfinano, en donde la reducción se lleva a cabo a un pH del orden de 5 a 7, y el alcaloide de 6-hidroxi morfinano tiene una relación $\alpha:\beta$ de $>85:15$.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el alcaloide de 6-ceto morfinano se elige del grupo consistente en noroximorфона, naltrexona, 6-ceto-nalbufina, hidromorфона, hidrocodona, oxycodona, oximorфона y naloxona.
- 10 3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en donde el catalizador heterogéneo es un metal del grupo del platino sobre un soporte sólido.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en donde el catalizador heterogéneo se elige del grupo consistente en paladio sobre carbón, rodio sobre carbón, platino sobre carbón, iridio sobre carbón, rutenio sobre carbón y mezclas de los mismos.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un ácido.
- 15 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en donde el ácido se elige del grupo consistente en ácido fosfórico, ácido ortofosfórico, ácido acético, ácido clorhídrico y mezclas de los mismos.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el disolvente se elige del grupo consistente en un disolvente acuoso, un disolvente polar, un disolvente dipolar aprótico, un disolvente no polar y mezclas de los mismos.
- 20 8. Procedimiento según la reivindicación 7, en donde el disolvente es agua.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, que comprende además un co-disolvente seleccionado del grupo consistente en un disolvente polar, un disolvente no polar y mezclas de los mismos.
10. Procedimiento según la reivindicación 7 o 9, en donde el disolvente polar es un alcohol y/o una amida cíclica.
11. Procedimiento según la reivindicación 7 o 9, en donde el disolvente no polar es un hidrocarburo aromático.
- 25 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el procedimiento se efectúa a una temperatura del orden de 20 a 75° C.
13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la resolución de los estereoisómeros 6 α y 6 β mediante HPLC.
- 30 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una reacción de alquilación reductiva o antes, después o simultáneamente con la reducción del grupo 6-ceto.

FIGURA 1

