

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 904**

51 Int. Cl.:

C07D 221/28 (2006.01)

C07D 489/02 (2006.01)

C07D 489/08 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.05.2009 E 09755650 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015 EP 2285780**

54 Título: **Procesos y compuestos para la preparación de normorfinanos**

30 Prioridad:

27.05.2008 US 56079 P

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

03.11.2015

73 Titular/es:

**MALLINCKRODT LLC (100.0%)
675 McDonnell Boulevard
Hazelwood, MO 63042, US**

72 Inventor/es:

**WANG, PETER X.;
MOSER, FRANK W.;
CANTRELL, GARY L.;
JIANG, TAO;
HALVACHS, ROBERT E. y
GROTE, CHRISTOPHER W.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 549 904 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

Procesos y compuestos para la preparación de normorfinanos

5 **Campo de la invención**

La presente invención generalmente se refiere a procesos y compuestos intermedios útiles para la producción de normorfinanos y derivados de normorfinanos.

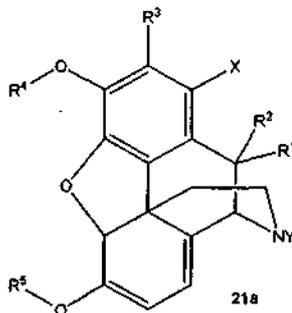
10 **Antecedentes de la invención**

La noroximorfona es un material de partida común para preparar una serie de derivados opiáceos N-sustituídos semisintéticos (es decir compuestos "nal") tales como naltrexona y naloxona. La noroximorfona actualmente se produce en un proceso multietapa a partir de un opiáceo derivado de la amapola. Como la demanda hacia estos derivados opiáceos semisintéticos ha aumentado, hay necesidad de que la noroximorfona se produzca más eficazmente y con una mayor pureza. El documento WO 2006/138020 describe la síntesis de productos opiáceos 14-hidroxilados usando un complejo metálico de transición.

Ninan, et. al., Tetrahedron, 1992, Vol. 48, p. 6709-6716, describe un proceso para la síntesis de noroximorfona. La 3-O-butildimetilsililmorfina se oxida usando dióxido de manganeso para producir la morfina correspondiente. La morfina se oxida adicionalmente a la 14-hidroximorfina. Después de la hidrogenación, la 7,8-dihidro-14-hidroximorfina se acetila, y la N-desmetilación del producto 14-O-acetilado se consigue usando cloroformiato de vinilo como el reactivo.

25 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona procesos y compuestos para la preparación de compuestos de normorfinano. Entre los diversos aspectos de la invención hay una provisión para un compuesto que comprende la Fórmula 21a:



30 donde:

R^1 y R^2 se eligen independientemente entre hidrógeno, OH, NH_2 , SH, CF_3 , hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquil cetal, alquil tiol cetal, y alquil ditiol cetal, donde cuando R^1 y R^2 son diferentes forman un par epimérico y donde R^1 y R^2 juntos forman un grupo elegido entre =O, =S, cicloalquil cetal, cicloalquil tiol cetal, y cicloalquil ditiol cetal;

R^3 se elige entre hidrógeno, halógeno, OH, NH_2 , CN, CF_3 , SO_2R^8 , hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R^4 y R^5 se eligen independientemente entre $-(CH_2)_nCH_3$ y CH_3 ;

R^8 se elige entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

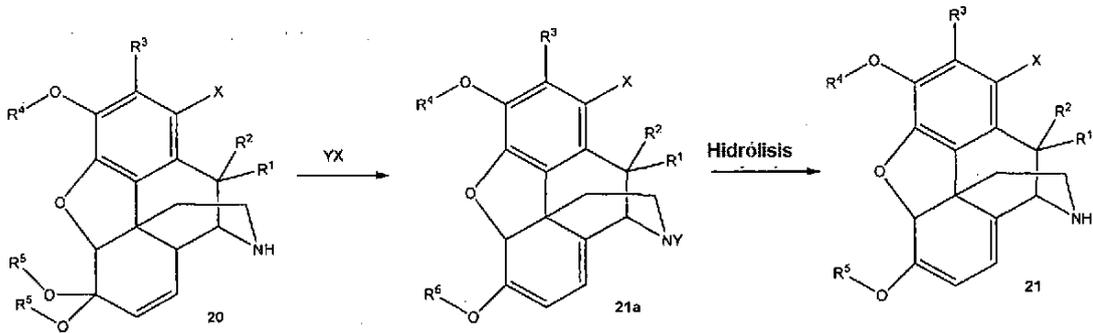
X es halógeno; y

40 Y se elige entre un grupo benciloxicarbonilo, un grupo alquilamidocarbonilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alquilsulfonilo y un grupo aril sulfonilo; y

n es un número entero de 1 a 8.

Otro aspecto proporciona un proceso para la preparación del compuesto 21, comprendiendo el proceso el siguiente esquema de reacción:

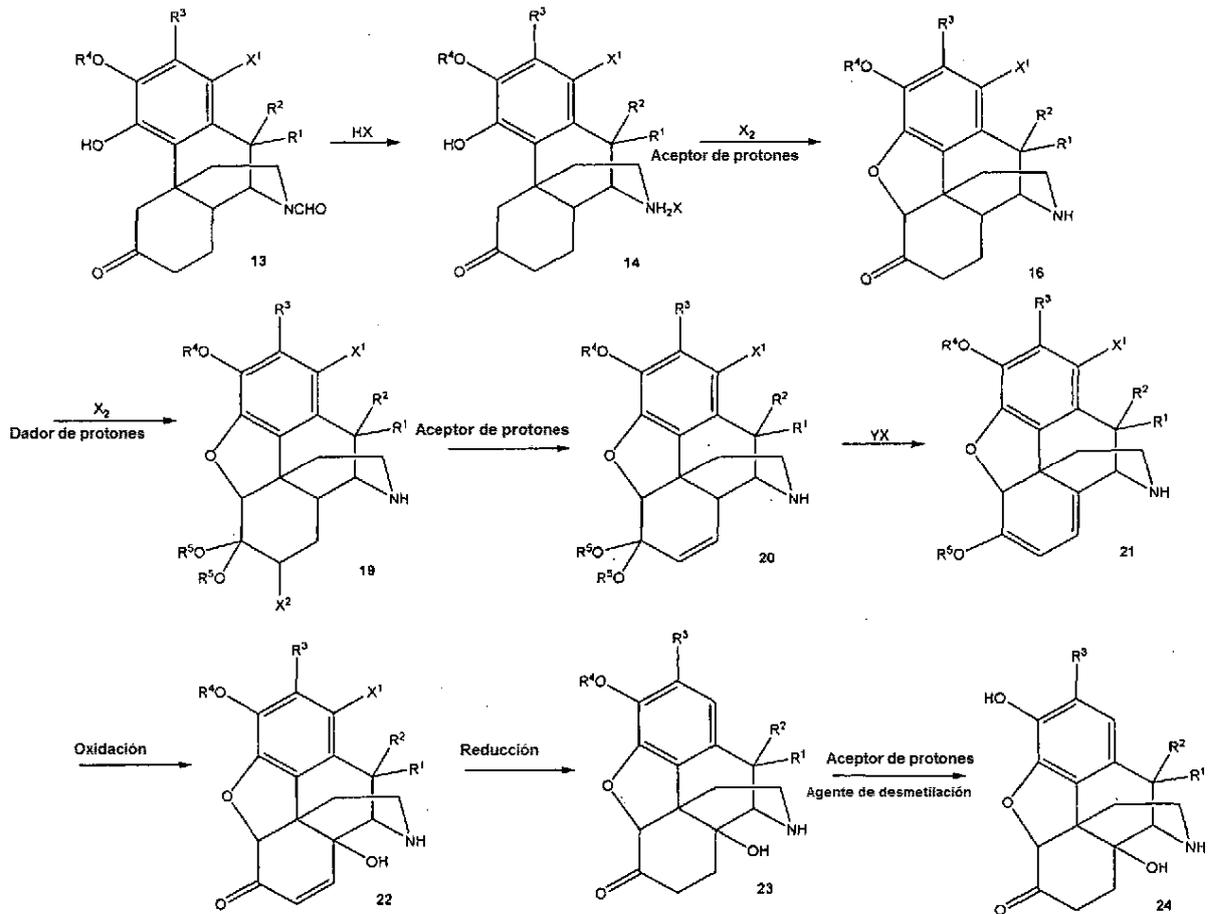
45



donde:

- 5 R^1 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno;
 R^4 y R^5 son cada uno CH_3 ;
 X es bromo;
 Y se selecciona entre $-Si(CH_3)_3$ o $-SO_2CH_3$; y
 YX se selecciona del grupo que consiste en $(CH_3)_3SiCl$, CH_3SO_2Cl y $(CH_3SO_2)_2O$.

10 Otro aspecto más de la invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto 24, comprendiendo el proceso el siguiente esquema de reacción:



15 donde:

- 15 R^1 y R^2 se eligen independientemente entre hidrógeno, OH, NH_2 , SH, CF_3 , hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquil cetal, alquil ditiol cetal, y alquil ditiol cetal, donde cuando R^1 y R^2 son diferentes forman un par epimérico, y
 20 donde R^1 y R^2 juntos pueden formar un grupo elegido entre $=O$, $=S$, cicloalquil cetal, cicloalquil tiol cetal y cicloalquil ditiol cetal;

R^3 se elige entre hidrógeno, halógeno, OH, NH_2 , CN, CF_3 , SO_2R^8 , hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^4 y R^5 se eligen independientemente entre $-(CH_2)_nCH_3$ y CH_3 ;

R^8 se elige entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

X, X^1 , y X^2 son independientemente halógeno;

5 YX se elige entre $(CH_3)_3SiCl$, CH_3COCl , CH_3SO_2Cl , o $CH_3CH_2CO_2Cl$; y;

n es un número entero de 1 a 8; donde hidrocarbilo sustituido denota restos hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono, incluyendo restos en los que un átomo de la cadena de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre o un átomo de halógeno.

10 Otros aspectos y características de la invención se describen con más detalle a continuación.

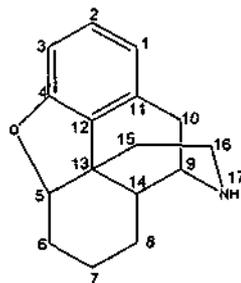
Descripción detallada

15 Se han descubierto procesos y compuestos para preparar compuestos de normorfinano, derivados y análogos de los mismos. En particular, los compuestos y procesos pueden usarse para preparar noroximorфона, análogos de noroximorфона y derivados de noroximorфона. Los procesos de la invención son más eficaces, tienen mayores rendimientos y producen menos productos secundarios indeseables que las rutas sintéticas usadas actualmente.

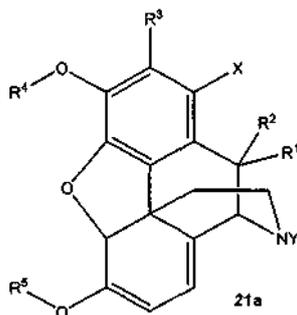
(I) Compuestos de normorfinano

20 Un aspecto de la invención abarca compuestos que pueden usarse como intermedios en la preparación de compuestos relacionados con normorfinano. Para fines de análisis, los átomos en el anillo de un compuesto de morfinano se numeran como en el diagrama a continuación. El compuesto central de morfinano puede tener cuatro carbonos quirales; en concreto C-5, C-13, C-14, y C-9.

25



De acuerdo con la invención, el compuesto de normorfinano comprende la Fórmula 21a:



30

donde:

35 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH_2 , SH, CF_3 , hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquil cetal, alquil tiol cetal, y alquil ditiol cetal, donde cuando R^1 y R^2 son diferentes forman un par epimérico, y donde R^1 y R^2 juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, =S, cicloalquil cetal, cicloalquil tiol cetal, y cicloalquil ditiol cetal;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, NH_2 , CN, CF_3 , SO_2R^8 , hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-(CH_2)_nCH_3$ y CH_3 ;

40 R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

X es halógeno;

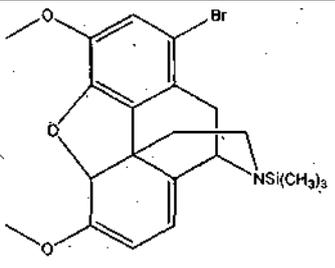
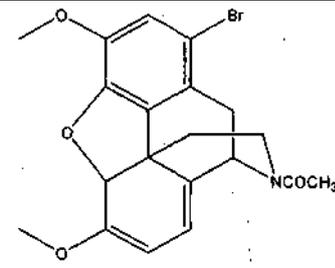
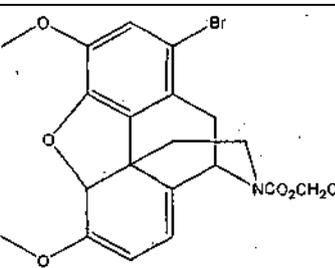
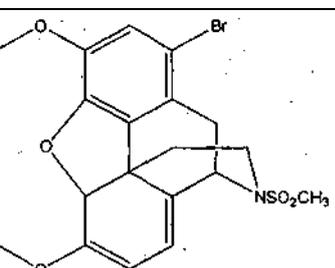
Y se selecciona entre un grupo benciloxicarbonilo, o un grupo alquilamidocarbonilo, un grupo trialquilsililo, un grupo alquilsulfonilo y un grupo aril sulfonilo; y

n es un número entero de 1 a 8.

La actividad óptica con respecto a la rotación de la luz polarizada del compuesto que comprende la Fórmula 21a puede ser (+) o (-). Adicionalmente, la configuración de los carbonos quirales C-5, C-13 y C-9, respectivamente, del compuesto puede ser RRR, RRS, RSR, RSS, SRR, SRS, SSR, o SSS, con la condición de que los carbonos C-15 y C-16 estén ambos en cualquiera en la cara alfa o la cara beta de la molécula.

5 En una iteración preferida, R¹, R², y R³ son cada uno hidrógeno; R⁴ y R⁵ son cada uno CH₃; X es bromo; e Y se selecciona del grupo que consiste en -Si(CH₃)₃, -COCH₃, -CO₂CH₂CH₃ y -SO₂CH₃. La Tabla A presenta compuestos ejemplares que comprenden la Fórmula 21a.

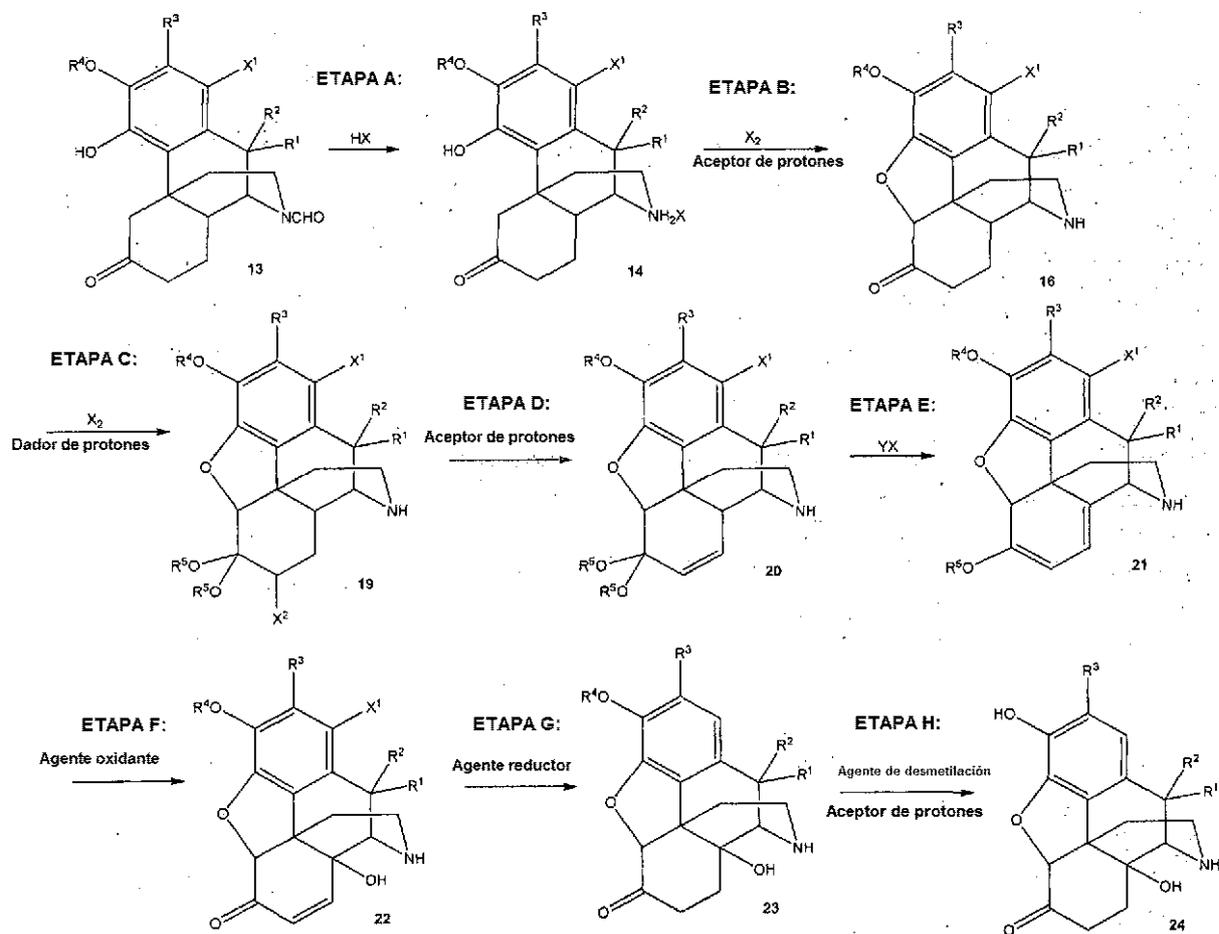
10 **Tabla A.** Compuestos ejemplares que comprenden la Fórmula 21a.

Número de compuesto	Estructura
A-1	
A-2	
A-3	
A-4	

(II) Proceso para preparar el compuesto 24.

15 Otro aspecto de la invención proporciona un proceso para preparar normorfinanos, análogos de normorfinano y derivados de los mismos. Para fines de ilustración, el Esquema de Reacción 1 representa la preparación del compuesto de normorfinano que comprende la Fórmula 24 de acuerdo con un aspecto de la invención:

Esquema de Reacción 1:



5 donde:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH_2 , SH, CF_3 , hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquil cetal, alquil tior cetal y alquil ditiol cetal, donde cuando R^1 y R^2 son diferentes forman un par epimérico y donde R^1 y R^2 juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, =S, cicloalquil cetal, cicloalquil tior cetal y cicloalquil ditiol cetal;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, NH_2 , CN, CF_3 , SO_2R_8 , hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en $-(CH_2)_nCH_3$ y CH_3 ;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

X, X^1 y X^2 son independientemente halógeno;

YX se selecciona entre $(CH_3)_3SiCl$, CH_3COCl , CH_3SO_2Cl , o $CH_3CH_2CO_2Cl$; y

n es un número entero de 1 a 8; en el que hidrocarbilo sustituido denota restos hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono, incluyendo restos en los que un átomo de la cadena de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre o un átomo de halógeno.

En una iteración preferida, los constituyentes de la reacción comprenden:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno;

R^4 y R^5 son cada uno CH_3 ;

X es bromo; y

YX se selecciona entre $(CH_3)_3SiCl$, CH_3COCl , CH_3SO_2Cl y $CH_3CH_2CO_2Cl$.

El Esquema de Reacción 1 comprende ocho etapas (A-H), cada una de las cuales se detalla a continuación.

30 (a) Etapa A: conversión del compuesto 13 en el compuesto 14

En la etapa A del Esquema de Reacción 1, el compuesto 13 se pone en contacto HX para formar el compuesto 14. En general, HX es un ácido. Los ácidos adecuados incluyen ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico,

ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoracético, ácido p-toluenosulfónico. En una realización ejemplar, HX puede ser ácido bromhídrico. La cantidad de HX que entra en contacto con el compuesto 13 puede variar y lo hará. Típicamente, la relación molar/molar de compuesto 13 a HX puede variar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:20. En una realización preferida, la relación molar/molar de compuesto 13 a HX puede variar de aproximadamente 1:2,5 a aproximadamente 1:10. En una realización más preferida, la relación molar/molar de compuesto 13 a HX puede variar de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:5. El contacto entre el compuesto 113 y HX puede transcurrir lentamente durante un periodo de tiempo. Por ejemplo, en una realización, HX puede introducirse gota a gota durante un periodo de tiempo de al menos una hora.

La reacción generalmente se realiza en presencia de un disolvente prótico. Los ejemplos no limitantes de disolventes próticos adecuados incluyen, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, t-butanol, n-butanol, ácido fórmico, ácido acético, agua y combinaciones de los mismos. En una realización ejemplar, el disolvente usado en la reacción puede ser metanol. En general, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 13 puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 100:1. En una realización preferida, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 13 puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 25:1. En una realización más preferida, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 13 puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1.

En general, la reacción puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C. En una realización preferida, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 90 °C. En una realización más preferida, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 85 °C. La reacción preferentemente se realiza a presión ambiente, y preferentemente en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).

Típicamente, la reacción se deja transcurrir durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se ha completado, según se determina por cromatografía (por ejemplo, HPLC). En este contexto, una "reacción completada" generalmente significa que la mezcla de reacción contiene una cantidad de significativamente disminuida del compuesto 13 y una cantidad significativamente aumentada del compuesto 14 en comparación con las cantidades de cada uno de ellos presentes al comienzo de la reacción. Típicamente, la cantidad de compuesto 13 que queda en la mezcla puede ser menor de aproximadamente el 5%.

El rendimiento del compuesto 14 puede variar. Típicamente, el rendimiento del compuesto 14 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 90%. En una realización, el rendimiento del compuesto 14 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 70%. En otra realización, el rendimiento del compuesto 14 puede variar de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 80%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto 14 puede variar de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90%.

(b) Etapa B: conversión del compuesto 14 en el compuesto 16

En la Etapa B del Esquema de Reacción 1, el compuesto 14 se pone en contacto con X_2 y después en contacto con un aceptor de protones para formar el compuesto 16. X_2 puede ser bromo, cloro o yodo. En una realización preferida, X_2 puede ser bromo (Br_2). En una realización, la relación molar/molar de compuesto 14 a X_2 puede variar de aproximadamente 1:0,3 a aproximadamente 1:3. En otra realización, la relación molar/molar de compuesto 14 a X_2 puede variar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:2. En una realización preferida, la relación molar/molar de compuesto 14 a X_2 puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,1. El contacto entre el compuesto 14 y X_2 puede transcurrir lentamente durante un periodo de tiempo. En una realización, X_2 puede introducirse gota a gota durante un periodo de tiempo de al menos 30 minutos. La reacción generalmente se realiza a presión ambiente.

El compuesto 14 puede ponerse en contacto con X_2 en presencia de un disolvente orgánico o, más preferentemente, una mezcla de un disolvente orgánico y un ácido. Los ejemplos no limitantes de disolventes orgánicos adecuados incluyen benceno, acetato de butilo, t-butil metil éter, t-butil metil cetona, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, fluorobenceno, heptano, hexano, acetato de isopropilo, metiltetrahidrofurano, acetato de pentilo, acetato de n-propilo, tetrahidrofurano, tolueno y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el disolvente puede ser cloroformo. En una realización especialmente preferida, el cloroformo puede mezclarse con un ácido tal como ácido acético o ácido propanoico. La concentración del ácido en el cloroformo puede ser de aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 40%, aproximadamente el 50%, aproximadamente el 60%, aproximadamente el 70%, aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90%. En una realización ejemplar, la concentración del ácido en el cloroformo puede ser de aproximadamente el 50%.

En una realización, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 14 puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 100:1. En otra realización, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 14 puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 80:1. En otra realización más, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 14 puede variar de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 60:1. En una realización preferida, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 14 puede variar de aproximadamente 35:1 a aproximadamente 50:1.

La reacción comprende además la puesta en contacto con un aceptor de protones. Típicamente, el aceptor de protones tendrá un pKa mayor de aproximadamente 12. Lo ejemplos no limitantes de aceptores de protones adecuados que tienen esta característica incluyen hidróxidos de metales alcalino y metales alcalinotérreos (tales como, por ejemplo, NaOH, KOH, y $\text{Ca}(\text{OH})_2$), sales de carbaniones del grupo 1, amidas, e hidruros (tales como, por ejemplo, butil litio, amiduro de sodio (NaNH_2), hidruro de sodio (NaH)), alcóxidos de metales (tales como, por ejemplo, butóxido potásico, metóxido sódico) y un tampón que tenga un pH mayor de aproximadamente 10 (tal como por ejemplo, Na_3PO_4 o K_3PO_4). En una realización preferida, el aceptor de protones puede ser NaOH, KOH, LiOH, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ o NaH. En una realización ejemplar, el aceptor de protones puede ser NaOH.

La relación molar/molar de compuesto 14 a aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:100. En una realización, la relación molar/molar de compuesto 14 a aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:2,5 a aproximadamente 1:40. En otra realización, la relación molar/molar de compuesto 14 a aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:15. En una realización preferida, la relación molar/molar de compuesto 14 a aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:5. Dicho de otra manera, el pH final de la mezcla de reacción puede ser mayor de aproximadamente pH 10, preferentemente mayor de aproximadamente pH 12, y más preferentemente mayor de aproximadamente pH 13. El contacto entre la mezcla de reacción y el aceptor de protones puede ocurrir lentamente. En una realización, el aceptor de protones puede introducirse gota a gota en la mezcla de reacción durante un periodo de tiempo. En una realización preferida, la mezcla de reacción puede introducirse gota a gota en el aceptor de protones durante un periodo de tiempo de al menos una hora.

La reacción puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente $-20\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $40\text{ }^\circ\text{C}$. En una realización preferida, la reacción puede ocurrir a una temperatura que varía de aproximadamente $-10\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $10\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción típicamente se realiza a presión ambiente.

La reacción generalmente se deja transcurrir durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se ha completado, según se determina por cromatografía (por ejemplo, HPLC). Típicamente, la cantidad de compuesto 14 restante en la mezcla puede ser menor de aproximadamente el 5%.

El rendimiento del compuesto 16 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 90%. En una realización, el rendimiento del compuesto 16 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 70%. En otra realización, el rendimiento del compuesto 16 puede variar de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 80%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto 16 puede variar de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90%.

(c) Etapa C: conversión del compuesto 16 en el compuesto 19

La etapa C del Esquema de Reacción 1 comprende poner en contacto el compuesto 16 con X_2 y un dador de protones para formar el compuesto 19. X_2 es como se ha definido anteriormente en (II) (b). En general, la relación molar/molar de compuesto 16 a X_2 puede variar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:2. En una realización preferida, la relación molar/molar de compuesto 16 a X_2 puede variar de aproximadamente 1:0,9 a aproximadamente 1:1,1. Típicamente, el contacto entre el compuesto 16 y X_2 transcurrirá lentamente durante un periodo de tiempo. En una realización, por ejemplo, X_2 puede introducirse gota a gota durante un periodo de tiempo de al menos 30 minutos.

Los ejemplos no limitantes de dadores de protones adecuados incluyen H_2SO_4 , HCl, HBr, HI, H_3PO_4 , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, MeSO_3H , ácido p-toluenosulfónico, HClO_3 , HBrO_4 , HIO_3 , y HIO_4 . En una realización preferida el dador de protones puede ser MeSO_3H o H_2SO_4 . En una realización, la relación molar/molar de compuesto 16 a dador de protones puede variar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:10. En otra realización, la relación molar/molar de compuesto 16 a dador de protones puede variar de aproximadamente 1:0,8 a aproximadamente 1:5. En una realización preferida, la relación molar/molar de compuesto 16 a dador de protones puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2.

El compuesto 16 típicamente se pone en contacto con X_2 y el dador de protones en presencia de un disolvente prático o, más preferentemente, una mezcla de un disolvente prático y uno orgánico. Los disolventes prácticos adecuados se han presentado anteriormente en la sección (II) (a), y los disolventes orgánicos adecuados se han presentado anteriormente en la sección (II) (b). Los sistemas de disolvente preferidos incluyen una mezcla de metanol y trimetilortoformiato, o una mezcla de etanol y trietilortoformiato, o una mezcla de n-propanol y tripopilortoformiato. En una realización ejemplar, el sistema de disolvente puede ser una mezcla de metanol y trimetilortoformiato. En una realización, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 16 puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 100:1. En otra realización, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 16 puede variar de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 30:1. En una realización preferida, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 16 puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 10:1.

La reacción puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente $30\text{ }^\circ\text{C}$ a aproximadamente $100\text{ }^\circ\text{C}$. Preferentemente, la reacción puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente $40\text{ }^\circ\text{C}$ a

aproximadamente 70 °C. La reacción preferentemente se realiza a presión ambiente aunque opcionalmente puede realizarse a presión reducida.

5 Típicamente, la reacción se deja transcurrir durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, según se determina por cromatografía (por ejemplo, HPLC), y la cantidad de compuesto 16 restante en la mezcla puede ser menor de aproximadamente el 5%.

10 El rendimiento del compuesto 19 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 90%. En una realización, el rendimiento del compuesto 19 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 70%. En otra realización, el rendimiento del compuesto 19 puede variar de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 80%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto 19 puede variar de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90%.

15 (d) Etapa D: conversión del compuesto 19 en el compuesto 20

En la Etapa D del Esquema de Reacción 1, el compuesto 19 se pone en contacto con un aceptor de protones para formar el compuesto 20. Típicamente, el aceptor de protones tendrá un pKa mayor de aproximadamente 12. Los ejemplos de aceptores de protones adecuados que tienen esta característica se han presentado en (II) (b). Los dadores de protones preferidos incluyen butil litio, terc-butóxido potásico, terc butóxido sódico, hidruro sódico, 20 amiduro sódico y $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$. En una realización ejemplar, el aceptor de protones puede ser terc-butóxido potásico o terc-butóxido sódico. La relación molar/molar de compuesto 19 a aceptor de protones puede variar y lo hará. En una realización, la relación molar/molar de compuesto 19 a aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10. En otra realización, la relación molar/molar de compuesto 19 a aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:8. En una realización preferida, la relación molar/molar de compuesto 19 a aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:4 a aproximadamente 1:6.

La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente aprótico. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos incluyen disolventes de éter, acetonitrilo, benceno, N,N-dimetilformamida, dimetil sulfóxido, N,N-dimetilpropionamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,2-dimetoxietano, bis(2-metoxietil)éter, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona, acetato de etilo, formiato de etilo, formamida, hexametil-fosforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, N-metilformamida, cloruro de metileno, nitrobenzono, nitrometano, propionitrilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano, 2-metil tetrahidrofurano, tolueno, triclorometano, y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el disolvente aprótico puede ser tetrahidrofurano (THF). En una realización, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 19 puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 100:1. En otra realización la relación peso/peso de disolvente a compuesto 19 puede variar de aproximadamente 2,5:1 a aproximadamente 20:1. En una realización preferida la relación peso/peso de disolvente a compuesto 19 puede variar de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 8:1.

40 En una realización, la reacción puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C. En otra realización, la reacción puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C. En una realización preferida, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C. La reacción se realiza preferentemente a presión ambiente y preferentemente en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).

45 La reacción generalmente se deja transcurrir durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, según se determina por cromatografía (por ejemplo, HPLC). Típicamente, la cantidad de compuesto 19 que queda en la mezcla puede ser menor de aproximadamente el 5%.

50 El rendimiento del compuesto 20 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 90%. En una realización, el rendimiento del compuesto 20 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 70%. En otra realización, el rendimiento del compuesto 20 puede variar de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 80%. En otra realización más; el rendimiento del compuesto 20 puede variar de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90%.

55 (e) Etapa E: conversión del compuesto 20 en el compuesto 21

La Etapa E del Esquema de Reacción 1 comprende poner en contacto el compuesto 20 con el reactivo YX. El reactivo YX es como se ha definido anteriormente. YX es $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$, CH_3COCl , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, o $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Cl}$. La relación molar/molar de compuesto 20 a YX puede variar. En una realización, la relación molar/molar de compuesto 20 a YX puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50. En otra realización, la relación molar/molar de compuesto 20 a YX puede variar de aproximadamente 1:1,2 a aproximadamente 1:15. En una realización preferida, la relación molar/molar de compuesto 20 a YX puede variar de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:5.

65 La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente aprótico. Los ejemplos de disolventes apróticos adecuados se ha presentado anteriormente en (II) (d). En una realización preferida, el disolvente aprótico puede ser

acetonitrilo. En una realización, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 20 puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 50:1. En otra realización, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 20 puede variar de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 40:1. En una realización preferida, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 20 puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1. El contacto entre el compuesto 20 y el reactivo YX puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80 °C. Preferentemente, el contacto entre el compuesto 20 y el reactivo YX puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C. La reacción se realiza preferentemente a presión ambiente.

La reacción comprende adicionalmente hidrólisis en presencia de una solución acuosa para formar el compuesto 21. En una realización preferida, la solución acuosa puede ser agua o una solución de hidróxido de amonio. En general, el pH de la solución acuosa puede variar de aproximadamente pH 7 a aproximadamente pH 12, o más preferentemente de aproximadamente pH 8 a aproximadamente pH 10. La relación peso/peso del compuesto 20 a solución acuosa puede variar de 1:1 a aproximadamente 1:50, o más preferentemente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:8. La hidrólisis puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C, o más preferentemente de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C. La reacción se realiza preferentemente a presión ambiente.

La reacción generalmente se deja transcurrir durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, según se determina por cromatografía (por ejemplo, HPLC). Típicamente, la cantidad de compuesto 20 que queda en la mezcla puede ser menor de aproximadamente el 5%.

El rendimiento del compuesto 21 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 90%. En una realización, el rendimiento del compuesto 21 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 70%. En otra realización, el rendimiento del compuesto 21 puede variar de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 80%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto 21 puede variar de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90%.

(f) Etapa F: conversión del compuesto 21 en el compuesto 22

En la Etapa F del Esquema de Reacción 1, el compuesto 21 se pone en contacto con un agente oxidante para formar el compuesto 22. El agente oxidante puede seleccionarse del grupo que consiste en R^ZCO_3H , R^ZCO_2H/H_2O_2 , y R^ZCO_2H /otro oxidante, R^Z se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo y arilo sustituido. En una realización preferida, el agente oxidante puede ser un peroxiácido, tal como ácido peracético o ácido 3-cloroperoxisbenzoico. En una realización, la relación molar/molar de compuesto 21 a agente oxidante puede variar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:3. En otra realización, la relación molar/molar de compuesto 21 a agente oxidante puede variar de aproximadamente 1:0,8 a aproximadamente 1:2. En una realización preferida, la relación molar/molar de compuesto 21 de agente oxidante puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:1,2.

La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente prótico. Los disolventes próticos adecuados se han presentado anteriormente en (II) (a). En una realización preferida, el disolvente prótico puede ser una combinación de agua y ácido acético. El sistema de disolvente, como alternativa o adicionalmente, puede comprender otros disolventes próticos tales como alcohol u otro disolvente miscible en agua; de esta manera, por ejemplo, el disolvente prótico puede ser agua, una mezcla agua/alcohol o una mezcla de agua/disolvente miscible en agua. Los alcoholes representativos para la mezcla agua/alcohol incluyen, por ejemplo, metanol, etanol, alcohol t-butílico, alcohol n-propílico, alcohol n-butílico y combinaciones de los mismos. Otros disolventes miscibles en agua para la mezcla de agua/disolvente miscible en agua incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, 1-metil-2-pirrolidinona, N,N-dimetilacetamida y combinaciones de los mismos. La relación peso/peso de disolvente a compuesto 21 puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 50:1. Preferentemente, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 21 varía de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1.

La reacción puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 50 °C. En una realización preferida, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 35 °C. La reacción preferentemente se realiza a presión ambiente.

La reacción generalmente se deja transcurrir durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, según se determina por cromatografía (por ejemplo, HPLC). Típicamente, la cantidad de compuesto 21 restante en la mezcla puede ser menor de aproximadamente el 5%.

El rendimiento del compuesto 22 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 90%. En una realización, el rendimiento del compuesto 22 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 70%. En otra realización, el rendimiento del compuesto 22 puede variar de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 80%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto 22 puede variar de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90%.

(g) Etapa G: conversión del compuesto 22 en el compuesto 23

La Etapa G del Esquema de Reacción 1 comprende la reducción del compuesto 22 para formar el compuesto 23. Para esto, el compuesto 22 se pone en contacto con un agente reductor. Puede emplearse una diversidad de enfoques reductores incluyendo, por ejemplo, reducción química, reducción catalítica y similar. Los agentes reductores representativos para su uso en métodos de reducción catalítica con hidrógeno incluyen los catalizadores usados habitualmente 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), 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), catalizadores de níquel (por ejemplo, óxido de níquel, níquel Raney, níquel reducido), catalizadores de cobalto (por ejemplo, cobalto Raney, cobalto reducido), catalizadores de hierro (por ejemplo, hierro Raney, hierro reducido, hierro Ullman), y otros. En una realización preferida, el compuesto 22 se reduce catalíticamente por paladio sobre carbono (Pd-C) bajo hidrógeno presurizado. La relación molar/molar de compuesto 22 a agente reductor puede variar de aproximadamente 10.000:1 a aproximadamente 100:1, o más preferentemente de aproximadamente 5.000:1 a aproximadamente 1.000:1.

La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente prótico, tal como por ejemplo, una combinación de agua y ácido acético. Otros disolventes próticos o miscibles en agua adecuados se han presentado anteriormente en (II) (f). En una realización, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 22 puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 50:1. En una realización preferida, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 22 puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 5:1.

La reacción puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 110 °C. En una realización preferida, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 85 °C. La reacción puede realizarse en atmósfera de hidrógeno. La presión de hidrógeno puede variar de 6,9 kPa a 1.378 kPa (de 1 psi a 200 psi), y más preferentemente de 138 kPa a 551 kPa (de 20 psi a 80 psi).

La reacción generalmente se deja transcurrir durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, según se determina por cromatografía (por ejemplo, HPLC). Típicamente, la cantidad de compuesto 22 que queda en la mezcla puede ser menor de aproximadamente el 5%.

El rendimiento del compuesto 23 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 90%. En una realización, el rendimiento del compuesto 23 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 70%. En otra realización, el rendimiento del compuesto 23 puede variar de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 80%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto 23 puede variar de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90%.

(h) Etapa H: conversión del compuesto 23 en el compuesto 24

En la Etapa H del Esquema de Reacción 1 el compuesto 23 se pone en contacto en primer lugar con un agente de desmetilación y después se pone en contacto con un aceptor de protones para formar el compuesto 24. Los ejemplos no limitantes de agentes de desmetilación adecuados incluyen BBr₃, BCl₃, HBr, metionina/MeSO₃H, bromuro de aluminio y cloruro de aluminio y etanotiol. En una realización preferida, el agente de desmetilación puede ser BBr₃ o HBr. La cantidad de agente de desmetilación que entra en contacto con el compuesto 23 puede variar. En una realización, la relación molar/molar de compuesto 23 a agente de desmetilación puede variar de 1:5 a aproximadamente 1:20. En otra realización, la relación molar/molar de compuesto 23 a agente de desmetilación puede variar de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:12. En una realización preferida, la relación molar/molar de compuesto 23 a agente de desmetilación puede variar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:4.

El contacto con el agente de desmetilación puede realizarse en presencia de un disolvente orgánico. Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados se han presentado anteriormente en (II) (b). En una realización preferida, el disolvente orgánico puede ser cloroformo. En general, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 23 puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 50:1. Preferentemente, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 23 varía de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 15:1. La reacción puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 120 °C. En las realizaciones en las que el agente de desmetilación es BBr₃, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 30 °C. Y en las realizaciones en las que el agente de desmetilación es HBr, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 105 °C. La reacción se realiza preferentemente a presión ambiente.

La reacción comprende adicionalmente la puesta en contacto con un aceptor de protones. Para esto, puede añadirse un disolvente prótico a la mezcla de reacción, con lo que se forman las fases orgánica y acuosa. Los disolventes próticos adecuados se han presentado anteriormente en (II) (a). En una realización preferida, el disolvente prótico puede ser agua. En general, la relación peso/peso de disolvente prótico a compuesto 23 puede variar de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 50:1, o más preferentemente de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1. El aceptor de protones puede añadirse a la fase acuosa de la mezcla de reacción de tal

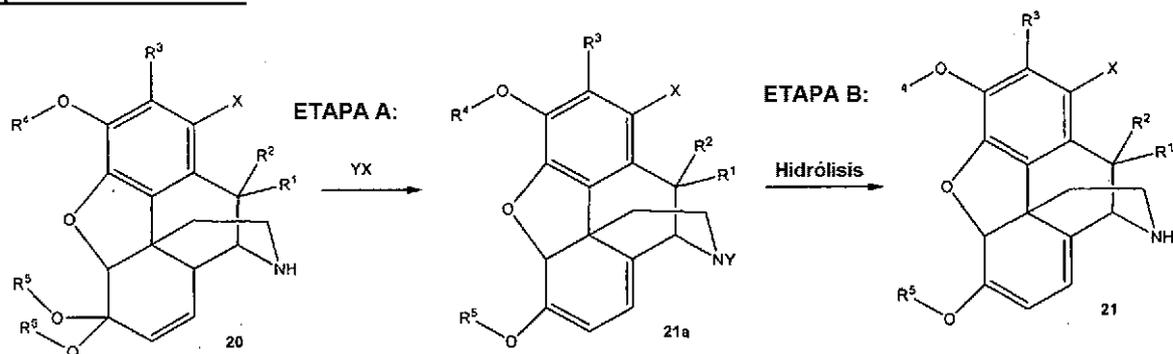
manera que el pH de la mezcla varíe de aproximadamente pH 7 a aproximadamente pH 12 o, más preferentemente, de aproximadamente pH 8 a aproximadamente pH 10. En general, el aceptor de protones generalmente tendrá un pKa mayor de aproximadamente 8. Los ejemplos de aceptores de protones adecuados incluyen bases débiles tales como NH₄OH, NaHCO₃, KHCO₃ y Na₂CO₃, así como los aceptores de protones presentados anteriormente en (II) (b). En una realización preferida, el aceptor de protones puede ser hidróxido sódico (NaOH). La relación molar/molar de compuesto 23 a aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:100 o, más preferentemente, de aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:30. El contacto con el aceptor de protones puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 110 °C o, más preferentemente, de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 80 °C. La reacción se realiza preferentemente a presión ambiente. Típicamente, la reacción se deja transcurrir durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, según se determina por cromatografía (por ejemplo, HPLC).

El rendimiento del compuesto 24 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 90%. En una realización, el rendimiento del compuesto 24 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 70%. En otra realización, el rendimiento del compuesto 24 puede variar de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 80%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto 24 puede variar de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90%.

(III) Procesos para preparar el compuesto 21a y el compuesto 21

Un aspecto adicional de la invención proporciona un proceso para preparar el compuesto 21, en el que se forma un compuesto intermedio que comprende la Fórmula 21a. El proceso comprende poner en contacto el compuesto 20 con YX para formar el compuesto 21a, que después se hidroliza para formar el compuesto 21. Para fines de ilustración, el Esquema de Reacción 2 representa la preparación del compuesto 21a y el compuesto 21:

Esquema de Reacción 2:



donde:

R¹, R² y R³ son cada uno hidrógeno;

R⁴ y R⁵ son cada uno CH₃;

X es bromo;

Y se selecciona entre -Si(CH₃)₃ o -SO₂CH₃; y

YX se selecciona del grupo que consiste en (CH₃)₃SiCl, CH₃SO₂Cl y (CH₃SO₂)₂O.

(a) Etapa A: conversión del compuesto 20 en el compuesto 21a

En la Etapa del Esquema de Reacción 2, el compuesto 20 se pone en contacto con YX para formar el compuesto 21a. El reactivo YX es como se ha definido anteriormente. En una realización ejemplar, YX puede ser (CH₃)₃SiCl, e Y puede ser -Si(CH₃)₃. La relación molar/molar de compuesto 20 a YX puede variar y lo hará. En una realización, la relación molar/molar de compuesto 20 a YX puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50. En otra realización, la relación molar/molar de compuesto 20 a YX puede variar de aproximadamente 1:1,2 a aproximadamente 1:15. En una realización preferida, la relación molar/molar de compuesto 20 a YX puede variar de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:5.

La reacción puede realizarse en presencia de un disolvente aprótico. Los ejemplos de disolventes apróticos adecuados se han presentado anteriormente en (II) (d). En una realización preferida, el disolvente aprótico es acetonitrilo. En una realización, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 20 puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 50:1. En otra realización, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 20 puede variar de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 40:1. En una realización preferida, la relación peso/peso de disolvente a compuesto 20 puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1.

La temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C. En una realización preferida, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 35 °C. La reacción se realiza preferentemente a presión ambiente.

5 Típicamente, la reacción se deja transcurrir durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, según se determina por cromatografía (por ejemplo, HPLC), y la cantidad de compuesto 20 que queda en la mezcla puede ser menor de aproximadamente el 5%.

10 El rendimiento del compuesto 21a puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 90%. En una realización, el rendimiento del compuesto 21a puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 70%. En otra realización, el rendimiento del compuesto 21a puede variar de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 80%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto 21a puede variar de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90%.

15 **(b) Etapa B: conversión del compuesto 21a en el compuesto 21**

La Etapa B del Esquema de Reacción 2 comprende la hidrólisis del compuesto 21a para formar el compuesto 21. Específicamente, el compuesto 21a se desprotege por reacción con una solución acuosa para formar el compuesto 21. En una realización preferida, la solución acuosa puede ser agua o una solución de hidróxido de amonio. En general, el pH de la solución acuosa puede variar de aproximadamente pH 7 a aproximadamente pH 12, o más preferentemente de aproximadamente pH 8 a aproximadamente pH 10. La relación peso/peso del compuesto 21a a solución acuosa puede variar de 1:1 a aproximadamente 1:50, preferentemente de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:20, o más preferentemente de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:8.

25 La reacción puede realizarse a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C. En una realización preferida, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C. La reacción preferentemente se realiza a presión ambiente. La reacción generalmente se deja transcurrir durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, según se determina por cromatografía (por ejemplo, HPLC). Típicamente, la cantidad de compuesto 21a restante en la mezcla puede ser menor de aproximadamente el 5%.

30 El rendimiento del compuesto 21 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 90%. En una realización, el rendimiento del compuesto 21 puede variar de aproximadamente el 60% a aproximadamente el 70%. En otra realización, el rendimiento del compuesto 21 puede variar de aproximadamente el 70% a aproximadamente el 80%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto 21 puede variar de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90%.

DEFINICIONES

40 Para facilitar la comprensión de la invención, a continuación se definen diversos términos.

El término "acilo", como se usa en este documento, en solitario o como parte de otro grupo, denota el resto formado por la retirada del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo $RC(O)$, donde R es R^1 , R^1O- , R^1R^2N- , o R^1S- , R^1 es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido, o heterociclo, y R^2 es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

50 El término "alquilo", como se usa en este documento, describe grupos que son preferentemente alquilo inferior que contiene 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.

El término "alqueno", como se usa en este documento, describe grupos que son preferentemente alqueno inferior que contiene 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 incluir etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo. "Alilo" se refiere a un grupo alqueno que comprende un grupo vinilo fijado a un grupo metileno.

55 El término "alquino", como se usa en este documento, describe grupos que son preferentemente alquino inferior que contienen de dos a ocho carbonos en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo.

60 El término "aromático", como se usa en este documento, en solitario o como parte de otro grupo, denota grupos aromáticos homo- o heterocíclicos opcionalmente sustituidos. Estos grupos aromáticos son preferentemente monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos que contienen de 6 a 14 átomos en la porción del anillo. El término "aromático" abarca los grupos "arilo" y "heteroarilo" definidos a continuación.

65 El término "arilo", como se usa en este documento, en solitario o como parte de otro grupo, denota grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferentemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen

de 6 a 12 carbonos en la porción de anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido (tal como un grupo bencilo) son los grupos arilo más preferidos.

5 Los términos "halógeno" o "halo", como se usa en este documento, en solitario o como parte de otro grupo, se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término "heteroátomo" hace referencia a átomos distintos de carbono e hidrógeno.

10 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico", como se usa en este documento, en solitario o como parte de otro grupo, denotan grupos aromáticos o no aromáticos opcionalmente sustituidos, totalmente saturados o insaturados, monocíclicos o bicíclicos, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo preferentemente tiene 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los grupos heterociclos
15 ejemplares incluyen heteroaromáticos tal como se describe a continuación. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

20 Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo" como se usan en este documento describen compuestos orgánicos o radicales 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. A menos que se indique de otra manera, estos restos preferentemente comprenden de 1 a 20 átomos de carbono.

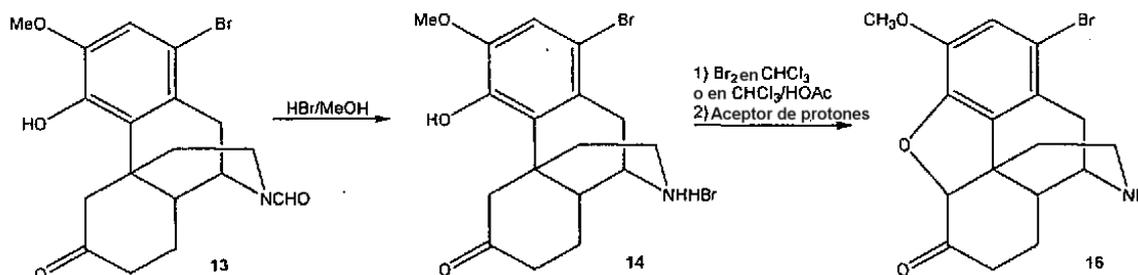
25 Los restos "hidrocarbilo sustituido" descritos en este documento son restos hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono, incluyendo restos en los que el átomo en la cadena de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como un átomo de nitrógeno, oxígeno, silicio,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

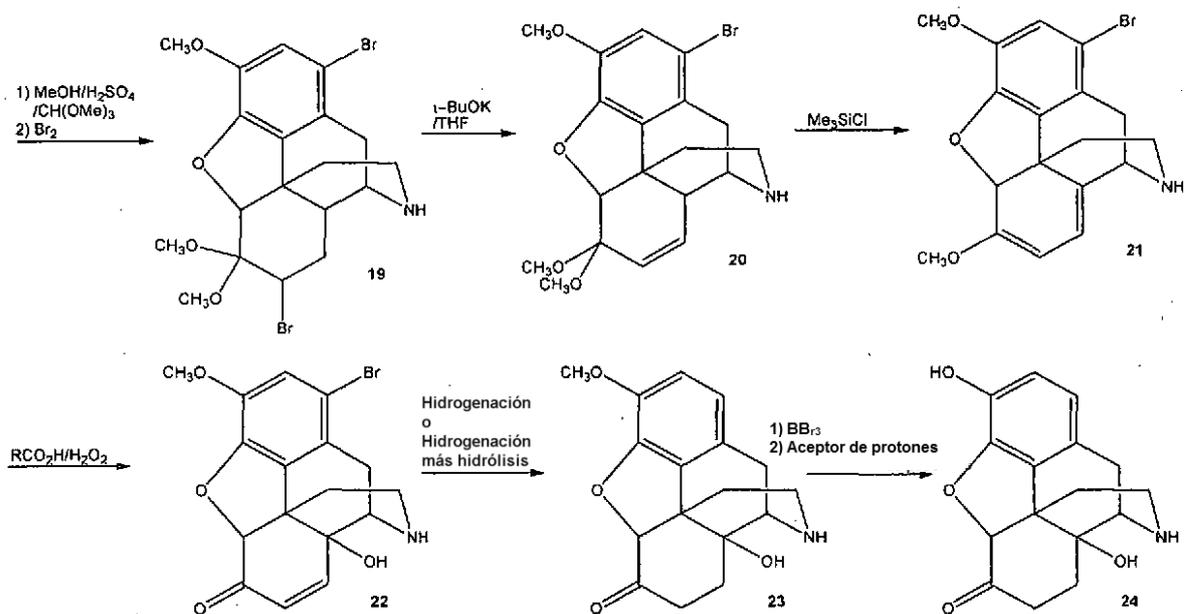
30 Cuando se introducen los elementos de la presente invención o la realización o realizaciones preferidas de la misma, los artículos "un", "una", "el", "la", y "dicho", "dicha" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Se pretende que los términos "que comprende", "que incluye" y "que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

35 Como podrían hacerse diversos cambios en los compuestos y procesos anteriores sin alejarse del alcance de la invención, se pretende que toda la materia contenida en la descripción anterior y en los ejemplos dados continuación se interprete como ilustrativa y no en un sentido limitante.

Ejemplos

40 Los siguientes ejemplos ilustran la síntesis de noroximorfona, como se representa en el siguiente esquema de reacción:





Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 14 a partir del Compuesto 13

5

El compuesto 13 (107 g; ensayado 82%; 88 g real; 0,224 moles) y metanol (MeOH) (850 ml) se combinaron y agitaron durante ~15 minutos. Después de la filtración para retirar los materiales insolubles, el sólido se lavó con metanol (200 ml). El filtrado y lavado combinados se pusieron en un matraz de 2 l en una atmósfera de nitrógeno y se añadió lentamente ácido bromhídrico al 48% (HBr) (88 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 40 °C. La mezcla de reacción se destiló hasta que se alcanzó una temperatura del recipiente de 75 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 3-5 horas. Se determinó que la reacción se había completado cuando el análisis HPLC indicó que quedaba menos del 2% del compuesto 13. Se añadió agua (850 ml) y la mezcla se calentó a 60-70 °C hasta que todos los sólidos se disolvieron. La mezcla se enfrió a 50-60 °C y se añadió cloroformo (150 ml). Las fases se agitaron, se dejó que sedimentaran y después se separaron. A la fase acuosa se le añadió cloroformo (50 ml), las fases se agitaron, se dejó que sedimentaran y después se separaron. Se añadieron agua (82 ml), metanol (18 ml) y 5 gotas de HBr al 48% a los extractos de cloroformo combinados. Las fases se agitaron, se dejó que sedimentaran y después se separaron. Las fases de cloroformo contenían ~8 g/l del compuesto 14. Las fases acuosas de las dos últimas extracciones se combinaron y enfriaron a 0-10 °C con agitación durante 1-2 horas. Los sólidos se separaron por filtración y la torta se lavó con agua (100 ml). El sólido se secó a 60 °C a vacío parcial con un barrido de nitrógeno. El tiempo de secado fue ~72 horas. Los licores combinados contenían ~8 g/l del compuesto 14. La Tabla 1 presenta los resultados de dos reacciones.

10

15

20

Tabla 1. Síntesis del Compuesto 14.

Experimento n.º	Rendimiento en peso	Rendimiento en porcentaje	Ensayo P/P
1	78 g	78%	96,9%
2	73 g	73%	95,0%

25 Ejemplo 1a: Otra síntesis del Compuesto 14 a partir del Compuesto 13

El Compuesto 13 (73,2 g; 0,19 moles; 96% p/p) y metanol anhidro (250 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un agitador mecánico. La mezcla se enfrió a 5 °C y se añadió gota a gota ácido bromhídrico al 48% (150,2 g; 1,86 moles) durante un periodo de una hora. El embudo de adición se retiró y se reemplazó por un equipo de destilación pequeño. La reacción se calentó lentamente a reflujo (punto de consigna 85 °C, temperatura del recipiente 75 °C). La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas y se retiraron por destilación 125 ml de disolvente. La cromatografía líquida reveló que quedaba aproximadamente un 1% del Compuesto 13.

30

35

La reacción se enfrió a 50 °C y se añadieron 125 ml de agua destilada. Después de la agitación durante 5 min, la fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml) a una temperatura entre 40 °C y 50 °C. La fase orgánica se desechó y se añadieron 3 ml de HBr al 48% a la fase acuosa. La mezcla se agitó hasta que alcanzó temperatura ambiente, y después se enfrió a 0 °C. Después de reposar a 0 °C durante 2 horas, se formaron cristales. Los cristales se retiraron por filtración, se lavaron con 25 ml de agua fría y se secaron. EL filtrado se enfrió de nuevo a 0 °C, los cristales se filtraron y se lavaron con agua. Este proceso se repitió dos veces más, con un total de cuatro

cultivos de cristales. Peso del Compuesto **14**, 55,6 g; rendimiento, 81,8%; ensayo, 97% p/p.

Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto **16** a partir del Compuesto **14**

- 5 La sal HBr del Compuesto **14** (50 g; ensayado \square 95%; 47,5 g real; 0,16 moles), cloroformo (CHCl_3) (1 l), y HBr al 48% (3,5 ml) se añadieron a un reactor de vidrio. La mezcla se agitó y se enfrió a de -45 a -55 °C. Se diluyó bromo (20,2 g; 0,126 moles) en 500 ml con cloroformo, y la solución se puso en un embudo de adición. La solución de bromo (450 ml) se añadió a la mezcla de reacción durante un periodo de 30 minutos a -50 °C. La HPLC indicó que quedaba un 9,8% de compuesto **14** sin reaccionar. Se añadió solución de bromo adicional (30 ml) a la mezcla de reacción. La HPLC indicó que quedaba un 2,9% de compuesto **14** sin reaccionar, pero que estaban creciendo productos de sobrebromación. La reacción se dejó calentar a \square 10 °C, y se añadió hidróxido sódico 4 N (1 l). La mezcla se agitó durante 15 minutos, se dejó que sedimentaran las fases y después se separaron. Se añadió hidróxido sódico 1 N (1 l), las fases se agitaron, se dejó que sedimentaran y después se separaron. Se añadió agua (1 l), las fases se agitaron, se dejó que sedimentaran y después se separaron. Los tres extractos acuosos se ensayaron por HPLC y no se encontró **16**, sino que la solución contenía impurezas indeseadas. La solución orgánica después se evaporó para dar la base **16** seca. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Síntesis del Compuesto **16**.

Experimento n.º	Rendimiento en peso	Rendimiento en porcentaje	Ensayo P/P (16)	Ensayo P/P (14)
1	34,1 g	88,1%	72,7%	5,4%
2	33,9 g	87,6%	*	*
3**	21,0 g	68,0%	81,0%	5,0%
* Ensayo no realizado				
** El material de partida fueron 40 g del compuesto 14				

- 20 Se combinaron las tres muestras de **16**. Se añadieron etanol anhidro (1,25 l), agua (0,25 l), y HBr al 48% (55 ml) a las muestras. La mezcla se calentó hasta ebullición (78-80°) y se agitó durante una hora. Todos los sólidos se disolvieron y se destilaron 400 ml de disolvente. La solución se enfrió para permitir que comenzara la cristalización. La suspensión se enfrió a 0-10 °C y se agitó durante dos horas. Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con etanol anhidro (100 ml) y después secaron a 60 °C a vacío parcial. El rendimiento de la sal HBr de **16** fue 62,7 g. El análisis HPLC indicó que la pureza era mejor que la del patrón existente. Los filtrados (es decir, las aguas madres con las aguas de lavado) contenían \square 12 g del compuesto **16**.

- 30 Para preparar la sal HBr de **16**, se combinaron cuatro muestras adicionales de **16** (que contenían 84,8 g) en un matraz de 2 l. Se añadieron etanol anhidro (1,25 l), agua (100 ml) y HBr al 48% (55 ml). La mezcla se calentó a reflujo y se retiraron \square 400 ml de disolvente por destilación. La mezcla se enfrió a 0-5 °C y se agitó durante una hora. La suspensión se filtró, la torta se lavó con etanol anhidro (100 ml) y los sólidos se secaron a 60 °C en un horno de vacío. Se obtuvo un rendimiento de 62,7 g de **16.HBr** a una pureza de HPLC del 99,4% de área. Se obtuvo un segundo cultivo de 7,5 g de **16.HBr** a partir del tratamiento de los filtrados. Se obtuvo un perfil de HPLC del 99,3% de área.

Ejemplo 2a: Síntesis adicional del Compuesto **16**

- 40 Se realizaron reacciones adicionales en las cuales el compuesto **14** se puso en contacto con HBr en presencia de mezclas de ácido acético y cloroformo. Estos experimentos revelaron que la temperatura de la reacción podía aumentar a entre 0 °C y 5 °C tras la adición de ácido acético al disolvente orgánico. Adicionalmente, la capacidad de producción del compuesto **16** aumentó. Por ejemplo, la capacidad de producción aumentó en aproximadamente 4 a 5 veces cuando se usó una mezcla 50:50 de ácido acético y cloroformo (véase la Tabla 3). Aunque el ácido acético al 100% tenía la mejor capacidad de producción, el producto aislado tenía un bajo rendimiento (60%).

Tabla 3. Composición de disolvente, temperatura de reacción y rendimiento.

Peso del compuesto 14 (g)	Temperatura de adición	Disolvente	Peso a volumen de disolvente	% de recuperación	% de área del compuesto 16	Nota
1,50 g	0 - 5 °C	100% CHCl_3	de 1 a 50	82%	84,5%	1
1,33 g	0 - 5 °C	5% HOAc/ CHCl_3	de 1 a 30	83%	77,4%	1
1,92 g	0 - 5 °C	10% HOAc/ CHCl_3	de 1 a 25	85%	83,9%	2
1,05 g	0 - 5 °C	25% HOAc/ CHCl_3	de 1 a 20	84%	80,0%	2
2,09 g	0 - 5 °C	50% HOAc/ CHCl_3	de 1 a 10	88%	82,9%	2
2,23 g	temperatura ambiente	100% HOAc	de 1 a 7,5	90%	82,8%	2

Peso del compuesto 14 (g)	Temperatura de adición	Disolvente	Peso a volumen de disolvente	% de recuperación	% de área del compuesto 16	Nota
Nota: 1 = NaOH acuoso añadido gota a gota a la mezcla de reacción. 2 = Mezcla de reacción añadida gota a gota al NaOH.						

El compuesto **14.HBr** (2,09 g; 4,7 mmol), ácido acético glacial al 50% en cloroformo (21 ml) y 2 gotas de HBr al 48% se añadieron a un matraz de fondo redondo de tres bocas. La mezcla se enfrió a 0-5 °C y se añadió gota a gota bromo (0,376 g; 2,3 mmol). La reacción se agitó durante 50 min a 0 °C. Después, se añadió gota a gota bromo (0,376 g; 2,3 mmol) y la reacción se agitó durante 15 min a 5 °C. Se añadió hidróxido sódico (12,0 g, 0,30 mmol) a 100 ml de agua destilada en un matraz diferente, y la mezcla se enfrió a 5 °C. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a la solución NaOH durante un periodo de una hora y la temperatura se mantuvo por debajo de 10 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con cloroformo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ (2 g), se filtraron y se evaporaron. El compuesto purificado **16** (sal HBr, 2,0 g; rendimiento del 81%, ensayo 99% p/p) se obtuvo por cristalización en metanol (5 ml), agua destilada (5 ml) y una gota de HBr al 48%. Los cristales se aislaron por filtración y se secaron a 60 °C durante 48 horas.

Ejemplo 3: Síntesis del compuesto **19** a partir del compuesto **16**

Un matraz de tres bocas de 125 ml estaba equipado con un termómetro y un embudo de adición para añadir bromo (Br₂). Se usó otro embudo de goteo conectado a la parte posterior del condensador para recoger el disolvente destilado. El compuesto **16.HBr** (5,50 g) se suspendió en MeOH/CH(OMe)₃ (20 ml/20 ml) a temperatura ambiente. Se añadió ácido sulfúrico (H₂SO₄, 1,0 ml) (pH = 0 □ 0.5). La suspensión se calentó a reflujo durante 2 minutos, formando una solución s 55 °C. El disolvente (□20 ml) se retiró por destilación a 88 °C en un baño de aceite durante 15 minutos. Se añadió dicloroetano (pe: 83 °C, 20 ml). La mezcla se calentó sobre el baño de aceite a 88 °C para retirar por destilación □10 ml de disolvente durante 10 minutos. Se añadió H₂SO₄ (0,25 ml) (pH = 0 □ 1). Se añadió gota a gota una solución de Br₂ en CHCl₃ (0,70 mmol/ml, 19,6 ml, 1,1 eq, diluida a 40 ml con CHCl₃) durante 25 minutos. Se añadió H₂SO₄ (0,25 ml) y se obtuvieron 50 g de solución, de los cuales 5 g se tomaron para otro experimento y el resto de la mezcla de reacción (45 g) se enfriaron a temperatura ambiente para el siguiente aislamiento de la sal ácida de **19**.

La mezcla de reacción se evaporó en un rotavapor Buchi a 40 °C con vacío máximo. Se añadieron cloroformo (sin etanol; 50 ml) y agua (50 ml) al residuo. Esta mezcla se agitó, se dejó sedimentar y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces más con cloroformo (sin etanol; 5 ml). Todos los extractos de cloroformo se combinaron y evaporaron en el Buchi. Se añadió acetona (80 ml) al residuo de evaporación y la mezcla agitada se calentó a 45 °C. Se formó un precipitado blanco después de □45 segundos. La mezcla se enfrió a 0-5 °C y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró y los sólidos se lavaron con acetona (□5 ml). Los sólidos se secaron al aire y se recuperaron 3,9 g de **19.H₂SO₄** a un perfil de HPLC del 95,3% de área.

Ejemplo 4: Síntesis del compuesto **20** a partir de compuesto **19**

El compuesto **19.H₂SO₄** (4,9 g), se suspendió en tetrahidrofurano (THF) (50 ml). Después de lavar con nitrógeno, se añadió terc butóxido (t-BuOK) (7,0 g). La mezcla se agitó, se calentó a 65 °C durante 1,5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (200 ml) en atmósfera de nitrógeno con agitación durante 3 h. Después del periodo de tiempo, el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua (2 x 30 ml). El sólido húmedo se secó con un flujo de aire durante 2 h. El sólido se suspendió en acetonitrilo (ACN) y se redujo hasta sequedad a 60 °C al vacío durante 2 h para dar 2,85 g del compuesto **20** como un sólido amarillo (rendimiento del 82%).

Ejemplo 5: Síntesis del compuesto **21** a partir del compuesto **20**

El compuesto **20** (2,85 g) se suspendió en Me₃SiCl/ACN (8,5 ml/20 ml) durante 1 h. Esta suspensión se añadió (1 ml cada vez) a una solución de Me₃SiCl (8,5 ml) en ACN (40 ml) para formar una nueva solución. Cada alícuota de la suspensión se disolvió a los 2□5 min después de la adición a la solución. La solución se agitó durante otros 30 min y después de la adición completa de la suspensión. La solución después se añadió a NH₄OH al 10% (240 ml) y se extrajo CHCl₃ (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua (2 x 100 ml), que se evacuó por bombeo hasta sequedad para dar el producto **21**, como 2,93 g de sólido.

Ejemplo 6: Síntesis del compuesto **23** a partir del compuesto **21**

El compuesto **21** (□2,90 g) en 29 ml de HOAc/H₂O (1:1) para formar una solución. La solución se enfrió a 5□10 °C y se añadió ácido peracético al 32% (CH₃CO₃H) (en HOAc diluido) en tres porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió Pd-C (Pd al 5% sobre carbono, 0,3 g) y se agitó durante 20 min para dar una mezcla de reacción. El análisis HPLC de la mezcla reveló que el compuesto **22** era el producto principal (> 90% área/área). Se añadió Pd-C adicional (Pd al 5% sobre carbono, 0,3 g) a la mezcla de reacción, que

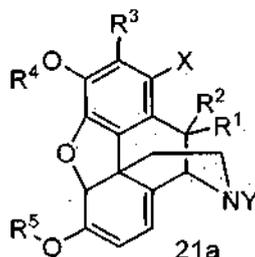
se calentó a 60 °C a 413 kPa (60 psi) de hidrógeno y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de \square 10 g de gel de sílice. El sólido se lavó con HOAc al 1% en MeOH (50 ml). El filtrado se redujo al vacío para dar un aceite, que se disolvió en CHCl_3 (30 ml). Se añadió agua (60 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CHCl_3 (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 30 ml) y se evaporaron para dar 1,29 g del producto **23** como un sólido.

Ejemplo 7: Síntesis del compuesto **24** a partir del compuesto **23**

10 El compuesto **23** (1,29 g de sólido) se disolvió en CHCl_3 para preparar 13,0 ml de solución. Parte de la solución anterior (9,7 ml, que contenía \square 0,98 g de **23**) se añadió a una solución de BBr_3 (2,82 ml) en CHCl_3 (10 ml) a 0 - 5 °C para formar una suspensión. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se tomó 1 ml de la mezcla para la muestra de HPLC antes del tratamiento. La mezcla de reacción se agitó durante un total de 5 h y después se añadió a agua (40 ml). Se burbujó nitrógeno a través de la capa de CHCl_3 hasta que la mayor parte del CHCl_3 se retiró por evaporación. La mezcla restante se lavó con éter (3 x 40 ml), y después se añadió NaOH 4 N (10
15 ml) a la capa acuosa después de la extracción. La solución formada se lavó con éter (3 x 40 ml). La capa acuosa, HOAc se añadió hasta pH = 9 (finalmente se ajustó añadiendo *c*- NH_4OH). La solución se redujo hasta sequedad al vacío para dar un sólido pegajoso. El sólido se suspendió en una solución de NH_4OH al 5% (20 ml), se ajustó durante 30 minutos y se filtró. El sólido se resuspendió en MeOH/ H_2O (9 ml/6 ml). Se añadió HOAc (0,4 ml) para formar una solución. Se formó un precipitado tras la adición de *c*- NH_4OH a pH = 9. La mezcla se agitó a 5 °C durante
20 1 h, y el sólido se separó por filtración. Después de lavar con agua y secar en un flujo de aire durante una noche, quedaron 0,61 g de un sólido blanquecino. El sólido se secó a alto vacío a 60 °C durante 3 h para dar 0,56 g del producto **24**, como un sólido blanquecino.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 21a:



5 donde:

R^1 y R^2 se eligen independientemente entre hidrógeno, OH, NH_2 , SH, CF_3 , hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquil cetal, alquil tiol cetal, y alquil ditiol cetal, donde cuando R^1 y R^2 son diferentes forman un par epimérico y donde R^1 y R^2 juntos forman un grupo elegido entre =O, =S, cicloalquil cetal, cicloalquil tiol cetal, y cicloalquil ditiol cetal;

R^3 se elige entre hidrógeno, halógeno, OH, NH_2 , CN, CF_3 , SO_2R^8 , hidrocarbilo,

e hidrocarbilo sustituido;

R^4 y R^5 se eligen independientemente entre $-(CH_2)_nCH_3$ y CH_3 ;

R^8 se elige entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

X es halógeno;

Y se elige entre un grupo benciloxicarbonilo, un grupo alquilamidocarbonilo, un grupo trialkilsililo, un grupo alkilsulfonilo y un grupo aril sulfonilo; y

n es un número entero de 1 a 8.

donde hidrocarbilo sustituido denota restos hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono, incluyendo restos en los que un átomo de la cadena de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre o un átomo de halógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno;

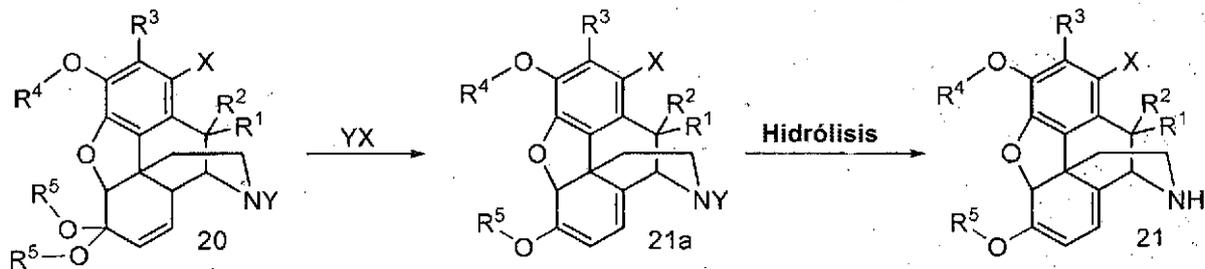
R^4 y R^5 son cada uno CH_3 ;

X es bromo; e

Y se elige entre $-Si(CH_3)_3$, y $-SO_2CH_3$.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde la actividad óptica de los compuestos es (+) o (-), y la configuración de C-5, C-13, y C-9, respectivamente, del compuesto puede ser RRR, RRS, RSR, RSS, SRR, SRS, SSR, o SSS, con la condición de que los carbonos C-15 y C-16 estén ambos en cualquiera de la cara alfa o la cara beta de la molécula.

4. Un proceso para la preparación del compuesto 21, comprendiendo el proceso el siguiente esquema de reacción:



donde:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno;

R^4 y R^5 son cada uno CH_3 ;

X es bromo;

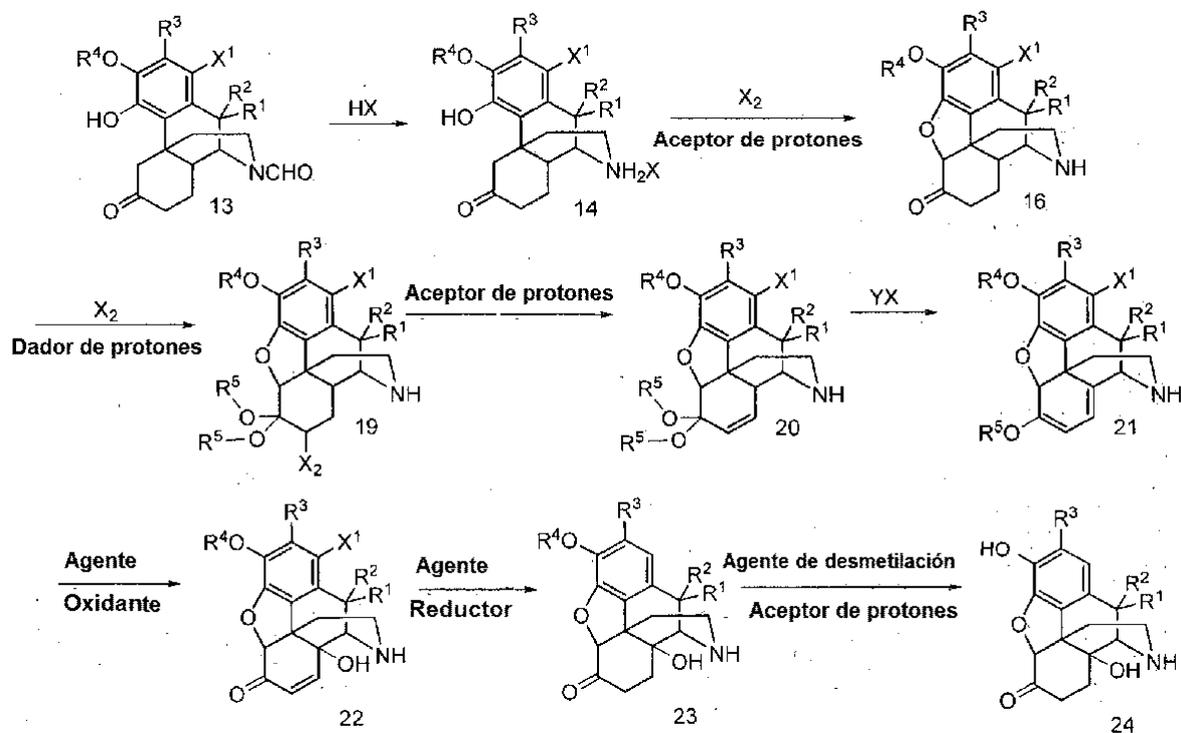
Y se selecciona entre $-Si(CH_3)_3$ o $-SO_2CH_3$; y

YX se selecciona entre el grupo que consiste en $(CH_3)_3SiCl$, CH_3SO_2Cl y $(CH_3SO_2)_2O$.

5. El proceso de la reivindicación 4, donde la relación molar/molar de compuesto 20 a YX es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50; la reacción se realiza en presencia de un disolvente aprótico; y la reacción se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C.

5

6. Un proceso para preparación del compuesto 24, comprendiendo el proceso el siguiente esquema de reacción:



- 10 donde
 15 R^1 y R^2 se eligen independientemente entre hidrógeno, OH, NH_2 , SH, CF_3 , hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquil cetal, alquil tiol cetal y alquil ditiol cetal, donde cuando R^1 y R^2 son diferentes forman un par epimérico y donde R^1 y R^2 juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, =S, cicloalquil cetal, cicloalquil tiol cetal y cicloalquil ditiol cetal;
 15 R^3 se elige entre hidrógeno, halógeno, OH, NH_2 , CN, CF_3 , SO_2R_8 , hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 R^4 y R^5 se eligen independientemente entre $-(CH_2)_nCH_3$ y CH_3 ;
 R^8 se elige entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 X, X^1 y X^2 son independientemente halógeno;
 20 YX se elige entre $(CH_3)_3SiCl$, CH_3COCl , CH_3SO_2Cl , o $CH_3CH_2CO_2Cl$; y
 n es un número entero de 1 a 8;
 en el que hidrocarbilo sustituido denota restos hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono, incluyendo restos en los que un átomo de la cadena de carbono está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre o un átomo de halógeno.

25 7. El proceso de la reivindicación 6, donde:

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno hidrógeno;
 R^4 y R^5 son cada uno CH_3 ;
 X es bromo; y

30 YX se elige entre $(CH_3)_3SiCl$, CH_3COCl , CH_3SO_2Cl y $CH_3CH_2CO_2Cl$.

8. El proceso de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, donde:

- 35 la relación molar/molar de compuesto 13 a HX es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:20, la reacción del compuesto 13 y HX se realiza en presencia de un disolvente prótico, y a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C; la relación molar/molar/molar de compuesto 14 a X_2 a aceptor de protones es de aproximadamente 1:0,3:2 a aproximadamente 1:3:100, el aceptor de protones tiene un pKa mayor de aproximadamente 12, la reacción del compuesto 14 y X_2 se realiza en presencia de un disolvente orgánico, y una temperatura que varía de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 40 °C;

la relación molar/molar/molar de compuesto 16 a X_2 a dador de protones es de aproximadamente 1:0,5:0,5 a aproximadamente 1:2:10, la reacción del compuesto 16 y X_2 se realiza en presencia de un disolvente prótico o una mezcla de un disolvente prótico y uno orgánico, y a una temperatura que varía de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 100 °C;

5 la relación molar/molar de compuesto 19 a aceptor de protones es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, el aceptor de protones tiene un pKa mayor de aproximadamente 12, la reacción del compuesto 19 y el aceptor de protones se realiza en presencia de un disolvente aprótico y a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C;

10 la relación molar/molar de compuesto 20 a YX es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:50, la reacción se realiza en presencia de un disolvente aprótico a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 80 °C, y comprende además la hidrólisis en una solución acuosa a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 100 °C;

15 la relación molar/molar de compuesto 21 a agente oxidante es de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:3, la reacción se realiza en presencia de un disolvente prótico, y la reacción se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 50 °C;

la relación molar/molar de compuesto 22 a agente reductor es de aproximadamente 10.000:1 a aproximadamente 100:1, la reacción se realiza en presencia de un disolvente prótico, y la reacción se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 110 °C; y

20 la relación molar/molar/molar de compuesto 23 a agente de desmetilación a aceptor de protones es de aproximadamente 1:5:5 a aproximadamente 1:20:100, el contacto con el agente de desmetilación se realiza en presencia de un disolvente orgánico y a una temperatura que varía de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 120 °C, y el contacto con el aceptor de protones, que tiene un pKa mayor de aproximadamente 8, se realiza en presencia de un disolvente prótico y a un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 110 °C.

25

9. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, donde:

30 la actividad óptica de los compuestos 13 y 14 es (+) o (-), y la configuración de C-13 y C-9, respectivamente, se elige entre RR, RS, SR, y SS, con la condición de que los carbonos C-15 y C-16 estén ambos en cualquiera de la cara alfa o la cara beta de la molécula;

la actividad óptica de los compuestos 16, 19, 20 y 21 es (+) o (-), y la configuración de C-5, C-13, y C-9, se elige entre RRR, RRS, RSR, RSS, SRR, SRS, SSR, y SSS, con la condición de que los carbonos C-15 y C-16 estén ambos en cualquiera de la cara alfa o la cara beta de la molécula; y

35 la actividad óptica de los compuestos 22, 23, y 24 es (+) o (-), y la configuración de C-5, C-13, C-14, y C-9, respectivamente, se elige entre RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, RSRS, RSSS, SRRR, SRSR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS, y SSSS, con la condición de que los carbonos C-15 y C-16 estén ambos en cualquiera de la cara alfa o cara beta de la molécula.