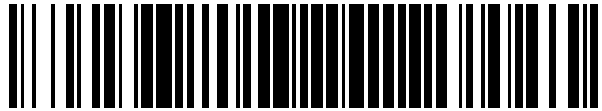


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 537**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2009 E 09789378 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2344507**

54 Título: **Procesos para aumentar el rendimiento de la hidrólisis del grupo 3-O-metilo y 17-N-nitrilo en la preparación de derivados alcaloides opiáceos**

30 Prioridad:

**30.09.2008 US 194680 P**

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

**19.02.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALLEN, BRENDA E.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 560 537 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 para aumentar el rendimiento de la hidrólisis del grupo 3-O-metilo y 17-N-nitrilo en la preparación de derivados alcaloides opiáceos

5

**Campo de la invención**

La presente invención generalmente se refiere a procesos para sintetizar alcaloides opiáceos. En particular, la presente invención proporciona procesos para reciclar impurezas en intermedios útiles durante la síntesis de alcaloides opiáceos.

10

**Antecedentes de la invención**

La tebaína es un alcaloide opiáceo. Aunque la tebaína no se usa terapéuticamente por sí sola, se pueden convertir industrialmente en diversos alcaloides opiáceos terapéuticamente importantes, incluyendo oxycodona, oximorfona, nalbufina, naloxona, naltrexona, diprenorfina, buprenorfina y etorfina. La buprenorfina, por ejemplo, es un derivado de la tebaína con potente analgesia de aproximadamente veinticinco a cuarenta veces tan potente como la morfina, y está indicada para el tratamiento del dolor crónico moderado o intenso o para el tratamiento de la adicción a los opiáceos. El documento CN101260111 divulga un método de preparación de un intermedio de buprenorfina clorhidrato.

15

20

Una serie de reacciones químicas convierten la tebaína en 3-O-metil-N-ciano-buprenorfina (cuyo nombre químico es 6,14-etenomorfina-17-carbonitrilo, 4,5-epoxi-18,19-dihidro-7-(1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil)-3,6-dimetoxi-). Después, una reacción de hidrólisis convierte la 3-O-metil-N-ciano-buprenorfina en norbuprenorfina (cuyo nombre químico es 6,14-etenomorfina-7-metanol,  $\alpha$ -(1,1-dimetiletil)-4,5-epoxi-18,19-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi- $\alpha$ -metil-). No obstante, durante la reacción de hidrólisis, se forma el intermedio parcialmente hidrolizado, 3-O-metil-norbuprenorfina. La 3-O-metil-norbuprenorfina es una impureza que tiene que eliminarse para alcanzar la pureza y el rendimiento más altos del producto, norbuprenorfina. Dado que los niveles de la impureza 3-O-metil-norbuprenorfina pueden ser tan elevados como del 10 %, esta etapa del proceso reduce significativamente el rendimiento final de la buprenorfina. Por tanto, existe la necesidad de un proceso para reducir la formación de 3-O-metil-norbuprenorfina o reciclarla de nuevo al proceso de producción de la buprenorfina.

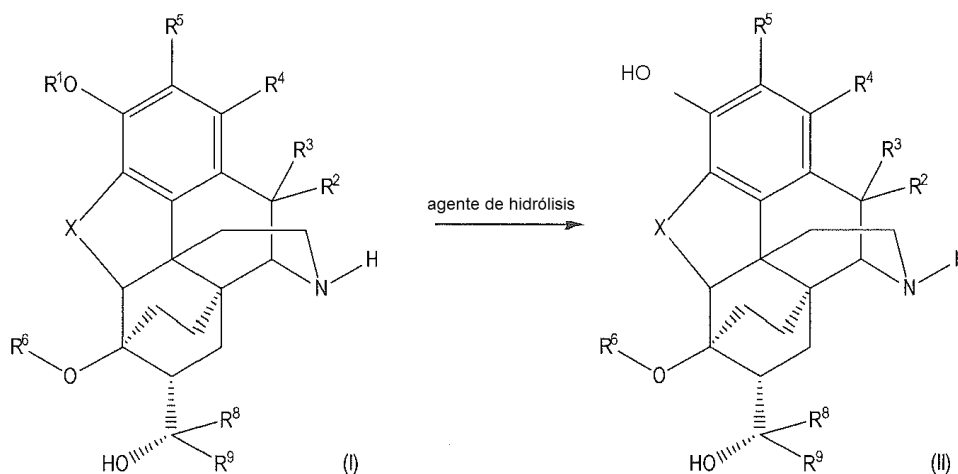
25

30

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un proceso para la conversión de 3-O-metil-norbuprenorfina en norbuprenorfina y un proceso para reciclar la 3-O-metil-norbuprenorfina de nuevo en la producción de buprenorfina. De acuerdo con lo anterior, un aspecto de la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto que comprende la fórmula (II). El proceso comprende poner en contacto un compuesto que comprende la fórmula (I) con un agente de hidrólisis para formar el compuesto que comprende la fórmula (II):

40



donde:

45

$R^1$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;  
 $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

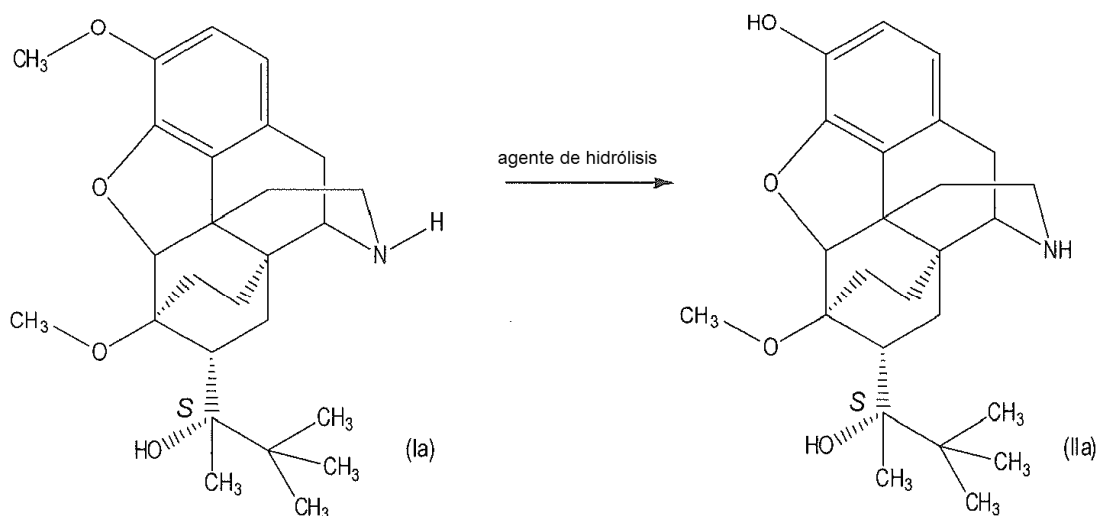
R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno {-}OH, {-}NH<sub>2</sub>, {-}SH, {-}SR<sup>7</sup> y {-}OR<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

X es un heteroátomo; y

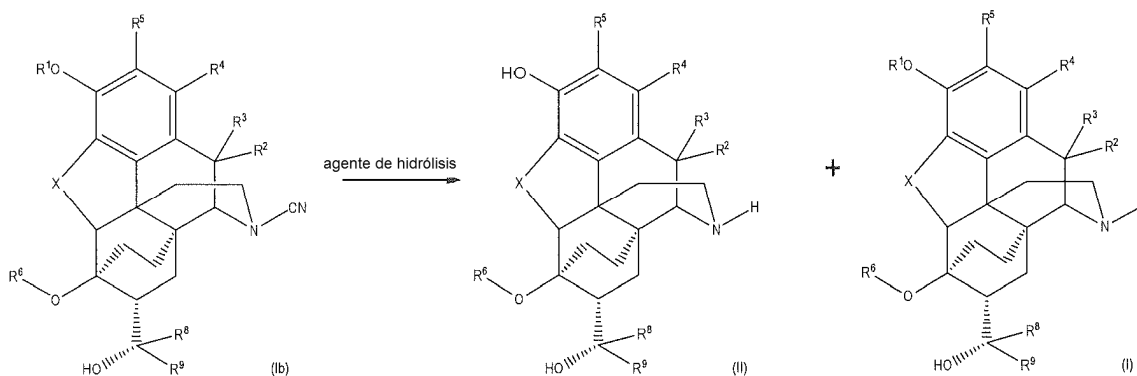
donde el agente de hidrólisis es un hidróxido de un metal del grupo 1 o del grupo 2; la proporción molar del compuesto que comprende la fórmula (I) y el agente de hidrólisis es de 1:5 a 1:9; la reacción se realiza en presencia de un disolvente orgánico; la reacción se realiza a un pH de al menos 12,0; y la reacción se realiza a una temperatura de 150 °C a 200 °C, y donde la proporción en peso entre el disolvente y el compuesto de fórmula (I) es de 2:1 a 10:1.

Una realización de la invención abarca un proceso para la preparación de un compuesto que comprende la fórmula (IIa). El proceso comprende poner en contacto un compuesto que comprende la fórmula (Ia) con un agente de hidrólisis para formar el compuesto que comprende la fórmula (IIa):



donde el agente de hidrólisis es un hidróxido de un metal del grupo 1 o del grupo 2; la proporción molar del compuesto que comprende la fórmula (Ia) y el agente de hidrólisis es de 1:5 a 1:9; la reacción se realiza en presencia de un disolvente orgánico; la reacción se realiza a un pH de al menos 12,0; y la reacción se realiza a una temperatura de 150 °C a 200 °C, y donde la proporción en peso entre el disolvente y el compuesto de fórmula (Ia) es de 2:1 a 10:1.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto que comprende la fórmula (II). El proceso comprende (a) poner en contacto un compuesto que comprende la fórmula (Ib) con un primer agente de hidrólisis para formar el compuesto que comprende la fórmula (II) y un compuesto que comprende la fórmula (I) y (b) aislar el compuesto que comprende la fórmula (I) y poner en contacto con un segundo agente de hidrólisis para formar cantidades adicionales del compuesto que comprende la fórmula (II):



donde:

R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno {-}OH, {-}NH<sub>2</sub>, {-}SH, {-}SR<sup>7</sup> y {-}OR<sup>7</sup>;

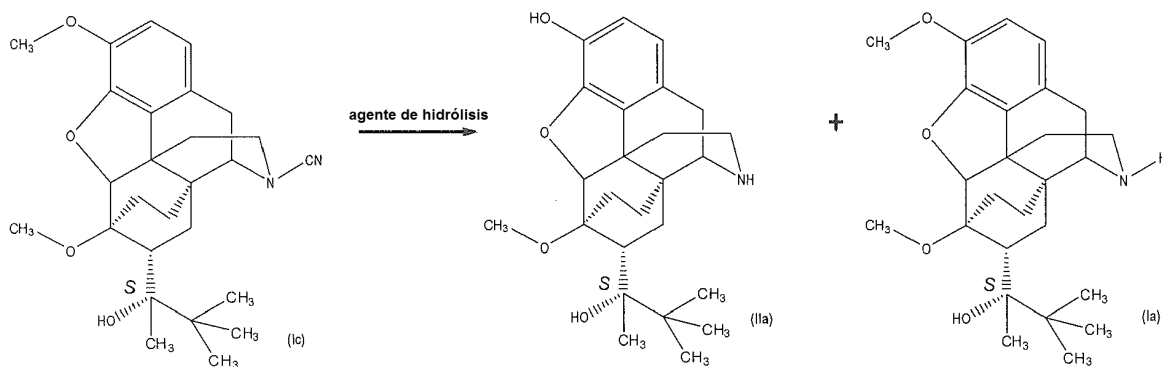
R<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y

X es un heteroátomo; y

donde el primero y el segundo agentes de hidrólisis son cada uno un hidróxido de un metal del grupo 1 o grupo 2, la proporción molar del compuesto que comprende la fórmula (Ic) y el primer agente de hidrólisis es de 1:9 a 1:15, la proporción molar del compuesto que comprende la fórmula (Ia) y el segundo agente de hidrólisis es de 1:5 a 1:9, las reacciones en las etapas (a) y (b) se realizan en presencia de un disolvente orgánico, las reacciones en las etapas (a) y (b) se realizan a un pH de al menos 12,0 y las reacciones en las etapas (a) y (b) se realizan a una temperatura de 150 °C a 200 °C.

Una realización de este aspecto adicional de la invención abarca un proceso para la preparación de un compuesto que comprende la fórmula (IIa). El proceso comprende (a) poner en contacto un compuesto que comprende la fórmula (Ic) con un primer agente de hidrólisis para formar el compuesto que comprende la fórmula (IIa) y un compuesto que comprende la fórmula (a.C.) y (b) aislar el compuesto que comprende la fórmula (Ia) y poner en contacto con un segundo agente de hidrólisis para formar cantidades adicionales del compuesto que comprende la fórmula (IIa):

donde el primero y el segundo agentes de hidrólisis son cada uno un hidróxido de un metal del grupo 1 o grupo 2, la proporción molar del compuesto que comprende la fórmula (Ic) y el primer agente de hidrólisis es de 1:9 a 1:15, la proporción molar del compuesto que comprende la fórmula (Ia) y el segundo agente de hidrólisis es de 1:5 a 1:9, las reacciones en las etapas (a) y (b) se realizan en presencia de un disolvente orgánico, las reacciones en las etapas (a) y (b) se realizan a un pH de al menos 12,0 y las reacciones en las etapas (a) y (b) se realizan a una temperatura de 150 °C a 200 °C.



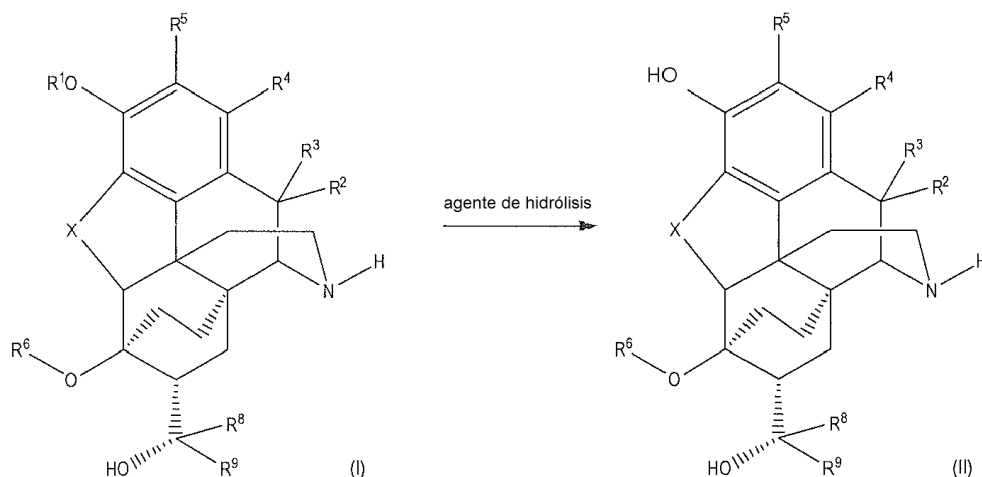
Aspectos adicionales y repeticiones de la invención se describen con más detalle más adelante.

### Descripción detallada

Se ha descubierto que la 3-O-metil-norbuprenorfina se puede usar como material de partida para producir norbuprenorfina. Este descubrimiento proporciona un modo de aumentar el rendimiento global de la norbuprenorfina durante su síntesis a partir de tebaína. Específicamente, el subproducto, la 3-O-metil-norbuprenorfina, formado durante la hidrólisis de la 3-O-metil-N-ciano-buprenorfina se puede aislar, convertir en norbuprenorfina y después combinar con la norbuprenorfina producida anteriormente. De este modo, el proceso de reciclado aumenta el rendimiento de norbuprenorfina y, en última instancia, incrementa el rendimiento de la buprenorfina. Por tanto, en el presente documento se proporcionan procesos para la síntesis de alcaloides opiáceos 3-hidroxi a partir de alcaloides opiáceos 3-sustituídos y/o 3-sustituídos-N-ciano.

**(I) Síntesis de compuestos que comprenden la fórmula (II) a partir de compuestos que comprenden la fórmula (I)**

5 Un aspecto de la invención proporciona un proceso para la conversión de un alcaloide opiáceo 3-O-sustituido en un alcaloide opiáceo 3-hidroxi. En particular, el proceso comprende la hidrólisis de un alcaloide opiáceo 3-O-sustituido que comprende la fórmula (I) para producir un alcaloide opiáceo 3-hidroxi que comprende la fórmula (II). Para los fines de ilustración, el esquema de reacción 1 representa la formación del compuesto que comprende la fórmula (II) de acuerdo con este aspecto de la invención.

**Esquema de reacción 1**

10

donde:

15  $R^1$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

$R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

20  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno {-}OH, {-}NH<sub>2</sub>, {-}SH, {-}SR<sup>7</sup> y {-}OR<sup>7</sup>;

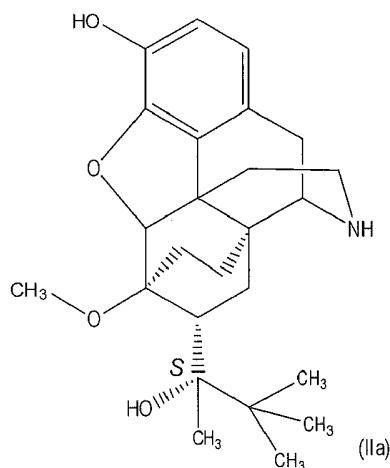
$R^6$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

X es un heteroátomo; y

25 donde el agente de hidrólisis es un hidróxido de un metal del grupo 1 o del grupo 2; la proporción molar del compuesto que comprende la fórmula (I) y el agente de hidrólisis es de 1:5 a 1:9; la reacción se realiza en presencia de un disolvente orgánico; la reacción se realiza a un pH de al menos 12,0; y la reacción se realiza a una temperatura de 150 °C a 200 °C, y donde la proporción en peso entre el disolvente y el compuesto de fórmula (I) es de 2:1 a 10:1.

30 En una realización del proceso,  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son alquilo o alquilo sustituido, y X es oxígeno. En una repetición de esta realización,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno. En otra realización,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno y X es oxígeno. En otra realización,  $R^1$  y  $R^6$  son metilo. En una repetición de esta realización, X es oxígeno. En una repetición adicional,  $R^8$  y  $R^9$  son alquilo o alquilo sustituido.

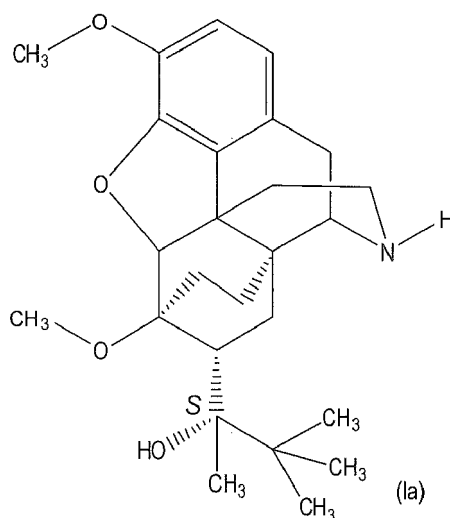
35 En una realización ejemplar, el compuesto que comprende la fórmula (II) es norbuprenorfina que comprende la fórmula (IIa):



### (a) Mezcla de reacción

- 5 El proceso que comprende formar una mezcla de reacción que incluye un compuesto que comprende la fórmula (I),  
 Diversos compuestos que comprenden la fórmula (I) son adecuados para su uso en el proceso. En una realización  
 del proceso, para el compuesto que comprende la fórmula (I), R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son alquilo o alquilo sustituido, y X es  
 oxígeno. En una repetición de esta realización, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno. En otra realización, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>  
 10 son hidrógeno y X es oxígeno. En otra realización, R<sup>1</sup> y R<sup>6</sup> son metilo. En una repetición de esta realización, X es  
 oxígeno. En una repetición adicional, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son alquilo o alquilo sustituido.

En una realización ejemplar del proceso, comprendiendo el compuesto de fórmula (I) es 3-O-metil-norbuprenorfina  
 que comprende la fórmula (Ia):



- 15 Además del compuesto que comprende la fórmula (I) o (Ia), la mezcla de reacción también incluye un agente de  
 hidrólisis. Normalmente, el agente de hidrólisis es un compuesto que tiene un pKa superior a aproximadamente 12,0.  
 El agente de hidrólisis es un hidróxido de un metal del grupo 1 o del grupo 2 (tal como, por ejemplo, KOH y Ca(OH)<sub>2</sub>  
 20 y similares). En una realización ejemplar, el agente de hidrólisis puede ser hidróxido potásico. La proporción molar  
 del compuesto que comprende la fórmula (I) o (Ia) con el agente de hidrólisis puede variar. La proporción molar  
 del compuesto que comprende la fórmula (I) o (Ia) y el agente de hidrólisis es de aproximadamente 1:5 a 1:9. En  
 algunas realizaciones, la proporción molar del compuesto que comprende la fórmula (II) o (Ia) y el agente de  
 25 hidrólisis puede ser de 1:5, de aproximadamente 1:6, de aproximadamente 1:7, de aproximadamente 1:8, o 1:9.

- La mezcla de reacción, como se detalla en el presente documento, también incluye un disolvente orgánico. Diversos  
 disolventes orgánicos son adecuados para su uso en el proceso de la invención. Los disolventes orgánicos  
 adecuados incluyen, entre otros, t-butil metiléter, dietilenglicol, trietilenglicol y combinaciones de los mismos. En una  
 realización ejemplar, el disolvente puede ser dietilenglicol. La proporción molar del disolvente y el compuesto que  
 30 comprende la fórmula (I) o (Ia) puede variar. La proporción en peso del disolvente y el compuesto que comprende la  
 fórmula (I) o (Ia) es de 2:1 a 10:1. En algunas realizaciones, la proporción en peso del disolvente y el compuesto que  
 comprende la fórmula (I) o (Ia) puede ser 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, o 10:1. En una realización preferida, la

proporción en peso del disolvente y el compuesto que comprende la fórmula (I) o (Ia) puede ser de aproximadamente 5:1.

#### **(b) Condiciones de la reacción**

La reacción de hidrólisis se realiza a una temperatura que varía de 150 °C a 200 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de la reacción puede ser 150 °C, 155 °C, 160 °C, 165 °C, 170 °C, 175 °C, 180 °C, 185 °C, 190 °C, 195 °C o 200 °C. La reacción se realiza, preferentemente, a presión ambiente y, preferentemente, a una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).

El pH de la mezcla de reacción será de al menos pH 12,0. En una realización ejemplar, el pH de la mezcla de reacción puede variar de aproximadamente un pH de 13,0 a aproximadamente 14,0. Dependiendo del agente de hidrólisis, el pH de la mezcla de reacción también se puede ajustar con un agente modificador del pH adecuado para alcanzar el valor de pH deseado. Los expertos en la materia están familiarizados con agentes modificadores del pH adecuados.

Normalmente, se deja proceder la reacción durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se ha completado, determinado mediante cromatografía (por ejemplo, HPLC). En este contexto, una "reacción completada" generalmente significa que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente disminuida del compuesto que comprende la fórmula (I) o (Ia) y una cantidad significativamente aumentada del compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) en comparación con las cantidades de cada uno presente al principio de la reacción. Más específicamente, generalmente se deja que la reacción proceda hasta el nivel del compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) ya no aumenta. Normalmente, se deja que la reacción proceda durante un periodo de tiempo que varía de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 48 horas o, preferentemente, de aproximadamente 3 horas al de sus hidróxidos (tales como, por ejemplo, las realizaciones, la duración de la reacción puede ser de aproximadamente 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 9,0, 10, 11, o 12 horas. En una realización ejemplar, se deja que la reacción proceda de aproximadamente cuatro a aproximadamente cinco horas.

Tras la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se enfría. La mezcla de reacción se puede enfriar hasta una temperatura que varía de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 100 °C o, más preferentemente, a aproximadamente 90 °C. La mezcla de reacción también se puede diluir mediante la adición de agua. Para facilitar el aislamiento del compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa), el pH de la mezcla de reacción normalmente se reduce hasta un valor que varía de aproximadamente 8,0 a aproximadamente 9,0, donde el compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) precipita. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden usar diversos agentes reductores del pH para reducir el pH de la mezcla de reacción. Ejemplos de agentes reductores del pH adecuados incluyen, entre otros, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, HBr, HI, HNO<sub>3</sub>, HClO<sub>3</sub>, HClO<sub>4</sub>, HBrO<sub>4</sub>, HIO<sub>3</sub>, HIO<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, MeSO<sub>3</sub>H, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, poli H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, ácido p-metiltoluenosulfónico y combinaciones de los mismos. En una realización ejemplar, el pH de la mezcla de reacción se puede reducir mediante la adición de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El compuesto precipitado que comprende la fórmula (II) o (IIa) se puede separar fácilmente de la mezcla de reacción usando procedimientos bien conocidos para los expertos en la materia.

El compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) se puede purificar adicionalmente mediante recristalización. Normalmente, la recristalización se realiza en un sistema disolvente que comprende un disolvente prótico y un disolvente aprótico. Los ejemplos de disolventes próticos adecuados incluyen, entre otros, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, n-butanol, s-butanol, t-butanol, ácido fórmico, ácido acético, agua y combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos adecuados incluyen acetona, acetonitrilo, benceno, dietoximetano, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilpropionamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetoximetano, bis(2-metoxietil)éter, N,N-dimetilacetamida (DMAC), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), acetato de etilo, formiato de etilo, etilmetilcetona, formamida, hexafluoroacetona, hexametilfosforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, N-metilformamida, cloruro de metileno, nitrobenzeno, nitrometano, propionitrilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano, triclorometano, y combinaciones de los mismos. En una realización preferida, el sistema disolvente comprende metanol y acetonitrilo. En una realización ejemplar, el compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) puede recristalizarse en un sistema disolvente mixto de metanol al 57 % en acetonitrilo. La mezcla que comprende el sistema disolvente y el compuesto bruto que comprende la fórmula (II) o (IIa) puede calentarse para facilitar la disolución de los sólidos. El disolvente se puede eliminar de la mezcla mediante destilación. Preferentemente, se puede eliminar al menos aproximadamente el 40 % del disolvente, más preferentemente de aproximadamente 40 % a aproximadamente 50 % del disolvente e, incluso más preferentemente se puede eliminar de aproximadamente 50 % a aproximadamente 55 % del disolvente. Normalmente, la mezcla concentrada se enfría hasta una temperatura inferior a aproximadamente 10 °C para facilitar la cristalización del compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa).

El rendimiento y la pureza del compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) pueden variar. En general, el ensayo del peso del compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) es superior a aproximadamente 90 %. En una realización, el ensayo del peso del compuesto la fórmula (II) o (IIa) puede variar de aproximadamente 90 % a aproximadamente 95 %. En otra realización, el ensayo del peso del compuesto la fórmula (II) o (IIa) puede variar de

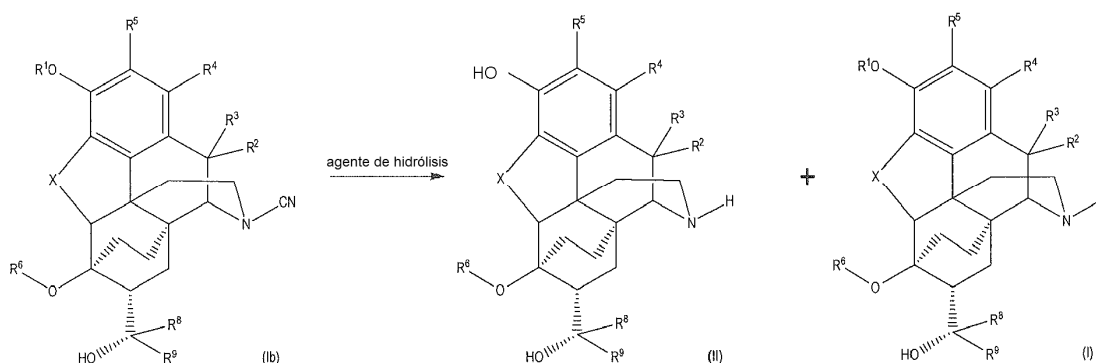
aproximadamente 95 % a aproximadamente 99 %. En una realización adicional, el ensayo del peso del compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) puede ser superior a aproximadamente 99 %. El rendimiento molar de la conversión del compuesto que comprende la fórmula (I) o (Ia) y el compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) generalmente es de al menos aproximadamente 65 %. En general, el rendimiento molar puede variar de aproximadamente 65 % a aproximadamente 80 %. En algunas realizaciones, el rendimiento molar puede ser de aproximadamente 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 % o 80 %. En una realización preferida, el rendimiento molar puede variar de aproximadamente 65 % a aproximadamente 70 %.

## 10 (II) Síntesis de compuestos que comprenden la fórmula (II)

Otro aspecto de la invención proporciona un proceso para preparar un compuesto que comprende la fórmula (II) de un compuesto que comprende la fórmula (Ib). En particular, el proceso comprende poner en contacto el compuesto que comprende la fórmula (Ib) con un primer agente de hidrólisis para formar el compuesto que comprende la fórmula (II) y un compuesto que comprende la fórmula (I). El proceso comprende adicionalmente aislar el compuesto que comprende la fórmula (I) y ponerlo en contacto con un segundo agente de hidrólisis para formar cantidades adicionales del compuesto que comprende la fórmula (II), donde el primero y el segundo agente de hidrólisis son cada uno un hidróxido de un metal del grupo 1 o del grupo 2, la proporción molar del compuesto que comprende la fórmula (Ic) y el primer agente de hidrólisis es de 1:9 a 1:15, la proporción molar del compuesto que comprende la fórmula (Ia) y el segundo agente de hidrólisis es de 1:5 a 1:9, las reacciones en las etapas (a) y (b) se realizan en presencia de un disolvente orgánico, las reacciones en las etapas (a) y (b) se realizan a un pH de al menos 12,0 y las reacciones en las etapas (a) y (b) se realizan a una temperatura de 150 °C a 200 °C.

Para fines de ilustración, el esquema de reacción 2 representa la formación del compuesto que comprende la fórmula (II) de acuerdo con este aspecto de la invención.

Esquema de reacción 2



donde:

30 R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

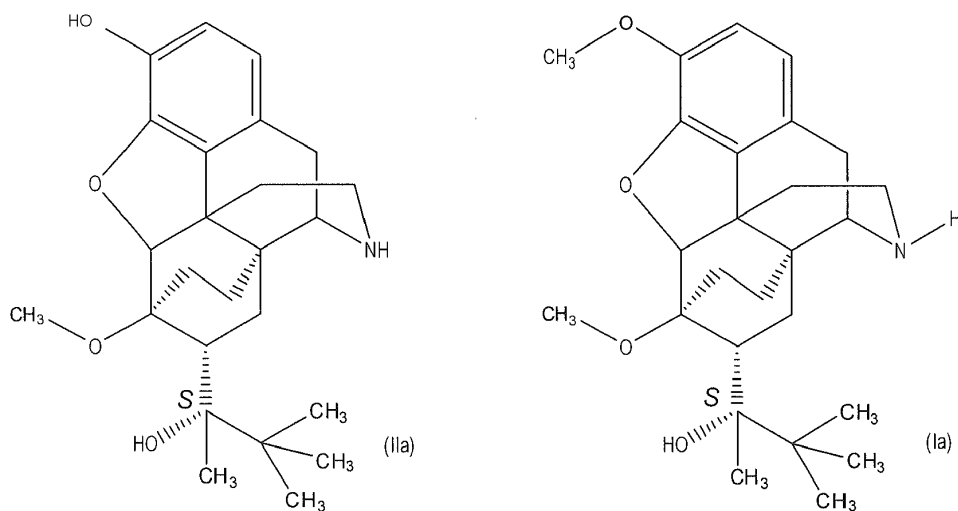
35 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno {-}OH, {-}NH<sub>2</sub>, {-}SH, {-}SR<sup>7</sup> y {-}OR<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y

X es un heteroátomo.

40 En una realización ejemplar, el compuesto que comprende la fórmula (II) es norbuprenorfina, que comprende la fórmula (IIa) y el compuesto que comprende la fórmula (I) es 3-O-metil-norbuprenorfina, que comprende la fórmula (Ia):

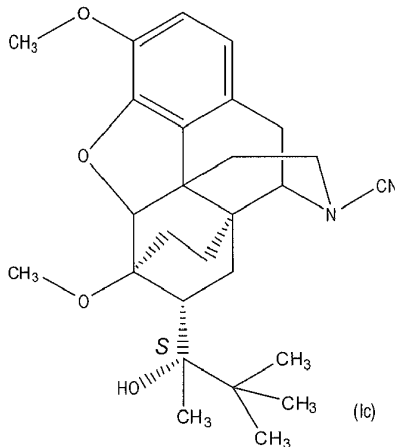




(a) etapa (a) del proceso

- 5 La etapa (a) del proceso que comprende formar una mezcla de reacción que incluye un compuesto que comprende la fórmula (Ib). Diversos compuestos que comprenden la fórmula (Ib) son adecuados para su uso en el proceso. En una realización del proceso, para el compuesto que comprende la fórmula (Ib),  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son alquilo o alquilo sustituido, y X es oxígeno. En una repetición de esta realización,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno. En otra realización,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno y X es oxígeno. En otra realización,  $R^1$  y  $R^6$  son metilo. En una repetición de esta
- 10 realización, X es oxígeno. En una repetición adicional,  $R^8$  y  $R^9$  son alquilo o alquilo sustituido.

En una realización ejemplar, el compuesto que comprende la fórmula (Ib) es 3-O-metil-N-ciano-buprenorfina que comprende la fórmula (Ic):



- 15 Además del compuesto que comprende la fórmula (Ib) o (Ic), la mezcla de reacción también comprende un primer agente de hidrólisis. Los agentes de hidrólisis adecuados se han detallado anteriormente en la sección (I)(a). El primer agente de hidrólisis es un hidróxido de un metal del grupo 1 o del grupo 2. En una realización ejemplar, el primer agente de hidrólisis puede ser hidróxido potásico. La proporción molar del compuesto que comprende la fórmula (Ib) o (Ic) y el primer agente de hidrólisis es de 1:9 a 1:15. En algunas realizaciones preferidas, la proporción molar del compuesto que comprende la fórmula (Ib) o (Ic) y el primer agente de hidrólisis puede ser 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, o 1:15. La mezcla de reacción también comprende un disolvente inorgánico, como se ha detallado anteriormente en la sección (I)(a).
- 20
- 25

- Como se ha detallado anteriormente en la sección (I)(b), la temperatura y el pH de la reacción de hidrólisis pueden variar. La etapa (a) del proceso se realiza a una temperatura que varía de 150 °C a 200 °C. La reacción de la etapa (a) se realiza a un pH de al menos aproximadamente 12,0 o, más preferentemente, a un pH de aproximadamente 13,0 a aproximadamente 14. La reacción de la etapa (a) se deja proceder hasta el nivel del compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) ya no aumenta, como se ha detallado anteriormente en la sección (I)(b). Tras la finalización de la etapa (a), la cantidad del compuesto que comprende la fórmula (I) o (Ia) en la mezcla de reacción puede variar de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % en peso de la cantidad total del compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) y el compuesto que comprende la fórmula (I) o (Ia) en la mezcla de reacción. En
- 30

algunas realizaciones, la cantidad del compuesto que comprende la fórmula (I) o (Ia) en la mezcla de reacción puede ser de aproximadamente 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 % o 10 % en peso de la cantidad total de los compuestos en la mezcla.

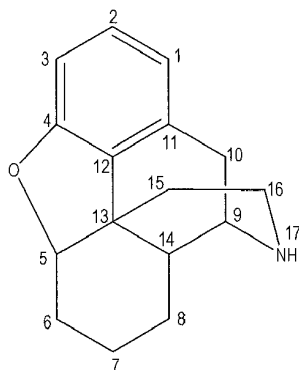
## 5 **(b) etapa (b) del proceso**

La etapa (b) del proceso comprende aislar el compuesto que comprende la fórmula (I) o (Ia) que se formó durante la etapa (a) del proceso. Normalmente, el compuesto que comprende la fórmula (I) o (Ia) se aísla diluyendo la mezcla de reacción con agua, donde el compuesto que comprende la fórmula (I) o (Ia) precipita de la mezcla de reacción diluida, pero el compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) permanece en la solución. La cantidad de agua añadida a la mezcla de reacción puede variar. Normalmente, la proporción en peso de agua y el compuesto que comprende (Ib) o (Ic) varía de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 50:1. En una realización preferida, la proporción en peso de agua y el compuesto que comprende (Ib) o (Ic) puede variar de aproximadamente 15:1 a aproximadamente 30:1. El compuesto precipitado que comprende la fórmula (I) o (Ia) se puede recoger usando procedimientos conocidos por los expertos en la materia. El compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) que permanece en la mezcla de reacción resultante se puede aislar reduciendo el pH de la mezcla, como se ha detallado anteriormente en la sección (I)(b).

La etapa (b) del proceso comprende adicionalmente poner en contacto el compuesto aislado que comprende la fórmula (I) o (Ia) con un segundo agente de hidrólisis para formar cantidades adicionales del compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa). Los agentes de hidrólisis adecuados se detallan anteriormente y son hidróxidos de metales del grupo 1 o el grupo 2. En una realización ejemplar, el segundo agente de hidrólisis puede ser hidróxido potásico. La proporción molar del compuesto que comprende la fórmula (I) o (Ia) y el segundo agente de hidrólisis es de 1:5 a 1:9 como se ha detallado en la sección (I)(a). Los disolventes orgánicos adecuados, así como las condiciones de la reacción tales como el intervalo de temperatura y de pH son como se detalla en la etapa (a). El compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) formado durante la etapa (b) se puede aislar y purificar como se ha detallado anteriormente en la sección (I)(b).

El compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) preparado mediante el proceso de la presente invención puede ser un producto final en sí mismo o se puede derivar en una o más etapas, para dar otros intermedios o productos finales. Como ejemplo, el compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) puede sufrir N-alkilación, donde se añade un grupo ciclopropilmetilo para formar buprenorfina.

El compuesto que comprende cualquiera de las fórmulas (I) o (II) puede tener una actividad óptica (-) o (+) con respecto a la rotación de la luz polarizada, basada en si el material de partida usado está en forma absoluta del opiáceo (-) o (+) Más específicamente, cada centro quiral puede tener una configuración R o S. Para los fines de ilustración, los átomos de anillo de un compuesto de morfina se enumeran como se indica en el diagrama siguiente:



Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener al menos seis centros quirales, es decir los carbonos C5, C6, C7, C9, C13 y C14. En general, C5 y C6 tienen cada uno una configuración R, pero la configuración de C7, C9, C13 y C14 puede variar. La configuración de C7, C9, C13 y C14, respectivamente, puede ser RRSS, RSRR, SRSS, o SSRR, siempre que los carbonos C15 y C16 estén ambos en la cara alfa o la cara beta de la molécula.

La invención también abarca el uso de sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento. Las sales ejemplares incluyen, sin limitaciones, clorhidrato, bromhidrato, fosfato, sulfato, metanosulfonato, acetato, formiato, ácido tartárico, ácido málico, citrato, isocitrato, succinato, lactato, gluconato, glucuronato, piruvato, oxalato, fumarato, propionato, aspartato, glutamato, benzoato, fluoruro de metilo, cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo y similares.

## DEFINICIONES

5 El término "acilo", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, indica el resto formado mediante la eliminación del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo RC(O)-, n el que R es R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>O-, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-, o R<sup>1</sup>S-, R<sup>1</sup> es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido o heterociclo, y R2 es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

10 El término "aciloxi", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, indica un grupo acilo como se ha descrito anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (O), por ejemplo RC(O)O-, donde R es como se define en relación con el término "acilo".

15 El término "alquilo" como se usa en el presente 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 cíclico e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.

Los términos "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, hacen referencia a cloro, bromo, flúor y yodo.

20 El término "heteroátomo" significará átomos distintos de carbono e hidrógeno.

25 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, indican grupos aromáticos o no aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, completamente saturados o insaturados opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo y, preferentemente, 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene, preferentemente, 1 o 2 átomos de oxígeno y/o de 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 heterociclo ejemplares incluyen heteroaromáticos como se describe más adelante. Las sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los grupos siguientes: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

30 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo indica grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo y, preferentemente, 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroarilo tiene, preferentemente, 1 o 2 átomos de oxígeno y/o de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo y está unido al resto de la molécula a través de un carbono. Heteroarilos ejemplares incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares. Las sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los grupos siguientes: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

45 Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo" como se usan en el presente documento describen compuestos orgánicos o radicales que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquínilo y arilo. Estos restos también incluyen restos alquilo, alquenilo, alquínilo y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarburo alifático o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique lo contrario, estos restos comprenden, preferentemente, de 1 a 20 átomos de carbono.

50 La expresión "grupo protector" como se usa en el presente documento indica un grupo capaz de proteger un oxígeno que, después de la reacción para la que se emplea la protección, se puede eliminar sin alterar el resto de la molécula. Grupos protectores ejemplares incluyen éteres (por ejemplo, alilo, trifenílmetilo (trítalo o Tr), p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (por ejemplo, metoximetilo (MOM), β metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropirranilo (THP), etoxietilo (EE), metiltiommetilo (MTM), 2 metoxi-2-propilo (MOP), 2 trimetilsililetoximetilo (SEM)), ésteres (por ejemplo, benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo), éteres de sililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenílsililol (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y similares. Diversos grupos protectores y la síntesis de los mismos se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999.

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

65 Al introducir elementos de la presente invención o la o las realizaciones preferidas de los mismos, se entiende que los artículos "un", "uno/a", "el/la" y "dicho/a" significan que hay uno o más de los elementos. Con los términos "que

comprende", ""que incluye" y que tiene" se pretende que sean inclusivos y que signifiquen que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

### Ejemplos

5 Los ejemplos siguientes se han incluido para demostrar las realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la materia apreciarán que las técnicas divulgadas en los siguientes ejemplos representan técnicas descubiertas por los inventores que funcionan bien en la práctica de la invención.

#### 10 **Ejemplo 1: Síntesis de norbuprenorfina a partir de 3-O-metil-norbuprenordina -1<sup>er</sup> ciclo**

A un reactor de Hastelloy C-276 se añadieron 16,2 g de gránulos de hidróxido potásico (KOH) y 72,5 ml de dietilenglicol (DEG). La mezcla se agitó y se calentó (hasta aproximadamente 80 °C-113 °C) para disolver el KOH. Después se añadieron 14,5 g de 3-O-metil-norbuprenorfina y la mezcla de reacción se calentó hasta 185 °C durante 5,25 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 90 °C. Se añadieron aproximadamente 500 ml de agua desionizada a la mezcla de reacción y el pH de la mezcla de reacción (~13,8) se ajustó a un pH 8,6 mediante la adición de aproximadamente 9 ml de ácido sulfúrico concentrado (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y los sólidos se filtraron. Los sólidos se volvieron a suspender en agua y se calentaron hasta aproximadamente 50-80 °C con agitación durante aproximadamente 1 hora. Después enfriar la resuspensión hasta la temperatura ambiente, los sólidos se filtraron y se secaron. El producto se analizó mediante HPLC; se produjeron 11,3 g de norbuprenorfina con un ensayo de aproximadamente 90 % en peso/peso y un rendimiento molar de aproximadamente 80 %.

#### 25 **Ejemplo 2: Síntesis de norbuprenorfina a partir de 3-O-metil-norbuprenordina -2<sup>o</sup> ciclo**

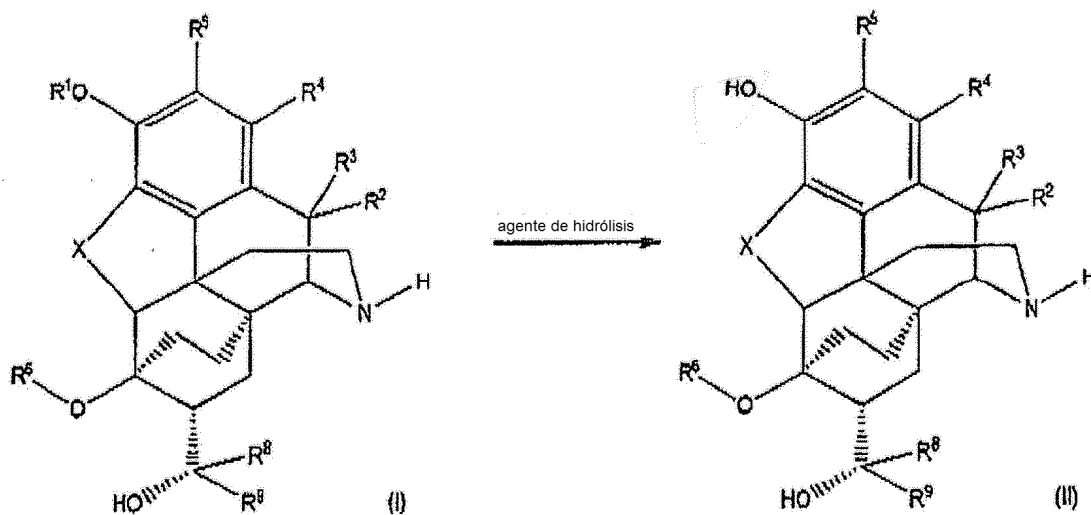
A un reactor de Hastelloy C-276 se añadieron gránulos de KOH (12,5 g) y DEG (56,15 ml) y la mezcla se agitó y se calentó (hasta aproximadamente 80 °C-108 °C) para disolver el KOH. Después se añadieron 11,23 g de 3-O-metil-norbuprenorfina y la mezcla de reacción se calentó hasta 185 °C durante aproximadamente 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 90 °C y se diluyó con 500 ml de agua desionizada. La mezcla se filtró para eliminar todos los sólidos y el pH del filtrado (~13,47) se ajustó a un pH 8,66 mediante la adición de aproximadamente 7,5 ml de ácido sulfúrico. Los sólidos se filtraron y se procesaron esencialmente como se describe en el ejemplo 1. La norbuprenorfina producida tuvo un ensayo de aproximadamente 92,5 % en peso/peso y un rendimiento molar de 73 %.

#### 30 **Ejemplo 3: Síntesis de norbuprenorfina a partir de 3-O-metil-norbuprenordina -3<sup>er</sup> ciclo**

35 A un reactor de Hastelloy C-276 se añadieron gránulos de KOH (6,95 g) y DEG (52,9 ml) y la mezcla se agitó y se calentó (hasta aproximadamente 90 °C-118 °C). Después se añadieron 10,58 g de 3-O-metil-norbuprenorfina y la mezcla de reacción se calentó hasta 185 °C durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta aproximadamente 90 °C, se diluyó con 300 ml de agua desionizada, se agitó durante varios minutos y después se añadieron otros 300 ml de agua. El pH de la mezcla (~12,80) se ajustó a un pH 8,04 mediante la adición de aproximadamente 3 ml de ácido sulfúrico concentrado. Los sólidos se filtraron y se procesaron esencialmente como se describe en el ejemplo 1. La norbuprenorfina producida tuvo un ensayo de 91,0 % en peso/peso y un rendimiento molar de 65 %.

## REIVINDICACIONES

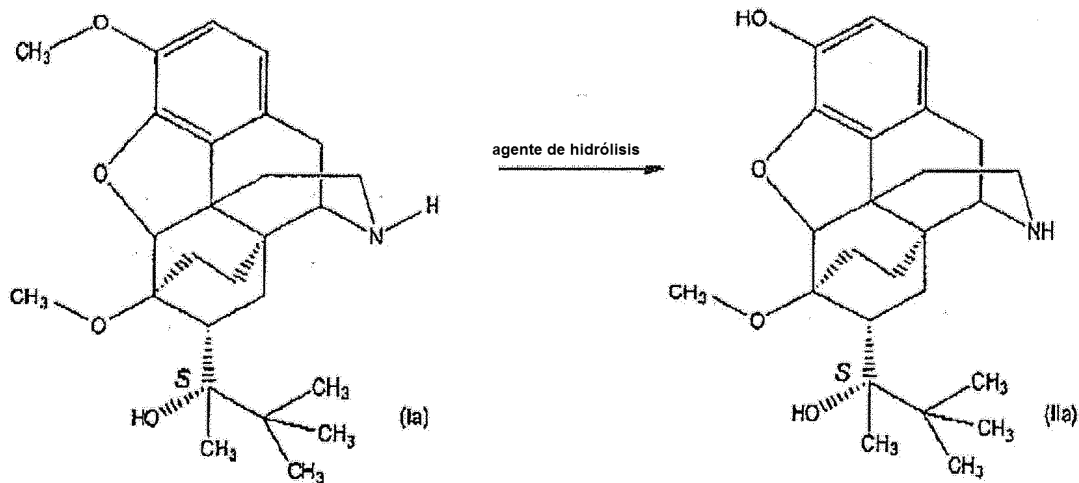
1. Un proceso para la preparación de un compuesto que comprende la fórmula (II), comprendiendo el proceso poner en contacto un compuesto que comprende la fórmula (I) con un agente de hidrólisis para formar el compuesto que comprende la fórmula (II)



donde:

- 10  $R^1$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- 15  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno {-}OH, {-}NH<sub>2</sub>, {-}SH, {-}SR<sup>7</sup> y {-}OR<sup>7</sup>;
- $R^6$  se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- 20 X es un heteroátomo; y
- donde el agente de hidrólisis es un hidróxido de un metal del grupo 1 o del grupo 2; la proporción molar del compuesto que comprende la fórmula (I) y el agente de hidrólisis es de 1:5 a 1:9; la reacción se realiza en presencia de un disolvente orgánico; la reacción se realiza a un pH de al menos 12,0; y la reacción se realiza a una temperatura de 150 °C a 200 °C,
- y
- 25 donde la proporción en peso del disolvente y el compuesto de fórmula (I) es de 2:1 a 10:1.

2. El proceso de la reivindicación 1, donde la fórmula (I) está representada por la fórmula (Ia) y la fórmula (II) está representada por la fórmula (IIa):



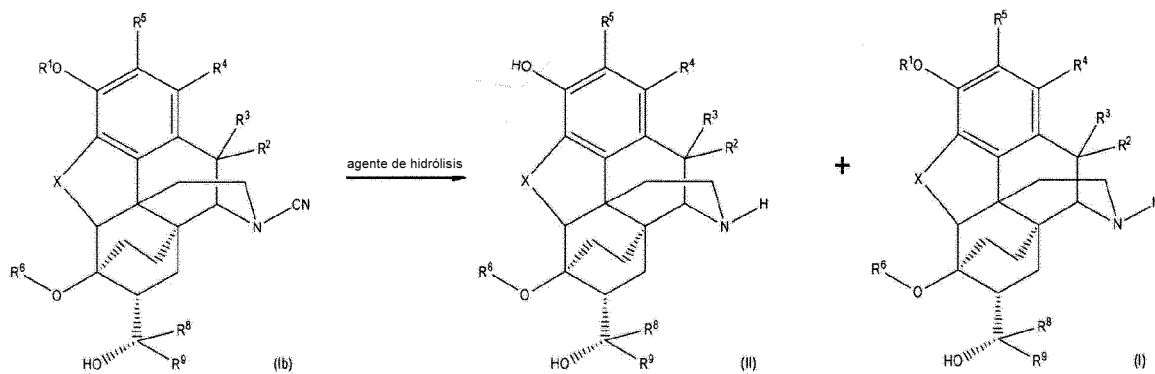
3. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde el agente de hidrólisis es un compuesto que tiene un pKa mayor que 12,0.

4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde X es oxígeno y R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son alquilo o alquilo sustituido; y R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son hidrógeno.

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el agente de hidrólisis es hidróxido potásico.

6. Un proceso para la preparación de un compuesto que comprende la fórmula (II), comprendiendo el proceso:

a) poner en contacto un compuesto que comprende la fórmula (Ib) con un primer agente de hidrólisis para formar el compuesto que comprende la fórmula (II) y un compuesto que comprende la fórmula (I):



donde:

R<sup>1</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno {-}OH, {-}NH<sub>2</sub>, {-}SH, {-}SR<sup>7</sup> y {-}OR<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y

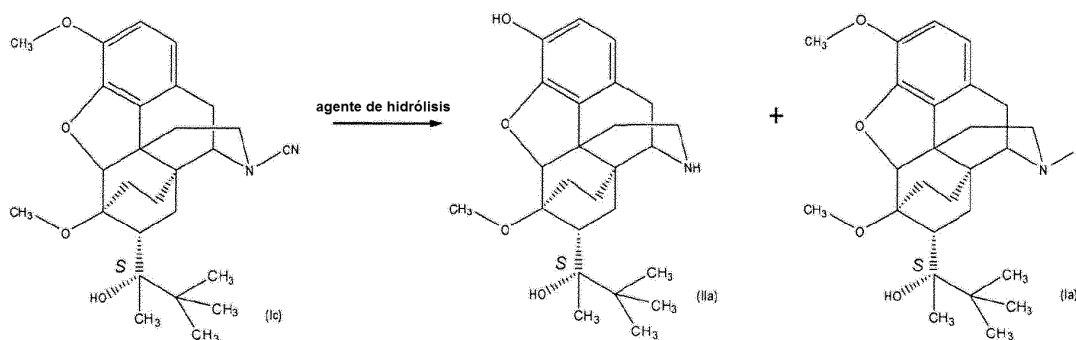
X es un heteroátomo; y

b) aislar el compuesto que comprende la fórmula (I) y ponerlo en contacto con un segundo agente de hidrólisis para formar cantidades adicionales del compuesto que comprende la fórmula (II),

donde el primero y el segundo agentes de hidrólisis son cada uno un hidróxido de un metal del grupo 1 o grupo 2, la proporción molar del compuesto que comprende la fórmula (Ic) y el primer agente de hidrólisis es de 1:9 a

1:15, la proporción molar del compuesto que comprende la fórmula (Ia) y el segundo agente de hidrólisis es de 1:5 a 1:9, las reacciones en las etapas (a) y (b) se realizan en presencia de un disolvente orgánico, las reacciones en las etapas (a) y (b) se realizan a un pH de al menos 12,0 y las reacciones en las etapas (a) y (b) se realizan a una temperatura de 150 °C a 200 °C.

- 5 7. El proceso de la reivindicación 6, donde la fórmula (I) está representada por la fórmula (Ia); la fórmula (Ib) está representada por la fórmula (Ic); y la fórmula (II) está representada por la fórmula (IIa):



- 10 8. El proceso de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, donde el primero y segundo agentes de hidrólisis son cada uno un compuesto que tiene un pKa mayor que 12,0.

9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 6 u 8, donde X es oxígeno y  $R^1$ ,  $R^6$ ,  $R^8$  y  $R^9$  son alquilo o alquilo sustituido; y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son hidrógeno.

- 15 10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, donde el primero y el segundo agentes de hidrólisis son cada uno hidróxido potásico.

- 20 11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, donde la cantidad del compuesto que comprende la fórmula (I) o (Ia) formado es de 1 % a 10 % en peso de la cantidad total del compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) y el compuesto que comprende la fórmula (I) o (Ia) formado en la etapa (a); y el rendimiento molar del compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) en la etapa (A) es mayor que 70 % y el rendimiento molar del compuesto que comprende la fórmula (II) o (IIa) en la etapa (b) es mayor que 70 %.

- 25 12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde la actividad óptica del compuesto que comprende las fórmulas (I), (Ia), (Ib), (Ic), (II), o (IIa) se selecciona del grupo que consiste en (+), (-), y combinaciones de los mismos; la configuración de cada uno de C5 y C6 es R; y la configuración de C7, C9, C13, y C14, respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en RRSS, RSRR, SRSS, y SSRR, siempre que los carbonos C15 y C16 están ambos en la cara alfa o la cara beta de la molécula.