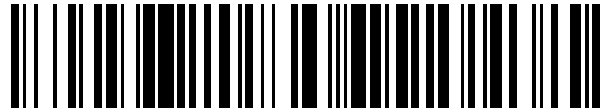


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 620**

51 Int. Cl.:

C07D 489/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2012 E 12769528 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2016 EP 2753622**

54 Título: **Procesamiento de alcaloides sin el aislamiento de intermedios**

30 Prioridad:

08.09.2011 US 201161532253 P

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

14.04.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WANG, PETER X.;
JIANG, TAO y
BERBERICH, DAVID W.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 566 620 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

Procesamiento de alcaloides sin el aislamiento de intermedios

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a procedimientos mejorados para la preparación de alcaloides. Los procedimientos evitan generalmente el aislamiento de compuestos intermedios producidos en la síntesis de múltiples etapas del alcaloide.

10

Antecedentes de la invención

Los alcaloides son productos farmacéuticos importantes, utilizados típicamente como analgésicos o agentes para el abandono de drogas/alcohol. La producción de alcaloides transcurre generalmente a través de varias etapas de síntesis, donde cada etapa requiere el aislamiento del compuesto intermedio antes de poder realizar la siguiente etapa de síntesis. El aislamiento se hace necesario por diversas razones, entre ellas porque los subproductos de la reacción interfieren en etapas de síntesis posteriores que pueden disminuir el rendimiento o detener la reacción por completo. Por otra parte, el aislamiento de los propios intermedios es una etapa de síntesis suplementaria que puede reducir el rendimiento y la eficacia de la síntesis total. La naturaleza de las múltiples etapas de las síntesis de los alcaloides descritos ha limitado su disponibilidad para aplicaciones comerciales.

20

Por lo tanto, existe una necesidad de rutas hacia alcaloides clave que no requieran el aislamiento de los intermedios.

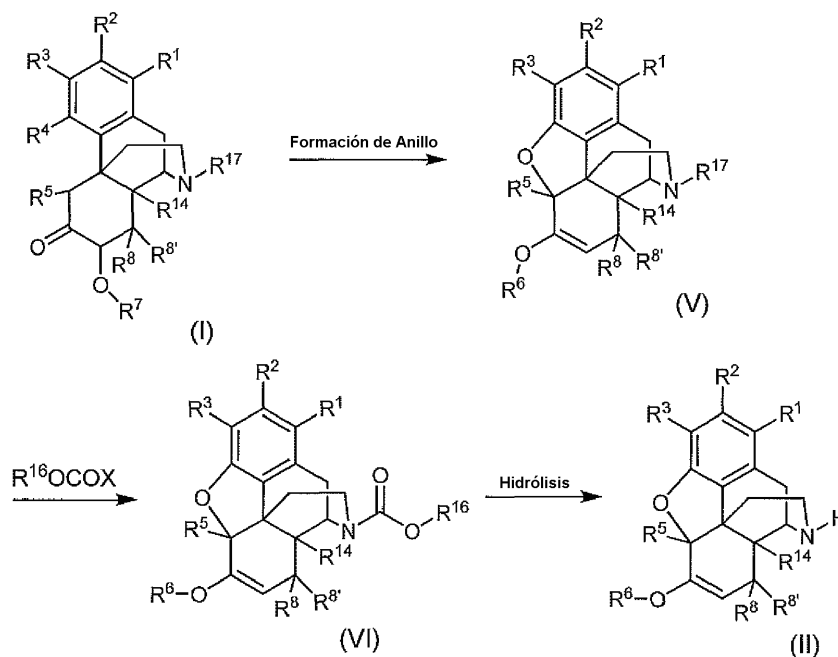
Compendio de la invención

25

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de alcaloides sin el aislamiento de intermedios.

En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para producir un compuesto que comprende la Fórmula (II) o sal del mismo a partir de un compuesto que comprende la Fórmula (I), en donde no se aíslan los intermedios. El procedimiento comprende (a) poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (I) con un agente de formación de anillo y un donador de protones para formar un compuesto que comprende la Fórmula (V); (b) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (V) con $R^{16}OCOX$ para formar un compuesto que comprende la Fórmula (VI); y (c) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (VI) con un agente de hidrólisis para formar el compuesto que comprende la Fórmula (II) de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:

35

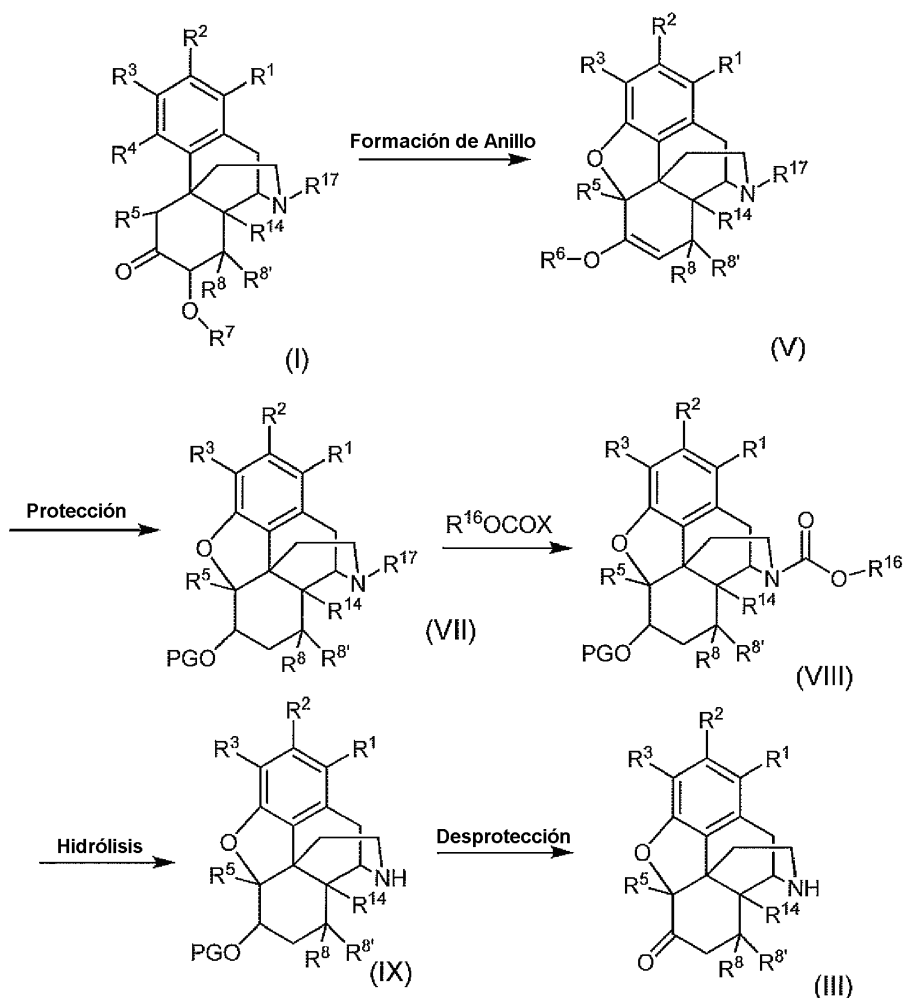


en donde,

40 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^8 y $R^{8'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y $\{-OR^{15}\}$;

R^4 es $\{-\}O^{15}$;
 R^6 se selecciona entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^7 y R^{16} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^{14} se selecciona entre hidrógeno, y $\{-\}OR^{15}$;
 R^{15} se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 R^{17} se selecciona entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y
 X se selecciona entre flúor, cloro, bromo, y yodo.

En otro aspecto más, la invención proporciona un procedimiento para producir un compuesto que comprende la Fórmula (III) o una sal del mismo a partir del compuesto que comprende la Fórmula (I), en donde no se aíslan los intermedios. El procedimiento comprende (a) poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (I) con un agente de formación de anillo y un donador de protones para formar un compuesto que comprende la Fórmula (V); (b) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (V) con un agente que contiene un grupo protector para formar un compuesto que comprende la Fórmula (VII); (c) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (VII) con $R^{16}OCOX$ para formar un compuesto que comprende la Fórmula (VIII); (d) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (VIII) con un agente de hidrólisis para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IX); y (e) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (IX) con un agente de desprotección para formar el compuesto que comprende la Fórmula (II) de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:

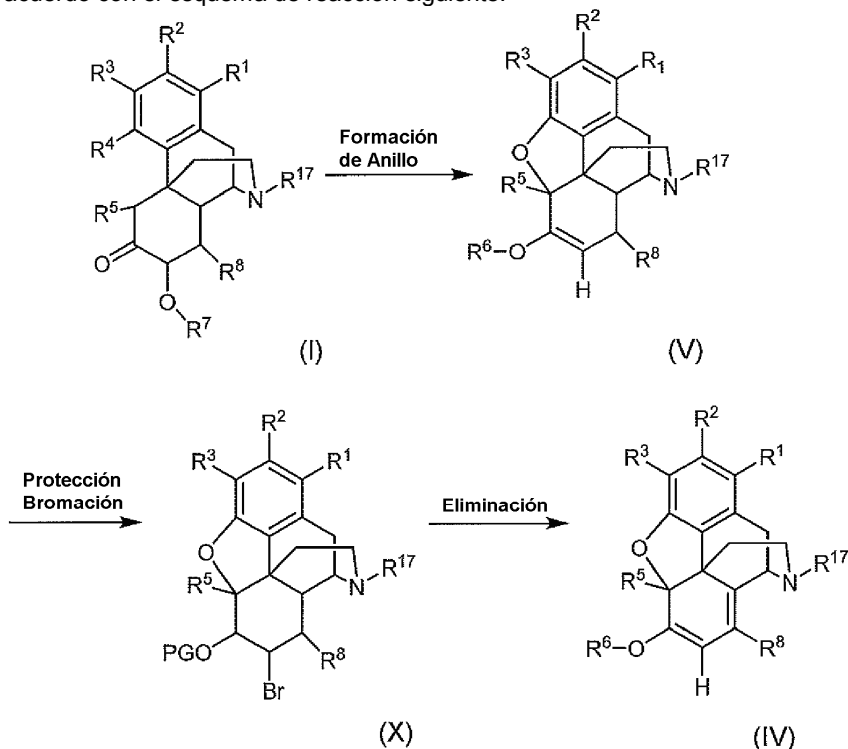


20 en donde,

R^1, R^2, R^3, R^5, R^8 y $R^{8'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y $\{-\}OR^{15}$;
 R^4 es $\{-\}O^{15}$;
 R^6 se selecciona entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^7 y R^{16} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^{14} se selecciona entre hidrógeno, y $\{-\}OR^{15}$;
 R^{15} se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R¹⁷ se selecciona entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 PG es un grupo protector; y
 X se selecciona entre flúor, cloro, bromo, y yodo.

5 En aún otra realización, la invención proporciona un procedimiento para producir un compuesto que comprende la Fórmula (IV) o sal del mismo a partir del compuesto que comprende la Fórmula (I), en donde no se aíslan los intermedios. El procedimiento comprende (a) poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (I) con un agente de formación de anillo y un donador de protones para formar un compuesto que comprende la Fórmula (V);
 10 (b) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (V) con un reactivo de bromación y un reactivo de grupo protector opcional para formar un compuesto que comprende la Fórmula (X); y (c) poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (X) con un agente de eliminación para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV) de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:



en donde,

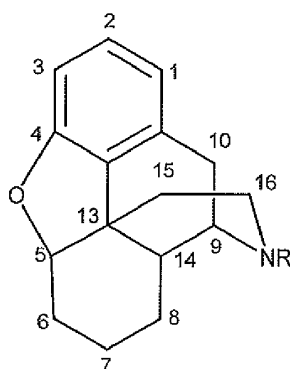
15 R¹, R², R³, R⁵ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y {-}OR¹⁵;
 R⁴ es {-}O¹⁵;
 20 R⁶ y R¹⁷ son seleccionados entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R¹⁵ se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido; y
 PG es un grupo protector.

Otras características e iteraciones de la descripción se describen con más detalle en este documento.

25 Descripción detallada de la invención

En resumen, por lo tanto, la presente invención se refiere a diversas síntesis de alcaloides en donde no se aíslan los intermedios. La elección de los reactivos, disolventes y condiciones de extracción evita la necesidad de aislamiento de los intermedios de reacción. Según se utiliza en la presente memoria, un procedimiento en donde no se aíslan los intermedios significa un procedimiento libre de etapas en el que los intermedios se aíslan a partir de una mezcla de reacción en la ruta sintética para formar el alcaloide deseado.
 30

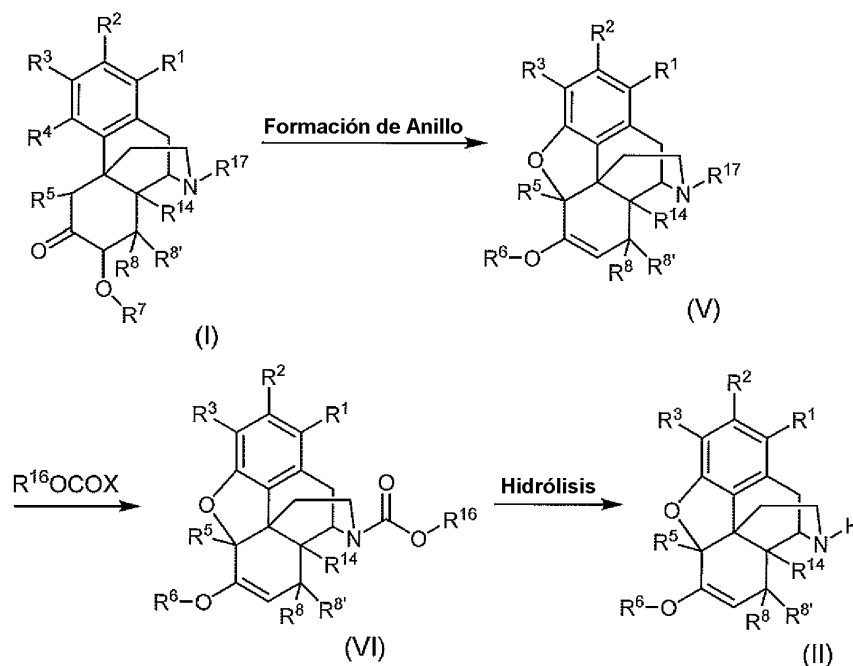
Los productos de la reacción generalmente comprenden alcaloides que tienen la estructura general de más abajo. La estructura de anillo fusionado de más abajo muestra la numeración asociada con los átomos individuales de la estructura anular alcaloide.
 35



La estructura central puede estar sustituida como se describe en la presente memoria y se muestra en varias figuras. Los compuestos descritos en la presente memoria tienen estereocentros, y por lo tanto, cada estereocentro pueden tener una configuración R o S de manera que tanto C-15 como C-16 están ambos en la cara alfa de la molécula, o ambos en la cara beta de la molécula .

(I) Procedimientos para la producción de un compuesto que comprende la Fórmula (II)

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para producir un compuesto que comprende la Fórmula (II) o sal del mismo a partir de un compuesto que comprende la Fórmula (I). La reacción transcurre generalmente de acuerdo con las siguientes etapas:

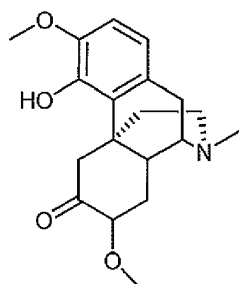


en donde no se aíslan los intermedios y,

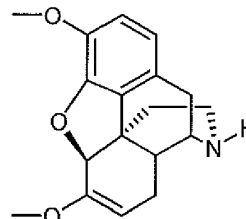
- R¹, R², R³, R⁵, R⁸ y R^{8'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y {-}OR¹⁵;
- R⁴ es {-}O¹⁵;
- R⁶ se selecciona entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- R⁷ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- R¹⁴ se selecciona entre hidrógeno, y {-}OR¹⁵;
- R¹⁵ se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
- R¹⁷ se selecciona entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y
- X se selecciona entre flúor, cloro, bromo, y yodo.

En una realización, R³ es alquilo o alcoxi; y R⁶, R⁷, R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente alquilo o alquilo sustituido. En otro aspecto más de la invención, R¹, R², R⁵, R⁸, R^{8'}, R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno; R³ es {-}OCH₃; y R⁶, R⁷ y R¹⁷ son metilo.

En otra realización más, el compuesto que comprende la Fórmula (I) puede ser dihidrosinomenina, y el compuesto que comprende la Fórmula (II) puede ser (+)-nordihidrotebaína, donde las configuraciones en el C-5, C-9, C-13, y C-14 son SSRS, respectivamente.



dihidrosinomenina



(+)-nordihidrotebaína

5

(a) Formación de un compuesto que comprende la Fórmula (V) a partir del compuesto que comprende la Fórmula (I)

En la primera etapa del procedimiento, el compuesto que comprende la Fórmula (I) se pone en contacto con un agente de formación de anillo para formar un compuesto que comprende la Fórmula (V) a través de la formación del anillo de cinco miembros. La formación de anillo del compuesto que comprende la Fórmula (I) forma un anillo 4,5-epoxi en la estructura central.

10

(i) mezcla de reacción

15

La reacción de formación de anillo comprende un agente de formación de anillo seleccionado entre los reactivos ortoéster como ortoformiatos u ortoacetatos. Los compuestos ortoformiato tienen de la estructura general $\text{CH}(\text{OR}^{17})_3$ y los ortoacetatos tienen la Fórmula general $\text{CCH}_3(\text{OR}^{17})_3$, en donde los grupos R^{17} se seleccionan entre grupos hidrocarbilo. En una realización ilustrativa, los grupos R^{17} se seleccionan independientemente entre metilo y etilo. En otra realización ilustrativa, el agente de formación de anillo es ortoformiato de trimetilo.

20

La razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al ortoéster puede variar y variará. En algunas realizaciones, la razón del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al ortoéster oscila de 1:0,9 a 1:4. En otras realizaciones, la razón del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al ortoéster es de aproximadamente 1:0,9, o aproximadamente 1:1, o aproximadamente 1:1,5, o aproximadamente 1:2, o aproximadamente 1:2,5, o aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:3,5. En una realización preferida, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al ortoéster es de aproximadamente 1:2.

25

(ii) donador de protones

30

La mezcla de reacción comprende adicionalmente un donador de protones. El donador de protones tiene generalmente un pKa de menos de aproximadamente 6. Los donadores de protones adecuados que tienen esta característica incluyen, pero no se limitan a ácido acético, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido trifluorometanosulfónico y ácido toluenosulfónico. En una realización preferida, el donador de protones es ácido metanosulfónico.

35

La razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al donador de protones oscila de 1:0,5 a 1:5. En otras realizaciones, la proporción del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al donador de protones es de aproximadamente 1:0,9, o aproximadamente 1:1, o aproximadamente 1:1,5, o aproximadamente 1:2, o aproximadamente 1:2,5, o aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:3,5, o aproximadamente 1:4, o aproximadamente 1:4,5, o aproximadamente 1:5. En una realización preferida, la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al donador de protones es de aproximadamente 1:3.

40

(iii) disolvente

45

El procedimiento puede comprender adicionalmente un disolvente. El disolvente para la reacción puede ser un disolvente orgánico polar, un disolvente orgánico no polar, o una de sus combinaciones. Los disolventes orgánicos polares adecuados se seleccionan entre acetonitrilo, ácido acético, acetona, alcohol alílico, acetato de butilo, *n*-butanol, clorobenceno, clorometano, ciclopentano, diclorometano (DCM), dicloroetano, dimetilformamida (DMF), ácido dimetilsulfónico (DMSO), 1,3-dimetil-1,3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidizolinona (DMI), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetilacetamida (DMAC), etanol, acetato de etilo, dicloruro de etileno, bromuro de etileno, fluorobenceno, hexametilfosforamida, isobutilmetilcetona, isopropanol, acetato de isopropilo, metanol, N-metilpirrolidinona (NMP), bromuro de metileno, metiletilcetona, metilbutiléter, metiltetrahidrofurano, acetato de

50

pentilo, propionitrilo, *n*-propanol, acetato de *n*-propilo, 1,2-propildiol, tetrahidrofurano, tetracloroetano y dicloroetano. Los disolventes orgánicos no polares adecuados se seleccionan entre benceno, cloroformo, ciclohexano, ciclopentano, éter dietílico, dioxano, heptano, hexano, pentano, tolueno y xileno. En algunas realizaciones, el disolvente puede comprender una mezcla de dos disolventes. Cuando uno o más disolventes orgánicos están presentes en la reacción, los disolventes pueden estar presentes en cualquier proporción sin limitación. En algunas realizaciones, pueden estar presentes uno o más disolventes en la reacción a aproximadamente una razón igual en volumen. En otra realización, puede estar presente un disolvente en exceso. Cuando hay dos disolventes, los disolventes pueden estar presentes en una razón en volumen a volumen (v/v) de aproximadamente 1:0,01, 1:0,1, 1:0,5, 1:0,9, 1:1, 1:1,5, 1:2, o 1:3. En una realización ilustrativa, el disolvente puede comprender una mezcla de acetonitrilo y metanol. En una realización preferida, el disolvente orgánico puede comprender una mezcla 1:0,1 v/v de acetonitrilo y metanol, respectivamente.

La cantidad de disolvente añadido a la mezcla de reacción puede variar y variará. En general, la razón en peso del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar de 1:1 a 100:1. En diversas realizaciones, la razón en peso del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar de 1:1 a 5:1, de 5:1 a 25:1, o de 25:1 a 100:1. En realizaciones ilustrativas, la razón en peso del disolvente con respecto al compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar de 5:1 a 20:1.

(iv) condiciones de reacción

Las condiciones para la reacción entre el compuesto que comprende la Fórmula (I) y el ortoéster pueden variar sin apartarse del alcance de la invención. En algunas realizaciones, la reacción puede realizarse a una temperatura que oscila de 40°C a 80°C. En realizaciones alternativas, la reacción se puede llevar a cabo a aproximadamente 45°C, aproximadamente 50°C, aproximadamente 60°C, o aproximadamente 70°C. En una realización preferida, la reacción se puede llevar a cabo a aproximadamente 63°C. El momento de la reacción puede variar y variará. En algunas realizaciones, la reacción se puede llevar a cabo en el transcurso de aproximadamente 30 minutos. En otras realizaciones más, la reacción se puede llevar a cabo en el transcurso de aproximadamente 5 horas. En una realización preferida, la reacción se puede llevar a cabo en el transcurso de aproximadamente 3 horas.

El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (V) puede variar y variará. En general, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (V) es de al menos 40%. En diversas realizaciones, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (V) puede ser de al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, o al menos 90%.

(V) extracción

Una vez completada la reacción de esta etapa, la mezcla de reacción puede someterse a un procesamiento adicional. Por ejemplo, el volumen del disolvente se puede reducir. El disolvente se puede reducir mediante cualquier medio conocido en la técnica, incluyendo la reducción a vacío, la destilación y la decantación. En una realización preferida, el disolvente se reduce mediante destilación. La reacción puede comprender adicionalmente la adición de disolventes para aumentar el volumen de disolvente. La reacción se puede llevar a cabo con una cantidad de disolvente que oscila de 0,2 L de disolvente por mol del compuesto que comprende la Fórmula (I) a 5 L de disolvente por mol del compuesto que comprende la Fórmula (I). En una realización, la reacción se inicia con 1 L a 2 L de disolvente por mol del compuesto que comprende la Fórmula (I), que a continuación se reduce a 0,2 L-0,5 L mediante destilación. En algunas realizaciones, el procedimiento de adición de disolventes y reducción del volumen de los disolventes se puede repetir una o más veces.

El procedimiento también puede comprender la eliminación de agua. El agua puede eliminarse por varios medios, incluyendo mediante captadores de agua, reactivos anhidros, o por medio de la destilación con un aparato Dean-Stark. En una realización preferida, el agua se elimina mediante un aparato Dean-Stark a medida que la reducción de disolvente se produce por destilación.

El procedimiento puede comprender adicionalmente una o más extracciones con disolventes. El procedimiento para la realización de una extracción entre fases se conoce en la técnica, por ejemplo Morhig, et al., en *Techniques in Organic Chemistry*, W.H. Freeman y Co. Nueva York, Nueva York (2003). Generalmente, cuando dos disolventes inmiscibles se mezclan, forman una solución de dos fases. Los compuestos dentro de los disolventes tienden a migrar hacia el disolvente en el que tienen una mayor solubilidad, por lo tanto, los compuestos se puede transportar selectivamente de un disolvente a otro. Los reactivos adicionales pueden facilitar adicionalmente este movimiento mediante la modificación de las características de solubilidad de los compuestos.

En algunas realizaciones, la extracción se puede realizar con el disolvente utilizado en la reacción. En otras realizaciones, el disolvente utilizado en la reacción se reduce, y se pueden añadir uno o más disolventes de extracción. Preferiblemente, el disolvente para la extracción es inmiscible con agua. Por inmiscible, se quiere significar que después de la adición del disolvente al agua, se producen dos fases. Los disolventes orgánicos

específicos que son generalmente inmiscibles con agua incluyen benceno, clorobenceno, cloroformo, ciclohexano, ciclopentano, diclorometano (DCM), dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, dicloruro de etileno, bromuro de etileno, fluorobenceno, heptano, hexano, isobutilmetilcetona, N-metilpirrolidinona (NMP), bromuro de metileno, metiletilcetona, metilbutileter, acetato de pentilo, pentano, acetato de *n*-propilo, tetracloroetano, tolueno, tricloroetano, y xileno. En algunas realizaciones, el disolvente de extracción se selecciona entre clorobenceno, cloroformo y tolueno. En una realización preferida, el disolvente de extracción es el tolueno.

En una realización, se puede añadir un aceptor de protones a la mezcla de extracción. El aceptor de protones generalmente tiene un pKa mayor de 7, o de 7 a 13, o más preferiblemente de 8 a 10. Los aceptores de protones representativos incluyen sales borato (NaBO₃), sales fosfato di- y tri-básico, (Na₂HPO₄ y NaPO₄), sales bicarbonato, sales carbonato, hidróxidos, alcóxidos, (incluyendo metóxido, etóxido, propóxido, butóxido, y pentóxido, incluyendo cadena lineal y ramificada), y aceptores de protones orgánicos, seleccionados entre piridina, trietilamina, N-metilmorfolina, y N,N-dimetilaminopiridina), y mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, el aceptor de protones puede ser estabilizado mediante un contraión adecuado seleccionado entre litio, potasio, sodio, calcio y magnesio. En una realización preferida, el aceptor de protones es hidróxido de sodio.

La cantidad de aceptor de protones añadido a la mezcla de reacción puede variar y variará. En algunas realizaciones, la cantidad de aceptor de protones se determina con respecto a la cantidad molar de partida del compuesto que comprende la Fórmula (I) utilizado en la reacción para formar el compuesto que comprende la Fórmula (V). En algunas realizaciones, la razón molar entre la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (I) y el aceptor de protones oscila de 1:1 a 1:40. En otras realizaciones, la razón molar entre la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (I) y la cantidad de aceptor de protones oscila de 1:4 a 1:10. En otra realización más, la razón molar entre la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (I) y el aceptor de protones es de aproximadamente 1:4, o 1:5, o 1:6, o 1:7, o 1:8. En una realización preferida, la razón molar entre la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (I) y el aceptor de protones es de aproximadamente 1:6.

En algunas realizaciones, el aceptor de protones está presente en una solución acuosa. En realizaciones alternativas, se añade separadamente una solución acuosa del aceptor de protones. La concentración del aceptor de protones en el sistema acuoso puede variar y variará dentro del alcance de la invención. En algunas realizaciones, la concentración varía de 1 M a 18 M. En otras realizaciones la concentración varía de 1 M a 10 M. En una realización preferida, la concentración del aceptor de protones en la solución acuosa es de aproximadamente 5 M.

La capa orgánica resultante de la extracción contiene el compuesto que comprende la Fórmula (V).

(b) Formación de un compuesto que comprende la Fórmula (VI) a partir del compuesto que comprende la Fórmula (V)

La siguiente etapa del procedimiento comprende poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (V) con un compuesto que comprende R¹⁶OCOX para formar un compuesto que comprende la Fórmula (VI). La reacción para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV) se puede llevar a cabo dentro de la capa orgánica generada después de la producción del compuesto que comprende la Fórmula (V) como se describe en la Sección (I)(a). La reacción para formar el compuesto que comprende la Fórmula (VI) se puede llevar a cabo dentro de la capa orgánica resultante obtenida a partir de la síntesis del compuesto que comprende la Fórmula (V) sin aislamiento del compuesto que comprende la Fórmula (V).

El procedimiento puede comprender la adición de un aceptor de protones a la capa orgánica resultante de la síntesis del compuesto que comprende la Fórmula (V).

(I) aceptor de protones

En general, el aceptor de protones se puede seleccionar entre los descritos en la Sección (I)(a)(v). En una realización preferida, el aceptor de protones es el bicarbonato de sodio.

La cantidad del aceptor de protones añadido a la capa orgánica puede variar y variará dependiendo de la fuerza del aceptor de protones. En algunas realizaciones, el aceptor de protones se añade en una proporción que oscila de 1:1 a 1:10 de la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones. En una realización alternativa, el aceptor de protones se añade a una razón que oscila de 1:2 a 1:5 de la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones. En una realización preferida, el aceptor de protones se añade a una razón de aproximadamente 1:2 de la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones.

(ii) compuesto que comprende R¹⁶OCOX

Para el compuesto que comprende R¹⁶OCOX, R¹⁶ puede ser hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido. En algunas realizaciones, R¹⁶ es un hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y pueden ser ramificado, de cadena lineal o cíclico. En otra realización más, R¹⁶ es alquilo o alquilo sustituido. En general, el alquilo o alquilo sustituido tiene de 1 a 6 átomos de carbono. En una realización, R¹⁶ se selecciona entre metilo, etilo y propilo. X se puede seleccionar entre flúor, cloro, bromo, y yodo. En otra realización, X se selecciona entre cloro y bromo. En una realización preferida, el compuesto que comprende R¹⁶OCOX es cloroformiato de etilo.

El compuesto que comprende R¹⁶OCOX se puede añadir a la reacción a una razón molar que oscila de 1:1 a 1:10 de la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al compuesto que comprende R¹⁶OCOX. En una realización alternativa, el compuesto que comprende R¹⁶OCOX se añade a una razón molar que oscila de 1:2 a 1:5 de la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al compuesto que comprende R¹⁶OCOX. En una realización preferida, el compuesto que comprende R¹⁶OCOX se añade a una razón de aproximadamente 1:0,5 de la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al compuesto que comprende R¹⁶OCOX.

(iii) condiciones de reacción

Las condiciones para la reacción con el compuesto que comprende R¹⁶OCOX pueden variar y variarán. El tiempo de reacción puede oscilar de 0,5 horas a 5 horas. En algunos aspectos de la invención, el compuesto que comprende R¹⁶OCOX puede añadirse gota a gota en el transcurso de aproximadamente 1 hora.

Típicamente, la reacción puede realizarse a una temperatura que oscila de 0°C a 100°C. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo a aproximadamente 45°C, aproximadamente 50°C, aproximadamente 55°C, aproximadamente 60°C, aproximadamente 65°C, aproximadamente 70°C, aproximadamente 75°C, aproximadamente 80°C, aproximadamente 85°C, aproximadamente 90°C, aproximadamente 95°C, o aproximadamente 100°C. En una realización preferida, la reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 60°C.

El procedimiento puede comprender adicionalmente un disolvente para la reacción del compuesto que comprende R¹⁶OCOX. El disolvente se puede seleccionar, por ejemplo, a partir de los disolventes enumerados en la sección (I)(a)(iii).

(iv) extracción

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción puede someterse a procesamiento adicional. En algunas realizaciones, el disolvente de reacción seleccionado entre los enumerados en la Sección (I)(a)(iii) se puede separar mediante evaporación y se puede añadir un disolvente a partir de los disolventes enumerados en la sección (I)(a)(v) para formar la capa orgánica para la extracción. En otras realizaciones, el disolvente utilizado en la reacción también puede comprender la capa orgánica para la extracción. En algunas realizaciones, el disolvente para la extracción se selecciona entre clorobenceno, cloroformo y tolueno. En una realización preferida, el disolvente es el tolueno.

La capa orgánica se puede tratar con una solución acuosa y/o un donador de protones. Los donadores de protones adecuados incluyen los enumerados en la Sección (I)(a)(ii). La adición de una solución acuosa proporciona preferiblemente una solución de dos fases para la extracción. El procedimiento para la llevar a cabo una extracción entre fases es conocida en la técnica, por ejemplo de Morhig, et al, en *Techniques in Organic Chemistry*, W.H. Freeman y Co. Nueva York, Nueva York (2003).

En una realización preferida, el procedimiento comprende una extracción de la solución orgánica producida a partir de la reacción con el compuesto que comprende R¹⁶OCOX con agua, seguido de otra extracción con una solución acuosa que comprende un donador de protones. En una realización preferida, la solución acuosa que comprende un donador de protones es una solución al 1% de ácido acético en agua.

La capa orgánica resultante de la extracción contiene el compuesto que comprende la Fórmula (VI).

(c) Formación de un compuesto que comprende la Fórmula (II) a partir del compuesto que comprende la Fórmula (VI)

La formación del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede proseguir a partir de la capa orgánica que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (VI). La formación del compuesto que comprende la Fórmula (II) comprende generalmente una reacción de hidrólisis con un aceptor de protones que tiene un pKa mayor de 7. El aceptor de protones se puede seleccionar entre los que se enumeran en la Sección (I)(a)(v).

La cantidad del aceptor de protones añadida a la capa orgánica puede variar y variará dependiendo de la fuerza del aceptor de protones. En algunas realizaciones se añade el aceptor de protones a una razón molar de 1:0,5 a 1:10 de la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones. En una realización alternativa, se añade el aceptor de protones a una razón de 1:1 a 1:5 de la cantidad de partida del

compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones. En una realización preferida, se añade el aceptor de protones a una razón molar de aproximadamente 1:2 de la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones.

5 (i) condiciones de reacción

El procedimiento puede comprender adicionalmente uno o más disolventes orgánicos para la reacción con el aceptor de protones. Los disolventes se pueden seleccionar entre los que se enumeran en la Sección (I)(a)(iii). Cuando están presentes uno o más disolventes orgánicos en la reacción los disolventes pueden estar presentes en cualquier proporción. En algunas realizaciones, pueden estar presentes uno o más disolventes en la reacción a aproximadamente una razón igual en volumen. En otra realización, un disolvente puede estar presente en exceso. Cuando hay dos disolventes, los disolventes pueden estar presentes a una razón v/v de aproximadamente 1:0,01, 1:0,1, 1:0,5, 1:0,9, 1:1, 1:1,5, 1:2, o 1:3. En una realización preferida, el disolvente orgánico comprende una mezcla 1:1 v/v de dimetilsulfóxido y 1,2-propildiol, respectivamente.

15 La reacción del aceptor de protones con la capa orgánica que comprende el compuesto que comprende la Fórmula (VI) se puede realizar a una variedad de temperaturas durante un período de tiempo suficiente para formar el compuesto que comprende la Fórmula (II). En general, la reacción se puede llevar a cabo durante una cantidad de tiempo que oscila de 1 hora a 5 horas. La reacción se lleva a cabo generalmente a una temperatura que oscila de 20 60°C a 140°C. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 100°C a 130°C durante aproximadamente las primeras 3 horas de la reacción y a 60°C a 80°C durante el resto de la reacción.

El procedimiento puede comprender adicionalmente la reducción del disolvente. El disolvente se puede reducir mediante cualquier medio conocido en la técnica, incluyendo la reducción a vacío, la destilación y la decantación. En una realización preferida, el disolvente se reduce mediante destilación.

25 (ii) extracción

El procedimiento puede comprender adicionalmente una extracción como se describe en la Sección (I)(a)(v). En tales realizaciones, la capa orgánica de la extracción contiene el compuesto que comprende la Fórmula (II).

En algunos aspectos de la invención, el compuesto que comprende la Fórmula (II) se aísla por medios conocidos en la técnica, incluyendo a través de cromatografía y evaporación del disolvente.

35 (d) Formación de una sal del compuesto que comprende la Fórmula (II)

En un aspecto de la invención, el compuesto que comprende la Fórmula (II) puede ser aislado en forma de una sal del compuesto que comprende la Fórmula (II). La forma de sal puede ser producida por reacción con un ácido correspondiente para formar la sal de alcaloide. En realizaciones preferidas, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada entre hidrocloreto, hidrobromuro, fosfato, sulfato, metanosulfonato, acetato, formiato, ácido tartárico, bitartrato, estearato, ftalato, hidroyoduro, lactato, monohidrato, mucato, nitrato, fosfato, salicilato, fenilpropionato, isobutirato, hipofosfito, maleico, málico, citrato, isocitrato, succinato, lactato, gluconato, glucuronato, piruvato, oxalato, fumarato, propionato, aspartato, glutamato, benzoato y tereftalato.

45 La sal del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede ser aislada por métodos conocidos en la técnica. En una realización, la sal del compuesto que comprende la Fórmula (II) puede ser aislada mediante precipitación, seguido de secado.

50 (e) Formación de un compuesto que comprende la Fórmula (III) a partir del compuesto que comprende la Fórmula (II)

En otro aspecto de la invención, el compuesto que comprende la Fórmula (II) o sal del mismo se pueden convertir en el compuesto que comprende la Fórmula (III) o una sal del mismo por contacto con un agente de hidrólisis. La estructura del compuesto que comprende la Fórmula (III) se presenta a continuación en la sección (II).

55 La hidrólisis del compuesto que comprende la Fórmula (II) se puede realizar con o sin aislamiento del compuesto que comprende la Fórmula (II). La hidrólisis del enolato para formar la cetona se puede realizar por métodos conocidos en la técnica. Generalmente, la hidrólisis comprende agua. La hidrólisis puede comprender adicionalmente un donador de protones. Los donadores de protones adecuados pueden incluir los que se enumeran en la Sección (I)(a)(ii).

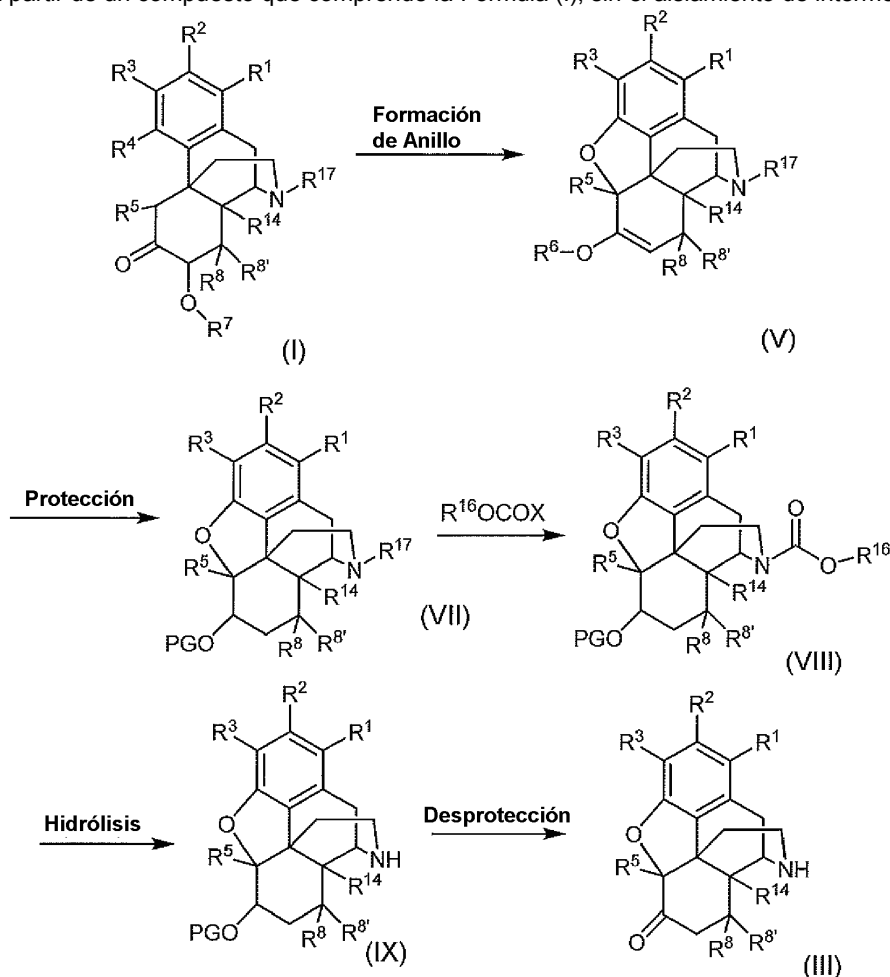
60 La sal del compuesto que comprende la Fórmula (III) se puede formar como se describe en la Sección (II)(e). El compuesto que comprende la Fórmula (III) o la sal del compuesto que comprende la Fórmula (III) se pueden aislar mediante cualquier medio conocido en la técnica.

El rendimiento y la pureza de los compuestos que comprenden la Fórmula (II), Fórmula (III), o las sales de cualquiera de las Fórmulas (II) o (III) puede variar dependiendo de las condiciones de reacción. El rendimiento generalmente oscila de 40% a 60%. En algunas realizaciones, el rendimiento puede ser superior a 50%, o superior a 60%. La pureza del compuesto puede variar. En algunas realizaciones, la pureza de los compuestos es superior a 85%, o superior a 90%, o superior a 95%.

En algunas realizaciones, los procedimientos pueden proporcionar los compuestos en una configuración concreta. Los carbonos C-5, C-9, C-13 y C-14 de los compuestos que comprenden la Fórmula (II), la Fórmula (III), o las sales de cualquiera de las Fórmulas (II) o (III) puede ser o bien (R) o (S), siempre que tanto C-15 y C-16 se encuentren en el mismo lado de la molécula. En una realización, los estereocentros C-5, C-9, C-13 y C-14 del compuesto que comprende la Fórmula (II), la Fórmula (III), o las sales de cualquiera de las Fórmulas (II) o (III) se seleccionan entre RRRR, RRRS, RRSR, RRSS, RSRs, RSRR, RSSR, RSSS, SRRR, SRRS, SRSR, SRSS, SSRS, SSRR, SSSR, y SSSS, respectivamente. En otro aspecto, los estereocentros C-5, C-9, C-13 y C-14 del compuesto que comprende la Fórmula (II), la Fórmula (III), o las sales de cualquiera de las Fórmulas (II) o (III) se seleccionan entre RRSR, SRSR, RSRS, y SSRS, respectivamente. En otra realización, los estereocentros C-5, C-9, C-13 y C-14 del compuesto que comprende la Fórmula (II), la Fórmula (III), o las sales de cualquiera de las Fórmulas (II) o (III) son RRSR, respectivamente. En otra realización más, los estereocentros C-5, C-9, C-13 y C-14 del compuesto que comprende la Fórmula (II), la Fórmula (III), o las sales de cualquiera de las Fórmulas (II) o (III) son SSRS, respectivamente.

(II) Procedimiento para producir el compuesto que comprende la Fórmula (III)

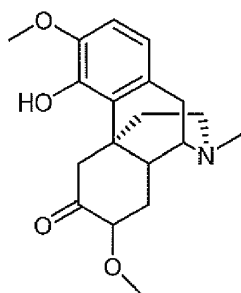
En otro aspecto más de la invención, el procedimiento proporciona la producción de un compuesto que comprende la Fórmula (III) a partir de un compuesto que comprende la Fórmula (I), sin el aislamiento de intermedios.



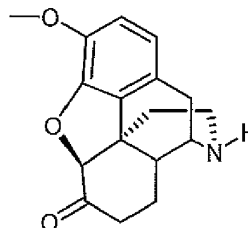
en donde no se aíslan los intermedios, PG es un grupo protector, y los grupos R se definen como antes en la sección (I).

En una realización, R³ es alquilo o alcoxi; y R⁶, R⁷, R¹⁶ y R¹⁷ son independientemente alquilo o alquilo sustituido. En otro aspecto más de la invención, R¹, R², R⁵, R⁸, R^{8'}, R¹⁴ y R¹⁵ son hidrógeno; R³ es {-}OCH₃; y R⁶, R⁷ y R¹⁷ son metilo.

En otra realización más de la invención, el compuesto que comprende la Fórmula (I) es dihidrosinomenina y el compuesto que comprende la Fórmula (III) es (+)-norhidrocodona.



dihidrosinomenina



(+)-norhidrocodona

5

(a) Formación de un compuesto que comprende la Fórmula (V) a partir del compuesto que comprende la Fórmula (I)

10 En una realización, el compuesto que comprende la Fórmula (I) se puede transformar en un compuesto que comprende la Fórmula (V) a través de la formación del anillo del compuesto que comprende la Fórmula (I) tal como se describe en la Sección (I)(a)(i)-(v).

(b) Formación de un compuesto que comprende la Fórmula (VII) a partir del compuesto que comprende la Fórmula (V)

15

Un compuesto que comprende la Fórmula (VII) se puede formar mediante la reacción de la capa orgánica resultante de la formación del compuesto que comprende la Fórmula (V) con un grupo protector adecuado.

(i) grupos protectores

20

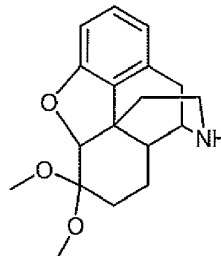
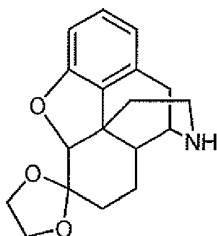
En un aspecto de la invención, el grupo cetona C-6 del compuesto que comprende la Fórmula (V) está protegido. La protección del radical cetona C-6 se puede realizar por medio de una variedad de métodos conocidos en la técnica. Una variedad de grupos protectores y la síntesis de los mismos se puede encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T. W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, Cuarta Edición, 2007. Los ejemplos de grupos protectores de carbonilo incluyen acetales, alquilos, cetales, acetales cíclicos, cetales cíclicos, mono- o ditiacetales, mono- o ditiocetales, dioles, silanos, hidrazonas, hidrazonas sustituidas u oximas. Los ejemplos de grupos protectores específicos incluyen dimetil acetal, S,S-dimetiltioacetal, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, S,S'-dimetilcetal, 1,3-ditiano, 1,3-ditiolano, 1,3-oxatiolano, N,N-dimetilhidrazona, 1,3-oxatiolano, 1,2-bis(trimetilsililoxi)etano y 1,2-etanodiol, propano 1,3-diol. En una realización, el grupo protector se forma mediante reacción con 1,2-etanodiol.

25

30

En los esquemas de reacción, el grupo protector de carbonilo está representada por OPG. Esto representa que el grupo protector está unido a un grupo que contiene al menos un oxígeno. Como apreciará un experto en la técnica, el grupo protector puede comprender adicionalmente enlaces con el compuesto protegido, por ejemplo a través de la unión con otro grupo oxígeno C6. Los ejemplos ilustrativos de grupos protectores de carbonilo C6 se muestran a continuación en la estructura de núcleo de morfina.

35



(ii) condiciones de reacción

40

El tiempo y la temperatura de la reacción de protección pueden variar en función del grupo protector seleccionado. En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura que oscila de 0°C a 80°C. En realizaciones alternativas, la reacción se realiza a aproximadamente 0°C, aproximadamente 10°C, aproximadamente 20°C, aproximadamente 30°C, aproximadamente 40°C o aproximadamente 50°C. En una realización preferida, la reacción se realiza a aproximadamente 68°C. El momento de la reacción puede variar y variará. En algunas realizaciones, la

reacción se puede llevar a cabo en el transcurso de aproximadamente 30 minutos. En otras realizaciones más, la reacción se puede llevar a cabo en el transcurso de aproximadamente 5 horas. En una realización preferida, la reacción se puede llevar a cabo en el transcurso de aproximadamente 3 horas.

- 5 El procedimiento puede comprender adicionalmente un disolvente para la reacción de protección. Los ejemplos no limitantes de los disolventes incluyen los enumerados en la Sección (I)(a)(iii). En una realización, el disolvente se selecciona entre clorobenceno, cloroformo y tolueno. En una realización preferida, el disolvente es tolueno.

(iii) extracción

- 10 En una realización, la solución resultante de la reacción de protección se somete a una extracción. La extracción se puede llevar a cabo como se describe en la Sección (I)(a)(v). En una realización el disolvente para la extracción se selecciona entre clorobenceno, cloroformo y tolueno. En una realización preferida, el disolvente es el tolueno.

- 15 (c) Formación de un compuesto que comprende la Fórmula (VIII) a partir del compuesto que comprende (VII)

En otra realización, el procedimiento proporciona un compuesto que comprende la Fórmula (VIII). La reacción para formar el compuesto que comprende la Fórmula (VIII) se puede llevar a cabo con la capa orgánica producida en la síntesis del compuesto que comprende la Fórmula (VII). La reacción para formar el compuesto que comprende la Fórmula (VIII) se puede llevar a cabo en la capa orgánica resultante de la síntesis del compuesto que comprende la Fórmula (VII) sin aislar el compuesto que comprende la Fórmula (VII).

La reacción con el compuesto que comprende $R^{16}OCOX$ puede realizarse como se describe en la Sección (I)(b)(i)-(iv). La capa orgánica resultante contiene el compuesto que comprende la Fórmula (VIII).

- 25 (d) Formación de un compuesto que comprende la Fórmula (IX) a partir del Compuesto que comprende (VIII)

La formación de un compuesto que comprende la Fórmula (IX) puede proseguir a partir de la capa orgánica que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (VIII). La capa orgánica que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (VIII) se puede utilizar sin aislamiento del compuesto que comprende la Fórmula (VIII). La formación del compuesto que comprende la Fórmula (IX) comprende, generalmente, la reacción con un aceptor de protones. El aceptor de protones se puede seleccionar entre los que se enumeran en la Sección (I)(b)(i). En una realización preferida, el aceptor de protones es el hidróxido de sodio.

35 La cantidad del aceptor de protones añadido a la capa orgánica puede variar y variará dependiendo de la fuerza del aceptor de protones. En algunas realizaciones, el aceptor de protones se añade a una razón molar que oscila de 1:1 a 1:10 de la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones. En una realización alternativa, el aceptor de protones se añade a una razón molar que oscila de 1:2 a 1:5 de la cantidad de partida del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones. En una realización preferida, el aceptor de protones se añade a una razón molar de aproximadamente 1:2 del compuesto cantidad de partida que comprende la Fórmula (I) con respecto al aceptor de protones.

(i) condiciones de reacción

45 La reacción con el aceptor de protones puede comprender adicionalmente uno o más disolventes orgánicos. El disolvente o disolventes se pueden seleccionar entre los que se enumeran en la Sección (I)(a)(iii). Cuando están presentes uno o más disolventes orgánicos en la reacción los disolventes pueden estar presentes en cualquier proporción sin limitación. En algunas realizaciones, pueden estar presentes uno o más disolventes a aproximadamente la misma razón en volumen. En otra realización, un disolvente puede estar presente en exceso. Cuando hay dos disolventes, los disolventes pueden estar presentes a una razón de aproximadamente 1:0,01, 1:0.1, 1:0.5, 1:0.9, 1:1, 1:1.5, 1:2, o 1:3 v/v. En una realización preferida, el disolvente orgánico comprende una mezcla 1:1 v/v de dimetilsulfóxido y 1,2-propildiól, respectivamente.

55 La reacción del aceptor de protones con el compuesto que comprende la Fórmula (VIII) se puede realizar a una variedad de temperaturas durante un período de tiempo suficiente para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IX). En general, la reacción se puede llevar a cabo durante una cantidad de tiempo que oscila de 1 hora a 10 horas. La reacción es generalmente a cabo a una temperatura que oscila de 40°C a 140°C. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 100°C a 130°C durante aproximadamente las primeras 3 horas de la reacción y a 50°C a 80°C para el resto de la reacción.

60 (ii) extracción

El procedimiento puede comprender adicionalmente una extracción como se describe en la Sección (I)(a)(v). En tales realizaciones, la capa orgánica de la extracción contiene el compuesto que comprende la Fórmula (II).

(e) Formación de un compuesto que comprende la Fórmula (III) a partir del compuesto que comprende la Fórmula (IX)

5 En otro aspecto, el procedimiento proporciona un compuesto que comprende la Fórmula (III) mediante reacción del compuesto que comprende la Fórmula (IX). La reacción para formar el compuesto que comprende la Fórmula (III) se puede llevar a cabo con la capa orgánica producida en la síntesis del compuesto que comprende la Fórmula (IX). La reacción para formar el compuesto que comprende la Fórmula (III) se puede llevar a cabo en la capa orgánica resultante de la síntesis del compuesto que comprende la Fórmula (IX) sin aislamiento del compuesto que
10 comprende la Fórmula (IX).

La reacción para formar el compuesto que comprende la Fórmula (III) puede comprender adicionalmente un donador de protones. El donador de protones se puede seleccionar entre los que se enumeran en la Sección (I)(a)(ii). En una realización preferida, el donador de protones es el ácido sulfúrico.
15

El donador de protones está presente preferiblemente en una solución acuosa. La concentración del donador de protones en el sistema acuoso puede variar y variará dentro del alcance de la invención. En algunas realizaciones, la concentración varía de 1 M a 18 M. En otras realizaciones la concentración oscila de 1 M a 10 M. En una realización preferida, la concentración del donador de protones en la solución acuosa es de aproximadamente 5 M.
20

(i) condiciones de reacción

La reacción puede realizarse a temperaturas que oscilan de 20°C a 100°C. En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura que oscila de 40°C a 80°C. Por ejemplo, la reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 20°C, aproximadamente 30°C, aproximadamente 40°C, aproximadamente 50°C, aproximadamente 60°C, aproximadamente 70°C, aproximadamente 80°C, aproximadamente 90°C, o aproximadamente 100°C. La reacción generalmente se lleva a cabo a temperaturas ambiente. En una realización preferida, la reacción se puede llevar a cabo a aproximadamente 70°C.
25

(ii) extracción

La reacción puede comprender adicionalmente una o más extracciones entre una capa orgánica y una capa acuosa como se describe en la Sección (I)(b)(iv).

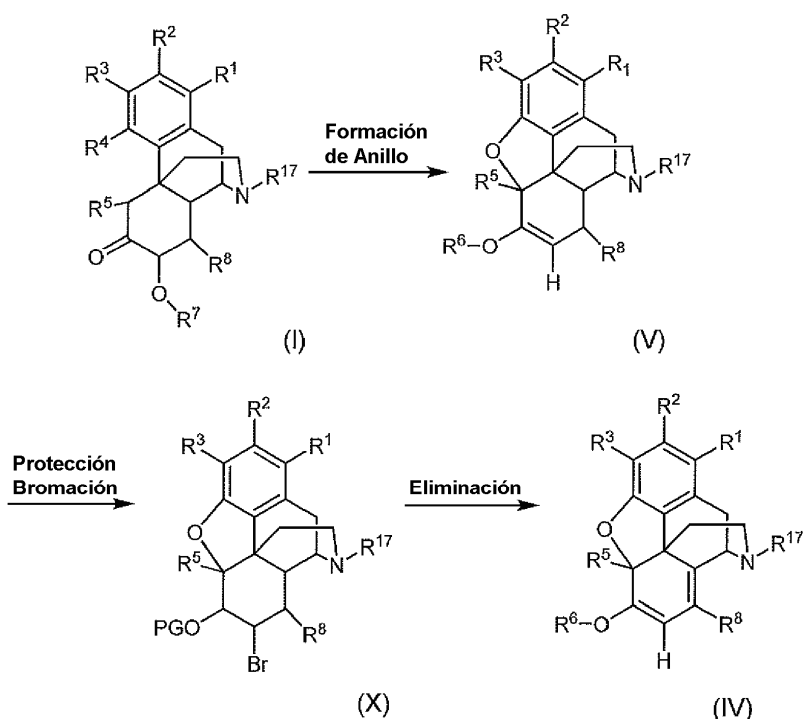
35 En un aspecto de la invención, el compuesto que comprende la Fórmula (III) se puede aislar en forma de la sal del compuesto que comprende la Fórmula (III). La forma de sal puede ser producida por medio de reacción con un ácido correspondiente para formar la sal de alcaloide, preferiblemente una sal de alcaloide farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones el ácido para formar las sales farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, sulfato, metanosulfonato, acetato, formiato, ácido tartárico, bitartrato, estearato, ftalato, hidroyoduro, lactato, monohidrato, mucato, nitrato, fosfato, salicilato, fenilpropionato, isobutirato, hipofosfito, maleico, málico, citrato, isocitrato, succinato, lactato, gluconato, glucuronato, piruvato, oxalato, fumarato, propionato, aspartato, glutamato, benzoato, y tereftalato. La sal del compuesto que comprende la Fórmula (III) puede ser aislada mediante cualquier medio conocido en la técnica, incluyendo mediante precipitación, seguido de secado.
40

45 El rendimiento y la pureza del compuesto que comprende la Fórmula (III) o la sal del mismo puede variar dependiendo de las condiciones de reacción. El rendimiento generalmente oscila de 40% a 70%. En algunas realizaciones, el rendimiento puede ser superior a 50%. La pureza del compuesto puede variar. En algunas realizaciones, la pureza de los compuestos es superior a 85%, o superior a 90%, o superior a 95%.

50 En algunas realizaciones, el procedimiento produce compuestos que tienen una configuración concreta. Los carbonos C-5, C-9, C-13, y C-14 del compuesto que comprende la Fórmula (III) o las sales de de los mismos pueden ser (R) o (S), siempre que tanto C-15 y C -16 se encuentran en el mismo lado de la molécula. En una realización, los estereocentros C-5, C-9, C-13, y C-14 del compuesto que comprende la Fórmula (III) o sus sales se seleccionan entre RRRR, RRRS, RRSR, RRSS, RSRS, RSRR, RSSR, RSSS, SRRR, SRRS, SRSR, SRSS, SSRS, SSRR, SSSR, y SSSS, respectivamente. En otra realización, los estereocentros C-5, C-9, C-13 y C-14 del compuesto que comprende la Fórmula (III) o sus sales se selecciona entre RRSR, SRSR, RSRS, y SSRS, respectivamente. En otra realización, los estereocentros C-5, C-9, C-13 y C-14 del compuesto que comprende la Fórmula (III) o sus sales son RRSR, respectivamente. En otra realización más, los estereocentros C-5, C-9, C-13 y C-14 del compuesto que comprende la Fórmula (III) o sus sales son SSRS, respectivamente.
55
60

(III) Procedimiento para producir un compuesto que comprende la Fórmula (IV)

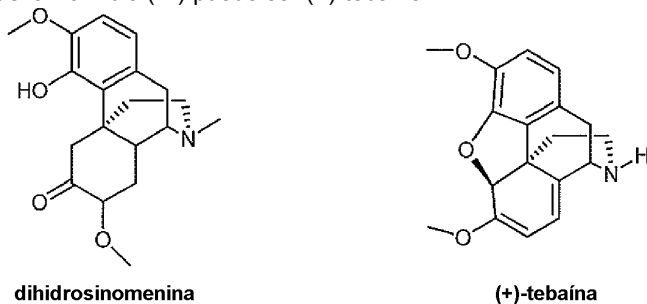
En otro aspecto de la invención, el procedimiento proporciona un compuesto que comprende la Fórmula (IV) del compuesto que comprende la Fórmula (I) sin el aislamiento de intermedios.



en donde no se aíslan los intermedios, PG es un grupo protector, y los grupos R se definen como en la sección (I) con la excepción de que R⁶ y R¹⁷ se seleccionan entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido.

5 En una realización, R³ es alquilo o alcoxi; y R⁶, R⁷ y R¹⁷ son independientemente alquilo o alquilo sustituido. En otro aspecto más de la invención, R¹, R², R⁵, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno; R³ es {-}OCH₃; y R⁶, R⁷ y R¹⁷ son metilo.

10 En otra realización más de la invención, el compuesto que comprende la Fórmula (I) puede ser dihidrosinomenina y el compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede ser (+)-tebaína.



(a) Formación de un compuesto que comprende la Fórmula (V) a partir del compuesto que comprende la Fórmula (I)

15 En una realización, el compuesto que comprende la Fórmula (I) se puede transformar en un compuesto que comprende la Fórmula (V) a través de la formación de anillo del compuesto que comprende la Fórmula (I) tal como se describe en la Sección (I)(a)(i)-(v) .

20 (b) Formación de un compuesto que comprende la Fórmula (X) a partir de un compuesto que comprende la Fórmula (V)

25 En otro aspecto, el procedimiento proporciona un compuesto que comprende la Fórmula (X) mediante reacción del compuesto que comprende la Fórmula (V) con un reactivo de bromación. La reacción para formar el compuesto que comprende la Fórmula (X) se puede llevar a cabo con la capa orgánica producida en la formación del compuesto que comprende la Fórmula (V) descrita en la Sección (III)(a). La reacción para formar el compuesto que comprende la Fórmula (X) se puede llevar a cabo en la capa orgánica resultante de la síntesis del compuesto que comprende la Fórmula (V) sin aislamiento del compuesto que comprende la Fórmula (V).

(I) reactivo de bromación

La reacción para formar el compuesto que comprende la Fórmula (X) a partir del compuesto que comprende la Fórmula (V) implica poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (V) con un reactivo de bromación. Preferiblemente, el reactivo de bromación transmite un átomo de bromo al doble enlace para dar como resultado el compuesto que comprende la Fórmula (X). El reactivo de bromación se puede seleccionar a partir de los reactivos de bromación conocidos en la técnica incluyendo, pero no limitados a, bromo, N-bromosuccinimida, tribromuro de piridinio, hidrottribromuro de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y bromuro de benciltrimetilamonio.

(ii) condiciones de reacción

El procedimiento puede comprender adicionalmente un disolvente para la reacción con el reactivo de bromación. Los ejemplos de los disolventes incluyen los enumerados en la Sección (I)(a)(iii). En una realización, el disolvente es un disolvente alcohólico seleccionado entre metanol, etanol, isopropanol, y propanol. En una realización preferida, el disolvente es el metanol.

La reacción puede comprender adicionalmente un donador de protones. El donador de protones se puede seleccionar entre los que se enumeran en la Sección (I)(a)(ii). En una realización preferida, el donador de protones es el ácido metanosulfónico.

El tiempo y la temperatura de la reacción entre el compuesto que comprende la Fórmula (V) y el reactivo de bromación puede variar dependiendo del reactivo de bromación elegido. En algunas realizaciones, la reacción se realiza a una temperatura que oscila de -20°C a 80°C. En realizaciones alternativas, la reacción se realiza a aproximadamente 0°C, aproximadamente 10°C, aproximadamente 25°C, aproximadamente 50°C, aproximadamente 65°C o aproximadamente 80°C. En una realización preferida, la reacción se realiza a aproximadamente 63°C. El momento de la reacción puede variar y variará. En algunas realizaciones, la reacción se puede llevar a cabo en el transcurso de aproximadamente 30 minutos. En todavía otras realizaciones; la reacción se puede llevar a cabo en el transcurso de aproximadamente 5 horas. En una realización preferida, la reacción se puede llevar a cabo en el transcurso de aproximadamente 3 horas.

(iii) la protección

En algunos aspectos de la invención, la reacción puede comprender adicionalmente la protección del grupo cetona C-6 del compuesto que comprende la Fórmula (V). En algunas realizaciones, la protección se produce al mismo tiempo que la reacción de bromación. En realizaciones concretas, la reacción con el disolvente proporciona protección para el grupo C-6 en forma de un grupo protector de alcoxi. En otras realizaciones, la protección se puede llevar a cabo como se describe en (II)(b)(i).

(iv) extracción

El procedimiento puede comprender adicionalmente una o más extracciones como se describe en cualquiera de la sección (I)(a)(v) o la Sección (II)(a)(iv).

(c) Formación de un compuesto que comprende la Fórmula (IV) a partir del Compuesto que comprende la Fórmula (X)

En otro aspecto, el procedimiento proporciona un compuesto que comprende la Fórmula (IV) mediante reacción del compuesto que comprende la Fórmula (X) con un aceptor de protones. La reacción para formar el compuesto que comprende la Fórmula (X) se puede llevar a cabo en la capa orgánica resultante de la síntesis del compuesto que comprende la Fórmula (X) sin aislamiento del compuesto que comprende la Fórmula (X).

El aceptor de protones se puede seleccionar entre los aceptores de protones enumerados en la sección (I)(b)(i). En una realización, el aceptor de protones se puede seleccionar entre los aceptores de protones alcóxido. En una realización preferida, el aceptor de protones es t-butóxido de potasio. La cantidad de aceptor de protones puede variar sin apartarse del alcance de la invención.

(i) condiciones de reacción.

Las condiciones de reacción pueden variar y variarán. En una realización, las condiciones de reacción pueden llevarse a cabo a temperaturas que oscilan de 20°C a 120°C. En algunas realizaciones, la reacción puede realizarse a una temperatura de 60°C a 100°C. Por ejemplo, la reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 60°C, aproximadamente 70°C, aproximadamente 80°C, aproximadamente 90°C, o aproximadamente 100°C.

El procedimiento puede comprender adicionalmente un disolvente para la reacción con el aceptor de protones. Los disolventes se describen en la Sección (I)(a)(iii).

(ii) extracción

El procedimiento puede comprender adicionalmente una o más extracciones entre un disolvente orgánico y agua como se describe en cualquiera de la sección I(a)(v) o la Sección II(a)(iv).

El rendimiento y la pureza del compuesto que comprende la Fórmula (IV) pueden variar dependiendo de las condiciones de reacción. El rendimiento generalmente oscila de 40% a 60%. En algunas realizaciones, el rendimiento puede ser superior a 50%, o superior a 60%. La pureza del compuesto puede variar. En algunas realizaciones, la pureza de los compuestos es superior a 85%, o superior a 90%, o superior a 95%.

En algunas realizaciones, el procedimiento puede proporcionar los compuestos en una configuración concreta. Los carbonos C-5, C-9, y C-13 del compuesto que comprende la Fórmula (IV) o sus sales pueden ser (R) o (S), siempre que tanto C-15 y C-16 estén en el mismo lado de la molécula. En una realización, los estereocentros C-5, C-9 y C-13 del compuesto que comprende la Fórmula (IV) o sus sales se seleccionan entre RRR, RRS, RSS, RSR, SRS, SRR, SSR, y SSS, respectivamente. En otra realización, los estereocentros C-5, C-9 y C-13 se seleccionan entre RRS, SRS, SSR y RSR, respectivamente. En otra realización, los estereocentros C-5, C-9 y C-13 del compuesto que comprende la Fórmula (IV) o su sal son RRR, respectivamente. En otra realización más, los estereocentros C-5, C-9 y C-13 del compuesto que comprende la Fórmula (III) o su sal son SSS, respectivamente.

Definiciones

Cuando se introducen elementos de las realizaciones descritas en la presente memoria, los artículos "un", "uno", "una", "el", "la" y "dicho" o "dichos" pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

Los compuestos descritos en la presente memoria tienen centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente se pueden aislar en forma ópticamente activa o racémica. Se desean todas las formas racémicas, diastereoméricas, quirales y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que la estereoquímica específica o la forma isomérica se indiquen específicamente.

El término "acilo", según se utiliza en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, indica el radical formado por la eliminación del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, $RC(O)-$, en 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.

El término "aciloxi", según se utiliza en la presente memoria 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, $RC(O)O-$ en donde R se define igual que se ha definido con respecto al término "acilo".

El término "alilo", según se utiliza en la presente memoria no sólo se refiere al compuesto que contiene el grupo alilo sencillo ($CH_2=CH-CH_2-$), sino también a los compuestos que contienen grupos alilo o grupos alilo que forman parte de un sistema de anillos sustituidos.

El término "alquilo" según se utiliza en la presente memoria describe grupos que son preferiblemente 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 y hexilo.

El término "alqueno" según se utiliza en la presente memoria describe grupos que son preferiblemente 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 incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo y hexenilo.

El término "alcóxido" o "alcoxi", según se utiliza en la presente memoria es la base conjugada de un alcohol. El alcohol puede ser de cadena lineal, ramificado, cíclico, e incluye compuestos ariloxi.

El término "alquino" según se utiliza en la presente memoria describe grupos que son preferiblemente alquino 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 e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo y hexinilo.

El término "aromático", según se utiliza en la presente memoria solo o como parte de otro grupo indica un anillo o sistema anular planar conjugados homo- o hetero-cíclicos opcionalmente sustituidos que comprenden electrones deslocalizados. Estos grupos aromáticos son preferiblemente grupos monocíclicos (por ejemplo, furano o benceno), bicíclicos, o tricíclicos que contienen de 5 a 14 átomos en la porción anular. El término "aromático" incluye los grupos

"arilo" definidos a continuación.

Los términos "arilo" o "Ar" según se utilizan en la presente memoria solos o como parte de otro grupo indican grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción anular, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido.

El término "enriquecimiento" significa una cantidad por encima de la distribución estadística si todos los centros quirales tienen la misma probabilidad de ser alfa o beta.

Los términos "carbociclo" o "carbocíclico" según se utiliza en la presente memoria solos o como parte de otro grupo indican un anillo o sistema anular homocíclicos, aromáticos o no aromáticos, opcionalmente sustituidos en los que todos los átomos en el anillo son carbono, preferiblemente con 5 o 6 átomos de carbono en cada anillo. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro, y tio.

Los términos "epoxi" o "epóxido", según se utilizan en la presente memoria significan un éter cíclico. La estructura anular comprende generalmente de 2 a 5 átomos de carbono en el anillo.

Los términos "halógeno" o "halo" según se utilizan en la presente memoria solos o como parte de otro grupo se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

El término "heteroátomo" se refiere a átomos distintos de carbono e hidrógeno.

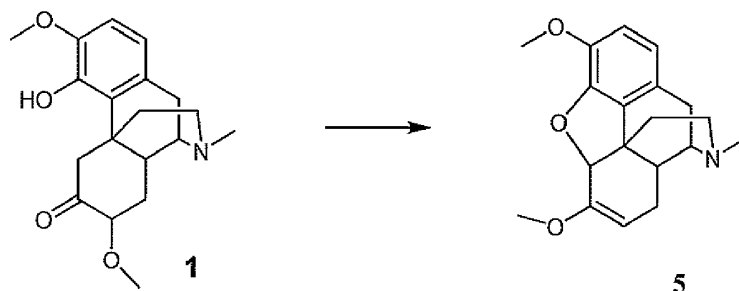
El término "heteroaromático", según se utiliza en la presente memoria solo o como parte de otro grupo indica grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroaromático tiene preferiblemente 1 ó 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. Los grupos ilustrativos 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 e imidazopiridilo. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro, y tio.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" tal según se utilizan en la presente memoria solos o como parte de otro grupo indican grupos aromáticos o no aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, totalmente saturados o insaturados, opcionalmente sustituidos, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 ó 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferiblemente 1 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 heterociclo ilustrativos incluyen compuestos heteroaromáticos como los descritos anteriormente. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro, y tio.

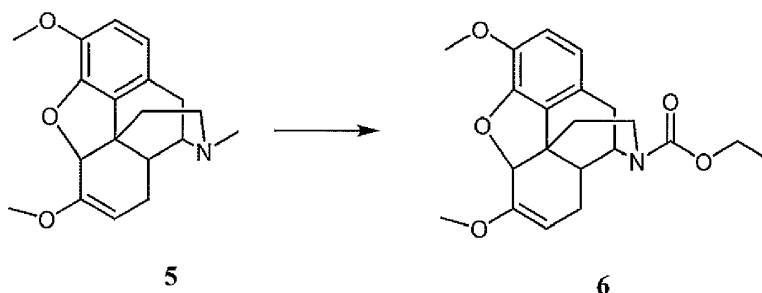
Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo" según se utilizan en la presente memoria describen compuestos o radicales orgánicos que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos radicales incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo. Estos radicales también incluyen alquilo, alquenilo, alquinilo, y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique lo contrario, estos radicales comprenden preferiblemente de 1 a 20 átomos de carbono.

El término "grupo protector", según se utiliza en la presente memoria indica un grupo capaz de proteger un radical concreto, en donde el grupo protector se puede eliminar, después de la reacción para la que se emplea la protección, sin alterar al resto de la molécula. Una variedad de grupos protectores y la síntesis de los mismos se puede encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T. W. Greene y Wuts P.G.M., John Wiley & Sons, 1999.

Los radicales "hidrocarbilo sustituido" descritos en la presente memoria son radicales hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo distinto de carbono, incluyendo radicales en los que un átomo de la cadena carbonada está sustituido con un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, o un átomo de halógeno, y radicales en los que la cadena carbonada comprende sustituyentes adicionales. Estos sustituyentes incluyen alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alquenilo, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro, y tio.

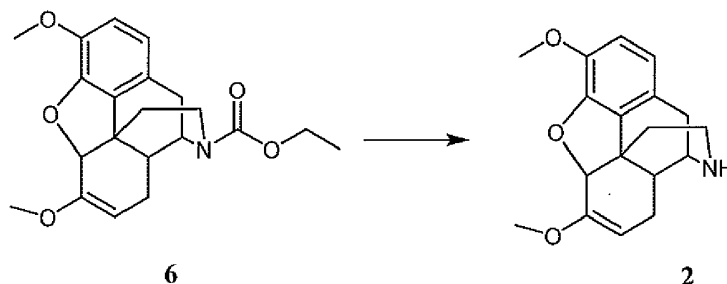
Ejemplos**Ejemplo 1. Conversión del Compuesto 1 en el Compuesto 5**

5 Se combinó dihidrosinomenina (compuesto **1**) (332,1 g; 1 mol) con metanol (165 ml), acetonitrilo (1499 ml) y ortoformiato de trimetilo (219 ml; 2 moles) en un matraz y se agitó en nitrógeno. Se añadió ácido metanosulfónico (MeSO₃H) (194,6 ml; 2 moles) durante 15 minutos para formar una solución. El contenido del matraz se calentó a 63°C durante 2 horas y después se calentó para separar por destilación 1.160 ml de disolvente. Se añadieron acetonitrilo (850 ml) y ácido metanosulfónico (64,8 ml) y a continuación se separaron 850 ml de disolvente mediante destilación. Se añadieron acetonitrilo (850 ml) y ácido metanosulfónico (64,8 mL) y a continuación se separaron 1.000 ml de disolvente mediante destilación. El contenido del matraz se enfrió y se produjeron 1.035 g de compuesto **5** con un rendimiento de 60%.

Ejemplo 2. Conversión del Compuesto 5 en el Compuesto 6

20 La solución del Ejemplo 1 (276 g) se añadió a una solución de hidróxido de sodio preparada a partir de 120 g de un hidróxido de sodio al 50% y 300 ml de agua para formar un precipitado. Se añadió tolueno (300 g) y se calentó a 68°C mientras se agitaba. Se dejó que la solución se separara en dos capas. Las dos capas se aislaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua (500 ml X 2). La capa orgánica se calentó a reflujo utilizando una trampa de destilación (Dean Stark). La solución se enfrió por debajo de 38°C.

25 Se añadió bicarbonato de sodio (39 g) a la solución y la solución se agitó bajo un manto de nitrógeno. Se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (46 g; 0,5 moles) a la mezcla durante un período de 1,5 h. La solución resultante se calentó durante 30 minutos adicionales. La solución se diluyó con 400 ml de agua y se agitó a 63°C durante 30 min, y después se dejó que se separara en dos capas. Se aislaron las dos capas, y la capa orgánica se lavó con ácido acético al 1% (300 ml) y agua (300 ml). La capa orgánica contenía el compuesto **6**.

Ejemplo 3. Conversión del compuesto 6 en el Compuesto 2

35 Se añadieron dimetilsulfóxido (DMSO) (85 ml) y 1,2-propildioliol (85 ml), y NaOH al 50% (43 g) a la solución final del Ejemplo 2. La mezcla se calentó para separar por destilación el disolvente hasta que la mezcla de reacción alcanzó

120°C y se mantuvo a 120°C durante 3 horas, después se enfrió a 75°C. Se añadieron a la solución tolueno (300 mL) y agua (500 ml). La mezcla se agitó a 75°C durante 20 minutos y se dejó que se separara en dos capas. La capa acuosa se extrajo con tolueno (170 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua (400 ml). El producto (compuesto 2) estaba en la solución de tolueno.

5

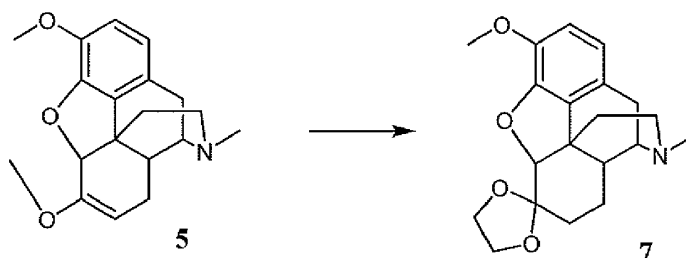
Ejemplo 4. Aislamiento de la sal del Compuesto 2

10

La mitad de la solución de tolueno final del Ejemplo 3 se agitó con alcohol isopropílico (IPA) (60 ml). Se añadió gota a gota HBr al 48% en agua a la solución hasta que se obtuvo un pH de 3. La solución se agitó a 20°C durante 2 horas y se filtró. Los sólidos obtenidos se lavaron tres veces con IPA (20 ml X 3), se secaron en un horno de vacío a 60°C durante 18 h para proporcionar 21,03 g del compuesto **2.HBr** producido. El rendimiento global fue de 43% a partir del compuesto 1.

15

Ejemplo 5. Conversión del compuesto 5 en el Compuesto 7

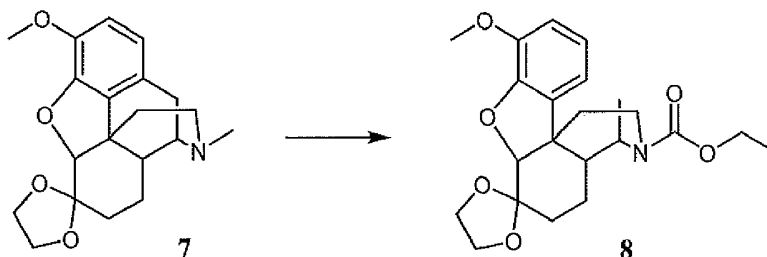


20

Una porción de la solución final del Ejemplo 1 (276 g) se transfirió a un matraz. Se añadió 1,2-etanodiol (48 g). La mezcla se agitó durante 30 min. La solución resultante se añadió a una solución preparada a partir de 120 g de NaOH al 50% y agua (300 ml). Se añadió tolueno (300 g) y la solución resultante se calentó a 68°C mientras se agitaba. Se dejó que la solución se separara en dos capas, que se aislaron a continuación. La capa orgánica se lavó dos veces con agua (500 ml X 2). La capa orgánica se calentó a continuación a reflujo y se destiló utilizando un aparato de Dean Stark para eliminar el agua. La solución se enfrió por debajo de 38°C. El solución contenía el compuesto 7.

25

Ejemplo 6. Conversión del Compuesto 7 en el Compuesto 8

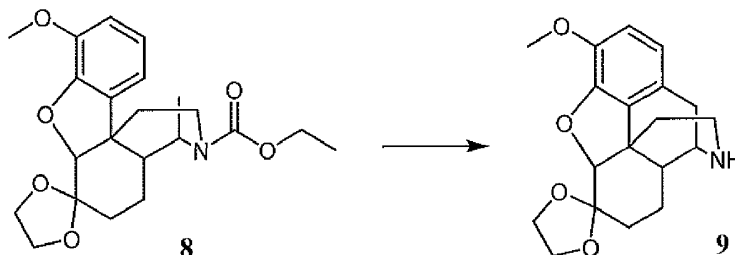


30

Se añadieron bicarbonato de sodio (39 g) y cloroformato de etilo (52 g) a la solución final del Ejemplo 5. La solución resultante se calentó y se agitó bajo nitrógeno durante 3 horas de 38°C a 63°C. Se añadió agua (400 ml), la solución se agitó a 63°C durante 30 min y después se dejó separar en dos capas. Las dos capas se aislaron y la capa orgánica se lavó con una solución de ácido acético acuoso al 1% (300 ml) y agua (300 ml). La capa orgánica contenía el compuesto 8.

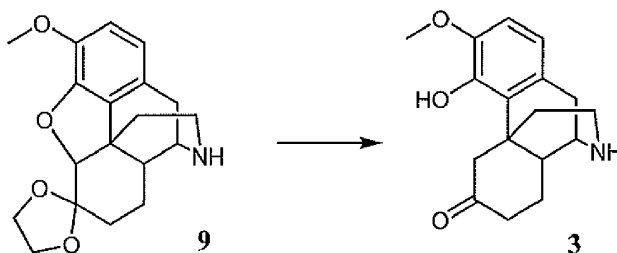
35

Ejemplo 7. Conversión del Compuesto 8 en el Compuesto 9



5 A la solución final del Ejemplo 6, se le añadieron DMSO (85 ml), 1,2-propildioliol (85 ml) y NaOH al 50% (43 g). La solución resultante se calentó para separar mediante destilación el disolvente hasta que la solución alcanzó 120°C y se mantuvo a 120°C durante 3 h. La solución se enfrió a 75°C. Se añadieron a la solución tolueno (300 ml) y agua (500 ml). La solución se agitó a continuación a 75°C durante 20 min y se dejó separar en dos capas. La capa acuosa se extrajo con tolueno (170 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua (400 ml X 2). El Compuesto **9** estaba en la solución de tolueno.

10 Ejemplo 8. Conversión del Compuesto 9 en el Compuesto 3 y aislamiento de la sal del Compuesto 3

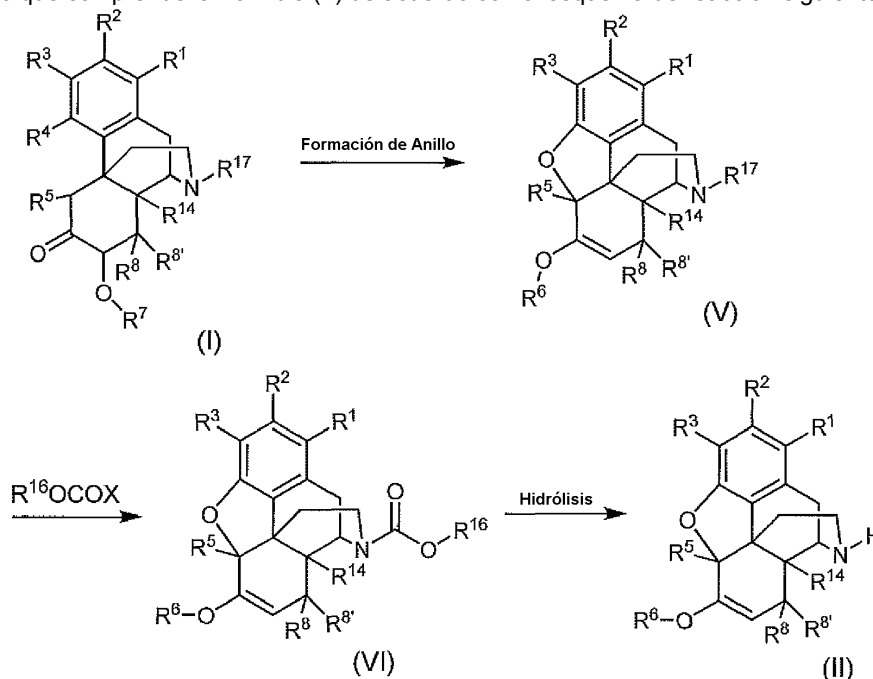


15 La capa orgánica del Ejemplo 7 se calentó a 68°C y se añadió H₂SO₄ al 10% en agua (250 ml). La solución resultante se agitó a 68°C durante 10 a 15 minutos y se dejó separar en dos capas. Las dos capas se aislaron y la capa acuosa se calentó a 85°C durante 10 a 15 min, después se enfrió a 40°C. Se añadió NaBr (50 g) a la solución y la solución se enfrió a 3°C durante 2 horas, después se filtró. Los sólidos obtenidos se lavaron dos veces con HBr al 5% en agua (20 ml X 2). Los sólidos húmedos (63,8 g) se secaron a 65°C en un vacío durante la noche para proporcionar 52,06 g del compuesto **3.HBr**.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir un compuesto que comprende la Fórmula (II) o sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

- 5 a. poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (I) con un agente de formación de anillo y un donador de protones para formar un compuesto que comprende la Fórmula (V);
 b. poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (V) con $R^{16}OCOX$ para formar un compuesto que comprende la Fórmula (VI); y
 10 c. poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (VI) con un agente de hidrólisis para formar el compuesto que comprende la Fórmula (II) de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:



en donde no se aíslan los intermedios y,

- 15 R^1, R^2, R^3, R^5, R^8 y $R^{8'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y $\{-\}OR^{15}$;
 R^4 es $\{-\}O^{15}$;
 R^6 se selecciona entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 20 R^7 y R^{16} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^{14} se selecciona entre hidrógeno, y $\{-\}OR^{15}$;
 R^{15} se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 R^{17} se selecciona independientemente entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y
 25 X se selecciona entre flúor, cloro, bromo, y yodo.

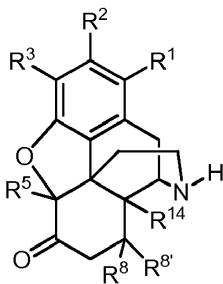
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el agente de formación de anillo es un ortoéster seleccionado entre un ortoformiato y un ortoacetato; el donador de protones tiene un pKa de menos de 6; la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico polar y a una temperatura de $40^\circ C$ a $80^\circ C$; R^{16} es metilo, etilo o propilo; X es cloro o bromo; la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de $0^\circ C$ a $100^\circ C$; el agente de hidrólisis es un aceptor de protones que tiene un pKa mayor que 7; y la etapa (c) se lleva a cabo a una temperatura de $60^\circ C$ a $140^\circ C$.

3. El procedimiento de cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde está comprendida adicionalmente al menos una etapa de extracción con disolvente para producir una fase acuosa y una fase orgánica, conteniendo la fase orgánica el producto de reacción.

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde $R^1, R^2, R^5, R^8, R^{8'}, R^{14}$ y R^{15} son hidrógeno; R^3 es $\{-\}OCH_3$; R^6, R^7 y R^{17} son metilo; el agente de formación de anillo es ortoformiato de trimetilo; la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto a ortoformiato de trimetilo es de aproximadamente 1:2; el donador de protones es el ácido metano sulfónico; la etapa (a) se lleva a cabo en

- 5 presencia de metanol y acetonitrilo como disolvente y a una temperatura de 60-65°C para producir una mezcla de reacción que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (V); la mezcla de reacción que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (V) se extrae con tolueno para obtener una fase orgánica que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (V); a la fase orgánica que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (V) se le añade el compuesto que comprende R¹⁶OCOX, en donde R¹⁶ es etilo y X es cloro; la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al compuesto que comprende R¹⁶OCOX es de aproximadamente 1:0,5; la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de 60-65°C para producir una mezcla de reacción que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (VI); la mezcla de reacción que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (VI) se extrae con agua para obtener una fase orgánica que comprende el compuesto que comprende la Fórmula (VI); a la fase orgánica que comprende el compuesto que comprende la Fórmula (VI) se le añade hidróxido de sodio como agente de hidrólisis, y una mezcla de disolvente de dimetilsulfóxido y 1,2-propildiol; la etapa (c) se realiza a una temperatura de aproximadamente 120°C; y el compuesto que comprende la Fórmula (II) o una sal del mismo tiene un rendimiento de al menos 40%.
- 15 5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde los estereocentros C-5, C-9, C-13 y C-14 del compuesto que comprende la Fórmula (II) o la sal del mismo se eligen entre RRRR, RRRS, RRSR, RRSS, RSRS, RSRR, RSSR, RSSS, SRRR, SRRS, SRSR, SRSS, SSRS, SSRR, SSSR, y SSSS, respectivamente.

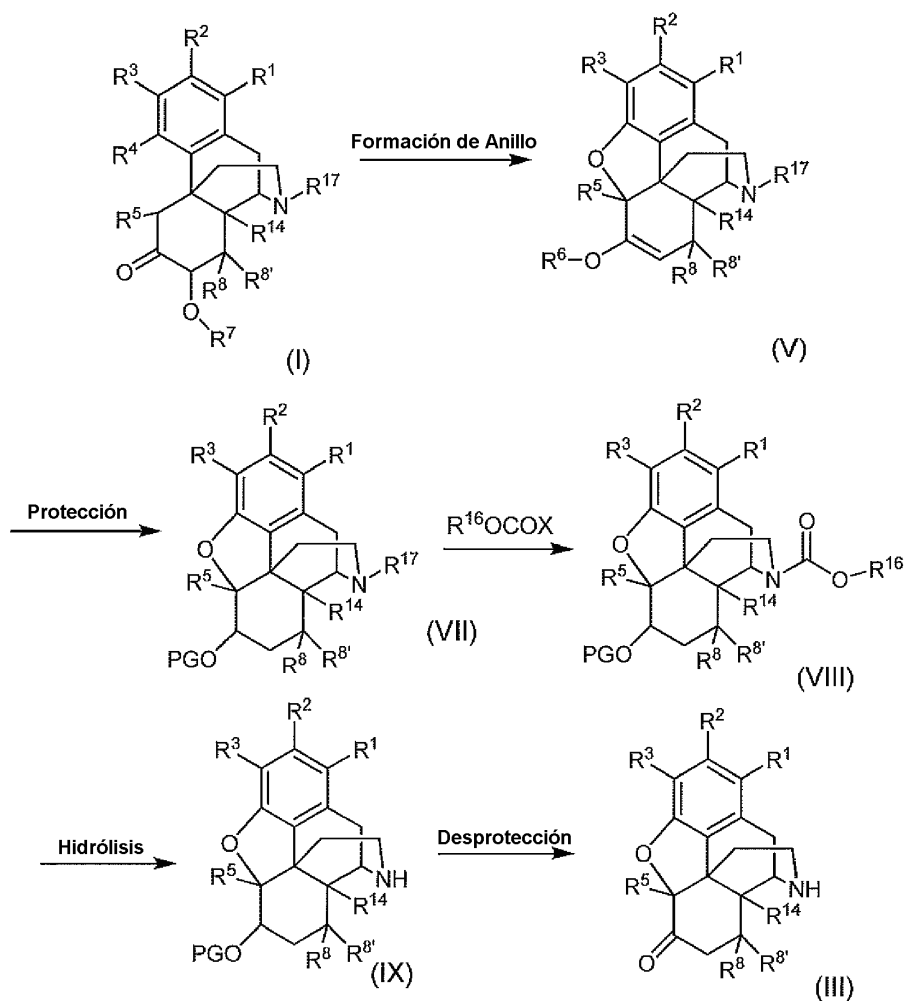
- 20 6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende adicionalmente poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (II) o sal del mismo con un agente de hidrólisis para formar un compuesto que comprende la Fórmula (III) o una sal del mismo:



(III)

- 25 en donde R¹, R², R³, R⁵, R⁸, R^{8'} y R¹⁴ se definen como en la reivindicación 1.

- 30 7. Un procedimiento para producir un compuesto que comprende la Fórmula (III) o una sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:
- 35 poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (I) con un agente de formación de anillo y un donador de protones para formar un compuesto que comprende la Fórmula (V);
 - poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (V) con un agente que contiene un grupo protector para formar un compuesto que comprende la Fórmula (VII);
 - poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (VII) con R¹⁶OCOX para formar un compuesto que comprende la Fórmula (VIII);
 - poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (VIII) con un agente de hidrólisis para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IX); y
 - poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (IX) con un agente de desprotección para formar el compuesto que comprende la Fórmula (II) de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:



en donde no se aíslan los intermedios y,

- 5
- R¹, R², R³, R⁵, R⁸ y R^{8'} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y {-}OR¹⁵;
- R⁴ es {-}O¹⁵;
- R⁶ se selecciona entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- 10 R⁷ y R¹⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- R¹⁴ se selecciona entre hidrógeno, y {-}OR¹⁵;
- R¹⁵ se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
- R¹⁷ se selecciona entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- 15 PG es un grupo protector; y
- X se selecciona entre flúor, cloro, bromo, y yodo.

8. El procedimiento de la reivindicación 7, en donde agente de formación de anillo es un ortoéster seleccionado entre un ortoformiato y un ortoacetato; el donador de protones tiene un pKa de menos de aproximadamente 6; la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico polar y a una temperatura de 40°C a 80°C; la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de 0°C a 80°C; R¹⁶ es metilo, etilo o propilo; X es cloro o bromo; la etapa (c) se lleva a cabo a una temperatura de 0°C a 100°C; el agente de hidrólisis es un aceptor de protones que tiene un pKa mayor que 7; la etapa (d) se lleva a cabo a una temperatura de 60°C a 140°C; el agente de desprotección es un donador de protones; y la etapa (e) se lleva a cabo a una temperatura de 40°C a 80°C.

25 9. El procedimiento de cualquiera de la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en donde está comprendida adicionalmente al menos una etapa de extracción con disolvente para producir una fase acuosa y una fase orgánica, conteniendo la fase orgánica el producto de reacción.

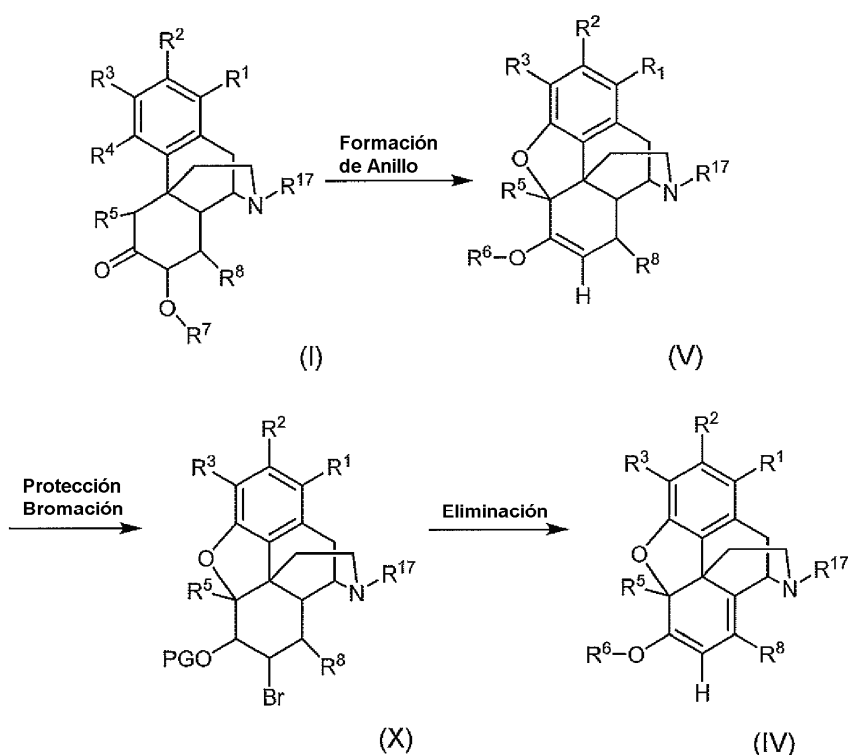
10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en donde R¹, R², R⁵, R⁸, R^{8'}, R¹⁴ y R¹⁵ son

hidrógeno; R³ es {-}OCH₃; R⁶, R⁷ y R¹⁷ son metilo; el agente de formación de anillo es ortoformiato de trimetilo; la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto a ortoformiato de trimetilo es de aproximadamente 1:2; el donador de protones es el ácido metanosulfónico; la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de metanol y acetonitrilo como disolvente y a una temperatura de 60-65°C para producir una mezcla de reacción que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (V); la mezcla de reacción que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (V) se extrae con tolueno para obtener una fase orgánica que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (V); a la fase orgánica que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (V) se añade 1,2-etanodiol como el agente que contiene un grupo protector; la etapa (b) se realiza a una temperatura de 65-70°C para producir una mezcla de reacción que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (VII); la mezcla de reacción que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (VII) se extrae con tolueno para obtener una fase orgánica que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (VII); a la fase orgánica que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (VII) se añade el compuesto que comprende R¹⁶OCOX, en donde R¹⁶ es etilo y X es cloro; la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto al compuesto que comprende R¹⁶OCOX es de aproximadamente 1:0,5; la etapa (c) se lleva a cabo a una temperatura de 40-65°C para producir una mezcla de reacción que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (VIII); la mezcla de reacción que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (VIII) se extrae con agua para obtener una fase orgánica que comprende el compuesto que comprende la Fórmula (VIII); a la fase orgánica que comprende el compuesto que comprende la Fórmula (VIII) se le añade hidróxido de sodio como agente de hidrólisis, y una mezcla disolvente de dimetilsulfóxido y 1,2-propildiol; la etapa (d) se realiza a una temperatura de aproximadamente 120°C para producir una mezcla de reacción que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (IX); la mezcla de reacción que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (IX) se extrae con tolueno para obtener una fase orgánica que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (IX); a la fase orgánica que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (IX) se le añade ácido sulfúrico como agente de desprotección; la etapa (e) se lleva a cabo a una temperatura de 65-70°C; y el compuesto que comprende la Fórmula (III) o una sal del mismo tiene un rendimiento de al menos 40%.

11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde los estereocentros C-5, C-9, C-13 y C-14 del compuesto que comprende la Fórmula (III) o la sal del mismo se eligen entre RRRR, RRRS, RRSR, RRSS, RSRS, RSRR, RSSR, RSSS, SRRR, SRRS, SRSR, SRSS, SSRS, SSRR, SSSR, y SSSS, respectivamente.

12. Un procedimiento para producir un compuesto que comprende la Fórmula (IV) o sal del mismo, comprendiendo el procedimiento:

- a. poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula (I) con un agente de formación de anillo y un donador de protones para formar un compuesto que comprende la Fórmula (V);
- b. poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (V) con un reactivo de bromación y un reactivo de grupo protector opcional para formar un compuesto que comprende la Fórmula (X); y
- c. poner en contacto el compuesto que comprende la Fórmula (X) con un agente de eliminación para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV) de acuerdo con el esquema de reacción siguiente:



en donde no se aíslan los intermedios y,

- 5 R¹, R², R³, R⁵ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y {-}OR¹⁵;
 R⁴ es {-}O¹⁵;
 R⁶ y R¹⁷ se seleccionan entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; R¹⁵ se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 10 y
 PG es un grupo protector.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en donde el agente de formación de anillo es un ortoéster seleccionado entre un ortoformiato y un ortoacetato; el donador de protones tiene un pKa de menos de aproximadamente 6; la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico polar y a una temperatura de 40°C a 80°C; el reactivo de bromación se selecciona entre bromo, N-bromosuccinimida, tribromuro de piridinio, hidrottribromuro de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, y bromuro de benciltrimetilamonio; la etapa (b) se realiza a una temperatura que oscila de -20°C a 80°C; el agente de eliminación es un aceptor de protones; y la etapa (c) se lleva a cabo a una temperatura de 20°C a 120°C.

14. El procedimiento de cualquiera de la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en donde está comprendida adicionalmente al menos una etapa de extracción con disolvente para producir una fase acuosa y una fase orgánica, conteniendo la fase orgánica el producto de reacción.

15. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde R¹, R², R⁵, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno; R³ es {-}OCH₃; R⁶, R⁷ y R¹⁷ son metilo; el agente de formación de anillo es ortoformiato de trimetilo; la razón molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto a ortoformiato de trimetilo es de aproximadamente 1:2; el donador de protones es el ácido metanosulfónico; la etapa (a) se lleva a cabo en presencia de metanol y acetonitrilo como disolvente y a una temperatura de 60-65°C para producir una mezcla de reacción que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (V); la mezcla de reacción que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (V) se extrae con tolueno para obtener una fase orgánica que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (V); a la fase orgánica que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (V) se le añade N-bromosuccinimida como agente de bromación; la etapa (b) se lleva a cabo a una temperatura de 60-65°C para producir una mezcla de reacción que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (X); la mezcla de reacción que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (X) se extrae para obtener una fase orgánica que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (X); a la fase orgánica que contiene el compuesto que comprende la Fórmula (X) se le añade t-butoxido de potasio como agente de eliminación; y el compuesto que comprende la Fórmula (IV) tiene un rendimiento de al menos 40%.

16. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en donde los estereocentros C-5, C-9 y C-13 del compuesto que comprende la Fórmula se seleccionan entre RRR, RRS, RSS, RSR, SRS, SRR, SSR (IV) y SSS.