

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 598 496**

51 Int. Cl.:

C07D 489/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2010 PCT/US2010/038066**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.12.2010 WO10144641**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2010 E 10724967 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2440562**

54 Título: **Preparación de 6-alfa-amino morfinanos N-sustituídos por transferencia de hidrógeno catalítico**

30 Prioridad:

11.06.2009 US 186091 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.01.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GROTE, CHRISTOPHER, W.;
CANTRELL, GARY, L.;
MCCLURG, JOSEPH, P.;
THOMASSON, CATHERINE, E. y
MOSER, FRANK, W.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 598 496 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

Preparación de 6-alfa-amino morfinaos N-sustituídos por transferencia de hidrógeno catalítico

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a la síntesis estereoselectiva de 6-alfa-amino morfinaos N-sustituídos. En particular, la invención se refiere a la aminación reductora de 6-ceto morfinaos N-sustituídos por transferencia de hidrógeno catalítico.

10

Antecedentes de la invención

Los morfinaos, incluyendo morfinaos N-alkilados y normorfinaos, son productos farmacéuticos importantes, normalmente utilizados como analgésicos o agentes para dejar las drogas/alcohol. Los morfinaos sustituídos, tales como los derivados de 6-amino, pueden ser útiles terapéuticamente debido a que tienen una mayor eficacia, mayor potencia, y/o pueden funcionar como profármacos. Aunque en la bibliografía se han descrito varios métodos para formar 6-amino morfinaos a partir de 6-ceto morfinaos, ninguno proporciona la síntesis estereoselectiva de epimeros 6-alfa-amino con buen rendimiento. Además, los métodos existentes requieren el uso de agentes reductores altamente reactivos y/o hidrógeno gaseoso. Hay una necesidad, por lo tanto, de procesos simples, suaves y eficientes para la preparación de 6-alfa-amino morfinaos de alta pureza enantiomérica. Sayre et al., Journal of Organic Chemistry, 45 (16), 3366-8, 1980, describe una síntesis estereoespecífica de los derivados de 6- α -y 6- β -amino de la naltrexona y la oximorfona. Jiang et al., Journal of Medicinal Chemistry, American Chemical Society, vol. 20, no. 8, 1 de agosto de 1977 se refiere a la síntesis de derivados 6-amino epiméricos de la naloxona y la naltrexona. El documento de EE.UU. 2004/267051 se refiere a la producción de aminas mediante la reacción de aldehídos o cetonas con amoníaco o aminas primarias o secundarias en presencia de un donador de hidrógeno. El documento WO2008/137672 se refiere a la conversión de un 6-ceto morfinao a un 6-alfa-hidroxi morfinao en presencia de un catalizador asimétrico de rutenio, rodio o iridio y una fuente de hidrógeno. El documento WO2009/012005 se refiere a la reducción de un resto N-imina o un resto de un hemiaminal morfinao en presencia de un catalizador asimétrico de rutenio, rodio o iridio y una fuente de hidrógeno.

30

Sumario de la invención

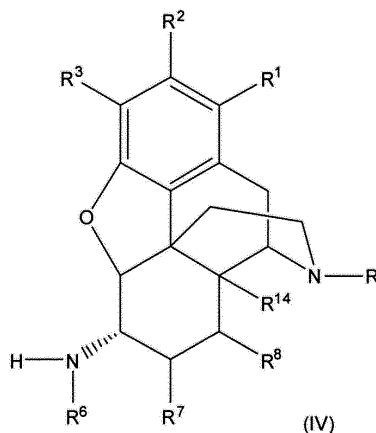
La presente invención proporciona procesos para la síntesis estereoselectiva de epimeros de 6-alfa-amino a partir de 6-ceto morfinaos N-sustituídos. En particular, los 6-ceto morfinaos N-sustituídos se someten a aminación reductora en un entorno donador de transferencia de hidrógeno.

35

En resumen, por tanto, el aspecto de la presente invención engloba un proceso para preparar un 6-alfa-amino morfinao N-sustituído. El proceso comprende poner en contacto un 6-ceto morfinao N-sustituído con una fuente de amina, un donador de hidrógeno que comprende un ion formiato, un catalizador de un metal de transición, y un aceptor de protones para formar el 6-alfa-amino morfinao N-sustituído.

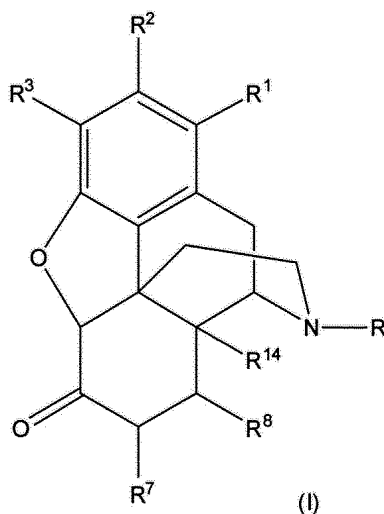
40

En una realización de la invención, se proporciona un proceso para preparar un compuesto que comprende la Fórmula (IV):



45

El proceso comprende la reducción de un compuesto que comprende la Fórmula (I) en presencia de una fuente de amina (R^0NH_2), un donador de hidrógeno que comprende un ion formiato, un catalizador de un metal de transición, y un aceptor de protones para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV). El compuesto de Fórmula (I) comprende:



Para cada uno de los compuestos que comprenden las Fórmulas (I) o (IV), la variable representa lo siguiente:

- 5 R se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y {-}OR¹⁵;
 R³, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y {-}OR¹⁵;
- 10 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y {-}OR¹⁵; y
 R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un grupo protector de hidroxilo.
- 15 Otras características e iteraciones de la invención se describen en más detalle a continuación.

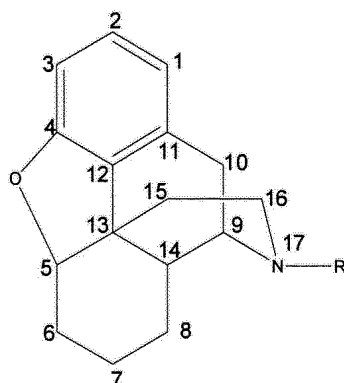
Descripción detallada de la invención

- 20 La presente invención proporciona procesos mejorados para la síntesis estereoselectiva de 6-alfa-amino morfinaos N-sustituídos, sales, intermedios, o análogos de los mismos. En particular, el resto 6-ceto de un morfinao N-sustituído se reduce enantioselectivamente al epímero 6-alfa-amino. La síntesis estereoselectiva del epímero 6-alfa-amino engloba la aminación reductora por transferencia de hidrógeno catalítico. En particular, el resto 6-ceto se condensa con una fuente de amina en presencia de un catalizador de un metal de transición y un donador de hidrógeno que comprende un ion formiato. Los procesos de la invención, por lo tanto, evitan el uso de hidrógeno gaseoso y de los agentes reductores de grupos principales altamente reactivos. En consecuencia, los procesos son bastante suaves y toleran muchos grupos funcionales que pueden disminuir en presencia de agentes reductores de grupos principales menos peligrosos. Ventajosamente, los procesos de la invención proporcionan un alto rendimiento y una alta pureza epimérica de 6-alfa-amino morfinaos N-sustituídos.

30 (I) Procesos para la preparación de 6-alfa-amino morfinaos N-sustituídos

- El aspecto de la invención engloba procesos para la síntesis estereoselectiva de 6-alfa-amino morfinaos N-sustituídos. Los procesos comprenden poner en contacto un 6-ceto morfinao N-sustituído con una fuente de amina tal como una amina primaria o una sal de amonio, un donador de hidrógeno que comprende un ion formiato, un catalizador de un metal de transición, y un aceptor de protones para formar el 6-alfa-amino morfinao N-sustituído.

- En general, los morfinaos N-sustituídos que se detallan en el presente documento comprenden cualquier compuesto que tiene una estructura morfinao en el que el nitrógeno en la posición 17 comprende una amina terciaria. Es decir, el nitrógeno en la posición 17 tiene un sustituyente hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido. Para los fines de la ilustración, los átomos del anillo de la estructura del núcleo de morfinao se numeran como se representa a continuación:



5 donde R es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido. Los grupos R preferidos incluyen alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo y heterociclo. Grupos R aún más preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, ciclopentilo, y alilo.

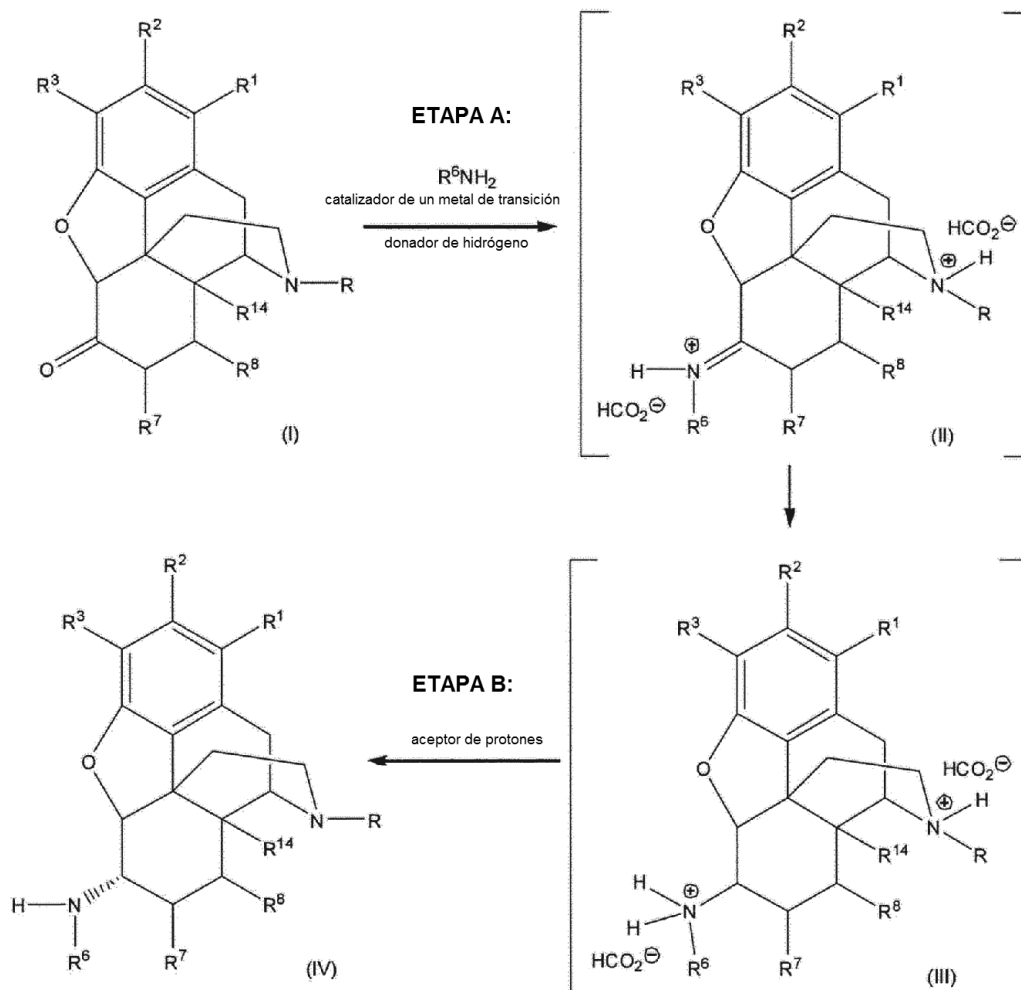
10 El proceso comprende la formación de un primer compuesto intermedio que comprende una sal de formiato de un 6-imina morfinano después de la reacción del 6-ceto morfinano N-sustituido con la fuente de amina, el catalizador de un metal de transición, y el donador de hidrógeno. El primer compuesto intermedio se convierte *in situ* a un segundo compuesto intermedio que comprende una sal de formiato de un 6-alfa-amino morfinano N-sustituido. El contacto entre el segundo compuesto intermedio con el aceptor de protones da lugar a la formación del 6-alfa-amino morfinano N-sustituido.

15 **(II) Procesos para la preparación de compuestos que comprenden la Fórmula (IV)**

En una realización de la invención, se prepara un 6-alfa-amino morfinano que comprende la Fórmula (IV) a partir de un 6-ceto morfinano que comprende la Fórmula (I). El proceso comprende reducir el compuesto que comprende la Fórmula (I) en presencia de una fuente de amina (R^6NH_2), un donador de hidrógeno que comprende un ion formiato, y un catalizador de un metal de transición para formar un compuesto intermedio que comprende la Fórmula (II). El compuesto que comprende la Fórmula (II) se convierte *in situ* a un compuesto que comprende la Fórmula (III). El proceso comprende además la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (III) con un aceptor de protones para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV). Para fines de ilustración, el esquema de reacción 1 representa la síntesis del compuesto que comprende la Fórmula (IV):

25

Esquema de reacción 1



5 donde:

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

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y $\{-OR^{15}\}$;

10 R^3 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y $\{-OR^{15}\}$;

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

R^{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y $\{-OR^{15}\}$; y

15 R^{15} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un grupo protector de hidroxilo.

En una realización preferida, cada uno de R^1 , R^2 , R^7 y R^8 son hidrógeno. En otra realización preferida, R^{14} es hidrógeno o hidroxilo. En aún otra realización preferida, R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, alquenilo, arilo y heterociclo. En aún otra realización preferida, R^3 se selecciona del grupo que

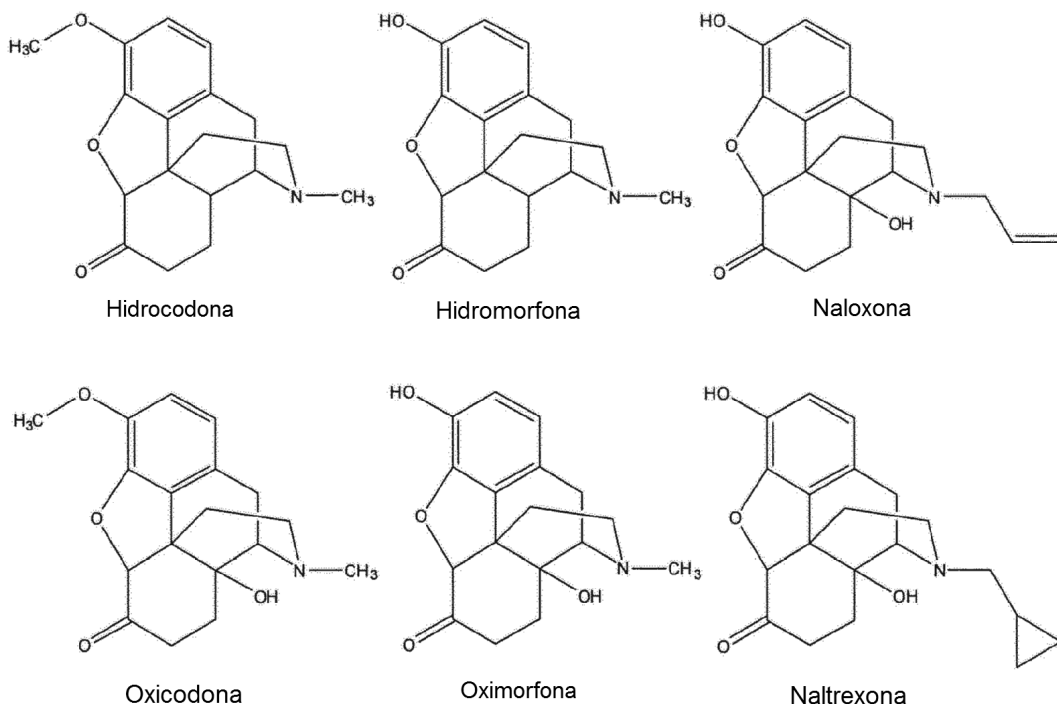
20 consiste en alcoxi, hidroxilo, e hidroxilo protegido. En realizaciones ejemplares, R es metilo, ciclopropilmetilo, o alilo, y R^3 es hidroxilo o metoxi.

(A) Etapa A del proceso

25 El proceso comienza con la formación de una mezcla de reacción mediante la combinación de un 6-ceto morfina que comprende Fórmula (I) con una fuente de amina, un donador de hidrógeno, y un catalizador de un metal de transición, donde el compuesto que comprende la Fórmula (I) se somete a aminación reductora. Son adecuados una variedad de compuestos que comprenden la Fórmula (I) para su uso en el proceso. En realizaciones ejemplares, R es metilo, alilo, o ciclopropilmetilo; R^1 , R^2 , R^7 y R^8 son hidrógeno; R^3 es hidroxilo o metoxi; y R^{14} es hidrógeno o hidroxilo. Los compuestos representativos que comprenden la Fórmula (I) incluyen, pero no se limitan a, hidrocodona,

30

hidromorfona, oxycodona, oximorfona, naloxona, y naltrexona, que se representa a continuación:



5 (i) Fuente de amina

La mezcla de reacción también comprende una fuente de amina que comprende la fórmula R⁶NH₂, donde R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido. En realizaciones en las que R⁶ es hidrógeno, se proporciona la fuente de amina, el amoníaco (NH₃), con una sal de amonio. La sal de amonio puede comprender un anión inorgánico o un anión orgánico. Los ejemplos no limitantes de aniones inorgánicos adecuados incluyen bicarbonato, carbonato, cloruro, hidróxido, nitrato, fosfato, sulfuro, y sulfato. Ejemplos de aniones orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, benzoato, butanoato, acetato, citrato, formiato, fumarato, glutamato, lactato, malato, propionato, oxalato, succinato, y tartrato. En una realización preferida, la sal de amonio es acetato amónico.

En realizaciones en las que R⁶ es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido, la fuente de amina es una amina primaria. En realizaciones preferidas, R⁶ es alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico. Los ejemplos no limitantes de aminas primarias adecuadas incluyen metilamina, etilamina, isopropilamina, alilamina, *n*-bencilamina, anilina (es decir, fenilamina), metanolamina, etanolamina, y aminoácidos tales como alanina o el éster metílico de alanina.

La relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a la fuente de amina puede variar y variará dependiendo de si la fuente de amina es una sal de amonio o una amina primaria. En realizaciones en las que la fuente de amina es una sal de amonio, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a la sal de amonio normalmente variará de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:20. En algunas realizaciones en las que la fuente de amina es una sal de amonio, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a la sal de amonio puede variar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:5, de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:10, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:15, o de aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:20. En una realización preferida en la que la fuente de amina es una sal de amonio, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a la sal de amonio puede variar de aproximadamente 1:11 a aproximadamente 1:13, o más preferentemente de aproximadamente 1:12. En realizaciones en las que la fuente de amina es una amina primaria, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a la amina primaria normalmente variará de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:5. En diversas realizaciones en las que la fuente de amina es una amina primaria, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a la amina primaria puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:3, o de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:5. En una realización preferida en la que la fuente de amina es una amina primaria, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a la amina primaria puede variar de aproximadamente 1:1,25 a aproximadamente 1:2.

40

(ii) Donador de hidrógeno que comprende un ion formiato

Además del compuesto que comprende la Fórmula (I) y la fuente de amina, la mezcla de reacción también comprende un donador de hidrógeno que comprende un ion formiato, de tal manera que se puede producir una reacción de hidrogenación de transferencia. Ejemplos no limitantes de donadores de hidrógeno adecuados que comprenden un ion formiato incluyen ácido fórmico, una sal inorgánica de ácido fórmico, una sal orgánica de ácido fórmico, o una mezcla de ácido fórmico y una base orgánica. Las sales inorgánicas adecuadas de ácido fórmico incluyen, pero no se limitan a, formiato de calcio, formiato de cesio, formiato de litio, formiato de magnesio, formiato de potasio y formiato de sodio. Ejemplos no limitantes son sales orgánicas adecuadas de ácido fórmico que incluyen formiato de amonio, formiato de etilo, formiato de metilo, formiato de amina, formiato de butilo, formiato de propilo, ortoformiato de trietilo, ortoformiato de trietilo, formiato de trietilamonio y formiato de trimetilamonio. Las bases orgánicas adecuadas para la combinación con ácido fórmico incluyen, pero no se limitan a, piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, y N,N-dimetilaminopiridina. En una realización ejemplar, el donador de hidrógeno comprende una mezcla de ácido fórmico y una base orgánica, donde la base orgánica es trietilamina.

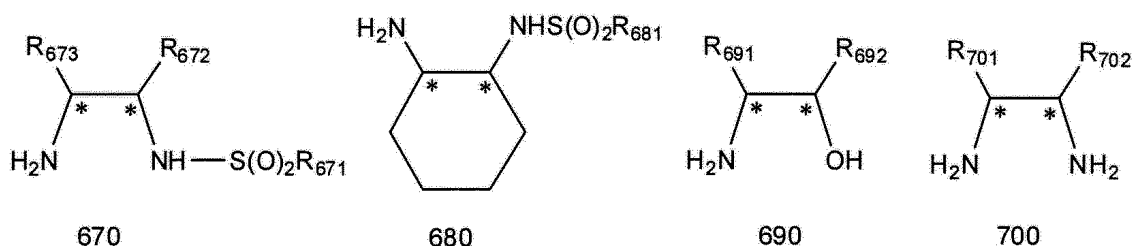
La relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al donador de hidrógeno puede variar y variará. En general, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al donador de hidrógeno variará de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20. En diversas realizaciones, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al donador de hidrógeno puede variar de 1:1 a aproximadamente 1:3, de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:10, o de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:20. En realizaciones preferidas, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al donador de hidrógeno puede variar de 1:11 a aproximadamente 1:13. En ejemplos de realización en los que el donador de hidrógeno comprende ácido fórmico y trietilamina, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a trietilamina puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10, o más preferentemente de aproximadamente 1:3 a aproximadamente 1:5. El donador de hidrógeno puede introducirse lentamente en la mezcla de reacción. Por ejemplo, el donador de hidrógeno se puede añadir en pequeñas alícuotas o gotas a la mezcla de reacción.

(iii) Catalizador de un metal de transición

La mezcla de reacción también comprende un catalizador de un metal de transición. En la presente memoria, el catalizador de un metal de transición comprende al menos un metal complejado con al menos un ligando. El metal del complejo de metal de transición catalítico puede ser rutenio, osmio, rodio, iridio, paladio, o platino. En una realización preferida, el metal de transición puede ser rutenio, iridio, o rodio. El estado de valencia del metal de transición puede variar. Por ejemplo, ejemplos no limitantes de metales de transición adecuados incluyen rutenio (II), rutenio (III), rutenio (IV), osmio (II), osmio (III), osmio (IV), rodio (I), rodio (III), iridio (III), iridio (IV), paladio (II), paladio (IV), platino (II) y platino (IV). Normalmente, la relación de metal a ligando en el complejo es de aproximadamente 1:1. El ligando del complejo de metal de transición catalítico puede ser un donador mono- o bidentado de nitrógeno, un ligando donador de fósforo, un ligando ciclopentadienilo, un ligando de areno, un ligando de olefina, un ligando de alquino, un ligando heterocicloalquilo, un ligando heteroarilo, un ligando hidruro, un ligando de alquilo, o un ligando carbonilo.

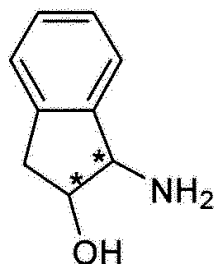
En realizaciones preferidas, el complejo de metal de transición catalítico puede ser dímero de dicloro (areno) Ru (II), dímero de dicloro (pentametilciclopentadienil) Rh (II), diacetato de BINAP-Ru (II), dicloruro de BINAP-Ru (II), dibromuro de BINAP-Ru (II), diyoduro de BINAP-Ru (II), [RuCl((R o S)BINAP)(C₆H₆)]Cl, dímero de dicloro (pentametilciclopentadienil) iridio (III), cloruro de Ru (III), hidrato de RuCl₃, acetilacetato de Ru (III), tetraalquilamonio RuCl₄, o RuCk de piridinio. En un ejemplo de realización, el catalizador de un metal de transición puede ser dímero de dicloro (*p*-cimeno) Ru (II).

En otras realizaciones, el complejo de metal de transición catalítico puede ser un catalizador asimétrico en el que al menos un metal se compleja con al menos un ligando quiral bidentado usando átomos donadores de nitrógeno, oxígeno, o fósforo. Estos catalizadores se denominan a veces catalizadores Noyori, y se describen con más detalle en, por ejemplo, el documento de Estados Unidos 5.693.820 (Helmchen et al.) y R. Noyori et al., *Asymmetric Catalysts by Architectural and Functional Molecular Engineering: Practical Chemo- and Stereoselective Hydrogenation of Ketones*, *Agew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, pp. 40-73. En un ejemplo, el ligando quiral puede comprender la Fórmula (670), (680), (690), o (700), como se muestra a continuación,



donde R_{671} , R_{672} , R_{673} , R_{681} , R_{691} , R_{692} , R_{701} y R_{702} son independientemente alquilo o arilo y donde R_{691} y R_{692} de la Fórmula (690) y R_{701} y R_{702} de la Fórmula (700), y los átomos de carbono a los que están unidos, opcionalmente pueden formar un compuesto cíclico o bicíclico. En las estructuras anteriores, el "*" indica un átomo de carbono quiral. La configuración de los carbonos quirales del catalizador asimétrico puede ser RR, RS, SR o SS.

5 En una realización, el ligando comprende la Fórmula (670) y R_{672} y R_{673} son cada uno fenilo y R_{671} es arilo. En otro ejemplo de esta realización, R_{671} es toliilo, mesitilo, o naftilo. En una realización alternativa, el ligando comprende la Fórmula (680) y R_{681} es toliilo, mesitilo, 2,4,6-triisopropilfenilo, o naftilo. En otro ejemplo, el ligando comprende la Fórmula (690) y R_{691} y R_{692} son hidrógeno, formando de esta manera el compuesto, el aminoetanol. En un ejemplo
10 alternativo, el ligando comprende la Fórmula (690) y R_{691} y R_{692} se seleccionan para formar el siguiente compuesto:

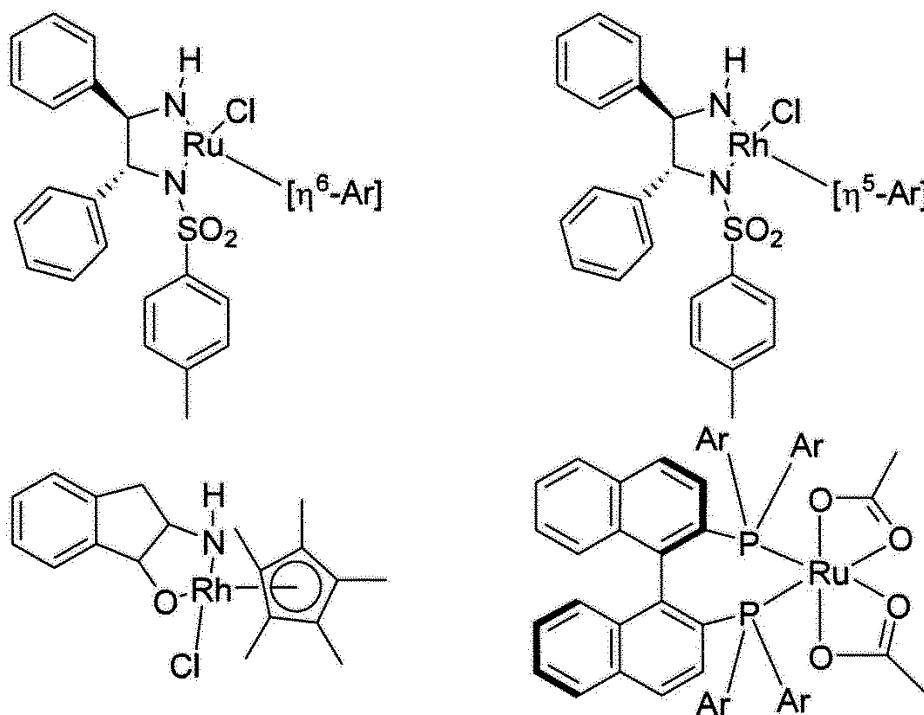


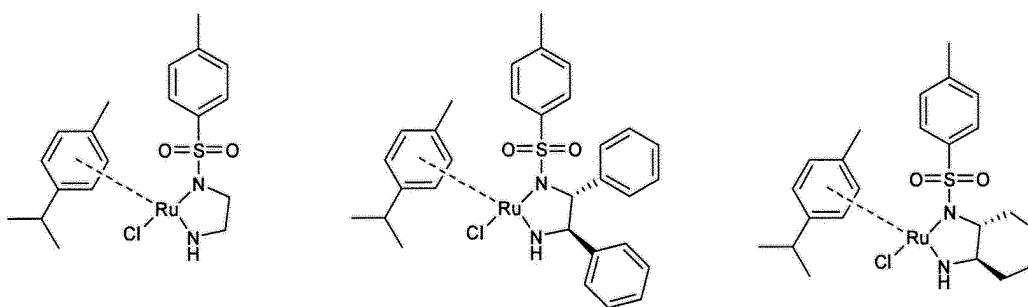
15 En otra realización, el ligando corresponde a la Fórmula (700) y R_{701} y R_{702} son hidrógeno, formando de esta manera el compuesto, la etilendiamina.

En un ejemplo preferido, el ligando quiral puede ser *p*-toluenosulfonyl-1,2-difeniletildiamina, (1*S*, 2*S*)-(+)-*N*-4-toluenosulfonyl-1,2-difeniletilen-1,2-diamina, (1*R*, 2*R*)-(-)-*N*-4-toluenosulfonyl-1,2-difeniletilen-1,2-diamina, *dl*-*N*-tosil-1,2-difeniletildiamina, *N*-tosil-1,2-difeniletildiamina, *N*-tosil-1,2-etilendiamina, o *N*-tosil-1,2-diaminociclohexano.

20

Los catalizadores asimétricos de rutenio o de rodio adecuados incluyen los siguientes:





La relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) y el catalizador de un metal de transición puede variar y variará dependiendo, por ejemplo, de la naturaleza del catalizador de metal de transición. En general, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) y el catalizador de un metal de transición variará de aproximadamente 1:0,0001 a aproximadamente 1:0,01. En algunas realizaciones, la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) y el catalizador de un metal de transición puede variar de aproximadamente 1:0,0001 a aproximadamente 1:0,001, o más preferentemente de aproximadamente 1:0.001 a aproximadamente 1:0,01.

10 (iv) Disolvente

La mezcla de reacción, como se detalla en el presente documento, también comprende un disolvente. El disolvente puede variar y variará en función del sustrato de partida y de los reactivos utilizados en el proceso. El disolvente puede ser un disolvente prótico, un disolvente aprótico, un disolvente no polar, o combinaciones de los mismos. Los ejemplos adecuados de disolventes próticos incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isopropanol, *n*-propanol, isobutanol, *n*-butanol, *s*-butanol, *t*-butanol, agua, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos adecuados incluyen acetonitrilo, dietoximetano, N,N-dimetilacetamida (DMAC), 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, 1,4-dioxano, N-metil-2-pirrolidinona (NMP), formiato de etilo, formamida, hexametilfosforamida, N-metilacetamida, N-metilformamida, cloruro de metileno, nitrobenzono, nitrometano, propionitrilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano, triclorometano, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos adecuados de disolventes no polares incluyen, pero no se limitan a, disolventes de alcanos y alcanos sustituidos (incluyendo cicloalcanos), hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres y combinaciones de los mismos. Disolventes no polares específicos que se pueden emplear, incluyen, por ejemplo, benceno, acetato de butilo, metil *t*-butil éter, clorobenceno, cloroformo, clorometano, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, dietilenglicol, fluorobenceno, heptano, hexano, acetato de isopropilo, metiltetrahidrofurano, acetato de pentilo, acetato de *n*-propilo, tetrahidrofurano, tolueno, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de disolventes incluyen acetonitrilo, cloroformo, diclorometano, N,N-dimetilacetamida, N,N-dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidinona, acetato de etilo, etanol y metanol. En realizaciones en las que la fuente de amina es una amina primaria, el disolvente preferido es acetonitrilo. En realizaciones en las que la fuente de amina es una sal de amonio, el disolvente preferido es etanol.

En general, la relación ponderal del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) estará en el intervalo de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 100:1. En diversas realizaciones, la relación ponderal del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar de 0,5:1 a aproximadamente 5:1, de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 25:1, o de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 100:1. En realizaciones preferidas, la relación ponderal del disolvente al compuesto que comprende la Fórmula (I) puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1.

40 (v) Condiciones de reacción

En general, la reacción se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C, o más preferentemente de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 60 °C. En diversas realizaciones, la temperatura de la reacción puede ser de aproximadamente temperatura ambiente (~ 23 °C), de aproximadamente 30 °C, de aproximadamente 40 °C, de aproximadamente 50 °C, o de aproximadamente 60 °C. En realizaciones ejemplares, la temperatura de la reacción puede ser aproximadamente la de temperatura ambiente. La reacción normalmente se realiza bajo atmósfera y presión ambiente.

Generalmente, se deja que la reacción proceda durante un periodo de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción, tal como se determina por cualquier método conocido para un experto en la materia, tal como cromatografía (por ejemplo, HPLC). La duración de la reacción puede variar de aproximadamente 12 horas a más de 3 días. En algunas realizaciones, la reacción se puede dejar proceder durante 12 horas, 18 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 60 horas, 72 horas, o 84 horas. En este contexto, una "reacción completa" generalmente significa que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente reducida del compuesto que comprende la Fórmula (I). Normalmente, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (I) que queda en la mezcla de

reacción puede ser inferior aproximadamente al 3 %, y preferentemente inferior aproximadamente al 1 %.

(b) Compuestos intermedios

5 Durante la etapa A del proceso, el compuesto que comprende la Fórmula (I) se convierte en un primer compuesto intermedio que comprende la Fórmula (II), como se representa en el Esquema de Reacción 1. Específicamente, el resto de 6-ceto se convierte en un resto de 6-imina, tal que el compuesto que comprende la Fórmula (II) es una sal de bis-formiato de 6-imina morfinano. El resto de 6-imina del compuesto que comprende la Fórmula (II) se convierte *in situ* en el epímero 6-alfa-amina del compuesto que comprende la Fórmula (II), como se muestra en el Esquema de Reacción 1. Además, el disolvente de la mezcla de reacción se puede secar azeotrópicamente, lo que lleva a más formación del compuesto que comprende la Fórmula (III).

15 La sal bis-formiato del 6-alfa-amina morfinano que comprende la Fórmula (III) puede precipitar de la mezcla de reacción, y se puede recuperar de la mezcla de reacción usando procesos convencionales. En otras realizaciones, el compuesto que comprende la Fórmula (III) se puede aislar de la mezcla de reacción usando procesos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

(C) Etapa B del proceso

20 El proceso comprende además la puesta en contacto del compuesto que comprende la Fórmula (III) con un aceptor de protones, donde se forma el compuesto que comprende la Fórmula (IV). Son adecuados una variedad de aceptores de protones para su uso en esta etapa del proceso. En general, el aceptor de protones tendrá un pKa mayor a aproximadamente 9. Los aceptores de protones adecuados que tienen esta característica incluyen amoníaco, sales de borato (tales como, por ejemplo, NaBO₃), sales de bicarbonato (tales como, por ejemplo, NaHCO₃, KHCO₃ y LiCO₃), sales de carbonato (tales como, por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃ y Li₂CO₃), sales de hidróxido (tales como, por ejemplo, NaOH y KOH), bases orgánicas (tales como, por ejemplo, piridina, metilamina, dietilamina, trietilamina, diisopropiltilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina), y mezclas de cualquiera de los anteriores. En realizaciones preferidas, el aceptor de protones puede ser amoníaco, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, o hidróxido de sodio. En una realización ejemplar, el aceptor de protones puede ser amoníaco.

30 Normalmente, la cantidad de aceptor de protones que se añade a la reacción será suficiente para ajustar el pH de la mezcla de reacción a un valor entre 9 y 10. Preferentemente, el pH de la mezcla de reacción no excede de 10. En algunas realizaciones, el pH de la mezcla de reacción puede variar de aproximadamente 9,0 a aproximadamente 9,2, de aproximadamente 9,2 a aproximadamente 9,4, de aproximadamente 9,4 a aproximadamente 9,6, de aproximadamente 9,6 a aproximadamente 9,8, o de aproximadamente 9,8 a aproximadamente 10,0. En realizaciones ejemplares, el pH de la mezcla de reacción puede variar de aproximadamente 9,3 a aproximadamente 9,6. El aceptor de protones se puede añadir en alícuotas pequeñas o gota a gota a la mezcla de reacción hasta que se alcanza el pH deseado.

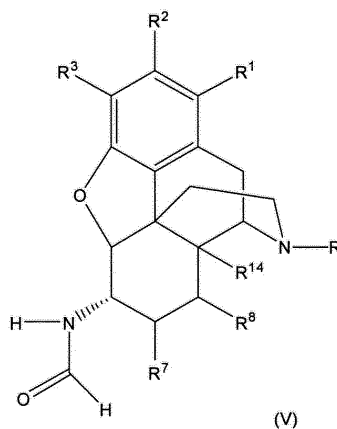
40 La mezcla de reacción puede comprender además un disolvente prótico. Los disolventes próticos adecuados se enumeran más arriba en la sección (II)(a)(iv). En ejemplos de realización, el disolvente prótico puede ser agua.

45 Normalmente, la reacción se deja proceder a temperatura ambiente durante un período de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción. Generalmente, el compuesto que comprende la Fórmula (IV) precipita de la mezcla de reacción. Por consiguiente, la reacción se puede considerar completa cuando no se forma más precipitado. Como alternativa, se puede determinar que la reacción está completa cualquier medio conocido para los expertos en la materia, como cromatografía (por ejemplo, HPLC). En este contexto, una "reacción completa" generalmente significa que la mezcla de reacción contiene una cantidad reducida de manera significativa del compuesto que comprende la Fórmula (III) y un aumento significativo de la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (IV) en comparación con las cantidades de cada uno presente al comienzo de la reacción. Normalmente, la cantidad del compuesto que comprende la Fórmula (III) que queda en la mezcla de reacción puede ser inferior aproximadamente al 3 %, y preferentemente inferior aproximadamente al 1 %.

50 El compuesto que comprende la Fórmula (IV) se puede aislar de la mezcla de reacción usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Los ejemplos no limitantes de técnicas adecuadas incluyen precipitación, extracción, cromatografía, y cristalización.

55 El rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede variar y variará. Normalmente, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede ser al menos de aproximadamente el 60 %. En una realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede variar de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 70 %. En otra realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede variar de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 80 %. En una realización adicional, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede variar de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 90 %. En aún otra realización, el rendimiento del compuesto que comprende la Fórmula (IV) puede ser superior aproximadamente al 90 %.

En realizaciones en las que la fuente de amina es una sal de amonio, el producto final comprende, además, un N-formil-6-alfa-amino morfinano que comprende la fórmula (V):



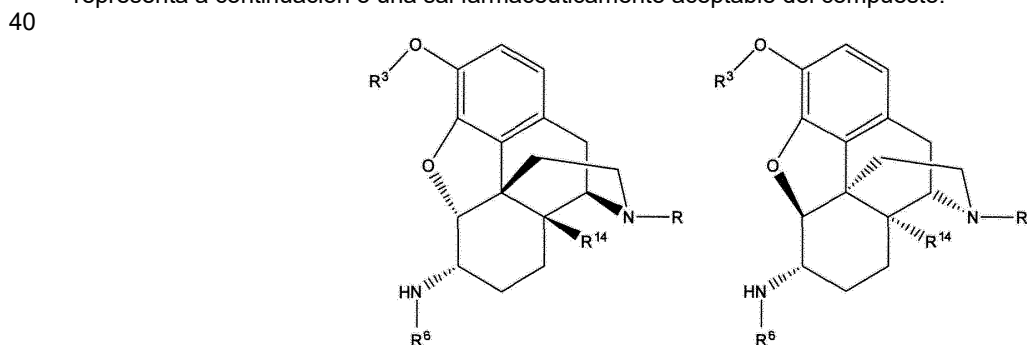
5 donde R, R¹, R², R³, R⁷, R⁸ y R¹⁴ son como se ha definido anteriormente en el Esquema de Reacción 1.

Los compuestos que comprenden las Fórmulas (IV) o (V) se pueden usar tal cual o se pueden convertir en otro compuesto usando técnicas familiares para los expertos en la materia. Los compuestos que comprenden las
 10 Fórmulas (IV) o (V) también se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable. Los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen iones metálicos e iones orgánicos. Los iones metálicos más preferidos incluyen, pero no se limitan a, las sales adecuadas de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos y otros iones metálicos fisiológicamente aceptables. Los cationes ejemplares incluyen aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc en sus valencias usuales. Los cationes orgánicos preferidos incluyen aminas terciarias protonadas y cationes de amonio cuaternario que incluyen, en parte, trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, clorprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Ácidos farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido málico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido pirúvico, ácido oxalacético, ácido fumárico, ácido propiónico, ácido aspártico, ácido glutámico y ácido benzoico.

En general, el compuesto(s) preparado(s) por los procesos de la invención es enantioméricamente puro en el sentido de que el producto final comprende menos de aproximadamente el 5 % del epímero 6-beta-amino. En algunas realizaciones, el producto final puede comprender menos de aproximadamente el 2 % del epímero 6-beta-amino. En realizaciones adicionales, el producto final puede comprender menos de aproximadamente el 1 % del epímero 6-beta-amino.

Los compuestos que comprenden cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), o (V) pueden tener una orientación (-) o una orientación (+) con respecto a la rotación de la luz polarizada. Más específicamente, cada centro quiral de los morfinanos puede tener una configuración R o una configuración S. Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener al menos cuatro centros quirales, es decir, átomos de carbono C-5, C-9, C-13 y C-14. En cada centro quiral, la estereoquímica en el átomo de carbono es independientemente R o S. La configuración de C-5, C-9, C-13 y C-14, respectivamente, puede ser RRRR, RRRS, RRSR, RSRR, SRRR, RRSS, RSSR, SSRR, SRRS, SRSS, RSRS, RSSS, SRSS, SSSR, o SSSS, siempre que los átomos C-15 y C-16 estén ambos sobre la cara alfa de la molécula o ambos sobre la cara beta de la molécula. El grupo 6-alfa-amino, es decir, {-}NHR⁶, puede ser R o S, dependiendo de la identidad (o de la prioridad) de R⁶.

En realizaciones preferidas, el compuesto producido por el proceso de la invención es un compuesto como se representa a continuación o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto:



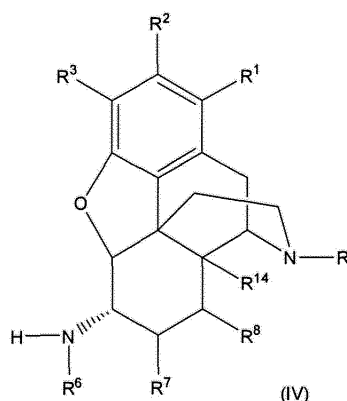
donde:

- R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, alquenilo, arilo y heterociclo;
 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, y un grupo protector;
 5 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido; y
 R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno e hidroxilo.

En realizaciones preferidas, R es metilo, ciclopropilmetilo, o alilo, y R³ es hidrógeno o metilo.

10 (III) Composiciones

Se describe una composición epiméricamente puro que comprende un compuesto de Fórmula (IV) y menos de aproximadamente el 5 % de un epímero 6-beta amino del compuesto que comprende la Fórmula (IV):



15 donde R, R¹, R², R³, R⁶, R⁷, R⁸ y R¹⁴ son como se ha definido anteriormente en el Esquema de Reacción 1.

20 Por otra parte, los compuestos de la composición pueden comprender sales farmacéuticamente aceptables del compuesto que comprende la Fórmula (IV), como se ha detallado anteriormente en la sección (c) (II).

25 La composición puede comprender menos de aproximadamente el 2 % del epímero amino 6-beta. Como alternativa, la composición puede comprender menos de 1 % del epímero amino 6-beta. La composición puede comprender más de aproximadamente el 95 % del epímero 6-alfa-amino. La composición de la invención puede comprender más de aproximadamente el 98 % del epímero 6-alfa-amino. La composición de la invención puede comprender más de 99 % del epímero 6-alfa-amino.

30 La composición se puede formular para su administración por diferentes medios que administrarán una dosis terapéuticamente eficaz. Dichas formulaciones se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverización para inhalación, por vía rectal, por vía intradérmica, transdérmica, o tópica en formulaciones unitarias de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos no tóxicos farmacéuticamente convencionales como se desee. La administración tópica también puede implicar el uso de administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraesternal, o técnicas de infusión. La formulación de fármacos se describe en, por ejemplo, Gennaro, AR, Pharmaceutical Sciences de Remington, Mack Publishing Co., Easton, Pa. (Ed 18a, 1995), y Liberman, HA y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker Inc., Nueva York, NY (1980).

40 Definiciones

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

50 El término "acilo", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, representa el resto formado por la eliminación del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, RC(O)-, en donde R es R¹, R¹O-, R¹R²N-, o R¹S-, R¹ es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido, o heterociclo, y R² es hidrógeno, hidrocarbilo, o hidrocarbilo sustituido.

El término "aciloxi", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, representa 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 la término "acilo".

- 5 El término "alilo", como se usa en el presente documento no solo se refiere a un compuesto que contiene el grupo alilo sencillo ($\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$), sino también a los compuestos que contienen grupos alilo o grupos alilo que forman parte de un sistema de anillos sustituido.

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

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

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

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "6-amino" incluye restos de amina primaria y secundaria conjugados a C-6 de un morfinano.

- 25 El término "aromático", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo representa un anillo o un sistema de anillo plano conjugado homo o heterocíclico opcionalmente sustituido que comprende electrones deslocalizados. Estos grupos aromáticos preferentemente son grupos monocíclicos (por ejemplo, furano o benceno), bicíclicos, o tricíclicos que contienen de 5 a 14 átomos en la porción del anillo. El término "aromático" incluye grupos "arilo" que se definen a continuación.

- 30 Los términos "arilo" o "Ar" según se usan en el presente documento solos o como parte de otro grupo representan grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferentemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 10 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido.

- 35 Los términos "carbociclo" o "carbocíclico" como se usa en el presente documento solos o como parte de otro grupo representan un anillo o sistema de anillo homocíclico opcionalmente sustituido, aromático o no aromático, en el que todos los átomos en el anillo son carbono, con preferencia 5 o 6 átomos de carbono en cada anillo. Los sustituyentes ejemplares 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.

- 40 Los términos "halógeno" o "halo" como se usan en el presente documento, solos o como parte de otro grupo se refieren a cloro, bromo, flúor y yodo.

- 45 El término "heteroátomo" se refiere a átomos distintos del carbono e hidrógeno.

- 50 El término "heteroaromático", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo representa 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 heteroaromático 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. Los grupos ejemplares incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizino, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo, y similares. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, 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.

- 60 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" tal como se usan en el presente documento solos o como parte de otro grupo representan grupos monocíclicos o bicíclicos, aromáticos o no aromáticos, opcionalmente sustituidos, totalmente saturado o insaturado, 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. Grupos heterociclo ejemplares incluyen compuestos heteroaromáticos como se ha descrito anteriormente. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi,

alqueno, alqueno, arilo, arilo, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro, y tio.

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

El término "grupo protector", como se usa en el presente documento representa un grupo capaz de proteger un átomo de oxígeno (y por tanto, la formación de un hidroxilo protegido), donde el grupo protector se puede eliminar, después de la reacción para la que se emplea la protección, sin perturbar el resto de la molécula. Los grupos protectores ejemplares incluyen éteres (por ejemplo, alilo, trifenilmetilo (trilito o Tr), p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenil (PMP)), acetales (por ejemplo, metoximetilo (MOM), β-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropirano (THP), etoxi etilo (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), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS) y t-butildifenilsililo (TBDPS)). Una variedad de grupos protectores y la síntesis de los mismos se pueden encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" por TW Greene y PGM Wuts, John Wiley & Sons, 1999.

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

Cuando se introducen elementos de la presente invención o las realizaciones preferidas de la misma, los artículos "un", "una", "el" y "dicho" 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.

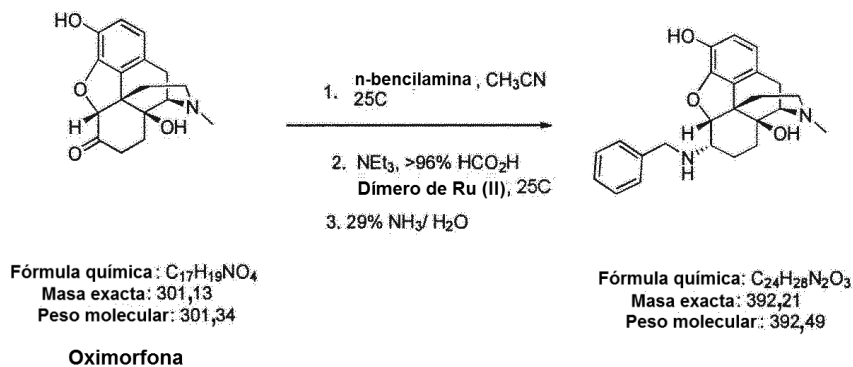
Habiendo descrito la invención en detalle, será evidente que son posibles modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de la invención definida en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Se debe apreciar por los expertos en la materia que las técnicas descritas en los ejemplos representan técnicas descubiertas por los inventores que funcionan bien en la práctica de la invención.

Ejemplo 1: Aminación reductora de (-)-Oximorfona con bencilamina

El siguiente esquema de reacción ilustra la preparación de un derivado de 6-alfa amino de (-)-oximorfona:

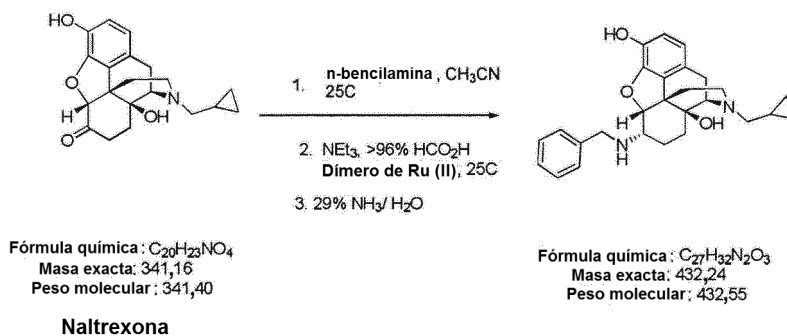


En un matraz de fondo redondo se añadió oximorfona (1,22 g, 0,004 mol), trietilamina (2,15 g, 0,021 mol, 2,96 ml), bencilamina (0,91 g, 0,008 mol, 0,9 ml) y acetonitrilo (6,0 ml). A esta solución se le añadió gota a gota ácido fórmico al > 96 % (2,44 g, 0,053 mol, 2,00 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió dímero de dicloro (p-cimeno) de rutenio (II) (dímero de Ru (II)) (13 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La LC indicaba que la reacción se había completado en ~75 %. A la mezcla de reacción se le añadió una cantidad adicional de bencilamina (0,91 g, 0,008 mol, 0,9 ml) y dímero de Ru (II) (13 mg). La reacción se agitó durante 3 días

adicionales. La LC indicó que la reacción se había completado. A presión reducida, la mezcla de reacción se evaporó hasta un aceite espeso. Al aceite espeso se le añadió agua destilada (10 ml) y acetonitrilo (1 ml). Se añadió gota a gota el 29 % de NH₃/H₂O hasta que el pH de la mezcla de reacción fue de 9,3. Se formó un precipitado. El precipitado se aisló por filtración, y el precipitado se lavó con agua destilada (10 ml). Después de secar en un horno a 75 °C durante 24 h, el producto (1,37 g, 86 % de rendimiento) se aisló como un sólido de color tostado.

Ejemplo 2: Aminación reductora de (-)-naltrexona con bencilamina

Un derivado de 6-alfa amino de la naltrexona se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

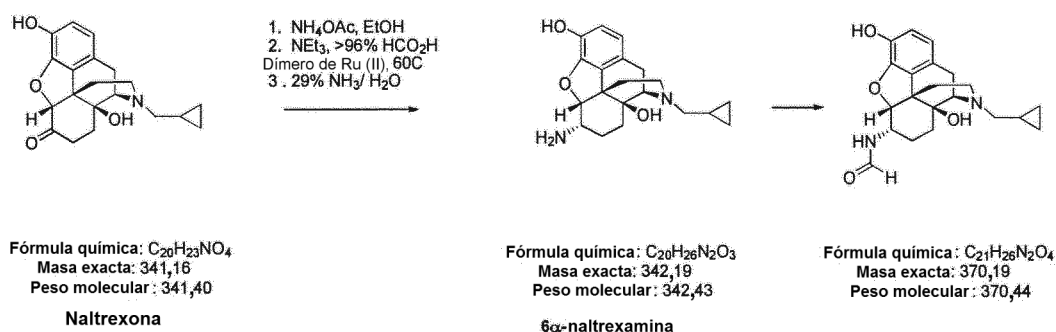


10

En un matraz de fondo redondo se añadió naltrexona (2,18 g, 0,006 mol), trietilamina (3,23 g, 0,032 mol, 4,45 ml), bencilamina (2,05 g, 0,019 mol, 2,01 ml), y acetonitrilo (10,0 ml). A esta solución se le añadió gota a gota ácido fórmico al > 96 % (3,67 g, 0,08 mol, 3,00 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió dímero de dicloro (p-cimeno) de rutenio (II) (20 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La LC indicó que la reacción se había completado. A presión reducida, la mezcla de reacción se evaporó hasta un aceite espeso. Al aceite espeso se le añadió agua destilada (10 ml) y acetonitrilo (1 ml). Se añadió gota a gota el 29 % de NH₃/H₂O hasta que el pH de la mezcla fue de 9,3. Se formó un precipitado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El precipitado se aisló por filtración, y el precipitado se lavó con agua destilada (10 ml). Después de secar en un horno a 75 °C durante 24 h, el producto (2,59 g, 93 % de rendimiento) se aisló como un sólido de color tostado.

Ejemplo 3: Aminación reductora de (-)-naltrexona con acetato de amonio

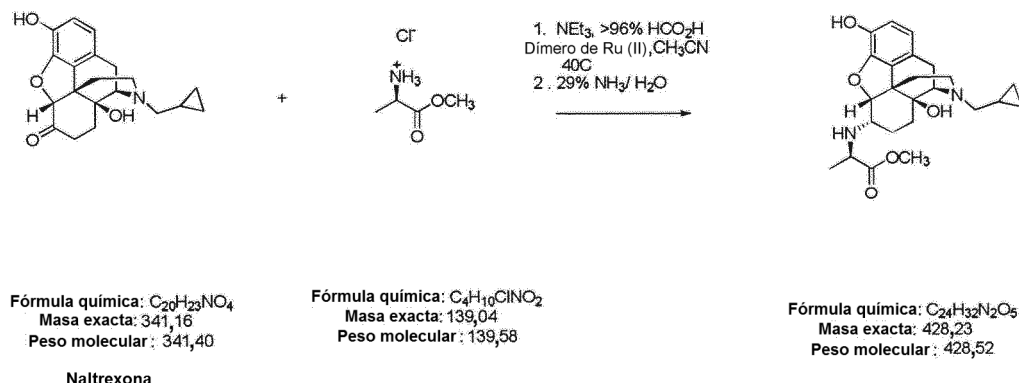
El siguiente esquema de reacción ilustra la preparación de 6-alfa-naltrexamina:



En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo se añadió naltrexona (2,95 g, 0,009 mol), acetato de amonio (7,99 g, 0,104 mol), y etanol absoluto (30 ml). Esta mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de reemplazar el condensador de reflujo con una configuración de destilación de corto recorrido, se eliminó ~10 ml de disolvente de reacción. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, a continuación se añadió trietilamina (4,37 g, 0,043 mol, 6,02 ml), y se añadió gota a gota ácido fórmico al > 96 % (4,97 g, 0,108 mol, 4,08 ml). Después de 10 minutos de agitación, se añadió dímero de dicloro (p-cimeno) de rutenio (II) (26 mg). La reacción se agitó durante 18 h a 60 °C. La LC indicó que estaban presentes dos productos, la 6-α-naltrexamina y la N-formil-6-α-naltrexamina. Esta mezcla de reacción se agitó durante 24 h más a 60 °C. La LC indicó que no quedaba 6-α-naltrexamina. La mezcla se evaporó a presión reducida hasta un aceite espeso. A este aceite se le añadió agua destilada (10 ml) y acetonitrilo (1 ml). Se añadió gota a gota el 29 % de NH₃/H₂O hasta que el pH de la mezcla fue de 9,3. Se formó un precipitado que se aisló por filtración. El precipitado se lavó con agua destilada (5 ml), y a continuación se secó a 75 °C durante 24 h produciendo N-formil-6-α-naltrexamina (2,87 g, rendimiento 89 %).

Ejemplo 4: Aminación reductora de (-)-naltrexona por éster metílico de alanina - Reacción I

Un derivado de 6-alfa amino de la naltrexona se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



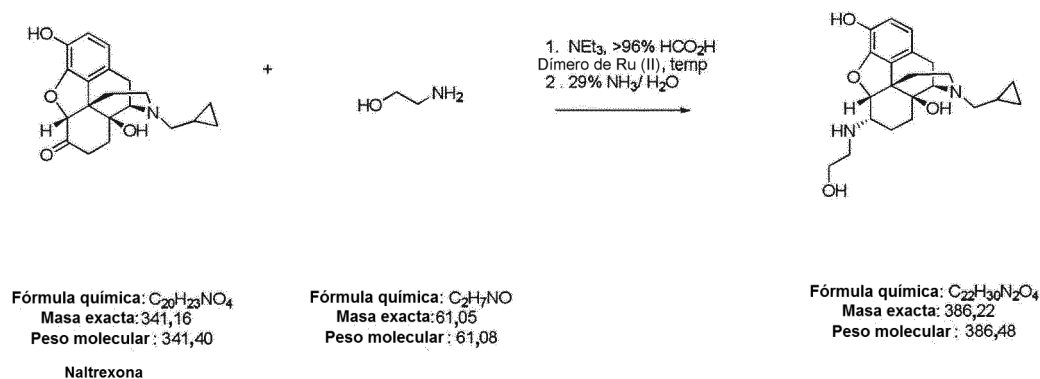
5

En un matraz de fondo redondo se añadió naltrexona (3,05 g, 0,009 mol), éster metílico de clorhidrato de alanina (2,49 g, 0,018 mol), trietilamina (4,52 g, 0,045 mol, 6,23 ml) y dímero de dicloro (p-cimeno) de rutenio (II) (27 mg). Se añadió gota a gota ácido fórmico al > 96 % (5,14 g, 0,112 mol, 4,21 ml). La mezcla se calentó a 40 °C durante 24 h. La LC indicó que la reacción se había completado. A presión reducida, el disolvente se evaporó hasta un aceite espeso. El residuo se disolvió en cloroformo (50 ml), y se lavó con agua destilada (2 x 10 ml). Después de secar sobre $MgSO_4$ anhidro filtrado, y evaporar hasta un aceite, el producto se aisló por cromatografía en columna (gel de sílice G60, 20 g) eluyendo con acetato de etilo al 100 %. Las fracciones deseadas se evaporaron para dar un sólido (2,52 g, rendimiento 66 %), después se secó durante la noche bajo vacío a temperatura ambiente.

10

15 Ejemplo 5: Aminación reductora de (-)-naltrexona con etanolamina

El siguiente esquema de reacción ilustra la preparación de un derivado de 6-alfa-amino de naltrexona:



20

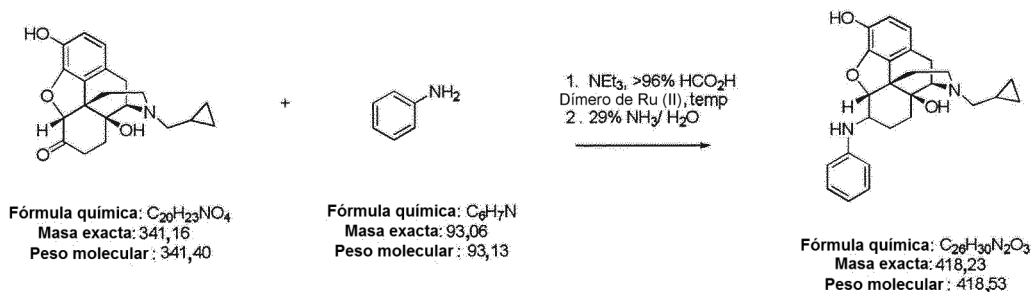
En un matraz de fondo redondo se añadió naltrexona (1,70 g, 0,005 mol), etanolamina (0,61 g, 0,01 mol, 0,59 ml), trietilamina (3,02 g, 0,030 mol, 4,16 ml) y dímero de dicloro (p-cimeno) de rutenio (II) (15 mg). Se añadió gota a gota ácido fórmico al > 96 % (2,87 g, 0,062 mol, 2,35 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 72 h. La LC indicó que la reacción se había completado. A presión reducida, el disolvente se evaporó hasta un aceite espeso. El residuo se disolvió en agua destilada (10 ml) y el pH se ajustó a 9,6 usando el 29 % de NH_3/H_2O . Se produjo un semi-sólido gomoso. La solución acuosa entera se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro (2 g), se filtró, y el filtrado se evaporó hasta un aceite espeso. El producto (1,56 g, rendimiento 81 %) se aisló por cromatografía en columna de gravedad eluyendo con acetato de etilo al 100 %. Las fracciones deseadas se evaporaron, y el residuo se secó bajo vacío durante 24 horas a temperatura ambiente.

25

30

Ejemplo 6: Aminación reductora de (-)-naltrexona con anilina

Se preparó un derivado de 6-alfa-amino de la naltrexona de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

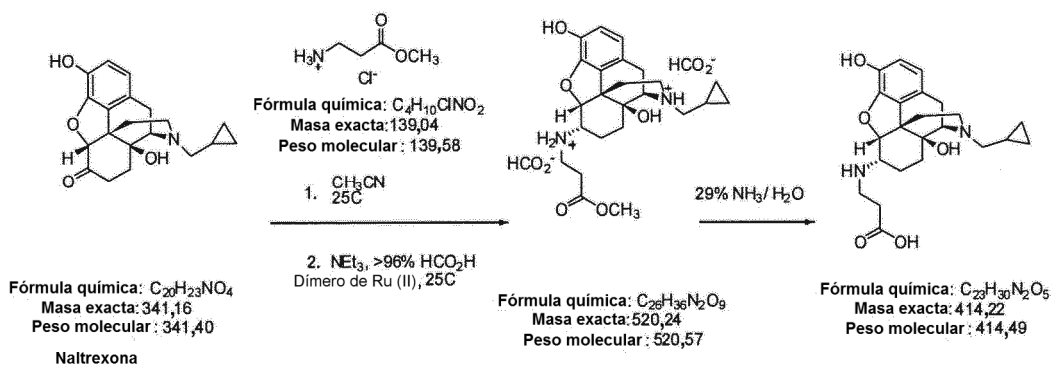


5 Naltrexona

En un matraz de fondo redondo se añadió naltrexona (2,51 g, 0,007 mol), anilina (1,37 g, 0,015 mol, 1,34 ml), trietilamina (4,46 g, 0,044 mol, 6,15 ml) y dímero de dicloro (p-cimeno) de rutenio (II) (23 mg). Se añadió gota a gota ácido fórmico al > 96 % (4,23 g, 0,092 mol, 3,8 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 72 h. La LC indicó que la reacción se había completado. A presión reducida, el disolvente se evaporó hasta un aceite espeso. El residuo se disolvió en agua destilada (10 ml) y el pH se ajustó a 9,6 usando el 29 % de NH_3/H_2O . Se produjo un semi-sólido gomoso. Esta mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El sólido posteriormente se volvió a disolver. Los componentes orgánicos se extrajeron con cloroformo (3 x 25 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ (2 g) anhidro, se filtraron, y se evaporaron hasta un aceite espeso. El producto (2,40 g, 78 % de rendimiento) se aisló después de cromatografía en columna de gravedad de gel de sílice (G60, 15 g) eluyendo con el 2,5 % de $MeOH/CHCl_3$, las fracciones deseadas se combinaron, se evaporó a presión reducida, y el residuo se secó bajo vacío durante la noche a temperatura ambiente.

Ejemplo 7: Aminación reductora de (-)-naltrexona por éster metílico de alanina - Reacción II

20 El siguiente esquema de reacción ilustra la preparación de un derivado de 6-alfa-amino de naltrexona:

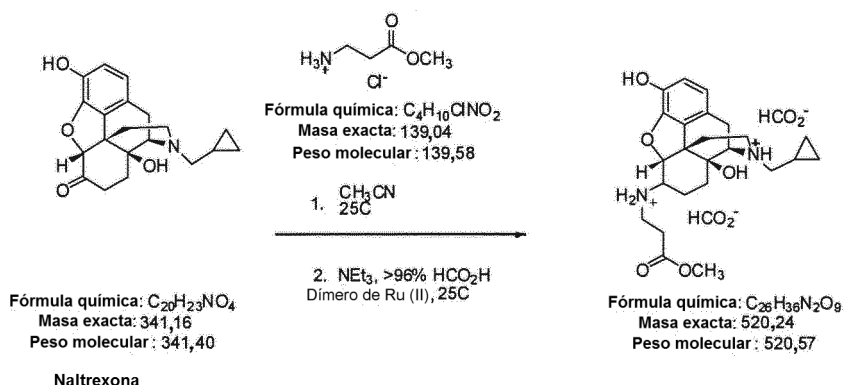


25 En un matraz de fondo redondo se añadió naltrexona (2,80 g, 0,008 mol), clorhidrato de éster metílico de β -alanina (2,23 g, 0,016 mol), y acetonitrilo (20 ml). Esta mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. A continuación se añadió trietilamina (4,98 g, 0,049 mol, 6,86 ml), seguido de la adición gota a gota de ácido fórmico al > 96 % (4,72 g, 0,103 mol, 3,87 ml). Se añadió dímero de dicloro (p-cimeno) de rutenio (II) (25 mg) seguido por acetonitrilo (2 ml) para asegurar que se introducía el catalizador en la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente (23 °C a 25 °C) durante 36 h. En el matraz había presente un precipitado fino. La LC/MS indicó la presencia de producto (MH^+ : 429 g/mol) y algo de naltrexol (MH^+ : 344 g/mol). A presión reducida, la mezcla se evaporó a un aceite espeso/semi-sólido. El residuo se disolvió en agua destilada (20 ml) y el pH se ajustó a 9,4 usando el 29 % de NH_3/H_2O (~1,5 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 72 h. Inicialmente, se formó un sólido después de la adición del amoníaco, pero el sólido posteriormente se volvió a disolver. Los componentes orgánicos se extrajeron con cloroformo (3 x 25 ml) y se desecharon. La capa acuosa se evaporó para dar un semi-sólido a presión reducida. La LC/MS indicó que el producto principal era el ácido carboxílico libre (MH^+ : 415 g/mol). El residuo se disolvió en isopropanol (20 ml), se calentó a reflujo, y después se filtró. Tras reposar, el producto cristalizó en el filtrado. Se obtuvo una cosecha adicional de cristales, produciendo el ácido libre (2,45 g, 72 % de rendimiento).

40

Ejemplo 8: Aminación reductora de (-)-naltrexona por éster metílico de alanina - Reacción III

Se preparó un derivado de 6-alfa-amino de la naltrexona de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



5

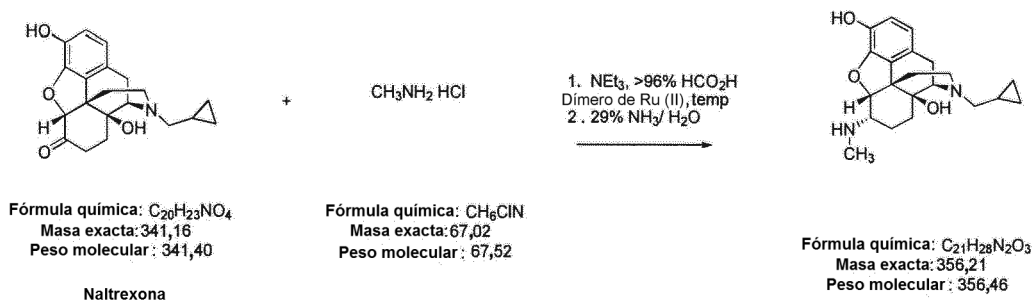
En un matraz de fondo redondo se añadió naltrexona (2,44 g, 0,007 mol), clorhidrato de éster metílico de β -alanina (2,00 g, 0,014 mol), y acetonitrilo (15 ml). Esta mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. A continuación se añadió trietilamina (4,98 g, 0,049 mol, 6,86 ml), seguido de la adición gota a gota de ácido fórmico al > 96 % (4,72 g, 0,103 mol, 3,87 ml). Se añadió dímero de dicloro (p-cimeno) de rutenio (II) (25 mg) (22 mg) seguido por acetonitrilo (5 ml) para asegurar que se introducía el catalizador en la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente (23 °C a 25 °C) durante 24 h. La LC/MS indicó la presencia de producto (MH^+ : 429 g/mol) y algo de naltrexol (MH^+ : 344 g/mol). En el matraz de reacción había presente un precipitado fino. El precipitado se separó por filtración, se lavó con acetonitrilo (10 ml), y se secó a vacío (24 horas, 23 °C). (Peso: = 1,52 g). El filtrado se evaporó a presión reducida hasta un aceite espeso. Se añadió acetonitrilo (20 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se formó un precipitado. El precipitado se separó por filtración, se lavó con acetonitrilo (5 ml), y después se secó a vacío. (Peso: 1,28 g. Total: 2,80 g, 75 % de rendimiento).

10

15

Ejemplo 9: Aminación reductora de (-)-naltrexona con metilamina

20 El siguiente esquema de reacción ilustra la preparación de un derivado de 6-alfa-amino de naltrexona:



25

En un matraz de fondo redondo se añadió naltrexona (1,55 g, 0,005 mol), clorhidrato de metilamina (0,61 g, 0,009 mol), y acetonitrilo (5 ml). Esta mezcla se agitó a 25 °C durante 5 minutos. A continuación, se añadió trietilamina (2,75 g, 0,027 mol, 3,80 ml), seguido por la adición gota a gota de ácido fórmico al > 96 % (2,61 g, 0,057 mol, 2,14 ml). Se añadió dímero de dicloro (p-cimeno) de rutenio (II) (25 mg) (14 mg) seguido por acetonitrilo (5 ml) para asegurar que se introducía el catalizador en la reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente (23 °C a 25 °C) durante 24 h. La LC/MS indicó que la reacción se había completado. En el matraz de reacción había presente un precipitado fino. El precipitado (identificada como la sal de formiato) se separó por filtración, se lavó con acetonitrilo (10 ml), y se secó a vacío (24 horas, 23 °C). (Peso: 1,20 g). El filtrado se evaporó a presión reducida hasta un aceite espeso. Se añadió agua destilada (10 ml), seguido de la adición gota a gota del 29 % de NH_3/H_2O hasta que el pH de la mezcla era de 9,4. Esta solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro (2,5 g), se filtró, y se evaporó hasta un sólido pastoso que forma el producto (0,51 g). La sal de formiato obtenida inicialmente se disolvió en agua destilada (5 ml). Se añadió el 29 % de NH_3/H_2O hasta que el pH era de 9,4. Esta solución se enfrió a 0 °C, y después se agitó durante 1 h, donde se formó un precipitado. El precipitado se aisló por filtración, el sólido se lavó con agua destilada (5 ml), y se secó a vacío a 25 °C durante 48 h. Peso del sólido: 0,97 g. Peso combinado del producto (1,48 g, rendimiento 92 %).

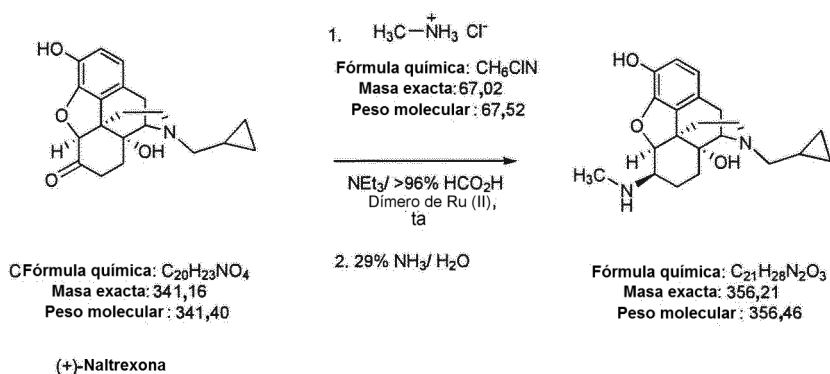
30

35

40

Ejemplo 10: Aminación reductora de (+)-naltrexona con metilamina

Se preparó un derivado de 6-alfa-amino de (+)-naltrexona de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

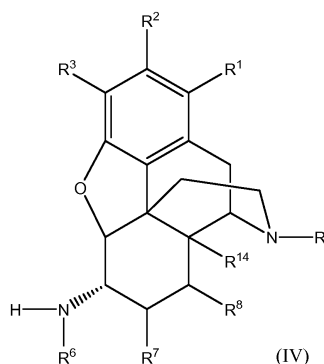


5

En un matraz de fondo redondo se cargó (+)-naltrexona (0,60 g, 0,002 mol), acetonitrilo (4,0 ml), y a continuación clorhidrato de metilamina (0,24 g, 0,004 mol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y a continuación se añadió trietilamina (0,89 g, 0,009 mol, 1,22 ml). Esta mezcla se enfrió a 5 °C (baño de hielo/agua). Se añadió gota a gota ácido fórmico al > 96 % (1,01 g, 0,022 mol, 0,83 ml). Después de que la adición de ácido fórmico se había completado, se añadió dímero de dicloro (p-cimeno) de Ru (II) (5 mg, 0,008 mmol). El lateral del matraz de reacción se enjuagó con acetonitrilo (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, donde el análisis por HPLC indicó que la reacción se había completado. La mezcla se evaporó a presión reducida hasta un aceite espeso. A este aceite se le añadió agua destilada (10 ml), y a continuación el pH de esta solución se ajustó a 9,5 usando el 29 % de $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$. Después de agitar, se formó un precipitado. El producto (540 mg, 0,0015 mol, rendimiento del 86 %) se aisló por filtración. El sólido se lavó con agua destilada (5,0 ml) y se secó al vacío durante 24 horas para dar un producto de color blanco apagado.

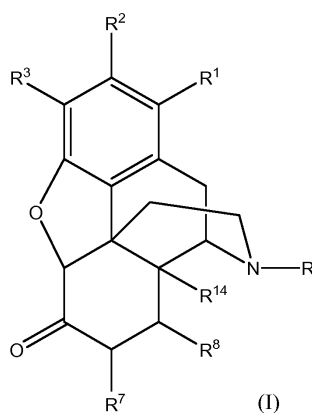
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un 6-alfa-amino morfinao N-sustituído, el proceso que comprende poner en contacto un 6-ceto morfinao N-sustituído con una fuente de amina, un donador de hidrógeno que comprende un ion formiato, un catalizador de un metal de transición, y un aceptor de protones para formar el 6-alfa-amino morfinao N-sustituído.
2. El proceso de la reivindicación 1, donde el 6-ceto morfinao N-sustituído se selecciona entre hidrocodona, hidromorfona, oxicodona, oximorfona, naloxona, y naltrexona; la fuente de amina se selecciona entre una amina primaria y una sal de amonio; el donador de hidrógeno que comprende un ion formiato se selecciona entre ácido fórmico, una sal de ácido fórmico, y una mezcla de ácido fórmico y una base orgánica; el catalizador de un metal de transición comprende rutenio, rodio, o iridio; y el aceptor de protones tiene un pKa superior a aproximadamente 9.
3. El proceso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el contacto entre el 6-ceto morfinao N-sustituído, la fuente de amina, el donador de hidrógeno, y el catalizador de un metal de transición forma un primer compuesto intermedio que comprende una sal de formiato de un 6-imina morfinao, el primer compuesto intermedio que se convierte *in situ* a un segundo compuesto intermedio que comprende una sal de formiato de un 6-alfa-amino morfinao, y el contacto entre el segundo compuesto intermedio y el aceptor de protones forma el 6-alfa-amino morfinao N-sustituído.
4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el producto de 6-alfa-amino morfinao comprende no más de aproximadamente el 2 % de un epímero de 6-beta-amino morfinao.
5. El proceso de la reivindicación 1 que es un proceso para preparar un compuesto que comprende la Fórmula (IV):



el proceso que comprende:

- 30 reducir un compuesto de Fórmula (I) en presencia de una fuente de amina (R^6NH_2), un donador de hidrógeno que comprende un ion formiato, un catalizador de un metal de transición, y un aceptor de protones para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IV), el compuesto de Fórmula (I) que comprende:



- 35 donde:

- R se selecciona entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 40 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y $\{-OR^{15}\}$;

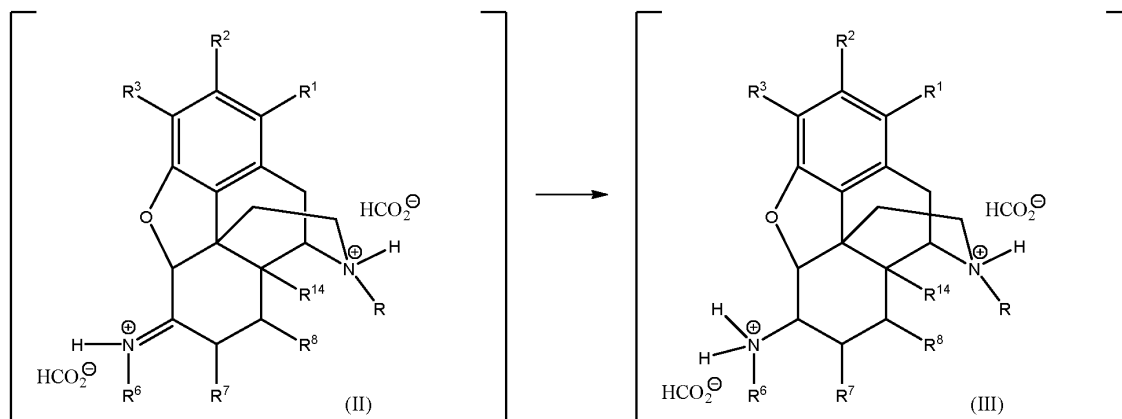
R³, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y {-}OR¹⁵;
 R⁶ se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R¹⁴ se selecciona entre hidrógeno y {-}OR¹⁵; y
 R¹⁵ se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un grupo protector de hidroxilo.

5 6. El proceso de la reivindicación 5, donde R¹, R², R⁷ y R⁸ son hidrógeno; R¹⁴ es hidrógeno o hidroxilo; R se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, cicloalquilmetilo, alquenilo, arilo y heterociclo; R³ se selecciona entre alcoxi, hidroxilo, e hidroxilo protegido; el donador de hidrógeno que comprende un ion formiato se selecciona entre ácido fórmico, una sal de ácido fórmico, y una mezcla de ácido fórmico y una base orgánica; R⁶ se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, y arilo, y la fuente de amina es una amina primaria; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a la amina primaria al donador de hidrógeno es de aproximadamente 1:1:1 a aproximadamente 1:5:20; el catalizador de un metal de transición comprende rutenio, rodio, o iridio; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al catalizador de un metal de transición es de aproximadamente 1:0,0001 a aproximadamente 1:0,01; la reacción entre el compuesto que comprende la Fórmula (I), la fuente de amina, el catalizador de un metal de transición, y el donador de hidrógeno se produce en presencia de un disolvente seleccionado entre un disolvente aprótico, un disolvente prótico, un disolvente no polar, y combinaciones de los mismos; la reacción entre el compuesto que comprende la Fórmula (I), la fuente de amina, el catalizador de un metal de transición, y el donador de hidrógeno se produce a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C; y el aceptor de protones tiene un pKa superior a aproximadamente 9 y se selecciona entre amoníaco, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, e hidróxido de sodio.

7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, donde el donador de hidrógeno comprende ácido fórmico y trietilamina.

25 8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, donde el catalizador de un metal de transición es un catalizador de Noyori.

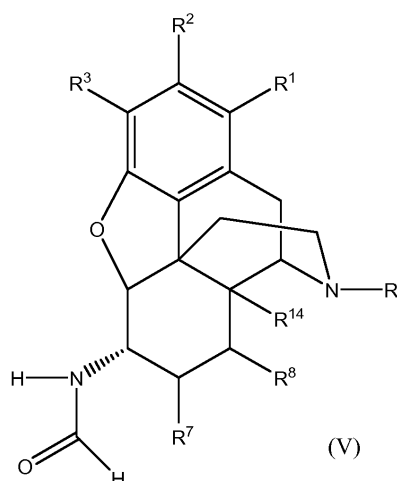
30 9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, donde se forma un primer intermedio que comprende la Fórmula (II) después de que el compuesto que comprende la Fórmula (I) se pone en contacto con la fuente de amina, la fuente de hidrógeno, y el catalizador de un metal de transición, y el primer intermedio se convierte *in situ* a un segundo intermedio que comprende la Fórmula (III):



35 donde:

R se selecciona entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y {-}OR¹⁵.
 40 R³, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y {-}OR¹⁵;
 R⁶ se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R¹⁴ se selecciona entre hidrógeno y {-}OR¹⁵; y
 R¹⁵ se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un grupo protector de hidroxilo.

45 10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, donde el producto de 6-alfa-amino morfina comprende además un compuesto que comprende la fórmula (V):



donde:

- 5 R se selecciona entre hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R¹ y R² se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, y {-}
 }OR¹⁵.
 R³, R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y {-}OR¹⁵;
 R¹⁴ se selecciona entre hidrógeno y OR¹⁵; y
 10 R¹⁵ se selecciona entre hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, y un grupo protector de hidroxilo.

11. El proceso de la reivindicación 5, donde la fuente de amina es una amina primaria; la relación molar del
 compuesto que comprende la Fórmula (I) a la amina primaria es de aproximadamente 1:2; el donador de hidrógeno
 15 comprende ácido fórmico y trietilamina; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a ácido
 fórmico a trietilamina es de aproximadamente 1:12:3; el catalizador de un metal de transición es dímero de dicloro
 (*p*-cimeno) de Ru (II); la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al dímero de Ru (II) es de
 aproximadamente 1:0,001 a 1:0,01; la reacción con la amina primaria, el dímero de Ru (II), y el ácido
 fórmico/trietilamina se produce en presencia de acetonitrilo y a una temperatura de aproximadamente 20 °C a
 20 aproximadamente 60 °C; el aceptor de protones es el amoníaco; y la reacción con el aceptor de protones se produce
 en un sistema disolvente prótico que comprende agua, a un pH de aproximadamente 9,5, y a temperatura ambiente.

12. El proceso de la reivindicación 5, donde la fuente de amina es el acetato de amonio; la relación molar del
 compuesto que comprende la Fórmula (I) a acetato de amonio es de aproximadamente 1:12; el donador de
 25 hidrógeno comprende ácido fórmico y trietilamina; la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) a
 ácido fórmico a trietilamina es de aproximadamente 1:12:5; el catalizador de un metal de transición es dímero de
 dicloro (*p*-cimeno) de Ru (II); la relación molar del compuesto que comprende la Fórmula (I) al dímero de Ru (II) es
 de aproximadamente 1:0,001 a 1:0,01; la reacción del acetato de amonio, el dímero de Ru (II), y el ácido
 fórmico/trietilamina se produce en presencia de etanol y a una temperatura de aproximadamente 20 °C a
 30 aproximadamente 60 °C; el aceptor de protones es el amoníaco; y la reacción con el aceptor de protones se produce
 en un sistema disolvente prótico que comprende agua, a un pH de aproximadamente 9,5, y a temperatura ambiente.

13. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 12, donde la actividad óptica de los compuestos que
 comprenden las Fórmulas (I) o (IV) es (-) o (+), la configuración de C-5, C-13, C-14, y C-9, respectivamente, se
 35 selecciona entre RRRR, RRRS, RRSR, RSRR, SRRR, RRSS, RSSR, SSRR, SRRS, SRSS, RSRSS, SRSS,
 SSRS, SSSR, y SSSS, siempre que C-15 y C-16 se encuentren a la vez sobre la cara alfa o sobre la cara beta de la
 molécula; y el contenido del epímero 6-beta-amino en el producto es de menos sea inferior al 2 %.