

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 252**

51 Int. Cl.:

C07D 489/00 (2006.01)

C07D 489/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2009 PCT/US2009/056769**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.03.2010 WO10033442**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2009 E 09736323 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018 EP 2328899**

54 Título: **Procesos para la síntesis de anillos heterocíclicos de cinco y seis miembros**

30 Prioridad:

16.09.2008 US 97236 P

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

18.04.2018

73 Titular/es:

**SPECGX, LLC (100.0%)
385 Marshall Avenue
Webster Groves, Missouri 63119, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 664 252 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procesos para la síntesis de anillos heterocíclicos de cinco y seis miembros

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a procesos para la síntesis de anillos de cinco miembros. En particular, la presente invención se refiere a procesos para la síntesis de anillos de cinco miembros en alcaloides.

10 **Antecedentes de la invención**

Los compuestos de "(-)-Nal" morfina, tales como naltrexona, naloxona, nalmeveno y nalbufina, se usan en aplicaciones terapéuticas como analgésicos y antagonistas. Recientemente, se ha demostrado que los enantiómeros (+)-nal morfina tienen bioactividades importantes que difieren de sus homólogos (-).

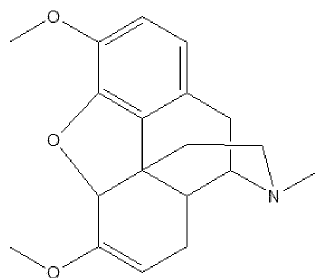
15 Un compuesto intermedio importante para producir una clase de (+)-opiáceos importantes es la (+)-dihidrotebaína. En particular, la (+)-dihidrotebaína es un compuesto intermedio para preparar la (+)-tebaína, que es un intermedio común para preparar una serie de (+)-opiáceos biológicamente activos, como la (+)-oxicodona, la (+)-oximorfona, la (+)-naltrexona, la (+)-naloxona y la (+)-nalbufina. Tradicionalmente, la síntesis de (+)-dihidrotebaína ha requerido dos
20 etapas: (1) la síntesis de (+)-hidrocodona a partir de dihidrosinomenina se prepara en un ácido fuerte, y a continuación se aísla y se purifica; y (2) la (+)-hidrocodona pura se convierte a (+)-dihidrotebaína. Sin embargo, este proceso lleva mucho tiempo porque requiere el aislamiento de la (+)-hidrocodona antes de su conversión a (+)-dihidrotebaína. Se necesitan procesos mejorados para la producción de (+)-dihidrotebaína y otros productos intermedios utilizados en la producción de (+)-opiáceos.

25

Sumario de la invención

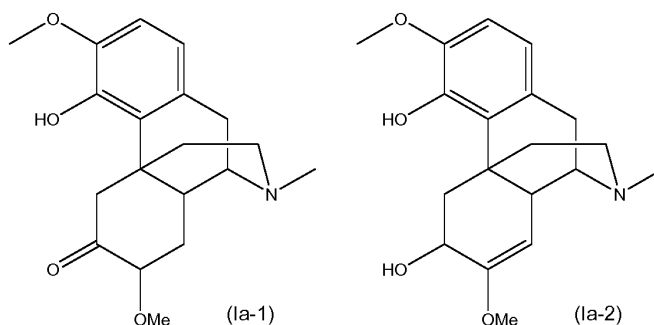
La presente invención proporciona una ruta sintética para la preparación de un anillo heterocíclico de cinco miembros en un proceso en un solo recipiente a través de una reacción intermolecular que usa un alcohol y un
30 donador de protones. La ruta sintética puede utilizarse para producir una variedad de compuestos, incluidos los compuestos intermedios utilizados en la producción de (+)-opiáceos.

Brevemente, por tanto, la presente invención abarca un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula
35 (IIa-1):



(IIa-1)

El proceso comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (I) con un alcohol y un donador de protones para formar una mezcla de reacción. El compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre (Ia-1) y (Ia-2):
40

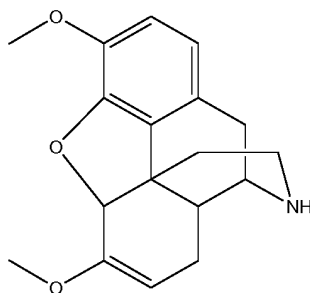


(Ia-1)

(Ia-2)

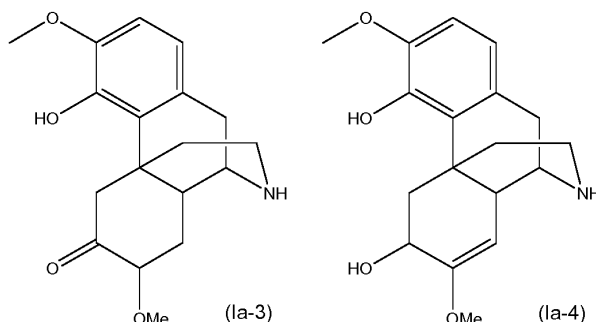
La mezcla de reacción se calienta durante un período de tiempo suficiente para permitir la formación del compuesto de Fórmula (IIa-1).
45

Otro aspecto de la invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (IIa-3):



(IIa-3)

- 5 El proceso comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (Ia) con un alcohol y un donador de protones para formar una mezcla de reacción. El compuesto de Fórmula (Ia) se selecciona entre las Fórmulas (Ia-3) y (Ia-4) que tienen la siguiente estructura:



10

La mezcla de reacción se calienta durante un período de tiempo suficiente para permitir la formación del compuesto que comprende la Fórmula (IIa-3).

Otras características e iteraciones de la invención se describen con más detalle a continuación.

15

Descripción detallada de la invención

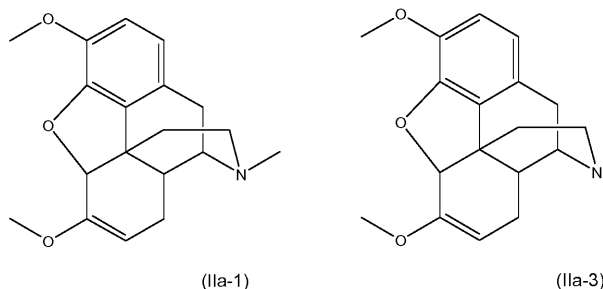
La invención proporciona una ruta sintética eficiente para la formación de anillos heterocíclicos de cinco miembros en un proceso en un solo recipiente a través de una reacción intermolecular que usa un alcohol y un donador de protones. Otra ventaja del proceso es que también se forma un enol-éter sobre el átomo de carbono junto al anillo heterocíclico de cinco miembros recién formado. Aunque se prevé que la ruta sintética pueda utilizarse en una variedad de procesos para producir compuestos orgánicos a partir de una amplia gama de materiales de partida, en una iteración ejemplar de la invención, el proceso se utiliza para preparar anillos heterocíclicos de cinco miembros en alcaloides. Los alcaloides producidos generalmente son compuestos intermedios que pueden utilizarse en procesos adicionales para producir una variedad de (+)-opiáceos biológicamente activos, como (+)-oxicodona, (+)-oximorfona, (+)-naltrexona, (+)-naloxona y (+)-nalbufina.

25

(I) Síntesis de compuestos de fórmula (IIa-1) o fórmula (IIa-3)

El proceso de la invención proporciona una preparación en un recipiente de un compuesto alcaloide de Fórmula (IIa-1) o Fórmula (IIa-3). En particular, la invención abarca un proceso para la formación de un anillo de cinco miembros que comprende oxígeno como miembro del anillo. Los compuestos de Fórmulas (IIa-1) y (IIa-3) tienen las siguientes estructuras:

35

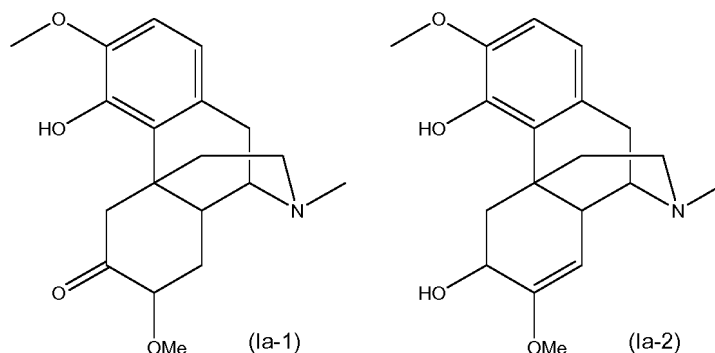


(IIa-1)

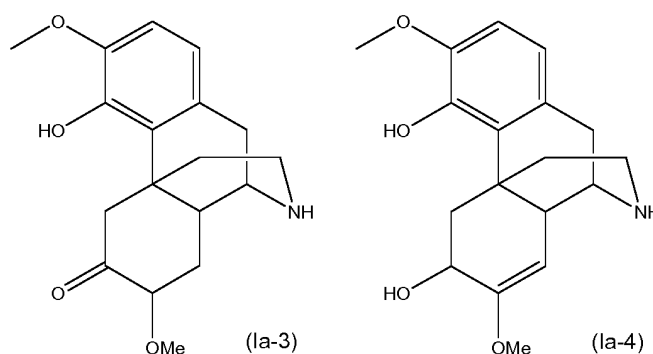
(IIa-3)

(a) Mezcla de reacción

- 5 En una etapa del proceso, el reactivo de partida, un compuesto de Fórmula (I), en donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre las Fórmulas (Ia-1) y (Ia-2) se combina con un donador de protones y un alcohol para formar una mezcla de reacción que da como resultado la formación del compuesto que comprende la Fórmula (IIa-1). Los compuestos de fórmulas (Ia-1) y (Ia-2) corresponden a las siguientes estructuras:



- 10 Como alternativa, el material de partida, un compuesto de Fórmula (Ia), en donde el compuesto de Fórmula (Ia) se selecciona entre las Fórmulas (Ia-3) y (Ia-4), se combina con un alcohol y un donador de protones para producir un compuesto de Fórmula (IIa-3). Los compuestos de fórmulas (Ia-3) y (Ia-4) corresponden a la siguiente estructura:



- 15 La mezcla de reacción abarca un alcohol. Se prevé que se pueda utilizar una variedad de alcoholes sin apartarse del alcance de la invención. En una realización, el alcohol comprende un compuesto alcoólico que comprende de uno a doce átomos de carbono. La disposición del alcohol que comprende átomos de carbono puede ser lineal, ramificada o combinaciones de las mismas. Los ejemplos de alcoholes incluyen metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, t-butanol, n-butanol y combinaciones de los mismos. En general, la relación peso/peso de alcohol a compuesto de Fórmula (I) o (Ia) puede oscilar de aproximadamente 0,1:1 a aproximadamente 100:1. En una realización preferida, la relación peso/peso de alcohol a compuesto de Fórmula (I) o (Ia) puede oscilar de aproximadamente 0,5:1 a aproximadamente 10:1. En una realización más preferida, la relación peso/peso de alcohol a compuesto de Fórmula (I) o (Ia) puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1.

- 20 La mezcla de reacción también comprende un donador de protones. Los donadores de protones adecuados generalmente tienen un pKa de menos de aproximadamente 0. Los ejemplos no limitantes de donadores de protones adecuados incluyen H₂SO₄, HCl, HBr, HI, H₃PO₄, CF₃SO₃H, MeSO₃H, ácido p-toluenosulfónico, HClO₃, HBrO₄, HIO₃, HIO₄, y combinaciones de los mismos. En una realización, la relación molar/molar de los compuestos de Fórmula (I) o (Ia) a donador de protones puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:20. En otra realización, la relación molar/molar de los compuestos de Fórmula (I) o (Ia) a donador de protones puede oscilar de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:10. En una realización preferida, la relación molar/molar de los compuestos de Fórmula (I) o (Ia) a donador de protones puede oscilar de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:4.

- 35 En una realización a modo de ejemplo, el alcohol y el donador de protones normalmente se ponen en contacto con el compuesto de Fórmula (I) o (Ia) en presencia de un disolvente aprótico. El solvente aprótico generalmente tendrá un punto de ebullición más alto que el alcohol. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos incluyen disolventes de éter, acetonitrilo, benceno, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilpropionamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, 1,2-dimetoxietano, éter de bis (2-metoxietilo), N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, acetato de etilo, formiato de etilo, formamida, hexametilfosforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, N-metilformamida, 1,2-dicloroetano, nitrobenzeno, nitrometano, propionitrilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, triclorometano

y combinaciones de los mismos. En una realización, la relación peso/peso de disolvente aprótico a compuesto de Fórmula (I) o (Ia) puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 100:1. En otra realización, la relación peso/peso de disolvente aprótico a compuesto de Fórmula (I) o (Ia) puede oscilar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 20:1. En una realización preferida, la relación peso/peso de disolvente aprótico a compuesto de Fórmula (I) o (Ia) puede oscilar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 8:1.

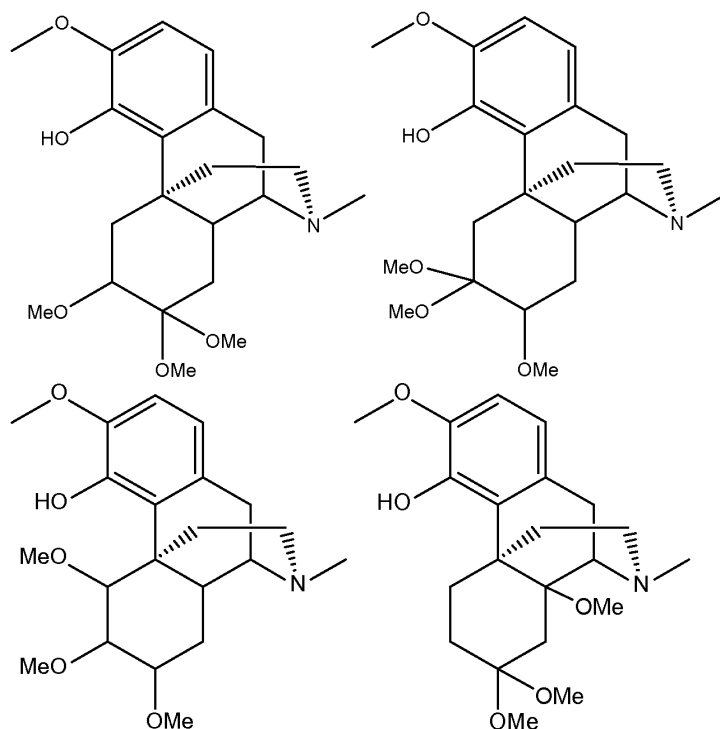
La mezcla de reacción opcionalmente puede comprender un captador de agua. Como se usa en este documento, un "captador de agua" abarca un reactivo que puede reaccionar con agua y puede o no liberar un alcohol al mismo tiempo. La elección del captador de agua puede oscilar y variará sin apartarse del alcance de la invención. Los ejemplos adecuados de captadores de agua pueden incluir P_2O_5 , $MgSO_4$, tamices moleculares y $R^{15}(OCH_3)_3$, en donde R^{15} se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido. En una realización, la relación molar/molar de compuesto de Fórmula (I) o (Ia) a captador de agua puede oscilar de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:3. En otra realización, la relación molar/molar de compuesto de Fórmula (I) o (Ia) a captador de agua puede oscilar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2. En una realización preferida, la relación molar/molar de compuesto de fórmula (I) o (Ia) a captador de agua puede oscilar de aproximadamente 1:1,1 a aproximadamente 1:1,3.

(b) Condiciones de reacción, formación de compuestos intermedios y compuestos de Fórmula (IIa-1) o (IIa-3)

En general, la reacción puede realizarse a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 120 °C. En una realización preferida, la temperatura de la reacción puede oscilar de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 100 °C. La reacción se realiza preferiblemente a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).

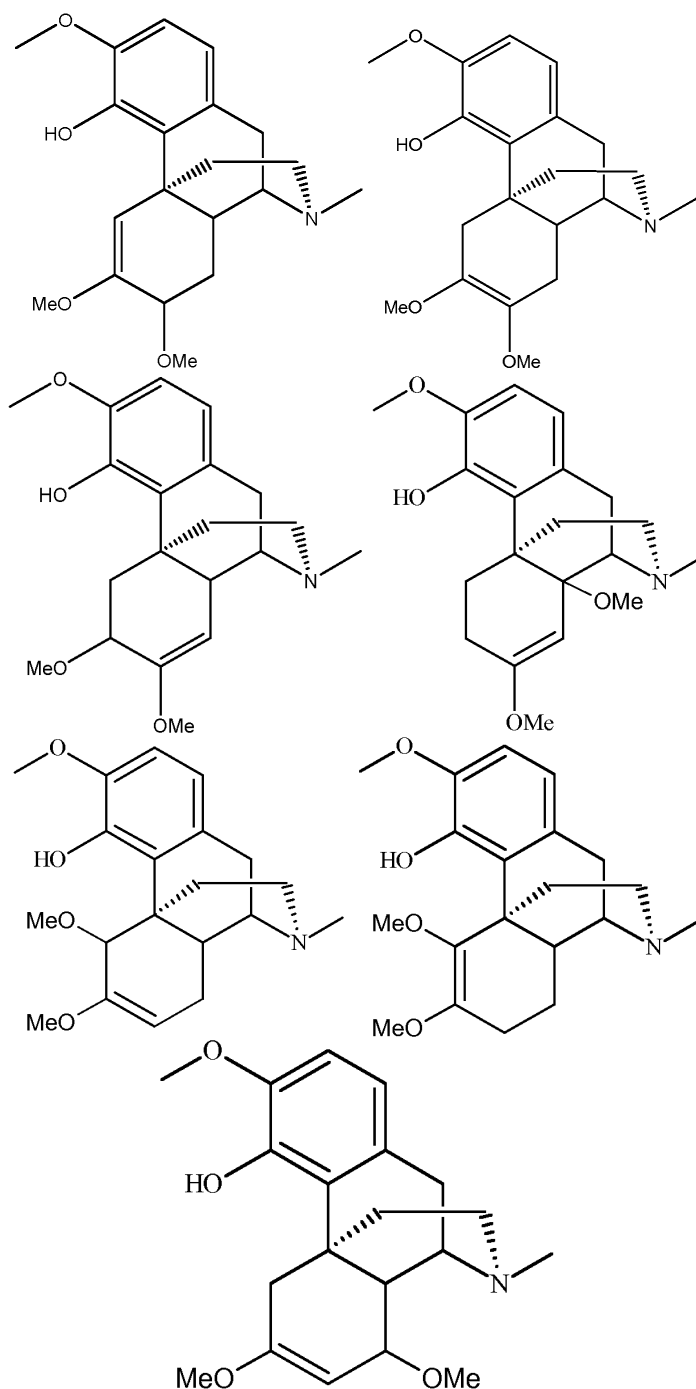
Un experto en la materia apreciará que, a medida que avanza la reacción, pueden formarse y se formarán varios compuestos intermedios. Normalmente, a medida que la reacción progresa, una porción sustancial de los compuestos de Fórmula (I) o (Ia) se convierten primero en una mezcla de productos intermedios que comprende derivados de cetel. A medida que avanza la reacción, una porción sustancial de los derivados de cetel se convierte en derivados de enol éter. Y, a medida que se completa la reacción, los derivados de cetel se convierten en compuestos de Fórmula (IIa-1) o (IIa-3). En cada etapa de la reacción, sin embargo, la mezcla de reacción normalmente comprenderá una mezcla de compuestos intermedios (por ejemplo, derivados de cetel y/o derivados de enol éter) y compuestos de Fórmula (I), (Ia), (IIa-1) y (IIa-3).

En particular, la mezcla de reacción se puede calentar primero a una temperatura que oscila de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 120 °C, o más preferiblemente de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 80 °C, y se permite proceder durante un periodo de tiempo suficiente hasta que una porción sustancial de los compuestos que tienen la Fórmula (I) o (Ia) se convierten en una mezcla de productos intermedios que comprenden derivados de cetel. Cuando la Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ia-1), los derivados de cetel pueden seleccionarse de las siguientes estructuras:



La mezcla de reacción se mantiene entonces a una temperatura que oscila de 60 °C a 120 °C y se deja proceder durante un período de tiempo suficiente hasta que una parte sustancial de la mezcla de intermedios que comprenden derivados de cetol se convierte en una mezcla de productos intermedios que comprenden derivados de enol éter. Cuando la Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ia-1), los derivados del enol éter se pueden seleccionar entre las siguientes estructuras:

5



10

Opcionalmente, el alcohol puede eliminarse de la mezcla de reacción después de la formación de intermedios de reacción que comprenden un compuesto de enol éter. En una realización a modo de ejemplo, el alcohol puede eliminarse por destilación.

15

Normalmente, se deja que la reacción transcurra durante un período de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción, según se determina mediante cromatografía (por ejemplo, HPLC). En este contexto, una "reacción completa" generalmente significa que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente reducida de compuestos de Fórmula (I) o (Ia) y una cantidad significativamente mayor de compuestos de Fórmula (IIa-1) o (IIa-3) en comparación con las cantidades de cada uno presentes al comienzo de la reacción. Normalmente, la cantidad de

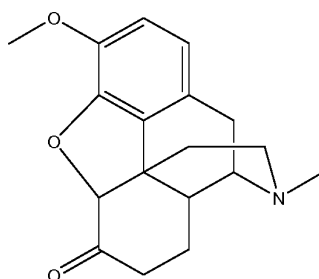
20

compuestos de Fórmula (I) o (Ia) que permanecen en la mezcla de reacción puede ser inferior al 5 % aproximadamente.

5 El rendimiento del compuesto de Fórmula (IIa-1) o (IIa-3) puede variar. Normalmente, el rendimiento del compuesto puede oscilar de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 90 %. En una realización, el rendimiento del compuesto puede oscilar de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 60 %. En otra realización, el rendimiento del compuesto puede oscilar de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 70 %. En una realización adicional, el rendimiento del compuesto puede oscilar de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 80 %. En otra realización más, el rendimiento del compuesto puede oscilar de aproximadamente el 80 % a aproximadamente el 90 %.

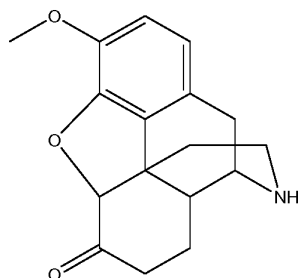
10 **(II) Síntesis de compuestos de fórmula (VIIIa-1) o (VIIIa-3)**

15 Cualquiera de los compuestos de Fórmulas (IIa-1) o (IIa-3) puede someterse a hidrólisis para formar un compuesto de Fórmula (VIIIa-1) o (VIIIa-3). La hidrólisis se puede lograr por métodos muy conocidos en la técnica, tal como la puesta en contacto de los compuestos de Fórmulas (IIa-1) o (IIa-3) con agua o un donador de protones en condiciones de reacción adecuadas. A este respecto, la hidrólisis del compuesto de Fórmula (IIa-1) produce un compuesto de Fórmula (VIIIa-1), y la hidrólisis del compuesto de (IIa-3) produce un compuesto de Fórmula (VIIIa-3). Los compuestos de Fórmula (VIIIa-1) corresponden a la siguiente estructura:



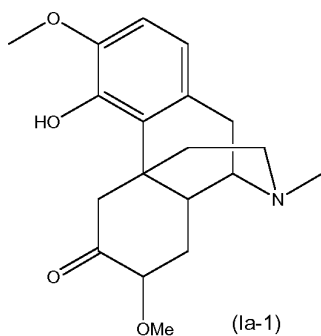
(VIIIa-1)

En otra realización, los compuestos de Fórmula (VIIIa-3) corresponden a la siguiente estructura:

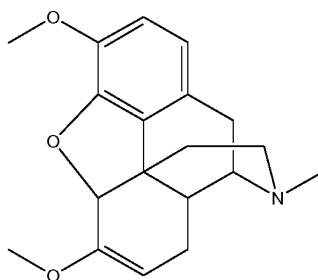


(VIIIa-3)

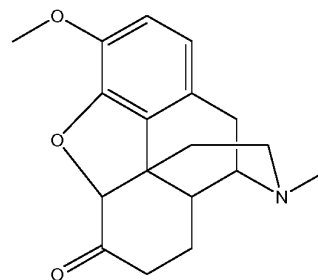
25 En una realización a modo de ejemplo de la invención, el proceso comprende el uso de un compuesto de Fórmula (Ia-1) como material de partida que se convierte en un compuesto de Fórmula (IIa-1). El compuesto de Fórmula (IIa-1) se puede someter a hidrólisis para formar un compuesto de Fórmula (VIIIa-1). Cada una de las Fórmulas (Ia-1), (IIa-1) y (VIIIa-1) tienen las siguientes estructuras:



(Ia-1)



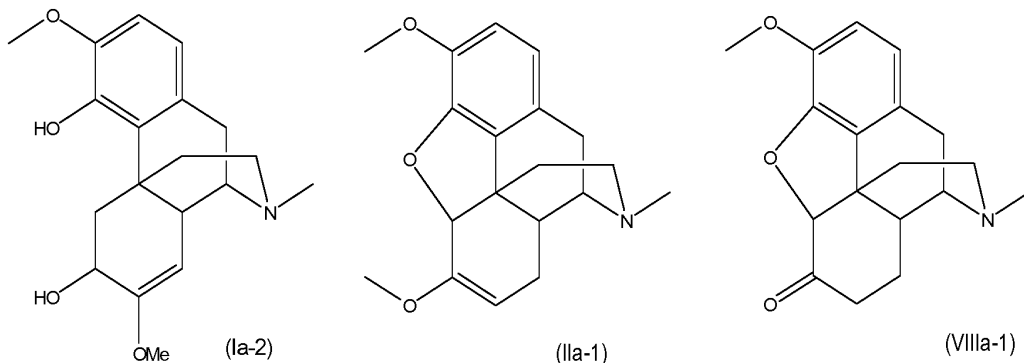
(IIa-1)



(VIIIa-1)

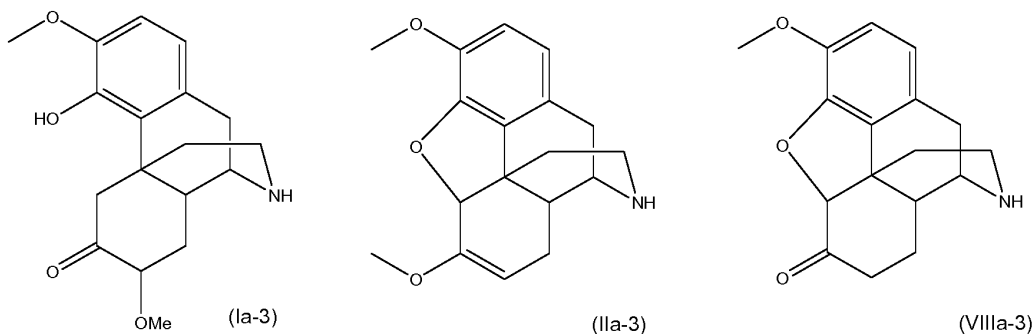
En otra realización a modo de ejemplo de la invención, el proceso comprende el uso de un compuesto de Fórmula (Ia-2) como material de partida que se convierte en un compuesto de Fórmula (IIa-1). El compuesto de Fórmula (IIa-1) puede someterse a hidrólisis para formar un compuesto de Fórmula (VIIIa-1). Cada una de las Fórmulas (Ia-2), (IIa-1) y (VIIIa-1) tiene las siguientes estructuras:

5



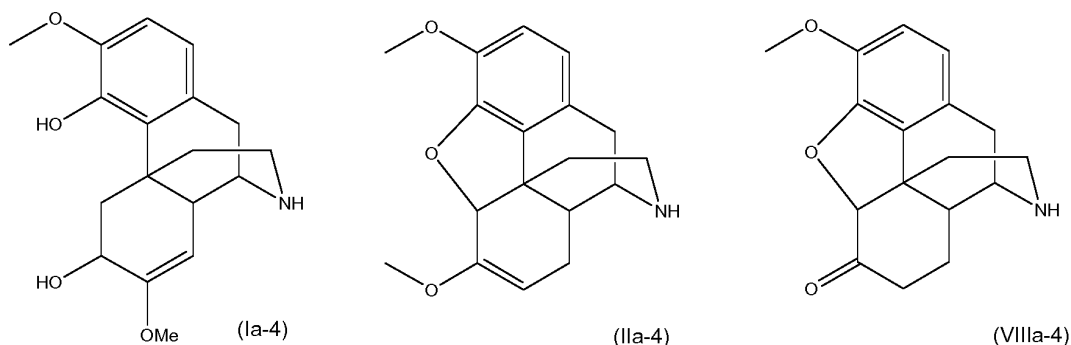
En una realización a modo de ejemplo adicional de la invención, el proceso comprende el uso de un compuesto de Fórmula (Ia-3) como material de partida que se convierte en un compuesto de Fórmula (IIa-3). El compuesto de Fórmula (IIa-3) se puede someter a hidrólisis para formar un compuesto de Fórmula (VIIIa-3). Cada una de las Fórmulas (Ia-3), (IIa-3) y (VIIIa-3) tiene las siguientes estructuras:

10



En una realización a modo de ejemplo adicional de la invención, el proceso comprende el uso de un compuesto de Fórmula (Ia-4) como material de partida que se convierte en un compuesto de Fórmula (IIa-4). El compuesto de Fórmula (IIa-4) puede someterse a hidrólisis para formar un compuesto de Fórmula (VIIIa-4). Cada una de las Fórmulas (Ia-4), (IIa-4) y (VIIIa-4) tiene las siguientes estructuras:

15



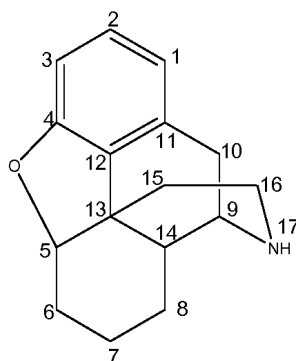
20

Otras iteraciones ejemplares del proceso y los compuestos formados a partir del proceso se describen con más detalle en los Ejemplos.

25

Los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I), (Ia), (IIa-1), (IIa-3), (VIIIa-1), (VIIIa-3) o cualquiera de los intermedios detallados en este documento pueden tener una configuración de estereoquímica (-) o (+) con respecto a la rotación de la luz polarizada. Más específicamente, cada centro quiral puede tener una configuración R o S. Los compuestos formados por los procesos de la invención comprenden morfinaños. A fines de ilustración, los átomos del anillo de un compuesto morfinaño están numerados como se muestra a continuación.

30



Algunos compuestos descritos en la presente memoria, tales como los compuestos que comprenden la Fórmula (I) o (Ia), pueden tener tres centros quirales, concretamente los carbonos 13, 14 y 9 (C13, C14 y C9). Para estos compuestos, la estereoquímica para C13, C14 y C9 se puede seleccionar del grupo que consiste en RRR, RSR, RRS, RSS, SRR, SSR, SRS y SSS. En esta iteración, los carbonos C15 y C16 están en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula.

Como alternativa, otros compuestos descritos en la presente memoria, tales como los compuestos que comprenden la Fórmula (IIa-1), (IIa-3), (VIMa-1) o (VIIIa-3), pueden tener cuatro centros quirales, concretamente C-5, C-13, C-14 y C-9. Para estos compuestos, la estereoquímica para C-5, C-13, C-14 y C-9 se puede seleccionar del grupo que consiste en RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, SRRS, RSSS, SRRR, SRSR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS y SSSS. En esta iteración, los átomos de carbono C15 y C16 están en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula.

La invención también abarca el uso de sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos descritos en este documento. Los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen iones metálicos e iones orgánicos. Los iones metálicos más preferidos incluyen, sin limitación, sales apropiadas de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos y otros iones metálicos fisiológicamente aceptables. Ejemplos de iones incluyen aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc en sus valencias habituales. Los iones orgánicos preferidos incluyen aminas terciarias protonadas y cationes de amonio cuaternario, que incluyen en parte, trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibencildietilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina. Los ejemplos de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, 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.

Definiciones

Los compuestos descritos en este documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo asimétricamente sustituido se pueden aislar en forma ópticamente activa o racémica. Los isómeros geométricos cis y trans de los compuestos de la presente invención se describen y se pueden aislar como una mezcla de isómeros o como formas isómeras separadas. Están previstas todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que esté específicamente indicada la estereoquímica o la forma isomérica. Todos los procesos utilizados para preparar los compuestos de la presente invención y los compuestos intermedios preparados en ellos se consideran parte de la presente invención.

El término "acilo", como se usa en este 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 este 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 el término "acilo".

El término "alquilo" como se usa en este documento describe grupos que preferiblemente son 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 cíclica e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y hexilo.

El término "alqueniilo", como se usa en el presente documento, describe grupos que preferiblemente son alqueniilos inferiores 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 cíclica e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo y hexenilo.

5 El término "alquinilo" como se usa en este documento describe grupos que preferiblemente 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 y hexinilo.

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

15 El término "arilo" o "Ar" como se usa en este documento solo o como parte de otro grupo representa grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son los arilos más preferidos.

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

El término "heteroátomo" significará átomos distintos al carbono e hidrógeno.

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

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

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

50 Los restos "hidrocarbilo sustituido" descritos en este 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 nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

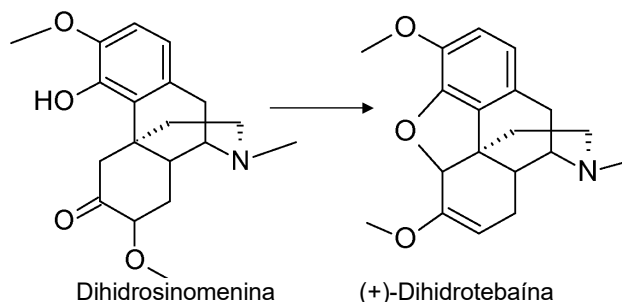
55 Cuando se introducen elementos de la presente invención o las realizaciones preferidas de los mismos, los artículos "un", "una", "el/la" y "dicho" pretenden indicar que hay uno o más de estos elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" pretenden ser inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos a 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.

60

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran varias realizaciones de la presente invención.

65

Ejemplo 1: Síntesis de (+)-dihidrotebaína a partir de dihidrosinomenina en una reacción en un solo recipiente

5

Para demostrar la viabilidad de formar (+)-dihidrotebaína a partir de dihidrosinomenina de acuerdo con el esquema ilustrado anteriormente, se realizó el siguiente experimento.

10 Primero, se pusieron 165 gramos de 7,8-dihidrosinomenina (98 % en peso) en un matraz de dos bocas de 2 l. A continuación se añadieron 82,5 ml de metanol (MeOH), 1320 ml de acetonitrilo (ACN) y 109,5 ml de trimetoximetano (CH(OMe)₃) al matraz de tres bocas y el agitador se puso en marcha. El nitrógeno se vaporizó en el matraz durante diez minutos, y el reactor se mantuvo en nitrógeno durante el resto de la reacción.

15 A continuación se introdujeron 97,3 ml de ácido metanosulfónico (MeSO₃H) en el matraz de tres bocas, y la temperatura de la mezcla de reacción dentro del matraz se incrementó a 63 °C y se mantuvo a esta temperatura (control de temperatura J-Ken, nivel de potencia = 2L) durante treinta minutos. La temperatura de la mezcla de reacción a continuación se incrementó a 85 °C y se destilaron 825 ml de disolvente de la mezcla de reacción durante un período de 60 minutos.

20 Se añadieron 413 ml adicionales de ACN al matraz de tres bocas, seguido de 32,4 ml adicionales de MeSO₃H, mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a 85 °C. Se destilaron 413 ml más de disolvente de la mezcla de reacción durante los siguientes treinta minutos. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a una temperatura de 15 °C-30 °C.

25 Se añadieron 413 ml adicionales de ACN al matraz de tres bocas, seguido de 32,4 ml adicionales de MeSO₃H, y a continuación se incrementó la temperatura de la mezcla de reacción a 88 °C. Se eliminaron por destilación 413 ml más de disolvente de la mezcla de reacción durante los siguientes treinta minutos a 88 °C, y a continuación la temperatura de la mezcla de reacción se redujo a 85 °C y se mantuvo a esta temperatura durante dos horas más. Después de dos horas a 85 °C, la temperatura de la mezcla de reacción se incrementó a 88 °C y se destilaron 165 ml más de disolvente de la mezcla de reacción durante treinta minutos.

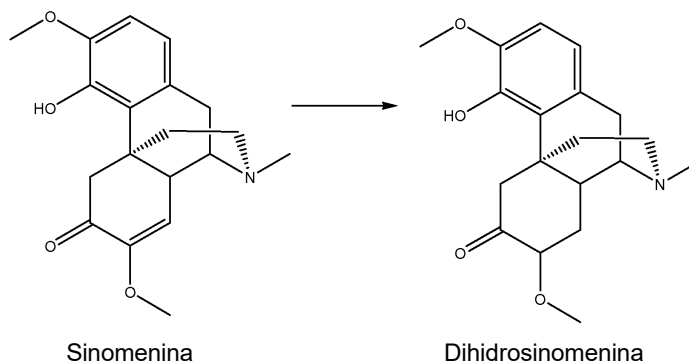
30 La mezcla de reacción se enfrió a continuación a una temperatura de 15 °C-30 °C. Se añadieron 413 ml de agua enfriada con hielo a un matraz de tres bocas de 3 l, y a continuación se añadieron 248 ml de hidróxido de amonio al 28 % (NH₄OH) al matraz de tres bocas de 3 l. La solución de NH₄OH se enfrió a una temperatura de 0 °C-5 °C, y se agitó a alta velocidad. El matraz de tres bocas de 3 l se vaporizó a continuación con nitrógeno durante 10 minutos y el reactor se mantuvo en nitrógeno durante todo el proceso de enfriamiento rápido.

35 La mezcla de reacción en el matraz de dos bocas de 2 l se combinó con la solución de NH₄OH en el matraz de tres bocas de 3 l, y la temperatura de la mezcla se mantuvo por debajo de 40 °C durante un período de veinte minutos. Se añadieron lentamente 1485 ml adicionales de agua al matraz de tres bocas de 3 l durante este período para expulsar más precipitados. Se mantuvo la agitación rápida en la mezcla durante 30 minutos adicionales, y a continuación se redujo la agitación hasta la velocidad de agitación normal.

40 La mezcla se enfrió a 0 °C-5 °C, se mantuvo a esta temperatura durante una hora, y a continuación se filtró. La torta sólida en el filtro se lavó tres veces con 165 ml de agua. La torta húmeda se secó después al vacío a una temperatura de 65 °C durante 18 horas. El producto seco resultante fue 85,2 gramos de (+)-dihidrotebaína.

45 Los resultados de este experimento demostraron que podía formarse (+)-dihidrotebaína a partir de dihidrosinomenina usando el procedimiento descrito anteriormente.

50

Ejemplo 2: Síntesis de Dihidrosinomenina de Sinomenina

5

Para demostrar la viabilidad de formar dihidrosinomenina a partir de sinomenina de acuerdo con el esquema ilustrado anteriormente, se realizó el siguiente experimento.

10

Se puso sinomenina·HCl·xH₂O que contenía aproximadamente el 80 % de base de sinomenina en peso en un matraz. Se añadieron aproximadamente 1-4 ml de agua por cada gramo de sinomenina·HCl·xH₂O al matraz. Se inició la agitación de la mezcla de reacción y se mantuvo a lo largo del resto del proceso. Además, se introdujo nitrógeno en el matraz y se mantuvo durante el resto del proceso.

15

Se añadió un ml de metanol (MeOH) por gramo de sinomenina·HCl·xH₂O a la mezcla de reacción en el matraz, seguido de 0,086 ml de ácido acético (HOAc) por gramo de sinomenina·HCl·xH₂O y de 0,01 a 0,05 gramo de catalizador de paladio sobre carbono al 5 % (Pd/C) por gramo de sinomenina·HCl·xH₂O. A continuación el reactor se purgó con nitrógeno un total de cuatro veces, y después se purgó con hidrógeno un total de cuatro veces. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 10 minutos bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 40 psi (276 KPa). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente mientras se mantenía la atmósfera de hidrógeno. El reactor se purgó de nuevo con nitrógeno un total de cuatro veces. Después de completar la purga, se retiró una muestra de la mezcla de reacción para el análisis por HPLC.

20

25

Si los resultados del análisis de HPLC indicaron que la reacción se había completado, el proceso continuó hasta la siguiente fase. De lo contrario, si se determinaba que la reacción estaba incompleta por análisis de HPLC, se repitió el proceso de hidrogenación añadiendo otros 0,05 gramos de Pd/C al 5 % por gramo de sinomenina·HCl·xH₂O en la mezcla de reacción, purgando el reactor con nitrógeno durante un total de cuatro veces, y a continuación purgando el reactor con hidrógeno durante un total de cuatro veces. La mezcla de reacción se agitó de nuevo durante 10 minutos bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 40 psi (276 KPa), y se enfrió a temperatura ambiente mientras se mantenía la atmósfera de hidrógeno a 40 psi (276 KPa). El reactor se purgó después con nitrógeno un total de cuatro veces, y se tomó una muestra adicional para el análisis por HPLC. Si se determinaba que la reacción estaba incompleta, se repitió el proceso de hidrogenación según fuera necesario. Una vez que el análisis de HPLC indicó que la reacción se había completado, el proceso continuó hasta la siguiente fase.

30

35

Se añadió piro-sulfato sódico (NaSHO₃) en una cantidad de 0,01 gramos por gramo de sinomenina·HCl·xH₂O en la mezcla de reacción como agente antioxidante y reductor de color a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 50 °C y a continuación se filtró. El filtrado sólido obtenido se lavó después usando HOAc al 2 % en agua en una cantidad de al menos 4 ml por gramo de sinomenina·HCl·xH₂O en la mezcla de reacción original. La solución de filtrado enjuagado a continuación se enfrió a una temperatura de 30 °C-50 °C, y se sometió a evaporación súbita con nitrógeno. La solución de filtrado se ajustó después a un pH de 7-7,5 usando hidróxido de amonio (c-NH₄OH) y se agitó a una temperatura de 30 °C-50 °C durante 30 minutos o más hasta que se formó un precipitado, sembrando la solución de filtrado con cristales de dihidrosinomenina según sea necesario.

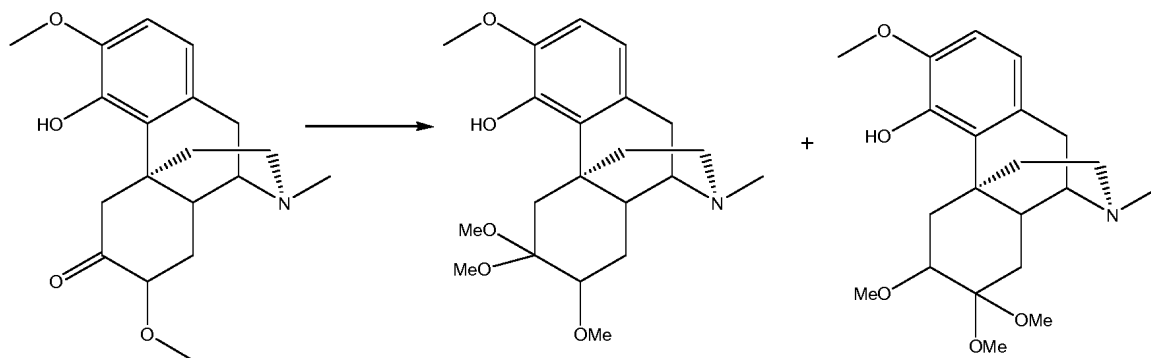
40

45

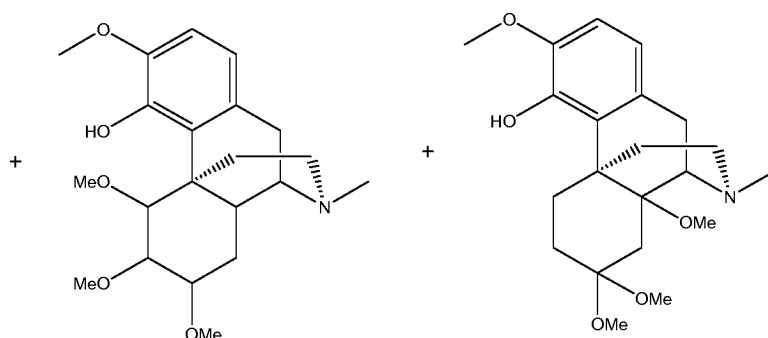
El pH de la solución de filtrado se ajustó a un pH de 10 usando c-NH₄OH y se mantuvo a una temperatura de 30 °C-50 °C durante 30 minutos, se enfrió a 0 °C-5 °C durante 2 horas, y a continuación se filtró. Los sólidos filtrados se lavaron tres veces con 0,3 ml de agua por gramo de sinomenina·HCl·xH₂O en la mezcla de reacción original. Los sólidos húmedos se secaron al vacío a 65 °C durante 18 horas. En general, el método descrito anteriormente produjo aproximadamente 0,70-0,75 gramos de dihidrosinomenina sólida de color blanco por cada gramo de sinomenina·HCl·xH₂O en la mezcla de reacción original, que corresponde a un rendimiento de aproximadamente el 90 %-96 %.

50

Los resultados de este experimento demostraron que la dihidrosinomenina se podía formar a partir de sinomenina usando el procedimiento descrito anteriormente.

Ejemplo 3: Formación de derivados de dimetil cetales de dihidrosinomenina.

5 Dihidrosinomenina

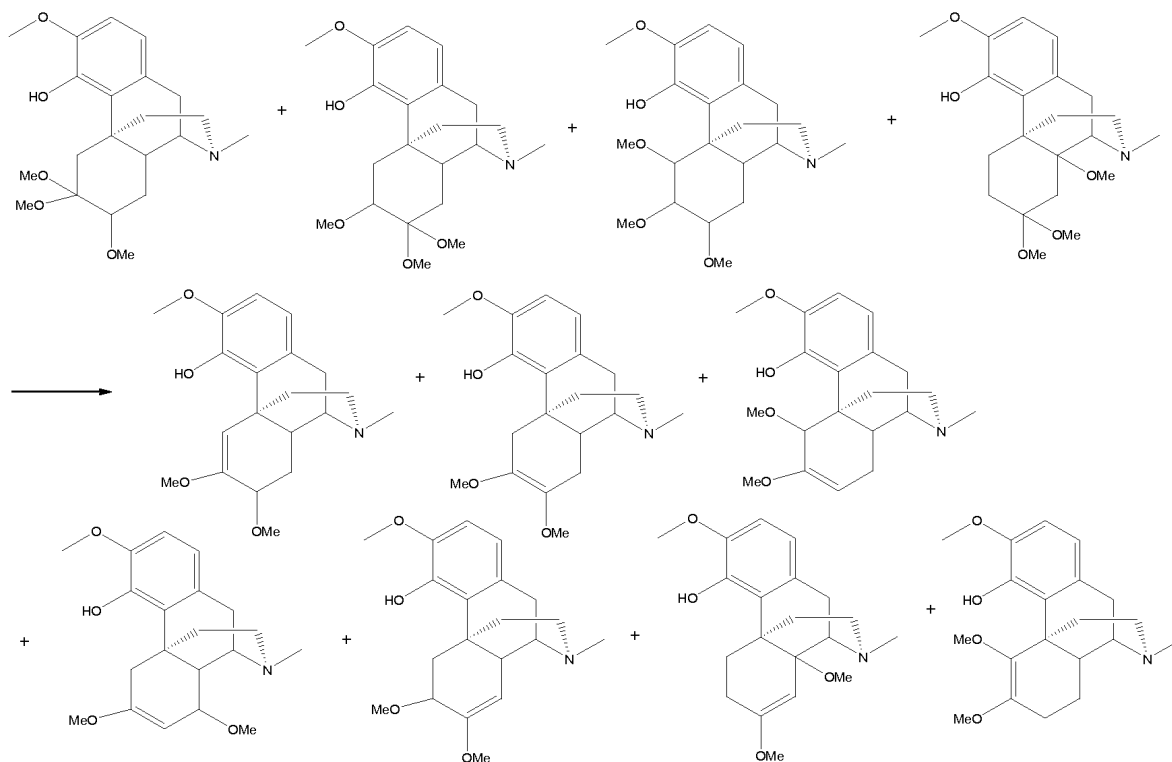


Para demostrar la viabilidad de formar derivados de dimetil cetal de dihidrosinomenina a partir de dihidrosinomenina de acuerdo con el esquema ilustrado anteriormente, se realizó el siguiente experimento.

10 En primer lugar, se añadieron 165 gramos de 7,8-dihidrosinomenina (98 % en peso) a un matraz de dos bocas de 2 l, además de 82,5 ml de metanol (MeOH), 1320 ml de acetonitrilo (ACN) y 109,5 ml de trimetoximetano (CH(OMe)₃). Se inició la agitación de la mezcla de reacción y se mantuvo durante todo el proceso. El matraz se vaporizó con nitrógeno durante 10 minutos, y el proceso restante se realizó en una atmósfera de nitrógeno.

15 A continuación se añadieron 97,3 ml de ácido metanosulfónico (MeSO₃H) a la mezcla de reacción, la mezcla de reacción se calentó a 63 °C, y la mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante treinta minutos, formando una mezcla de derivados de dimetil cetal de dihidrosinomenina.

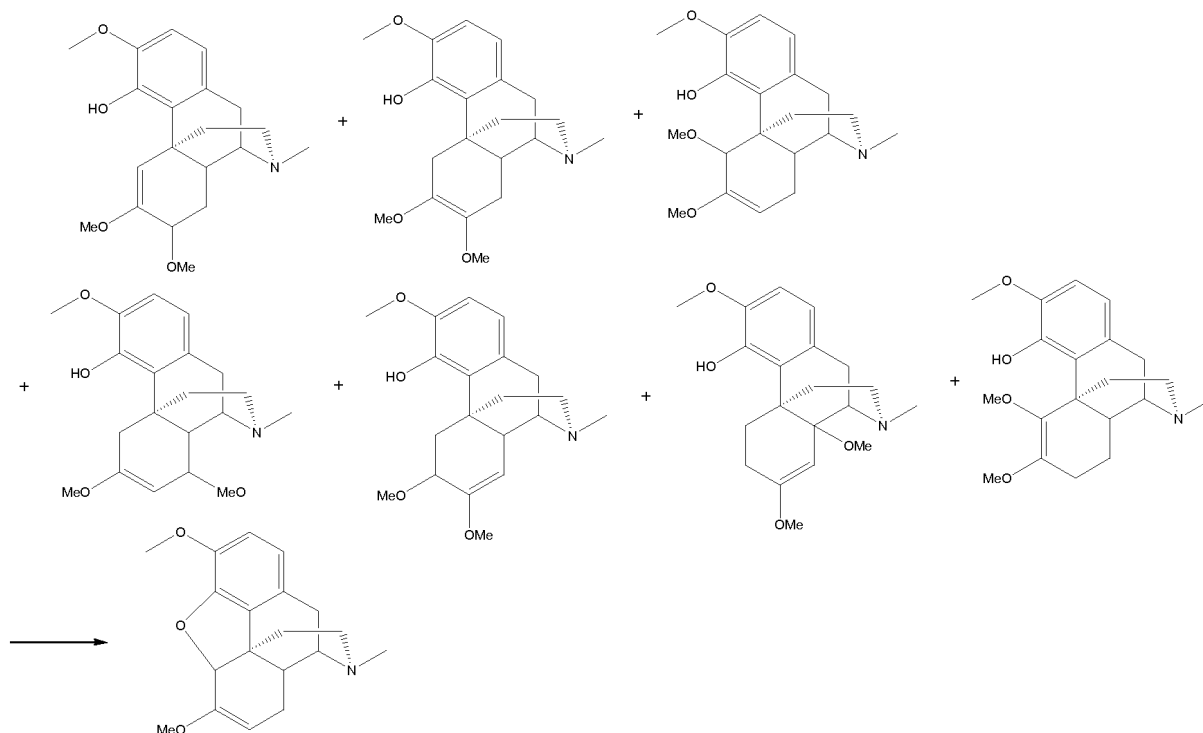
20 Los resultados de este experimento demostraron que los derivados de cetona de dihidrosinomenina se podían formar a partir de dihidrosinomenina usando el procedimiento descrito anteriormente.

Ejemplo 4: Formación de derivados de enol-éter de dihidrosinomenina

5 Para demostrar la viabilidad de formar derivados de enol-éter de dihidrosinomenina a partir de dihidrosinomenina en un solo recipiente de reacción de acuerdo con el esquema ilustrado anteriormente, se realizó el siguiente experimento.

10 La mezcla de reacción resultante del procedimiento descrito en el Ejemplo 3 se calentó a una temperatura de 80 °C-85 °C y se destilaron 825 ml de disolvente de la mezcla de reacción durante un período de 60 minutos a esta temperatura. Mientras se mantenía una temperatura de 80 °C-85 °C, se añadieron 413 ml adicionales de acetonitrilo (ACN) y 32,4 ml de ácido metanosulfónico (MeSO₃H) a la mezcla de reacción, seguido de la destilación de otros 413 ml de disolvente de la mezcla de reacción durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción restante era una mezcla de derivados de enol-éter de dihidrosinomenina.

15 Los resultados de este experimento demostraron que los derivados de enol-éter de dihidrosinomenina se podían formar a partir de dihidrosinomenina usando el procedimiento descrito anteriormente.

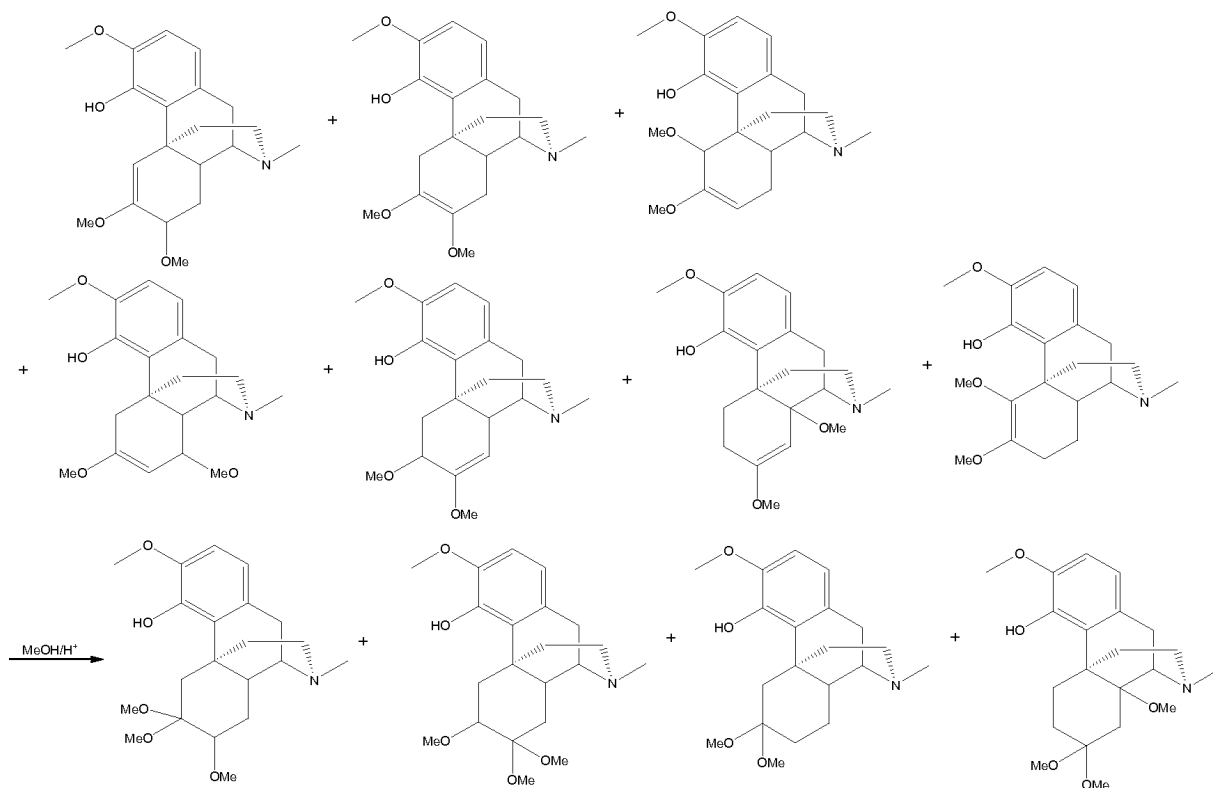
Ejemplo 5: Síntesis de (+)-dihidrotebaína a partir de derivados de enol-éter de dihidrosinomenina

5 Para demostrar la viabilidad de formar (+)-dihidrotebaína a partir de derivados de enol-éter de dihidrosinomenina de acuerdo con el esquema ilustrado anteriormente, se realizó el siguiente experimento.

10 La mezcla de reacción resultante del procedimiento descrito en el Ejemplo 4 se calentó a una temperatura de 85 °C-88 °C con ligero reflujo durante 2 horas. A continuación, se destilaron 165 ml de disolvente de la mezcla de reacción a una temperatura de 85 °C-88 °C durante un período de treinta minutos, formando dihidrotebaína.

Los resultados de este experimento demostraron que se podía formar (+)-dihidrotebaína a partir de derivados de enol-éter de dihidrosinomenina usando el procedimiento descrito anteriormente.

Ejemplo 6: reversión de derivados de enol-éter no reaccionados de dihidrosinomenina a derivados dimetil-cetales de dihidrosinomenina y generación de (+)-dihidrotebaína adicional.



5

Para demostrar la viabilidad de formar (+)-dihidrotebaína adicional a partir de derivados de enol-éter sin reaccionar de dihidrosinomenina de acuerdo con el esquema ilustrado anteriormente, se realizó el siguiente experimento. El procedimiento descrito en el Experimento 5 convirtió la mayoría de los derivados de enol-éter de dihidrosinomenina en la mezcla de reacción a (+)-dihidrotebaína. Sin embargo, una pequeña proporción de los derivados de enol-éter de dihidrosinomenina en la mezcla de reacción no fueron tan reactivos y permanecieron sin convertir en la mezcla de reacción después de la finalización del procedimiento descrito en el Ejemplo 5. El procedimiento de este experimento convirtió una parte de los derivados de enol-éter de dihidrosinomenina sin reaccionar que permanecen en la mezcla de reacción nuevamente en derivados de dimetil cetal de dihidrosinomenina, y a continuación se repiten los procedimientos para convertir los derivados de dimetil cetal a derivados de enol-éter de dihidrosinomenina, como se describe en el Experimento 4, convirtiendo a continuación los derivados de enol-éter de dihidrosinomenina en (+)-dihidrotebaína, como se describe en el Experimento 5.

Los derivados de enol-éter sin reaccionar se convirtieron nuevamente en derivados de dimetil cetal de dihidrosinomenina usando el siguiente procedimiento. Se añadieron 42 ml de metanol (MeOH), 826 ml de acetonitrilo (ACN) y 16,2 ml de ácido metanosulfónico (MeSO₃H) a la mezcla de reacción resultante del procedimiento descrito en el Experimento 5, y la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 63 °C durante 30 minutos. En este punto, la mayoría de los derivados de enol-éter sin reaccionar se convirtieron nuevamente en derivados de dimetil cetal de dihidrosinomenina.

Mientras se mantenía una temperatura de 63 °C, se destilaron 816 ml de disolvente de la mezcla de reacción durante un período de 30 minutos. Se añadieron 413 ml adicionales de ACN a la mezcla de reacción y se destilaron 413 ml de disolvente adicional de la mezcla de reacción durante un período de 30-60 minutos. Se añadieron otros 413 ml de ACN a la mezcla de reacción, y se destilaron 248 ml de disolvente adicional de la mezcla de reacción durante los siguientes 30-60 minutos. En este punto, la mayoría de los derivados de dimetil cetal de dihidrosinomenina formados en la etapa anterior se habían convertido en derivados de enol-éter.

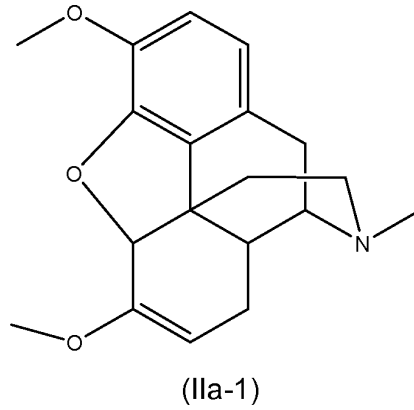
La mezcla de reacción se calentó a una temperatura de 85 °C, y se mantuvo a esta temperatura con reflujo leve durante dos horas. La temperatura de la mezcla de reacción se incrementó entonces a 85 °C y se destilaron 165 ml de disolvente adicional, formando dihidrotebaína. La mezcla de reacción final resultante del procedimiento descrito anteriormente contenía una cantidad de dihidrotebaína en exceso de la dihidrotebaína contenida en la mezcla de reacción al final del procedimiento descrito en el Experimento 5.

Los resultados de este experimento demostraron que se podía formar (+)-dihidrotebaína adicional a partir de derivados de enol-éter de dihidrosinomenina sin reaccionar que permanecen en la mezcla de reacción usando el procedimiento descrito anteriormente.

REIVINDICACIONES

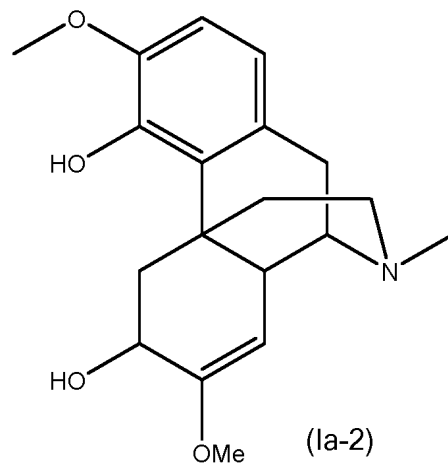
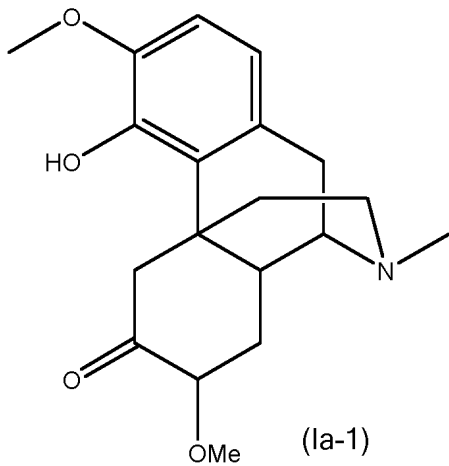
1. Un proceso para la preparación de:

5 i) un compuesto de Fórmula (IIa-1) de la siguiente estructura:



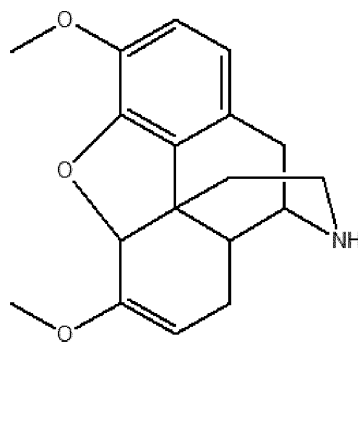
10 el proceso que comprende:

(a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (I) con un alcohol y un donador de protones para formar una mezcla de reacción, en donde el compuesto de Fórmula (I) se selecciona entre (Ia-1) y (Ia-2) de las estructuras siguientes:



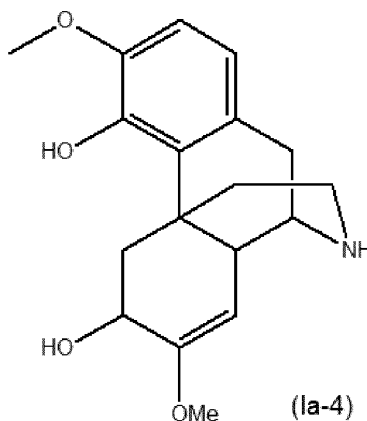
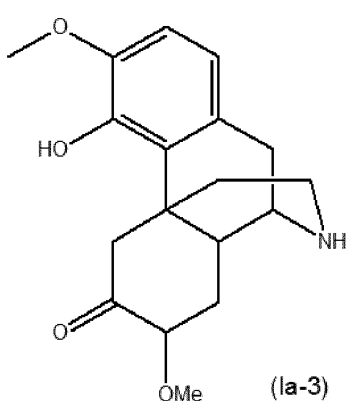
15 y
(b) calentar la mezcla de reacción para formar un compuesto de Fórmula (IIa-1); o

20 ii) un compuesto de Fórmula (IIa-3) de la siguiente estructura:



el proceso que comprende:

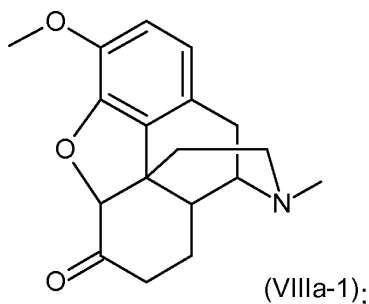
- 5 a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (Ia) con un alcohol y un donador de protones para formar una mezcla de reacción, en donde el compuesto de Fórmula (Ia) se selecciona entre las Fórmulas (Ia-3) y (Ia-4) de las estructuras siguientes:



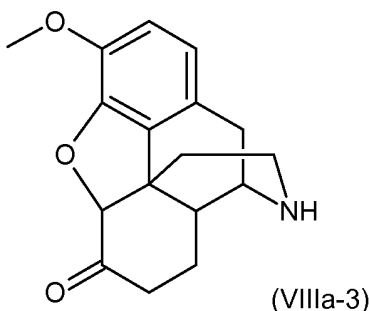
- 10 y (b) calentar la mezcla de reacción para formar un compuesto de Fórmula (IIa-3).

2. El proceso de la reivindicación 1, que además comprende:

- 15 i) someter el compuesto de Fórmula (IIa-1) a hidrólisis para formar un compuesto de Fórmula (VIIIa-1):



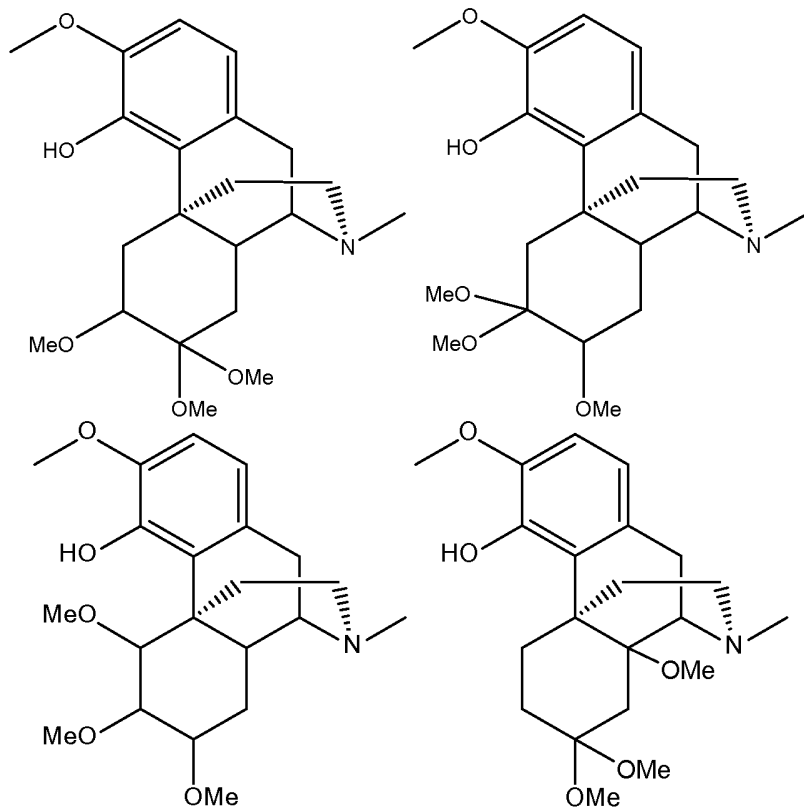
- 20 o ii) someter el compuesto de Fórmula (IIa-3) a hidrólisis para formar un compuesto de Fórmula (VIIIa-3):



3. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la mezcla de reacción comprende además un disolvente aprótico y un captador de agua, el donador de protones tiene un pKa inferior a 0, el alcohol comprende un alcoxi y la mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 20 °C a 120 °C.

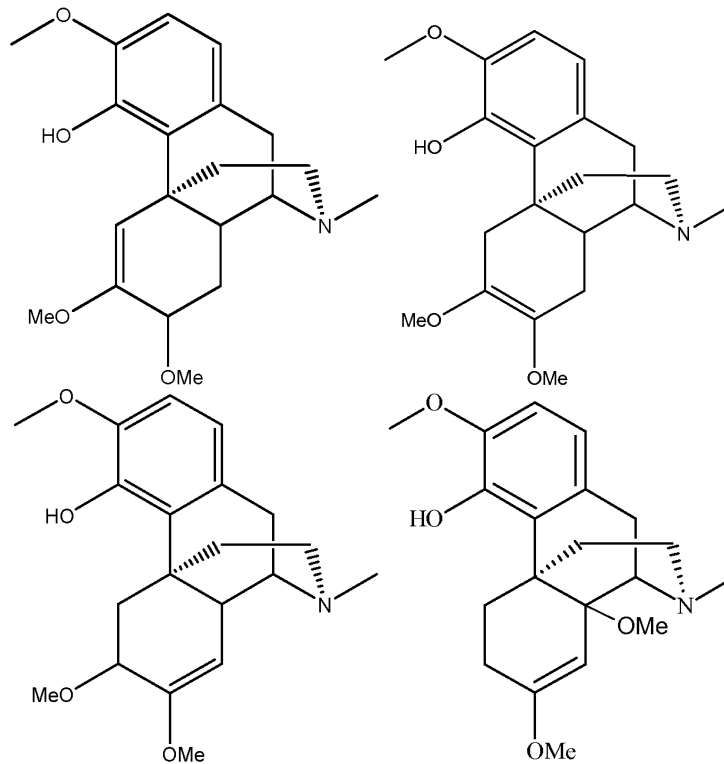
4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 20 °C a 120 °C durante un período de tiempo suficiente para convertir una parte sustancial del compuesto que tiene la Fórmula (I) o (Ia) a una mezcla de intermedios que comprenden derivados de cetal.

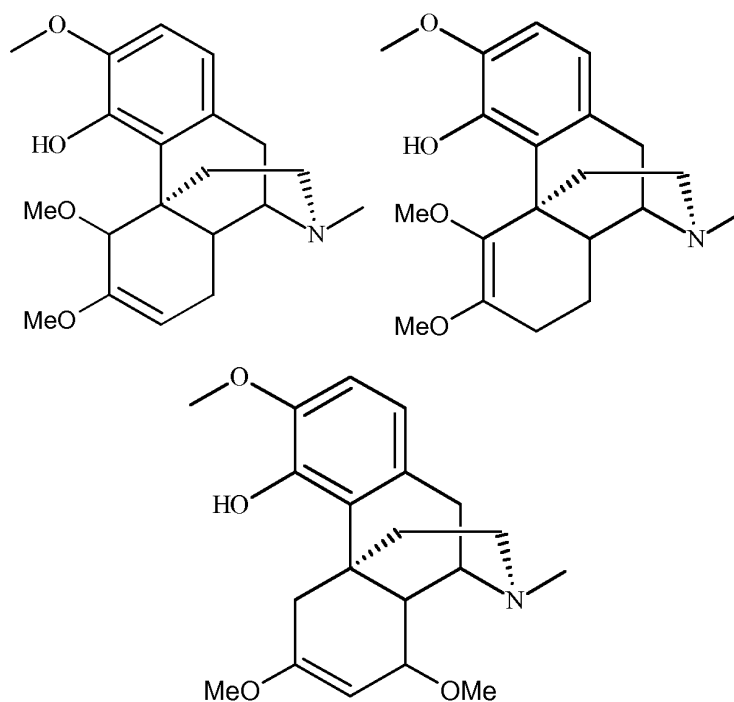
5. El proceso de la reivindicación 4, en el que cuando la Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ia-1), los derivados de cetal se seleccionan entre las siguientes estructuras:



6. El proceso de la reivindicación 4 o la reivindicación 5, en el que la mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 60 °C a 120 °C durante un periodo de tiempo suficiente para convertir una porción sustancial de la mezcla de intermedios que comprenden derivados de cetral en una mezcla de intermedios que comprenden derivados de éter enol.

7. El proceso de la reivindicación 6, en el que cuando la Fórmula (I) es un compuesto de Fórmula (Ia-1), los derivados de éter enol se seleccionan entre las siguientes estructuras:





- 5 8. El proceso de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que el alcohol se elimina de la mezcla de reacción después de la formación de la mezcla de compuestos intermedios que comprenden derivados de enol éter; y la mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de 60 °C a 120 °C durante un período de tiempo suficiente para convertir una porción sustancial de la mezcla de compuestos intermedios que comprenden derivados de enol éter en el compuesto de Fórmula (IIa-1) o (IIa-3).
- 10 9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la actividad óptica del compuesto de Fórmula (IIa-1) o (IIa-3) se selecciona del grupo que consiste en (+), (-) y combinaciones de ambos; y la configuración de los carbonos quirales C-5, C-13, C-14 y C-9 del compuesto de Fórmula (IIa-1) o (IIa-3) se puede seleccionar del grupo que consiste en RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, RRSR, RSSS, SRRR, SRSR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS y SSSS; con la condición, sin embargo, de que los átomos de carbono C-15 y C-16 estén en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula.
- 15 10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que la relación peso/peso de alcohol al compuesto de Fórmula (I) o (Ia) es de 0,5:1 a 10:1.