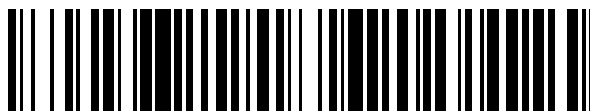


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 728 682**

51 Int. Cl.:

**C07D 221/28** (2006.01)

**C07D 489/02** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2008 PCT/US2008/013777**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2009 WO09078988**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2008 E 08862724 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2222643**

54 Título: **Derivados de sinomenina y procedimientos para su síntesis**

30 Prioridad:

**17.12.2007 US 14099**

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

**28.10.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WANG, PETER, X.;  
JIANG, TAO;  
CANTRELL, GARY, L.;  
BERBERICH, DAVID, W.;  
TRAWICK, BOBBY, N.;  
LIAO, SUBO y  
BRANDT, JOHN**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 728 682 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

Derivados de sinomenina y procedimientos para su síntesis

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a procedimientos y compuestos intermedios útiles para la producción de derivados de sinomenina.

10 **Antecedentes de la invención**

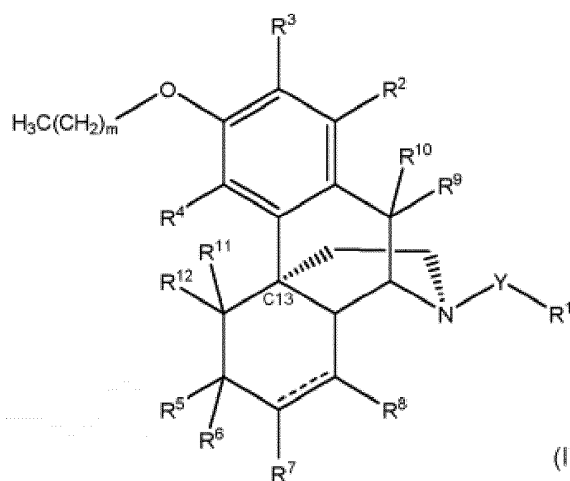
Se ha informado que la sinomenina, un alcaloide aislado de la raíz de *Sinomenium acutum*, posee actividades antiinflamatorias, analgésicas, reductoras de la presión arterial y anti-arritmia. Tanto la molécula aislada como la planta *S. acutum* se han utilizado clínicamente en China para el tratamiento de la artritis reumatoide. Aunque la sinomenina alivia los síntomas de la artritis reumatoide, tiene algunos efectos secundarios no deseables. Es posible, por lo tanto, que los compuestos con estructuras relacionadas con la sinomenina sean clínicamente más eficaces, a la vez que tengan menos efectos adversos.

El documento WO-99/02529 se refiere a procedimientos para la conversión de normorfinona y sus derivados, que se pueden sintetizar a partir de morfina, a la correspondiente 14-hidroxinormorfinona y sus derivados, incluida la oxicodeona, la oximorfona, la noroximorfona y la naltrexona. El documento DE289274 se refiere a la preparación de *n*-alil-norcodeína a partir de dihidro-norcodeína. El documento WO-91/05768 se refiere a la síntesis de enantiómeros y derivados de nortebaína, normorfina y noroximorfona. El documento EP 0 155 424 se refiere a un método para producir compuestos de morfina utilizando compuestos de cicloalquilcarbonilo. El documento US-4.543.256 se refiere a (-)-10,11-Metilendioxi-*n*-propilnoraporfina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

**Compendio de la invención**

Un aspecto de la invención abarca un compuesto que comprende la Fórmula (I):

30



en donde:

- 35 el compuesto es el isómero (+) de Fórmula (I) y la configuración de C13 es R;  
 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;  
 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, CN, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alquinarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;  
 40 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alquinarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, y OR<sup>4a</sup>;  
 R<sup>4a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un enlace que forma parte de un anillo que contiene éter;  
 45 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH<sub>2</sub>, SH, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alquinarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos pueden formar un grupo

seleccionado del grupo que consiste en =O, =NOH, =S, =CHR<sup>5a</sup>, y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-;

R<sup>5a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenilo, alquinilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

5 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo formado por hidrógeno y OR<sup>7a</sup>;

R<sup>7a</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

10 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH<sub>2</sub>, SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O y =S;

15 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> juntos pueden formar parte de un anillo que contiene éter con R<sup>4a</sup>;

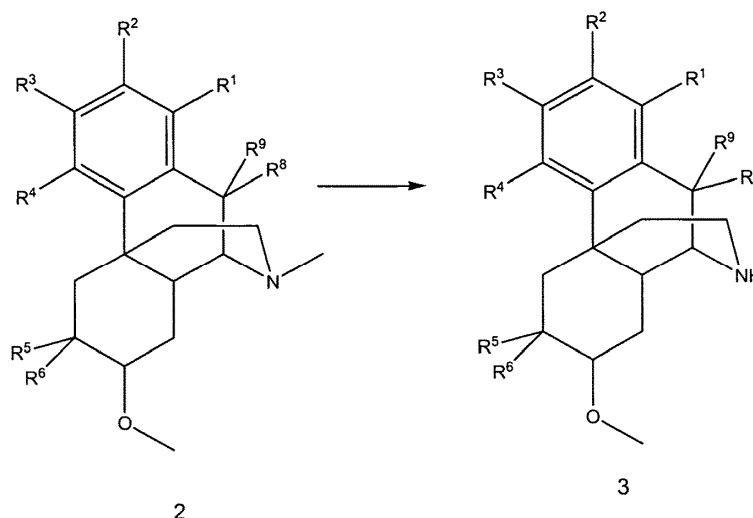
Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, radicales alquilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, y alquil carbonilo;

20 m es un número entero de 0 a 8; y

---- es un enlace sencillo o un enlace doble.

Un aspecto adicional de la invención abarca un procedimiento para preparar un compuesto que comprende la Fórmula 3. El procedimiento comprende poner en contacto un compuesto que comprende la Fórmula 2 con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en cloroformiato de vinilo y cloroformiato de 1-cloroetilo, seguido de hidrólisis de la mezcla de reacción en presencia de un donador de protones o un aceptor de protones para formar el compuesto que comprende la Fórmula 3 de acuerdo con el esquema de reacción:

25



30 en donde

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

35 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH<sub>2</sub>, SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, =NOH, =S, =CHR<sup>5a</sup>, y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-; y

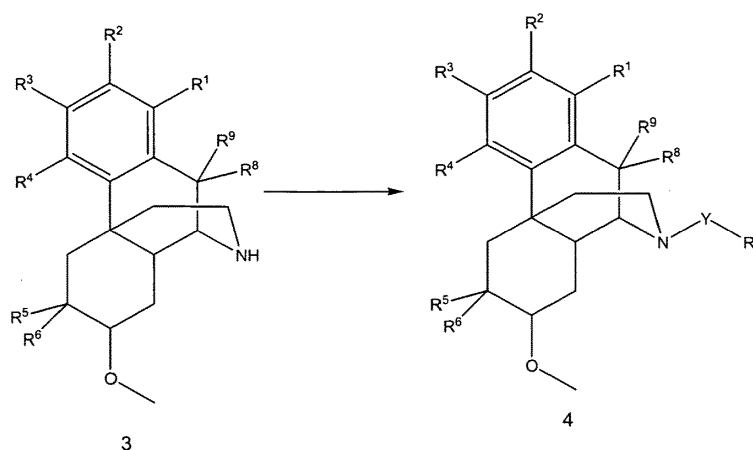
40 R<sup>5a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos; y

45 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH<sub>2</sub>, SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O y =S;

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico; la razón en peso de disolvente

aprótico a compuesto 2 es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 6:1; el donador de protones se selecciona del grupo que consiste en HOAc, HCO<sub>2</sub>H, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeSO<sub>3</sub>H, poli H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, y una mezcla de los mismos; el aceptor de protones se selecciona del grupo que consiste en NaHCC<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, LiCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y una mezcla de los mismos; la razón en peso de compuesto 2 a cloroformiato de vinilo o cloroformiato de 1-cloroetilo a donador de protones o aceptor de protones es de aproximadamente 1:3:3 a aproximadamente 1:12:12; la reacción se realiza a una temperatura que oscila entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 120°C; la actividad óptica de los compuestos 2 y 3 es (+), y la configuración de C13, C14 y C9, respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en *RRS*, y *RSS*.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto que comprende la Fórmula 4. El procedimiento comprende poner en contacto un compuesto que tiene Fórmula 3 con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en R<sup>7</sup>YX y R<sup>7</sup>Y para formar el compuesto que comprende la Fórmula 4 de acuerdo con el esquema de reacción:



en donde

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH<sub>2</sub>, SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, =NOH, =S, =CHR<sup>5a</sup>, y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-; y

R<sup>5a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos.

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

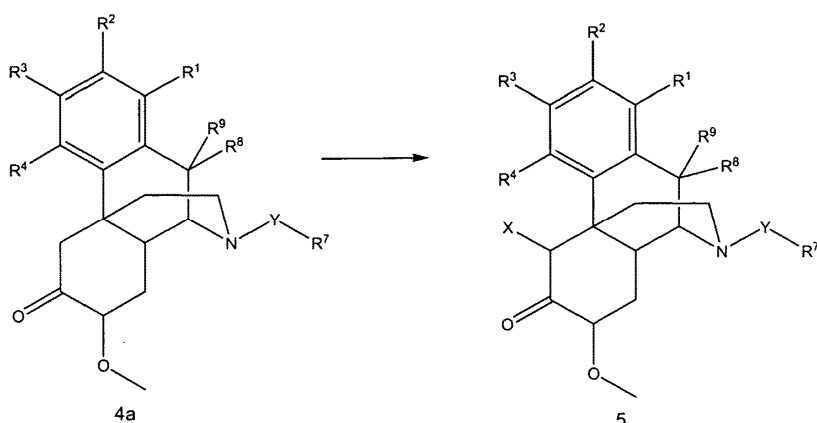
R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH<sub>2</sub>, SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O y =S;

X es halógeno; e

Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, radicales alquilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, carbonilo y alquilcarbonilo;

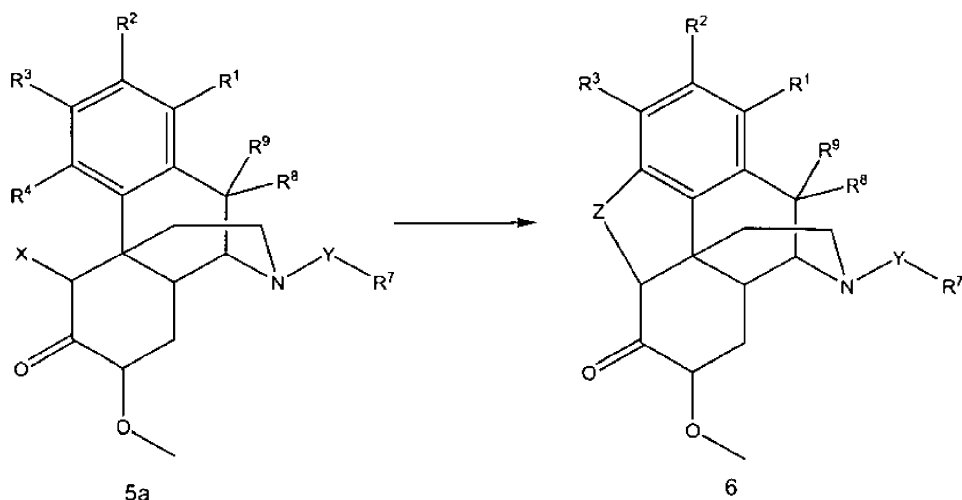
en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico; la razón en peso de disolvente aprótico a compuesto 3 es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1; la razón en peso de compuesto 3 a R<sup>7</sup>YX o R<sup>7</sup>Y es de aproximadamente 1:1,1 a aproximadamente 1:1,5; la reacción se realiza a una temperatura que oscila entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 100°C; la actividad óptica de los compuestos 3 y 4 es (+), y la configuración de C13, C14 y C9, respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en *RRS*, y *RSS*.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto que comprende la Fórmula 5. El procedimiento comprende poner en contacto un compuesto que tiene la Fórmula 4a con X para formar el compuesto que comprende la Fórmula 5 de acuerdo con el esquema de reacción:



en donde

- 5  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH,  $NH_2$ , CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;
- 10  $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;
- 15  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH,  $NH_2$ , SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde  $R^8$  y  $R^9$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O y =S;
- 20 X es halógeno; e
- 25 Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, radicales alquilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, carbonilo y alquilcarbonilo; en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico; la razón en peso de disolvente a compuesto 4a es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1; la razón en peso de compuesto 4a a X es de aproximadamente 1:2,1 a aproximadamente 1:2,5; la reacción se realiza a una temperatura que oscila entre aproximadamente  $-30^\circ C$  y aproximadamente  $0^\circ C$ ; la actividad óptica del compuesto 4a es (-) o (+), la configuración de C13, C14 y C9, respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en *RRS*, *RSS*, *SRR*, y *SSR*; y la actividad óptica del compuesto 5 es (+), y la configuración de C5, C13, C14 y C9, respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en *RRRS*, *RRSS*, *SRRS*, y *SRSS*.
- Un aspecto adicional de la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto que comprende la Fórmula 6. El procedimiento comprende poner en contacto un compuesto que tiene la Fórmula 5a con un aceptor de protones para formar el compuesto que comprende la Fórmula 6 de acuerdo con el esquema de reacción;



30 en donde

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH,  $NH_2$ , CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo

sustituídos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en OH y  $NH_2$ ;

$R^7$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

$R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH,  $NH_2$ , SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde  $R^8$  y  $R^9$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O y =S; y

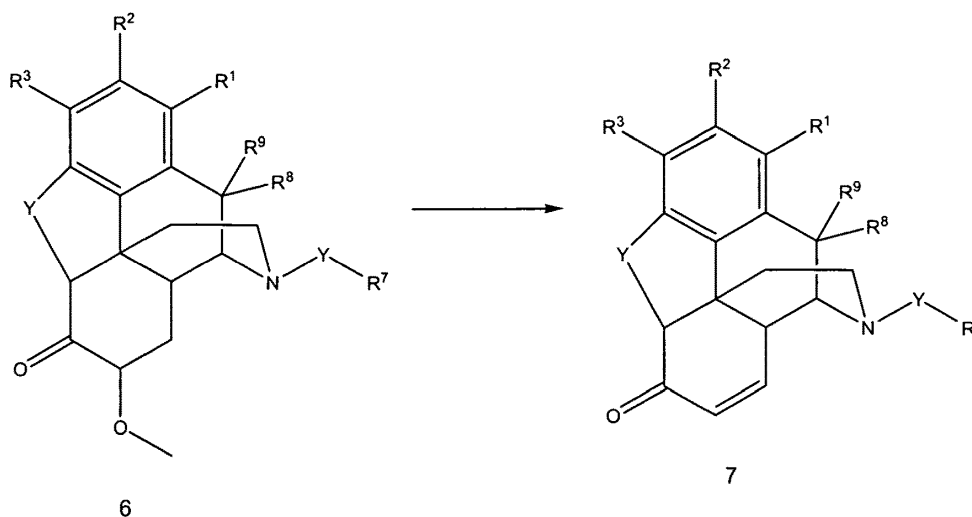
X es halógeno;

Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, radicales alquilo sustituidos con grupos alifáticos o cíclicos, carbonilo y alquilcarbonilo; y

Z se selecciona del grupo que consiste en {-}O{-} y {-}NH{-};

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico; la razón en peso de disolvente a compuesto 5a es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1; el aceptor de protones tiene un pKa mayor que aproximadamente 13; la razón en peso de compuesto 5a a aceptor de protones es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:20; la reacción se realiza a una temperatura que oscila entre aproximadamente  $-30^{\circ}C$  y aproximadamente  $0^{\circ}C$ ; y la actividad óptica de los compuestos 5a y 6 es (+), y la configuración de C5, C13, C14 y C9, respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en *RRRS*, *RRSS*, *SRRS*, y *SRSS*.

Otro aspecto de la invención abarca un procedimiento para preparar un compuesto que comprende la Fórmula 7. El procedimiento comprende poner en contacto un compuesto que tiene la Fórmula 6 con un captador y un donador de protones para formar el compuesto que comprende la Fórmula 7 de acuerdo con el esquema de reacción:



en donde

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH,  $NH_2$ , CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

$R^7$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

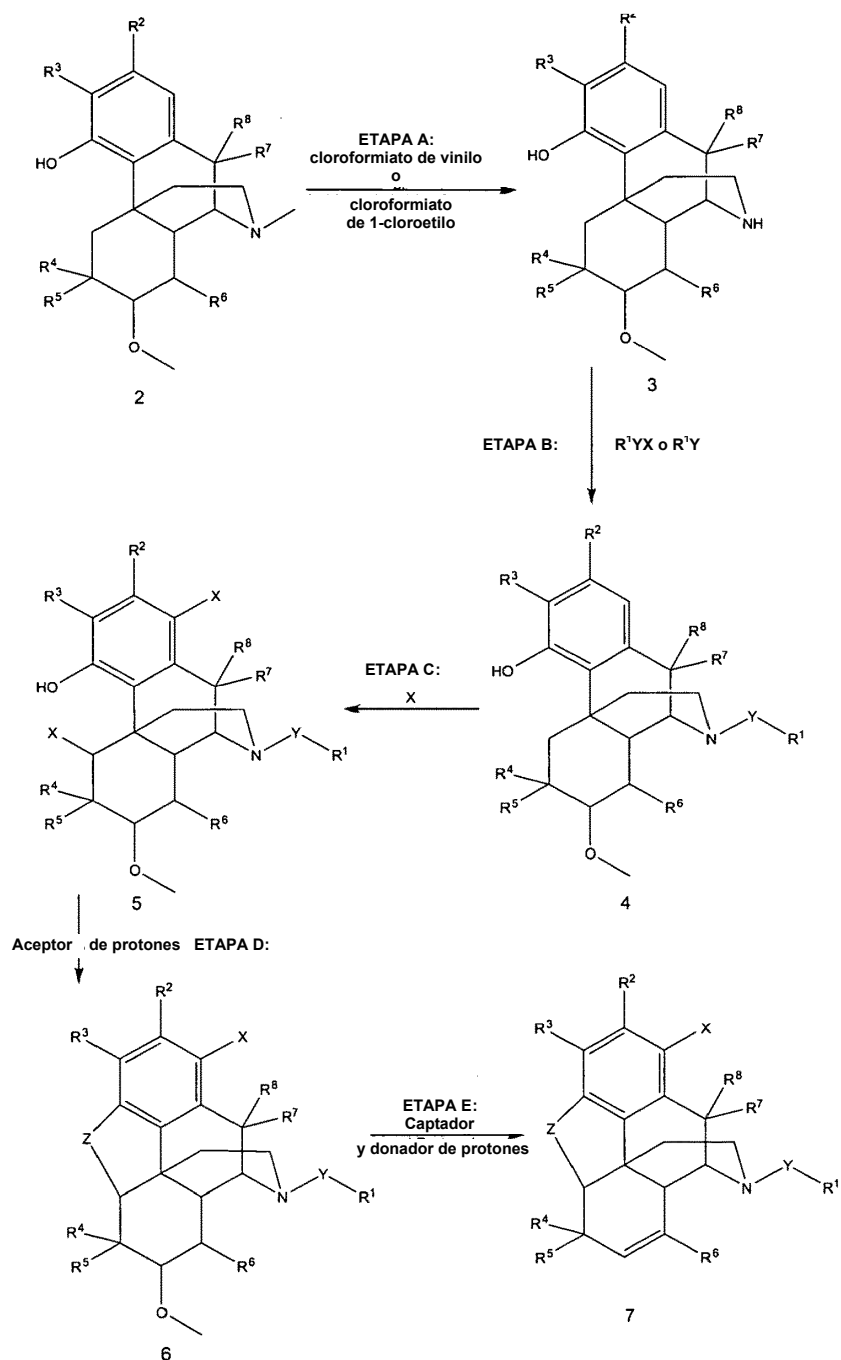
$R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH,  $NH_2$ , SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde  $R^8$  y  $R^9$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O y =S;

Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, radicales alquilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, carbonilo y alquilcarbonilo; y

Z se selecciona del grupo que consiste en {-}O{-} y {-}NH{-};

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico; la razón en peso de disolvente a compuesto 6 es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1; el captador es un captador de alcohol; el donador de protones tiene un pKa menor que aproximadamente 0; la razón en peso de compuesto 6 a captador de protones es de aproximadamente 1:0,5:2 a aproximadamente 1:2: 20; la reacción se realiza a una temperatura que oscila de aproximadamente  $0^{\circ}C$  a aproximadamente  $100^{\circ}C$ ; y la actividad óptica de los compuestos 6 y 7 es (+), y la configuración de C5, C13, C14 y C9, respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en *RRRS*, *RRSS*, *SRRS*, y *SRSS*.

Un aspecto adicional de la invención abarca un procedimiento para la preparación del compuesto 7 de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



5

en donde:

10

15

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenido, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenido o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;  
 $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH,  $NH_2$ , CN, alquilo, alquenido, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenido o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;  
 $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH,  $NH_2$ , SH, alquilo, alquenido, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenido, alquinarilo, alquilo sustituido, alquenido sustituido y alquinilo sustituido, en donde  $R^4$  y  $R^5$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, =NOH, =S, =CHR<sup>5a</sup>, y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-;

R<sup>5a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH<sub>2</sub>, SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O y =S;

X es halógeno;

Y se selecciona n es del grupo que consiste en alquilo, radicales alquilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, carbonilo y alquilcarbonilo; y

Z es {-}O{-}.

Otros aspectos e iteraciones de la invención se describen con más detalle a continuación.

### Descripción detallada de la invención

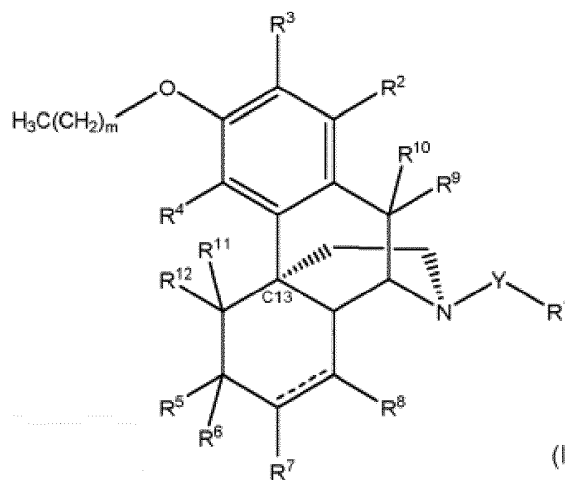
La presente invención proporciona procedimientos y compuestos intermedios para producir derivados de sinomenina. Estos derivados de sinomenina pueden ser más específicos, más eficaces y/o más potentes que la sinomenina. Además, estos derivados de sinomenina pueden tener menos efectos secundarios que la sinomenina.

#### (I) Derivados de sinomenina

Los derivados e intermedios de sinomenina que se pueden utilizar para preparar derivados de sinomenina generalmente comprenden la fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic), como se describe a continuación.

#### (a) compuestos que tienen la Fórmula (I)

En una realización de la invención, el derivado de sinomenina comprende la fórmula (I):



en donde el compuesto es el isómero (+) y la configuración de C13 es R;

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, NH<sub>2</sub>, CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, y OR<sup>4a</sup>;

R<sup>4a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un enlace que forma parte de un anillo que contiene éter;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH<sub>2</sub>, SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos pueden formar un grupo



seleccionado del grupo que consiste en =O, =NOH, =S, =CHR<sup>5a</sup>, y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-;

R<sup>5a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alquenoarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

5 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo formado por hidrógeno y OR<sup>7a</sup>;

R<sup>7a</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alquenoarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alquenoarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

10 R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH<sub>2</sub>, SH, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alquenoarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O y =S;

15 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alquenoarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> Puede formar parte de un anillo que contiene éter con R<sup>4a</sup>;

Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, radicales alquilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, y alquilcarbonilo;

20 m es un número entero de 0 a 8; y

---- es un enlace sencillo o un enlace doble.

En otra realización, el compuesto comprende la fórmula (I), en donde:

25 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo vinilo, un grupo arilo, ciclopropilo, ciclobutilo, {-}CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, {-}CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, {-}CH=CF<sub>2</sub> y {-}CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;

R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es OR<sup>4a</sup>;

30 R<sup>4a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un enlace que forma parte de un anillo que contiene éter;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH y NH<sub>2</sub>, en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos pueden formar =O;

R<sup>7</sup> se define como antes;

35 R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno hidrógeno;

Y es {-}CH<sub>2</sub>{-}; y m es 0.

En una alternativa preferida de esta realización, R<sup>7</sup> es OR<sup>7a</sup> y R<sup>7a</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo y alquilo sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. En una iteración ejemplar de esta alternativa, R<sup>7a</sup> es metilo.

40

En una realización adicional, el compuesto comprende la fórmula (I), en donde:

R<sup>1</sup> es ciclopropilo;

R<sup>2</sup> es halógeno

45 R<sup>3</sup> es hidrógeno;

R<sup>4</sup> es OR<sup>4a</sup>; R<sup>4a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un enlace que forma parte de un anillo que contiene éter;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH y NH<sub>2</sub>, en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos pueden formar =O;

50 R<sup>7</sup> se selecciona del grupo formado por hidrógeno y OR<sup>7a</sup>;

R<sup>7a</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo y alquilo sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;

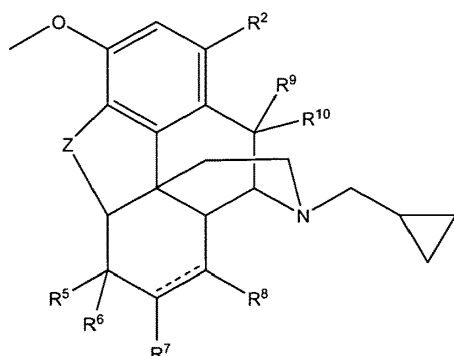
R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son cada uno hidrógeno;

Y es {-}CH<sub>2</sub>{-}; y m es 0.

55 Para esta realización, preferiblemente, R<sup>2</sup> es bromuro o cloruro. En una alternativa ilustrativa de esta realización, R<sup>7</sup> es OR<sup>7a</sup> y R<sup>7a</sup> es metilo.

#### (b) compuestos que tienen la Fórmula (Ia)

60 En una realización adicional de la invención, el compuesto comprende la Fórmula (Ia), en donde la estereoquímica es compatible con la Fórmula (I):



(Ia)

en donde:

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH,  $NH_2$ , CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

$R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH,  $NH_2$ , SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde  $R^5$  y  $R^6$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en  $=O$ ,  $=NOH$ ,  $=S$ ,  $=CHR^{5a}$ , y  $-O(CH_2)_2O-$ ;

$R^{5a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

$R^7$  se selecciona del grupo formado por hidrógeno y  $OR^{7a}$ ;

$R^{7a}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

$R^8$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

$R^9$  y  $R^{10}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH,  $NH_2$ , SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde  $R^9$  y  $R^{10}$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en  $=O$  y  $=S$ ;

Z se selecciona del grupo que consiste en  $\{-\}O\{-\}$ ,  $\{-\}S\{-\}$  y  $\{-\}NH\{-\}$ ; y

----- es un enlace sencillo o un enlace doble.

En una realización alternativa, el compuesto comprende la fórmula (Ia), en donde:

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en halógeno e hidrógeno;

$R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH y  $NH_2$  en donde  $R^5$  y  $R^6$  juntos pueden formar  $=O$ ;

$R^7$  es  $OR^{7a}$  y  $R^{7a}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo y alquilo sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono;

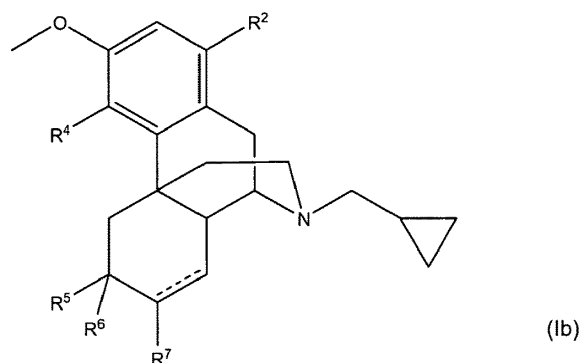
$R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son cada uno hidrógeno; y

Z es oxígeno.

En una alternativa preferida de esta realización,  $R^2$  es halógeno y  $R^{7a}$  es metilo. Preferiblemente, el halógeno es bromuro o cloruro.

### (c) compuestos que tienen la Fórmula (Ib)

En otra realización más, el compuesto comprende la Fórmula (Ib), en donde la estereoquímica es compatible con la Fórmula (I):



en donde:

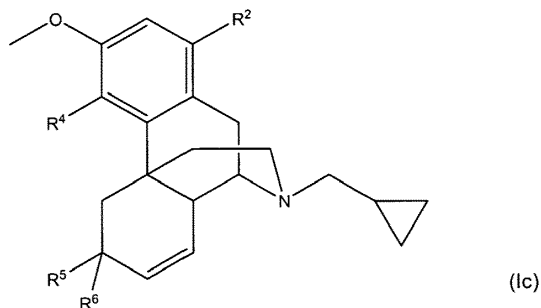
- 5  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH,  $NH_2$ , CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;
- 10  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,  $NH_2$ , CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, y  $OR^{4a}$ .
- 15  $R^{4a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un enlace que forma parte de un anillo que contiene éter;
- 20  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH,  $NH_2$ , SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde  $R^5$  y  $R^6$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, =NOH, =S, =CHR<sup>5a</sup> y  $-O(CH_2)_2O-$ ;
- 25  $R^{5a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;
- 30  $R^7$  se selecciona del grupo formado por hidrógeno y  $OR^{7a}$ ;
- 35  $R^{7a}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos; y  
 ---- es un enlace sencillo o un enlace doble.

En otra realización, el compuesto comprende la fórmula (Ib), en donde:

- 25  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;
- 30  $R^4$  es  $OR^{4a}$ ;
- 35  $R^{4a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un enlace que forma parte de un anillo que contiene éter;
- 40  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH y  $NH_2$  en donde  $R^5$  y  $R^6$  juntos pueden formar =O; y
- 45  $R^7$  es  $OR^{7a}$  y  $R^{7a}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo y alquilo sustituido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.
- 50 En una alternativa ilustrativa de esta realización,  $R^2$  es halógeno y  $R^{7a}$  es metilo. Preferiblemente, el halógeno es bromuro o cloruro.

**(d) compuestos que tienen la Fórmula (Ic)**

40 En otra realización más, el compuesto comprende la fórmula (Ic):



en donde:

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH,  $NH_2$ , CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,  $NH_2$ , CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, y  $OR^{4a}$ ;

$R^{4a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un enlace que forma parte de un anillo que contiene éter;

$R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH,  $NH_2$ , SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde  $R^5$  y  $R^6$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, =NOH, =S, =CHR<sup>5a</sup>, y  $-O(CH_2)_2O-$ ; y

$R^{5a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos.

En otra realización alternativa, el compuesto comprende la fórmula (Ic), en donde:

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;

$R^4$  es  $OR^{4a}$ ;

$R^{4a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un enlace que forma parte de un anillo que contiene éter; y

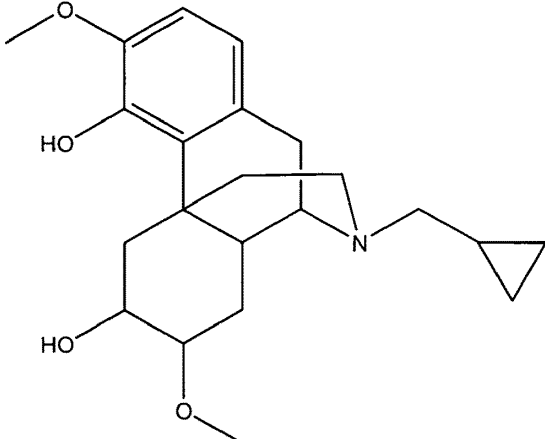
$R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH y  $NH_2$ , en donde  $R^5$  y  $R^6$  juntos pueden formar =O.

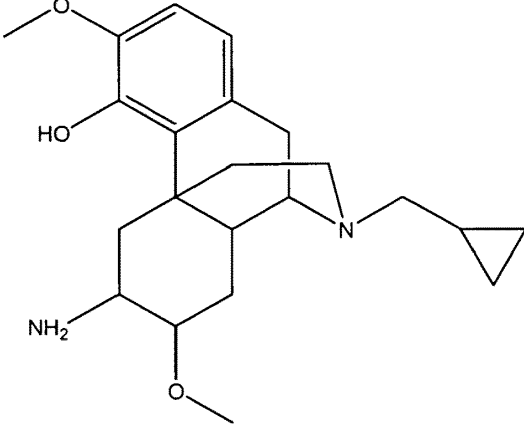
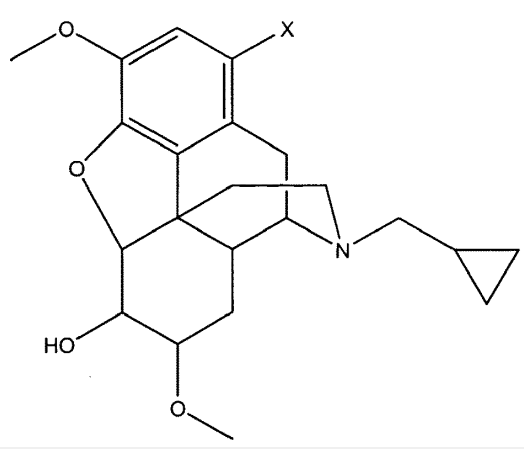
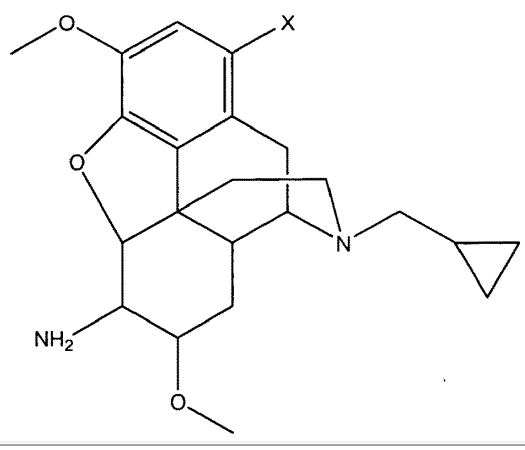
En una iteración ejemplar de esta realización,  $R^2$  es halógeno. Preferiblemente, el halógeno es bromuro o cloruro.

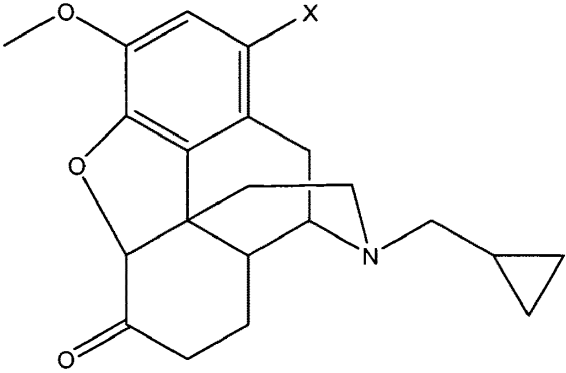
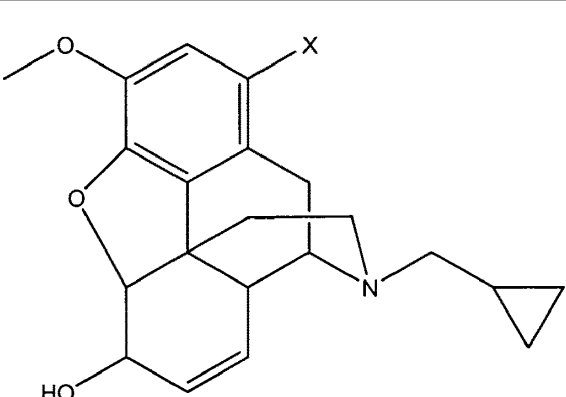
### (e) compuestos ilustrativos

Los ejemplos no limitantes de compuestos ilustrativos que tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic) se presentan en la Tabla A.

TABLA A

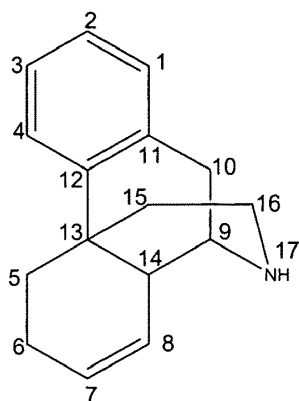
| Núm. de compuesto | Estructura   |
|-------------------|--|
| 8-1               |  |

| Núm. de compuesto | Estructura   |
|-------------------|--|
| 9-1               |    |
| 10-1              |   |
| 11-1              |  |

| Núm. de compuesto | Estructura  |
|-------------------|---|
| 12-1              |   |
| 13-1              |  |

Los compuestos descritos tienen una configuración estereoquímica (+), con respecto a la rotación de la luz polarizada. Cada centro quiral puede tener una configuración *R* o *S*, excepto que C13 es *R*.

- 5 Para facilitar la discusión, los átomos del anillo de la estructura del núcleo de morfinano a los que se hace referencia en la presente memoria se numeran de la siguiente manera:



- 10 Los carbonos 13,14, y 9 son centros quirales. Por consiguiente, la configuración de un compuesto de la invención que tiene la estructura (I), (Ib) o (Ic) puede ser *RRS*, *RSS*, con respecto a C13, C14 y C9. Asimismo, la configuración de los compuestos 8-1 y 9-1 puede ser *RRS*, *RSS*, con respecto a C13, C14 y C9.

- 15 En los derivados de sinomenina en los que un anillo que contiene éter conecta los carbonos 4 y 5, existen cuatro carbonos quirales, es decir, los carbonos 5, 13, 14 y 9. Por lo tanto, la configuración de los compuestos de la invención que tienen la fórmula (Ia) puede ser *RRRS*, *RRSS*, *SRRS* o *SRSS*, con respecto a C5, C13, C14, y C9. Asimismo, la configuración de los compuestos 10-1,11-1,12-1 y 13-1 puede ser *RRRS*, *RRSS*, *SRRS* o *SRSS*, con respecto a C5, C13, C14, y C9. En realizaciones ilustrativas, la configuración de los compuestos 10-1, 11-1, 12-1 y 13-1 puede ser (+) *SRSS*.

20

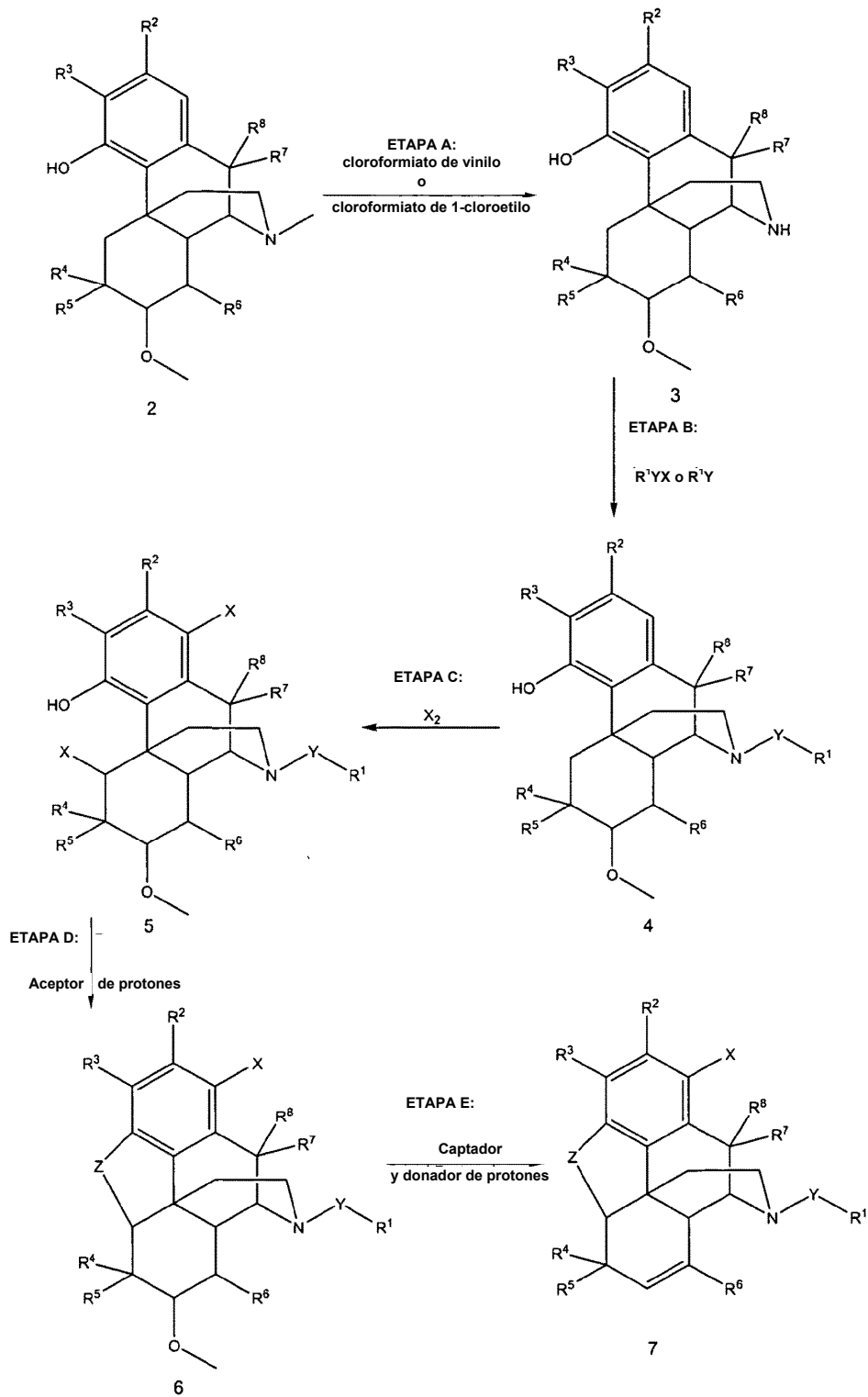
5 La invención también abarca sales de cualquiera de los compuestos descritos anteriormente que tienen la Fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic). Las sales ilustrativas incluyen, sin limitación, hidrocloruro, hidrobromuro, fosfato, sulfato, metanosulfonato, acetato, formiato, ácido tartárico, maleico, málico, citrato, isocitrato, succinato, lactato, gluconato, glucuronato, piruvato, oxalato, fumarato, propionato, aspartato, glutamato, benzoato, fluoruro de metilo, cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo y similares.

***(II) Procedimientos para la preparación de derivados de sinomenina***

10 Otro aspecto de la invención proporciona procedimientos para preparar los derivados de sinomenina que tienen la Fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic) o productos intermedios que se pueden utilizar en la producción de derivados de (+) sinomenina. Para fines de ilustración, el Esquema de Reacción 1 representa la producción del compuesto 7 de acuerdo con un aspecto de la invención.

**Esquema de Reacción 1**

15



en donde:

- 5  $R^1$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenido, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenido o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;  
 $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH,  $NH_2$ , CN, alquilo, alquenido, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenido o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;
- 10  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH,  $NH_2$ , CN, alquilo,



alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos; en donde  $R^4$  y  $R^5$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, =NOH, =S, =CHR<sup>5a</sup> y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-;

$R^{5a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

$R^6$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

$R^7$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH<sub>2</sub>, SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde  $R^7$  y  $R^8$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O y =S;

X es halógeno;

Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, carbonilo y alquilcarbonilo; y

Z se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre.

En una alternativa de esta realización, los constituyentes de la reacción comprenden:

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo vinilo, un grupo arilo, ciclopropilo, ciclobutilo, {-}CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, {-}CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, {-}CH=CF<sub>2</sub> y {-}CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,

$R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, CN, acilo, alquilo, alquenilo, arilo, alcoxilo y alquilamino;

$R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH y alcoxilo, en donde  $R^4$  y  $R^5$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, =NOH y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-;

$R^6$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

$R^7$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH y NH<sub>2</sub>, en donde

$R^7$  y  $R^8$  juntos pueden formar =O;

X se selecciona del grupo que consiste en bromuro y cloruro;

Y se selecciona del grupo que consiste en {-}CH<sub>2</sub>{-} y {-}CO{-}; y

Z es oxígeno.

En una iteración adicional de esta alternativa,  $R^1$  es ciclopropilo;  $R^2$  es hidrógeno;  $R^3$  es {-}O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>;  $R^4$  y  $R^5$  juntos forman =O;  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno hidrógeno; y m es de 0 a 8. En una iteración ilustrativa, X es bromuro y m es 0.

#### (a) Etapa A: conversión del compuesto 2 en el compuesto 3

En la Etapa A del procedimiento, el sustrato, compuesto 2, se pone en contacto con cloroformiato de vinilo o cloroformiato de 1-cloroetilo, seguido de hidrólisis de la mezcla de reacción en presencia de una solución diluida de un donador de protones o un aceptor de protones para formar el compuesto 3.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser un disolvente aprótico. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos incluyen éteres disolventes, acetona, acetonitrilo, benceno, dietoximetano, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilpropionamida, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetilacetamida (DMAC), N-metilpirrolidinona (NMP), acetato de etilo, formiato de etilo, etil metil cetona, formamida, isobutilmetilcetona, hexametilfosforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, N-metilformamida, cloruro de metileno, nitrobenzono, nitrometano, propionitrilo, sulfolano, tetrametilurea, tetrahidrofurano (THF), tolueno, triclorometano. En una realización preferida, el disolvente aprótico puede ser dimetilformamida, dimetilsulfóxido, dioxano, formamida o N-metilacetamida.

La razón en peso de disolvente aprótico a compuesto 2 puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1. En una realización, la razón en peso de disolvente a compuesto 2 puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 3:1. En otra realización, la razón en peso de disolvente a compuesto 2 puede variar de aproximadamente 6:1 a aproximadamente 12:1. En otra realización más, la razón en peso de disolvente a compuesto 2 puede variar de aproximadamente 12:1 a aproximadamente 20:1. En una realización preferida, la razón en peso de disolvente a compuesto 2 puede variar de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 6:1,

La mezcla de reacción generalmente se trata con una solución diluida de donador de protones o aceptor de protones para formar el compuesto 3. En general, el donador de protones tiene un pKa menor que aproximadamente 6. Los donadores de protones adecuados incluyen, pero no se limitan a, HOAc, HCO<sub>2</sub>H, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeSO<sub>3</sub>H, poli H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, HBr, HI, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, y ácido p-metiltoluenosulfónico. El aceptor de protones típicamente tiene un pKa entre aproximadamente 7 y aproximadamente 13. Los aceptores de protones adecuados que tienen esta característica incluyen sales borato (tales como, por ejemplo, NaBO<sub>3</sub>), sales fosfato di y tri-básicas (tales como, por

ejemplo,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  y  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  y similares), sales bicarbonato (tales como, por ejemplo,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{LiCO}_3$  y similares), sales carbonato (tales como, por ejemplo,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  y similares), bases orgánicas (tales como, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina) y mezclas de cualquiera de los anteriores. En una realización preferida, el aceptor de protones puede ser  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{LiCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{LiCO}_3$ , o una mezcla de los mismos. En una realización ilustrativa, el aceptor de protones puede ser  $\text{NaHCO}_3$ .

La cantidad de los reaccionantes en contacto con el compuesto 2 puede variar y variará. Típicamente, la razón en peso de compuesto 2 a cloroformiato de vinilo o cloroformiato de 1-cloroetilo a donador de protones o aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:2:1 a aproximadamente 1:20:20. En una realización, la razón en peso de compuesto 2 a cloroformiato de vinilo o cloroformiato de 1-cloroetilo a donador de protones o aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:2:1 a aproximadamente 1:4:4. En otra realización, la razón en peso de compuesto 2 a cloroformiato de vinilo o cloroformiato de 1-cloroetilo a donador de protones o aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:4: 4 a aproximadamente 1:10:10. En otra realización más, la razón en peso de compuesto 2 a cloroformiato de vinilo o cloroformiato de 1-cloroetilo a donador de protones o aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:10:10 a aproximadamente 1:20:20. En una realización preferida, la razón en peso de compuesto 2 a cloroformiato de vinilo o cloroformiato de 1-cloroetilo a donador de protones o aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:3:3 a aproximadamente 1:12:12.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila entre aproximadamente  $50^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $120^\circ\text{C}$ . En una realización, la temperatura de la reacción puede variar entre aproximadamente  $100^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $120^\circ\text{C}$ . En una realización alternativa, la temperatura de la reacción puede variar entre aproximadamente  $80^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $100^\circ\text{C}$ . En una realización preferida, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente  $50^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $80^\circ\text{C}$ . La reacción se realiza preferiblemente a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).

Típicamente, se deja que la reacción continúe durante un período de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, como se determina por cromatografía (p. ej., HPLC). En este contexto, una "reacción completada" generalmente significa que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente reducida de compuesto 1 y una cantidad significativamente mayor de compuesto 2 en comparación con las cantidades de cada uno presentes al comienzo de la reacción.

El rendimiento de compuesto 3 puede variar. Típicamente, el rendimiento de compuesto 3 puede variar de aproximadamente 40% a aproximadamente 70%. En una realización, el rendimiento de compuesto 3 puede variar de aproximadamente 40% a aproximadamente 50%. En otra realización, el rendimiento de compuesto 3 puede variar de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%. En otra realización más, el rendimiento de compuesto 3 puede variar de aproximadamente 60% a aproximadamente 70%.

#### **Etapas B: conversión del compuesto 3 en el compuesto 4**

En la Etapa B del procedimiento, el compuesto 3 se alquila con  $\text{R}^1\text{YX}$  o experimenta aminación reductiva con  $\text{R}^1\text{Y}$  para formar el compuesto 4.  $\text{R}^1$ , Y y X se definen como antes. Preferiblemente, Y es  $-\text{CH}_2-$  o  $-\text{CHO}$ . El procedimiento comprende poner en contacto el compuesto 3 con  $\text{R}^1\text{YX}$  o  $\text{R}^1\text{Y}$  para formar el compuesto 4.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser un disolvente aprótico. Los disolventes apróticos adecuados son los que se describen en la Etapa A del procedimiento. En general, la razón en peso de disolvente a compuesto 3 puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1. En una realización, la razón en peso de disolvente a compuesto 3 puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 4:1. En una realización alternativa, la razón en peso de disolvente a compuesto 3 puede variar de aproximadamente 4:1 a aproximadamente 20:1,

La cantidad de  $\text{R}^1\text{YX}$  o  $\text{R}^1\text{Y}$  que se pone en contacto con el compuesto 3 puede variar. En general, la razón en peso de compuesto 3 a  $\text{R}^1\text{YX}$  o  $\text{R}^1\text{Y}$  puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3. En una realización, la razón en peso de compuesto 3 a  $\text{R}^1\text{YX}$  o  $\text{R}^1\text{Y}$  puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2. En otra realización, la razón en peso de compuesto 3 a  $\text{R}^1\text{YX}$  o  $\text{R}^1\text{Y}$  puede variar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:3. En una realización preferida, la razón en peso de compuesto 3 a  $\text{R}^1\text{YX}$  o  $\text{R}^1\text{Y}$  puede variar de aproximadamente 1:1,1 a aproximadamente 1:1,5.

La temperatura de la reacción puede variar entre aproximadamente  $20^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $100^\circ\text{C}$ . En una realización, la temperatura de la reacción puede variar entre aproximadamente  $20^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $40^\circ\text{C}$ . En otra realización, la temperatura de la reacción puede variar entre aproximadamente  $40^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $70^\circ\text{C}$ . En otra realización más, la temperatura de la reacción puede variar entre aproximadamente  $70^\circ\text{C}$  y aproximadamente  $100^\circ\text{C}$ . La reacción se realiza preferiblemente a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).

Típicamente, se permite que la reacción prosiga durante un período de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, según se determina mediante un mecanismo, tal como cromatografía, bien conocido en la técnica. En general, el rendimiento de compuesto 4 puede variar de aproximadamente 60% a aproximadamente 80%. En una realización, el rendimiento de compuesto 4 puede variar de aproximadamente 60% a aproximadamente 70%. En otra realización, el rendimiento de compuesto 4 puede variar de aproximadamente 70% a aproximadamente 80%.

#### (b) Etapa C: conversión del compuesto 4 en el compuesto 5

En la Etapa C del procedimiento, el compuesto 4 se pone en contacto con  $X_2$  para formar el compuesto 5.  $X_2$  se define como antes.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, disolventes alcanos y alcanos sustituidos (incluidos los cicloalcanos), hidrocarburos aromáticos, ésteres, éteres, cetonas, combinaciones de los mismos, y similares. Los disolventes orgánicos específicos que se pueden emplear incluyen, por ejemplo, acetonitrilo, benceno, acetato de butilo, t-butil metiléter, t-butil metilcetona, clorobenceno, cloroformo, clorometano, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, dietiléter, acetato de etilo, fluorobenceno, heptano, hexanos, isobutilmetilcetona, acetato de isopropilo, metiltilcetona, metiltetrahidrofurano, acetato de pentilo, acetato de n-propilo, tetrahidrofurano, tolueno, combinaciones de los mismos, y similares. En una realización preferida, el disolvente orgánico puede ser benceno, cloroformo, éter dietílico, acetato de etilo, heptano, hexano o tolueno.

En general, la razón en peso de disolvente orgánico a compuesto 4 puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1. En una realización, la razón en peso de disolvente orgánico a compuesto 4 puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1. En otra realización, la razón en peso de disolvente orgánico a compuesto 4 puede variar de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 50:1.

En términos generales, se ponen en contacto aproximadamente 2 equivalentes molares de  $X_2$  con el compuesto 4. En una realización, la razón en peso de compuesto 4 a  $X_2$  puede variar de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:2,5. En una realización preferida, la razón en peso de compuesto 4 a  $X_2$  puede ser de aproximadamente 1:2,1.

Opcionalmente, en una realización, se puede añadir una base a la reacción de la Etapa C.

En general, la base es un líquido a la temperatura a la que se realiza la reacción. Por ejemplo, la trietilamina es una de esas bases adecuadas. En general, se cree, sin limitarse a la teoría, que la adición de una base a la Etapa C puede neutralizar el ácido formado (p. ej., bromuro de hidrógeno cuando X es bromuro) para evitar que el ácido reaccione con reactivos o productos. En una realización opcional adicional, se puede añadir un captador de halógenos. Por ejemplo, cuando el halógeno es bromo, se puede añadir un captador de bromo tal como 2,3-dimetil-1,3-butadieno.

La temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente  $-30^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$ , y más preferiblemente de aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $-5^{\circ}\text{C}$ . En una realización, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $-10^{\circ}\text{C}$ . En otra realización, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente  $-10^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $-5^{\circ}\text{C}$ . La reacción se realiza preferiblemente a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (p. ej., nitrógeno o argón).

Típicamente, se permite que la reacción prosiga durante un período de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, según se determina utilizando técnicas convencionales. El rendimiento de compuesto 5 puede variar, dependiendo de las condiciones de reacción. En general, el rendimiento de compuesto 5 puede variar de aproximadamente 20% a aproximadamente 70%. En una realización, el rendimiento de compuesto 5 puede variar de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 40%. En una realización alternativa, el rendimiento de compuesto 5 puede variar de aproximadamente el 40% a aproximadamente el 60%. En otra realización alternativa, el rendimiento de compuesto 5 puede variar de aproximadamente 60% a aproximadamente 70%.

#### (d) Etapa D: conversión del compuesto 5 en el compuesto 6

La etapa D del procedimiento implica una reacción de cierre del anillo. El procedimiento comprende poner en contacto el compuesto 5 con un aceptor de protones para formar el compuesto 6.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser un disolvente aprótico, un disolvente prótico o una mezcla de los mismos. Los disolventes apróticos adecuados son los que se describen en la Etapa A del procedimiento. Los ejemplos no limitantes de disolventes próticos adecuados incluyen metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, f-butanol, n-butanol, ácido fórmico, ácido acético y agua. En una realización, el disolvente puede ser un disolvente aprótico o una combinación de los mismos. En otra realización, el disolvente

puede ser un disolvente prótico o una combinación de los mismos. En otra realización más, el disolvente puede ser un sistema de disolvente en el sentido de que comprende una combinación de disolventes apróticos y disolventes próticos.

5 Típicamente, la razón en peso de disolvente o sistema disolvente a compuesto 5 puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1. En una realización, la razón en peso de disolvente o sistema disolvente a compuesto 5 puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1. En otra realización, la razón en peso de disolvente o sistema disolvente a compuesto 5 puede variar de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 50:1.

10 En general, el aceptor de protones utilizado en esta etapa tiene un pKa mayor que aproximadamente 12. Los ejemplos no limitantes de aceptores de protones adecuados que tienen esta característica incluyen hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalinotérreos (tales como, por ejemplo, NaOH y Ca(OH)<sub>2</sub> y similares), así como las sales del grupo 1 de carbaniones, amidas e hidruros (tales como, por ejemplo, butil litio, amido de sodio (NaNH<sub>2</sub>), hidruro de sodio (NaH), y similares). En una realización preferida, el aceptor de protones puede ser NaOH, KOH, 15 LiOH, Ca(OH)<sub>2</sub> o NaH. En una realización ilustrativa, el aceptor de protones puede ser NaOH.

La cantidad de aceptor de protones que se añade a la reacción es generalmente suficiente para mantener el pH de la mezcla de reacción a aproximadamente 13 o más. Típicamente, la razón en peso de compuesto 5 a aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:20. En una realización, la razón en peso de 20 compuesto 5 a aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:5. En otra realización, la razón en peso de compuesto 5 a aceptor de protones puede variar de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:20.

La temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente -30°C a aproximadamente 0°C, y más preferiblemente de aproximadamente -20°C a aproximadamente -5°C. En una realización, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente -20°C a aproximadamente -10°C. En otra realización, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente -10°C a aproximadamente -5°C. La reacción se realiza preferiblemente a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).

30 Típicamente, se permite que la reacción prosiga durante un período de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, según se determine utilizando mecanismos conocidos por los expertos en la técnica. El rendimiento de compuesto 6 preparado a partir del compuesto 5 puede variar, dependiendo de las condiciones de reacción. En general, el rendimiento de compuesto 6 puede variar de aproximadamente 70% a aproximadamente 95%. En una realización, el rendimiento de compuesto 6 puede variar de aproximadamente 70% a aproximadamente 80%. En otra realización, el rendimiento de compuesto 6 puede variar de aproximadamente el 80% a aproximadamente el 90%. En otra realización más, el rendimiento de compuesto 6 puede variar de aproximadamente 90% a aproximadamente 95%.

#### (e) Etapa E: conversión del compuesto 6 en el compuesto 7

40 En la etapa E del procedimiento, el compuesto 6 se pone en contacto con un captador y un donador de protones para formar el compuesto 7.

La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente. El disolvente puede ser un disolvente aprótico, como se detalló anteriormente en la Etapa A del procedimiento. Típicamente, la razón en peso de disolvente o sistema disolvente a compuesto 6 puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1. En una realización, la razón en peso de disolvente o sistema disolvente a compuesto 6 puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 20:1. En otra realización, la razón en peso de disolvente o sistema disolvente a compuesto 6 puede variar de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 50:1.

50 Típicamente, el captador es un captador de alcohol. El alcohol puede tener de aproximadamente uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. En una realización ilustrativa, el captador de alcohol es un captador de metanol. Los ejemplos no limitantes de captadores de alcohol adecuados incluyen P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, POCl<sub>3</sub>, POBr<sub>3</sub>, PCl<sub>3</sub>, SOCl<sub>2</sub>, SOBr<sub>2</sub>, MeSO<sub>2</sub>Cl, (MeSO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, SO<sub>3</sub>, (CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O, y (CF<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>O. En una realización preferida, el captador de alcohol puede ser OCl<sub>3</sub>.

El donador de protones generalmente tiene un pKa menor que aproximadamente 0. Los donadores de protones adecuados que tienen esta característica incluyen, entre otros, MeSO<sub>3</sub>H, poli H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, HBr, HClO<sub>4</sub>, HI, HNO<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, p-metiltoluenosulfónico, HClO<sub>3</sub>, HBrO<sub>4</sub>, HIO<sub>3</sub>, y HIO<sub>4</sub>. En una realización preferida, el donador de protones puede ser MeSO<sub>3</sub>H, poli H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, HBr, CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H, y ácido p-metiltoluenosulfónico. En una realización preferida, el donador de protones puede ser MeSO<sub>3</sub>H.

60 En general, la razón en peso de compuesto 6 a captador a donador de protones es de aproximadamente 1:0,5:2 a aproximadamente 1:2:20. En una realización, la razón en peso de compuesto 6 a captador a donador de protones es

de aproximadamente 1:0,5:2 a aproximadamente 1:1:5. En una realización alternativa, la razón en peso de compuesto 6 a captador a donador de protones es de aproximadamente 1:1:5 a aproximadamente 1:2:20.

- 5 La temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, y más preferiblemente de aproximadamente 20°C a aproximadamente 45°C. En una realización, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 20°C a aproximadamente 35°C. En otra realización, la temperatura de la reacción puede variar de aproximadamente 35°C a aproximadamente 45°C. La reacción se realiza preferiblemente a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).
- 10 Típicamente, se permite que la reacción prosiga durante un período de tiempo suficiente hasta que la reacción se complete, según se determina utilizando técnicas convencionales. El rendimiento de compuesto 7 generalmente variará entre aproximadamente 20% y aproximadamente 60%. En una realización, el rendimiento de compuesto 7 puede variar de aproximadamente 20% a aproximadamente 40%. En otra realización, el rendimiento de compuesto 7 puede variar de aproximadamente 40% a aproximadamente 50%. En otra realización más, el rendimiento de compuesto 7 puede variar de aproximadamente 50% a aproximadamente 60%.

#### (f) Preparación de compuestos ilustrativos.

- 20 El compuesto 7 y ciertos compuestos intermedios, tales como los compuestos 4 y 6, representados en el Esquema de Reacción 1, se pueden utilizar para preparar uno o más compuestos derivados de sinomenina que tienen la fórmula (I), (Ia), (Ib) o (Ic). A modo de ejemplo no limitante, los compuestos 4, 6 y 7 pueden reducirse para formar los compuestos 8-1, 10-1 y 13-1, respectivamente. Se puede emplear una variedad de enfoques de reducción que incluyen, por ejemplo, reducción química, reducción catalítica y similares. Los agentes reductores representativos para su uso en la reducción química incluyen hidruros (por ejemplo, yoduro de hidrógeno, sulfuro de hidrógeno, hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y similares), o combinaciones de un metal (p. ej., estaño, zinc o hierro) o un compuesto metálico (p. ej., cloruro de cromo, acetato de cromo y similares) con un ácido orgánico o inorgánico (p. ej., ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluensulfónico, ácido clorhídrico y similares), yoduro de samario, y otros. En una realización ilustrativa, el agente reductor puede ser borohidruro de sodio (NaBH<sub>4</sub>). Los agentes reductores representativos para su uso en los métodos de reducción catalítica con hidrógeno incluyen catalizadores comúnmente utilizados tales como, por ejemplo, catalizadores de platino (p. ej., negro de platino, platino coloidal, óxido de platino, placa de platino, esponja de platino, alambre de platino y similares), catalizadores de paladio (p. ej., paladio negro, paladio sobre carbonato de bario, paladio sobre sulfato de bario, paladio coloidal, paladio sobre carbono, hidróxido de paladio sobre carbono, óxido de paladio, esponja de paladio y similares), catalizadores de níquel (p. ej., óxido de níquel, níquel Raney, níquel reducido, y similares), catalizadores de cobalto (p. ej., cobalto Raney, cobalto reducido y similares), catalizadores de hierro (p. ej., hierro Raney, hierro reducido, hierro Ullmann y similares) y otros. Para la preparación de los compuestos 8-1 y 10-1, se puede requerir una combinación de reducción química y catalítica.

- 40 Además, los compuestos 4-1 y 6-1 (véase el Esquema de Reacción 2 en los ejemplos) pueden sufrir una aminación reductiva para formar los compuestos 9-1 y 11-1, respectivamente. Los reactivos y condiciones adecuados son generalmente conocidos en la técnica. Como ejemplo, la aminación reductiva se puede realizar en presencia de hidrógeno gas con un catalizador de paladio, platino o níquel, como se definió anteriormente. Alternativamente, la aminación reductiva puede comprender hidrógeno y un catalizador de Noyori, ácido fórmico y una amina terciaria.

- 45 Adicionalmente, el compuesto 7-1 (véase el Esquema de Reacción 2 en los ejemplos) se puede someter a hidrogenación para formar el compuesto 12-1. La hidrogenación puede ser catalítica, es decir, en presencia de hidrógeno y un catalizador metálico, como se detalla anteriormente. Los catalizadores metálicos adecuados incluyen platino, paladio, rodio, rutenio y similares. Un experto en la técnica estará familiarizado con las condiciones de reacción y otras variables.

#### 50 Definiciones

- 55 El término "acilo", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, denota el radical formado por la eliminación del grupo hidroxilo del grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, RC(O)-, en donde R es R<sub>1</sub>, R<sub>1</sub>O-, R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>N-, o R<sub>1</sub>S-, R<sub>1</sub> es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido o heterociclo y R<sub>2</sub> es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

- 60 El término "aciloxi", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, denota un grupo acilo como se ha descrito anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (O), por ejemplo, RC(O)O- en donde R se ha definido en relación con el término "acilo".

El término "captador de alcohol" como se emplea en la presente memoria es un reactivo que puede reaccionar con un alcohol y liberar un ácido al mismo tiempo.

El término "alquilo", como se emplea en la presente memoria, describe grupos que son preferiblemente alquilo inferior que contiene de uno a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cíclicos e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.

5 El término "alcarilo" o "alquilarilo", como se emplea en la presente memoria, describe grupos que son preferiblemente grupos arilo que tienen un sustituyente alquilo inferior, tal como toluilo, etilfenilo o metilnaftilo.

10 El término "alquenilo", como se emplea en la presente memoria, describe grupos que son preferiblemente alquenilo inferior que contiene de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada o cíclicos e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo y similares.

15 El término "alquinilo", como se emplea en la presente memoria, describe grupos que son preferiblemente alquinilo inferior que contiene de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y hasta 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo y similares.

20 El término "aralquilo", como se emplea en la presente memoria, describe grupos que son preferiblemente alquilo inferior que contiene de uno a ocho átomos de carbono que tiene un sustituyente arilo, tal como bencilo, feniletilo o 2-naftilmetilo.

25 El término "aromático" como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo denota 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 anular. El término "aromático" abarca los grupos "arilo" y "heteroarilo" definidos a continuación.

30 El término "arilo" como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la porción anular, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, sustituido bifenilo o naftilo sustituido. Fenilo y el fenilo sustituido son el arilo más preferido.

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

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

40 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" como se emplean en la presente memoria solos o como parte de otro grupo denotan grupos opcionalmente sustituidos, totalmente saturados o insaturados, monocíclicos o bicíclicos, aromáticos o no aromáticos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo tiene preferiblemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los grupos heterociclo ilustrativos incluyen grupos heteroaromáticos como se describe a continuación. Los sustituyentes ilustrativos 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.

50 El término "heteroarilo" como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo denota 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 tiene preferiblemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono. Entre los ejemplos de los heteroarilos se incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares. Los sustituyentes ilustrativos 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.

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

Los radicales de "hidrocarbilo sustituido" descritos en la presente memoria son radicales de hidrocarbilo que están

sustituidos con al menos un átomo distinto del carbono, incluidos los radicales 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, hidroxil, hidroxil protegido, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

5 El término "grupo protector de hidroxil" como se emplea en la presente memoria denota un grupo capaz de proteger un grupo hidroxil libre ("hidroxil protegido"), que, posteriormente a la reacción para la cual se emplea protección, puede eliminarse sin alterar el resto de la molécula.

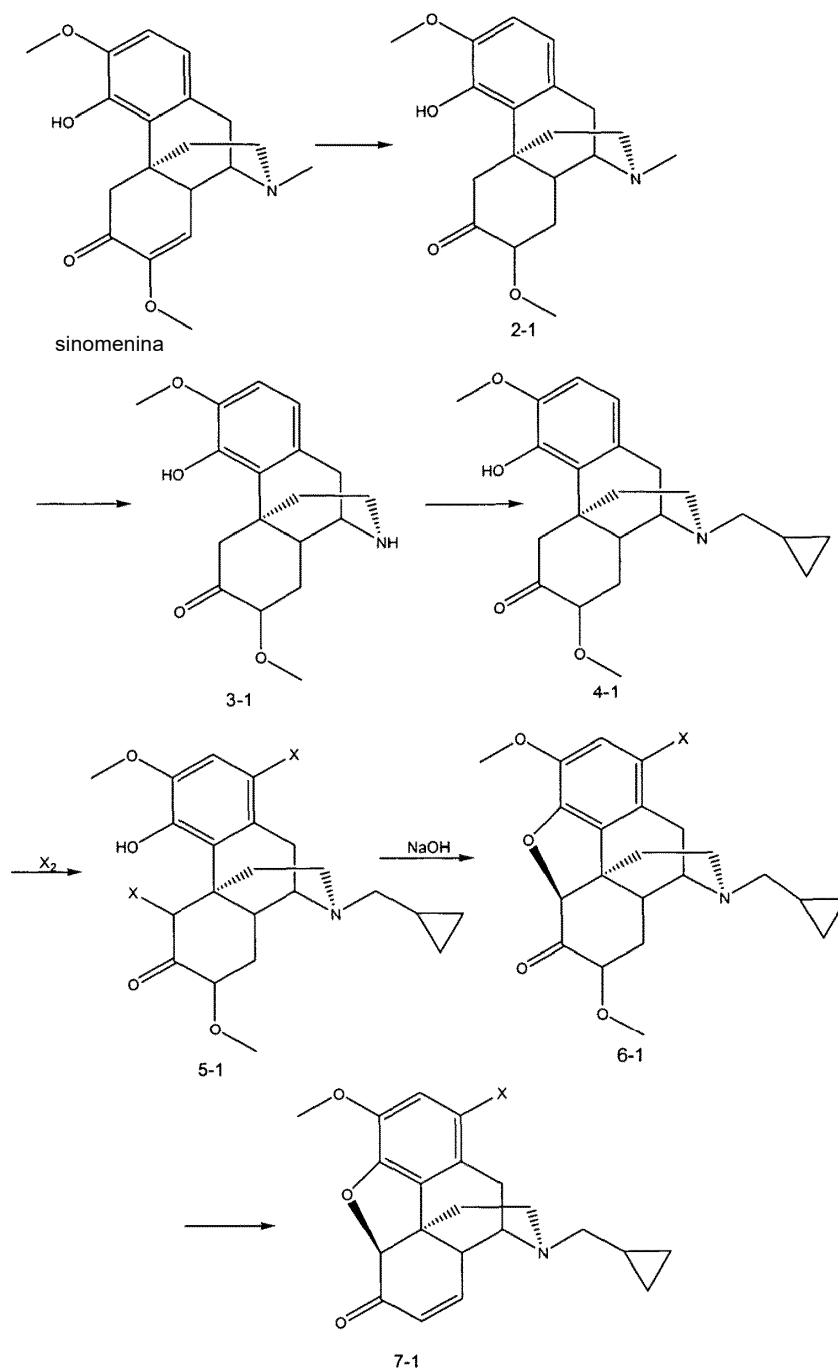
10 Cuando se introducen elementos de la presente invención o las realizaciones preferidas de la misma, se pretende que los artículos "un", "uno", "una", "el", "la" y "dicho" signifique que hay uno o más de los elementos. Se pretende que los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" sean inclusivos y signifiquen que puede haber elementos adicionales distintos a los elementos enumerados.

### 15 **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos ilustran diversas iteraciones de la invención.

#### 20 ***Ejemplo 1- Preparación de derivados de sinomenina.***

Una ruta sintética para preparar derivados de sinomenina se presenta a continuación en el Esquema de Reacción 2.



La sinomenina se puede convertir en el compuesto 2-1 por hidrogenación catalítica. Es decir, la sinomenina se puede poner en contacto con  $H_2$ , Pd/C, a alta temperatura. El compuesto 2-1 se puede poner en contacto con cloroformiato de vinilo o cloroformiato de 1-cloroetilo en presencia de un disolvente aprótico, y a continuación hidrolizar en una solución diluida de un ácido débil o una base débil, tal como  $NaHCO_3$ , para formar el compuesto 3-1. El compuesto 3-1 se puede alquilar con  $ciclopropilCH_2X$  (en donde X es un halógeno) o puede experimentar una aminación reductiva con  $ciclopropilCHO$  para formar el compuesto 4-1. El compuesto 4-1 se puede hacer reaccionar con dos equivalentes de X para formar el compuesto 5-1. Se puede añadir una base fuerte (es decir, que tiene un  $pK_a > 13$ ), tal como NaOH, a la mezcla reactiva anterior para formar el compuesto 6-1. El compuesto 6-1 se puede hacer reaccionar con un captador de alcohol, tal como  $POCl_3$  y un ácido fuerte (es decir, que tiene un  $pK_a < 0$ ) para formar el compuesto 7-1.

#### Ejemplo 2- Bromación con adición de TEA

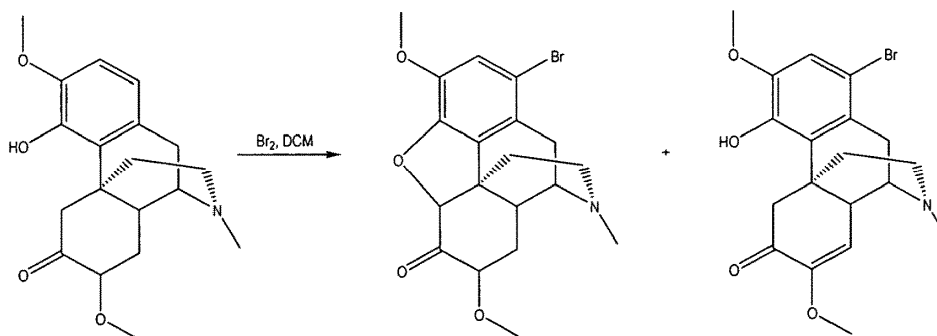
La adición de una base, como la trietilamina, que es líquida a bajas temperaturas, a la reacción de bromación a



bajas temperaturas, antes de que se enfríe el hidróxido de sodio acuoso, neutraliza el HBr producido en la reacción. Esto evita que este ácido reaccione con el producto ya que la solución de reacción se calienta a temperaturas a las que se puede mezclar con hidróxido de sodio acuoso. En un ejemplo, se puede añadir TEA a la siguiente Reacción de bromación 3:

5

**Esquema de Reacción 3:**



10 Se disolvieron 3,0 g de dihidrosinomenina en 150 ml de diclorometano en un matraz de 3 bocas de 500 ml. Se añadieron 0,12 ml de ácido mesílico. La solución se enfrió a -30°C. Se añadió lentamente una solución de 1,02 mL de Br<sub>2</sub> en 10 ml diclorometano. Para la primera mitad de la adición de bromo, el color del bromo desapareció rápidamente. La solución se dejó templar a -20°C y la reacción se controló mediante HPLC. Cuando el pico para el intermedio monobromado terminó de disminuir, se añadieron 3,79 ml de trietilamina. La solución viró a color púrpura brillante. A continuación, se dejó que la solución se templara a 0°C. Se añadieron 54,3 ml de NaOH ac. 1N. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces más. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y se sometieron a destilación por arrastre con vapor hasta un sólido de color amarillo (3,55 g) que contenía 14% de área de Comp. 2 y 44% de área de Comp. 3. Las estructuras para Comp. 2 y Comp. 3 son compatibles con la espectrometría de masas y los datos de RMN.

15

20

**Ejemplo 3- Bromación con adición de TEA y adición de 2,3-dimetil-1,3-butadieno**

25 La adición de un captador de bromo, tal como el 2,3-dimetil 1-1,3-butadieno, a la reacción ilustrada en el Esquema de Reacción 3 antes de la inactivación con hidróxido de sodio acuoso elimina el exceso de bromo. Esto evita que el exceso de bromo oxide los compuestos fenólicos, que se forman cuando se añade el hidróxido de sodio acuoso, evitando así la formación de impurezas altamente coloreadas.

25

30 Se disolvieron 3,0 g de dihidrosinomenina en 150 ml de diclorometano en un matraz de 3 bocas de 500 ml. Se añadieron 0,12 ml de ácido mesílico. La solución se enfrió a -30°C. Se añadió lentamente una solución de 1,02 mL de Br<sub>2</sub> en 10 ml diclorometano. Para la primera mitad de la adición de bromo, el color del bromo desapareció rápidamente. Se dejó que la solución se calentara a -20°C y la reacción se controló mediante HPLC. Cuando el pico para el intermedio monobromado había terminado de disminuir, se añadieron 2,78 mL de trietilamina. La solución viró a color púrpura brillante. A continuación se añadieron 0,31 ml de 2,3-dimetil-1,3-butadieno. El color de la solución se aclaró a color verde oscuro parduzco. A continuación, se dejó que la solución se templara a 0°C. Se añadieron 54,3 ml de NaOH ac. 1N. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces más. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y se sometieron a destilación por arrastre con vapor hasta un sólido de color amarillo (3,39 g).

30

35

40

**Ejemplo 4- Enriquecimiento de Comp. 2 por extracción de Comp. 3**

45 El Comp. 2 y el Comp. 3 se pueden separar por extracción de una solución en un disolvente orgánico, tal como tolueno o una mezcla de tolueno y hexanos, con una solución acuosa alcalina. Por ejemplo, se disolvieron 1,00 g del producto de la "Bromación con adición de TEA y adición de 2,3-dimetil-1,3-butadieno" en 150 ml de tolueno. Esta solución se extrajo a continuación con una solución de 50 ml de hidróxido de amonio concentrado y 50 ml de agua. La capa de tolueno se extrajo a continuación con una solución de 25 ml de hidróxido de amonio concentrado y 75 ml de agua. La capa de tolueno se extrajo a continuación con una solución de 15 ml de hidróxido de amonio concentrado y 85 ml de agua. Las tres capas de extracción acuosas se combinaron. El análisis mediante HPLC mostró la extracción preferente de Comp. 3 en las capas acuosas. La capa de tolueno se extrajo de nuevo tres veces como anteriormente. El análisis mediante HPLC mostró solo cantidades insignificantes de Comp. 3 en las capas acuosas. Se extrajeron 20 ml de tolueno a vacío de la capa de tolueno. Se añadieron 50 ml de hexanos. Esta solución orgánica se extrajo como anteriormente. El análisis mediante HPLC mostró la extracción preferente de

45

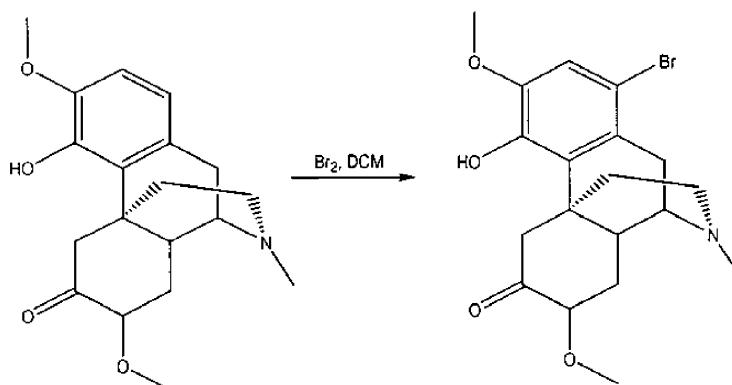
50

Comp. 3 en las capas acuosas. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se sometieron a destilación por arrastre con vapor hasta 0,35 g de un aceite de color pardo que contenía 23% de área de Comp. 2 y 15% de área de Comp. 3. Se combinaron las capas acuosas de la primera y tercera serie de extracciones. Las cantidades en exceso de amoníaco se eliminaron al vacío. La solución acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas de diclorometano se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y se sometieron a destilación por arrastre con vapor hasta 0,23 g de sólidos gomosos que contenían principalmente Comp. 3.

#### Ejemplo 5- Preparación de 1-bromo-dihidrosinomenina

La dihidrosinomenina se puede monobromar a 1-bromo-dihidrosinomenina (Comp. 4) de acuerdo con el Esquema de Reacción 4:

#### Esquema de Reacción 4

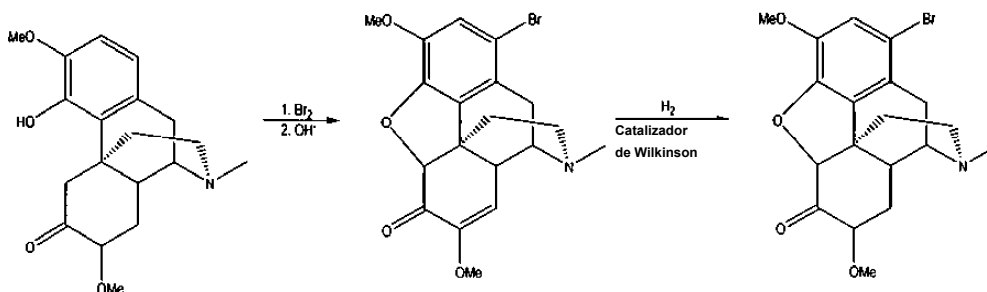


Se disolvieron 3,0 g de dihidrosinomenina en 150 ml de diclorometano en un matraz de 3 bocas de 500 ml. Se añadieron 0,12 ml de ácido mesílico. La solución se enfrió a  $-30^{\circ}\text{C}$ . Se añadió lentamente una solución de 0,44 ml de Efo en 10 ml de diclorometano. El color bromo desapareció rápidamente. Se dejó que la solución se calentara a  $-20^{\circ}\text{C}$  y la reacción se agitó durante 15 minutos. A continuación, se dejó que la solución se templara a  $0^{\circ}\text{C}$ . Se añadieron 10,4 ml de NaOH ac. 1N. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano dos veces más. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio y se sometieron a destilación por arrastre con vapor hasta un sólido amarillo (3,29 g) que contenía 90% de área de Comp. 4. La estructura para el Comp. 4 está apoyada por espectrometría de masas y datos de RMN.

#### Ejemplo 6- Preparación de 1-bromo-7-metoxilcodona

El compuesto se puede preparar de acuerdo con el Esquema de Reacción 5:

#### Esquema de Reacción 5



La solución de dihidrosinomenineno (1,0 g, 3,02 mmoles, 1,0 equiv) en 30 ml de acetonitrilo se enfrió a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 10 min. A la solución enfriada se le añadió ácido metanosulfónico (1,1 ml, 17 mmoles, 5,6 equiv). La mezcla de reacción viró a una solución transparente. Después de agitar la reacción a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante cinco minutos, se añadió gota a gota una solución de bromo (0,65 ml, 12,7 mmoles, 4,2 equiv) en 6 ml de acetonitrilo. La reacción viró a una solución de color pardo claro. Cuando la temperatura del baño se elevó gradualmente a  $0^{\circ}\text{C}$ , el baño se cambió a una baño de hielo y se mantuvo la agitación de la reacción en un baño de hielo durante una hora; a continuación la reacción se detuvo mediante la adición de 1,2 g de KOH en polvo; la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró, el sólido se lavó con acetonitrilo (3 x 20 ml);

5 el producto filtrado y los lavados se combinaron y evaporaron; el residuo se disolvió en una mezcla de 30 ml de NaOH 1,0 N y 150 ml de DCM/EtOAc 1:9, la fase orgánica se lavó con NaOH 1,0 N (5 x 40 ml), seguido de lavado con solución de metasulfato de sodio una vez, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar las sustancias volátiles, proporcionó un sólido de color blanquecino, 0,55 g, pureza =84%, rendimiento =45%. LC-MS: M+1 = 406,10.

#### **Ejemplo 7- Síntesis de 1-bromo-7-metoxilcodona 2**

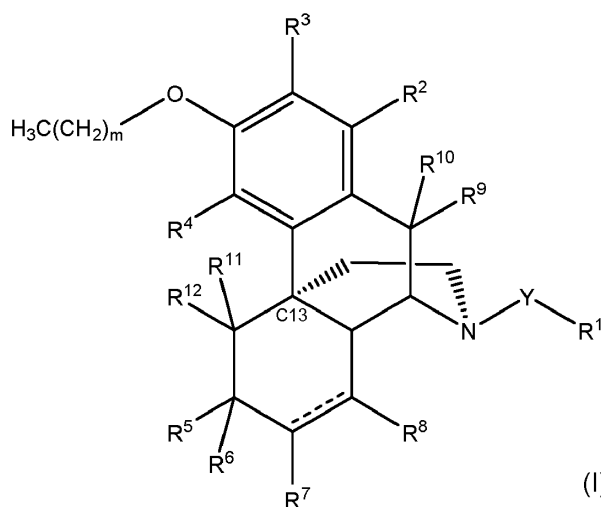
10 Con referencia al Esquema de Reacción 5, la solución de dihidrosinomineno (5,0 g, 15 mmoles, 1,0 equiv) en 150 ml de acetonitrilo se enfrió a ~ -20°C durante 10 min. A la solución enfriada se le añadió ácido metanosulfónico (5,5 ml, 84,8 mmoles, 5,7 equiv). La mezcla de reacción viró a una solución transparente. Después de agitar la reacción a -20°C durante cinco minutos, se añadió gota a gota una solución de bromo (2,5 ml, 48,6 mmoles, 3,2 equiv) en 30 ml de acetonitrilo. La reacción viró a una solución de color pardo claro. Cuando la temperatura del baño se elevó gradualmente a 0°C, el baño se cambió a un baño de hielo y se mantuvo la agitación de la reacción en un baño de 15 hielo durante una hora; a continuación la reacción se detuvo añadiendo 6 g de KOH en polvo; la reacción se solidificó en forma de un sólido de color blanco; a la reacción se le añadieron 200 ml de acetonitrilo. La mezcla resultante se filtró y el sólido se lavó con acetonitrilo (3 x 30 ml); el producto filtrado y los lavados se combinaron y se evaporaron hasta obtener un aceite. El residuo oleoso se disolvió en 120 ml de acetato de etilo; la solución 20 resultante se lavó con una solución de NaOH 1 N (5 x 80 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar las sustancias volátiles, se obtuvieron 2,3 g de un sólido de color blanco, rendimiento = 38% con pureza = 85%.

#### **Ejemplo 8- Síntesis de 1-bromo-7-metoxilhidrocodona 3**

25 Con referencia al Esquema de Reacción 5, se disolvieron 200 mg de 1-bromo-7-metoxicodona en 10 ml de tampón de  $\text{KH}_2\text{PO}_4/\text{K}_2\text{HPO}_4$  con pH=7. La solución resultante se hidrogenó a 4,14 bares de hidrógeno en presencia de Catalizador de Wilkinson a 35°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminaron las sustancias volátiles. Se obtuvo una mezcla de color pardo que contenía el producto deseado. LC-MS: M+1 = 408,14.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



5 en donde:

el compuesto es el isómero (+) de Fórmula (I) y la configuración de C13 es R;

10 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en radicales alquilo, alquinilo, arilo y alquilo, alquenilo, alquinilo o arilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

15 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, NH<sub>2</sub>, CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, y OR<sup>4a</sup>;

R<sup>4a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un enlace que forma parte de un anillo que contiene éter;

20 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH<sub>2</sub>, SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, =NOH, =S, =CHR<sup>5a</sup> y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-;

25 R<sup>5a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

R<sup>7</sup> se selecciona del grupo formado por hidrógeno y OR<sup>7a</sup>;

R<sup>7a</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

30 R<sup>8</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH<sub>2</sub>, SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O y =S;

35 R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> Puede formar parte de un anillo que contiene éter con R<sup>4a</sup>;

40 Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, radicales alquilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, y alquilcarbonilo;

m es un número entero de 0 a 8; y

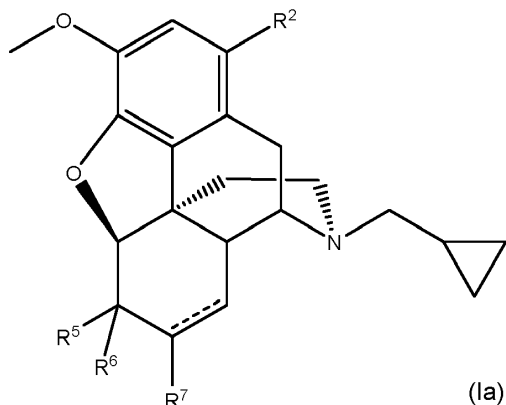
----- es un enlace sencillo o un enlace doble.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde:

45 R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo arilo, ciclopropilo, ciclobutilo, {-}CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, {-}CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, {-}CH=CF<sub>3</sub> y {-}CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;  
 $R^4$  es  $OR^{4a}$ ;  
 $R^{4a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un enlace que forma parte de un anillo que contiene éter;  
 $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH y  $NH_2$ , en donde  $R^5$  y  $R^6$  juntos pueden formar  $=O$ ;  
 $R^3$  y  $R^3-R^{12}$  son cada uno hidrógeno;  
 $Y$  es  $\{-\}CH_2\{-\}$ ; y  
 $m$  es 0

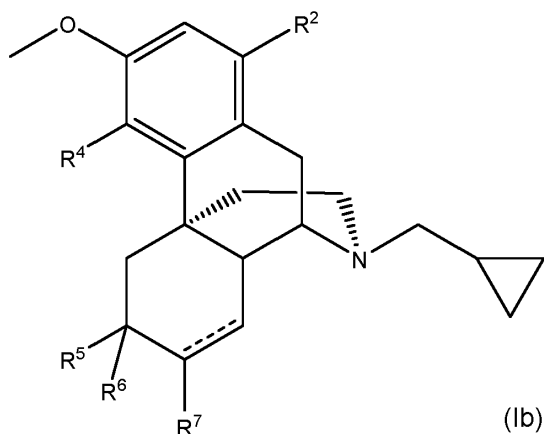
3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el compuesto tiene la fórmula (1a):



en donde:

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;  
 $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH y  $NH_2$ , en donde  $R^5$  y  $R^6$  juntos pueden formar  $=O$ ;  
 $R^7$  se selecciona del grupo formado por hidrógeno y  $OR^{7a}$ ;  
 $R^{7a}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos; y  
 ----- es un enlace sencillo o un enlace doble.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el compuesto tiene la fórmula (1b):



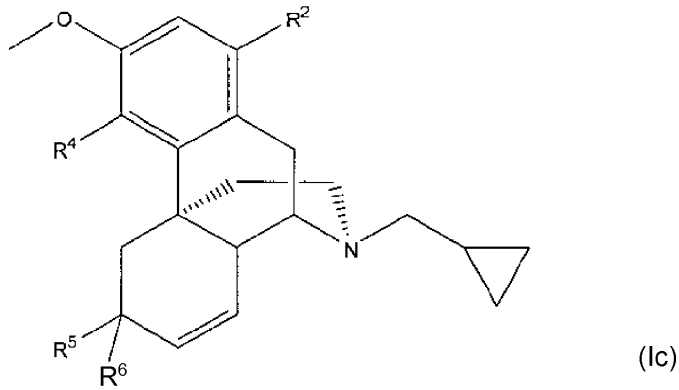
en donde:

$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;  
 $R^4$  es  $OR^{4a}$ ;  
 $R^{4a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un enlace que forma parte de un anillo que contiene éter;  
 $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH y  $NH_2$ , en donde  $R^5$  y  $R^6$  juntos pueden formar  $=O$ ;

$R^7$  se selecciona del grupo formado por hidrógeno y  $OR^{7a}$ ;  
 $R^{7a}$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos; y  
 ---- es un enlace sencillo o un enlace doble.

5

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde el compuesto tiene la fórmula (Ic):



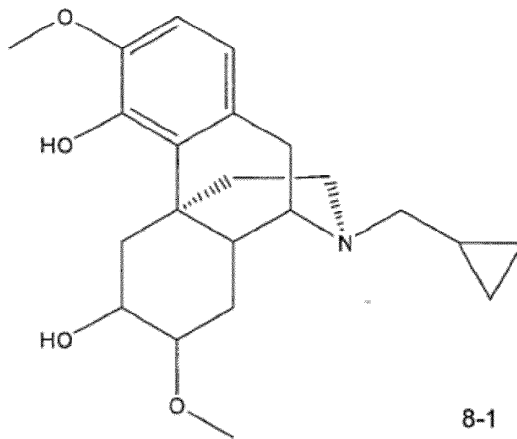
10 en donde:

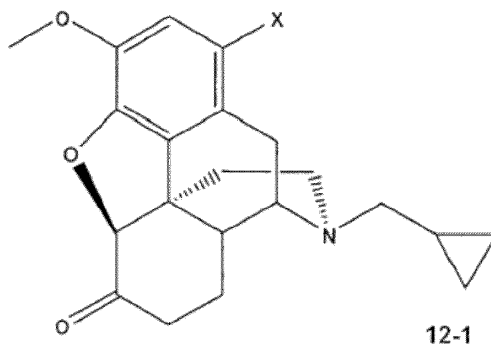
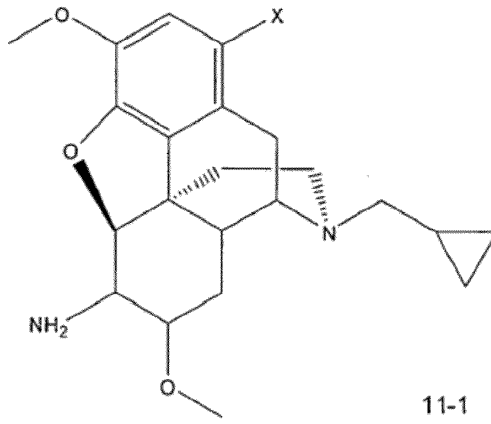
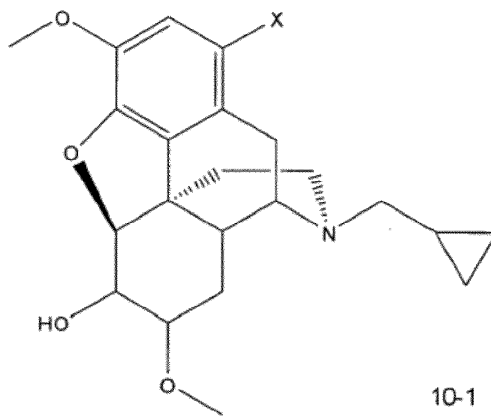
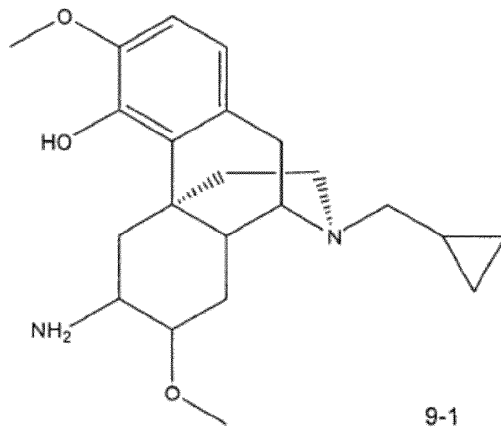
$R^2$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;  
 $R^4$  es  $OR^{4a}$ ;  
 $R^{4a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y un enlace que forma parte de un anillo que contiene éter; y  
 $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH y  $NH_2$ , en donde  $R^5$  y  $R^6$  juntos pueden formar =O.

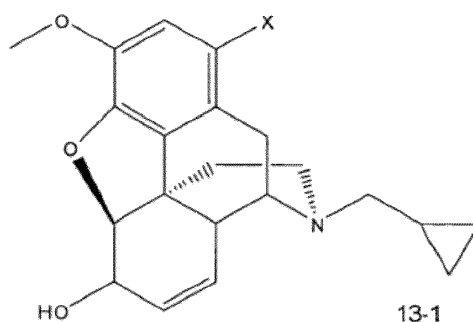
15

20

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los números de compuesto 8-1, 9-1, 10-1, 11-1, 12-1 y 13-1:



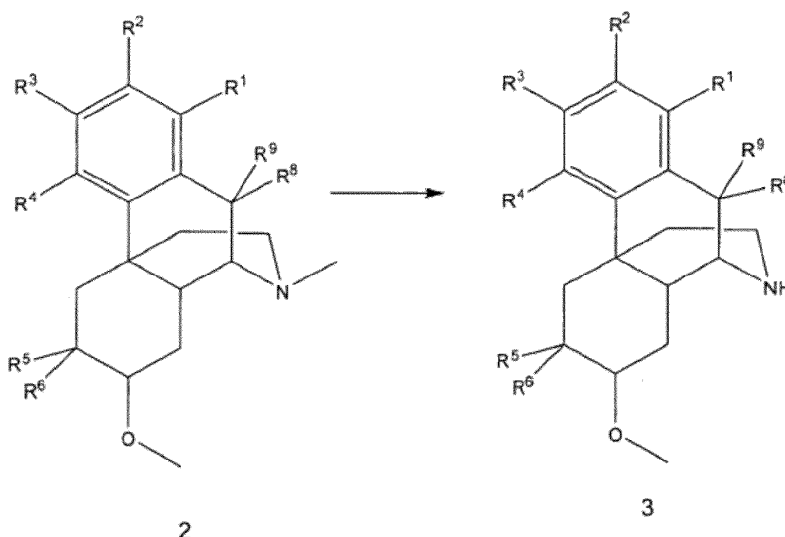




en donde X es halógeno.

- 5 7. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la Fórmula 3, comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto que tiene Fórmula 2 con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en cloroformiato de vinilo y cloroformiato de 1-cloroetilo, seguido de hidrólisis de la mezcla de reacción en presencia de un donador de protones o un aceptor de protones para formar el compuesto que tiene la Fórmula 3 de acuerdo con el esquema de reacción:

10



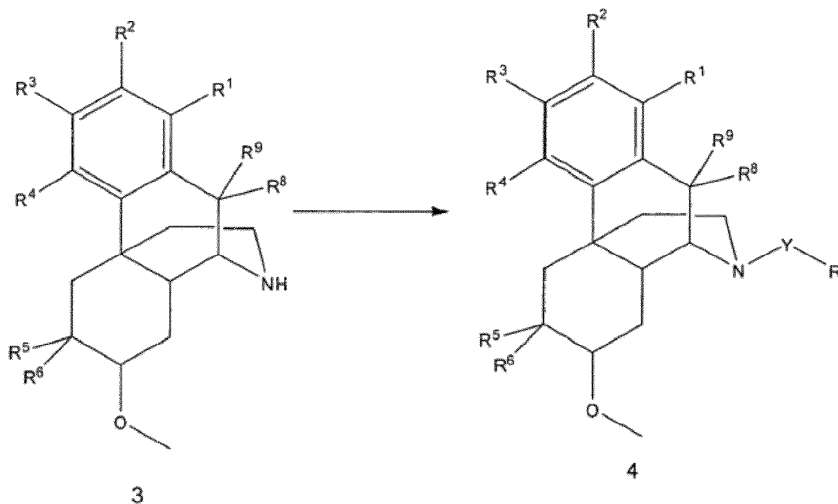
en donde

- 15  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH,  $NH_2$ , CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;
- 20  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH,  $NH_2$ , SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde  $R^5$  y  $R^6$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, =NOH, =S, =CHR<sup>5a</sup> y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-;
- 25  $R^{5a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;
- 30  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH,  $NH_2$ , SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde  $R^8$  y  $R^9$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O y =S; y
- 35 en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico; la razón en peso de disolvente aprótico a compuesto 2 es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 6:1; el donador de protones se selecciona del grupo que consiste en HOAc, HCO<sub>2</sub>H, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeSO<sub>3</sub>H, poli H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCl, y una mezcla de los mismos; el aceptor de protones se selecciona del grupo que consiste en NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>, LiCO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y una mezcla de los mismos; la razón en peso de compuesto 2 a cloroformiato de vinilo o cloroformiato de 1-cloroetilo a donador de protones o aceptor de protones es de aproximadamente 1:3:3 a aproximadamente 1:12:12; la reacción se realiza a una temperatura que oscila



entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 120°C; la actividad óptica de los compuestos 2 y 3 es (+), y la configuración de C13, C14 y C9, respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en *RRS*, y *RSS*.

8. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene Fórmula 4, comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto que tiene Fórmula 3 con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en  $R^7YX$  y  $R^7Y$  para formar el compuesto que tiene la Fórmula 4 de acuerdo con el esquema de reacción:



10 en donde

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH,  $NH_2$ , CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

15  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH,  $NH_2$ , SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde  $R^5$  y  $R^6$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, =NOH, =S, =CHR<sup>5a</sup> y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-; y

20  $R^{5a}$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos.

$R^7$  se selecciona del grupo que consiste en radicales alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenilo, alquinilo, alquilo sustituido y alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

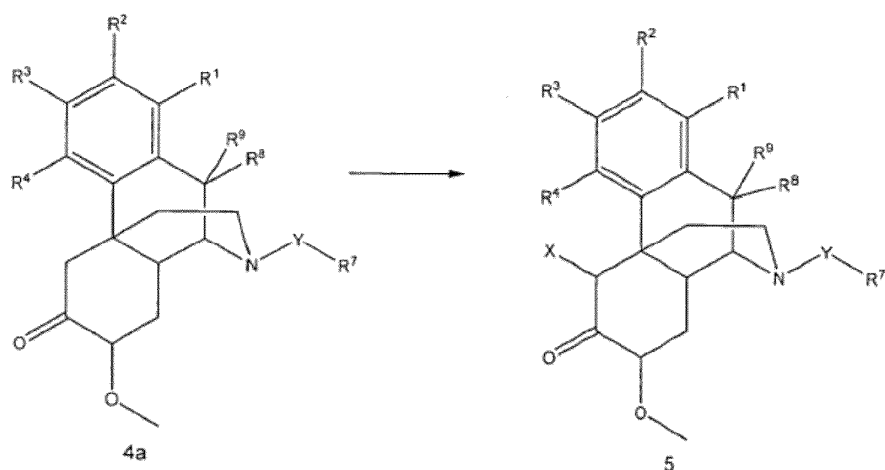
25  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH,  $NH_2$ , SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde  $R^8$  y  $R^9$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O y =S;

X es halógeno;

30 Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, radicales alquilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, carbonilo y alquilcarbonilo; y

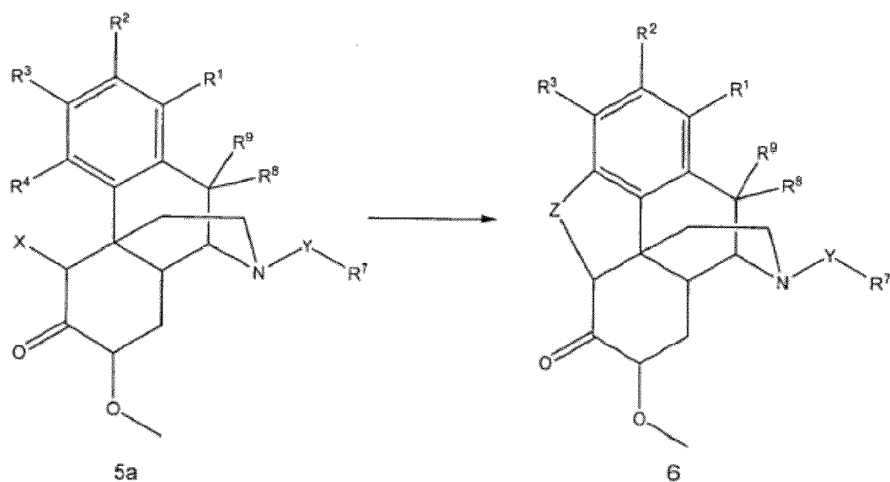
en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico; la razón en peso de disolvente aprótico a compuesto 3 es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 20:1; la razón en peso de compuesto 3 a  $R^7YX$  o  $R^7Y$  es de aproximadamente 1:1,1 a aproximadamente 1:1,5; la reacción se realiza a una temperatura que oscila entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 100°C; la actividad óptica de los compuestos 3 y 4 es (+), y la configuración de C13, C14 y C9, respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en *RRS*, y *RSS*.

9. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la Fórmula 5, comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto que tiene la Fórmula 4a con X para formar el compuesto que tiene la Fórmula 5 de acuerdo con el esquema de reacción:



en donde

- 5  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH,  $NH_2$ , CN, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;
- 7  $R^7$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;
- 10  $R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH,  $NH_2$ , SH, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenilo o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde  $R^8$  y  $R^9$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O y =S;
- 15 X es halógeno;
- 17 Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, radicales alquilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, carbonilo y alquilcarbonilo; y en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico; la razón en peso de disolvente a compuesto 4a es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1; la razón en peso de compuesto 4a a X es de aproximadamente 1:2,1 a aproximadamente 1:2,5; la reacción se realiza a una temperatura que oscila entre aproximadamente  $-30^\circ C$  y aproximadamente  $0^\circ C$ ; la actividad óptica del compuesto 4a es (-) o (+), la configuración de C13, C14 y C9, respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en *de RRS*, *RSS*, *SRR*, y *SSR*; y la actividad óptica del compuesto 5 es (+), y la configuración de C5, C13, C14 y C9, respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en *RRRS*, *RRSS*, *SRRS*, y *SRSS*.
- 20 10. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la Fórmula 6, comprendiendo el procedimiento poner en contacto un compuesto que tiene la Fórmula 5a con un aceptor de protones para formar el compuesto que tiene la Fórmula 6 de acuerdo con el esquema de reacción:



30 en donde

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH,  $NH_2$ , CN, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alquenoarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

$R^4$  se selecciona del grupo que consiste en OH y  $NH_2$ ;

$R^7$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alquenoarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

$R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH,  $NH_2$ , SH, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alquenoarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde  $R^8$  y  $R^9$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O y =S;

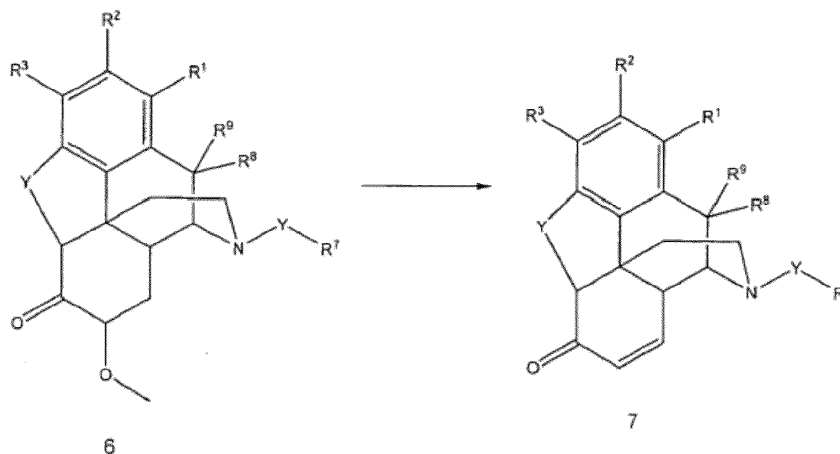
X es halógeno;

Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, radicales alquilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, carbonilo y alquilcarbonilo; y

Z se selecciona del grupo que consiste en  $\{-O\}$  y  $\{-NH\}$ ; y

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico; la razón en peso de disolvente a compuesto 5a es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1; el aceptor de protones tiene un pKa mayor que aproximadamente 13; la razón en peso de compuesto 5a a aceptor de protones es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:20; la reacción se realiza a una temperatura que oscila entre aproximadamente  $-30^\circ C$  y aproximadamente  $0^\circ C$ ; y la actividad óptica de los compuestos 5a y 6 es (+), y la configuración de C5, C13, C14 y C9, respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en *RRRS*, *RRSS*, *SRRS*, y *SRSS*.

11. Un procedimiento para preparar un compuesto que tiene la Fórmula 7, el procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto que tiene la Fórmula 6 con un captador y un donador de protones para formar el compuesto que tiene la Fórmula 7 de acuerdo con el esquema de reacción:



en donde

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH,  $NH_2$ , CN, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alquenoarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

$R^7$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alquenoarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

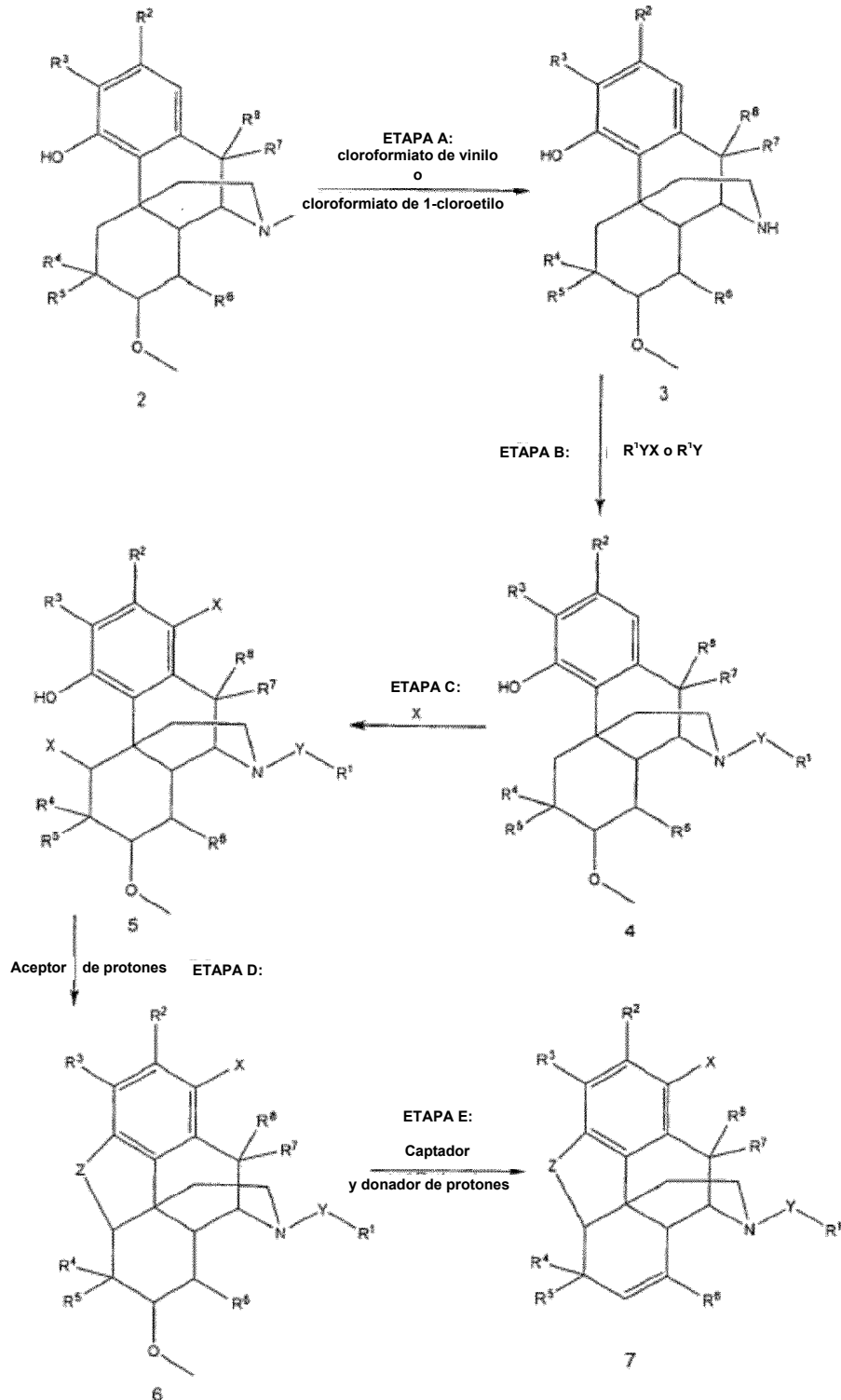
$R^8$  y  $R^9$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH,  $NH_2$ , SH, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alquenoarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde  $R^8$  y  $R^9$  juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O y =S;

Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, radicales alquilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, carbonilo y alquilcarbonilo;

Z se selecciona del grupo que consiste en  $\{-O\}$  y  $\{-NH\}$ ; y

en donde la reacción se lleva a cabo en presencia de un disolvente aprótico; la razón en peso de disolvente a compuesto 6 es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1; el captador es un captador de alcohol; el donador de protones tiene un pKa menor que aproximadamente 0; la razón en peso de compuesto 6 a captador a donador de protones es de aproximadamente 1:0,5:2 a aproximadamente 1:2:20; la reacción se realiza a una temperatura que oscila de aproximadamente  $0^\circ C$  a aproximadamente  $100^\circ C$ ; y la actividad óptica de los compuestos 6 y 7 es (+), y la configuración de C5, C13, C14 y C9, respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en *RRRS*, *RRSS*, *SRRS*, y *SRSS*.

12. Un procedimiento para la preparación del compuesto 7 de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



5 en donde:

$R^1$  se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenido, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenido o alquinilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

10  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH,  $NH_2$ , CN, alquilo, alquenido, alquinilo, arilo, alcarilo, alquenarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alquenido o alquinilo

sustituídos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH<sub>2</sub>, SH, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alqueno, alquinarilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido y alquino sustituido, en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, =NOH, =S, =CHR<sup>5a</sup> y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-;

R<sup>5a</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alquinarilo, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alqueno, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH, NH<sub>2</sub>, SH, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alcarilo, alqueno, alquinarilo y radicales alquilo, alqueno o alquino sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, en donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O y =S;

X es halógeno;

Y se selecciona del grupo que consiste en alquilo, radicales alquilo sustituidos con grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, carbonilo y alquilcarbonilo; y

Z es {-}O{-}.

13. El procedimiento de la reivindicación 12, en donde:

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo vinilo, un grupo arilo, ciclopropilo, ciclobutilo, {-}CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, {-}CH(CH<sub>3</sub>)CF<sub>3</sub>, {-}CH=CF<sub>2</sub> y {-}CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, CN, acilo, un alquilo, alqueno, arilo, alcoxilo y alquilamino;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH y alcoxilo, en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos pueden formar un grupo seleccionado del grupo que consiste en =O, =NOH y -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, OH y NH<sub>2</sub>, en donde R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> juntos pueden formar =O;

X se selecciona del grupo que consiste en bromuro y cloruro;

Y se selecciona del grupo que consiste en {-}CH<sub>2</sub>{-} y {-}CO{-}; y

Z es {-}O{-}.

14. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 12 a 13, en donde la razón en peso de compuesto 2 a cloroformiato de vinilo o cloroformiato de 1-cloroetilo a aceptor de protones o donador de protones es de aproximadamente 1:2:1 a aproximadamente 1:20:20, la reacción de la etapa A se realiza en presencia de un disolvente aprótico, y a una temperatura que oscila entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 120°C; la razón en peso de compuesto 3 a R<sup>1</sup>YX o R<sup>1</sup>Y es de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, la reacción de la Etapa B se realiza en presencia de un disolvente aprótico, y a una temperatura que oscila de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C; la razón en peso de compuesto 4 a X<sub>2</sub> es de aproximadamente 1:2 a aproximadamente 1:2,5, la reacción de la Etapa C se lleva a cabo en presencia de un disolvente orgánico, y a una temperatura que oscila entre aproximadamente -30°C y aproximadamente 0°C; la razón en peso del compuesto 5 al aceptor de protones es de aproximadamente 1:1,5 a aproximadamente 1:20, la reacción de la Etapa D se realiza en presencia de un disolvente aprótico y/o prótico, y a una temperatura que oscila de aproximadamente -30°C a aproximadamente 0°C; y la razón en peso de compuesto 6 a captador a donador de protones es de aproximadamente 1:0.5:2 a aproximadamente 1:2: 20, la reacción de la Etapa E se realiza en presencia de un disolvente aprótico, y a una temperatura que oscila de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C; la actividad óptica de los compuestos 2, 3 y 4 es (+), y la configuración de C13, C14 y C9, respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en *RRS*, y *RSS*; y la actividad óptica de los compuestos 5, 6 y 7 es (+), y la configuración de C5, C13, C14 y C9, respectivamente, se selecciona del grupo que consiste en *RRRS*, *RRSS*, *SRRS*, y *SRSS*.