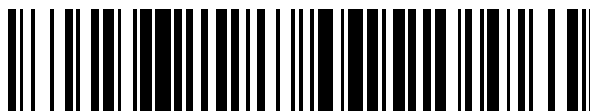


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 810**

51 Int. Cl.:

C07D 489/02 (2006.01)

C07D 489/08 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.11.2014 PCT/US2014/064054**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15069717**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.11.2014 E 14860961 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 3065743**

54 Título: **Producción de 6-hidroximorfinanos sin el aislamiento de intermedios**

30 Prioridad:

07.11.2013 US 201361901032 P

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

12.02.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WANG, PETER X. y
JIANG, TAO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 741 810 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

Producción de 6-hidroximorfinanos sin el aislamiento de intermedios

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos para preparar alcaloides de Fórmula (IV). Los procedimientos evitan el aislamiento de compuestos intermedios producidos en la síntesis de múltiples etapas del alcaloide.

10 Antecedentes de la invención

Los opioides, tales como la morfina, la codeína, la hidromorfona, la hidrocodona, la oximorfona y la oxycodona, son analgésicos importantes. Sus productos de dihidro-reducción, los análogos hidroxilados en la posición 6 tales como 6 α -hidromorfol, 6 α -hidrocodol, 6 α -oximorfol y 6 α -oxicodol, también tienen efectos analgésicos junto con otras características beneficiosas. Recientemente, se ha informado de que los compuestos opioides hidroxilados en la posición 6 funcionalizados con polímeros tienen propiedades de liberación sostenida y resistencia al abuso, además de sus efectos analgésicos opioides comunes. La inscripción de pacientes para un ensayo clínico de Fase II de 6 α -oxicodol PEGilado está actualmente en curso.

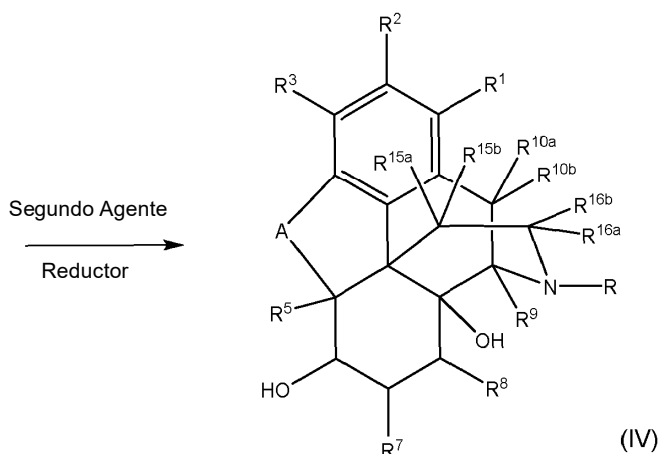
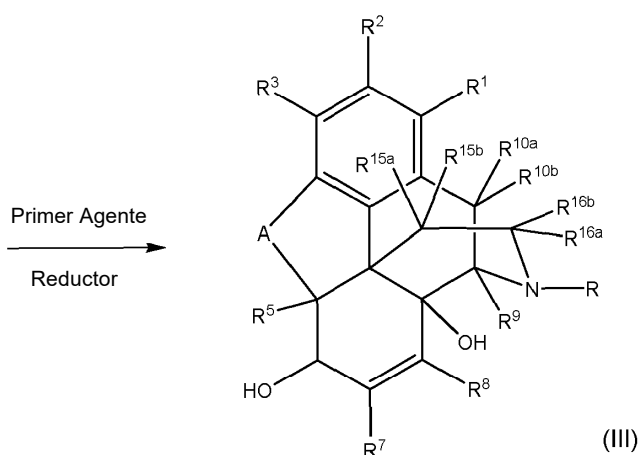
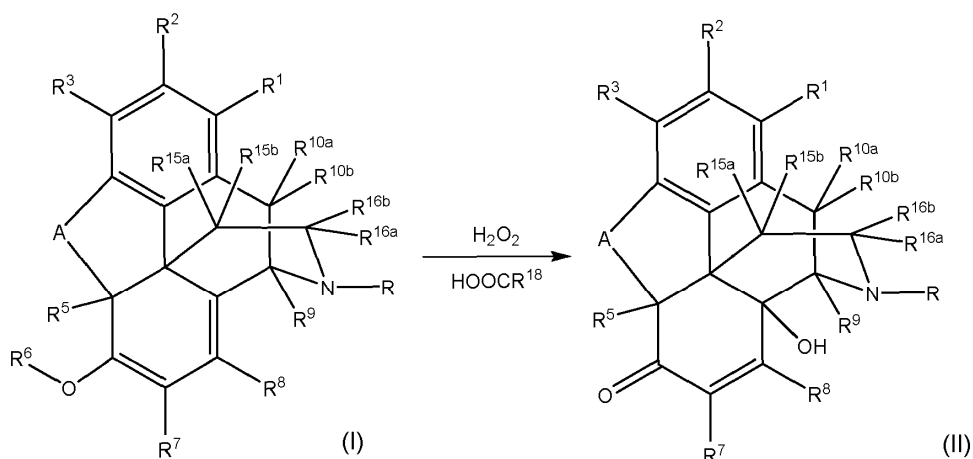
20 Sin embargo, la producción de compuestos opioides hidroxilados generalmente pasa por varias etapas, donde cada etapa requiere el aislamiento del intermedio antes de que se pueda realizar la siguiente etapa de síntesis. Por ejemplo, el 6 α -oxicodol se puede preparar reduciendo la oxycodona, que a su vez se preparó a partir de tebaína por oxidación seguida de reducción, lo que requiere tres etapas de aislamiento. El aislamiento se hace necesario por varias razones, incluida la interferencia de los subproductos de la reacción con etapas posteriores, que pueden reducir el rendimiento o detener la reacción por completo. Pero, el aislamiento de los propios intermedios es una etapa adicional que puede reducir el rendimiento y la eficiencia de la síntesis total. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar un procedimiento en un solo recipiente de alto rendimiento para las múltiples etapas de reacción con el fin de simplificar las operaciones de modo que se puedan reducir el coste de producción y el tiempo de ciclo.

30 Kotick et. al., J. Med. Chem., 1980, 23, 166-174, el documento WO 2009/003271, Leisch et. al., Tetrahedron Letters, 2007, 48, 3979-3981, el documento US 2010/048905 y el documento EP 0763038 describen procedimientos alternativos para preparar compuestos alcaloides.

35 Compendio de la invención

Brevemente, por lo tanto, la presente descripción abarca un procedimiento en un solo recipiente y de múltiples etapas para preparar un 6,14-dihidroxorfinano saturado de Fórmula (IV), en el que no se aíslan compuestos intermedios. El procedimiento se define en la reivindicación 1 y comprende poner en contacto un 6-O-hidrocarbilmorfinano insaturado con peróxido de hidrógeno y un ácido orgánico para formar un 6-ceto-14-hidroximorfinano insaturado. El 6-ceto-14-hidroximorfinano insaturado se pone en contacto con un primer agente reductor para formar un 6,14-dihidroximorfinano insaturado; y el 6,14-dihidroximorfinano insaturado se pone en contacto con un segundo agente reductor para formar el 6,14-dihidroximorfinano saturado.

45 Más específicamente, como se define en las reivindicaciones adjuntas, la descripción proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula (IV) a partir de un compuesto de Fórmula (I). El procedimiento comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (I) con peróxido de hidrógeno y un compuesto de fórmula HOOCR¹⁸ para formar un compuesto de Fórmula (II). El compuesto de Fórmula (II) se pone en contacto con un primer agente reductor para formar un compuesto de Fórmula (III), en donde el primer agente reductor comprende un borohidruro, y el compuesto de Fórmula (III) se pone en contacto con un segundo agente reductor para formar el compuesto de Fórmula (IV), en donde el segundo agente reductor comprende un reactivo de transferencia de hidrógeno, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



en donde:

- 5 A se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno;
 R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, amino, halógeno,
 $\{-\text{OH}\}$, $\{-\text{O}^{1611}\}$, $\{-\text{SH}\}$, $\{-\text{SR}^{1611}\}$, $\{-\text{NHR}^{1611}\}$, $\{-\text{NR}^{1611}\text{R}^{1612}\}$, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 10 R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{16a} y R^{16b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste
 en hidrógeno, amino, halógeno, $\{-\text{OH}\}$, $\{-\text{O}^{1611}\}$, $\{-\text{SH}\}$, $\{-\text{SR}^{1611}\}$, $\{-\text{NHR}^{1611}\}$, $\{-\text{NR}^{1611}\text{R}^{1612}\}$, hidrocarbilo e
 hidrocarbilo sustituido; en donde cualquier par de $R^{\#a}$ y $R^{\#b}$ en donde # es uno cualquiera de 10, 15 y 16,
 opcionalmente juntos forman un radical elegido del grupo que consiste en $\{=\text{O}\}$, $\{=\text{S}\}$, $\{=\text{CH}_2\}$ y $\{=\text{NR}^{1612}\}$;
 R^6 , R^{1611} y R^{1612} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo
 sustituido;

R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y uno o más de R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^{10a}, R^{10b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b} pueden formar parte de un anillo o sistema anular elegido entre carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido o combinaciones de los mismos.

5

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

Descripción detallada de la invención

10 Como se discutió anteriormente, se describen en la presente memoria procedimientos para preparar un 6-hidroximorfinano saturado de Fórmula (IV). El procedimiento comprende un procedimiento en un solo recipiente en un solo recipiente, de múltiples etapas en el que no se aíslan compuestos intermedios. La primera etapa del procedimiento comprende poner en contacto un 6-O-hidrocarbilmorfinano insaturado que comprende dos enlaces dobles carbono-carbono con peróxido de hidrógeno y un ácido orgánico para formar un 6-ceto-14-hidroximorfinano insaturado que contiene un doble enlace carbono-carbono. Durante esta etapa del procedimiento, se forma *in situ* un peroxiácido, un agente oxidante eficaz mediante reacción de peróxido de hidrógeno con el ácido orgánico. La formación de peroxiácidos *in situ* evita problemas asociados con el transporte, almacenamiento y/o manejo de altas concentraciones de peroxiácidos, tales como el ácido peroxiacético. En lugar de eso, el peroxiácido se consume durante la formación del 6-ceto-14-hidroximorfinano insaturado y nunca alcanza concentraciones peligrosamente altas. Además, en realizaciones en las que el ácido orgánico es ácido fórmico, el ácido fórmico no solo funciona como un catalizador sin ser consumido durante la etapa de oxidación, sino que también sirve como una fuente de hidrógeno más adelante en el procedimiento durante la etapa de reducción final.

25 La siguiente etapa del procedimiento comprende poner en contacto el 6-ceto-14-hidroximorfinano insaturado con un primer agente reductor que comprende un borohidruro para formar un 6,14-dihidroximorfinano insaturado. Para los compuestos opioides, la reducción de una cetona α,β -insaturada es típicamente mucho más estereoespecífica para formar compuestos hidroxilados en la posición 6 que la reducción de una cetona saturada. Por lo tanto, en el procedimiento descrito en la presente memoria, se añade un grupo 6 α -hidroxi reduciendo el 6-ceto-14-hidroximorfinano, formando así el 6,14-dihidroximorfinano insaturado.

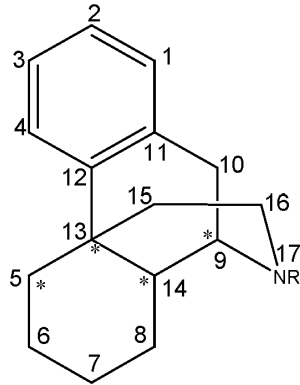
30 La última etapa del procedimiento comprende poner en contacto el 6,14-dihidroximorfinano insaturado con un segundo agente reductor para reducir el doble enlace carbono-carbono, formando así el 6,14-dihidroximorfinano saturado. El segundo agente reductor comprende un reactivo de transferencia de hidrógeno y puede ser un reactivo de transferencia de hidrógeno, o una combinación de un reactivo de transferencia de hidrógeno y un catalizador metálico. En realizaciones, en las que se utiliza ácido fórmico como ácido orgánico en la primera etapa del procedimiento, el ácido fórmico se puede usar como donador de hidrógeno en esta etapa del procedimiento. Típicamente, se añade un catalizador de metal de transición (p.ej., paladio sobre carbono) durante esta etapa del procedimiento de un recipiente. Por lo tanto, la reacción de transferencia catalítica de hidrógeno no solo reduce el doble enlace carbono-carbono, sino que también consume un exceso de ácido fórmico en la mezcla de reacción, de modo que se puede usar menos aceptor de protones para neutralizar la mezcla de reacción y precipitar el producto final. Además, el uso de una reacción de transferencia de hidrógeno evita el uso de reactores presurizados e hidrógeno gaseoso.

(I) Procedimiento para preparar 6,14-dihidroximorfinanos saturados

45 La descripción abarca un procedimiento para preparar un 6,14-dihidroximorfinano saturado de Fórmula (IV). El procedimiento comprende poner en contacto un 6-O-hidrocarbilmorfinano insaturado con peróxido de hidrógeno y un ácido orgánico para formar un 6-ceto-14-hidroximorfinano insaturado. El 6-ceto-14-hidroximorfinano insaturado se pone en contacto con un primer agente reductor que comprende un borohidruro para formar un 6,14-dihidroximorfinano insaturado, y el 6,14-dihidroximorfinano insaturado se pone en contacto con un segundo agente reductor que comprende un reactivo de transferencia de hidrógeno para formar el 6,14-dihidroximorfinano saturado.

55 El 6-O-hidrocarbilmorfinano insaturado puede ser tebaína u oripavina. El 6,14-dihidroximorfinano saturado puede ser oxycodol u oximorfol. El grupo hidroxilo en C-14 del 6,14-dihidroximorfinano saturado se puede eliminar, formando así hidromorfol o hidrocodol. El 6-O-hidrocarbilmorfinano saturado, el 6-ceto-14-hidroximorfinano insaturado, el 6,14-dihidroximorfinano insaturado y el 6,14-dihidroximorfinano saturado pueden tener independientemente una actividad óptica (+) o (-). El grupo 6-hidroxilo del 6,14-dihidroximorfinano insaturado o saturado puede tener una relación de isómero alfa a isómero beta de al menos 95:5. Las mezclas de reactivos y las condiciones de reacción para cada etapa del procedimiento se detallan a continuación en la sección (II).

60 En general, los morfinanos y normorfinanos detallados en la presente memoria incluyen cualquier compuesto que comprenda una estructura de morfinano como se representa a continuación, en donde R es hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido en los morfinanos, y R es hidrógeno en los normorfinanos. Para fines de ilustración, los átomos anulares de la estructura del núcleo de morfinano se numeran como se muestra a continuación:

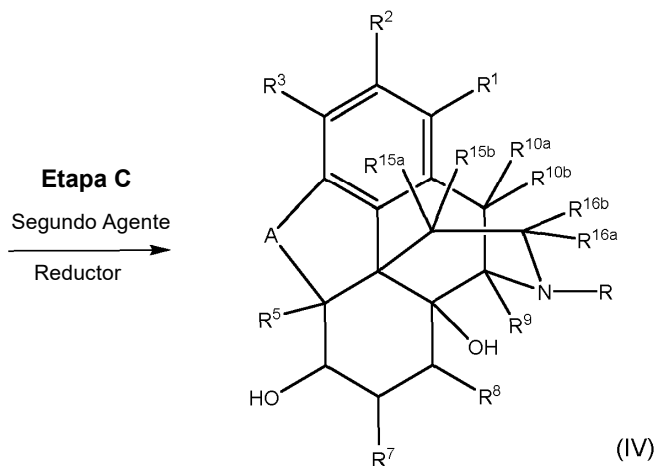
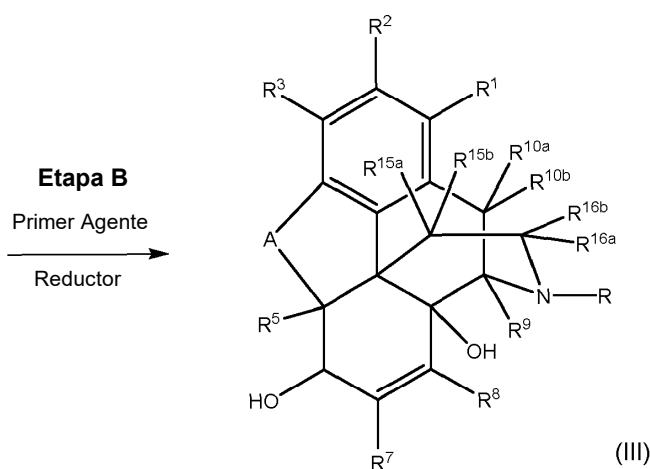
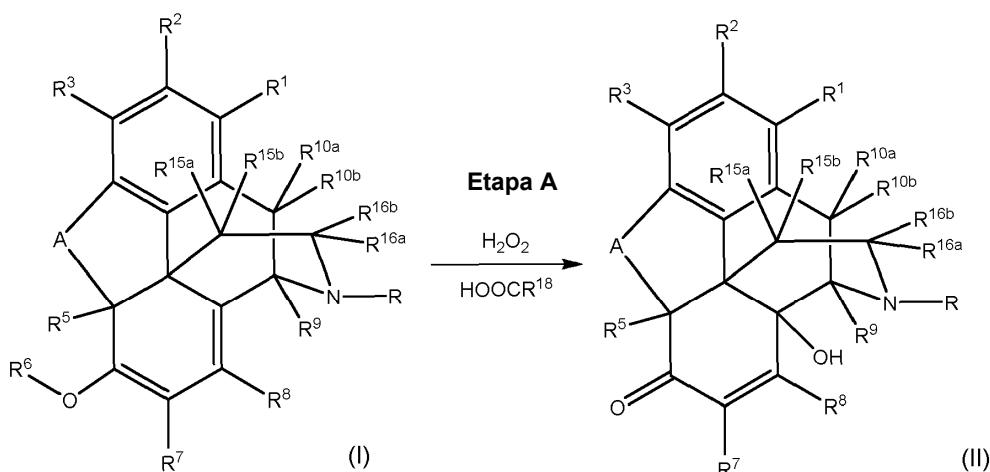


5 Los compuestos de morfinano tienen centros asimétricos. En particular, el compuesto de morfinano central puede tener al menos cuatro carbonos quirales (designados por asteriscos en el diagrama anterior); a saber, C-5, C-13, C-14 y C-9.

(II) Procedimiento para preparar compuestos de fórmula (IV) a partir de compuestos de fórmula (I)

10 Esta descripción proporciona un procedimiento de en un solo recipiente, de múltiples etapas en el que no se aíslan intermedios, para preparar un compuesto de Fórmula (IV) a partir de un compuesto de Fórmula (I). El procedimiento comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (I) con peróxido de hidrógeno y un compuesto de fórmula HOOCR^{18} para formar un compuesto de Fórmula (II). El compuesto de Fórmula (II) se pone en contacto con un primer agente reductor que comprende un borohidruro para formar un compuesto de Fórmula (III), y el compuesto de Fórmula (III) se pone en contacto con un segundo agente reductor que comprende un reactivo de transferencia de hidrógeno para formar el compuesto de Fórmula (IV), de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

15



en donde:

- 5 A se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno;
R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, amino, halógeno,
{-}OH, {-}O¹⁶¹¹, {-}SH, {-}SR¹⁶¹¹, {-}NHR¹⁶¹¹, {-}NR¹⁶¹¹R¹⁶¹², hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
10 R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R^{10a}, R^{10b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
hidrógeno, amino, halógeno, {-}OH, {-}O¹⁶¹¹, {-}SH, {-}SR¹⁶¹¹, {-}NHR¹⁶¹¹, {-}NR¹⁶¹¹R¹⁶¹², hidrocarbilo e
hidrocarbilo sustituido; en donde cualquier par de R^{#a} y R^{#b} en donde # es uno cualquiera de 10, 15 y 16,
opcionalmente juntos forman un radical elegido del grupo que consiste en {=}O, {=}S, {=}CH₂ y {=}NR¹⁶¹²;
R⁶, R¹⁶¹¹ y R¹⁶¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo

sustituido;

R^{18} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y uno o más de R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{16a} y R^{16b} pueden formar parte de un anillo o sistema anular elegido entre carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido o combinaciones de los mismos.

En una realización, R se puede seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido, alquino sustituido y arilo sustituido. En otra realización, R^1 y R^2 se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, amino, amina, halo, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido, alquino sustituido y arilo sustituido. En otras realizaciones, R^3 se puede seleccionar del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, hidrocarbilo y hidrocarbilo sustituido. En otras realizaciones más, R^6 se puede seleccionar del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, arilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido, alquino sustituido y arilo sustituido. En algunas realizaciones, R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{15a} , R^{15b} y R^{16a} se pueden seleccionar independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, amino, amina, halo, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alqueno, alquino, arilo, alquilo sustituido, alqueno sustituido, alquino sustituido y arilo sustituido.

En una realización ilustrativa, A puede ser oxígeno; R^1 , R^2 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10a} , R^{10b} , R^{15a} , R^{15b} , R^{16a} y R^{16b} , si están presentes, pueden ser hidrógeno; R se puede seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y alilo; R^3 se puede seleccionar del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido e hidroxilo protegido; y R^6 se puede seleccionar del grupo que consiste en alquilo, arilo, alquilo sustituido y arilo sustituido.

En algunas realizaciones, R^{18} se puede seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, alquilo sustituido y arilo sustituido. En una realización ilustrativa, R^{18} se puede seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo y fenilo sustituido. En una realización concreta, R^{18} puede ser hidrógeno.

En algunas realizaciones, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (I) con respecto a peróxido de hidrógeno con respecto al compuesto de fórmula HOOCR^{18} puede ser de 1:0,6:1 a 1:2,2:8. En otras realizaciones, el procedimiento se puede realizar en presencia de al menos un disolvente prótico polar; y la razón de volumen con respecto a masa del disolvente con respecto al compuesto de Fórmula (I) puede ser de 1:1 a 4:1. En otras realizaciones más, el procedimiento se puede realizar a una temperatura de 0°C a 70°C.

El primer agente reductor comprende un borohidruro. En realizaciones ilustrativas, el primer agente reductor se puede seleccionar del grupo que consiste en borohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. En algunas realizaciones, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (II) con respecto al hidruro del primer agente reductor puede ser de 1:0,7 a 1:5.

El segundo agente reductor comprende un reactivo de transferencia de hidrógeno y puede ser un reactivo de transferencia de hidrógeno, o una combinación de un reactivo de transferencia de hidrógeno y un catalizador metálico. En una realización, el segundo agente reductor es un reactivo de transferencia de hidrógeno, que se utiliza en presencia de un catalizador de metal de transición. En una realización ilustrativa, el catalizador de metal de transición puede estar soportado en paladio sobre carbono. En algunas realizaciones, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (III) con respecto al reactivo de transferencia de hidrógeno con respecto al catalizador de metal de transición puede ser de 1:0,1:0,002 a 1:1:0,02.

En realizaciones específicas, las etapas (a), (b) y (c) se pueden realizar en un único recipiente de reacción sin aislamiento de los compuestos de Fórmula (II) o Fórmula (III). En realizaciones ilustrativas, el ácido orgánico de la primera etapa puede ser ácido fórmico, el primer agente reductor puede ser borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, y el segundo agente reductor puede ser un reactivo de transferencia de hidrógeno, tal como, p. ej., ácido fórmico, que es utilizado en presencia de un catalizador de metal de transición.

En otras realizaciones, el procedimiento puede comprender adicionalmente, después de la etapa (c), el ajuste del pH a más de 8,7 para precipitar el compuesto de Fórmula (IV). En algunas otras realizaciones, el procedimiento puede comprender adicionalmente la eliminación del grupo hidroxilo del C-14 del compuesto de Fórmula (IV).

En otras realizaciones más, los compuestos de fórmulas (I), (II), (III) o (IV) pueden tener independientemente una actividad óptica (-) o (+); y la configuración de C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, es RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, RSRS, RSSS, SRRR, SRSR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS o SSSS, siempre que los carbonos C-15 y C-16 estén en el lado alfa de la molécula o en el lado beta de la molécula. En realizaciones concretas, el grupo hidroxilo en C-6 de los compuestos de Fórmulas (II) o (IV) puede tener una razón de isómero alfa a isómero beta de al menos 95:5.

(a) Etapa A - mezcla de reacción

La etapa A del procedimiento comprende poner en contacto un compuesto de fórmula (I) con peróxido de hidrógeno y un compuesto de fórmula HOOCR^{18} para formar un compuesto de Fórmula (II). El procedimiento comienza con la formación de una mezcla de reacción que comprende el compuesto de Fórmula (I), que se detalla anteriormente, peróxido de hidrógeno, un compuesto de fórmula HOOCR^{18} , y opcionalmente un sistema solvente.

(i) compuesto de fórmula HOOCR^{18} y peróxido de hidrógeno

Una variedad de ácidos orgánicos es adecuada para su uso en este procedimiento. En general, el ácido orgánico está representado por la fórmula HOOCR^{18} , en donde R^{18} se puede seleccionar del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido. En algunas realizaciones, R^{18} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, alquilo sustituido y arilo sustituido. En otras realizaciones, R^{18} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo y fenilo sustituido. En una realización concreta, R^{18} es hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido benzoico y ácido clorobenzoico. En realizaciones ilustrativas, el ácido orgánico es ácido fórmico.

Las cantidades del ácido orgánico (es decir, el compuesto de fórmula HOOCR^{18}) y el peróxido de hidrógeno que se ponen en contacto con el compuesto de Fórmula (I) pueden variar. En general, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (I) con respecto a peróxido de hidrógeno con respecto al ácido orgánico puede variar de 1:0,1:0,2 a 1:11:40. En diversas realizaciones, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (I) con respecto a peróxido de hidrógeno con respecto al ácido orgánico puede variar de 1:0,1:0,2 a 1:0,5:1, 1:0,5:1 a 1:0,8:1,5, 1:0,8:1,5 a 1:1:2, 1:1:2 a 1:2:4, 1:2:4 a 1:4:8, de 1:4:8 a 1:8:16, o de 1:8:16 a 1:11:40. En realizaciones ilustrativas, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (I) con respecto a peróxido de hidrógeno con respecto al compuesto de fórmula HOOCR^{18} puede ser de 1:0,6:1 a 1:2,2:8.

(ii) disolvente

La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un disolvente o sistema disolvente. El disolvente puede ser un disolvente prótico polar, un disolvente aprótico polar o un disolvente orgánico no polar. Los ejemplos no limitantes de disolventes polares próticos adecuados incluyen agua; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, n-butanol, s-butanol, t-butanol y similares; dioles tales como propilenglicol; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, etc. amidas tales como formamida, acetamida y similares; y combinaciones de cualquiera de los anteriores. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos adecuados incluyen acetona, acetonitrilo, dietoximetano, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N-dimetilpropanamida (o dimetilpropionamida; DMP), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMI), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetoximetano, bis(2-metoxietil)éter, N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metil-2-pirrolidinona (NMP), 1,4-dioxano, formiato de etilo, formamida, hexafluoroacetona, hexametilfosforamida, acetato de metilo, N-metilacetamida, N-metilformamida, cloruro de metileno, metoxietano, morfolina, nitrobeneno, nitrometano, propionitrilo, piridina, sulfolano, tetrametilurea, tetrahydrofurano (THF), 2-metiltetrahydrofurano, tetrahidropirano, triclorometano y combinaciones de los mismos. Los disolventes no polares representativos incluyen, pero no se limitan a, alcanos y alcanos sustituidos disolventes (incluidos los cicloalcanos), hidrocarburos aromáticos, éteres, éteres, cetonas y combinaciones de los mismos. Los disolventes próticos polares específicos que se pueden emplear incluyen, por ejemplo, agua, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, propanol, isopropanol y combinaciones de los mismos.

En general, la razón de volumen con respecto a masa del disolvente con respecto al compuesto de Fórmula (I) varía de 0,5:1 a 100:1. En diversas realizaciones, la razón de volumen con respecto a masa del disolvente con respecto al compuesto de Fórmula (I) puede variar de 0,5:1 a 5:1, de 5:1 a 25:1, o de 25:1 a 100:1. En ciertas realizaciones, la razón de volumen con respecto a masa del disolvente con respecto al compuesto de Fórmula (I) puede variar de 1:1 a 20:1.

(b) Etapa A - condiciones de reacción

En general, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que varía de 0°C a 100°C. En diversas realizaciones, la reacción se puede realizar a una temperatura de 0°C a 20°C, de 20°C a 40°C, de 40°C a 60°C, de 60°C a 80°C, o de 80°C a 100°C. En algunas realizaciones, la temperatura de la reacción puede variar de 0°C a 70°C. En ciertas realizaciones, la temperatura de la reacción puede variar de 20°C a 35°C. En otras realizaciones, la reacción se puede realizar a una primera temperatura de 20°C a 35°C y a continuación a una segunda temperatura de 45°C a 55°C. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de aire, o la reacción se puede llevar a cabo bajo una atmósfera inerte (por ejemplo, bajo nitrógeno o argón). Típicamente, la reacción se lleva a cabo bajo presión ambiente.

Típicamente, se deja que la reacción continúe durante un período de tiempo suficiente hasta que se complete la

reacción, según se determina por cromatografía (por ejemplo, HPLC) u otro método adecuado. En este contexto, una "reacción completa" generalmente significa que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente menor del compuesto de Fórmula (I) y una cantidad significativamente mayor del compuesto de Fórmula (II) en comparación con las cantidades de cada uno presentes al comienzo de la reacción. Típicamente, la cantidad del compuesto de Fórmula (I) que queda en la mezcla de reacción después de que se complete la reacción puede ser inferior al 3% o inferior al 1%. En general, la reacción puede continuar durante 1 hora a 48 horas. Típicamente, la duración de la reacción es más larga a temperaturas de reacción más bajas. En ciertas realizaciones, se puede permitir que la reacción continúe durante un período de tiempo que varía de 1 hora a 3 horas, de 3 horas a 6 horas, de 6 horas a 12 horas, de 12 horas a 18 horas, de 18 horas a 24 horas, de 24 horas a 36 horas, o de 36 horas a 48 horas. En realizaciones ilustrativas, se puede permitir que la reacción continúe durante 12 horas a 18 horas.

Generalmente, el compuesto de Fórmula (II) no está aislado y la etapa (b) del procedimiento continúa en el mismo recipiente de reacción o reactor. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (II) se puede aislar de la mezcla de reacción usando técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de las técnicas adecuadas incluyen precipitación, extracción, evaporación, destilación, cromatografía y cristalización.

El rendimiento del compuesto de Fórmula (II) puede y variará. Típicamente, el rendimiento del compuesto de Fórmula (II) puede ser al menos 40%. En una realización, el rendimiento del compuesto de Fórmula (II) puede variar de 40% a 60%. En otra realización, el rendimiento del compuesto de Fórmula (II) puede variar de 60% a 80%. En una realización adicional, el rendimiento del compuesto de Fórmula (II) puede variar de 80% a 90%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto de Fórmula (II) puede ser superior a 90% o superior a 95%.

(c) Etapa B - mezcla de reacción

El procedimiento comprende adicionalmente poner en contacto el compuesto de Fórmula (II) con un primer agente reductor para formar un compuesto de Fórmula (III). El procedimiento comienza con la formación de una mezcla de reacción que comprende el compuesto de Fórmula (II), que se ha detallado anteriormente, un primer agente reductor y, opcionalmente, un sistema disolvente.

(i) primer agente reductor

El primer agente reductor comprende un borohidruro, por ejemplo seleccionado del grupo que consiste en borano/tetrahidrofurano, borano/sulfuro de dimetilo, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de tetra(n-butil)-amonio, trietilborohidruro de litio, tri (sec-butil)borohidruro de potasio, tri(siamil)borohidruro de potasio, (sec-butil)borohidruro de litio, borohidruro de litio, tri (sec-butil) borohidruro de sodio, aminoborohidruro de litio, dimetilaminoborohidruro de sodio, dietilaminoborohidruro litio, di-n-propilaminoborohidruro de litio, diisopropilaminoborohidruro de litio, 1-azaheptanoborohidruro de litio, pirrolidinoborohidruro de litio, morfolinoborohidruro de litio, piperidinoborohidruro de litio y (N-etil-N-fenil-amino)borohidruro de litio. En realizaciones ilustrativas, el primer agente reductor puede ser borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

La cantidad de primer agente reductor añadido a la mezcla de reacción puede variar y variará. En general, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (II) con respecto al primer agente reductor puede variar de 1:0,15 a 1:25. En ciertas realizaciones, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (II) con respecto al primer agente reductor puede variar de 1:0,15 a 1:0,7, de 1:0,7 a 1:1,5, de 1:1,5 a 1:2,5, de 1:2,5 a 1:5, de 1:5 a 1:10, de 1:10 a 1:15, de 1:15 a 1:20, o de 1:20 a 1:25. En ciertas realizaciones, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (II) con respecto al primer agente reductor puede variar de 1:0,7 a 1:5.

Dado que el primer agente reductor es un borohidruro, la razón mol a mol se puede calcular basándose en los equivalentes molares de hidruro proporcionados por el borohidruro. Por ejemplo, un mol de borohidruro de sodio proporciona cuatro moles de hidruro, mientras que un mol de triacetoxiborohidruro de sodio proporciona un mol de hidruro. Un experto con un conocimiento práctico normal de la técnica podría calcular los equivalentes molares de hidruro basándose, por ejemplo, en la fórmula química del primer agente reductor. Como tal, en ciertas realizaciones, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (II) con respecto al hidruro del primer agente reductor puede variar de 1:0,15 a 1:0,7, de 1:0,7 a 1:1,5, de 1:1,5 a 1:2,5, de 1:2,5 a 1:5, de 1:5 a 1:10, de 1:10 a 1:15, de 1:15 a 1:20, o de 1:20 a 1:25. En ciertas realizaciones, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (II) con respecto al hidruro del primer agente reductor puede variar de 1:0,7 a 1:5.

El contacto con el primer agente reductor generalmente se realiza en presencia de un solvente o sistema solvente. Los disolventes y sistemas de disolventes adecuados se han detallado anteriormente en la sección (II)(a)(ii). En realizaciones ilustrativas, el sistema disolvente puede comprender agua, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, propanol, isopropanol o combinaciones de los mismos.

En general, la razón de volumen con respecto a masa del disolvente al compuesto de Fórmula (II) varía de 0,5:1 a

100:1. En diversas realizaciones, la razón de volumen con respecto a masa del disolvente con respecto al compuesto de Fórmula (II) puede variar de 0,5:1 a 5:1, de 5:1 a 25:1, o de 25:1 a 100:1. En realizaciones ilustrativas, la razón de volumen con respecto a masa del disolvente al compuesto de Fórmula (II) puede variar de 1:1 a 20:1.

5 (d) Etapa B - condiciones de reacción

10 La temperatura a la que se realiza la reacción puede variar y variará. En general, la temperatura de la reacción puede oscilar de 0°C a 100°C. En diversas realizaciones, la temperatura de la reacción puede oscilar de 0°C a 20°C, de 20°C a 40°C, de 40°C a 60°C, de 60°C a 80°C, o de 80°C a 100°C. En algunas reacciones, la temperatura de la reacción puede oscilar de 0°C a 70°C. En realizaciones específicas, la temperatura de la reacción puede ser inferior a 30°C. En general, la reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte (p. ej., bajo nitrógeno o argón) y presión ambiental.

15 Típicamente, se permite que la reacción continúe durante un período de tiempo suficiente hasta que se complete la reacción, como se ha detallado anteriormente. En una reacción completa, la cantidad del compuesto de Fórmula (II) que queda en la mezcla de reacción puede ser inferior a 3% o inferior a 1%. En general, la reacción puede continuar durante 1 hora a 24 horas. En algunas realizaciones, la reacción puede continuar durante 1 hora a 3 horas, de 3 horas a 4 horas, de 4 horas a 6 horas, de 6 horas a 8 horas, de 8 horas a 12 horas, de 12 horas a 18 horas, o de 18 horas a 24 horas. En realizaciones ilustrativas, se puede permitir que la reacción continúe de 4 a 6 horas.

20 Generalmente, el compuesto de Fórmula (III) no está aislado y la etapa (c) del procedimiento continúa en el mismo recipiente de reacción o reactor. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (III) se puede aislar de la mezcla de reacción usando mecanismos conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de técnicas adecuadas incluyen precipitación, extracción, evaporación, destilación, cromatografía y cristalización.

25 El rendimiento del compuesto de Fórmula (III) puede variar y variará. Típicamente, el rendimiento del compuesto de Fórmula (III) puede ser al menos de 35%. En una realización, el rendimiento del compuesto de Fórmula (III) puede variar de 35% a 65%. En otra realización, el rendimiento del compuesto de Fórmula (III) puede variar de 65% a 75%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto de Fórmula (III) puede variar de 75% a 85%. En una realización adicional, el rendimiento del compuesto de Fórmula (III) puede variar de 85% a 95%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto de Fórmula (III) puede ser mayor de 95%.

(e) Etapa C - mezcla de reacción

35 El procedimiento comprende adicionalmente poner en contacto el compuesto de Fórmula (III) con un segundo agente reductor para formar un compuesto de Fórmula (IV). El procedimiento comienza con la formación de una mezcla de reacción que comprende el compuesto de Fórmula (III), que se detalla anteriormente, un segundo agente reductor y, opcionalmente, un sistema disolvente.

40 (i) segundo agente reductor

El segundo agente reductor comprende un reactivo de transferencia de hidrógeno y puede ser un reactivo de transferencia de hidrógeno, o una combinación de un reactivo de transferencia de hidrógeno y un catalizador metálico.

45 El segundo agente reductor es un reactivo de transferencia de hidrógeno de modo que el doble enlace se reduce mediante una reacción de transferencia de hidrógeno. En general, un reactivo de transferencia de hidrógeno comprende un átomo de oxígeno o nitrógeno unido a uno o más átomos de hidrógeno. Los ejemplos no limitantes de reactivos de transferencia de hidrógeno adecuados incluyen ácido fórmico, sales de formiato (p. ej., formiato de amonio), alcoholes (p. ej., metanol, etanol, isopropanol, etc.), dioles (p. ej., glicerol) y aminas (p. ej., tritiletilamina, etanolamina y similares). En realizaciones ilustrativas, el reactivo de transferencia de hidrógeno es ácido fórmico.

50 La cantidad de reactivo de transferencia de hidrógeno en contacto con el compuesto de Fórmula (III) puede variar y variará. En general, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (III) con respecto al reactivo de transferencia de hidrógeno puede variar de 1:0,05 a 1:10. En diversas realizaciones, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (III) con respecto al reactivo de transferencia de hidrógeno varía de 1:0,05 a 1:0,2, de 1:0,2 a 1:1, de 1:1 a 1:4, o de 1:4 a 1:10. En realizaciones ilustrativas, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (III) con respecto al reactivo de transferencia de hidrógeno puede variar de 1:0,1 a 1:1.

60 Una variedad de catalizadores metálicos es adecuada para su uso con el reactivo de transferencia de hidrógeno (o con hidrógeno gaseoso). En algunas realizaciones, el catalizador metálico puede ser un catalizador de metal de transición. Como se emplea en la presente memoria, el término "catalizador de metal de transición" se refiere a un elemento de metal de transición, sal de metal de transición o un complejo de metal de transición. En general, el metal de transición puede ser cualquier metal de transición. En algunas realizaciones, el metal de transición puede

ser iridio, hierro, níquel, osmio, paladio, platino, rutenio y rodio. En una realización ilustrativa, el metal de transición puede ser rutenio, iridio o rodio. Un experto en la técnica aprecia que el estado de oxidación del metal de transición puede variar y puede ser, por ejemplo, (0), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) o (VII) Por ejemplo, los ejemplos no limitantes de metales de transición adecuados incluyen rutenio(0), rutenio(II), rutenio(III), rutenio(IV), rodio(0), rodio(I), rodio(III), iridio(0), iridio(III), iridio(IV), paladio(0), paladio(II), paladio(IV), platino(0), platino(II), platino(IV) y níquel(0).

En algunas realizaciones, el catalizador de metal de transición puede ser el propio elemento de metal de transición. Por ejemplo, el elemento de metal de transición puede ser un polvo o una esponja, tal como, p. ej., polvo de rutenio, polvo de rodio, esponja de rutenio, esponja de rodio, esponja de paladio, etc. Alternativamente, el elemento de metal de transición puede ser negro de rodio, negro de rutenio, negro de paladio, etc. En otras realizaciones más, el elemento de metal de transición se puede inmovilizar sobre una superficie sólida o soporte. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, rutenio sobre carbono, rodio sobre carbono, paladio sobre carbono, rutenio sobre alúmina, rodio sobre alúmina, platino sobre alúmina, paladio sobre alúmina, rodio sobre sílice, paladio sobre sílice, paladio sobre carbón vegetal, paladio sobre piedra pómez, y así sucesivamente. En realizaciones ilustrativas, el catalizador de metal de transición puede estar soportado por paladio sobre carbono.

En otras realizaciones, el catalizador de metal de transición puede ser una sal de metal de transición. Entre los ejemplos no limitantes de sales adecuadas se incluyen acetatos, acetilacetatos, alcóxidos, butiratos, carbonilos, dióxidos, haluros, hexonatos, hidruros, mesilatos, octanatos, nitratos, haluros de nitrosilo, nitratos de nitrosilo, sulfatos, sulfuros, sulfonatos, fosfatos, trifluorometanosulfonatos, trimetilacetatos, tosilatos y sus combinaciones. Los ejemplos no limitantes de sales de metales de transición adecuadas incluyen RuCl_3 , RuBr_3 , $\text{Ru}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$, $\text{Ru}_2(\text{SO}_4)_3$, $\text{Ru}(\text{NO}_3)_3$, $\text{Ru}(\text{OAc})_3$, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, RhCl_3 , RhBr_3 , $\text{Rh}_2(\text{SO}_4)_3$, $(\text{Rh}(\text{CO}_2\text{Cl})_2)_2$, $\text{Rh}_2(\text{SO}_4)_3$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, IrCl_3 y OsCl_3 . La sal de metal de transición puede ser soluble (es decir, homogénea). Alternativamente, la sal de metal de transición se puede inmovilizar sobre un soporte sólido (es decir, heterogéneo). La sal de metal de transición se puede inmovilizar sobre el soporte sólido mediante enlaces no covalentes o covalentes. En algunas realizaciones, el soporte sólido puede ser un material inorgánico. Los materiales inorgánicos adecuados incluyen sílices, alúmina, titanía, carbondio, zirconia, carbón vegetal activado, zeolitas, arcillas, polímeros, cerámicas y carbón activado. Los sílices adecuados incluyen dióxido de silicio, sílice amorfa y sílices microporosas o mesoporosas. En otras realizaciones, el soporte sólido puede ser un polímero. El polímero puede ser un polímero natural, un polímero sintético, un polímero semisintético o un copolímero. Los ejemplos no limitantes de polímeros incluyen agarosa, celulosa, nitrocelulosa, metilcelulosa, poliacrílico, poliacrilamida, poliacrilonitrilo, poliamida, poliéter, poliéster, polietileno, poliestireno, polisulfona, poli(cloruro de vinilo), polivinilideno, copolímero de metacrilato y copolímero de poliestireno-vinilo.

En realizaciones adicionales, el catalizador de metal de transición puede ser un complejo de metal de transición. En general, un complejo de metal de transición comprende el metal de transición y 4, 5 o 6 especies coordinadas con estados de oxidación que varían de 0 a 8. Los complejos pueden ser iónicos, o los complejos pueden comprender ligandos y contraiones iónicos unidos covalentemente. Alternativamente, los complejos pueden comprender una mezcla de enlaces iónicos y covalentes entre el metal, el ligando o los ligandos y/o el contraión o los contraiones. El ligando puede ser monodentado o polidentado. Los ejemplos no limitantes de ligandos adecuados incluyen ligandos de areno, ligandos de olefina, ligandos de alquino, ligandos de heterocicloalquilo, ligandos de heteroarilo, ligandos de alquilo, ligandos de ciclopentadienilo, ligandos de hidruro, ligandos de amina, ligandos de carbonilo, ligandos donadores de nitrógeno, ligandos donadores de fósforo, ligandos donadores de oxígeno, etcétera. El ligando también puede ser un disolvente tal como, p. ej., DMSO, metanol, cloruro de metileno, tetrahidrofurano, acetona, etanol, piridina o un compuesto de tetraalquilamonio. Los contraiones adecuados incluyen, pero no se limitan a, haluros, BF_4 , PF_6 , ClO_4 , CHO_2 , CF_3SO_3 , CH_3CO_2 , ArCO_2 , CH_3SO_3 , $p\text{-tolilSO}_3$, HSO_4 , H_2PO_4 y aniones hidrocarbilo. Numerosos complejos de metales de transición se detallan en "Transposition of Allylic Alcohols into Carbonyl Compounds Mediated by Transition Metal Complexes" de Uma et al., Chem. Rev. 103: 27-51 (2003).

El complejo de metal de transición puede ser soluble (es decir, homogéneo). Alternativamente, el complejo de metal de transición se puede inmovilizar sobre un soporte sólido (es decir, heterogéneo). El complejo de metal de transición se puede inmovilizar sobre el soporte sólido mediante enlaces no covalentes o covalentes. Los ejemplos de soportes sólidos adecuados se presentan anteriormente.

La cantidad utilizada de catalizador de metal de transición en una reacción de transferencia de hidrógeno puede variar y variará. En general, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (III) con respecto al catalizador de metal de transición puede variar de 1:0,0004 a 1:0,08. En ciertas realizaciones, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (III) con respecto al catalizador de metal de transición puede variar de 1:0,0004 a 1:0,001, de 1:0,001 a 1:0,003, de 1:0,003 a 1:0,01, de 1:0,01 a 1:0,03, o de 1:0,03 a 1:0,08. En ciertas realizaciones, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (III) con respecto al catalizador de metal de transición puede variar de 1:0,002 a 1:0,02. Cuando el catalizador de metal de transición se inmoviliza sobre un soporte inerte, tal como carbono, la razón mol a mol del catalizador de metal de transición se puede basar en el porcentaje de metal de transición presente en el catalizador en lugar del peso total del catalizador, incluido el peso del soporte. Un experto en la técnica sería capaz de calcular la razón mol a mol utilizando mecanismos comunes en la técnica.

El contacto con el segundo agente reductor generalmente se realiza en presencia de un disolvente o sistema disolventes. Los disolventes y sistemas disolventes adecuados se detallan anteriormente en la sección (II)(a)(ii). En realizaciones ilustrativas, el sistema disolvente puede comprender agua, ácido fórmico, ácido acético, metanol, etanol, propanol, isopropanol o combinaciones de los mismos.

En general, la razón de volumen con respecto a masa del disolvente con respecto al compuesto de Fórmula (III) varía de 0,5:1 a 100:1. En diversas realizaciones, la razón de volumen con respecto a masa del disolvente al compuesto de Fórmula (III) puede variar de 0,5:1 a 5:1, de 5:1 a 25:1, o de 25:1 a 100:1. En realizaciones ilustrativas, la razón de volumen con respecto a masa del disolvente con respecto al compuesto de Fórmula (III) puede variar de 1:1 a 20:1.

(f) Etapa C - condiciones de reacción

La temperatura a la que se lleva a cabo la reacción puede variar y variará. En general, la temperatura de la reacción variará de 0°C a 100°C. En diversas realizaciones, la temperatura de la reacción puede variar de 0°C a 25°C, de 25°C a 50°C, de 50°C a 75°C, o de 75°C a 100°C. En algunas realizaciones, la temperatura de la reacción puede variar de 0°C a 70°C. En realizaciones específicas, la temperatura de la reacción puede variar de 40°C a 70°C, o de 50°C a 60°C. En general, la reacción se lleva a cabo bajo una atmósfera inerte (p. ej., en nitrógeno o argón). En realizaciones, la reacción se lleva a cabo bajo presión ambiente.

Típicamente, se permite que la reacción continúe durante un período de tiempo suficiente hasta que se complete la reacción, como se ha detallado anteriormente. En una reacción completa, la cantidad del compuesto de Fórmula (III) que queda en la mezcla de reacción puede ser inferior a 3% o inferior a 1%. En general, la reacción puede continuar durante 1 hora a 24 horas. En algunas realizaciones, la reacción puede continuar durante 1 hora a 3 horas, de 3 horas a 4 horas, de 4 horas a 6 horas, de 6 horas a 8 horas, de 8 horas a 12 horas, de 12 horas a 18 horas, o de 18 horas a 24 horas. En realizaciones ilustrativas, se puede permitir que la reacción continúe durante 4 horas a 8 horas.

El compuesto de Fórmula (IV) se puede aislar de la mezcla de reacción utilizando mecanismos conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de mecanismos adecuados incluyen precipitación, extracción, evaporación, destilación, cromatografía y cristalización. El compuesto de Fórmula (IV) se puede utilizar tal cual, o se puede convertir en otro compuesto utilizando mecanismos familiares para los expertos en la técnica.

El rendimiento del compuesto de Fórmula (IV) puede variar y variará. Típicamente, el rendimiento del compuesto de Fórmula (IV) puede ser al menos de 35%. En una realización, el rendimiento del compuesto de Fórmula (IV) puede variar de 35% a 65%. En otra realización, el rendimiento del compuesto de Fórmula (IV) puede variar de 65% a 75%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto de Fórmula (IV) puede variar de 75% a 85%. En una realización adicional, el rendimiento del compuesto de Fórmula (IV) puede variar de 85% a 95%. En otra realización más, el rendimiento del compuesto de Fórmula (IV) puede ser superior a 95%.

(g) Etapas opcionales adicionales

El procedimiento puede comprender además etapas adicionales después de formar un compuesto de Fórmula (IV). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el pH se puede ajustar a más de 10 para precipitar el compuesto de Fórmula (IV). En otras realizaciones, el procedimiento puede comprender adicionalmente eliminar el grupo hidroxilo de C-14 del compuesto de Fórmula (IV).

(i) precipitación

En algunas realizaciones, el procedimiento puede comprender adicionalmente ajustar el pH a más de 8,7 para precipitar el compuesto de Fórmula (IV). El pH se puede ajustar, por ejemplo, añadiendo la cantidad apropiada de un aceptor de protones adecuado a la mezcla de reacción que contiene el compuesto de Fórmula (IV). El aceptor de protones tiene típicamente un pKa entre 7 y 13. Los aceptores de protones adecuados que tienen esta característica incluyen sales hidróxido (tales como, por ejemplo, NaOH, KOH o Mg(OH)₂); hidruros (tales como, por ejemplo, hidruro de amonio, hidruro de sodio, amiduro de sodio y similares), sales borato (tales como, por ejemplo, NaBO₃), sales fosfato di- y tri-básicos (tales como, por ejemplo, Na₂HPO₄ y Na₃PO₄ y similares), sales bicarbonato (tales como, por ejemplo, NaHCO₃, KHCO₃, LiCO₃, y similares), sales carbonato (tales como, por ejemplo, Na₂CO₃, K₂CO₃, Li₂CO₃, y similares), bases orgánicas (tales como, por ejemplo, piridina, trietilamina, diisopropiltilamina, N-metilmorfolina, N,N-dimetilaminopiridina), y mezclas de cualquiera de los anteriores. En realizaciones ilustrativas, el aceptor de protones puede comprender un hidróxido, tal como hidróxido de sodio o hidruro de amonio.

La cantidad de aceptor de protones añadida a la mezcla de reacción que comprende puede variar. En general, la cantidad de aceptor de protones se añade para lograr un pH mayor de 8,7, por ejemplo, un pH de 9,0, 9,5, 10, 10,5, 11, 12 o 13. En algunas realizaciones, el pH diana se logra seleccionando la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (IV) con respecto al aceptor de protones, que puede variar de 1:0,5 a 1:10. En diversas realizaciones, la

razón mol a mol del compuesto de Fórmula (IV) con respecto al aceptor de protones puede variar de 1:0,5 a 1:2, de 1:2 a 1:5, o de 1:5 a 1:10. En realizaciones ilustrativas, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (IV) con respecto al aceptor de protones puede variar de 1:1 a 1:4.

5 En algunas realizaciones, la mezcla de reacción puede comprender adicionalmente un disolvente. Los solventes adecuados y las razones de disolvente con respecto al sustrato de partida se enumeran anteriormente en la sección (II)(a)(ii). En realizaciones ilustrativas, el disolvente puede ser un disolvente prótico polar, y la razón de volumen con respecto a masa del solvente con respecto al compuesto de Fórmula (IV) puede variar de 2:1 a 20:1.

10 En general, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que varía de 0°C a 100°C. En diversas realizaciones, la reacción se puede realizar a una temperatura de 0°C a 20°C, de 20°C a 40°C, de 40°C a 60°C, de 60°C a 80°C, de 80°C a 100°C. La reacción generalmente se realiza a presión ambiente. En general, la reacción puede continuar durante 2 horas a 24 horas. En algunas realizaciones, la reacción puede continuar durante 2 horas a 6 horas, de 6 horas a 12 horas, o de 12 horas a 24 horas.

15 En general, el rendimiento del compuesto precipitado de Fórmula (IV) será al menos 40% en peso. En ciertas realizaciones, el rendimiento del compuesto precipitado de Fórmula (IV) puede ser al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90% o al menos 95%.

20 **(ii) deshidratación**

En otras realizaciones, el procedimiento puede comprender además eliminar el grupo hidroxilo de C-14 del compuesto de Fórmula (IV). En algunas realizaciones, el grupo hidroxilo se elimina de C-14 poniendo en contacto el compuesto de Fórmula (IV) con una cantidad apropiada de un donador de protones adecuado. Un experto en la materia reconocerá otros reactivos y métodos adecuados para deshidratar un compuesto de Fórmula (IV).

25 En general, el donador de protones tiene un pKa de menos de 9, por ejemplo, un pKa de menos de 6. Los donadores de protones adecuados que tienen un pKa de menos de 6 incluyen, entre otros, HOAc, HCO₂H, HCO₂⁻, MeSO₃H, poli H₃PO₄, H₃PO₄, H₂SO₄, HCl, HBr, HI, CF₃SO₃H y ácido p-metiltoluenosulfónico. Los donadores de protones adecuados que tienen un pKa menor que 0 incluyen, pero no se limitan a, MeSO₃H, poli H₃PO₄, H₃PO₄, H₂SO₄, HCl, HBr, HClO₄, HI, HNO₃, CF₃SO₃H, ácido p-metiltoluenosulfónico, HClO₃, HBrO₄, HIO₃ y HIO₄.

30 La cantidad de donador de protones añadida a la reacción puede variar. En general, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (IV) con respecto al donador de protones varía de 1:0,05 a 1:10. En diversas realizaciones, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (IV) con respecto al donador de protones puede variar de 1:0,05 a 1:1, de 1:1 a 1:5, o de 1:5 a 1:10. En realizaciones ilustrativas, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (IV) con respecto al donador de protones puede variar de 1:0,1 a 1:5.

35 En algunas realizaciones, la mezcla de reacción puede comprender adicionalmente un disolvente. Los solventes adecuados y las razones de solvente con respecto al sustrato de partida se enumeran anteriormente en la sección (II)(a)(ii). En realizaciones ilustrativas, el solvente puede ser un solvente prótico polar, y la razón de volumen con respecto a masa del disolvente con respecto al compuesto de Fórmula (IV) puede variar de 2:1 a 20:1.

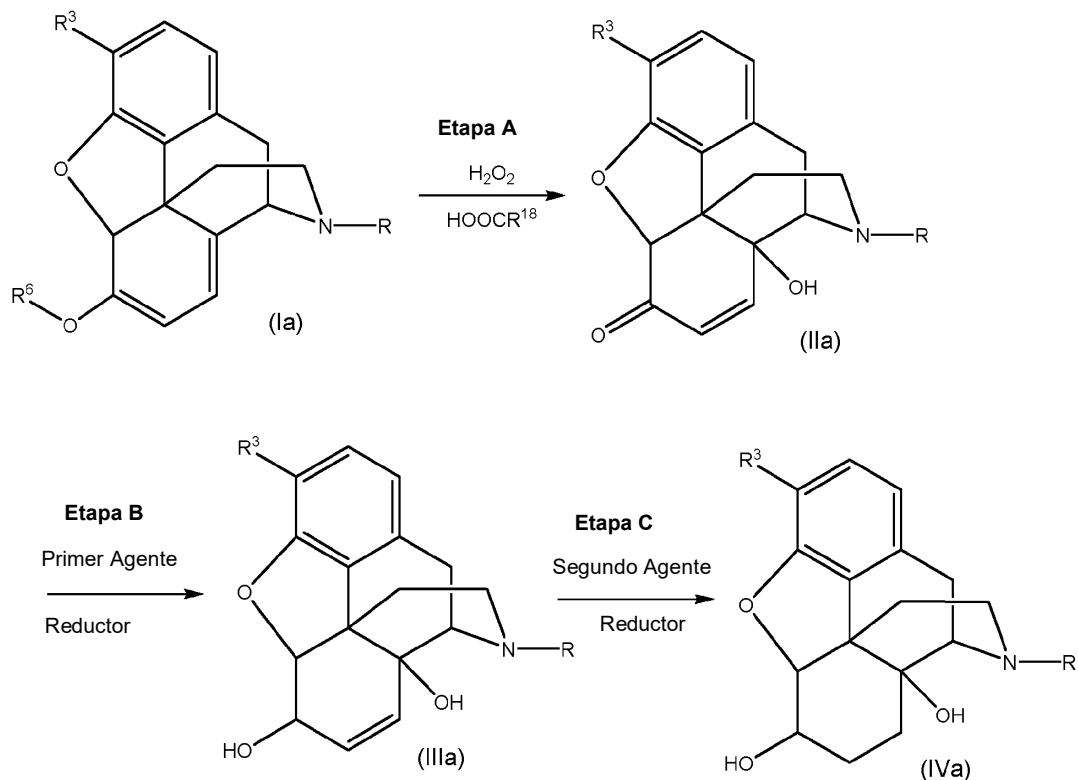
40 Típicamente, se permite que la reacción continúe durante un período de tiempo suficiente hasta que se complete la reacción, como se ha detallado anteriormente. En una reacción completa, la cantidad del compuesto de Fórmula (IV) que queda en la mezcla de reacción puede ser inferior a 3% o inferior a 1%. En general, la reacción se lleva a cabo a una temperatura que varía de 0°C a 100°C. En diversas realizaciones, la reacción se puede realizar a una temperatura de 0°C a 20°C, de 20°C a 40°C, de 40°C a 60°C, de 60°C a 80°C, de 80°C a 100°C. La reacción generalmente se realiza a presión ambiente. En general, la reacción puede continuar durante 2 horas a 24 horas. En algunas realizaciones, la reacción puede continuar durante 2 horas a 6 horas, de 6 horas a 12 horas, o de 12 horas a 24 horas.

45 El producto de deshidratación se puede aislar de la mezcla de reacción utilizando mecanismos conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de mecanismos adecuados incluyen precipitación, extracción, evaporación, destilación, cromatografía y cristalización. El producto de deshidratación se puede utilizar tal cual o puede convertirse en otro compuesto utilizando mecanismos familiares para los expertos en la técnica.

50 El rendimiento del producto de deshidratación puede variar y variará. Típicamente, el rendimiento del producto de deshidratación puede ser al menos de 35%. En una realización, el rendimiento del producto de deshidratación puede variar de 35% a 65%. En otra realización, el rendimiento del producto de deshidratación puede variar de 65% a 75%. En otra realización más, el rendimiento del producto de deshidratación puede variar de 75% a 85%. En una realización adicional, el rendimiento del producto de deshidratación puede variar de 85% a 95%. En otra realización más, el rendimiento del producto de deshidratación puede ser superior a 95%.

60 **(h) Realizaciones ilustrativas**

5 En ciertas realizaciones, el procedimiento consiste en preparar un compuesto de Fórmula (IVa) a partir de un compuesto de Fórmula (Ia). El procedimiento comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (Ia) con peróxido de hidrógeno y un compuesto de fórmula HOOCR^{18} para formar un compuesto de Fórmula (IIa). El compuesto de Fórmula (IIa) se pone en contacto con un primer agente reductor que comprende un borohidruro, para formar un compuesto de Fórmula (IIIa), y el compuesto de Fórmula (IIIa) se pone en contacto con un segundo agente reductor que comprende un reactivo de transferencia de hidrógeno para formar el compuesto de Fórmula (IVa), de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



10 en donde:

15 R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y alilo;
 R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido e hidroxil protegido;
 R^6 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilo, alquilo sustituido y arilo sustituido; y
 R^{18} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo y fenilo sustituido.

20 En realizaciones particulares, R^{18} puede ser hidrógeno. En realizaciones específicas, R puede ser metilo, R^3 puede ser hidroxil, metoxil o hidroxil protegido, y R^6 puede ser metilo.

25 En algunas realizaciones, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (Ia) con respecto a peróxido de hidrógeno con respecto al compuesto de fórmula HOOCR^{18} puede ser de 1:0,6:1 a 1:2,2: 8. En otras realizaciones, el procedimiento se puede realizar en presencia de al menos un disolvente aprótico polar; y la razón volumen con respecto a masa del disolvente con respecto al compuesto de Fórmula (Ia) es de 1:1 a 4:1. En otras realizaciones más, el procedimiento se puede realizar a una temperatura de 0°C a 70°C .

30 El primer agente reductor comprende un borohidruro. En una realización concreta, el primer agente reductor puede ser borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. En otra realización, la razón mol a mol del compuesto de fórmula (IIa) con respecto a hidruro del primer agente reductor puede ser de 1:0,7 a 1:5.

35 En una realización, el segundo agente reductor es un reactivo de transferencia de hidrógeno y la reducción se realiza en presencia de un catalizador de metal de transición. En una realización ilustrativa, el metal de transición puede estar soportado por paladio sobre carbono. En otras realizaciones, la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (IIIa) con respecto al reactivo de transferencia de hidrógeno con respecto al catalizador de metal de transición puede ser de 1:0,1:0,002 a 1:1:0,02.

En una realización ilustrativa, el ácido orgánico es ácido fórmico (es decir, R^{18} es hidrógeno) y el segundo agente

reductor es ácido fórmico. La reacción de transferencia de hidrógeno se realiza en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como paladio sobre carbono.

5 En algunas realizaciones, las etapas (a), (b) y (c) se pueden llevar a cabo en un único recipiente de reacción sin aislamiento de los compuestos de Fórmula (IIa) o Fórmula (IIIa). En otras realizaciones, el procedimiento puede comprender adicionalmente, después de la etapa (c), ajustar el pH a más de 8,7 para precipitar el compuesto de Fórmula (IVa). En otras realizaciones más, el procedimiento puede comprender adicionalmente eliminar el grupo hidroxilo de C-14 del compuesto de Fórmula (IVa). En realizaciones ilustrativas, los compuestos de fórmulas (Ia), (IIa), (IIIa) o (IVa) tienen independientemente una actividad óptica de (-) o (+); y la configuración de C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, es RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, RSRS, RSSS, SRRR, SRSR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS, o SSSS, siempre que los carbonos C-15 y C-16 estén en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula. En otras formas de realización más, el grupo hidroxilo en C-6 de los compuestos de Fórmulas (IIIa) o (IVa) puede tener una razón de isómero alfa con respecto a isómero beta de al menos 95:5.

15 (i) Aplicaciones posteriores

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa) se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sales farmacéuticamente aceptables" representa sales comúnmente utilizadas para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. La naturaleza de la sal puede variar, siempre que sea farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de Fórmula (IV) o (IVa) se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico o de un ácido orgánico. Los ejemplos de tales ácidos inorgánicos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados se pueden seleccionar entre las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, cuyos ejemplos son el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algénico, hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales metálicas elaboradas a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc o sales orgánicas elaboradas a partir de N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaina. Todas estas sales se pueden preparar por medios convencionales a partir del compuesto correspondiente haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiado con cualquier compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa).

En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa) se puede convertir en un compuesto de "nal", tal como, p. ej., naloxona, naltrexona, nalbufeno, nalmefeno o nalfurafina, por contacto con un agente N-alquilante adecuado. En otras realizaciones más, el compuesto de Fórmula (IV) o (IVa) se puede derivatizar para formar un compuesto tal como buprenorfina, etorfina, dihidroetorfina, diprenorfina y similares.

(j) Estereoquímica

45 El compuesto de cualquiera de las fórmulas (I), (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV) o (IVa) puede tener una orientación (-) o (+) con respecto a la rotación de la luz polarizada. Más específicamente, cada centro quiral de los morfinaños o normorfinaños puede tener una configuración R o S. Los compuestos descritos en la presente memoria pueden tener al menos cuatro centros quirales, concretamente carbonos C-5, C-9, C-13 y C-14. En cada centro quiral, la estereoquímica en el átomo de carbono es independientemente R o S. La configuración de C-5, C-9, C-13 y C-14, respectivamente, puede ser RRRR, RRRS, RRSR, RSRR, SRRR, RRSS, RSSR, SSRR, SRRS, SRSR, RSRS, SRSS, SSRS, SSSR, o SSSS, siempre que los átomos C-15 y C-16 estén ambos en la cara alfa de la molécula o ambos en la cara beta de la molécula.

El grupo hidroxilo en C-6 de los compuestos de Fórmula (III), (IIIa), (IV) o (IVa) existen como isómeros alfa o isómeros beta. La razón de isómero alfa con respecto a isómero beta de cualquiera de estos compuestos puede ser de 50:50 a 100:0. En realizaciones ilustrativas, la razón de isómero alfa con respecto a isómero beta puede ser al menos 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1, 99,5:0,5, 99,9:0,01 o 99,95:0,05.

Definiciones

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

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, p. ej., RC(O)_2 , en donde R es R^1 , R^1O -, $\text{R}^1\text{R}^2\text{N}$ - o R^1S -, R^1 es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido o heterociclo, y R^2 es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

5 El término "aciloxi", como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, denota un grupo acilo como se describió anteriormente unido a través de un enlace de oxígeno (O), p. ej., RC(O)O - en donde R se define en relación con el término "acilo".

10 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 (es decir, cicloalquilo) e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo y similares.

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

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

25 El término "aromático" como se emplea en la presente memoria solo o como parte de otro grupo denota un anillo plano o un anillo plano conjugado homo- o hetero-cíclico opcionalmente sustituido que comprende electrones deslocalizados. Estos grupos aromáticos son preferiblemente monocíclicos (p. ej., furano o benceno), bicíclicos o tricíclicos que contienen de 5 a 14 átomos en la porción anular. El término "aromático" abarca los grupos "arilo" definidos a continuación.

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

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

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

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

El término "heteroaromático" 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 heteroaromático 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. Los grupos ilustrativos incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizililo, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo, y similares. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos:

55 hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi, alqueno, alquenoxi, arilo, ariloxi, amino, amido, acetal, carbamilo, carbociclo, ciano, éster, éter, halógeno, heterociclo, hidroxilo, ceto, cetil, fosfo, nitro y tio.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico", como se emplean en la presente memoria solos o como parte de otro grupo, denotan grupos opcionalmente sustituidos, completamente 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 los heteroaromáticos como se describe anteriormente. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, alquilo, alcoxi, acilo, aciloxi,

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

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

10 El término "grupo protector de oxígeno" como se emplea en la presente memoria denota un grupo capaz de proteger un átomo de oxígeno (y por lo tanto, formar un grupo hidroxilo protegido), en donde el grupo protector puede ser eliminado, después de la reacción para la que se emplea protección, sin perturbar el resto de la molécula. El grupo hidroxilo protegido puede designarse por los términos "hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido". Los grupos protectores de oxígeno ilustrativos incluyen éteres (p. ej., alilo, trifenilmetilo (trifilo o Tr), p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (p. ej., metoximetilo (MOM), β-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropirano (THP), etoxietilo (EE), metiltiometilo (MTM), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM)), ésteres (p. ej., benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo), silil éteres (p. ej., trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y similares. Se puede encontrar una variedad de grupos protectores de oxígeno y la síntesis de los mismos en "Greene's Protective Group in Organic Synthesis" 4ª Ed. de P.G.M. Wuts y T.W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., 2007.

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

30 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar ciertas realizaciones de la invención. Los expertos en la técnica deben apreciar que los mecanismos descritos en los ejemplos representan técnicas descubiertas por los autores de la presente invención que funcionan bien en la práctica de la invención. Sin embargo, los expertos en la materia deberían, a la luz de la presente descripción, apreciar que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y aún obtener un resultado parecido o similar sin apartarse del alcance de la invención que se define en las reivindicaciones adjuntas, por lo tanto, toda la materia expuesta debe interpretarse como ilustrativa y no en un sentido limitante.

40 **Ejemplo 1: Oxidación de tebaína a 14-hidroxicodeína**

Se disolvió tebaína (20,0 g, 64,2 mmoles) se disolvió en ácido fórmico al 25% (50,0 g, 257 mmoles, 4,0 eq.). Se añadió peróxido de hidrógeno (4,8 g, 50% en agua, 70,0 mmoles, 1,1 eq.) gota a gota a la mezcla de reacción durante un período de 1 hora mientras se mantenía la temperatura de reacción a 20-35°C. La solución se agitó a temperatura ambiente (20-25°C) durante la noche y después se calentó a 50°C durante 6 horas, dando como resultado el consumo completo de tebaína (COR <0,05%). Los productos de oxidación deseados, 14-hidroxicodeína y N-óxido de 14-hidroxicodeína, se formaron en un 85% de área (54,5 mmoles) y un 5% de área (3,2 mmoles), respectivamente, medidos por HPLC.

50 **Ejemplo 2: Reducción de 14-hidroxicodeína a oxycodol a través de 14-hidroxicodeína**

A un matraz, se le añadieron un tercio de la solución final del Ejemplo 1 (21 mmoles), alcohol isopropílico (7,5 g, 9,5 mL) y ácido acético (1,0 g, 0,95 mL). La solución se agitó sobre un baño refrigerante (0-20°C) después de ajustar el pH a 6,5 con hidróxido de amonio concentrado. Se añadió borohidruro de sodio (0,5 g, 13,21 mmoles, 2,5 eq.) en cuatro porciones iguales en el transcurso de una hora, tiempo durante el cual la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 30°C. Después de la adición, la 14-hidroxicodeína y el N-óxido de 14-hidroxicodeína, se convirtieron completamente en 14-hidroxicodeína (83% de área) y N-óxido de 14-hidroxicodeína (5,5% de área), respectivamente, según lo medido por HPLC.

60 La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 2 horas, después de lo cual se añadió paladio sobre carbono al 5% (0,33 g, 0,15 mmoles de Pd, 0,007 eq.), se aciduló con ácido fórmico (1,0 g, 0,82 mL) y se continuó calentando a 50°C durante 2 horas adicionales. El carbón vegetal se separó por filtración y el producto filtrado se enfrió a temperatura ambiente para proporcionar una solución transparente de oxycodol (89% de área por HPLC).

El pH se ajustó a 10,5 con NaOH acuoso al 50% para proporcionar un precipitante que se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtró. La torta húmeda recogida sobre un filtro se lavó con agua (6,6 mL) y se secó en un horno a 65°C durante 18 horas para proporcionar oxicodol en forma de sólidos de color blanco (5,19 g) con una pureza de oxicodol en un área del 99,55% y una razón de 6 α -oxicodol con respecto a 6 β -oxicodol de 98,17:1,38 (71,1:1).

Ejemplo 3: Reducción de 14-hidroxicodeinona a oxicodol a través de 14-hidroxicodeína

A un matraz, se le añadieron un tercio de la solución final del Ejemplo 1 (21 mmoles), alcohol isopropílico (5,0 g, 6,3 mL) y ácido acético (1,3 g, 1,2 mL). La solución se agitó sobre un baño refrigerante (0-20°C) después de ajustar el pH a 6,5 con hidróxido de amonio concentrado. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (6,7 g, 31,6 mmoles, 1,5 eq.) en cuatro porciones iguales a lo largo de una hora, tiempo durante el cual la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 30°C. Después de la adición, la 14-hidroxicodeinona y el N-óxido de 14-hidroxicodeinona, se convirtieron por completo en 14-hidroxicodeína (79,3% de área) y N-óxido de 14-hidroxicodeína (5,4% de área), respectivamente, según lo medido por HPLC.

La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 horas, después de lo cual se añadió paladio sobre carbono al 5% (0,33 g, 0,15 mmoles de Pd, 0,007 eq.), se aciduló con ácido fórmico (2,0 g, 1,6 mL), se continuó calentando a 50°C durante 4 horas adicionales. El carbón vegetal se separó por filtración y el producto filtrado se enfrió a temperatura ambiente, proporcionando una solución transparente de oxicodol (área de 87,8% por HPLC).

El pH se ajustó a 10,5 con NaOH acuoso al 50% para proporcionar un precipitante que se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtró. La torta húmeda recogida sobre un filtro se lavó con agua (6,6 mL) y se secó en el horno a 65°C durante 18 horas para proporcionar oxicodol en forma de un sólido blanco (5,12 g) con una pureza de oxicodol en un área de 99,06% y una razón de 6 α -oxicodol con respecto a 6 β -oxicodol de 99,03:0,03 (3300:1).

Ejemplo 4: Oxidación de tebaína a 14-hidroxicodeinona

La tebaína (40,0 g, 128,4 mmoles) se disolvió en ácido fórmico al 25% (50,0 g, 257 mmoles, 2,0 eq.). Se añadió peróxido de hidrógeno (9,6 g, 50% en agua, 140 mmoles, 1,1 eq.) gota a gota a la mezcla de reacción durante un período de 1 hora mientras se mantenía la temperatura de reacción a 20-35°C. La solución se calentó a 50°C durante 10 horas, lo que dio como resultado un consumo completo de tebaína (COR <0,05%). Los productos de oxidación deseados, 14-hidroxicodeinona y N-óxido de 14-hidroxicodeinona, se formaron en un 85% de área y un 4% de área, respectivamente.

Ejemplo 5: Reducción de 14-hidroxicodeinona a oxicodol a través de 14-hidroxicodeína

A un matraz, se le añadieron una sexta parte de la solución final del Ejemplo 4 (21 mmoles), alcohol isopropílico (10 g, 12,5 mL) y ácido acético (2,0 g, 1,9 mL). La solución se agitó sobre un baño refrigerante (0-20°C) después de ajustar el pH a 6,5 con hidróxido de amonio concentrado. Se añadió borohidruro de sodio (0,5 g, 13,2 mmoles, 2,4 eq.) en cuatro porciones iguales en el transcurso de una hora, tiempo durante el cual la temperatura de la mezcla de reacción se controló por debajo de 30°C. Después de la adición, la 14-hidroxicodeinona y el N-óxido de 14-hidroxicodeinona, se convirtieron por completo en 14-hidroxicodeína (83,4% de área) y N-óxido de 14-hidroxicodeína (4,24% de área), respectivamente, según lo medido por HPLC.

La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 horas, después de lo cual se añadió paladio sobre carbono al 5% (0,33 g, 0,15 mmoles de Pd, 0,007 eq.), se aciduló con ácido fórmico (2,0 g, 1,6 mL) y se continuó calentando a 50°C durante 4 horas adicionales. El carbón vegetal se separó por filtración y el producto filtrado se enfrió a temperatura ambiente, proporcionando una solución transparente de oxicodol (91,2% de área por HPLC).

El pH se ajustó a 10,5 utilizando NaOH acuoso al 50% para proporcionar precipitantes que se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente y se filtraron. La torta húmeda recogida sobre un filtro se lavó con agua (6,6 mL) y se secó en horno a 65°C durante 18 horas para proporcionar oxicodol en forma de sólidos de color blanco (5,33 g) con una pureza del 99,12% y una razón de 6 α -oxicodol con respecto a 6 β -oxicodol de 98,41:0,71 (138:1).

Ejemplo 6. Reducción de 14-hidroxicodeinona a oxicodol a través de 14-hidroxicodeína

A un matraz, se le añadieron la mitad de la solución final del Ejemplo 4 (64 mmoles), alcohol isopropílico (7,5 g, 9,5 mL) y ácido acético (4,0 g, 3,8 mL). La solución se agitó sobre un baño refrigerante (0-20°C) después de ajustar el pH a 6,5 con hidróxido de amonio concentrado. Se añadió borohidruro de sodio (0,96 g, 25,37 mmoles, 1,6 eq.) en cuatro porciones iguales en el transcurso de una hora, tiempo durante el cual la temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 30°C. Después de la adición, la 14-hidroxicodeinona y el N-óxido de 14-hidroxicodeinona, se convirtieron completamente en 14-hidroxicodeína (78,16% de área) y N-óxido de 14-hidroxicodeína (4,26% de área), respectivamente, según lo medido por HPLC.

5 La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas, después de lo cual se añadió paladio sobre carbono al 5% (0,60 g, 0,28 mmoles, 0,004 eq.), se aciduló con ácido fórmico (3,0 g) y se continuó calentando a 60°C durante 8 horas adicionales. El carbón vegetal se separó por filtración y el producto filtrado se enfrió a temperatura ambiente, proporcionando una solución transparente de oxicodol (84,88% de área por HPLC).

Ejemplo 7: Aislamiento de hidrocloreuro de oxicodol directamente a partir de la mezcla de reacción

10 La mitad de la solución final del Ejemplo 6 (64 mmoles) se transfirió a un matraz. Después de ajustar el pH a 10 con hidróxido de sodio acuoso al 50%, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se extrajo con cloroformo (60 g, 40,5 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (60 g, 60 mL) y se filtró. El producto filtrado se diluyó con alcohol isopropílico (60 g, 76 mL) y una porción del disolvente (60 mL) se eliminó por destilación. Se añadió acetato de etilo (60 g, 67 mL) y a continuación HCl al 37% para ajustar el pH a menos de 3,5.
15 La suspensión formada se agitó a 60°C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró. La torta húmeda recogida sobre un filtro se lavó con alcohol isopropílico (20 mL) y se secó en horno a 65°C durante 18 horas para proporcionar 8,35 g de hidrocloreuro de oxicodol en forma de sólidos de color blanco con una pureza del 96,01% y una razón de 6 α -oxicodol con respecto a 6 β -oxicodol de 95,00:1,01 (95:1).

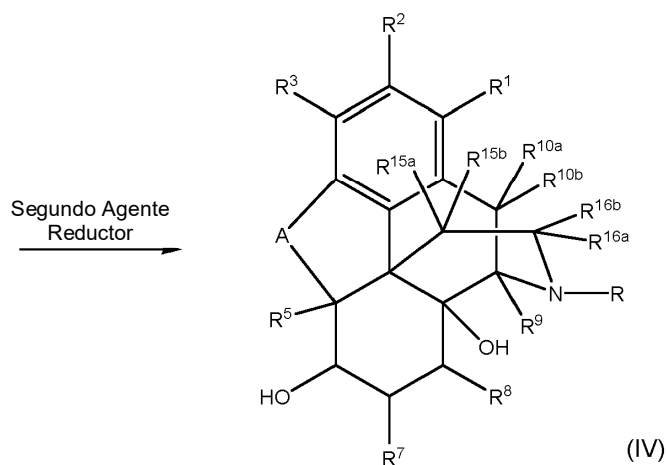
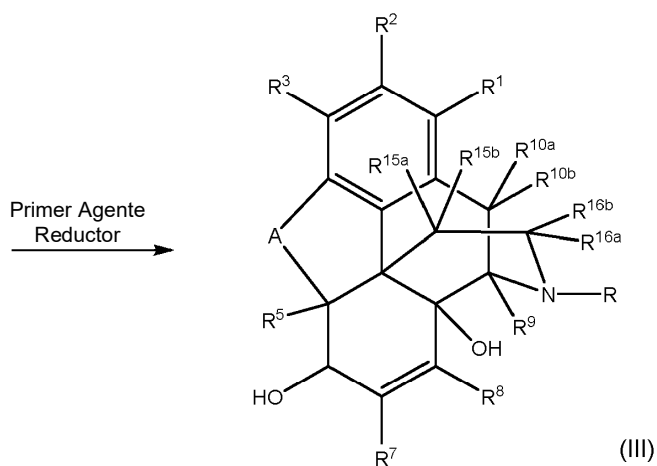
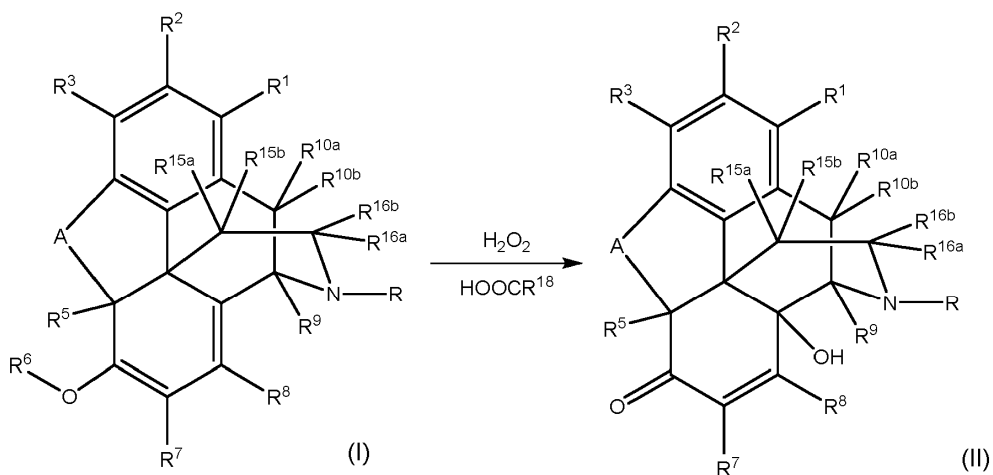
Ejemplo 8: Aislamiento de hidrocloreuro de oxicodol directamente a partir de la mezcla de reacción

20 La segunda mitad de la solución final del Ejemplo 6 (64 mmoles) se transfirió a un matraz. Después de ajustar el pH a 10 con hidróxido de sodio acuoso al 50%, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se extrajo con acetato de etilo (60 g, 67 mL). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (20 g, 22 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 g, 20 mL) y se filtraron. Al producto filtrado, se le añadió
25 HCl al 37% hasta pH <3,5. La suspensión formada se agitó a 60°C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta húmeda recogida sobre un filtro se lavó con acetato de etilo (20 mL) y se secó en horno a 65°C durante 18 horas, proporcionando 8,18 g de hidrocloreuro de oxicodol en forma de un sólido de color blanco con una pureza del 99,45% y una razón de 6 α -oxicodol con respecto a 6 β -oxicodol de 98,05:1,40 (70:1).

REIVINDICACIONES

1, Un procedimiento en un recipiente, de múltiples etapas en el que no se aíslan compuestos intermedios, para preparar un compuesto de Fórmula (IV) a partir de un compuesto de Fórmula (I), que comprende:

- 5 (a) poner en contacto el compuesto de Fórmula (I) con peróxido de hidrógeno y un compuesto de fórmula HOOCR^{18} para formar un compuesto de Fórmula (II);
 (b) poner en contacto el compuesto de Fórmula (II) con un primer agente reductor para formar un compuesto de Fórmula (III), en donde el primer agente reductor comprende un borohidruro; y
 10 (c) poner en contacto el compuesto de Fórmula (III) con un segundo agente reductor para formar el compuesto de Fórmula (IV), en donde el segundo agente reductor comprende un reactivo de transferencia de hidrógeno, de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



En donde:

A se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno;

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

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, amino, halógeno,

{-}OH, {-}OR¹⁶¹¹, {-}SH, {-}SR¹⁶¹¹, {-}NHR¹⁶¹¹, {-}NR¹⁶¹¹R¹⁶¹², hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R^{10a}, R^{10b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, amino, halógeno, {-}OH, {-}OR¹⁶¹¹, {-}SH, {-}SR¹⁶¹¹, {-}NHR¹⁶¹¹, {-}NR¹⁶¹¹R¹⁶¹², hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; en donde cualquier par de R^{#a} y R^{#b} en donde # es uno cualquiera de 10, 15 y 16,

opcionalmente juntos forman un radical elegido del grupo que consiste en {=}O, {=}S, {=}CH₂ y {=}NR¹⁶¹²;

R⁶, R¹⁶¹¹ y R¹⁶¹² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y uno o más de R¹, R², R³, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R^{10a}, R^{10b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b} pueden formar parte de un anillo o sistema anular elegido entre carbocíclico, carbocíclico sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido o combinaciones de los mismos.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido y arilo sustituido;

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, amino, amina, halo, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido y arilo sustituido;

R³ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, hidrocarbiloxi e hidrocarbiloxi sustituido;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido y arilo sustituido;

R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R^{10a}, R^{10b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, amino, amina, halo, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, alquinilo sustituido y arilo sustituido; y

R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilo, alquilo sustituido y arilo sustituido.

3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde A es oxígeno; R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y alilo; R¹, R², R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R^{10a}, R^{10b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{16a} y R^{16b}, si están presentes, son hidrógeno; R³ se selecciona del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi, ariloxi, ariloxi sustituido e hidroxilo protegido; R⁶ se selecciona del grupo que consiste en alquilo y arilo; y R¹⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, fenilo y fenilo sustituido.

4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la razón mol a mol del compuesto de fórmula (I) con respecto a peróxido de hidrógeno con respecto al compuesto de fórmula HOOCR¹⁸ es de 1:0,1:0,2 a 1:11:40,

5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el primer agente reductor que comprende un borohidruro se selecciona del grupo que consiste en borohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (II) con respecto al hidruro del primer agente reductor es de 1:0,15 a 1:25.

7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el segundo agente reductor que comprende un reactivo de transferencia de hidrógeno se utiliza en presencia de un catalizador de metal de transición.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en donde la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (III) con respecto al reactivo de transferencia de hidrógeno con respecto al catalizador de metal de transición es de 1:0,5:0,0004 a 1:10:0,08.

9. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el procedimiento se realiza en presencia de al menos un disolvente prótico polar; y la razón de volumen con respecto a masa del disolvente con respecto al compuesto de Fórmula (I) es de 0,5:1 a 100:1; y el procedimiento se realiza a una temperatura de 0°C a 100°C.

10. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende adicionalmente eliminar el grupo hidroxilo de C-14 del compuesto de Fórmula (IV) por contacto con un donador de protones que tiene un pKa de menos de 9.

11. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde los compuestos de

fórmulas (I), (II), (III) y (IV) tienen independientemente una actividad óptica de (-) o (+); y la configuración de C-5, C-13, C-14 y C-9, respectivamente, es RRRR, RRSR, RRRS, RRSS, RSRR, RSSR, RSRS, RSSS, SRRR, SRSR, SRRS, SRSS, SSRR, SSSR, SSRS, o SSSS, siempre que los carbonos C-15 y C-16 estén en la cara alfa de la molécula o en la cara beta de la molécula.

- 5
12. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde el grupo hidroxilo en C-6 de los compuestos de Fórmulas (III) o (IV) tiene una razón de isómero alfa con respecto a isómero beta de al menos 90:10.
- 10
13. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R¹⁸ es hidrógeno; el primer agente reductor es borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio; el segundo agente reductor es un reactivo de transferencia de hidrógeno que se utiliza en presencia de un catalizador de metal de transición, y el reactivo de transferencia de hidrógeno es ácido fórmico.
- 15
14. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (I) con respecto a peróxido de hidrógeno con respecto al compuesto de fórmula HOOCR¹⁸ es de 1:0,6:1 a 1:2,2:8; la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (II) con respecto al hidruro del primer agente reductor es de 1:0,7 a 1:5; la razón mol a mol del compuesto de Fórmula (III) con respecto al reactivo de transferencia de hidrógeno con respecto al catalizador de metal de transición es de 1:0,1:0,002 a 1:1:0,02; el procedimiento se realiza en presencia de al menos un disolvente prótico polar; la razón de volumen con respecto a masa del disolvente con respecto al compuesto de Fórmula (I) es de 1:1 a 20:1, y el procedimiento se realiza a una temperatura de 0°C a 70°C.
- 20