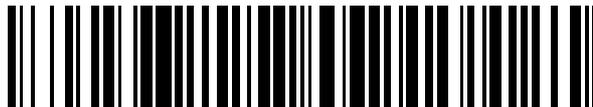


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 748 803**

51 Int. Cl.:

C07D 489/12 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2013 PCT/IB2013/002877**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14102591**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2013 E 13823994 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 2941433**

54 Título: **Procedimiento para preparar 6,14-etnomorfinanos sustituidos en 7, 6,14-etanomorfinanos sustituidos en 7**

30 Prioridad:

31.12.2012 US 201261747741 P

15.03.2013 US 201361789269 P

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

18.03.2020

73 Titular/es:

RHODES TECHNOLOGIES (100.0%)

498 Washington Street

Coventry, RI 02816, US

72 Inventor/es:

REISCH, HELGE ALFRED

74 Agente/Representante:

MIR PLAJA, Mireia

ES 2 748 803 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

Procedimiento para preparar 6,14-etenomorfinaos sustituidos en 7, 6,14-etanomorfinaos sustituidos en 7

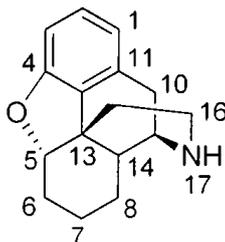
Antecedentes de la invención

Campo de la invención

5 Esta solicitud está en el campo de la química médica. La solicitud se refiere a un nuevo procedimiento para preparar 6 α ,14 α -etenomorfinaos sustituidos en 7 β y 6 α ,14 α -etanomorfinaos sustituidos en 7 β y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Particularmente, la solicitud se refiere a la precipitación selectiva de 6 α ,14 α -etenomorfinaos sustituidos en 7 β o 6 α ,14 α -etanomorfinaos sustituidos en 7 β de una mezcla que contiene los correspondientes epímeros 7 α mediante el tratamiento con un ácido. Contrariamente a la resolución diastereoisomérica óptica de enantiómeros (por ejemplo, bases quirales) que requiere ácidos quirales para resolver enantiómeros individuales, la separación de los epímeros 7 α /7 β mencionados anteriormente se puede conseguir incluso con ácidos aquirales. La solicitud también se refiere a los nuevos compuestos aislados y sales de los mismos.

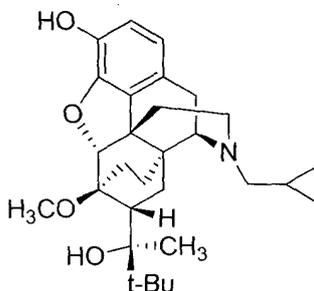
Descripción de la técnica relacionada

15 Los 6 α ,14 α -etenomorfinaos y 6 α ,14 α -etanomorfinaos son derivados de oripavina o tebaína semisintéticos. El elemento estructural central de esta clase de moléculas es un sistema de anillo morfinao con un puente eteno o etano entre los carbonos C-6 y C-14 de la estructura morfinao. Basado en la naturaleza del enlace carbono-carbono entre C-18 y C-19, estos compuestos se clasifican como 6 α ,14 α -etenomorfinaos (doble enlace carbono-carbono) o 6 α ,14 α -etanomorfinaos (enlace carbono-carbono saturado). La estructura morfinao tiene la siguiente estructura:



25 Los derivados de 6 α ,14 α -etenomorfinao con un sustituyente en la posición 7 se han estudiado ampliamente en los últimos 60 años. Durante este tiempo, se descubrieron fármacos como la buprenorfina (Temgesic[®], Subutex[®], Suboxone[®]), diprenorfina (Revivon[®]) y etorfina (Immobilon[®]). La buprenorfina es comercialmente el representante más importante de esta clase de compuestos y ha estado en el mercado desde 1978 como un potente analgésico y para el tratamiento de la dependencia de los opioides.

La buprenorfina, (2S)-2-[17-ciclopropilmetil-4,5 α -epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-6 α ,14 α -etanomorfinao-7 α -il]-3,3-dimetilbutan-2-ol, un opioide semisintético que tiene la estructura:



30 se usa para tratar la adicción a los opioides, para controlar el dolor agudo moderado en individuos no tolerantes a los opioides y para controlar el dolor crónico moderado. La buprenorfina se puede derivar de oripavina o tebaína. K.W. Bentley descubrió la buprenorfina usando tebaína como la estructura inicial de la cadena principal. La tebaína es uno de los principales alcaloides de la amapola iraní (Papaver bracteatum). La tebaína también se puede aislar de Papaver somniferum, que también es una fuente de oripavina (Patente de EE.UU. No. 6,723,894).

35 La buprenorfina tiene una afinidad de unión extremadamente alta en los receptores opioides μ y κ . Tiene actividad agonista parcial en el receptor opioide μ , actividad agonista parcial o total en los receptores ORL-1/nocicepción y δ -opioide, y actividad antagonista competitiva en el receptor κ -opioide. La buprenorfina exhibe un efecto analgésico

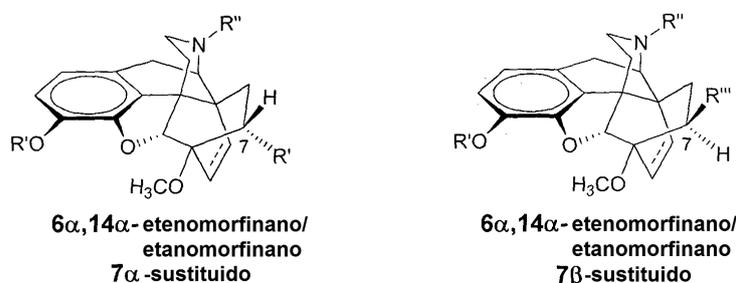
aproximadamente 25 a 40 veces más potente que la morfina (en peso de dosis bajas equivalentes). La buprenorfina se comercializa como formulaciones orales (comprimidos, comprimidos sublinguales y películas sublinguales), preparaciones parenterales y parches transdérmicos.

5 Todos los fármacos mencionados anteriormente dentro de esta clase de compuestos contienen un sustituyente alquilo unido al nitrógeno y un grupo hidroxilo unido a un sustituyente lipófilo en la posición 7 α del anillo de C. Por medio de la comparación de un gran número de derivados, ha quedado claro que la región superior y alejada de C-7 tiene un impacto significativo en el perfil del receptor μ -opioide de estos orvinoles y compuestos relacionados (Hutchins et al., J. Med. Chem. 27: 521-527 (1984); Coop et al., J. Med. Chem. 43: 1852-1857 (2000).

10 Esta configuración 7 α (por ejemplo, 6 α ,14 α -etenomorfinano sustituido en 7 α), que se encuentra en todos los fármacos comerciales de esta clase de compuestos, no es sin embargo un requisito estructural para la afinidad del receptor opioide, sino más bien un resultado de la accesibilidad limitada de los derivados sustituidos en 7 β (por ejemplo, 6 α ,14 α -etenomorfinano sustituido en 7 β). Las estructuras de 7 α -6 α ,14 α -etenomorfinanos/etanomorfinanos y 7 β -6 α ,14 α -etenomorfinano/etanomorfinanos se muestran en la Figura 1 a continuación:

Figura 1

15 Estructura de 6 α ,14 α -etenomorfinano/etanomorfinano sustituido en 7 α y 6 α ,14 α -etenomorfinano/etanomorfinano sustituido en 7 β



20 En la figura 1, R' puede ser un enlace sencillo o un enlace doble. La caracterización bioquímica de los derivados de β -etorfina y β -dihydroetorfina indica que los derivados sustituidos en 7 β tienen una alta afinidad comparable por los sitios de unión de opioides como sus correspondientes análogos sustituidos en 7 α (Biyashev et al., European Journal of Pharmacology 442: 23-27 (2002)). Aunque no se han publicado estudios extensos de SAR para 6 α ,14 α -etenomorfinanos sustituidos en 7 β , los datos limitados disponibles para el derivado β -sustituido de etorfina indican que mover el sustituyente de la posición 7 α a 7 β disminuyó la afinidad por el receptor κ y δ mientras que la afinidad para el receptor μ se mantuvo constante (Maat et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 7: 529-541 (1999)).

25 Aunque los derivados sustituidos en 7 β de la buprenorfina (Uff et al., Magnetic Resonance in Chemistry 23: 6 (1985), así como los correspondientes derivados sustituidos en 7 β de etorfina (Marton et al., Tetrahedron 54: 9143-9152 (1998)), dihydroetorfina (Marton et al., supra) y diprenorfina (Marton et al., Synth. Commun. 25: 829-848 (1995)), junto con los correspondientes intermedios del procedimiento sustituidos en 7 β , se sintetizaron y caracterizaron, poco se conoce generalmente sobre las propiedades químicas o biológicas de los 6 α ,14 α -etenomorfinanos sustituidos en 7 β o 6 α ,14 α -etanomorfinanos sustituidos en 7 β . En contraste, los 6 α ,14 α -etenomorfinanos sustituidos en 7 α y los 6 α ,14 α -etanomorfinanos sustituidos en 7 α han sido ampliamente estudiados y caracterizados. El documento US 3562279 describe compuestos de la clase de 7,8-dihidro-6-metoxi-6,14-endo(eteno o etano)morfide-7-cetonas y N-cicloalquilmetil-7,8-dihidro-6-metoxi-6,14-endo(eteno o etano)nor-codide-7-cetonas que se describe que poseen actividad analgésica.

35 Los 6 α ,14 α -etenomorfinanos sustituidos en 7 β y los 6 α ,14 α -etanomorfinanos sustituidos en 7 β pueden ser quimiotipos atractivos con propiedades farmacológicas potencialmente nuevas. Sin embargo, los procedimientos de aislamiento de 7 β -6 α ,14 α -etenomorfinanos y 7 β -6 α ,14 α -etanomorfinanos descritos en la técnica requieren múltiples etapas de procedimiento y proporcionan el producto solo con un rendimiento muy bajo.

40 Por consiguiente, existe una necesidad de un procedimiento mejorado para aislar 6 α ,14 α -etenomorfinanos sustituidos en 7 β y 6 α ,14 α -etanomorfinanos sustituidos en 7 β .

Breve resumen de la invención

45 La presente descripción proporciona un procedimiento para incrementar la proporción del epímero 7 β en una mezcla de epímeros 7 α /7 β de un 6 α ,14 α -etenomorfinano sustituido en 7 o un 6 α ,14 α -etanomorfinano sustituido en 7. Dicho procedimiento comprende poner en contacto una disolución de la mezcla de epímeros 7 α /7 β con un ácido para proporcionar un precipitado, y aislar el precipitado para proporcionar un precipitado aislado y unas aguas madres. En una realización, el ácido es un ácido aquiral. En otra realización, el ácido es un ácido quiral.

En una realización, la presente descripción proporciona un procedimiento para incrementar la proporción del epímero 7 β en una mezcla de epímeros 7 α /7 β de compuestos representados por la Fórmula I, a continuación. En una realización, el epímero 7 β es de Fórmula V^b, a continuación.

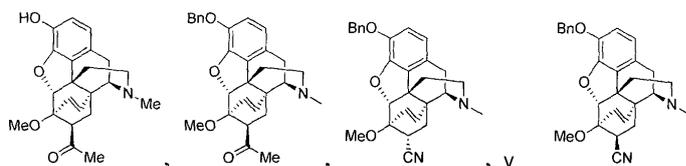
5 En otra realización, la presente descripción proporciona un procedimiento para purificar el epímero 7 β de una mezcla de epímeros 7 α /7 β de un 6 α ,14 α -etenomorfinano sustituido en 7 o un 6 α ,14 α -etanomorfinano sustituido en 7. El procedimiento comprende poner en contacto una disolución de la mezcla de epímeros 7 α /7 β con un ácido en condiciones propicias para la precipitación del epímero 7 β , y a continuación aislar el precipitado. El aislamiento del precipitado deja unas aguas madres residuales. En una realización, el ácido es un ácido aquiral. En otra realización, el ácido es un ácido quirral.

10 En otra realización, la presente descripción proporciona un procedimiento para purificar el epímero 7 β a partir de una mezcla de epímeros 7 α /7 β de compuestos representados por la Fórmula I, a continuación. En una realización, el epímero 7 β es de Fórmula V^b, a continuación.

15 La presente descripción también proporciona un procedimiento para preparar compuestos sustituidos en 7 β de Fórmula I, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El procedimiento comprende, realizar una reacción de Diels-Alder para formar una mezcla de epímeros 7 α /7 β ; formar un primer precipitado de la mezcla de epímeros 7 α /7 β ; aislar el primer precipitado de la mezcla de reacción para obtener unas primeras aguas madres; opcionalmente, reducir el volumen de las primeras aguas madres, y poner en contacto las primeras aguas madres con un ácido para proporcionar un segundo precipitado; aislar el segundo precipitado para obtener el compuesto sustituido en 7 β en forma de una sal y unas segundas aguas madres; y opcionalmente convertir la sal en su base libre. Las segundas aguas madres se epimerizan opcionalmente y se ponen en contacto con el ácido para obtener el compuesto sustituido en 7 β en forma de una sal.

20 La presente descripción también proporciona nuevos compuestos aislados de Fórmula I y sales de los mismos, y específicamente compuestos de Fórmula V^b y sales de los mismos.

La presente descripción también proporciona compuestos



30 o una sal de los mismos. En otro aspecto de la presente descripción se proporciona el uso de estos compuestos o una sal de los mismos como un medicamento. En otro aspecto más, los compuestos o una sal de los mismos se usan en el tratamiento o prevención del dolor, tal como dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico. En otro aspecto más, la presente descripción proporciona el uso de estos compuestos de la invención o una sal de los mismos en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir el dolor, tal como dolor agudo, dolor crónico o dolor quirúrgico. La presente descripción proporciona además métodos para tratar o prevenir el dolor, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. En ciertas realizaciones, el dolor incluye dolor agudo, dolor crónico y dolor quirúrgico. En otro aspecto, la descripción proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de uno cualquiera de los compuestos anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

35 Las realizaciones y ventajas adicionales de la descripción se expondrán, en parte, en la descripción a continuación, y se derivarán de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de la descripción. Las realizaciones y ventajas de la descripción se realizarán y se lograrán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

40 Se debe entender que tanto el resumen anterior como la siguiente descripción detallada son solo ejemplares y explicativos, y no son restrictivos de la invención como se reivindica. La presente invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones que no se incluyen en estas reivindicaciones son solo para propósitos de referencia.

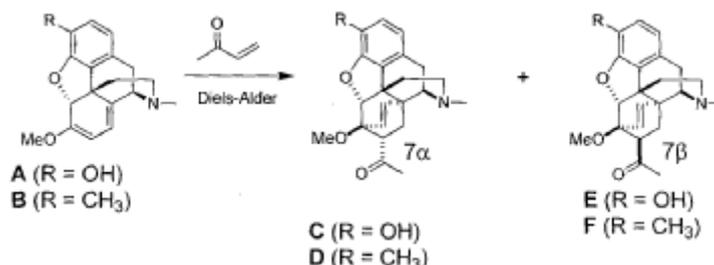
Descripción detallada de la invención

45 Los 6 α ,14 α -etenomorfinanos se sintetizan en la bibliografía usando una ruta sintética que comprende una reacción de Diels-Alder entre un morfina-6,8-dieno y un dienófilo como se muestra a continuación en el Esquema 1. Cuando la tebaína (B) u oripavina (A) es el dieno, el grupo 6-metoxi determina la estereo- y regio-selectividad de la reacción de Diels-Alder polarizando el sistema de dieno, y el producto principal de la reacción de cicloadición es el 6 α ,14 α -etenomorfinano sustituido en 7 α , junto con una cantidad menor (~ 1-5%) del isómero sustituido en 7 β (excepto para compuestos en los que el CN está en la posición para R³, en los que el producto de la reacción de cicloadición forma una mezcla de alrededor de 1:1 de epímeros 7 α y 7 β). Debido a una alta regio-selectividad de la reacción, los

isómeros sustituidos en 8 generalmente no se observan en absoluto (Bentley et al., J. Am. Chem. Soc. 89: 3267-3273 (1967); Ghosh et al., J. Org. Chem. 48: 4137-4139 (1983)).

Esquema 1

Reacción de Diels-Alder de Morfinan-6,8-dienos con metilvinilcetona



5

El 6 α -14 α -etenomorfinano sustituido en 7 α es un precipitado que se aísla mediante una filtración simple y usualmente se obtiene en alta pureza sin la necesidad de un procedimiento de purificación adicional. Dado que el derivado sustituido en 7 α es accesible mediante tal simple procedimiento de aislamiento, se usa generalmente como estructura para una derivación adicional.

10

Dado que la reacción de Diels-Alder entre un morfinan-6,8-dieno y un dienófilo da casi exclusivamente el aducto 7 α , el aislamiento del epímero 7 β (por ejemplo, E o F) requiere, en comparación con el aislamiento del isómero 7 α (por ejemplo, C o D), un procedimiento de purificación mucho más elaborado y da el epímero 7 β solo con un rendimiento muy bajo. Por ejemplo, la reacción de Diels-Alder de metilvinilcetona con tebaína (B) dio el isómero 7 α D con un rendimiento del 98% por filtración simple. Del filtrado, se aisló el isómero 7 β F por cristalización fraccionada con un rendimiento total de 0.49% (Bentley et al., supra).

15

También, Marton et al. (Synth. Commun. 25: 829-848 (1995)) describen otro ejemplo del engorroso procedimiento de purificación que describe el protocolo mejor conocido actualmente para el aislamiento de un isómero β . En este procedimiento, a partir de la tebaína, se informa de la separación de la β -dihidrotevina con un rendimiento global del 0.92%.

20

Se ha descubierto ahora que los 6 α ,14 α -etenomorfinanos sustituidos en 7 β y los 6 α ,14 α -etenomorfinanos sustituidos en 7 α se pueden separar fácilmente de una mezcla de epímeros con los correspondientes epímeros 7 α en un procedimiento simple que da epímeros 7 β con alrededor de 98-100% de pureza y alta recuperación (de alrededor de 40% a más de 80%).

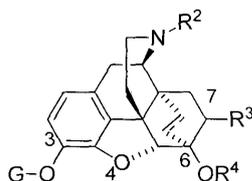
25

En consecuencia, la presente descripción proporciona un procedimiento para incrementar la proporción del epímero 7 β en una mezcla de epímeros 7 α /7 β de un 6 α ,14 α -etenomorfinano sustituido en 7 o un 6 α ,14 α -etenomorfinano sustituido en 7, comprendiendo dicho procedimiento:

poner en contacto una disolución de la mezcla de epímeros 7 α /7 β con un ácido para proporcionar un precipitado, y aislar el precipitado para proporcionar un precipitado aislado y unas aguas madres.

30

En una realización, el procedimiento de la presente invención incrementa la proporción del epímero 7 β en una mezcla de epímeros 7 α /7 β de un compuesto de Fórmula I.



I, en la que:

G es R¹ o un grupo protector de hidroxilo PG;

35

R¹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en el que las porciones cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo de los mismos están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, carboxi, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxicarbonilo;

R² es

(a) hidrógeno, ciano, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo o carboxamido; o

(b) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxicarbonilo;

R³ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquenil)alquilo, (cicloalquenil)alquenilo, (heterociclo)alquilo, (heterociclo)alquenilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, alquilcarbonilo, (arilalquil)carbonilo, formilo y ciano, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de formilo o ciano, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxicarbonilo;

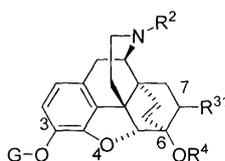
R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquenil)alquilo, (cicloalquenil)alquenilo, (heterociclo)alquilo, (heterociclo)alquenilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquilo y heteroarilalquenilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxicarbonilo; y

// es un enlace sencillo o un enlace doble.

El epímero 7β y el epímero 7α de los compuestos de Fórmula I se pueden representar como las Fórmulas I^b y I^a, respectivamente:



En otra realización, el procedimiento de la presente invención incrementa la proporción del epímero 7β en una mezcla de epímeros 7α/7β de un compuesto de Fórmula II



II, en la que:

G es R¹ o un grupo protector de hidroxilo PG;

R¹ es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en el que las porciones cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo de los mismos están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, carboxi, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxicarbonilo;

R² es

(a) hidrógeno, ciano, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo o carboxamido; o

(b) alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (arilalcoxi)carbonilo, o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxicarbonilo;

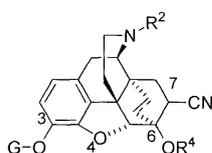
R³¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)alquenilo, (cicloalquenil)alquilo, (cicloalquenil)alquenilo, (heterociclo)alquilo, (heterociclo)alquenilo, arilalquilo, arilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, alquilcarbonilo, (arilalquil)carbonilo y formilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de formilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxicarbonilo;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalqueno)alquilo, (cicloalqueno)alqueno, (heterociclo)alquilo, (heterociclo)alqueno, arilalquilo, arilalqueno, heteroarilalquilo y heteroarilalqueno, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidróxido, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcóxicarbonilo; y

↔ es un enlace sencillo o un enlace doble.

En este aspecto de la presente invención, el precipitado aislado contiene una proporción aumentada del epímero 7β en forma de una sal en relación con la mezcla de epímeros 7α/7β de un compuesto de Fórmula II. En una realización, la proporción de epímero 7β en el precipitado aislado es por lo menos alrededor de 60%, por lo menos alrededor de 70%, por lo menos alrededor de 80%, o por lo menos alrededor de 90%.

En otra realización, el procedimiento de la presente invención incrementa la proporción del epímero 7β en una mezcla de epímeros 7α/7β de un compuesto de Fórmula III:



III, en la que:

G es R¹ o un grupo protector de hidroxilo PG;

R¹ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en el que las porciones cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo de los mismos están opcionalmente sustituidas con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidróxido, alquilo, halo, haloalquilo, carboxi, alcoxi, alquilcarbonilo y alcóxicarbonilo;

R² es

(a) hidrógeno, ciano, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo o carboxamido; o

(b) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidróxido, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcóxicarbonilo;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalqueno)alquilo, (cicloalqueno)alqueno, (heterociclo)alquilo, (heterociclo)alqueno, arilalquilo, arilalqueno, heteroarilalquilo y heteroarilalqueno, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidróxido, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcóxicarbonilo; y

↔ es un enlace sencillo o un enlace doble.

En este aspecto de la presente invención, una proporción incrementada de la sal de epímero de 7β, con respecto a la mezcla de epímeros 7α/7β de un compuesto de Fórmula III, se puede encontrar en el precipitado aislado o en las aguas madres dependiendo de las condiciones (es decir, el ácido y/o el disolvente) de la precipitación. En una realización, el precipitado aislado contiene una proporción incrementada del epímero 7β en forma de una sal en relación con la mezcla de epímeros 7α/7β de un compuesto de Fórmula III. En esta realización, la proporción de epímero 7β en el precipitado aislado es por lo menos alrededor de 60%, por lo menos alrededor de 70%, por lo menos alrededor de 80%, o por lo menos alrededor de 90%. En otra realización, las aguas madres contienen una proporción incrementada del epímero 7β en forma de una sal en relación con la mezcla de epímeros 7α/7β de un compuesto de Fórmula III. En esta realización, la proporción de epímero 7β en el precipitado aislado es por lo menos alrededor de 60%, por lo menos alrededor de 70%, por lo menos alrededor de 80%, o por lo menos alrededor de 90%.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un procedimiento para purificar el epímero 7β de una mezcla de epímeros 7α/7β de un 6α,14α-etenomorfinano sustituido en 7 o un 6α,14α-etanomorfino sustituido en 7. Dicho procedimiento comprende poner en contacto una disolución de la mezcla de epímeros 7α/7β con un ácido en condiciones propicias para la precipitación del epímero 7β, y aislar el precipitado. En una realización, la proporción del epímero 7β en forma de una sal en el precipitado aislado en relación con la mezcla de epímeros 7α/7β es por lo

menos alrededor de 60%, por lo menos alrededor de 70%, por lo menos alrededor de 80%, o por lo menos alrededor de 90%.

En una realización, el procedimiento comprende purificar el epímero 7β de una mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ de un compuesto de Fórmula I.

5 En otra realización, el procedimiento comprende purificar el epímero 7β de una mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ de un compuesto de Fórmula II.

En otra realización, el procedimiento comprende purificar el epímero 7β de una mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ de un compuesto de Fórmula III.

10 La mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ usada en los procedimientos de la presente invención puede ser, por ejemplo, la mezcla de reacción después de la reacción de Diels-Alder (por ejemplo, las aguas madres obtenidas después de que el primer precipitado se separa por filtración), la mezcla de reacción después de la funcionalización adicional del grupo cetona (por ejemplo, después de la reacción con un reactivo de Grignard), o la mezcla de reacción después de la hidrogenación del doble enlace. En una realización, la mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ usada en los procedimientos de la presente invención es el producto de la epimerización del primer precipitado o las aguas madres obtenidas
15 después de la formación de la sal. En una realización, antes de poner en contacto con el ácido, la mezcla de reacción se concentra típicamente, y a continuación se disuelve cualquier precipitación añadiendo opcionalmente un disolvente y calentando para obtener una disolución.

En otra realización, las aguas madres se concentran a sequedad y el residuo se redisuelve en un disolvente a una temperatura elevada para obtener una disolución antes de añadir el ácido.

20 En ciertas realizaciones, la mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ puede ser un precipitado aislado que se purifica adicionalmente con respecto al epímero 7β mediante los procedimientos de la presente invención. En este aspecto de la invención, la mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ se disuelve primero en un disolvente a una temperatura elevada para obtener una disolución de la mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ antes de añadir el ácido.

25 En una realización, la disolución de la mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ se pone en contacto con el ácido a alrededor de temperatura ambiente. En otra realización, la disolución de la mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ se pone en contacto con el ácido a de alrededor de 50°C a alrededor del punto de ebullición de la disolución. Preferentemente, la temperatura de la disolución es de alrededor de 55°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y más preferentemente la temperatura de la disolución es de alrededor de 60°C a la temperatura de reflujo del disolvente. En otra realización, la temperatura de la disolución de la mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ es de alrededor de 55°C a alrededor de 80°C, y más
30 preferentemente la temperatura es de alrededor de 60°C a alrededor de 80°C.

Los disolventes apropiados a usar en el procedimiento de la presente invención incluyen, por ejemplo, alcoholes alifáticos, disolventes aromáticos, éteres (tales como éteres alifáticos o THF), y acetonitrilo, o combinaciones de los mismos. Típicamente, el disolvente es un alcohol alifático, un disolvente aromático y un éter alifático, o combinaciones de los mismos.

35 En una realización, el disolvente es un alcohol alifático o mezclas de los mismos. Los alcoholes alifáticos apropiados incluyen alcoholes C_{1-6} , tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, n-pentanol y n-hexanol, y preferentemente metanol, etanol, n-propanol e iso-propanol, y preferentemente isopropanol.

En otra realización, el disolvente es un disolvente aromático. Los disolventes aromáticos apropiados incluyen, por ejemplo, tolueno, xileno y benceno, y preferentemente tolueno.

40 En otra realización, el disolvente es un éter alifático. Los éteres alifáticos apropiados incluyen, por ejemplo, los cicloalquil de C_{5-6} -alquil de C_{1-6} -éteres, tal como ciclopentil-metil-éter.

Típicamente, el disolvente en los procedimientos de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, tolueno y ciclopropil-metil-éter, o el disolvente puede ser una combinación (es decir, una mezcla) de estos disolventes.

45 La disolución de la mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ se pone en contacto con el ácido a la temperatura elevada o después de enfriarla, por ejemplo, a temperatura ambiente. Típicamente, la disolución de la mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ se pone en contacto con el ácido a una temperatura elevada y a continuación la mezcla se enfría para formar un precipitado. La disolución de la mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ se pone en contacto con el ácido, por ejemplo, simplemente añadiendo, preferentemente porción a porción (o gota a gota cuando se disuelve en un disolvente
50 apropiado), una cantidad suficiente del ácido a la disolución y mezclando. La cantidad suficiente de ácido es una cantidad que es necesaria para convertir el epímero 7β de la mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ en su sal. En una realización, la cantidad de ácido es de alrededor de 0.5 a alrededor de 1.5 equivalentes basado en la cantidad del epímero 7β . En otra realización, la cantidad del ácido es de alrededor de 0.8 a alrededor de 1.3 equivalentes, preferentemente de alrededor de 0.9 a alrededor de 1.2 equivalentes, y más preferentemente de alrededor de 1.0 o
55 alrededor de 1.1 equivalentes basado en la cantidad de epímero 7β . La cantidad de epímero 7β del 6α -14 α -

etenomorfinano sustituido en 7 o del 6 α ,14 α -etanomorfinano sustituido en 7 se puede determinar por métodos convencionales descritos en la técnica, tales como, por ejemplo, por ¹H RMN: interacción de los protones H-5, como se describe en Uff et al., *Magnetic Resonance in Chemistry* 23: 6 (1985); Marion, J., et al., *Acta Chemica Scandinavia* 52: 1234-1238 (1998); y Derrick, I., et al., *Tetrahedron Letters* 41: 7571- 7576 (2000), y por HPLC como se describe en los ejemplos.

En una realización, la proporción del epímero 7 β en la mezcla de epímeros 7 α /7 β es de por lo menos alrededor de 20%. En otra realización, la proporción del epímero 7 β en la mezcla de epímeros 7 α /7 β es por lo menos alrededor de 50%.

En una realización, el ácido es un ácido aquiral. En otra realización, el ácido es un ácido quiral.

En una realización, el ácido se selecciona del grupo que consiste en un ácido monocarboxílico alifático y un ácido dicarboxílico alifático, o una combinación de los mismos, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. En otra realización, el ácido es un ácido monocarboxílico alifático saturado o insaturado opcionalmente sustituido, y preferentemente un ácido monocarboxílico alifático de C₁₋₆ saturado o insaturado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo. Típicamente, en este aspecto de la invención, el ácido es un ácido monocarboxílico alifático de C₁₋₄ saturado no sustituido, o un ácido monocarboxílico alifático de C₁₋₄ saturado sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, yodo e hidroxilo. Ventajosamente, el ácido monocarboxílico se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido trifluoroacético (TFA), ácido tricloroacético y ácido tribromoacético, y preferentemente TFA.

En otra realización, el ácido es un ácido dicarboxílico alifático opcionalmente sustituido, saturado o insaturado, y preferentemente un ácido dicarboxílico alifático saturado de C₂₋₆ opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo. Típicamente, en este aspecto de la invención, el ácido es un ácido dicarboxílico alifático de C₂₋₆ insaturado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo, y preferentemente un ácido dicarboxílico alifático de C₂₋₆ insaturado no sustituido. Ventajosamente, el ácido dicarboxílico es ácido fumárico o ácido maleico.

El precipitado se puede aislar mediante cualquier procedimiento de separación convencional. Los procedimientos de separación apropiados para aislar el precipitado incluyen, por ejemplo, filtración, tal como filtración al vacío y separaciones centrífugas. Preferentemente, el precipitado se aísla por filtración, y la torta de filtro se lava opcionalmente para retirar cualquier aguas madres residuales.

En otra realización, G en los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I-III es R¹.

En otra realización, R¹ es hidrógeno.

En otra realización, R¹ es alquilo, alqueno, o alquino, y específicamente alquilo de C₁₋₄, alqueno de C₂₋₄, o alquino de C₂₋₄. En otra realización, R¹ es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, terc-butilo, iso-butilo, o sec-butilo, y R¹ es ventajosamente metilo. En otra realización, R¹ es etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, o sec-butenilo. En otra realización, R¹ es etinilo, propinilo, butinilo, o 2-butinilo.

En otra realización, R¹ es (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en el que las porciones cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo de los mismos están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, carboxi, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxycarbonilo.

Los grupos (cicloalquil)alquilo apropiados para R¹ incluyen grupos cicloalquil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₄, y específicamente grupos cicloalquil de C₃₋₆-alquilo de C₁₋₄, en los que la porción cicloalquilo está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, carboxi, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxycarbonilo. En otra realización, R¹ es ciclopropil-alquilo de C₁₋₄, ciclobutil-alquilo de C₁₋₄, ciclopentil-alquilo de C₁₋₄, o ciclohexil-alquilo de C₁₋₄, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, carboxi, alcoxi de C₁₋₄, alquil de C₁₋₄-carbonilo, y alcoxi de C₁₋₄-carbonilo. En otra realización, R¹ es (ciclopropil)metilo, 2-(ciclopropil)etilo o 3-(ciclopropil)propilo no sustituidos.

Los grupos (heterociclo)alquilo apropiados para R¹ incluyen heterociclo de 5 o 6 miembros-alquilo de C₁₋₄, en los que la porción heterociclo está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, carboxi, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxycarbonilo; y típicamente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, carboxi, alcoxi de C₁₋₄, alquil de C₁₋₄-carbonilo y alcoxi de C₁₋₄-carbonilo. En otra realización, R¹ es heterociclo de 5 o 6 miembros-alquilo de C₁₋₄, tal como tetrahidrofuranil-alquilo de C₁₋₄.

Los grupos arilalquilo apropiados para R¹ incluyen grupos aril-alquilo de C₁₋₄ en los que la porción arilo está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, carboxi, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxycarbonilo; y típicamente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, carboxi, alcoxi de C₁₋₄, alquil de C₁₋₄-carbonilo y alcoxi de C₁₋₄-carbonilo. En otra realización, R¹ es arilo de C₆₋₁₀-alquilo de C₁₋₄ sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, carboxi, alcoxi de C₁₋₄, alquil de C₁₋₄-carbonilo y alcoxi de C₁₋₄-carbonilo. En otra realización, R¹ es bencilo, fenetilo o naftilmetilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, metilo, etilo, flúor, bromo, yodo, cloro, trifluorometilo, carboxi, metoxi, etoxi, metilcarbonilo, etilcarbonilo, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. En otra realización, R¹ es arilo de C₆₋₁₀-alquilo de C₁₋₄ no sustituido, tal como bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, naftilmetilo, 2-naftiletilo, 3-naftilpropilo y 4-naftilbutilo; típicamente bencilo y fenetilo, y especialmente bencilo.

Los grupos heteroarilalquilo apropiados para R¹ incluyen grupos heteroaril-alquilo de C₁₋₄ en los que la porción heteroarilo está opcionalmente sustituida con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, carboxi, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxycarbonilo; y típicamente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, carboxi, alcoxi de C₁₋₄, alquil de C₁₋₄-carbonilo y alcoxi de C₁₋₄-carbonilo. En otra realización, R¹ es heteroarilo de 5 o 6 miembros-alquilo de C₁₋₄, tal como furanil-alquilo de C₁₋₄, sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, carboxi, alcoxi de C₁₋₄, alquil de C₁₋₄-carbonilo y alcoxi de C₁₋₄-carbonilo; y típicamente seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo de C₁₋₂, carboxi, alcoxi de C₁₋₂, alquil de C₁₋₂-carbonilo y alcoxi de C₁₋₂-carbonilo

En otra realización, R² en los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I-III es hidrógeno, ciano, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, o carboxamido. En este aspecto de la invención, típicamente R² es hidrógeno, ciano, alquil de C₁₋₄-carbonilo, alcoxi de C₁₋₄-carbonilo, -CONH₂, -CON(H)-alquilo de C₁₋₄, -CON(alquilo de C₁₋₄)₂, o -CON(H)Ph.

En otra realización, R² es alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxycarbonilo. Los compuestos útiles incluyen aquellos en los que R² es alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalqueno de C₃₋₇, heterociclo de 5 o 6 miembros, arilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₄, cicloalqueno de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₄, heterociclo de 5 o 6 miembros-alquilo de C₁₋₄, aril-alquilo de C₁₋₄, heteroaril de 5 o 6 miembros-alquilo de C₁₋₄, aril de C₁₋₄-alcoxycarbonilo, o heteroaril de 5 o 6 miembros-alcoxi de C₁₋₄-carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxycarbonilo. En otra realización, R² es alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalqueno de C₃₋₇, heterociclo de 5 o 6 miembros, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, cicloalquil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₄, cicloalqueno de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₄, heterociclo de 5 o 6 miembros-alquilo de C₁₋₄, aril de C₆₋₁₀-alquilo de C₁₋₄, heteroaril de 5 o 6 miembros-alquilo de C₁₋₄, aril de C₆₋₁₀-alcoxi de C₁₋₄-carbonilo, o heteroaril de 5 o 6 miembros-alcoxi de C₁₋₄-carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, carboxi, alcoxi de C₁₋₄, alquil de C₁₋₄-carbonilo y alcoxi de C₁₋₄-carbonilo y especialmente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, metilo, etilo, halo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, metilcarbonilo, etilcarbonilo, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. En otra realización, R² es cicloalquil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₄ o cicloalqueno de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₄, y especialmente cicloalquil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₄, tal como ciclopropil-alquilo de C₁₋₄, ciclobutil-alquilo de C₁₋₄, ciclopropil-alquilo de C₁₋₄, o ciclohexil-alquilo de C₁₋₄, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, alquil de C₁₋₄-carbonilo y alcoxi de C₁₋₄-carbonilo y especialmente opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, metilo, etilo, halo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, metilcarbonilo, etilcarbonilo, metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. En otra realización, R² es ciclopropilmetilo, 2-(ciclopropil)etilo o 3-(ciclopropil)propilo no sustituidos.

En otra realización, R³ en compuestos de Fórmula I o R³¹ en compuestos de Fórmula II se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalqueno de C₃₋₇, heterociclo de 5 a 6 miembros, arilo de C₆₋₁₂, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, cicloalquil de C₃₋₇-alqueno de C₂₋₆, cicloalqueno de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, cicloalqueno de C₃₋₇-alqueno de C₂₋₆, heterociclo de 5 a 6 miembros-alquilo de C₁₋₄, heterociclo de 5 a 6 miembros-alqueno de C₂₋₄, aril de C₆₋₁₂-alquilo de C₁₋₆, aril de C₆₋₁₂-alqueno de C₂₋₆, heteroaril de 5 a 10 miembros-alquilo de C₁₋₄, heteroaril de 5 a 10 miembros-alqueno de C₂₋₆, alquil de C₁₋₆-carbonilo, aril de C₆₋₁₂-alquil de C₁₋₄-carbonilo, y formilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de formilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, hidroxil-alquilo de C₁₋₆, halo, halo-alquilo de C₁₋₅,

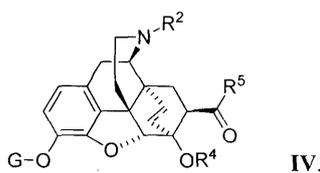
alcoxi de C₁₋₆, alquil de C₁₋₆-carbonilo y alcoxi de C₁₋₆-carbonilo. En otra realización, R³ es alquil de C₁₋₆-carbonilo, que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, hidroxil-alquilo de C₁₋₆, halo, halo-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquil de C₁₋₆-carbonilo y alcoxi de C₁₋₆-carbonilo.

5 En otra realización, R⁴ en los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I-III se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalqueno de C₃₋₇, heterociclo de 5 a 6 miembros, arilo de C₆₋₁₂, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, cicloalquil de C₃₋₇-alqueno de C₂₋₆, cicloalqueno de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, cicloalqueno de C₃₋₇-alqueno de C₂₋₆, heterociclo de 5 a 6 miembros-alquilo de C₁₋₆, heterociclo de 5 a 6 miembros-alqueno de C₂₋₆, aril de C₆₋₁₂-alquilo de C₁₋₆, aril de C₆₋₁₂-alqueno de C₂₋₆, heteroaril de 5 a 10 miembros-alquilo de C₁₋₆, y heteroaril de 5 a 10 miembros-alqueno de C₂₋₆, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, halo, halo-alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, alquil de C₁₋₆-carbonilo, y alcoxi de C₁₋₆-carbonilo. Típicamente, R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ no sustituido.

15 En otra realización, --- es un enlace sencillo en compuestos de cualquiera de las Fórmulas I-III.

En otra realización, = es un doble enlace en compuestos de cualquiera de las Fórmulas I-III.

En otra realización, el epímero 7 β de compuestos de cualquiera de las Fórmulas I-II está representado por la Fórmula IV:

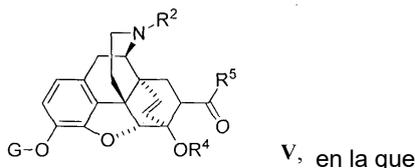


IV,

20 en la que

R¹, R², R⁴, G, y --- son como se define anteriormente para la Fórmula I, y R⁵ es H o alquilo de C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en alquilo hidroxilo, hidroxil-alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₆, alquil de C₁₋₆-carbonilo, y alcoxi de C₁₋₆-carbonilo.

25 En otra realización, la mezcla de epímeros 7 α /7 β de un compuesto de Fórmula I está representada por la Fórmula V:



V, en la que

R¹, R², R⁴ y G son como se define anteriormente para la Fórmula I, y R⁵ es alquilo de C₁₋₆, que está sin sustituir o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxil-alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, alquil de C₁₋₄-carbonilo, y alcoxi de C₁₋₄-carbonilo.

30 En otra realización, en compuestos de cualquiera de las Fórmulas I-V, R¹ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o bencilo; R² es alqueno de C₂₋₆, ciclopropil-alquilo de C₁₋₄, ciclobutil-alquilo de C₁₋₄, ciclopentil-alquilo de C₁₋₄, o ciclohexil-alquilo de C₁₋₄, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, alquil de C₁₋₄-carbonilo, y alcoxi de C₁₋₄-carbonilo; y R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆. En otra realización, R² es alqueno de C₂₋₆ no sustituido o ciclopropil-alquilo de C₁₋₄ no sustituido. En otra realización, R² es (ciclopropil)metilo. En otra realización, R¹ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o bencilo. En otra realización, R² es (ciclopropil)metilo.

En otra realización, G en compuestos de cualquiera de las Fórmulas I-V es un grupo protector de hidroxilo PG.

40 Los grupos protectores de hidroxilo apropiados para PG son bien conocidos e incluyen, por ejemplo, cualquier grupo protector de hidroxilo apropiado descrito en Wuts, P. G. M. & Greene, T.W., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4rd Ed., pp. 16-430 (J. Wiley & Sons, 2007). La expresión "grupo protector de hidroxilo", Como se usa aquí, se refiere a un grupo que bloquea (es decir, protege) la funcionalidad hidroxilo mientras se llevan a cabo reacciones en otros grupos funcionales o partes de la molécula. Las personas expertas en la técnica estarán familiarizadas con la selección, unión y escisión de los grupos protectores y apreciarán que en la técnica se conocen muchos grupos protectores diferentes, dependiendo de la idoneidad de un grupo protector u otro del esquema sintético

particular que se planea. Los grupos protectores de hidroxilo apropiados generalmente se pueden introducir y retirar selectivamente usando condiciones de reacción suaves que no interfieran con otras porciones de los compuestos objetivo. Estos grupos protectores se pueden introducir o retirar en una etapa conveniente usando métodos conocidos en la técnica. Las propiedades químicas de tales grupos, los métodos para su introducción y retirada son conocidos en la técnica y se pueden encontrar, por ejemplo, en Greene, T.W. y Wuts, P. G. M., anterior. Se pueden encontrar grupos protectores de hidroxilo adicionales, por ejemplo, en la Patente de EE.UU. No. 5952495, publicación de solicitud de Patente de EE.UU. No. 2008/0312411, documentos WO 2006/035195, y WO 98/02033. Los grupos protectores de hidroxilo apropiados incluyen el grupo metoximetilo, tetrahidropiraniolo, terc-butilo, alilo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, acetilo, pivaloilo, benzoilo, bencilo (Bn) y p-metoxibencilo

Para una persona experta en la técnica es evidente que ciertos grupos incluidos en las definiciones de R¹ y PG se solapan, tales como terc-butilo, bencilo, etc., y, de este modo, ciertos compuestos de Fórmulas I-V que tienen grupos R¹ que actúan como grupos protectores de hidroxilo puede ser farmacéuticamente activos.

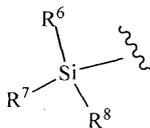
En una realización, el grupo protector de hidroxilo PG se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, acilo, sililo y carbonato, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido.

En otra realización, el grupo protector de hidroxilo es un grupo alquilo, típicamente un grupo alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido y apropiadamente metilo no sustituido o terc-butilo.

En otra realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo arilalquilo. Los grupos arilalquilo apropiados incluyen, por ejemplo, un grupo bencilo no sustituido, grupos bencilo sustituidos, tales como p-metoxibencilo y naftilmetilo.

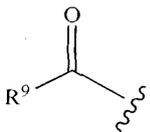
En otra realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo heterociclo, tal como tetrahidropiraniolo no sustituido o tetrahidropiraniolo opcionalmente sustituido.

En otra realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo sililo. El término "sililo", como se emplea aquí, se refiere al siguiente grupo que tiene la estructura:



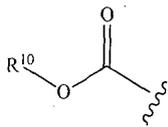
en la que R⁶, R⁷ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, (cicloalquil)alquilo o arilalquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. En una realización, el grupo sililo es trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo o tri-isopropilsililo.

En otra realización, el grupo protector de hidroxilo PG es un grupo acilo. El término "acilo", tal como se emplea aquí, se refiere a la siguiente estructura:



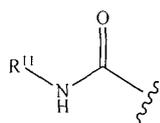
en la que R⁹ es alquilo, cicloalquilo, arilo, (cicloalquil)alquilo, o arilalquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. El grupo acilo puede ser, por ejemplo, alquil de C₁₋₄-carbonilo (tal como, por ejemplo, acetilo), arilcarbonilo (tal como, por ejemplo, benzoilo), levulinoilo, o pivaloilo. En otra realización, el grupo acilo es benzoilo.

En otra realización, el grupo protector de hidroxilo es un grupo carbonato. El término "carbonato", tal como se emplea aquí, se refiere a la siguiente estructura:



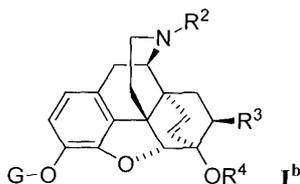
en la que R¹⁰ es alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, arilo, (cicloalquil)alquilo, o arilalquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. Típicamente, R¹⁰ es alquilo de C₁₋₁₀ (por ejemplo, 2,4-dimetilpent-3-ilo), alquenoilo de C₂₋₆ (por ejemplo, etenilo o prop-2-enilo, es decir, alilo), cicloalquilo de C₃₋₁₂ (por ejemplo, adamantilo), fenilo o bencilo.

En otra realización, el grupo protector de hidroxilo es un grupo carbamato. El término "carbamato", como se emplea aquí, se refiere a la siguiente estructura:



, en la que R¹¹ es alquilo, alquenido, cicloalquilo, arilo, (cicloalquil)alquilo o arilalquilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido. Típicamente, R¹¹ es alquilo de C₁₋₁₀ (por ejemplo, terc-butilo, 2,4-dimetilpent-3-ilo), alquenido de C₂₋₆ (por ejemplo, etenilo o prop-2-enilo, es decir, alilo), cicloalquilo de C₃₋₁₂ (por ejemplo, adamantilo), fenilo, o bencilo.

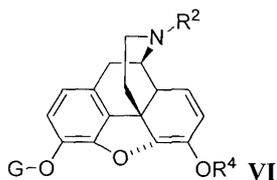
5 La presente invención también se refiere a la preparación de compuestos sustituidos en 7β de Fórmula I^b:



y sales de la misma, en la que

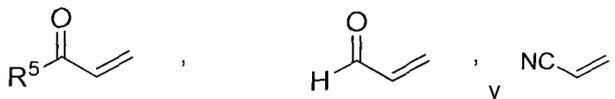
G y R²-R⁴ son como se define anteriormente para la Fórmula I, que comprende:

a) realizar una reacción de Diels-Alder entre un compuesto de Fórmula VI:



10

en la que G y R² son como se define anteriormente para la Fórmula I, y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



15

en la que R⁵ es como se define anteriormente para la Fórmula IV, para formar una mezcla de epímeros 7α/7β del compuesto de Fórmula I, en la que // es un doble enlace;

b) formar un primer precipitado de la mezcla de epímeros 7α/7β;

c) aislar el primer precipitado de la mezcla de reacción para obtener unas primeras aguas madres;

d) opcionalmente, reducir el volumen de las primeras aguas madres, y poner en contacto las primeras aguas madres con un ácido para proporcionar un segundo precipitado;

20

e) aislar el segundo precipitado para obtener el compuesto de Fórmula I^b en forma de una sal, en la que // es un doble enlace, y una segundas aguas madres;

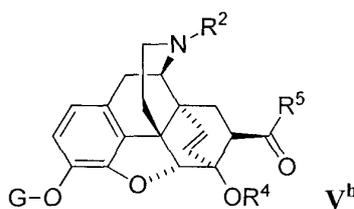
f) convertir opcionalmente la sal en su base libre; y

g) hidrogenar opcionalmente el doble enlace para obtener un compuesto de Fórmula I^b, en el que // es un enlace sencillo.

25

Las segundas aguas madres y/o el primer precipitado se epimerizan y procesan opcionalmente según la etapa d) anterior.

La presente invención también se refiere a la preparación de compuestos sustituidos en 7β de Fórmula V^b:



y sales de la misma, en la que

G es R¹ o un grupo protector de hidroxilo PG;

5 R¹ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en el que las porciones cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo de los mismos están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, carboxi, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxicarbonilo;

R² es

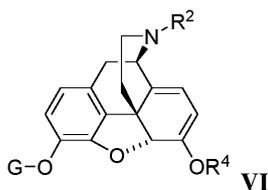
(a) hidrógeno, ciano, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo o carboxamido; o

10 (b) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxicarbonilo;

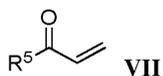
15 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalqueno)alquilo (cicloalqueno)alqueno, (heterociclo)alquilo, (heterociclo)alqueno, arilalquilo, arilalqueno, heteroarilalquilo y heteroarilalqueno, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxicarbonilo; y

20 R⁵ es alquilo de C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, alquil de C₁₋₄-carbonilo, y alcoxi de C₁₋₄-carbonilo, que comprende:

a) realizar una reacción de Diels-Alder entre un compuesto de Fórmula VI:



25 en la que G, R² y R⁴ son como se define anteriormente, y un compuesto de Fórmula VII:



en la que R⁵ es como se define anteriormente, para formar una mezcla de epímeros 7α/7β del compuesto de Fórmula V;

30 b) formar un primer precipitado de la mezcla de epímeros 7α/7β;

c) aislar el primer precipitado de la mezcla de reacción para obtener unas primeras aguas madres;

d) reducir opcionalmente el volumen de las primeras aguas madres, y poner en contacto las primeras aguas madres con un ácido para proporcionar un segundo precipitado;

35 e) aislar el segundo precipitado para obtener el compuesto de Fórmula V^b en forma de una sal, y unas segundas aguas madres; y

f) convertir opcionalmente la sal en su base libre.

En una realización, la proporción de epímero 7 β en las primeras aguas madres obtenidas de la reacción de Diels-Alder es de por lo menos alrededor de 10%, por lo menos alrededor de 15%, por lo menos alrededor de 20%, o por lo menos alrededor de 25%.

5 El primer precipitado se forma típicamente al enfriar la mezcla de reacción de Diels-Alder y contiene el epímero 7 α como el producto principal. El primer precipitado se puede aislar, por ejemplo, mediante filtración, tal como filtración al vacío o separadores centrífugos. Típicamente, las primeras aguas madres se concentran parcialmente, por ejemplo, por evaporación, después del aislamiento del primer precipitado de la mezcla de epímeros 7 α /7 β . A
10 continuación, preferentemente, las primeras aguas madres se calientan para disolver cualquier precipitado de la mezcla de epímeros 7 α /7 β y para obtener una disolución que contiene la mezcla de epímeros 7 α /7 β . Opcionalmente, se pueden añadir uno o más disolventes adicionales a las primeras aguas madres. En otra
15 realización, las primeras aguas madres se concentran a sequedad y el residuo se redisuelve en un disolvente para obtener una disolución. Los disolventes útiles son los descritos anteriormente en relación con la Fórmula I, y se seleccionan típicamente del grupo que consiste en alcoholes alifáticos, disolventes aromáticos, éteres alifáticos y combinaciones de los mismos. Preferentemente, el disolvente es isopropanol (IPA). Típicamente, las primeras aguas
20 madres parcialmente concentradas que incluyen el disolvente adicional opcional, o la disolución obtenida del residuo, se calientan a una temperatura de alrededor de 50°C a alrededor del punto de ebullición de la disolución. Preferentemente, la temperatura es de alrededor de 55°C a la temperatura de reflujo del disolvente, y más preferentemente la temperatura es de alrededor de 60°C a la temperatura de reflujo del disolvente. En otra
25 realización, la temperatura es de alrededor de 55°C a alrededor de 80°C, y más preferentemente, la temperatura es de alrededor de 60°C a alrededor de 80°C. El término "disolvente" aquí, incluye mezclas/combinaciones de uno o más disolventes.

Las primeras aguas madres calentadas se ponen en contacto con un ácido para obtener un segundo precipitado. En otra realización, las aguas madres calentadas se enfrían primero, por ejemplo, a temperatura ambiente, y a continuación se ponen en contacto con el ácido para obtener el segundo precipitado. Los ácidos apropiados y
25 preferibles son los descritos anteriormente en relación con los procedimientos para aumentar la proporción del epímero 7 β y purificar el epímero 7 β . En una realización, el ácido es TFA. En otra realización, la cantidad de ácido usado es de alrededor de 0.5 a alrededor de 1.5 equivalentes basado en la cantidad del epímero 7 β . En otra
30 realización, el ácido se usa en una cantidad de alrededor de 0.8 a alrededor de 1.3 equivalentes, preferentemente de alrededor de 0.9 a alrededor de 1.2 equivalentes, y más preferentemente de alrededor de 1.0 o alrededor de 1.1 equivalentes basado a la cantidad de epímero 7 β .

El segundo precipitado se puede aislar, por ejemplo, mediante filtración al vacío o separadores centrífugos. En una realización, la proporción de epímero 7 β en el segundo precipitado es por lo menos alrededor de 60%, por lo menos alrededor de 70%, por lo menos alrededor de 80%, o por lo menos alrededor de 90%.

35 Las sales formadas en los procedimientos de la presente invención se pueden convertir en sus bases libres por métodos conocidos en la técnica y por los métodos descritos en los ejemplos.

Las aguas madres obtenidas después de aislar el segundo precipitado (las segundas aguas madres) se enriquecen en el epímero 7 α , que se puede epimerizar, por ejemplo, al reaccionar con carbonato de potasio (K₂CO₃) o diazabicycloundec-7-eno (DBU), y a continuación repetir el procedimiento como se describe anteriormente para
40 obtener un segundo precipitado adicional del epímero 7 β . La epimerización se puede realizar, por ejemplo, como describen Marton, J., et al., Acta Chemica Scandinavia 52: 1234-1238 (1998), y Derrick, I., et al., Tetrahedron Letters 41: 7571-7576 (2000).

45 El primer precipitado también está enriquecido en el epímero 7 α . Este se puede epimerizar como se describe anteriormente al reaccionar con, por ejemplo, carbonato de potasio (K₂CO₃) o diazabicycloundec-7-eno (DBU), y a continuación repetir el procedimiento como se describe anteriormente para obtener un segundo precipitado adicional del epímero 7 β .

Los sustituyentes opcionales unidos a los anillos arilo, fenilo y heteroarilo ocupan cada uno el lugar de un átomo de hidrógeno que, de lo contrario, estaría presente en cualquier posición en los anillos arilo, fenilo o heteroarilo.

Los grupos halo o halógeno útiles incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

50 Los grupos alquilo útiles se seleccionan de grupos alquilo de C₁₋₁₀ de cadena lineal y cadena ramificada. Los grupos alquilo de C₁₋₁₀ típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo, entre otros. En una realización, los grupos alquilo útiles se seleccionan de grupos alquilo de C₁₋₆ de cadena lineal y grupos alquilo de C₃₋₆ de cadena ramificada. Los grupos alquilo de C₁₋₆ típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, entre
55 otros. En una realización, los grupos alquilo útiles se seleccionan de los grupos alquilo de C₂₋₆ de cadena lineal y los grupos alquilo de C₃₋₆ de cadena ramificada. Los grupos alquilo de C₂₋₆ típicos incluyen etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, entre otros. En una realización, los grupos alquilo útiles se seleccionan entre grupos alquilo de C₁₋₄ de cadena lineal y grupos alquilo de C₃₋₄ de cadena ramificada. Los grupos alquilo de C₁₋₄ típicos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, iso-butilo.

5 Los grupos cicloalquilo útiles se seleccionan de grupos hidrocarbonados cíclicos saturados que contienen de uno a tres anillos que tienen de tres a doce átomos de carbono (es decir, cicloalquilo de C₃₋₁₂) o el número de carbonos designado. En una realización, el cicloalquilo tiene uno o dos anillos. En otra realización, el cicloalquilo es un cicloalquilo de C₃₋₈. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalina, adamantilo y similares.

10 Los grupos cicloalqueno útiles se seleccionan de grupos hidrocarbonados cíclicos parcialmente insaturados (que contienen uno o dos dobles enlaces) que contienen de uno a tres anillos que tienen de cuatro a doce átomos de carbono (es decir, cicloalqueno de C₄₋₁₂) o el número de carbonos designado. En una realización, el cicloalqueno tiene uno o dos anillos. En otra realización, el cicloalqueno es un cicloalquilo de C₃₋₈. En una realización, el grupo cicloalqueno contiene un doble enlace. Los ejemplos de grupos cicloalqueno que contienen un doble enlace incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, ciclónonenilo, ciclodecenilo, entre otros. En otra realización, el grupo cicloalqueno contiene dos dobles enlaces. Preferentemente, los grupos cicloalqueno que contienen dos enlaces dobles tienen de cinco a doce átomos de carbono (es decir, cicloalcadienilo de C₅₋₁₂). Los grupos cicloalqueno ejemplares que tienen dos dobles enlaces incluyen ciclopentadienilo, ciclohexadienilo, cicloheptadienilo, ciclooctadienilo, ciclónonadienilo, ciclodecadienilo, entre otros.

15 Los grupos alqueno útiles se seleccionan de grupos alqueno de C₂₋₆ de cadena lineal y cadena ramificada, preferentemente alqueno de C₂₋₄. Los grupos alqueno de C₂₋₆ típicos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, sec-butenilo, pentenilo y hexenilo. Los grupos alqueno de C₂₋₄ típicos incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo y sec-butenilo.

20 Los grupos alquino útiles se seleccionan entre grupos alquino de C₂₋₆ de cadena lineal y cadena ramificada, preferentemente alquino de C₂₋₄. Los grupos alquino de C₂₋₆ típicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo, 2-butinilo, pentinilo y hexinilo. Los grupos alquino de C₂₋₄ típicos incluyen grupos etinilo, propinilo, butinilo y 2-butinilo.

25 Los grupos haloalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo de C₁₋₁₀ mencionados anteriormente sustituidos con uno o más átomos de flúor, cloro, bromo o yodo (por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1,-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y grupos triclorometilo).

30 Los grupos hidroxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo de C₁₋₁₀ mencionados anteriormente sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, tales como los grupos monohidroxialquilo y dihidroxialquilo (por ejemplo, grupos hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo e hidroxipentilo, y especialmente 2-hidroxi-3,3-dimetilbut-2-ilo, 2-hidroxipent-2-ilo, 2-hidroxiprop-2-ilo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo y 1,3-dihidroxiprop-2-ilo).

35 Los grupos alcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos alquilo de C₁₋₁₀ mencionados anteriormente (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, terc-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, heptiloxi, octiloxi, noniloxi y deciloxi).

40 Los grupos alcoxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo de C₁₋₁₀ anteriormente mencionados sustituidos con cualquiera de los grupos alcoxi mencionados anteriormente (por ejemplo, metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoximetilo, 2-etoxietilo, 3-etoxipropilo, 4-etoxibutilo, propoximetilo, iso-propoximetilo, 2-propoxietilo, 3-propoxipropilo, butoximetilo, terc-butoximetilo, isobutoximetilo, sec-butoximetilo y pentiloximetilo).

Los grupos haloalcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos haloalquilo de C₁₋₁₀ mencionados anteriormente (por ejemplo, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi).

Los grupos (cicloalquil)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo de C₁₋₁₀ mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos cicloalquilo mencionados anteriormente (por ejemplo, (ciclopropil)metilo, 2-(ciclopropil)etilo, (ciclopropilo)propilo, (ciclobutil)metilo, (ciclopentil)metilo, (ciclohexil)metilo, y similares).

45 Los grupos (cicloalquil)alqueno útiles incluyen cualquiera de los grupos alqueno de C₂₋₆ mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos cicloalquilo mencionados anteriormente.

50 Los grupos (cicloalqueno)alquilo útiles incluyen cualquiera de los anteriormente mencionados grupos alquilo de C₁₋₁₀ sustituidos con cualquiera de los grupos cicloalqueno anteriormente mencionados (por ejemplo, (ciclobutenil)metilo, 2-(ciclobutenil)etilo, (ciclobutenil)propilo, (ciclopentenil)metilo, (ciclohexenil)metilo, (ciclopentadienil)metilo, y similares).

Los grupos (cicloalqueno)alqueno útiles incluyen cualquiera de los grupos alqueno de C₂₋₆ mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos cicloalqueno mencionados anteriormente.

Los grupos arilo útiles son arilo de C₆₋₁₄, preferentemente arilo de C₆₋₁₂, y especialmente arilo de C₆₋₁₀.

Los grupos arilo de C_{6-14} típicos incluyen grupos fenilo, naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azulenilo, bifenilo, bifenilenilo y fluorenilo, más preferentemente grupos fenilo, naftilo y bifenilo.

Los grupos ariloxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos arilo mencionados anteriormente (por ejemplo, fenoxi).

5 Los grupos arilalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo de C_{1-10} mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos arilo mencionados anteriormente (por ejemplo, bencilo, fenetilo y similares).

Los grupos (arilalquil)carbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido con cualquiera de los grupos arilalquilo mencionados anteriormente.

10 Los grupos aralquiloxi o arilalcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos arilalquilo mencionados anteriormente (por ejemplo, benciloxi).

Los grupos (arilalcoxi)carbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido con cualquiera de los grupos arilalcoxi mencionados anteriormente (por ejemplo, (benciloxi)carbonilo).

15 El término "heteroarilo" o "heteroaromático", tal como se emplea aquí, se refiere a grupos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo, con 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica, y que contienen átomos de carbono y 1, 2 o 3 heteroátomos de oxígeno, nitrógeno, o azufre, o 4 átomos de nitrógeno. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, benzo[b]tienilo, nafto[2,3-b]tienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, piranilo, isobenzofuranilo, benzooxazonilo, cromenilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, cinnolilo, quinazolinilo, pterinidilo, 4aH-carbazolilo, carbazolilo, β -carbonililo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, tiazolilo, isotiazolilo, fenotiazolilo, isoxazolilo, furazanilo y fenoxazinilo. Los grupos heteroarilo típicos incluyen tienilo (por ejemplo, tien-2-ilo y tien-3-ilo), furilo (por ejemplo, 2-furilo y 3-furilo), pirrolilo (por ejemplo, pirrol-1-ilo, 1H-pirrol-2-ilo y 1H-pirrol-3-ilo), imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo, 1H-imidazol-2-ilo y 1H-imidazol-4-ilo), tetrazolilo (por ejemplo, tetrazol-1-ilo y tetrazol-5-ilo), pirazolilo (por ejemplo, 1H-pirazol-3-ilo, 1H-pirazol-4-ilo y 1H-pirazol-5-ilo), piridilo (por ejemplo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, y piridin-4-ilo), pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo y pirimidin-5-ilo), tiazolilo (por ejemplo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo y tiazol-5-ilo), isotiazolilo (por ejemplo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, e isotiazol-5-ilo), oxazolilo (por ejemplo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo y oxazol-5-ilo) e isoxazolilo (por ejemplo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, e isoxazol-5-ilo).

20 Los grupos heteroarilalquilo útiles incluyen cualquiera de la grupos alquilo de C_{1-10} anteriormente mencionados sustituidos con cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente (por ejemplo, (tien-2-il)metilo, 2-furilmétilo, (pirrol-1-il)metilo, 2-(1H-pirrol-2-il)etilo y similares).

Los grupos heteroarilalquenilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquenilo de C_{2-6} mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente.

Los grupos heteroarilalcoxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos heteroarilo mencionados anteriormente.

35 Los grupos (heteroarilalcoxi)carbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido con cualquiera de los grupos heteroarilalcoxi mencionados anteriormente.

40 Los términos "heterocíclico" y "heterociclo" se usan aquí para indicar un sistema de anillo monocíclico de 3-7 miembros o bicíclico de 7-10 miembros saturado o parcialmente insaturado, que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente, el nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente, se selecciona cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno, y en el que el anillo heterocíclico puede estar sustituido en un átomo de carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. En una realización, el anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros es un anillo no aromático saturado o insaturado. Un heterociclo de 3 miembros puede contener hasta 1 heteroátomo, un heterociclo de 4 miembros puede contener hasta 2 heteroátomos, un heterociclo de 5 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos, un heterociclo de 6 miembros puede contener hasta 4 heteroátomos y un heterociclo de 7 miembros puede contener hasta 5 heteroátomos. Cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, que puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclo de 3 a 7 miembros puede estar unido vía un átomo de nitrógeno o carbono. Un heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, que puede estar cuaternizado; oxígeno; y azufre, incluyendo sulfóxido y sulfona. El heterociclo bicíclico de 7 a 10 miembros puede estar unido vía un átomo de nitrógeno o carbono. Los ejemplos de los anillos heterocíclicos incluyen, pero no están limitados a, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, oxazolidinilo, 2-oxooxazolidinilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, hexahidropirimidinilo, benzodiazepinas, y similares.

- 5 Los grupos (heterociclo)alquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo de C₁₋₁₀ mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos heterocíclicos mencionados anteriormente (por ejemplo, (pirrolidin-2-il)metilo, (pirrolidin-1-il)metilo, (piperidin-1-il)metilo, (morfolin-1-il)metilo, (2-oxooxazolidin-4-il)metilo, 2-(2-oxooxazolidin-4-il)etilo, (2-oxo-imidazolidin-1-il)metilo, (2-oxo-imidazolidin-1-il)etilo, (2-oxo-imidazolidin-1-il)propilo, y similares).
- Los grupos (heterociclo)alqueno útiles incluyen cualquiera de los grupos alqueno de C₂₋₆ mencionados anteriormente sustituidos con cualquiera de los grupos heterocíclicos mencionados anteriormente.
- Tal como se usa aquí, el término "aminocarbonilo" se refiere a -C(=O)NH₂.
- 10 Los grupos alquilcarbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo, es decir, -C(=O)-, sustituido con cualquiera de los grupos alquilo de C₁₋₁₀ mencionados anteriormente.
- Los grupos alcoxycarbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido con cualquiera de los grupos alcoxi mencionados anteriormente (es decir, -C(=O)O-alquilo) (por ejemplo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, iso-propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, terc-butoxycarbonilo, iso-butoxycarbonilo, sec-butoxycarbonilo y pentiloxycarbonilo).
- 15 Los grupos arilcarbonilo útiles incluyen un grupo carbonilo sustituido con cualquiera de los grupos arilo mencionados anteriormente (por ejemplo, benzoilo).
- Los grupos alquilcarboniloxi o aciloxi útiles incluyen oxígeno sustituido con uno de los grupos alquilcarbonilo mencionados anteriormente.
- 20 Los grupos alquilcarbonilamino o acilamino útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilcarbonilo mencionados anteriormente unidos a un nitrógeno amino, tal como metilcarbonilamino.
- Como se usa aquí, el término "carboxamido" se refiere a un radical de fórmula -C(=O)NR¹¹R¹², en la que R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido. Los grupos carboxamido ejemplares incluyen -CONH₂, -CON(H)CH₃, -CON(CH₃)₂, y -CON(H)Ph y similares.
- 25 Los grupos alquilaminocarbonilo y dialquilaminocarbonilo útiles son cualquiera de los grupos carboxamido mencionados anteriormente, en los que R¹¹ es H y R¹² es alquilo de C₁₋₁₀ o en los que R¹³ y R¹⁴ se seleccionan cada uno independientemente de un grupo alquilo de C₁₋₁₀, respectivamente.
- Como se usa aquí, el término "sulfonamido" se refiere a un radical de fórmula -SO₂NR¹¹R¹², en la que R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₁₀ opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido.
- 30 Los grupos sulfonamido ejemplares incluyen -SO₂NH₂, -SO₂N(H)CH₃, -SO₂N(H)Ph y similares.
- Los grupos mercaptoalquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo de C₁₋₁₀ mencionados anteriormente sustituidos con un grupo -SH.
- Como se usa aquí, el término "carboxi" se refiere a -COOH.
- 35 Los grupos carboxialquilo útiles incluyen cualquiera de los grupos alquilo de C₁₋₁₀ mencionados anteriormente sustituidos con -COOH.
- Como se usa aquí, los términos "hidroxilo" o "hidroxi" se refieren a -OH.
- Como se usa aquí, el término "ciano" se refiere a -CN.
- Como se usa aquí, el término "formilo" se refiere a -C(=O)H.
- Como se usa aquí, el término "ureido" se refiere a -NH-C(=O)-NH₂.
- 40 Como se usa aquí, el término "azido" se refiere a -N₃.
- La expresión "aguas madres", como se usa en este documento, quiere decir la parte de una disolución que queda después de la cristalización.
- La expresión "temperatura ambiente", como se usa aquí, quiere decir la temperatura del entorno. La temperatura ambiente en interiores es la misma que la temperatura ambiente, que es de alrededor de 20°C a alrededor de 25°C.
- 45 La expresión "alrededor de", como se usa aquí en relación con una cantidad medida, se refiere a las variaciones normales en esa cantidad medida, tal como espera la persona experta en la materia que realiza la medida y ejerce un nivel de cuidado acorde con el objetivo de la medida y la precisión del equipo de medida.

Como se usa aquí, la expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo que puede estar sustituido o no sustituido.

5 Los sustituyentes opcionales en grupos opcionalmente sustituidos, cuando no se indica lo contrario, incluyen uno o más grupos, típicamente 1, 2 o 3 grupos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en grupos halo, halo-alquilo de C₁₋₆, arilo, heterociclo, cicloalquilo, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, aril-alquilo de C₁₋₆, aril-alqueno de C₂₋₆, aril-alquino de C₂₋₆, cicloalquil-alquilo de C₁₋₆, heterociclo-alquilo de C₁₋₆, hidroxil-alquilo de C₁₋₆, carboxil-alquilo de C₁₋₆, alcoxil-alquilo de C₁₋₆, nitro, ureido, ciano, alquilcarbonilamino, hidroxil, tiol, alquilcarbonilo, arilo, aralquilo de C₁₋₆, carboxamido, sulfonamido, azido, alcoxi de C₁₋₆, halo-alcoxi de C₁₋₆, carboxil, aminocarbonilo, (=O), y mercapto-alquilo de C₁₋₆ mencionados anteriormente. Los sustituyentes opcionales
10 preferidos incluyen halo, halo-alquilo de C₁₋₆, hidroxil-alquilo de C₁₋₆, hidroxil, nitro, alquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₆, y halo-alcoxi de C₁₋₆.

Algunos de los compuestos descritos aquí pueden contener uno o más centros asimétricos y, de este modo, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereoisómeros y otras formas estereoisoméricas, tales como epímeros. La presente invención pretende incluir los usos de todas tales formas posibles, así como sus formas racémicas y resueltas y mezclas de las mismas. Los enantiómeros individuales se pueden separar según los métodos conocidos por las personas expertas en la técnica en vista de la presente descripción. Cuando los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Se pretende también que todos los tautómeros estén incluidos en la presente invención.

20 Como se usa aquí, la expresión "en condiciones conducentes a la precipitación" se refiere a condiciones que son apropiadas para inducir o facilitar la precipitación del compuesto deseado.

Como se usa aquí, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereoisómeros).

25 La expresión "centro quiral" o "quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

El término "quiral" en el contexto de la presente invención también se refiere a un compuesto del grupo, que exhibe un "centro quiral", tal como un ácido quiral. Los ácidos quirales ejemplares son el ácido láctico, el ácido tártrico y similares.

30 El término "aquiral" en el contexto de la presente invención se refiere a un compuesto del grupo, en el que no está presente ningún "centro quiral". Un ejemplo de los compuestos aquirales son ácidos aquirales, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tribromoacético, ácido tricloroacético, ácido fumárico, ácido maleico y similares.

El término "epímero" se refiere a diastereoisómeros que tienen una configuración opuesta en solo uno de dos o más centros estereogénicos tetraédricos presentes en las entidades moleculares respectivas.

35 La expresión "centro estereogénico" es un átomo, que tiene grupos de manera que un intercambio de cualquiera de dos grupos conduce a un estereoisómero.

Los términos "enantiómero" y "enantiomérico" se refieren a una molécula que no se puede superponer con su imagen especular y, por consiguiente, es ópticamente activa en donde el enantiómero hace girar el plano de luz polarizada en un sentido y su compuesto imagen especular hace girar el plano de la luz polarizada en sentido opuesto.

40 El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y cuya mezcla es ópticamente inactiva.

El término "resolución" se refiere a la separación o concentración o agotamiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

Los términos "uno, una" y "uno, una" se refieren a uno o más.

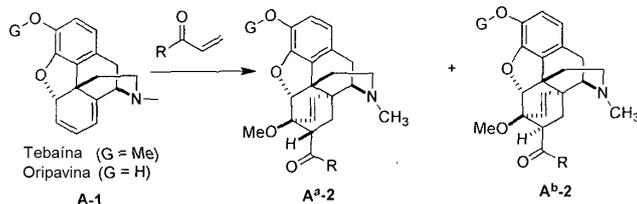
45 Los términos abiertos tales como "incluir", "que incluye", "contener", "que contiene" y similares quieren decir "que comprende".

Síntesis de compuestos

50 Los compuestos de fórmula I se pueden preparar como se muestra en los esquemas a continuación. La síntesis de los compuestos usualmente comienza con una reacción de Diels-Alder de tebaína u oripavina con dienófilo, por ejemplo, una vinilcetona en formación de la mezcla de epímeros 7 α /7 β A-2 (epímero 7 α A^a-2 y epímero 7 β A^b-2) (Esquema 2).

Esquema 2

Síntesis de la mezcla de epímeros 7 α /7 β de compuestos de Fórmula I

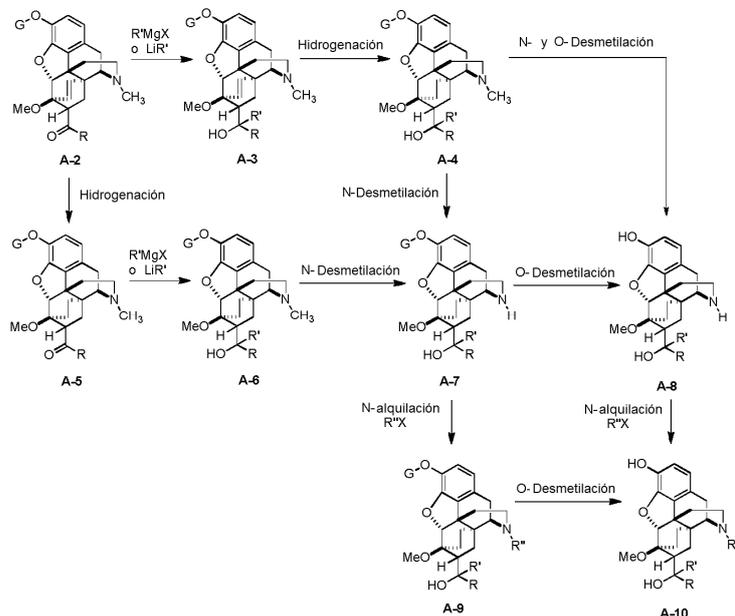


En el Esquema 2, G es R¹ o un grupo protector de hidroxilo como se define anteriormente para la Fórmula I y R es alquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcocarbonilo, respectivamente, o un grupo funcional que se puede convertir en estos grupos.

La mezcla de epímeros 7 α /7 β de los compuestos de Fórmula I, es decir, la mezcla de los epímeros A^a-2 y A^b-2, se puede sintetizar por métodos descritos en la técnica, por ejemplo, en Marton J., et al., Synthetic Communications 25 (6): 829-848 (1995) y Bentley, K.W., Journal of American Chemical Society 89 (13): 3267-3273 (1967). Usualmente, el epímero alfa (α) A^a-2 se forma como componente principal. La mezcla de epímeros 7 α /7 β de la cetona A-2 se puede convertir adicionalmente a continuación por medio de una serie de transformaciones, que pueden incluir hidrogenación, N- y/o O-desmetilación, adición de Grignard o de alquil litio como se muestra en el Esquema 3 a continuación como se describe, por ejemplo, en Bentley, K.W., et al., Journal of American Chemical Society 89 (13): 3273-3280 (1967); Bentley, K.W., y Hardy, D.G., Journal of American Chemical Society 89 (13): 3281 -3292 (1967); Marton, J., et al., Monatsheftefur Chemie 125: 1229-1239 (1994).

Esquema 3

Esquema general para la síntesis de mezclas de epímeros 7 α /7 β de compuestos de Fórmula I



En el Esquema 3, G es R¹ o un grupo protector de hidroxilo PG como se define anteriormente para la Fórmula I, R y R' son cada uno independientemente alquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno de los cuales seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcocarbonilo, respectivamente, o son grupos funcionales que se pueden convertir en estos grupos. R'' es como se define anteriormente para R² o un grupo que se puede convertir en R². X es halógeno o tosilato.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no limitantes, de los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención.

Ejemplos

Se usaron los siguientes métodos 1 y 2 de HPLC:

Método 1 de HPLC

- Columna: Phenomenex Synergy Polar-RP, 50 x 3.0 mm, 2.5 µm
- 5 Detección: UV 240 nm
- Volumen de inyección 2.0 µl
- Caudal: 0.8 ml/min
- Temperatura de la columna: ambiente
- Tiempo de ejecución: 15 min
- 10 Fase móvil A: TFA al 0.025% en agua
- Fase móvil B: TFA al 0.025% en acetonitrilo

Perfil de gradiente:

	Tiempo	Caudal	% de A	% de B
1	0.00	0.8	90	10
2	5.00	0.8	89	11
3	12.00	0.8	45	55
4	12.01	0.8	90	10
5	15.00	0.8	90	10

Método 2 de HPLC

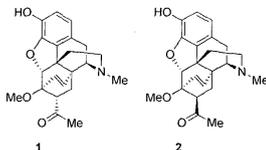
- 15 Columna: Phenomenex Synergy Polar-RP, 50 x 3.0 mm, 2.5 µm
- Detección: UV 240 nm
- Volumen de inyección 5.0 µl
- Caudal: 1.5 ml/min
- Temperatura de la columna: ambiente
- 20 Tiempo de ejecución: 25 min
- Fase móvil A: TFA al 0.025% en agua
- Fase móvil B: TFA al 0.025% en acetonitrilo

Perfil de gradiente:

	Tiempo	Caudal	% de A	% de B	% de C	% de D	Curva
1	0.00	1.50	95.0	5.0	0.0	0.0	6
2	20	1.50	35.0	65.0	0.0	0.0	6
3	21	1.50	95.0	5.0	0.0	0.0	6
4	25	1.50	95.0	5.0	0.0	0.0	6

Ejemplo 1

Separación de una mezcla que contiene 1-[(5 α ,7 α)-4,5-epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-17-metil-6,14-etenomorfinan-7-il]etanona (1) y 1-[(5 α ,7 β)-4,5-epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-17-metil-6,14-etenomorfinan-7-il]etanona (2)



- 5 Procedimiento general: los compuestos 1 y 2 se mezclaron en el disolvente correspondiente en una relación 1:1 y se añadieron 0.6 o 1.2 equivalentes (basado en el contenido total de 6 α ,14 α -etenomorfinano) del ácido correspondiente. En caso de precipitación, el precipitado se aisló y analizó mediante análisis de HPLC (método 1 de HPLC). A partir del análisis por HPLC del precipitado y las aguas madres, se calculó la cantidad de compuesto 1 y compuesto 2 en cada fracción y se determinó la recuperación de compuesto 2 en el precipitado aislado.
- 10 A un vial se le añadió compuesto 1 (0.1 g), compuesto 2 (0.1 g) y disolvente (6 ml). La mezcla se calentó a 60°C hasta que se disolvió la mayoría o todos los sólidos. Al vial se le añadieron 1.1 o 0.6 equivalentes (basado en el contenido total de aminas) del ácido. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El producto precipitado se filtró, y tanto el sólido como las aguas madres se analizaron por HPLC, y se calcularon la producción y la recuperación. Las tablas 1 y 2 muestran los resultados de las combinaciones de disolvente y ácido analizadas en presencia de 0.6 eq de ácido y 1.1 eq de ácido, respectivamente.
- 15

Tabla 1

Pureza y recuperación de sales aisladas de compuesto 2 con 0.6 eq de ácido

	Disolvente	Ácido	Precipitado				Aguas madres	
			Relación ¹ α/β (%)	Producción ² (mg)	Recuperación ² (%)	Pureza (%)	Relación ¹ α/β (%)	Producción ² (mg)
1	MeOH	AcOH	1.7:98.3	57	56.3	98.3	69.2:30.6	143
2	EtOH	TFA	24.4:75.6	118	89.2	75.6	86.5:13.2	82
3	n-PrOH	TFA	29.8:70.2	135	95.2	70.2	92.0:7.4	65
4	IPA	TFA	34.1:65.8	147	97.3	65.8	94.3:5.1	53
5	EtOH	Maleico	25.6:74.4	118	87.6	74.4	85.0:15.0	82
6	n-PrOH	Maleico	33.0:67.0	142	95.2	67.0	90.7:8.2	58
7	Tolueno	Maleico	35.2:64.8	148	95.7	64.8	91.2:8.2	52
8	EtOH	Fumárico	No precipita	ND	ND	ND	50:50	ND
9	n-PrOH	Fumárico	No precipita	ND	ND	ND	50:50	ND
10	tolueno	Fumárico	8.0:92.0	35	32.4	91.9	57.9:41	165

¹ por análisis de HPLC (método 1 de HPLC);

² basado en la base libre; calculado a partir de las relaciones de epímeros en el precipitado y en las aguas madres

Tabla 2

Pureza y recuperación de sales aisladas de compuesto 2 con 1.1 eq de ácido

	Disolvente	Ácido	Precipitado				Aguas madres	
			Relación ¹ α/β (%)	Producción ² (mg)	Recuperación ² (%)	Pureza (%)	Relación ¹ α/β (%)	Producción ² (mg)
1	MeOH	AcOH	1.3:98.7	45	44.4	98.7	64.3:35.7	155
2	EtOH	TFA	46.2:53.8	177	95.2	53.8	78.7:21.2	23
3	n-PrOH	TFA	4.1:96.9	97	94.0	96.9	94.6:5.4	103
4	IPA	TFA	4.8:95.2	100	95.2	95.2	96.0:4.0	100
5	EtOH	Maleico	4.3:95.7	93	89.0	95.7	89.7:10.3	107
6	n-PrOH	Maleico	8.7:91.3	100	91.3	91.3	91.3:8.7	100
7	Tolueno	Maleico	Ninguna		ND	ND		
8	n-PrOH	Fumárico	49.8:50.2	187	93.9	50.2	52.9:47.1	13
9	Tolueno	Fumárico	49.5:50.5	186	93.9	50.5	55.3:43.3	14
10	CPME	Fumárico	49.5:50.5	197	99.5	50.5	83.0:16.5	3

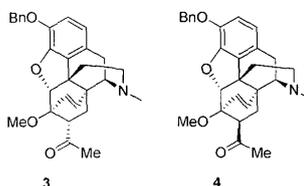
¹ por análisis de HPLC (método 1 de HPLC);² basado en la base libre; calculado a partir de las relaciones de epímeros en el precipitado y en las aguas madres.

5 Los resultados de la Tabla 2 muestran que cuando se usan 1.1 equivalentes de ácido (especialmente ácido trifluoroacético (TFA) o ácido maleico) en n-propanol, isopropanol (IPA) o etanol, se consigue alta recuperación y alta pureza del epímero 7 β . Una recuperación moderada, pero de alta pureza, se consigue en la mezcla de metanol y 1.1 equivalentes de ácido acético.

10 Los resultados de la Tabla 1 muestran que 0.6 equivalentes de TFA o ácido maleico en alcohol proporcionan recuperaciones similares a las de la Tabla 2, pero una pureza algo menor del epímero 7 β . Usando 0.6 equivalentes de ácido, se consiguió una recuperación moderada, pero de alta pureza, en metanol y ácido acético, así como en tolueno y ácido fumárico.

Ejemplo 2

15 Separación de una mezcla que contiene 1-[(5 α ,7 α)-3-benciloxi-4,5-epoxi-6-metoxi-17-metil-6,14-etenomorfinan-7-il]etanona (3) y 1-[(5 α ,7 β)-3-benciloxi-4,5-epoxi-6-metoxi-17-metil-6,14-etenomorfinan-7-il]etanona (4)



La separación de los compuestos 3 y 4 se realizó usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1. Los resultados se describen en la Tabla 3 (0.6 eq de ácido) y la Tabla 4 (1.1 eq de ácido).

Tabla 3

Pureza y recuperación de sales aisladas de compuesto 4 con 0.6 eq de ácido

	Disolvente	Ácido	Precipitado				Aguas madres	
			Relación ¹ α/β (%)	Producción ² (mg)	Recuperación ² (%)	Pureza (%)	Relación ¹ α/β (%)	Producción ³ (mg)
1	MeOH	AcOH	0.7:99.3	56	55.6	99.3	68.3:30.7	144
2	EtOH	AcOH	1.4:98.6	77	75.9	98.6	79.8:19.2	123
3	n-PrOH	AcOH	1.4:98.6	72	70.1	98.6	76.4:22.6	128
4	IPA	AcOH	3.4:96.6	87	84.4	96.6	85.5:14.5	113
5	Tolueno	Maleico	No precipita	ND	ND	ND	50:50	ND
6	CPME	Maleico	No precipita	ND	ND	ND	50:50	ND
7	EtOH	Fumárico	1.6:98.4	36	35.4	98.4	59.9:39.1	164
8	n-PrOH	Fumárico	1.3:98.7	28	27.6	98.7	57.6:42.4	172
9	IPA	Fumárico	5.3:94.7	74	70.1	94.7	75.56:24.4	126

¹ por análisis de HPLC (método 1 de HPLC);² basado en la base libre; calculado a partir de las relaciones de epímeros en el precipitado y en las aguas madres.

5

Tabla 4

Pureza y recuperación de sales aisladas de compuesto 4 con 1.1 eq de ácido

	Disolvente	Ácido	Precipitado				Aguas madres	
			Relación ¹ α/β (%)	Producción ² (mg)	Recuperación ² (%)	Pureza (%)	Relación ¹ α/β (%)	Producción ³ (mg)
1	MeOH	AcOH	1.4:98.6	45	44.4	98.6	63.5:36.5	155
2	EtOH	AcOH	0.4:99.6	67	66.7	99.6	74.3:24.7	133
3	n-PrOH	AcOH	0.6:99.4	63	62.6	99.4	71.7:27.3	137
4	IPA	AcOH	1.7:98.3	83	81.4	98.1	83.5:15.5	117
5	Tolueno	Maleico	No precipita	ND	ND	ND	50:50	ND
6	CPME	Maleico	No precipita	ND	ND	ND	50:50	ND
7	EtOH	Fumárico	No precipita	ND	ND	ND	50:50	ND
8	n-PrOH	Fumárico	No precipita	ND	ND	ND	50:50	ND
9	IPA	Fumárico	15.2:84.4	85	72.0	84.8	74.6:24.4	115

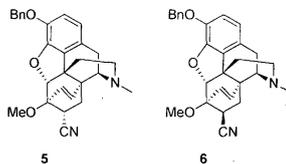
¹ por análisis de HPLC (método 1 de HPLC);² basado en la base libre; calculado a partir de las relaciones de epímeros en el precipitado y en las aguas madres.

10

Las tablas 3 y 4 muestran que se consiguió una alta recuperación y alta pureza del epímero 7 β con 0.6 y 1.1 equivalentes de ácido acético en alcoholes. La recuperación parecía aumentar con la disminución de la polaridad. Se obtuvo una pureza elevada y una recuperación algo menor del epímero 7 β con 0.6 equivalentes de ácido fumárico. El ácido fumárico y el IPA dieron una pureza algo menor en 1.1 eq de ácido.

Ejemplo 3

Separación de una mezcla que contiene (5 α ,7 α)-4,5-epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-17-metil-6,14-etenomorfinan-7-carbonitrilo (5) y (5 α ,7 β)-4,5-epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-17-metil-6,14-etenomorfinan-7-carbonitrilo (6)



- 5 La separación de los compuestos 5 y 6 se realizó como se describe en el Ejemplo 1 usando el método 2 de HPLC en lugar del método 1 de HPLC. Los resultados se describen en la Tabla 5 (0.6 eq de ácido) y la Tabla 6 (1.1 eq de ácido) a continuación.

Tabla 5

Pureza y recuperación de sales aisladas de compuestos 5 y 6 con 0.6 eq de ácido

	Disolvente	Ácido	Precipitado				Aguas madres	
			Relación ¹ α/β (%)	Producción ² (mg)	Recuperación ² (%)	Pureza (%)	Relación ¹ α/β (%)	Producción ³ (mg)
1	EtOH	AcOH	No precipita	ND	0	ND	50:50	
2	n-PrOH	AcOH	3.9:96.1	59	56.7	96.1	69.2:30.8	141
3	IPA	AcOH	4.9:95.1	61	58.0	95.1	69.3:30.4	139
4	EtOH	Maleico	93.8:6.2 ³	103	96.6	93.8	3.7:96.3	97
5	MeOH	Fumárico	51.4:48.6	136	69.9	51.4	47.0:53.0	63
6	EtOH	Fumárico	51.4:48.6	139	71.4	51.4	46.8:53.2	61
7	n-PrOH	Fumárico	51.7:48.3	74	38.2	51.7	49.0:51.0	126

10 ¹ por análisis de HPLC (método 2 de HPLC);

² basado en la base libre; calculado a partir de las relaciones de epímeros en el precipitado y en las aguas madres.

³ se aísla epímero 7 α

Tabla 6

Pureza y recuperación de sales aisladas de compuesto 6 con 1.1 eq de ácido

	Disolvente	Ácido	Precipitado				Aguas madres	
			Relación ¹ α/β (%)	Producción ² (mg)	Recuperación ² (%)	Pureza (%)	Relación ¹ α/β (%)	Producción ³ (mg)
1	EtOH	AcOH	No precipita	0	0	ND	50:50	200
2	n-PrOH	AcOH	3.8:96.2 ³	63	60	96.2	71.2:28.8	137
3	IPA	AcOH	4.5:95.5 ³	55	53	95.5	67.4:32.6	145
4	EtOH	Maleico	54.4:45.6	170	92	54.4	24.8:75.2	30
5	MeOH	Fumárico	52.5:47.5	91	48	52.5	47.9:52.1	109
6	EtOH	Fumárico	52.3:47.7	179	93	52.3	50.3:49.7	21
7	n-PrOH	Fumárico	53.1:46.9	29	15	53.1	46.7:53.3	171

¹ por análisis de HPLC (método 2 de HPLC);

² basado en la base libre; calculado a partir de las relaciones de epímeros en el precipitado y en las aguas madres.

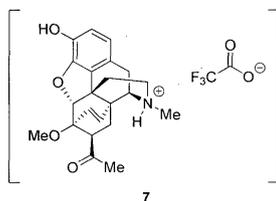
³ se aísla epímero 7 β

5 Se consiguió una alta recuperación y una alta pureza del epímero 7 α con 0.6 eq de ácido maleico en etanol, y la proporción de 7 β incrementada en las aguas madres. n-PrOH y IPA con ácido acético dieron una pureza alta y una recuperación moderada del epímero 7 β . No se detectó una diferencia significativa entre 0.6 y 1.1 eq de ácido.

Ejemplo 4

Aislamiento del compuesto 2 de una mezcla de compuesto 2 / compuesto 1 en una relación de 26:74

10 Se suspendieron 21 g de una mezcla que contenía el compuesto 2 y el compuesto 1 en una relación de 26:74 en IPA (350 ml) y se calentó a 70°C. Después de que todos los sólidos se disolvieron, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (TFA) (1.7 g, 1.0 eq basado en el compuesto 2). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se filtró, se lavó con IPA (3 x 10 ml) y se secó para dar un sólido blanquecino que contenía el compuesto 2 y el compuesto 1 en una relación de 96.3:3.7. El producto en bruto se suspendió en IPA (10 ml) y se calentó a 80°C y se agitó durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se filtró y se secó para dar 3.5 g (49% de recuperación, 97.6% de pureza) del compuesto 7:



El compuesto 7 se puede convertir en su base libre, compuesto 2, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 a continuación.

Ejemplo 5

20 Aislamiento del compuesto 2 de una mezcla de compuesto 2 / compuesto 1 en una relación de 45:55

25 Se disolvieron 70 g de una mezcla que contenía el compuesto 2 y el compuesto 1 en una relación de 45:55 en IPA caliente (1.2 l). Después de enfriar la disolución a temperatura ambiente, se añadió gota a gota TFA (6.4 ml, 1.0 eq basado en el compuesto 2). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche y el precipitado se filtró y se secó para proporcionar 38.0 g de sal de TFA del compuesto 2 con una pureza del 88%. El producto en bruto se suspendió luego en IPA (300 ml) y se calentó a reflujo y se agitó durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se filtró y se secó para dar 32.0 g (77% de recuperación, 97.8% de pureza) del compuesto 7.

Ejemplo 6

Aislamiento del compuesto 2 de una mezcla del compuesto 2 / compuesto 1 en una relación de 46:54

30 Se disolvieron 14.2 g de una mezcla que contiene el compuesto 2 y el compuesto 1 en una relación de 46:54 en IPA caliente (140 ml). A la disolución caliente, se añadió gota a gota TFA (1.3 ml, 1.0 eq basado en el compuesto 2). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El precipitado se filtró. La torta del filtro se lavó con IPA frío (2 x 10 ml) y el producto se secó para proporcionar 8.0 g (93% de recuperación, 93.6% de pureza) del compuesto 7, que se puede convertir en el compuesto 2 como se describe en el Ejemplo 8.

Ejemplo 7

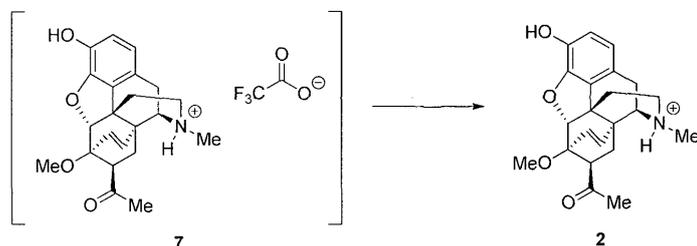
35 Aislamiento del compuesto 2 de una mezcla de compuesto 2 / compuesto 1 en una relación de 60:40

40 Se calentaron a reflujo en IPA (500 ml) 95 g de unas aguas madres obtenidas después de la reacción de Diels-Alder de oripavina y metilvinilcetona (MVK), que contienen con una pureza del 92% una mezcla de compuesto 2 y compuesto 1 en una relación de 60:40. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se dejó agitar durante la noche. Después de separar por filtración 6 g adicionales del compuesto 1, se añadió gota a gota TFA (9.9 ml, 0.9 eq basado en el compuesto 2). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche y el precipitado se separó por filtración. El producto en bruto se suspendió a continuación en IPA (800 ml) y se calentó a 75°C y se agitó durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se filtró y se secó para dar 52.0 g (77% de recuperación, 97.3% de pureza) del compuesto 7, que se puede convertir en el compuesto 2 como se describe en el Ejemplo 8.

45

Ejemplo 8

Conversión del compuesto 7 (TFA-sal del compuesto 2) en el compuesto 2



- 5 Método A: a una mezcla de 52 g del compuesto 7, en acetato de etilo (1000 ml) y agua (300 ml) se añadió 28% de NH_4OH y el pH de la mezcla se ajustó a pH 9. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se filtraron. El filtrado se concentró a sequedad. El producto en bruto se trituró en metanol (MeOH) (400 ml) y se agitó durante 30 minutos a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se filtró y se secó para dar 38.6 g (97% de recuperación, 100% de pureza) del compuesto 2:
- 10 ^1H RMN δ (400 MHz, CDCl_3): 6.59 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.02 (dd, $J = 8.8$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 10$ Hz, 1 H), 5.02 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.22 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $J = 11.2$ Hz, 4.8 Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 12.8$ Hz, 4.4 Hz, 1H), 2.76 (dt, $J = 12.8$ Hz, 5.6 Hz, 1H), 2.55 (dd, $J = 11.6$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.42 (dd, $J = 12.8$ Hz, 11.2 Hz, 1H). LC/MS (ESI): $m/z = 368.1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (calc: 367.4).
- 15 Método alternativo B: el compuesto 7 (17.0 g) se suspendió en H_2O (350 ml) y el pH de la mezcla se ajustó a 9 por adición gota a gota de NH_4OH . La mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1 h. Los sólidos se separaron por filtración y la torta del filtro se lavó con H_2O (2 x 100 ml) y a continuación se secaron para dar 12.5 g (96.3%) del compuesto 2 que se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino.

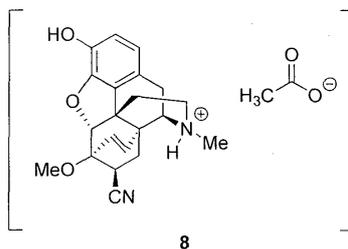
Ejemplo 9

- 20 Aislamiento del compuesto 2 de una mezcla de compuesto 2 / compuesto 1 en una relación de 68:32 y ruptura de la sal
- 119 g de unas aguas madres obtenidas después de la reacción de Diels-Alder de oripavina y MVK, que contienen con una pureza del 97% una mezcla de compuesto 2 y compuesto 1 en una relación de 68:32, se calentaron a reflujo en IPA (600 ml). Una vez que se formó una disolución, se añadió gota a gota TFA (15.5 g, 1.0 eq basado en el compuesto 2). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el compuesto 7 se separó por filtración. El compuesto en bruto 7 (103 g) se añadió a una mezcla de EtOAc (1.5 l) y agua (400 ml). Se añadió hidróxido de amonio (~ 15 ml) y el pH se ajustó a pH 9. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se filtró. El producto en bruto se trituró en MeOH (400 ml) y se agitó durante 30 minutos a reflujo. Después de enfriar a temperatura ambiente, el producto se separó por filtración y se secó para dar 44.6 g (60% de recuperación, 99% de pureza) del compuesto 2 en forma de un sólido cristalino blanquecino.

Ejemplo 10

Aislamiento del compuesto 6 de una mezcla de compuesto 5 / compuesto 6 en una relación de 50:50

- 35 Una mezcla de compuesto 5 (5.0 g) y compuesto 6 (5.0 g) en IPA (300 ml) se calentó a 60°C . Después de que se formó una disolución transparente, se añadió ácido acético (1.03 g, 0.6 eq a la base total). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El producto se separó por filtración y la torta se lavó con IPA (50 ml). Después del secado, se obtuvieron 1.8 g (88% de recuperación, 98.1% de pureza) de la sal de acetato del compuesto 6 (el epímero 7β) (compuesto 8):

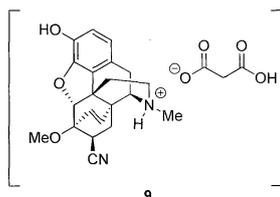


8

Ejemplo 11

Aislamiento del compuesto 5 de una mezcla del compuesto 5 / compuesto 6 en una relación de 50:50

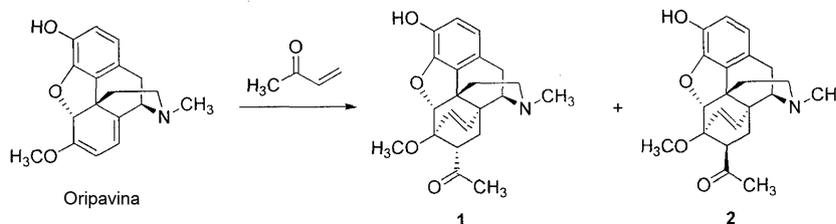
- 5 Una mezcla de compuesto 5 (5.0 g) y compuesto 6 (5.0 g) en etanol (EtOH) (300 ml) se calentó a 60°C. Después de que se formó una disolución transparente, se añadió ácido maleico (1.99 g, 0.6 eq a la base total). La mezcla se enfrió a 20°C y se agitó durante la noche. El producto se separó por filtración y la torta se lavó con etanol (1000 ml). Después del secado, se obtuvieron 5.9 g (31% de recuperación, 91.2% de pureza) de la sal de maleato del compuesto 5 (el epímero 7α), mientras que la sal de maleato del compuesto 6 permaneció en las aguas madres (compuesto 9):



9

10 Ejemplo 12

Preparación de compuesto 2



- 15 (a) Una mezcla de 1300 g de oripavina y metilvinilcetona (1.5 eq) en isopropanol (3.25 l) se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla se enfrió a 0°C y a continuación se filtró. La torta del filtro se lavó dos veces con isopropanol (2 x 1 l) y a continuación se secó para dar 1444 g (89% de rendimiento, > 99% de pureza) de compuesto 1:

¹H RMN δ (400 MHz, CDCl₃): 6.60 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.70 (s ancho, 1H), 4.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.22-3.19 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.44- 2.37 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.38-1.32 (m, 1H).

- 20 LC/MS (ESI): m/z 368.1 = [M + H]⁺ (calc: 367.4).

- 25 (b) Las aguas madres de la etapa (a), que contenían alrededor de 119.5 g del compuesto 1 y del compuesto 2 en una relación de 71:29, se concentraron a alrededor de 3 l. La mezcla se calentó a continuación a alrededor de 60°C y se añadió TFA (1.1 eq basado en el compuesto 2). La mezcla se sembró con el compuesto 7 y se enfrió a 25°C y se agitó durante 3 días. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con isopropanol (1 l) y a continuación se secó para dar 28.8 g (64% de rendimiento) del compuesto 7, que se puede convertir en el compuesto 2 como se describe en el Ejemplo 8.

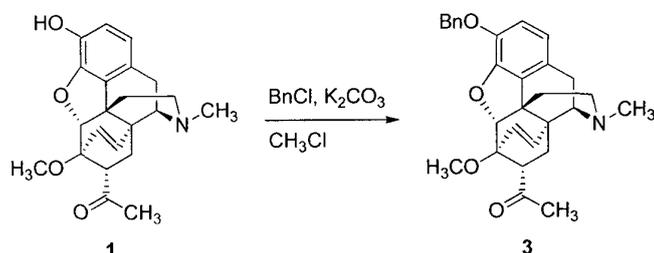
Ejemplo 13

Epimerización de compuesto 1 con K₂CO₃

- 30 Una mezcla del compuesto 1 (32.5 g), K₂CO₃ (24.4, 2 eq) en ciclopentil-metil-éter (CPME) (155 ml) y agua (~ 3 ml) se calentó a 75°C durante 48 h, momento en el cual el análisis por HPLC indicó un 23% de epimerización. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron diclorometano y agua y el pH se ajustó a 7-8. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró a sequedad. El residuo se trituró con acetato de etilo para dar 17.4 g del compuesto 1. Las aguas madres, que contenían los compuestos 1 y 2 en una relación de alrededor de 1:1, se concentraron a sequedad. El residuo se disolvió en IPA y se trató con TFA como se describe en los ejemplos anteriores para proporcionar 5.6 g (17.5%) del compuesto 2 después de la ruptura de la sal.
- 35

Ejemplo 14

Síntesis de compuesto 3



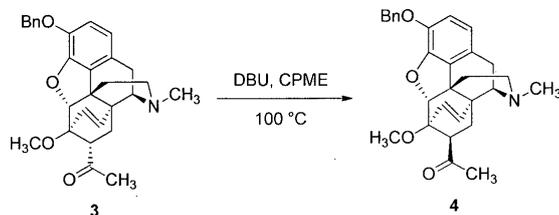
5 El compuesto 1 (15 g) se benciló en cloroformo con bromuro de bencilo (1.2 eq) y carbonato de potasio (1.2 eq). Después de calentar la mezcla a reflujo durante 6 horas, el análisis por HPLC indicó un consumo completo del compuesto 1. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró para proporcionar una mezcla del compuesto 2 y bromuro de bencilo residual. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice eluyendo con diclorometano para proporcionar 20 g (100%) del compuesto 3 en forma de un aceite amarillo claro.

10 ^1H RMN δ (300 MHz, CDCl_3): 7.41-7.26 (m, 5H), 6.65 (d, 1H), 6.48 (d, 1H), 5.90 (d, 1H), 5.57 (d, 1H), 5.16-5.06 (m, 2H), 4.57 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.22 (d, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.95-2.86 (m, 2H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.41-1.33 (m, 1H).

LC/MS (ESI), $m/z = 458.3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (calc: 457.6)

Ejemplo 15

Síntesis del compuesto 4 después de la epimerización del compuesto 3



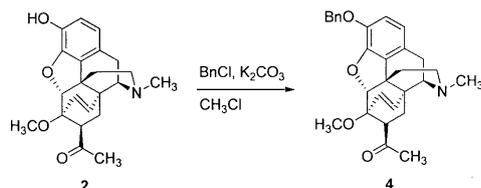
15 El compuesto 3 (20 g) se trató con 1.1 equivalentes molares de DBU en ciclopentil-metil-éter (CPME) (200 ml) a 100°C. El progreso de la reacción se monitorizó por HPLC. Después de alrededor de 3 días, la conversión del compuesto 3 al compuesto 4 era alrededor del 22% basado en HPLC. Después del tratamiento y la purificación de la columna, se aislaron 4.2 g del rendimiento del compuesto 4 (21% de rendimiento, 99.6% A puro).

20 ^1H RMN δ (300 MHz, CDCl_3): 7.41-7.26 (m, 5H), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.03 (dd, $J = 9.3$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.17 – 5.06 (m, 2H), 5.00 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.21 (d, $J = 18.9$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.99-2.79 (m, 3H), 2.62 -2.52 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 1.66-1.61 (m, 1H), 1.40 (dd, $J = 12.2$ Hz, 11.1 Hz, 1H).

LC/MS (ESI), $m/z = 458.4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ (Calc: 457.6)

Ejemplo 16

Síntesis del compuesto 4

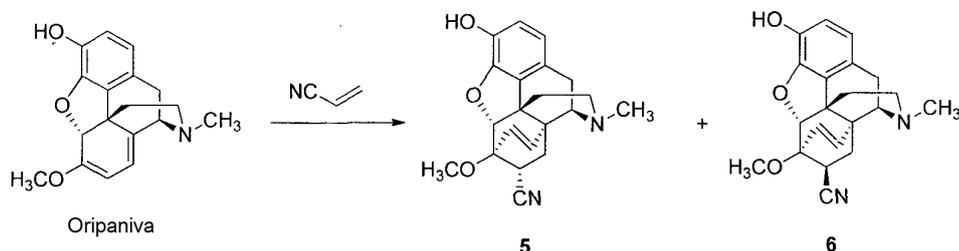


El compuesto 4 también se puede sintetizar de manera análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 14 usando el compuesto 2 en lugar del compuesto 1

30

Ejemplo 17

Síntesis y aislamiento de los compuestos 5 y 6.



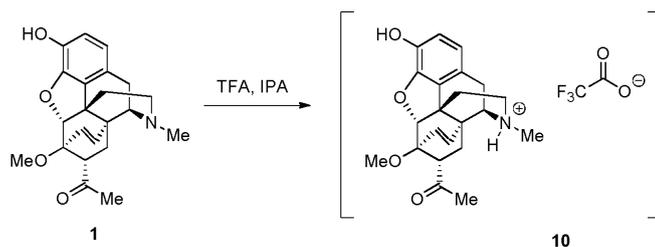
5 Una mezcla de oripavina (100 g) y acrilonitrilo (1.1 eq) en isopropanol (260 ml) se calentó en una botella de presión de 2 l a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se tomó una muestra. El análisis de HPLC indicó el consumo de oripavina y la formación de dos nuevos productos formados en una relación de 1:1. La mezcla se concentró a sequedad. El residuo se volvió a disolver en una mezcla mínima de diclorometano (~ 400 ml) y se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo / hexanos (1:1) para dar 16 g (14%) del compuesto 6 como el epímero de elución más rápido y 22 g. (19%) del compuesto 5 como el epímero de elución más lenta. Ambos compuestos se aislaron en forma de sólidos blanquecinos. El compuesto 5 también se puede cristalizar en metanol, mientras que el compuesto 6 es más soluble en este disolvente. La trituración de la mezcla en bruto ~ 1:1 en metanol proporcionó compuesto limpio 6 después de la filtración. Las aguas madres de la trituración contenían el compuesto 6 y el compuesto 5 en una relación de alrededor de 1:3

15 Compuesto 6: ¹H RMN δ (300 MHz, CDCl₃): 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 8.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.26-3.17 (m, 2H), 3.11 (dd, J = 12.9 Hz, 3.3 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 1.7 Hz, 3.6 Hz, 1H), 2.62- 2.55 (m, 1H), 2.48-2.26 (s, 6H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H). LC/MS (ESI), m/z = 351.0 [M + H]⁺ (calc: 350.4).

20 Compuesto 5 ¹H RMN δ (300 MHz, CDCl₃): 6.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 8.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 9 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.29-2.18 (m, 3H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.58-2.39 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.98-1.82 (m, 2H), 1.56 (dd, J = 12.9 Hz, 5.4 Hz, 1H). LC/MS (ESI), m/z = 351.0 [M + H]⁺ (calc: 350.4).

Ejemplo 18

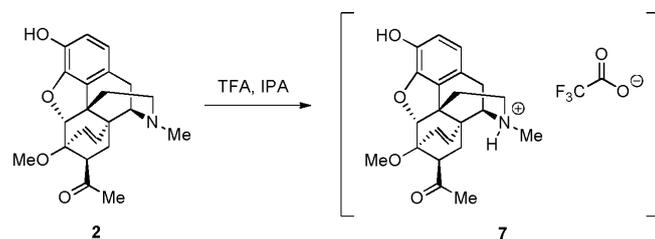
Síntesis y aislamiento del compuesto 10.



25 El compuesto 1 (20.9 g) se disolvió en IPA (350 ml) a 80°C. La disolución se enfrió a continuación a 60°C y se añadió gota a gota TFA (5.2 ml, 1.2 eq.). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El producto se separó por filtración. La torta del filtro se lavó con IPA (1 x 30 ml) y se secó para dar 25.8 g del compuesto 10 (94.2%) en forma de un sólido blanquecino.

Ejemplo 19

Síntesis del compuesto 7



El compuesto 7 se puede sintetizar de manera análoga al procedimiento descrito en el Ejemplo 18 usando el compuesto 2 en lugar del compuesto 1.

Habiendo descrito completamente esta invención, las personas expertas en la técnica entenderán que la misma se puede realizar dentro de un amplio y equivalente rango de condiciones, formulaciones y otros parámetros.

- 5 Otras realizaciones de la invención serán evidentes para las personas expertas en la técnica a partir de la consideración de la memoria descriptiva y la práctica de la invención descrita aquí. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren solo como ejemplares.

REIVINDICACIONES

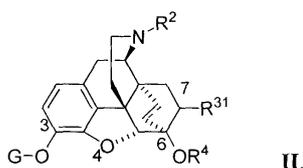
1. Un procedimiento para incrementar la proporción del epímero 7β en una mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ de un $6\alpha,14\alpha$ -etenomorfinano sustituido en 7 o un $6\alpha,14\alpha$ -etanomorfinano sustituido en 7, comprendiendo dicho procedimiento:

5 poner en contacto una disolución de la mezcla de epímeros $7\alpha/7\beta$ con un ácido para proporcionar un precipitado, y aislar el precipitado para proporcionar un precipitado aislado y unas aguas madres,

en el que el ácido es un ácido aquiral, y en el que el ácido es un ácido monocarboxílico alifático que está opcionalmente sustituido.

2. El procedimiento de la reivindicación 1,

10 (A) en el que el $6\alpha,14\alpha$ -etenomorfinano sustituido en 7 o el $6\alpha,14\alpha$ -etanomorfinano sustituido en 7 es un compuesto de fórmula II:



en la que:

G es R^1 o un grupo protector de hidroxilo PG;

15 R^1 es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en el que las porciones cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del mismo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, carboxi, alcoxi, alquilcarbonilo y alcóxicarbonilo;

R^2 es

20 (a) hidrógeno, ciano, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo o carboxamido; o

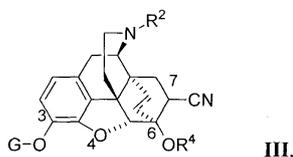
(b) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcóxicarbonilo;

25 R^{31} se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalqueno)alquilo, (cicloalqueno)alqueno, (heterociclo)alquilo, (heterociclo)alqueno, arilalquilo, arilalqueno, heteroarilalquilo, heteroarilalqueno, alquilcarbonilo, (arilalquil)carbonilo y formilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de formilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcóxicarbonilo;

30 R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalqueno)alquilo, (cicloalqueno)alqueno, (heterociclo)alquilo, (heterociclo)alqueno, arilalquilo, arilalqueno, heteroarilalquilo y heteroarilalqueno, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcóxicarbonilo; y

es un enlace sencillo o un enlace doble.

40 (B) en el que el $6\alpha,14\alpha$ -etenomorfinano sustituido en 7 o el $6\alpha,14\alpha$ -etanomorfinano sustituido en 7 es un compuesto de fórmula III:



en la que:

G es R¹ o un grupo protector de hidroxilo PG;

5 R¹ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en el que las porciones cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del mismo están opcionalmente sustituidas con 1, 2, o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, carboxi, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxycarbonilo;

R² es

(a) hidrógeno, ciano, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo o carboxamido; o

10 (b) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (arilalcoxi)carbonilo, o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxycarbonilo;

15 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (cicloalqueno)alqueno, (heterociclo)alquilo, (heterociclo)alqueno, arilalquilo, arilalqueno, heteroarilalquilo y heteroarilalqueno, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxycarbonilo; y

20 // es un enlace sencillo o un enlace doble.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el precipitado se aísla por filtración.

4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3,

(A) en el que el precipitado contiene una proporción incrementada del epímero 7β en forma de sal con relación a la mezcla de epímeros 7α/7β, o

25 (B) cuando se refiere a la reivindicación 2, opción (B), en la que las aguas madres contienen una proporción incrementada del epímero 7β o del epímero 7α en forma de sal con relación a la mezcla de epímeros 7α/7β, o

(C) cuando se refiere a la reivindicación 2, opción (B), en la que el precipitado contiene una proporción incrementada del epímero 7β o del epímero 7α en forma de sal con relación a la mezcla de epímeros 7α/7β.

30 5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el ácido se usa de alrededor de 0.5 a alrededor de 1.5 equivalentes basado en la cantidad del epímero 7β,

preferentemente en el que el ácido es un ácido monocarboxílico alifático saturado o insaturado opcionalmente sustituido,

35 más preferentemente en el que el ácido es un ácido monocarboxílico alifático de C₁₋₆ saturado o insaturado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo,

aún más preferentemente en el que el ácido es un ácido monocarboxílico alifático de C₁₋₄ saturado no sustituido, o un ácido monocarboxílico alifático de C₁₋₄ saturado sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, yodo e hidroxilo,

40 aún más preferentemente en el que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido tribromoacético.

6. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que la disolución de la mezcla de epímeros 7α/7β comprende un disolvente,

preferentemente en el que el disolvente es un alcohol alifático, un disolvente aromático, o un éter alifático, o una combinación de los mismos,

45 más preferentemente en el que el disolvente es metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, tolueno, o ciclopentilmetil-éter, o una combinación de los mismos.

7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la disolución se pone en contacto con el ácido aquiral a una temperatura de alrededor de 50°C a alrededor del punto de ebullición de la disolución,

preferentemente en el que la temperatura es de alrededor de 55°C a alrededor de la temperatura de reflujo del disolvente,

más preferentemente en el que la temperatura es de alrededor de 60°C a alrededor de la temperatura de reflujo del disolvente.

5 8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en el que G es R¹, y R¹ es hidrógeno, o en el que G es PG, y PG se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, acilo, sililo, y carbonato, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido,

10 preferentemente en el que PG se selecciona del grupo que consiste en alquilo, arilalquilo, heterociclo, (heterociclo)alquilo, benzoilo, (benciloxi)carbonilo, alcocicarbonilo, alquilcarbonilo, y sililo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido,

más preferentemente en el que PG se selecciona del grupo que consiste en metilo, terc-butilo, bencilo opcionalmente sustituido, benzoilo opcionalmente sustituido, acetilo, trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, y triisopropilsililo.

15 9. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2-8, en el que R² es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcocicarbonilo,

20 preferentemente en el que R² es cicloalquil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₄ o, cicloalquenil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₄, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, alquil de C₁₋₄-carbonilo y alcoxi de C₁₋₄-carbonilo,

25 más preferentemente en el que R² es ciclopropil-alquilo de C₁₋₄, ciclobutil-alquilo de C₁₋₄, ciclopentil-alquilo de C₁₋₄ o ciclohexil-alquilo de C₁₋₄, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, alquil de C₁₋₄-carbonilo y alcoxi de C₁₋₄-carbonilo, o

en la que R² es alquenilo de C₂₋₆ no sustituido o ciclopropil-alquilo de C₁₋₄ no sustituido, preferentemente en el que R² es ciclopropilmetilo.

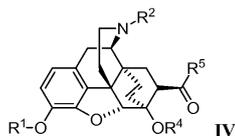
30 10. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2-9, en el que en compuestos de fórmula II R³¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquenilo de C₃₋₇, heterociclo de 5 a 6 miembros, arilo de C₆₋₁₂, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, cicloalquil de C₃₋₇-alquenilo de C₂₋₆, cicloalquenil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, cicloalquenil de C₃₋₇-alquenilo de C₂₋₆, heterociclo de 5 a 6 miembros-alquilo de C₁₋₆, heterociclo de 5 a 6 miembros-alquenilo de C₂₋₆, aril de C₆₋₁₂-alquilo de C₁₋₆, aril de C₆₋₁₂-alquenilo de C₂₋₆, heteroaril de 5 a 10 miembros-alquilo de C₁₋₆, heteroaril de 5 a 10 miembros-alquenilo de C₂₋₆, alquil de C₁₋₆-carbonilo, aril de C₆₋₁₂-alquil de C₁₋₆-carbonilo, y formilo, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de formilo, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, seleccionado cada uno independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C₁₋₆, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₆, alquil de C₁₋₆-carbonilo y alcoxi de C₁₋₆-carbonilo,

40 preferentemente en el que R³¹ es alquil de C₁₋₆-carbonilo, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₆, alquil de C₁₋₆-carbonilo y alcoxi de C₁₋₆-carbonilo.

45 11. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 2-10, en el que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alquenilo de C₂₋₆, alquinilo de C₂₋₆, cicloalquilo de C₃₋₇, cicloalquenilo de C₃₋₇, heterociclo de 5 a 6 miembros, arilo de C₆₋₁₂, heteroarilo de 5 a 10 miembros, cicloalquil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, cicloalquil de C₃₋₇-alquenilo de C₂₋₆, cicloalquenil de C₃₋₇-alquilo de C₁₋₆, cicloalquenil de C₃₋₇-alquenilo de C₂₋₆, heterociclo de 5 a 10 miembros-alquilo de C₁₋₆, heterociclo de 5 a 6 miembros-alquenilo de C₂₋₆, aril de C₆₋₁₂-alquilo de C₁₋₆, aril de C₆₋₁₂-alquenilo de C₂₋₆, heteroaril de 5 a 10 miembros-alquilo de C₁₋₆, y heteroaril de 5 a 10 miembros-alquenilo de C₂₋₆, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₆, alquil de C₁₋₆-carbonilo, y alcoxi de C₁₋₆-carbonilo,

50 preferentemente en el que R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆ no sustituido.

12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el epímero 7β es de la fórmula IV:



o una sal de la misma, en la que R⁵ es H o alquilo de C₁₋₆, que es no sustituido o sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxi-alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₆, alquil de C₁₋₆-carbonilo y alcoxi de C₁₋₆-carbonilo,

5 preferentemente en la que

R¹ es hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, o bencilo;

R² es alqueno de C₂₋₆, ciclopropil-alquilo de C₁₋₄, ciclopentil-alquilo de C₁₋₄ o ciclohexil-alquilo de C₁₋₄, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, alquil de C₁₋₄-carbonilo y alcoxi de C₁₋₄-carbonilo; y

10 R⁴ es hidrógeno o alquilo de C₁₋₆.

13. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12,

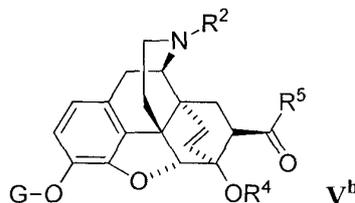
(A) en el que la proporción del epímero 7β en la mezcla de epímeros 7α/7β es por lo menos alrededor de 20%,

preferiblemente en el que la proporción del epímero 7β en la mezcla de epímeros 7α/7β es por lo menos alrededor de 50%, y/o

15 (B.1) en el que, cuando no se refiere a la reivindicación 4, opción (B), la proporción del epímero 7β en el precipitado es por lo menos alrededor de 60%, por lo menos alrededor de 70%, por lo menos alrededor de 80%, o por lo menos alrededor de 90%, o

20 (B.2) en el que, cuando se refiere a la reivindicación 4, opción (B), la proporción del epímero 7β en las aguas madres es por lo menos alrededor de 60%, por lo menos alrededor de 70%, por lo menos alrededor de 80%, o por lo menos alrededor de 90%.

14. El procedimiento según la reivindicación 1 para preparar un compuesto sustituido en 7β de fórmula V^b:



o una sal de la misma, en la que

G es R¹ o un grupo protector de hidroxilo PG;

25 R¹ es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, (cicloalquil)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en el que las porciones cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del mismo están opcionalmente sustituidas con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, carboxi, alcoxi, alquilcarbonilo y alcóxicarbonilo;

R² es

30 (a) hidrógeno, ciano, alquilcarbonilo, alcóxicarbonilo o carboxamido; o

(b) alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalqueno)alquilo, (heterociclo)alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (arilalcoxi)carbonilo o (heteroarilalcoxi)carbonilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcóxicarbonilo;

35 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, arilo, heteroarilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)alqueno, (cicloalqueno)alquilo (cicloalqueno)alqueno, (heterociclo)alquilo, (heterociclo)alqueno, arilalquilo, arilalqueno, heteroarilalquilo y heteroarilalqueno, en el que cualquiera de los cuales, cuando es distinto de hidrógeno, está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes,

cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, halo, haloalquilo, alcoxi, alquilcarbonilo y alcoxicarbonilo;

R⁵ es alquilo de C₁₋₆, que no está sustituido o está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidroxilo, hidroxilo-alquilo de C₁₋₄, halo, halo-alquilo de C₁₋₄, alquil de C₁₋₄-carbonilo, y alcoxi de C₁₋₄-carbonilo;

5

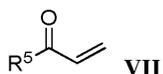
comprendiendo dicho procedimiento:

realizar una reacción de Diels-Alder entre un compuesto de Fórmula VI:



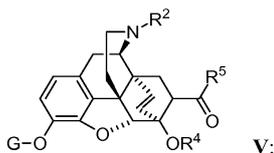
VI,

en la que G y R² son como se define anteriormente, y un compuesto de Fórmula VII:



10

en la que R⁵ es como se define anteriormente, para formar una mezcla de epímeros 7α/7β del compuesto de Fórmula V



V;

formar un primer precipitado de la mezcla de epímeros 7α/7β;

15

aislar el primer precipitado de la mezcla de reacción para obtener unas primeras aguas madres;

reducir opcionalmente el volumen de las primeras aguas madres, y poner en contacto las primeras aguas madres con un ácido para proporcionar un segundo precipitado;

aislar el segundo precipitado para obtener el compuesto de Fórmula V^b en forma de una sal, y unas segundas aguas madres; y

20

convertir opcionalmente la sal ácida en su base libre.

15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que las primeras aguas madres se concentran parcialmente antes del contacto con el ácido,

25

preferentemente en el que las primeras aguas madres parcialmente concentradas se calientan, y opcionalmente se añade un disolvente a las aguas madres, para disolver cualquier precipitado formado durante la concentración para obtener una disolución, más preferentemente

(A) en el que el disolvente es un alcohol alifático, un disolvente aromático, o un éter alifático, o una combinación de los mismos,

preferentemente en el que el disolvente es metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, tolueno, o ciclopentil-metil-éter, o una combinación de los mismos,

30

más preferentemente en el que el disolvente es iso-propanol, y/o

(B) en el que la disolución se pone en contacto con el ácido a una temperatura de alrededor de 50°C a alrededor del punto de ebullición de la disolución,

preferentemente en el que la temperatura es de alrededor de 55°C a alrededor de la temperatura de reflujo,

más preferentemente en el que la temperatura es de alrededor de 60°C a alrededor de la temperatura de reflujo.

35

16. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 14-15, en el que el ácido se usa de alrededor de 0.5 a alrededor de 1.5 equivalentes basado en la cantidad del epímero 7β, y preferentemente

en el que el ácido es un ácido monocarboxílico alifático saturado o insaturado opcionalmente sustituido,

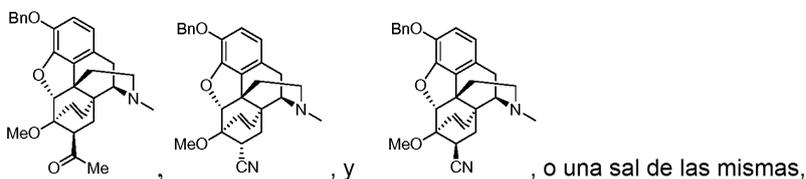
más preferentemente en el que el ácido es un ácido monocarboxílico alifático de C₁₋₆ saturado o insaturado opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en halógeno e hidroxilo,

5 aún más preferentemente en el que el ácido es un ácido monocarboxílico alifático de C₁₋₄ saturado no sustituido, o un ácido monocarboxílico alifático de C₁₋₄ saturado sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, yodo e hidroxilo,

aún más preferentemente en el que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tricloroacético y ácido tribromoacético.

10 17. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 14-16, en el que la proporción de epímero 7β en el segundo precipitado es por lo menos alrededor de 60%, por lo menos alrededor de 70%, por lo menos alrededor de 80%, o por lo menos alrededor de 90%.

18. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



15 o un compuesto seleccionado del grupo que consiste en

