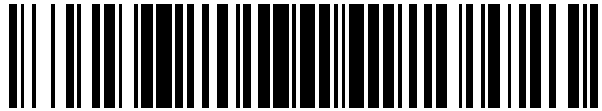


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 778**

51 Int. Cl.:

C07D 489/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2009 E 09745146 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2344509**

54 Título: **Procesos para la producción de buprenorfina con formación de impurezas reducida**

30 Prioridad:

30.09.2008 US 194777 P

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

22.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ALLEN, BRENDA, E.;
JARVI, ESA, T.;
KALOTA, DENNIS, J.;
MEYER, JAMES, R.;
TOMAZI, KEITH, G.;
MANNINO, ANTHONY y
ORR, BRIAN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 560 778 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procesos para la producción de buprenorfina con formación de impurezas reducida

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en general a procesos para la síntesis de buprenorfina, o derivados de buprenorfina. En particular, la presente invención proporciona procesos para la formación de estos compuestos opiáceos que minimizan la formación de impurezas.

10

Antecedentes de la invención

La buprenorfina es un opiáceo semisintético con acciones agonista y antagonista parciales. De este modo, es un potente analgésico que es aproximadamente de veinticinco a cuarenta veces más potente que la morfina, y está indicado para el tratamiento del dolor crónico de moderado a grave o para la analgesia prequirúrgica. La buprenorfina también se utiliza para tratar la adicción a opiáceos. De acuerdo con ello, la demanda de buprenorfina está aumentando. Desde finales de la década de los sesenta del siglo pasado se conocen procesos para sintetizar la buprenorfina; tradicionalmente se prepara a partir bien de tebaina u oripavina en múltiples etapas. Sin embargo, el rendimiento global suele ser bajo, y el producto final tiene niveles de impurezas que superan las directrices actualmente prescritas recomendadas por la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) y la United States Pharmacopeial Convention (USP). Existe necesidad, por tanto, de procesos eficaces que aumentan el rendimiento de buprenorfina minimizando al mismo tiempo la formación de los productos secundarios, donde el producto final tiene un nivel de pureza que cumple los estándares actuales de la ICH y la USP. El documento WO2007/081506 se dirige a un método para la síntesis de norbuprenorfina, y finalmente de buprenorfina, usando oripavina como material de partida.

15

20

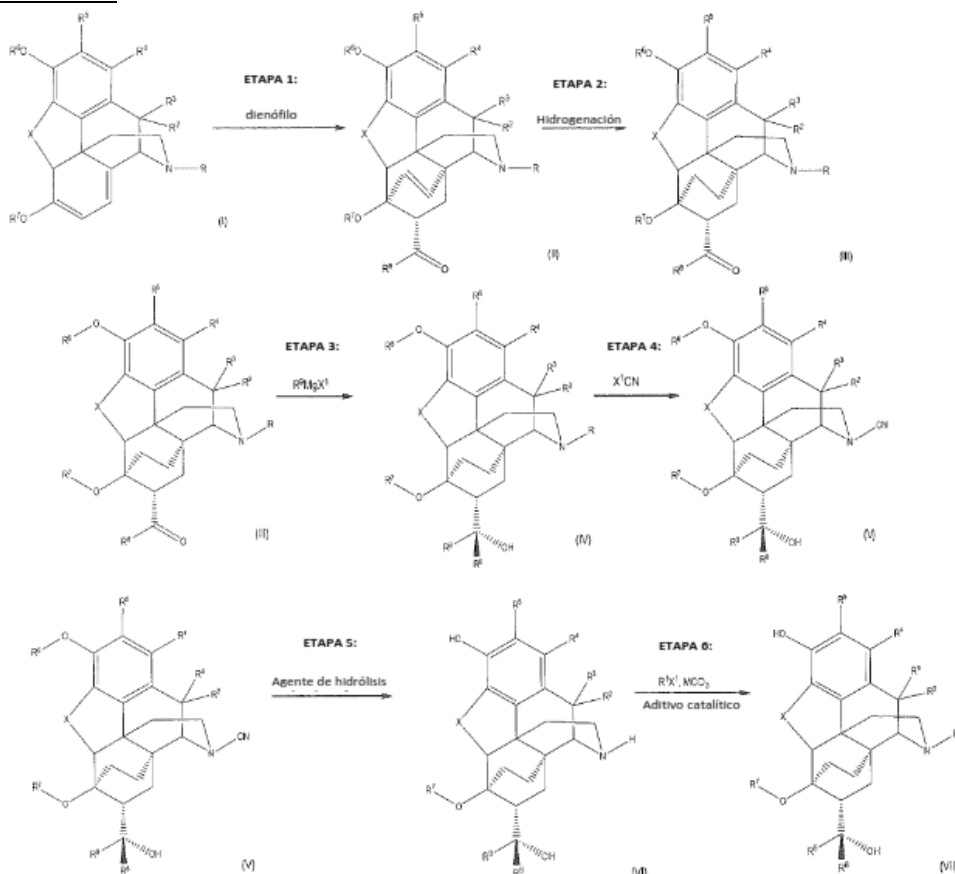
25

Sumario de la invención

En resumen, por tanto, la presente invención proporciona una ruta de síntesis mejorada que aumenta el rendimiento y la pureza de la buprenorfina o de un derivado de buprenorfina. De acuerdo con ello, el aspecto de la invención abarca un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (VII) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

30

Esquema de reacción 1



donde:

R es alquilo o alquilo sustituido;

R¹ es ciclopropilmetilo;

5 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, {-}OH, {-}NH₂, {-}SH, {-}SR¹⁰, y {-}OR¹⁰;

10 cada uno de R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R⁸ es metilo

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

15 M se ha seleccionado del grupo que consiste de un catión metálico que tiene una carga de +2, y un grupo catiónico metálico que tiene una carga de +2;

X es un heteroátomo; y

X¹ es un halógeno.

20 El proceso comprende seis etapas. La primera etapa comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula (I) con una metil vinil cetona como dienófilo, en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, t-butanol, n-butanol, o una de sus combinaciones, que comprende de 10 % a 35 % (v/v) de agua, donde la mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 50 °C a 100 °C durante un periodo de tiempo que es suficiente para la conversión de una parte sustancial del compuesto de Fórmula (I) en el compuesto de Fórmula (II). La segunda etapa comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (II) con un disolvente aprótico y un catalizador que cataliza la adición de hidrógeno para formar un compuesto de Fórmula (III). La tercera etapa del proceso comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (III) con R⁹MgX¹ para formar el compuesto de Fórmula (IV). La cuarta etapa comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (IV) con X¹CN para formar del compuesto de Fórmula (V). La quinta etapa comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (V) con un agente de hidrólisis para formar el compuesto de Fórmula (VI). La sexta etapa comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (VI) con MCO₃, un aditivo catalítico seleccionado del grupo que consiste de yoduro de potasio, yoduro de sodio y yoduro de cesio, y R¹X¹, siendo la cantidad de impureza de alqueno en R¹X¹ inferior al 0,15 % en peso, y calentar la mezcla de reacción a una temperatura inferior a 60 °C para formar el compuesto de Fórmula (VII).

35 Las realizaciones e iteraciones adicionales de la invención se describen con más detalle a continuación.

Descripción de las figuras

40 La **Figura 1** representa gráficamente un gráfico que ilustra la correlación entre la cantidad del epímero 7-β formado en forma del porcentaje (v/v) de agua que aumenta durante la reacción de la etapa 1 donde la tebaína (compuesto (Ia)) reacciona con metil vinil cetona para producir 6,14-endo-eteno-7α-acetiltebraína (compuesto (IIa)). La gráfica representa gráficamente el uso de seis cantidades diferentes de agua, concretamente 0 % (v/v), 15 % (v/v), 26 % (v/v), 37 % (v/v), 55 % (v/v), y 100 % (v/v). Tal como se muestra en la gráfica, 0 % (v/v) de agua da como resultado la formación de 1,401 % en peso del epímero 7-β, 15 % (v/v) de agua da como resultado la formación de 0,828 % en peso del epímero 7-β, 26 % (v/v) de agua da como resultado la formación de 0,724 % en peso del epímero 7-β, 37 % (v/v) de agua da como resultado la formación de 1,010 % en peso del epímero 7-β, 55 % (v/v) de agua da como resultado la formación de 1,155 % en peso del epímero 7-β, y 100 % (v/v) de agua da como resultado la formación de 2,160 % en peso del epímero 7-β. Las reacciones se llevaron a cabo de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1.

50 La **Figura 2** ilustra que la siembra del proceso de cristalización de la etapa 1 reduce adicionalmente los niveles del epímero β. Se presenta a la izquierda un análisis de la capacidad del proceso donde el % en peso del epímero β se representa gráficamente para seis lotes de planta piloto. Los índices de capacidad de proceso (es decir, Cpk, Ppk) y el resto de índices se presentan a la derecha.

Descripción detallada

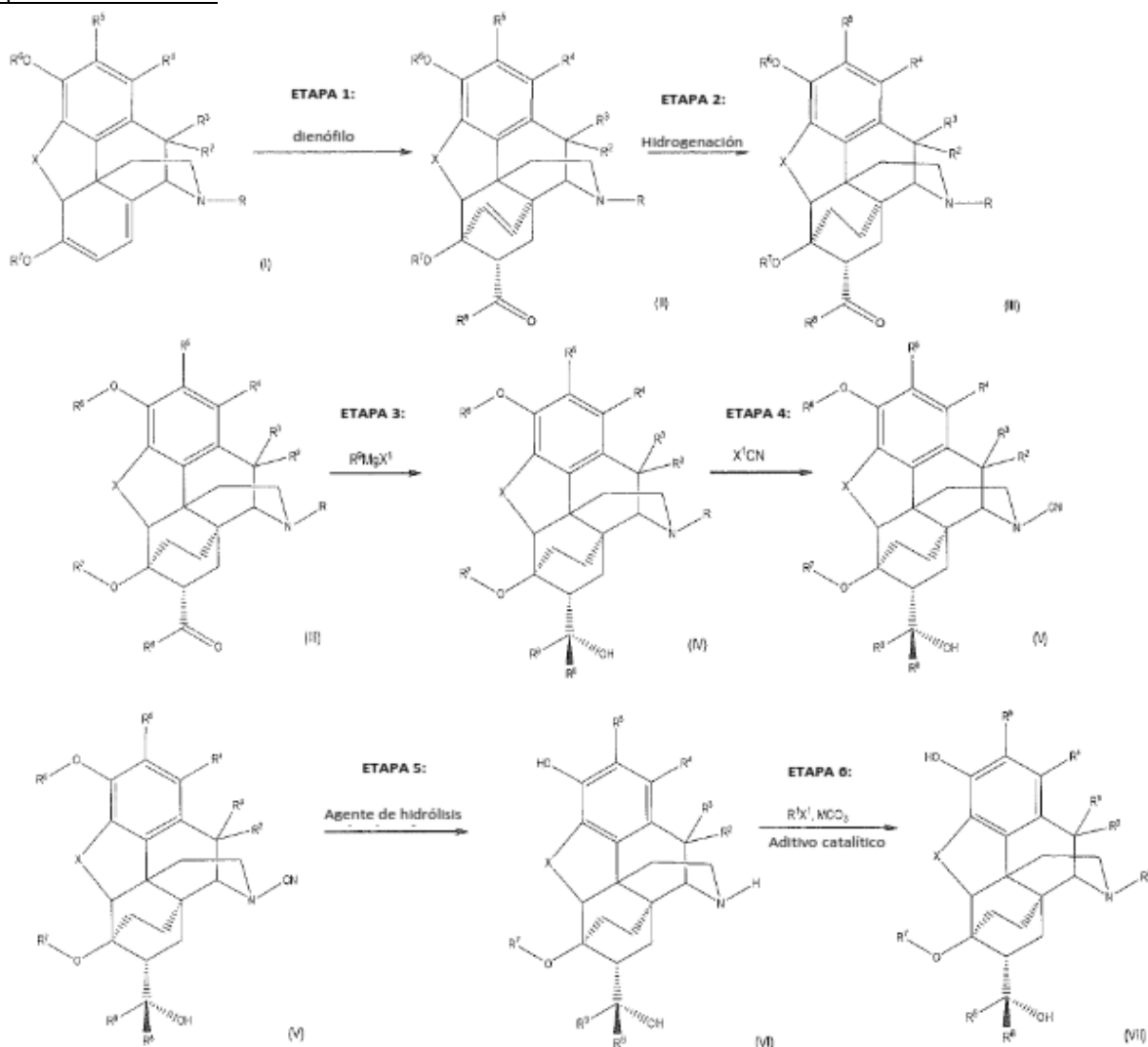
60 La presente invención proporciona una ruta sintética eficaz para producir buprenorfina o derivados de buprenorfina con elevado rendimiento o elevada pureza. En particular, se han descubierto procesos que convierten eficazmente un sustrato en el producto deseado y reducen y eliminan reacciones secundarias que originan impurezas en el producto final. La reducción en los niveles de impurezas aumenta finalmente el rendimiento global de la buprenorfina o un derivado de buprenorfina. En particular, el rendimiento global de la buprenorfina o un derivado de buprenorfina aumenta hasta más de aproximadamente un 10 % y el nivel de cualquier impureza relacionada es menor o igual a aproximadamente un 0,15 % en peso.

65 La ruta sintética generalmente abarca un proceso en seis etapas para la producción de buprenorfina o derivados de

buprenorfina (por ejemplo, un compuesto de Fórmula VII) a partir de tebaína, derivados de tebaína, oripavina y/o derivados de oripavina (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)). A fines de ilustración, El Esquema de reacción 1 representa gráficamente la producción del compuesto de Fórmula (VII) a partir del compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con el aspecto de la presente invención:

5

Esquema de reacción 1



donde:

10

R es alquilo o alquilo sustituido;

R^1 es ciclopropilmetilo;

cada uno de R^2 y R^3 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

15

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, $\{-\}OH$, $\{-\}NH_2$, $\{-\}SH$, $\{-\}SR^{10}$, y $\{-\}OR^{10}$;

cada uno de R^6 y R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;

R^8 es metilo;

20

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

M se ha seleccionado del grupo que consiste de un catión metálico que tiene una carga de +2, y un grupo catiónico metálico que tiene una carga de +2;

X es un heteroátomo; y

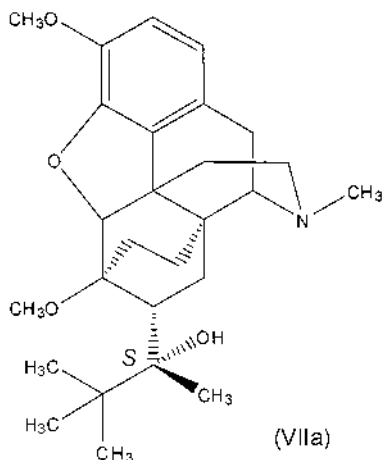
X^1 es un halógeno.

25

En una realización, R, R^6 y R^7 son metilo. En una iteración de la presente realización, X es oxígeno. En una realización alternativa, R^9 es butilo terciario. En otra realización alternativa adicional, R^9 es un alquilo o alquilo sustituido y X^1 es

cloruro o bromuro.

En una realización ilustrativa, el compuesto de Fórmula (VII) es el compuesto de Fórmula (VIIa):



5

(a) Etapa 1: conversión del compuesto de Fórmula (I) en el compuesto de Fórmula (II)

La etapa 1 comprende una reacción de cicloadición (es decir, una reacción de Diels Alder) entre un sustrato que comprende un dieno conjugado y un dienófilo. En general, el sustrato para la preparación del compuesto de Fórmula (II) corresponde al compuesto de Fórmula (I) representado gráficamente en el Esquema de reacción 1. Un compuesto de Fórmula (I) ilustrativo comprende los siguientes sustituyentes: R, R⁶, y R⁷ son metilo; R², R³, R⁴, y R⁵ son hidrógeno; y X es oxígeno.

En la etapa 1 del proceso, el compuesto de Fórmula (I) se pone en contacto con un dienófilo. El dienófilo es metil vinil cetona. La relación molar entre el compuesto de Fórmula (I) y el dienófilo puede, y debe, variar. Normalmente, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (I) y el dienófilo puede estar comprendida entre aproximadamente 1:1,5 y aproximadamente 1:5,5. En una realización preferida, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (I) y el dienófilo puede estar comprendida entre aproximadamente 1:1,75 y 1:3. En algunas realizaciones preferidas, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (I) y el dienófilo puede ser de aproximadamente 1:1,75, 1:2,0, 1:2,25, 1:2,5, 1:2,75, o 1:3,0.

El contacto entre el compuesto de Fórmula (I) y el dienófilo se produce en un disolvente que comprende agua. Como se muestra en El Ejemplo 1 y en la Figura 1, la inclusión de agua en un intervalo optimizado minimiza la formación de impurezas, y en particular, el epímero β del compuesto de Fórmula (II). Se incluye al menos un disolvente adicional. El disolvente o disolventes a combinar con el agua se seleccionan del grupo que consiste de metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, t-butanol, n-butanol, o una de sus combinaciones. El disolvente comprenderá del 10 % al 35 % en volumen de agua, siendo el resto alcohol.

La reacción de la etapa 1 se lleva a cabo a una temperatura comprendida en un intervalo de 50 °C a 100 °C durante un periodo de tiempo que es suficiente para convertir una parte sustancial del compuesto de Fórmula (I) en el compuesto de Fórmula (II). En una realización preferida, la temperatura de reacción puede estar comprendida entre aproximadamente 75 °C a aproximadamente 85 °C. La reacción se realiza preferentemente a presión ambiente y, preferentemente, en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno o argón).

Normalmente, se deja que la reacción transcurra durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, lo que se determina mediante cromatografía (por ejemplo, HPLC). En este contexto, una "reacción completada" significa de forma general que la mezcla de reacción contiene una cantidad significativamente disminuida de un compuesto de Fórmula (I) y una cantidad significativamente aumentada del compuesto de Fórmula (II) comparada con las cantidades de cada uno presentes al principio de la reacción. Normalmente, la cantidad del compuesto de Fórmula (I) que queda en la mezcla de reacción puede ser inferior a aproximadamente el 0,01 %.

Cuando la reacción está completa, la mezcla de reacción se enfría. Normalmente, tal como se detalla en el Ejemplo 1, la mezcla de reacción se enfría desde la temperatura de reacción (es decir, aproximadamente 80 °C) hasta aproximadamente temperatura ambiente y a continuación a aproximadamente 5 °C. A medida que la mezcla de reacción se enfría, el compuesto de Fórmula (II) típicamente se separa de la mezcla de reacción por cristalización. La mezcla de reacción, en este punto, comprende el disolvente, el compuesto de Fórmula (I) sin reaccionar, y el dienófilo. Puesto que el producto se separa por cristalización directamente después de la reacción en un recipiente, el compuesto de Fórmula (II) se puede separar fácilmente de la mezcla de reacción sin destilación del disolvente. Esta ventaja evita la necesidad de manipular la mezcla de reacción que comprende el dienófilo para aislar el producto de

reacción.

Se ha descubierto que la adición de material de siembra a la mezcla de reacción a medida que se enfría reduce adicionalmente la cantidad de impurezas formadas (véase el Ejemplo 2). El material de siembra suele comprender una forma cristalina del compuesto de Fórmula (II). Además, el material de siembra también suele comprender un porcentaje en peso muy bajo de la impureza diana, tal como inferior a aproximadamente un 0,5 % en peso. La cantidad de material de siembra añadido puede y debe variar, pero la adición incluso de cantidades traza (tal como un único cristal) puede reducir la impureza diana. En una iteración ilustrativa, el compuesto de Fórmula (I) es tebaína, el compuesto de Fórmula (II) es 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidrotebaína, y la impureza diana a minimizar es el epímero β , es decir, 6,14-endo-eteno-7 β -acetiltetrahidrotebaína. En esta iteración, a modo de ejemplo no limitante, 0,001 kg de material de siembra que comprende la 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidrotebaína cristalina se pueden añadir por cada 20 kg de tebaína introducidos en la mezcla de reacción. El material de siembra se puede añadir a medida que la reacción se enfría, tales como, por ejemplo, cuando la reacción se enfría a aproximadamente 45 °C. Tal como se ilustra en el Ejemplo 2 y la Figura 2, el uso de este protocolo de siembra junto con un disolvente que comprende agua puede reducir la cantidad del epímero 7- β incluso en un 90 % en peso.

El rendimiento del compuesto de Fórmula (II) puede variar. Normalmente, el rendimiento del compuesto puede estar comprendido entre aproximadamente 70 % y aproximadamente 95 %. En una realización, el rendimiento del compuesto puede estar comprendido entre aproximadamente 70 % y aproximadamente 80 %. En otra realización, el rendimiento del compuesto puede estar comprendido entre aproximadamente 80 % y aproximadamente 90 %. En una realización adicional, el rendimiento del compuesto puede estar comprendido entre aproximadamente 90 % y aproximadamente 95 %.

En una realización ilustrativa, cuando el compuesto de Fórmula (I) es tebaína u oripavina y el compuesto de Fórmula (II) es 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidrotebaína o 6,14-endo-eteno-7 α -acetiltetrahidrooparavina, entonces la cantidad del epímero 7- β formado es inferior a aproximadamente el 1 % en peso del producto (es decir, el compuesto que comprende la Fórmula (II)). En otra realización, la cantidad del epímero 7- β formado es inferior a aproximadamente el 0,75 % en peso del producto. En otra realización adicional, la cantidad del epímero 7- β formado es inferior a aproximadamente el 0,5 % en peso del producto. En otra realización adicional más, la cantidad del epímero 7- β formado es inferior a aproximadamente el 0,25 % en peso del producto. En una realización ilustrativa, la cantidad del epímero 7- β formado es inferior a aproximadamente el 0,2 % en peso del producto. Dicho de otra forma, preferentemente, la cantidad del epímero 7- α formado suele ser mayor del 99 % en peso del producto, de forma más típica, es mayor de aproximadamente un 99,5 % en peso del producto, y en una realización ilustrativa, la cantidad del epímero 7- α formado es mayor de aproximadamente el 99,8 % en peso del producto.

(b) Etapa 2: conversión del compuesto de Fórmula (II) en el compuesto de Fórmula (III)

En la etapa 2 del proceso, se reduce el doble enlace del producto de la reacción de Diels Alder formado en la etapa 1. El sustrato para la preparación del compuesto de Fórmula (III) corresponde al compuesto de Fórmula (II) representado gráficamente en el Esquema de reacción 1. Un compuesto de Fórmula (II) ilustrativo comprende los siguientes constituyentes: R, R⁶ y R⁷ son metilo; R², R³, R⁴, y R⁵ son hidrógeno; y X es oxígeno.

La Etapa 2 del proceso comienza con la formación de una mezcla de reacción de hidrogenación mediante la combinación del compuesto de Fórmula (II) con un catalizador en presencia de un disolvente aprótico. Varios disolventes apróticos son adecuados para su uso en la reacción de hidrogenación. En una iteración ilustrativa, el disolvente es un disolvente que tiene al menos un resto acetato, preferentemente un acetato C2 - C5, más preferentemente un acetato C2 - C3, e incluso más preferentemente un acetato C3 tal como acetato de isopropilo (véanse los Ejemplos 4-6). Tal como se usa en el presente documento, la expresión "acetato C2 - C5" se refiere a todos los compuestos que tienen de dos a cinco átomos de carbono además del resto acetato. Del mismo modo, la expresión "acetato C2 - C3" se refiere a todos los compuestos que tienen de dos a tres átomos de carbono además del resto acetato.

El catalizador de hidrogenación puede comprender un catalizador que cataliza la adición de hidrógeno al puente alqueno, preferentemente el puente eteno, del compuesto de Fórmula (II) para producir el puente alcanos, preferentemente etano, del compuesto de Fórmula (III). En realizaciones preferidas, el catalizador de hidrogenación es un catalizador heterogéneo que puede filtrarse de la mezcla de reacción. En algunas realizaciones preferidas, el catalizador es un catalizador de metal de transición, opcionalmente adsorbido sobre un soporte tal como alúmina, sulfato de bario, carbonato de bario, carbonato de calcio, carbono, y similares, e incluso más preferentemente, el metal de transición es un metal del grupo del platino, tal como rutenio, osmio, rodio, iridio, paladio o platino. En algunas realizaciones muy preferidas, el metal del grupo del platino es paladio, opcionalmente adsorbido sobre un soporte de carbono. Dichos catalizadores están comercialmente disponibles de proveedores tales como Degussa y Engelhard. La carga del catalizador de hidrogenación está preferentemente comprendida en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 % en moles, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 % en moles, y lo más preferido en el intervalo de aproximadamente 6 a aproximadamente 7 % en moles de paladio al 5 % en carbón activo.

La presión del gas hidrógeno durante la reacción de hidrogenación está preferentemente comprendida entre aproximadamente 69 kPa (10 psig) a aproximadamente 414 kPa (60 psig); más preferentemente, de aproximadamente 103 kPa (15 psig) a aproximadamente 345 kPa (50 psig), e incluso de forma más preferente, de aproximadamente 138 kPa (20 psig) a aproximadamente 276 kPa (40 psig). Por lo general, la reacción de hidrogenación se puede llevar a cabo a una temperatura que está comprendida entre aproximadamente 55 °C y aproximadamente 85 °C. En una realización preferida, la temperatura de la reacción puede estar comprendida entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 75 °C.

Normalmente, se deja que la reacción de hidrogenación transcurra durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, como se ha definido anteriormente. Por lo general, sin embargo, el tiempo de la reacción de hidrogenación es preferentemente de aproximadamente 4 a aproximadamente 9 horas, más preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 7 horas, e incluso de forma más preferente, de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 horas. Una ventaja distintiva de algunas de las realizaciones preferidas de la reacción de la etapa 2 es el tiempo de reacción reducido utilizando un disolvente como se describe en el presente documento como medio de transporte de la hidrogenación, preferentemente como el disolvente de reacción. Por el contrario, la técnica anterior suele indicar disolventes próticos para la reacción de hidrogenación (por ejemplo, disolventes alcohólicos, tales como etanol o isopropanol, o disolventes ácidos, como ácido acético). Las reducciones observadas en el tiempo de reacción mediante el uso de un disolvente de la presente invención, preferentemente un disolvente que tiene al menos un resto acetato, e incluso de forma más preferida acetato de isopropilo, en comparación con un disolvente prótico, son de aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 %, más preferentemente de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 %, e incluso de forma más preferente, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 55 %.

Otra ventaja distintiva del disolvente utilizado en la reacción de hidrogenación (por ejemplo, acetato de isopropilo) es que la cantidad del compuesto de Fórmula (II) no hidrogenado está significativamente reducida en comparación con el uso de un disolvente prótico, como ácido acético. Por ejemplo, los solicitantes han descubierto que el uso de ácido acético suele dar como resultado más del 1 % del compuesto de Fórmula (II) no hidrogenado. En comparación, el uso de acetato de isopropilo da como resultado la hidrogenación completa o casi completa del compuesto de Fórmula (II). En una realización ilustrativa, la cantidad del compuesto de Fórmula (II) no hidrogenado es menor de aproximadamente un 0,05 % en peso. En otra realización, la cantidad del compuesto de Fórmula (II) no hidrogenado es menor de aproximadamente un 0,025 % en peso. En una realización ilustrativa, la cantidad del compuesto de Fórmula (II) no hidrogenado es menor de aproximadamente un 0,01 % en peso. Cualquiera que sea el compuesto de Fórmula (II) que pasa por esta etapa se convierte en la Impureza D en el producto final del proceso de síntesis global (véase el apartado (I)(f) más adelante).

Cuando la reacción de hidrogenación está sustancialmente completa, la mezcla de reacción de hidrogenación se suele concentrar para ayudar en la purificación del producto de hidrogenación. En este contexto, el catalizador se suele eliminar mediante filtración, y el disolvente, tal como el acetato de isopropilo, se elimina parcialmente mediante destilación. La cantidad de disolvente eliminado puede y debe variar. En una realización, de aproximadamente 50 % a aproximadamente 100 % del disolvente se elimina mediante destilación. En una realización ilustrativa, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, o más de un 95 % del disolvente se elimina mediante destilación.

En una iteración ilustrativa, una vez que se ha eliminado el disolvente de la mezcla de reacción de hidrogenación, se añade un alcano. Se ha descubierto que la adición de un alcano facilita la cristalización del compuesto de Fórmula (III). El alcano puede ser lineal, ramificado, o un cicloalcano. Los ejemplos adecuados de alcano incluyen, pero sin limitación, n-pentano, n-hexano, n-heptano, n-octano, isopentano, neopentano, isohexano, neoheptano, isoheptano, neoheptano, ciclopentano, y ciclohexano. En una alternativa ilustrativa de la presente realización, el alcano es heptano o ciclohexano. La cantidad del alcano añadido a la mezcla de reacción de hidrogenación puede y debe variar sin separarse del alcance de la invención. En una realización, la cantidad del alcano añadido puede estar comprendida de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 kg por cada kg de producto de hidrogenación formado. En determinadas realizaciones, el alcano se puede añadir a la mezcla de reacción de hidrogenación a medida que se enfría. En otras realizaciones, el alcano se puede añadir a la mezcla de reacción de hidrogenación mientras la mezcla se calienta, tal como a una temperatura de aproximadamente 60 °C a aproximadamente 90 °C.

Tras la adición del alcano, sin embargo, la mezcla de reacción de hidrogenación se suele enfriar a una temperatura inferior a aproximadamente 20 °C durante el proceso de cristalización. En una realización ilustrativa, la temperatura se reduce a menos de aproximadamente 10 °C durante el proceso de cristalización. Se ha descubierto que este proceso de cristalización elimina preferentemente prácticamente la totalidad de las impurezas del epímero 7-β (tanto del sustrato como del producto) y proporciona la forma cristalina del compuesto de Fórmula (III) preferentemente con un rendimiento de aproximadamente un 90 % con una pureza de aproximadamente un 95 % a aproximadamente un 97 %, o de forma más preferible, una pureza de aproximadamente un 98 % a aproximadamente un 99 %. Un material de esta calidad es adecuado para su uso en la mayoría de aplicaciones sin purificación adicional mediante recristalización.

(c) Etapa 3: conversión del compuesto de Fórmula (III) en el compuesto de Fórmula (IV)

La Etapa 3 del proceso comprende una reacción de adición (o de Grignard). El sustrato para la preparación del

compuesto de Fórmula (IV) corresponde al compuesto de Fórmula (III) representado gráficamente en el Esquema de reacción 1. Un compuesto de Fórmula (III) ilustrativo comprende los siguientes sustituyentes: R, R⁶ y R⁷ son metilo; R², R³, R⁴, y R⁵ son hidrógeno; y X es oxígeno.

- 5 En la etapa 3 del proceso, el compuesto de Fórmula (III) se pone en contacto con R⁹MgX¹ (que también se conoce como un reactivo de Grignard). Por lo general, R⁹ es un hidrocarbilo o un hidrocarbilo sustituido, y X¹ es un halógeno. Preferentemente, X¹ puede ser cloruro o bromuro. En una realización, R⁹ puede ser un alquilo, arilo, alquilo sustituido, o arilo sustituido. En una realización preferida, R⁹ puede ser un alquilo o alquilo sustituido. El alquilo o alquilo sustituido puede tener aproximadamente 12 átomos de carbono o menos, o de forma más preferible, aproximadamente 6 átomos
10 de carbono o menos. Los grupos R⁹ preferidos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, t-butilo, n-amilo, ciclohexilo, y similares. En una realización preferida, R⁹ puede ser butilo terciario. En una realización ilustrativa, el reactivo de Grignard puede ser cloruro de terc-butil magnesio. La relación molar entre el compuesto de Fórmula (III) y el reactivo de Grignard puede, y debe, variar. Normalmente, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (III) y el reactivo de Grignard puede estar comprendida entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:5. En algunas realizaciones, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (I) o (Ia) y el reactivo de Grignard puede ser 1:1,0, 1:1,5, 1:2,0, 1:2,5, 1:3,0, 1:3,5, 1:4,0, 1:4,5, o 1:5,0. En una realización preferida, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (III) y el reactivo de Grignard puede estar comprendida entre aproximadamente 1:2,5 y aproximadamente 1:3,5.

- El sistema disolvente utilizado en la etapa 3 comprende un disolvente aprótico. Una variedad de disolventes apróticos son adecuados para su uso en la reacción de la etapa 3. Los ejemplos no limitantes de disolventes apróticos adecuados incluyen, dietoximetano, éter dietílico, dimetil sulfóxido (DMSO), 1,2-dimetoxietano (DME), dimetoximetano, bis(2-metoxietil)éter, hexametil-fosforamida, cloruro de metileno, nitrobenzono, nitrometano, sulfolano, tetrahidrofurano (THF), 2-metil tetrahidrofurano, y sus combinaciones. Preferentemente, el disolvente aprótico puede ser éter dietílico o tetrahidrofurano. Por lo general, el sistema disolvente puede también comprender un disolvente orgánico. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, benceno, t-butil metil éter, clorobenceno, clorometano, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, fluorobenceno, heptano, hexano, tolueno, y sus combinaciones. Preferentemente, el disolvente orgánico puede ser tolueno o heptano. En una realización ilustrativa, por tanto, el sistema disolvente puede comprender tetrahidrofurano y tolueno. En otra realización ilustrativa, el sistema disolvente puede comprender tolueno, heptano, y tetrahidrofurano. La relación en peso entre el sistema disolvente y el compuesto de Fórmula (III) puede variar. Por lo general, la relación en peso entre el sistema disolvente y el compuesto de Fórmula (III) puede estar comprendida entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 30:1. En una realización preferida, la relación en peso entre el sistema disolvente y el compuesto de Fórmula (III) puede estar comprendida entre aproximadamente 7:1 y aproximadamente 15:1. En algunas realizaciones preferidas, la relación en peso entre el sistema disolvente y el compuesto de Fórmula (III) puede ser de 7:1, 8:1, 9:1, 10:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, o 15:1.

- Por lo general, la etapa 3 se lleva a cabo a una temperatura que está comprendida entre aproximadamente 15 °C y aproximadamente 100 °C. En determinadas realizaciones, la temperatura de reacción puede ser de aproximadamente 15°, 20°, 25°, 30°, 35°, 40°, 45°, 50°, 55°, 60°, 65°, 70°, 75°, 80°, 85°, 90°, 95°, o 100 °C. La reacción se suele llevar a cabo en una atmósfera inerte (es decir, nitrógeno o argón), y preferentemente a presión ambiente.

- Normalmente, se deja que la reacción transcurra durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, esencialmente como se ha definido anteriormente. Normalmente, se deja que la reacción transcurra durante aproximadamente de una a dos horas, o de forma más preferible, aproximadamente 1,5 horas.

- Tras finalizar la reacción, se añade un agente inactivador a la mezcla de reacción para inactivar el producto de reacción (es decir, el compuesto de Fórmula (IV)) y el reactivo de Grignard sin reaccionar. Un agente inactivador preferido es una disolución acuosa de cloruro de amonio, aunque se pueden utilizar otros agentes inactivadores conocidos en la materia, incluyendo una disolución acuosa de acetato de etilo, una disolución acuosa de cloruro de sodio, o una disolución acuosa de ácido clorhídrico. Por lo general, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (III) y el reactivo inactivador puede estar comprendida entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:12. En una realización preferida, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (III) y el reactivo inactivador puede estar comprendida entre aproximadamente 1:2 y aproximadamente 1:7. En determinada realización preferida, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (I) y el reactivo inactivador puede ser de aproximadamente 1:2, 1:2,5, 1:3, 1:3,5, 1:4, 1:4,5, 1:5, 1:5,5, 1:6, 1:6,5, o 1:7.

- Normalmente, el compuesto de Fórmula (IV) se aísla eliminando la mayoría del sistema disolvente para formar una mezcla de reacción concentrada, y añadir el alcano a la mezcla de reacción concentrada para facilitar la cristalización del producto. El sistema disolvente se puede eliminar mediante destilación. Normalmente, se puede eliminar al menos aproximadamente un 50 % del sistema disolvente. En una realización, se puede eliminar al menos aproximadamente un 80 % del sistema disolvente. En una realización preferida, se puede eliminar al menos aproximadamente un 90 % del sistema disolvente. La mezcla de reacción concentrada se puede calentar a una temperatura que está comprendida entre aproximadamente 60 °C y aproximadamente 120 °C antes de la adición del alcano. En una realización preferida, la mezcla concentrada se puede calentar a una temperatura que está comprendida entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 100 °C, o más preferentemente de aproximadamente 90°-98 °C antes de la adición del alcano.

El alcano que se añade a la mezcla de reacción concentrada puede ser lineal, ramificado, o cíclico. En una realización preferida, el alcano puede comprender de aproximadamente 4 a aproximadamente 20 átomos de carbono, o de forma más preferible, de aproximadamente 6 a aproximadamente 12 átomos de carbono. En una realización ilustrativa, el alcano puede ser heptano o ciclohexano. Por lo general, la relación en peso entre el alcano y el compuesto de Fórmula (III) puede estar comprendida entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 10:1. En una realización preferida, la relación en peso entre el alcano y el compuesto de Fórmula (III) puede estar comprendida entre aproximadamente 4:1 y aproximadamente 6:1. En alguna realización preferida, la relación en peso entre el sistema disolvente y el compuesto de Fórmula (III) puede ser de aproximadamente 4,0:1, 4,5:1, 5,0:1, 5,5:1, o 6,0:1.

La mezcla de reacción concentrada que comprende el alcano se suele dejar enfriar, mientras el compuesto de Fórmula (IV) precipita. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción concentrada que comprende el alcano se puede enfriar a una temperatura inferior a aproximadamente 20 °C. En una realización ilustrativa, la mezcla de reacción concentrada que comprende el alcano se puede enfriar a aproximadamente 15 °C. La temperatura de enfriamiento se puede mantener durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente cinco minutos a más de diez horas. En una realización preferida, la temperatura de enfriamiento se puede mantener de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 60 minutos.

El compuesto de Fórmula (IV) cristalizado se puede eliminar de la mezcla de reacción mediante filtración. Los expertos en la materia están familiarizados con los procedimientos de filtración adecuados. El rendimiento del compuesto de Fórmula (IV) puede estar comprendida entre aproximadamente un 45 % y aproximadamente un 55 %.

La filtración de la mezcla de reacción también constituye un filtrado, que comprende una cantidad del compuesto de Fórmula (III) y una cantidad del compuesto de Fórmula (IV). Normalmente, la cantidad del compuesto de Fórmula (III) en el filtrado está comprendida entre aproximadamente un 1 % en peso y aproximadamente un 6 % en peso, o más preferentemente aproximadamente un 3 % en peso, y la cantidad del compuesto de Fórmula (IV) en el filtrado puede estar comprendida entre aproximadamente un 2 % en peso y aproximadamente un 10 % en peso, o más preferentemente aproximadamente un 5 % en peso. Los alcaloides del filtrado se pueden recuperar mediante la recirculación del filtrado. Es decir, el filtrado se puede combinar con una nueva mezcla de reacción que comprenda el compuesto de Fórmula (III) y un reactivo de Grignard, y se repite la reacción de adición. La etapa de recirculación se puede llevar a cabo una vez, dos veces, tres veces, o cuatro veces. El rendimiento del compuesto de Fórmula (IV) aumenta con cada etapa de recirculación. Por lo general, el rendimiento del compuesto de Fórmula (IV) es mayor de aproximadamente un 70 % cuando se llevan a cabo dos etapas de recirculación. Tal como se detalla en el Ejemplo 8, cuando se llevan a cabo cuatro etapas de recirculación, el rendimiento del compuesto de Fórmula (IV) suele aumentar en al menos aproximadamente un 20 % comparado con cuando no se aplica ninguna etapa de recirculación, basándose en el compuesto de Fórmula (III) virgen introducido en cada lote.

(d) Etapa 4: conversión del compuesto de Fórmula (IV) en el compuesto de Fórmula (V)

En la etapa 4 del proceso, el grupo R del nitrógeno se sustituye por un grupo nitrilo. El sustrato para la preparación del compuesto de Fórmula (V) corresponde al compuesto de Fórmula (IV) del Esquema de reacción 1. Un compuesto de Fórmula (IV) ilustrativo comprende los siguientes sustituyentes: R, R⁶ y R⁷ son metilo; R², R³, R⁴, y R⁵ son hidrógeno; R⁹ es butilo terciario; y X es oxígeno.

La Etapa 4 comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (IV) con X¹CN, como se muestra en el Ejemplo 9. En realizaciones preferidas, X¹ puede ser cloruro o bromuro. En una realización ilustrativa, el compuesto de Fórmula (IV) se puede poner en contacto con bromuro de cianógeno. La relación molar entre el compuesto de Fórmula (IV) y X¹CN puede estar comprendida entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:5. En realizaciones preferidas, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (IV) y X¹CN puede ser de aproximadamente 1:1,0, 1:1,5, 1:2,0, 1:2,5, o 1:3. En una realización ilustrativa, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (IV) y X¹CN puede ser de aproximadamente 1:1,5. La reacción se suele llevar a cabo en presencia de un agente secuestrante de haluro de hidrógeno. En realizaciones preferidas, el agente secuestrante puede ser un carbonato metálico o un bicarbonato metálico. En una realización ilustrativa, el agente secuestrante puede ser un carbonato de potasio. La relación molar entre el compuesto de Fórmula (IV) y el agente secuestrante puede estar comprendida entre aproximadamente 1:0,1 y aproximadamente 1:3. En realizaciones preferidas, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (IV) y el agente secuestrante puede ser de aproximadamente 1:0,2, 1:0,3, 1:0,4, 1:0,5, 1:0,6, 1:0,7, 1:0,8, 1:0,9, o 1:1. En una realización ilustrativa, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (IV) y el agente secuestrante puede ser de aproximadamente 1:0,3 a aproximadamente 1:0,5.

La mezcla de reacción de la etapa 4 también incluye un disolvente. Normalmente, el disolvente es un disolvente orgánico. Los ejemplos no limitantes de disolventes orgánicos adecuados incluyen acetonitrilo, benceno, acetato de butilo, t-butil metil éter, t-butil metil cetona, clorobenceno, cloroformo, clorometano, ciclohexano, diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, fluorobenceno, heptano, hexano, isobutil metil cetona, acetato de isopropilo, metil etil cetona, metiltetrahidrofurano, acetato de pentilo, acetato de n-propilo, tetrahidrofurano, tolueno, y sus combinaciones. En una realización ilustrativa, el disolvente puede ser cloroformo. Por lo general, la relación en peso entre el disolvente y el compuesto de Fórmula (IV) puede estar comprendida entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 20:1, preferentemente, de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 10:1, o más preferentemente

de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 6:1.

La reacción se suele llevar a cabo a temperatura de reflujo. De acuerdo con ello, la temperatura de la reacción puede estar comprendida entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 100 °C. En una realización ilustrativa, la temperatura de la reacción puede ser de aproximadamente 60-65 °C. Aunque la presión de la reacción puede variar, se suele realizar típicamente a presión ambiente. Se deja que la reacción transcurra durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, como se ha definido anteriormente. La duración de la reacción puede estar comprendida de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 20 horas.

Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se enfría y las sales se eliminan mediante evaporación con agua. Una mayoría del disolvente se elimina mediante destilación. Normalmente, se puede eliminar al menos aproximadamente un 50 % del disolvente. En una realización, se puede eliminar al menos aproximadamente un 80 % del disolvente. En una realización preferida, se puede eliminar al menos aproximadamente un 90 % del disolvente. El compuesto de Fórmula (V) se suele aislar mediante cristalización en presencia de un alcohol, tal como metanol. La cristalización se facilita mediante el enfriamiento de la mezcla a menos de aproximadamente 10 °C, o más preferentemente a aproximadamente 5-7 °C. Alternativamente, el compuesto se puede cristalizar usando heptano. El rendimiento del compuesto de Fórmula (V) es generalmente mayor de aproximadamente un 80 %, preferiblemente mayor de aproximadamente 85 %, y de forma más preferida más de aproximadamente 88 %.

(e) Etapa 5: conversión del compuesto de Fórmula (V) en el compuesto de Fórmula (VI)

En la etapa 5, los grupos N-ciano 3-O-sustituídos se hidrolizan. El sustrato para la preparación del compuesto de Fórmula (VI) corresponde al compuesto de Fórmula (V) representado gráficamente en el Esquema de reacción 1. Un compuesto de Fórmula (V) ilustrativo comprende los siguientes sustituyentes: R⁶ y R⁷ son metilo; R², R³, R⁴, y R⁵ son hidrógeno; R⁹ es butilo terciario; y X es oxígeno.

La Etapa 5 comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula (V) con un agente de hidrólisis (véase el Ejemplo 10). Normalmente, el agente de hidrólisis es un compuesto que tiene un pKa mayor de aproximadamente 12,0. Los ejemplos no limitantes de compuestos adecuados incluyen las sales del grupo 1 y el grupo 2 de hidróxidos (tales como, por ejemplo, KOH y Ca(OH)₂ y similares); y óxidos metálicos (tales como, por ejemplo, óxido de magnesio, óxido de calcio, y similares). En una realización preferida, el agente de hidrólisis puede ser un hidróxido de un metal del grupo 1 o del grupo 2. En una realización ilustrativa, el agente de hidrólisis puede ser hidróxido de potasio. La relación molar entre el compuesto de Fórmula (V) y el agente de hidrólisis puede, y debe, variar. Normalmente, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (V) y el agente de hidrólisis puede estar comprendida entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:15. En una realización preferida, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (V) y el agente de hidrólisis puede estar comprendida entre aproximadamente 1:9 y aproximadamente 1:15. En algunas realizaciones preferidas, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (IV) y el agente de hidrólisis puede ser de aproximadamente 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, o 1:15.

La mezcla de reacción de hidrólisis también incluye un disolvente orgánico. Una variedad de disolventes orgánicos son adecuados para su uso en el proceso de la invención. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a t-butil metil éter, dietilenglicol, trietilenglicol, y sus combinaciones. En una realización ilustrativa, el disolvente puede ser dietilenglicol. La relación en peso entre el disolvente y el compuesto de Fórmula (V) puede variar. Por lo general, la relación en peso entre el disolvente y el compuesto de Fórmula (V) puede estar comprendida entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 10:1. En algunas realizaciones, la relación en peso entre el disolvente y el compuesto de Fórmula (V) puede ser de aproximadamente 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1, o 10:1. En una realización preferida, la relación en peso entre el disolvente y el compuesto de Fórmula (V) puede ser de aproximadamente 5:1.

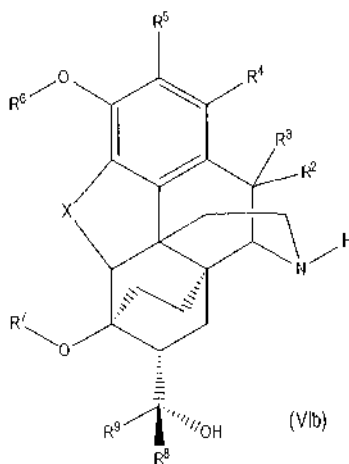
Por lo general, la reacción de hidrólisis se lleva a cabo a una temperatura que está comprendida entre aproximadamente 125 °C y aproximadamente 210 °C. En algunas realizaciones, la temperatura de reacción puede ser de aproximadamente 125°, 130°, 135°, 140°, 145°, 150°, 155°, 160°, 165°, 170°, 175°, 180°, 185°, 190°, 195°, 200°, 205°, o 210 °C. En una realización preferida, la reacción se puede calentar a una temperatura que está comprendida entre aproximadamente 150 °C y aproximadamente 200 °C. En una realización ilustrativa, la temperatura de reacción puede ser de aproximadamente 185 °C. La reacción se realiza preferentemente a presión ambiente, y, preferentemente, en una atmósfera inerte (por ejemplo, nitrógeno, helio, o argón).

Por lo general, el pH de la mezcla de reacción será de al menos aproximadamente pH 12,0. En una realización ilustrativa, el pH de la mezcla de reacción puede estar comprendido entre aproximadamente pH 13,0 y aproximadamente pH 14,0. Dependiendo del agente de hidrólisis, el pH de la mezcla de reacción también se puede ajustar con un agente modificador del pH adecuado para conseguir el valor del pH deseado. Los expertos en la materia están familiarizados con los agentes modificadores del pH adecuados.

Normalmente, se deja que la reacción transcurra durante un periodo de tiempo suficiente hasta que la reacción se completa, como se ha definido anteriormente. Más específicamente, se suele dejar que la reacción transcurra hasta que el nivel del compuesto de Fórmula (VI) deja de aumentar. Normalmente, se deja que la reacción transcurra durante

un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 2 horas y aproximadamente 48 horas, o preferentemente, entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones preferidas, la duración de la reacción puede ser de aproximadamente 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 9,0, 10, 11, o 12 horas. En una realización ilustrativa, se deja que la reacción transcurra durante de aproximadamente cuatro a aproximadamente cinco horas.

Tras finalizar la reacción, la mezcla de reacción se enfría. La mezcla de reacción se puede enfriar a una temperatura que está comprendida entre aproximadamente 80 °C y aproximadamente 100 °C, o más preferentemente a aproximadamente 90 °C. De forma general, la mezcla de reacción se diluye mediante la adición de agua. La cantidad de agua añadida a la mezcla de reacción puede variar. Normalmente, la relación en peso entre el agua y el compuesto de (V) está comprendida entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 50:1. En una realización preferida, la relación en peso entre el agua y el compuesto de (V) puede estar comprendida entre aproximadamente 15:1 y aproximadamente 30:1. La dilución de la mezcla de reacción facilita la precipitación de una impureza; a saber, el compuesto de Fórmula (VIb) parcialmente hidrolizado:



donde:

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y X son como se han definido anteriormente. En una realización ilustrativa, R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno; R^6 y R^7 son metilo; R^9 es butilo terciario; y X es oxígeno.

Para facilitar el aislamiento del compuesto de Fórmula (VI), el pH de la mezcla de reacción se suele reducir hasta un valor comprendido entre aproximadamente 8,0 y aproximadamente 9,0, donde el compuesto de Fórmula (VI) cristaliza. Los expertos en la materia apreciarán que se puede usar una variedad de agentes de disminución del pH para reducir el pH de la mezcla de reacción. Los ejemplos de agentes de disminución del pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, H_2SO_4 , HCl, HBr, HI, HNO_3 , CF_3SO_3H , $MeSO_3H$, H_3PO_4 , poli H_3PO_4 , ácido p-metiltoluenosulfónico, y sus combinaciones. En una realización ilustrativa, el pH de la mezcla de reacción se puede reducir mediante la adición de H_2SO_4 . El compuesto de Fórmula (VI) precipitado se puede separar fácilmente de la mezcla de reacción usando procedimientos bien conocidos de los expertos en la técnica.

En una iteración de esta etapa (y que se detalla en el Ejemplo 11), el compuesto de Fórmula (VIb) se puede aislar y ponerse en contacto con un segundo agente de hidrólisis para formar cantidades adicionales del compuesto de Fórmula (VI). Los agentes de hidrólisis adecuados se han detallado anteriormente, y los agentes de hidrólisis preferidos incluyen hidróxidos del grupo 1 o metales del grupo 1. En una realización ilustrativa, el segundo agente de hidrólisis puede ser hidróxido de potasio. Normalmente, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (VIb) y el segundo agente de hidrólisis puede estar comprendida entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:15. En una realización preferida, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (VIb) y el segundo agente de hidrólisis puede estar comprendida entre aproximadamente 1:5 y aproximadamente 1:9. En algunas realizaciones, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (VIb) y el segundo agente de hidrólisis puede ser de aproximadamente 1:5, aproximadamente 1:6, aproximadamente 1:7, aproximadamente 1:8, o aproximadamente 1:9. Los disolventes orgánicos adecuados, así como las condiciones de reacción tales como el intervalo de temperatura y pH se han detallado anteriormente. El compuesto de Fórmula (VI) adicional se puede aislar como se detalla anteriormente.

El compuesto de Fórmula (VI) se puede purificar adicionalmente mediante recristalización. Normalmente, la recristalización se realiza en un sistema disolvente que comprende un disolvente prótico y un disolvente aprótico. Los ejemplos de disolventes próticos incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, n-butanol, s-butanol, t-butanol, ácido fórmico, ácido acético, agua, y sus combinaciones. Los ejemplos de disolventes apróticos adecuados se han relacionado anteriormente en el apartado (I)(c). En una realización preferida, el sistema disolvente comprende metanol y acetonitrilo. En una realización ilustrativa, el compuesto de Fórmula (VI) se recristaliza en un sistema disolvente mixto compuesto de metanol al 57 % en acetonitrilo. La mezcla que comprende el

sistema disolvente y el compuesto de Fórmula (VI) bruto se puede calentar para facilitar la disolución de los sólidos. El disolvente se puede eliminar de la mezcla mediante destilación. Preferentemente, se puede eliminar al menos aproximadamente un 40 % del disolvente, más preferentemente, de aproximadamente un 40 % a aproximadamente un 50 % del disolvente, e incluso aún más preferentemente, se puede eliminar de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 55 % del disolvente. Normalmente, la mezcla concentrada se enfría a una temperatura inferior a aproximadamente 10 °C para facilitar la cristalización del compuesto de Fórmula (VI).

La etapa de recristalización suele aumentar la pureza del producto. Por lo general, el resultado del ensayo del peso del compuesto de Fórmula (VI) es mayor de aproximadamente un 90 %. En una realización, el resultado del ensayo del peso del compuesto de Fórmula (VI) puede estar comprendido entre aproximadamente un 90 % y aproximadamente un 95 %. En otra realización, el resultado del ensayo del peso del compuesto de Fórmula (VI) puede estar comprendido entre aproximadamente un 95 % y aproximadamente un 99 %. En una realización adicional, el resultado del ensayo del peso del compuesto de Fórmula (VI) puede ser mayor de aproximadamente un 99 %. El rendimiento molar del compuesto de Fórmula (VI) es generalmente de al menos un 65 %. Por lo general, el rendimiento molar puede estar comprendido entre aproximadamente un 65 % y aproximadamente un 80 %. En algunas realizaciones, el rendimiento molar puede ser de aproximadamente un 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, u 80 %. En una realización preferida, el rendimiento molar puede estar comprendido entre aproximadamente un 65 % y aproximadamente un 70 %.

(f) Etapa 6: conversión del compuesto de Fórmula (VI) en el compuesto de Fórmula (VII)

La Etapa 6 del proceso comprende una reacción de alquilación. El sustrato para la preparación del compuesto de Fórmula (VII) corresponde al compuesto de Fórmula (VI) representado gráficamente en el Esquema de reacción 1. Un compuesto de Fórmula (VI) ilustrativo comprende los siguientes sustituyentes: R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno; R^7 es metilo; R^9 es butilo terciario; y X es oxígeno.

La etapa se inicia con la formación de una mezcla de reacción donde el compuesto de Fórmula (VI) se pone en contacto con R^1X^1 . R^1 es ciclopropilmetilo. Preferentemente, X^1 puede ser bromuro o cloruro. En una realización especialmente preferida, R^1X^1 es bromuro de ciclopropilmetilo. Normalmente, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (VI) y R^1X^1 estará comprendida entre aproximadamente 1:0.5 y aproximadamente 1:1.85. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la relación molar puede ser 1:0.6, 1:0.65, 1:0.7, 1:0.75, 1:0.8, 1:0.85, 1:0.9, 1:0.95, 1:1, 1:1.05, 1:1.1, 1:1.15, 1:1.2, 1:1.25, 1:1.3, 1:1.35, 1:1.4, 1:1.45, 1:1.5, 1:1.55, 1:1.6, 1:1.65, 1:1.7, 1:1.75, 1:1.8, o 1:1.85. En una realización ilustrativa, la relación molar puede estar comprendida entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:1.35.

El compuesto R^1X^1 comprende menos de un 0,15 % en peso de una impureza de alquenilo. La impureza de alquenilo es una impureza de butenilo. Por ejemplo, si X^1 es bromuro, la impureza de alquenilo puede ser 4-bromo-1-butenio. Si X^1 es cloruro, la impureza de alquenilo puede ser 4-cloro-1-butenio. En algunas realizaciones, el compuesto R^1X^1 puede incluir menos de un 0,14, 0,13, 0,12, 0,11, 0,10, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, o 0,01 % en peso de una impureza de alquenilo. Hablando de manera general, cuanto menor sea la impureza de alquenilo, menor será el nivel de Impureza A en el producto final del proceso (véase el apartado (I)(f) más adelante).

Si el compuesto R^1X^1 comprende más de un 0,15 % por ciento de una impureza de alquenilo, el compuesto R^1X^1 se puede tratar para reducir el nivel de la impureza de alquenilo. El método seleccionado para reducir la impureza depende, en parte, del compuesto R^1X^1 y de la impureza de alquenilo. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la mezcla que comprende el compuesto R^1X^1 se puede destilar para reducir la impureza. Un método para reducir el nivel de la impureza de alquenilo se detalla en el Ejemplo 16.

La mezcla de reacción comprende además un aditivo catalítico seleccionado del grupo que consiste de yoduro de potasio, yoduro de sodio y yoduro de cesio. En una realización, el aditivo catalítico puede ser KI (es decir, yoduro de potasio). En otra realización, el aditivo catalítico puede ser NaI (es decir, yoduro de sodio). En una realización adicional, el aditivo catalítico puede ser CsI (es decir, yoduro de cesio). Normalmente, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (VI) y el aditivo catalítico puede estar comprendido entre aproximadamente 1:0,5 y aproximadamente 1:2,5. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la relación molar puede ser 1:0.6, 1:0.7, 1:0.8, 1:0.9, 1:1, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:2.1, 1:2.2, 1:2.3, 1:2.4, o 1:2.5. En una realización ilustrativa, la relación molar puede estar comprendida entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:1,5.

La mezcla de reacción también comprende MCO_3 . En algunas realizaciones, M es el mismo catión metálico usado en el aditivo catalítico. Por ejemplo, si el aditivo catalítico es KI, entonces MCO_3 puede ser K_2CO_3 . Por el contrario, si el aditivo catalítico es NaI, entonces MCO_3 puede ser $NaHCO_3$ o Na_2CO_3 . En otras realizaciones, MCO_3 puede ser Cs_2CO_3 o $CaCO_3$. Normalmente, la relación molar entre el compuesto de Fórmula (VI) y MCO_3 está comprendida entre aproximadamente 1:0,5 y aproximadamente 1:3,5. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la relación molar puede ser 1:0.6, 1:0.7, 1:0.8, 1:0.9, 1:1, 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2, 1:2.1, 1:2.2, 1:2.3, 1:2.4, 1:2.5, 1:2.6, 1:2.7, 1:2.8, 1:2.9, 1:3, 1:3.1, 1:3.2, 1:3.3, 1:3.4, o 1:3.5. En una realización ilustrativa, la relación molar puede estar comprendida entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:2,5.

Adicionalmente, la mezcla de reacción comprende un disolvente. Hablando de manera general, el disolvente puede tener una polaridad similar a la acetona. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser acetona, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, metil etil cetona, clorobenceno, o fluorobenceno. En una realización ilustrativa, el disolvente puede ser acetona.

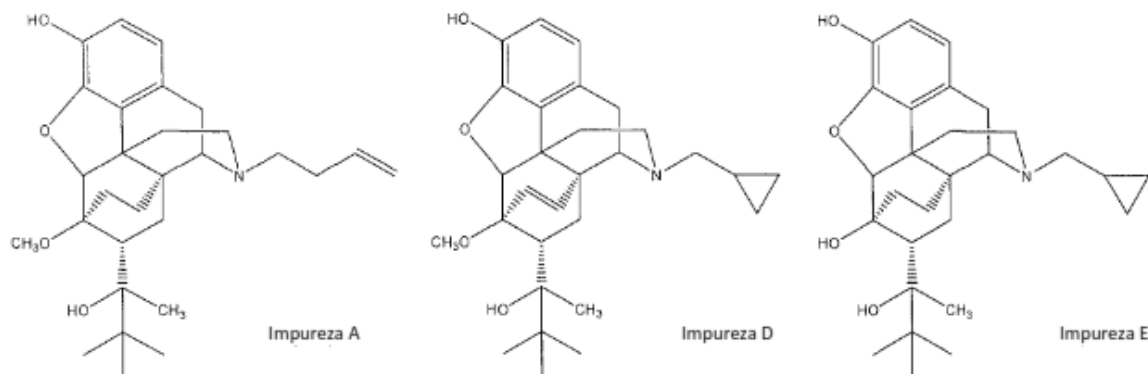
5 Una vez que se ha formado la mezcla de reacción, la mezcla se suele calentar, tal como se describe en el Ejemplo 12. La mezcla se calienta a una temperatura inferior a 60 °C. En una realización, la mezcla se calienta a una temperatura inferior a 60 °C pero mayor de aproximadamente 50 °C. Por ejemplo, la mezcla se puede calentar a una temperatura de aproximadamente 59 °C, 58 °C, 57 °C, 56 °C, 55 °C, 54 °C, 53 °C, 52 °C, o 51 °C. Mantener la temperatura por
10 debajo de 60 °C reduce la formación de la impureza A. La mezcla de reacción se puede calentar durante de aproximadamente 4 a aproximadamente 15 horas. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción se puede calentar durante aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 horas. En otras realizaciones, la mezcla de reacción se puede calentar durante un periodo de tiempo comprendido entre aproximadamente 5 horas y aproximadamente 10 horas.

15 Tras el calentamiento, el compuesto de Fórmula (VII) se puede precipitar mediante la adición de agua, mientras que el compuesto de Fórmula (VI) sin reaccionar permanece en solución. El producto precipitado se puede filtrar y lavar. En algunos casos, el precipitado se puede lavar con acetonitrilo. En otras realizaciones, el precipitado puede no lavarse antes de la recristalización. Hablando de manera general, el rendimiento del compuesto de Fórmula (VII) estar
20 comprendido entre aproximadamente un 65 % y aproximadamente un 100 %. En determinadas realizaciones, el rendimiento puede estar comprendido entre aproximadamente un 84 % y aproximadamente un 95 %. En realizaciones adicionales, el rendimiento puede ser de al menos un 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, u 99 %.

25 En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula (VII) se puede recristalizar, como se detalla en el Ejemplo 15. El proceso de recristalización comprende de manera general disolver el producto filtrado en un disolvente de recristalización. Los disolventes de recristalización adecuados pueden incluir acetonitrilo solo o combinado con un alcohol, tal como metanol o etanol. En una realización ilustrativa, el disolvente de recristalización puede ser
30 acetonitrilo. La solución se puede calentar para ayudar en la disolución del producto filtrado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la solución se puede calentar a una temperatura entre aproximadamente 65 °C y aproximadamente 85 °C. En otras realizaciones, la solución se puede calentar a aproximadamente 65°, 66°, 67°, 68°, 69°, 70°, 71 °, 72°, 73°, 74°, 75°, 76°, 77°, 78°, 79°, 80°, 81°, 82°, 83°, 84°, o 85 °C. En otras realizaciones adicionales, la solución se puede calentar de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 80 °C. En otras realizaciones, la solución se puede clarificar. Hablando de manera general, si la solución se clarifica, el montaje de filtración se debe enjuagar con disolvente
35 caliente para recuperar el posible producto remanente.

Una vez que el producto se ha disuelto en el disolvente de recristalización, la solución se destila para eliminar una cantidad del disolvente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la solución se destila para eliminar aproximadamente
40 un 50, 55, 60, 65, 70, o 75 % del disolvente. En otras realizaciones, la solución se destila para eliminar de aproximadamente un 60 % a aproximadamente un 70 % del disolvente. En una realización ilustrativa, se elimina aproximadamente un 68 % del disolvente. Tras la destilación, la solución se enfría hasta menos de aproximadamente 15°, 14°, 13°, 12°, 10°, 9°, 8°, 7°, 6°, 5°, o 4 °C y se agita durante aproximadamente 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, o 45 minutos, donde el compuesto de Fórmula (VII) cristaliza. El precipitado se filtra y se lava con disolvente frío. Normalmente, el rendimiento de recristalización puede ser mayor del 50 %. En algunas realizaciones, el rendimiento
45 puede ser de al menos un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o mayor del 95 %. En otras realizaciones, el rendimiento puede ser de aproximadamente un 90 % a aproximadamente un 94 %. El producto recristalizado tiene como mínimo de aproximadamente un 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o más de un 99 % de pureza.

50 Por lo general, el compuesto de Fórmula (VII) recristalizado comprende menos de aproximadamente un 0,15 % en peso de una impureza individual. Los ejemplos no limitantes de posibles impurezas incluyen el compuesto de Fórmula (VI) sin reaccionar, Impureza A, es decir, 2-[17-(but-3-enil)-4,5 α -epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-6a,14-etano-14 α -morfinan-7a-il]-3,3-dimetilbutan-2-ol), Impureza D, es decir, 17-(ciclopropilmetil)- α -(1,1-dimetiletil)-4,5-epoxi-3-hidroxi-6-metoxi- α -metil-6,14-etenomorfinan-7-metanol, y/o Impureza E, 2-[17-(ciclopropilmetil)-4,5a-epoxi-3,6-dihidroxi-6 α ,14-etano-14 α -morfinan-7 α -il]-3,3-dimetilbutan-2-ol. Las impurezas A, D, y E se representan gráficamente a continuación:



5 En una realización, el compuesto de Fórmula (VII) comprende menos de un 0,15 % en peso de compuesto de Fórmula (VI) sin reaccionar, Impureza A, Impureza D, o Impureza E. En otras realizaciones, el compuesto de Fórmula (VII) comprende menos de un 0,14, 0,13, 0,12, 0,11, 0,10, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02, o 0,01 % en peso de compuesto de Fórmula (VI) sin reaccionar, Impureza A, Impureza D, o Impureza E.

10 El rendimiento global del compuesto de Fórmula (VII) producido mediante los procesos de la presente invención puede estar comprendido entre aproximadamente un 10 % y aproximadamente un 30 %. En algunas realizaciones, el rendimiento global puede estar comprendido entre aproximadamente 12-14 %, 14-16 %, 16-18 %, 18-20 %, 20-22 %, 22-24 %, 24-26 %, 26-28 %, o 28-30 %. En una realización ilustrativa, el rendimiento global puede estar comprendido entre aproximadamente un 17 % y aproximadamente un 24 %.

15 **(g) Etapa 7: conversión del compuesto que comprende la Fórmula (VII) en una sal**

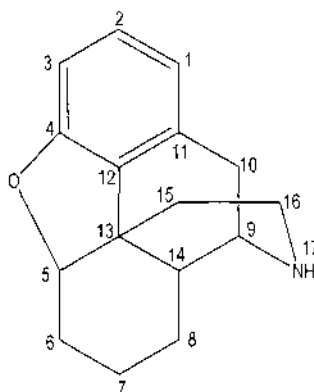
La etapa opcional 7 del proceso comprende convertir la base del compuesto de Fórmula (VII) en una sal. En una realización ilustrativa, para el compuesto de Fórmula (VII), R², R³, R⁴, y R⁵ son hidrógeno; R⁷ es metilo; R⁹ es butilo terciario; R¹ es ciclopropilmetilo; y X es oxígeno.

20 En una realización, el compuesto de Fórmula (VII) se puede convertir en una sal de clorhidrato. Para ello, el compuesto de Fórmula (VII) se suele disolver en alcohol isopropílico y la mezcla se calienta a aproximadamente 50 °C. Se puede añadir una cantidad adecuada de ácido clorhídrico concentrado lentamente a la mezcla con agitación. La mezcla se puede enfriar a una temperatura inferior a aproximadamente 20 °C, mientras la sal de clorhidrato del compuesto de Fórmula (VII) cristaliza. El compuesto precipitado se suele aislar mediante filtración, y lavarse con alcohol isopropílico.

25 El compuesto aislado se seca por lo general en un horno de vacío a aproximadamente 50-70 °C y 68-68 kPa (20-20 pulgadas de Hg). El rendimiento normal de la sal de clorhidrato del compuesto de Fórmula (VII) está comprendido en aproximadamente 90-95 %. En algunas realizaciones, el rendimiento de la sal de clorhidrato puede ser de al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, u 95 %.

30 En otras realizaciones, se puede preparar otra sal del compuesto de Fórmula (VII). Las sales ilustrativas incluyen, sin limitación, bromhidrato, fosfato, sulfato, metanosulfonato, acetato, formiato, ácido tartárico, maleico, málico, citrato, isocitrato, succinato, lactato, gluconato, glucuronato, piruvato, oxalato, fumarato, propionato, aspartato, glutamato, benzoato, fluoruro de metilo, cloruro de metilo, bromuro de metilo, yoduro de metilo, y similares.

35 Los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), o (VII) pueden tener una actividad óptica (-) o (+) con respecto a la rotación de la luz polarizada. Más específicamente, cada centro quiral puede tener una configuración R o S. Los compuestos formados mediante los procesos de la invención comprenden morfinaos. A fines de ilustración, los átomos del anillo de un compuesto morfinao se numeran como se esquematiza a continuación.



5 Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener al menos seis centros quirales, concretamente los carbonos C5, C6, C7, C9, C13, y C14. Por lo general, cada uno de C5 y C6 tiene una configuración R, pero la configuración de C7, C9, C13, y C14 puede variar. La configuración de C7, C9, C13, y C14, respectivamente, puede ser *RRSS*, *RSRR*, *SRSS*, o *SSRR*, siempre que los átomos de carbono C15 y C16 se encuentren bien en la cara alfa o en la cara beta de la molécula.

Definiciones

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

15 El término "aciloxi", tal como se usa en el presente documento, tanto solo como formando parte de otro grupo, denota un grupo acilo como se ha descrito anteriormente unido mediante un enlace de oxígeno (O), por ejemplo, RC(O)O- donde R es como se ha definido con respecto al término "acilo".

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

25 El término "alqueniilo" tal como se usa en el presente documento describe grupos que son preferentemente de alqueniilo inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y un máximo de 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, e incluyen etenilo, propeniilo, isopropeniilo, buteniilo, isobuteniilo, hexeniilo, y similares.

30 El término "alquiniilo" tal como se usa en el presente documento describe grupos que son preferentemente de alquiniilo inferior que contienen de dos a ocho átomos de carbono en la cadena principal y un máximo de 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, e incluyen etiniilo, propiniilo, butiniilo, isobutiniilo, hexiniilo, y similares.

35 El término "aromático" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos homocíclicos o heterocíclicos opcionalmente sustituidos. Estos grupos aromáticos son preferentemente grupos monocíclicos, bicíclicos, o tricíclicos que contienen de 6 a 14 átomos en la parte del anillo. El término "aromático" abarca los grupos "arilo" y "heteroarilo" definidos a continuación.

40 El término "arilo" o "Ar" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferentemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 átomos en la parte del anillo, tal como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son los arilos más preferidos.

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

El término "heteroátomo" deberá significar átomos diferentes a carbono e hidrógeno.

50 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" tal como se usan en el presente documento solos o como parte de otro grupo denotan grupos completamente saturados o insaturados, monocíclicos o bicíclicos, aromáticos o no aromáticos que tienen, como mínimo, un heteroátomo en al menos un anillo, y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El

grupo heterociclo tiene preferentemente 1 o 2 átomos de oxígeno y de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula mediante un carbono o un heteroátomo. Los grupos heterociclo ilustrativos incluyen heteroaromáticos como se describen a continuación. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

El término "heteroarilo" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo denotan grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen como mínimo un heteroátomo en al menos un anillo, y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroarilo tiene preferentemente 1 o 2 átomos de oxígeno y de 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula mediante un átomo de carbono. Los heteroarilos ilustrativos incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, purínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares. Los sustituyentes ilustrativos incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxio, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo" tal como se usa en el presente documento describen compuestos o radicales orgánicos que consisten exclusivamente de los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquínilo, y arilo. Estos restos también incluyen restos alquilo, alquenilo, alquínilo, y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarburo alifáticos o cíclicos, tal como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. Salvo que se indique de otra forma, estos restos comprenden preferentemente de 1 a 20 átomos de carbono.

El término "grupo protector" tal como se usa en el presente documento denota un grupo que puede proteger un oxígeno que, después de la reacción para la que se emplea la protección, se puede eliminar sin perturbar el resto de la molécula. Los grupos protectores ilustrativos incluyen éteres (por ejemplo, alilo, trifenílmetilo (trilito o Tr), p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (por ejemplo, metoximetilo (MOM), O-metoxietoximetilo (MEM), tetrahidropirano (THP), etoxi etilo (EE), metiltiométilo (MTM), 2 metoxi-2-propilo (MOP), 2 trimetilsililetoximetilo (SEM)), ésteres (por ejemplo, benzoato (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo), éteres de sililo (por ejemplo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), trifenílsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y similares. Una variedad de grupos protectores y la síntesis de los mismos se puede encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" de T.W. Green y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999.

Los restos de "hidrocarbilo sustituido" descritos en el presente documento son restos hidrocarbilo que están sustituidos por al menos un átomo distinto de un carbono, incluyendo restos donde un átomo de la cadena de carbono se ha sustituido por un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre, o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

Cuando se introducen elementos de la presente divulgación o la(s) realización(es) preferida(s) de la misma, los artículos "un", "uno", "el" y "dicho" se entienden como se significan que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" están previstos para ser inclusivos y significa que puede haber elementos adicionales a los elementos relacionados.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se han incluido para demostrar realizaciones preferidas de la presente invención. Las personas expertas en la materia deberán apreciar que las técnicas divulgadas en los ejemplos siguientes representan técnicas y composiciones descubiertas por los inventores que funcionan bien en la práctica de la invención.

Ejemplo 1: Síntesis del compuesto (IIa)

El compuesto (Ia) (es decir, tebaína) se convirtió en el compuesto (IIa) (nombre del índice CA = 1-[(5 α ,7 α)-4,5-epoxi-3,6-dimetoxi-17-metil-6,14-etenomorfinan-7-il]-etanona) mediante una reacción de Diels Alder. Para ello, 575 g de tebaína húmeda de calidad técnica (72 % en peso por ensayo = 414,11 g; 1,329 moles; 28 % de agua) se suspendió, bajo atmósfera de nitrógeno, mediante agitación en 1 l de isopropanol (calidad ACS), y a continuación se añadieron a la mezcla 264 ml de metil vinil cetona al 90 % (~2,2 equiv) y 200 ml de agua. El agua total de la mezcla fue igual a tebaína-agua derivada + el agua añadida [(574 x 0,28 = 161 ml) + 200 ml = 361 ml; ~35 % v/v con respecto al isopropanol]. La mezcla se calentó suavemente a temperatura de reflujo (79°-80 °C) durante un periodo de 4 horas usando un condensador eficaz con un lavador para minimizar la pérdida de vapores de metil vinil cetona. La reacción fue ligeramente exotérmica, pero no automantenida. Después, la mezcla se calentó a 79°-80 °C durante 14 horas. (Después de aproximadamente 1 hora a temperatura de reflujo, la suspensión heterogénea se volvió homogénea.)

La reacción se enfrió a temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 4 horas, después se enfrió a

5 °C y se mantuvo a dicha temperatura durante 4 horas (la solución de color rojo/marrón cristalizó durante el enfriamiento para dar una suspensión de color amarillo). En la manta se observó típicamente un calor de reacción de 4-5 °C durante la cristalización, pero en un reactor encamisado solamente se observó 1 °C. El sólido se filtró y se lavó con isopropanol a 5 °C (2 x 100 ml) para proporcionar el compuesto (IIa) en forma de un sólido cristalino de color blanco. Los licores madre (que suelen contener aproximadamente un 6 % de producto) se descartaron como residuo peligroso.

El producto sólido se secó al vacío (aproximadamente 22 pulgadas de Hg (74,5 kPa) durante aproximadamente 12 horas para proporcionar 464,99 g de un sólido cristalino de color blanco. Se realizó un secado secundario en un horno de vacío a aproximadamente 22 pulgadas de Hg (74,5 kPa) y 60 °C durante aproximadamente 12 horas (con las trampas adecuadas) si el producto (464,65 g; 91,58 %, p.f. 118-120 °C) debía almacenarse. Un análisis mediante HPLC del producto sólido obtuvo un valor mayor del 99 % en peso del compuesto (IIa), aproximadamente 0,32 - 0,73 % en peso del epímero 7-β, y menos del 0,0087 % en peso de tebaína sin reaccionar.

15 **Ejemplo 2: Aislamiento del compuesto (IIa) con siembra**

El compuesto (IIa) se preparó esencialmente como se ha detallado anteriormente en el Ejemplo 1 salvo que se añadieron cristales semilla del compuesto (IIa) (1 g por 20 kg de tebaína) a 45 °C mientras la reacción se enfriaba. Los valores del ensayo fueron similares, salvo que los niveles del epímero 7-β fueron consistentemente aproximadamente un 0,19 % en peso.

Ejemplo 3: Síntesis del compuesto (IIIa) - Hidrogenación en disolvente prótico

El siguiente ejemplo ilustra el método de hidrogenación tradicional para reducir el doble enlace del compuesto (IIa) para formar el compuesto (IIIa) (nombre del índice CA = 1-[(5α,7α)-4,5-epoxi-18,19-dihidro-3,6-dimetoxi-17-metil-6,14-etenomorfinano-7-il]-etanona). Aproximadamente, 8,5 kg del compuesto (IIa) (22,3 moles) se añadieron en porciones con agitación a un reactor de hidrogenación que contenía 41 l de ácido acético glacial. Una vez que el material de partida se hubo disuelto, se añadieron 223 g de dióxido de platino suspendidos en 1 l de ácido acético a la solución resultante. La hidrogenación se inició a una presión de hidrógeno de 103,4 kPa (15 psig) a temperatura ambiente. La temperatura se mantuvo por debajo de 40 °C y la reacción se ejecutó durante aproximadamente 18 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de tierra de diatomeas, y se lavó con ácido acético (3 x 1 l). El filtrado se añadió lentamente a una mezcla de 54 l de hidróxido de amonio concentrado, 54 kg de hielo, y 42 l de cloroformo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secaron parcialmente mediante filtración a través de un lecho grueso de tierra de diatomeas. El cloroformo se eliminó mediante destilación, manteniendo una temperatura del recipiente de 85-90 °C, y el aceite residual se mezcló con 32 l de hexano. El disolvente se eliminó mediante destilación (16 l), y la mezcla se enfrió a 10 °C. El compuesto precipitado (IIIa) se recogió mediante filtración y se lavó con hexano (3 x 2 l). El rendimiento bruto fue del 75 %. El compuesto (IIIa) se recrystalizó en etanol (4 ml/g) para eliminar el material de partida de eteno sin reaccionar y las impurezas epiméricas. La recuperación fue del 93 %. (Si el contenido de impurezas fuera demasiado elevado, se usaría una segunda recrystalización en etanol (3 ml/g).)

Ejemplo 4: Síntesis del compuesto (IIIa) - Hidrogenación en disolvente aprótico

Para determinar si la hidrogenación se puede realizar en presencia de un disolvente aprótico, se llevó a cabo el siguiente ejemplo. El filtrado de una reacción de Diels-Alder (donde 50 kg de tebaína se hicieron reaccionar con 26 kg de metil vinil cetona en 150 l de acetato de isopropilo) se añadió a un reactor de hidrogenación. Con agitación, se añadieron al reactor 5 kg de paladio al 5 % sobre carbón activo, suspendidos en 10 l de acetato de isopropilo. Se introdujo hidrógeno gaseoso a una presión de 207 kPa (30 psig), y la mezcla se agitó y se calentó a 60-70 °C durante 6 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración, y el acetato de isopropilo se eliminó parcialmente mediante destilación (es decir, se eliminaron por destilación 130-150 l de acetato de isopropilo). Se añadió heptano, 160 l, y la mezcla se enfrió a menos de 10 °C. El compuesto (IIIa) cristalizado se aisló mediante filtración con un rendimiento del 90 %, sin necesidad de mayor purificación (es decir, los niveles de epímero no fueron detectables, y los niveles de alqueno fueron inferiores al 0,2 %). Este ejemplo ilustra que la hidrogenación en presencia de un disolvente aprótico permitió un tiempo de reacción más corto, con menor cantidad de impurezas.

Ejemplo 5: Hidrogenación convencional con una etapa de destilación y una de adición de heptano

El siguiente ejemplo detalla una reacción realizada con una relación típica de acetato de isopropilo al compuesto (IIa). El reactor de hidrogenación se purgó con nitrógeno, y se añadieron al reactor 107 kg de compuesto (IIa) y 7,2 kg de paladio al 5 % sobre carbono (base húmeda) (0,067 kg/kg de compuesto de partida). El reactor se volvió a purgar con nitrógeno y se añadieron 471 kg de acetato de isopropilo (4,4 kg/kg de compuesto de partida). El agitador se conectó y el reactor se presurizó a 206 kPa (30 psig) con hidrógeno y se calentó a 70 °C durante seis horas. Tras finalizar la reacción, el reactor se enfrió a 30 °C, se ventó la presión de hidrógeno, y el reactor se purgó con 206 kPa (30 psig) de nitrógeno. La mezcla (que contenía ~18 % en peso del compuesto (IIIa) en acetato de isopropilo) se recalentó a aproximadamente 55 °C y el catalizador se eliminó mediante filtración. A continuación, el hidrogenador se enjuagó con 61 kg de acetato de isopropilo (0,57 kg/kg de material de partida) y los dos filtrados se combinaron.

El acetato de isopropilo se destiló del filtrado bruto bajo un pequeño flujo de purga de nitrógeno mediante aplicación de vapor a la camisa del reactor. La destilación continuó hasta recoger 453 kg (~139 galones) de acetato de isopropilo en el receptor de destilado, y la temperatura del recipiente estuvo comprendida entre 94 y 97 °C. El concentrado al final de la destilación contenía una solución de compuesto (IIIa) de aproximadamente un 57 % en peso. A esta mezcla se añadieron 107 kg de heptano (1,0 kg/kg de compuesto de partida), y la temperatura se mantuvo entre 80° y 90 °C. A continuación, el lote se enfrió a menos de 10 °C durante un periodo de cuatro a seis horas con agitación constante (el compuesto (IIIa) comenzó a cristalizar a una temperatura comprendida entre 70 y 80 °C). La suspensión se agitó durante al menos una hora, una vez que la temperatura alcanzó los 10 °C, y después se filtró o centrifugó para aislar el compuesto (IIIa). El producto se lavó con 91 kg de heptano (0,85 kg/kg de compuesto de partida) y se secó al vacío de 65° a 75 °C durante de 6 a 8 horas para obtener aproximadamente 100 kg del compuesto (IIIa) (93 % de rendimiento aislado).

Ejemplo 6: Hidrogenación diluida con dos etapas de destilación y dos adiciones de heptano

El siguiente ejemplo detalla una reacción de hidrogenación que utiliza una elevada relación de carga entre el acetato de isopropilo y el compuesto de partida. Esta reacción se llevó a cabo esencialmente como se describe en el Ejemplo 5, salvo por dos cambios. En primer lugar, se añadió un total de 1070 kg de acetato de isopropilo al reactor (es decir, una relación de 10,0 kg de acetato de isopropilo por kg de compuesto de partida). En segundo lugar, la mezcla de reacción diluida (que contenía ~9 % en peso del compuesto (IIIa) en acetato de isopropilo) solamente tuvo que calentarse de 35° a 40 °C para mantener el producto en solución durante la etapa de filtración del catalizador.

El acetato de isopropilo se eliminó por destilación del filtrado como se ha detallado en el Ejemplo 5. La primera destilación continuó hasta recoger 880 kg (~269 galones) de acetato de isopropilo en el receptor de destilado. En ese momento, la concentración del compuesto (IIIa) en el lote fue de aproximadamente un 30 % en peso, y la temperatura del recipiente se ajustó entre 90° y 93 °C. A continuación, se añadieron 503 kg de heptano (4,7 kg/kg de compuesto de partida), manteniendo la temperatura entre 65° y 90 °C. A continuación, se llevó a cabo una segunda destilación hasta que se destiló una cantidad adicional de 549 kg (~194 gal) de acetato de isopropilo y heptano, y la temperatura del recipiente aumentó hasta entre 95° y 98 °C. Tras completar la segunda destilación, se añadieron 214 kg de heptano (2,0 kg/kg de compuesto de partida) más manteniendo la temperatura entre 80 y 90 °C). En ese momento, la composición del lote era aproximadamente un 20 % en peso del compuesto (IIIa), 7 % en peso de acetato de isopropilo, y 73 % en peso de heptano. A continuación, el lote se enfrió gradualmente a menos de 10 °C durante un periodo de cuatro a seis horas, y la suspensión se agitó durante al menos una hora después de que la temperatura alcanzara los 10 °C. La suspensión se filtró a continuación, o bien se centrifugó para aislar el compuesto (IIIa). El producto sólido se lavó con 91 kg de heptano (0,85 kg/kg de material de partida) y se secó al vacío de 65° a 75 °C durante de 6 a 8 horas para obtener aproximadamente 100 kg del compuesto (IIIa) (93 % de rendimiento aislado).

Ejemplo 7: Síntesis del compuesto (IVa) - Sin etapa de recirculación

El siguiente ejemplo detalla la reacción de adición de Grignard donde la cetona, compuesto (IIIa), se convierte en el compuesto (IVa) (nombre del índice CA = α -(1,1-dimetiletil)-4,5-epoxi-18,19-dihidro-3,6-dimetoxi- α ,17-dimetil-6,14-etenomorfinan-7-metanol). Se preparó una carga de cetona disolviendo 87,11 g del compuesto (IIIa) (0,2273 moles) en 266,4 g de tolueno, y la solución de cetona se reservó aparte. Un reactor encamisado de 2 l se equipó con un agitador mecánico, un condensador, un receptor, y un puerto de adición cerrado con un septo. Tras purgar el reactor con nitrógeno, se formó una mezcla de Grignard mediante la adición de 614,1 g de tolueno y 415,2 g de una solución al 19,22 % en peso de cloruro de terc-butilmagnesio (79,81 g, 0,6828 moles) en tetrahidrofurano (THF) al reactor. La mezcla de Grignard se concentró mediante destilación general de 438,5 g (42,6 % de la carga total) destilado a presión atmosférica hasta una temperatura final del aceite de 103 °C. La composición de la solución de Grignard era 79,81 g de terc-BuMgCl, 142,4 g de THF, y 339,7 g de tolueno. El concentrado del reactor se enfrió a 60 °C. El condensador y el receptor se sustituyeron por un embudo de adición, y la solución de cetona se añadió al concentrado de Grignard durante un periodo de 31 minutos. La mezcla se agitó a continuación durante 90 minutos más. La concentración de THF en la mezcla disolvente de THF/tolueno tenía un 29,5 % en peso antes de añadir la solución de cetona, y un 19,0 % en peso después de añadir la solución de cetona.

Tras finalizar el periodo de reacción, la mezcla se enfrió a 6 °C, y se añadieron 367,7 g de una solución al 20,26 % en peso de NH₄Cl (1,392 moles) en agua durante un periodo de 33 minutos. Después, se añadieron 439,4 g de agua, seguido por 87,20 g de ácido clorhídrico concentrado, lo que da como resultado un pH de 3,73. La mezcla se agitó intensamente hasta que todos los sólidos se disolvieron. Se añadieron a la mezcla 89,68 g de hidróxido de amonio cuaternario, lo que da como resultado un pH de 8,77. La totalidad de la mezcla se filtró al vacío a través de un papel de filtro Whatman Qualitative n.º 1. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las capas se separaron en una capa acuosa inferior de 1026,1 g y una capa orgánica superior de 827,5 g. La capa acuosa se devolvió al reactor de 2 l y se añadieron 120,8 g de tolueno. La mezcla se agitó intensamente durante 30 minutos. La mezcla se filtró al vacío y las capas se separaron en una capa acuosa inferior de 1001,6 g y una capa orgánica superior de 119,7 g. Las dos capas orgánicas se combinaron en el reactor de 2 l y se añadieron 81,44 g de agua. La mezcla se agitó intensamente durante 30 minutos. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se separó en una capa acuosa inferior de 177,2 g y una capa orgánica superior de 920,95 g, que contenía los alcaloides.

El reactor de 2 l se equipó con una cabeza de destilación de paso corto, un condensador, y un receptor sumergido en agua con hielo. La capa orgánica de 920,95 g se transfirió al matraz. La solución se concentró mediante destilación al vacío a 22 pulgadas de Hg (74,5 kPa) hasta una temperatura de cabeza de 75 °C y una temperatura del recipiente de aceite de 87 °C. Se recogieron aproximadamente 760,5 g (82,5 % de la carga) de destilado. La cabeza de destilación se sustituyó por un embudo de adición, que contenía 431,4 g de heptano. El recipiente de aceite se calentó a 95 °C y el heptano se añadió durante un periodo de 69 minutos. La solución se enfrió. El compuesto (IVa) cristalizó a una temperatura de 56 °C. La mezcla se enfrió a 15 °C y se mantuvo a dicha temperatura durante 1 h. La mezcla se filtró al vacío para obtener 65,27 g de una torta húmeda y 395,96 g de filtrado. La torta húmeda se secó en un horno de vacío (22 pulgadas de Hg (74,5 kPa) a 65° durante 13,5 horas para obtener 56,17 g de producto. El secado adicional a 80 °C durante 30 minutos da como resultado 55,27 g de compuesto (IVa). Un análisis mediante HPLC del producto aislado encontró un 98,95 % en peso de compuesto (IVa) y un 2,72 % en peso de compuesto (IIIa). El rendimiento del compuesto (IVa) fue de aproximadamente un 55 %. El filtrado contenía un 4,09 % en peso de compuesto (IVa) y un 2,90 % en peso del compuesto (IIIa).

15 **Ejemplo 8: Síntesis del compuesto (IVa) - con filtrado recirculado**

Se investigó un proceso de recirculación para determinar si la recirculación del filtrado de la cristalización, combinado con una nueva reacción de adición, aumentaría el rendimiento aislado global del compuesto (IVa). El reactor encamisado de 2 l se equipó con un agitador mecánico, un termómetro, una configuración de destilación de paso corto, y un receptor. A continuación se añadieron 395,96 g del filtrado (del Ejemplo 7) y 528,58 g de tolueno. La solución se agitó moderadamente y se aplicó un vacío de 22 pulgadas de Hg (74,5 kPa). La solución se concentró, realizándose la destilación a temperaturas de recipiente comprendidas entre 69° y 84 °C. Se recogieron aproximadamente 847,71 g de destilado, dejando 76,83 g de aceite en el recipiente. El análisis mediante HPLC encontró que el concentrado contenía un 15,8 % en peso de compuesto (IIIa) y un 29,5 % en peso de compuesto (IVa).

El filtrado concentrado se añadió a otra reacción de adición. Para ello, 234,27 g de tolueno y 76,61 g del compuesto (IIIa) se añadieron al filtrado concentrado. El recipiente de intercambio de disolvente se enjuagó con tolueno, que se añadió al concentrado, consiguiendo un total de 377,71 g de solución del compuesto (IIIa). El análisis mediante HPLC de esta solución encontró un 23,52 % en peso de compuesto (IIIa) y un 5,77 % de compuesto (IVa). Por tanto, el 12 % de solución del compuesto (IIIa) procedía de la recirculación y el 88 % era compuesto virgen (IIIa). La solución de compuesto (IIIa) se reservó aparte. Un reactor encamisado de 2 l se configuró para el intercambio de disolvente de Grignard y se creó una atmósfera inerte de nitrógeno. Al reactor de 2 l se añadieron 631,11 g de tolueno y 444,71 g de una solución al 19,22 % en peso de terc-BuMgCl en THF. La solución se concentró mediante destilación a presión atmosférica hasta una temperatura del recipiente de aceite de 103 °C, que da como resultado 517,07 g de destilado. La solución de Grignard del reactor se enfrió a 365,0 g y se añadieron 365,0 g del compuesto (IIIa) anteriormente preparado durante un periodo de 63 minutos. La mezcla se agitó durante 90 minutos más.

La mezcla de reacción se enfrió a 8 °C y a continuación se inactivó con 386,59 g de una solución al 20,26 % en peso de cloruro de amonio en agua. A continuación se añadieron 473,02 g de agua desionizada y 92,74 g de ácido clorhídrico concentrado, lo que da como resultado un pH de 3,92. La mezcla se agitó fuertemente hasta que todos los sólidos se disolvieron. A continuación se añadieron 100 g de hidróxido de amonio concentrado, para ajustar el pH de la mezcla a 8,79. La mezcla se filtró al vacío y el filtrado se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron en una capa acuosa inferior de 1107,5 g y una capa orgánica superior de 775,44 g, que contenía el producto. La capa de agua se devolvió al reactor de 2 l y se añadieron 113,8 g de tolueno. La mezcla se agitó intensamente y, a continuación, las capas se separaron en una capa acuosa inferior de 199,9 g y una capa orgánica superior de 98,99 g. Las dos capas orgánicas se combinaron en el reactor de 2 l y se añadieron 88,35 g de agua desionizada. La mezcla se agitó intensamente durante 30 minutos. Las capas se separaron en una capa acuosa inferior de 88,77 g y una capa orgánica superior de 852,13 g.

La combinación de capas orgánicas se transfirió al reactor de 2 l y la solución se concentró mediante destilación al vacío a un vacío de 22 pulgadas de Hg (74,5 kPa), a temperaturas del recipiente de aceite de 45-88 °C, y temperaturas de cabeza de hasta 78 °C. Se obtuvieron aproximadamente 662,7 g de destilado. Los sólidos que se formaron se disolvieron mediante la adición de 3,77 g de tolueno. La solución se calentó a 95 °C y se añadieron 434,1 g de heptano durante 52 minutos. La solución se enfrió a 15 °C y se mantuvo a dicha temperatura durante 65 minutos. La cristalización se produjo a 43 °C. La mezcla se filtró al vacío para obtener 424,43 g de filtrado y 117,24 g de torta húmeda. La torta húmeda se secó en un horno de vacío a 20 pulgadas de Hg (68 kPa) y a 80 °C durante 65 horas, que da como resultado 71,87 g del producto de adición. El ensayo produjo un 94,88 % en peso del compuesto (IVa) y un 4,52 % en peso del compuesto (IIIa). El análisis del filtrado encontró un 5,56 % en peso del producto de adición y un 3,03 % en peso de la cetona. Este procedimiento se repitió para todos los lotes recirculados. La Tabla 1 presenta los parámetros de reacción para el lote virgen y cuatro lotes de recirculación.

Tabla 1. Parámetros de la reacción de Grignard.

Ejecución	Comp IIIa virgen, g (moles)	Comp IIIa recirculado, moles	Comp IVa recirculado, moles	t-BuMgCl, g (moles)	t-BuMgCl/ Comp IIIa, relación en moles	THF en Tolueno, % en peso	Conversión al comp IVa, % ^a	Temp. crist. (°C)
Lote virgen	87,11 (0,2273)			79,81 (0,6828)	3,00	12,81	79,30	56
1 ^a Recirculación	76,61 (0,1999)	0,02998	0,03667	85,47 (0,7313)	3,18	12,82	82,88	43
2 ^a Recirculación	72,33 (0,1887)	0,04966	0,08625	88,35 (0,7559)	3,17	12,82	67,65	44
3 ^a Recirculación	73,11 (0,1908)	0,03490	0,06574	89,11 (0,7623)	3,38	22,86	70,52	28
4 ^a Recirculación	78,1 (0,2038)	0,0326	0,05595	92,55 (0,7919)	3,35	15,26	76,82	48

^a % = 100*(moles totales del compuesto (IVa) en la mezcla de reacción)/(moles de compuesto virgen (IIIa) + moles de compuesto recirculado (IIIa) + moles de compuesto recirculado (IVa)).

Se descubrió que la cuarta ejecución de la recirculación era óptima - los niveles de subproductos aumentaron hasta niveles inaceptables después de la cuarta ejecución de la recirculación. Estos datos revelan que cuatro recirculaciones de los filtrados aumentan el rendimiento del compuesto (IVa) aislado del 55 % a más del 72 %. Dicho de otra forma, la recirculación de los filtrados aumentó el rendimiento absoluto del compuesto (IVa) en un 17 % comparado con los lotes vírgenes, y aumentó el rendimiento en un 31 % con respecto a los lotes vírgenes. La Tabla 2 presenta los rendimientos y el balance de materia de los procesos de recirculación.

Tabla 2. Resumen de las ejecuciones de recirculación.

Ejecución	Comp IIIa virgen, g	Producto aislado			Comp IVa aislado, % rendimiento ^a	Ensayo, % en peso	Balance de materia, % ^b
		Total, g	Comp IVa, g	Comp IIIa, g			
Lote virgen	87,11	55,92	55,33	1,52	55,1	98,95	86,17
1 ^a Recirculación	76,61	71,87	68,19	3,25	77,24	94,88	93,73
2 ^a Recirculación	72,33	68,25	64,00	3,56	76,78	93,78	91,68
3 ^a Recirculación	73,11	74,63	65,77	1,686	78,06	88,13	83,84
4 ^a Recirculación	78,10	77,44	70,60	2,168	78,44	91,17	90,84
Total	387,26	348,11	323,89	12,18	72,58		85,69

^a El rendimiento aislado se basa en la cantidad de cetona virgen introducida. Las cantidades de los alcaloides en la recirculación no se han incluido en el cálculo del rendimiento. Rendimiento aislado, % = 100 * ((Producto de adición aislado, gramos)/441,6) / ((Cetona virgen, gramos)/383,2).

^b Balance de materia, % = 100 * ((323,89 + 28,17) / 441,60) / ((12,18 + 14,18) / 383,21) / (387,26 / 383,21)

10 Ejemplo 9: Síntesis del compuesto (Va)

Los siguientes ejemplos detallan la reacción del compuesto (VIa) con bromuro de cianógeno para formar el compuesto (Va) (nombre del índice CA = 4,5-epoxi-18,19-dihidro-7-(1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil)-3,6-dimetoxi-6,14-etenomorfinan-17-carbonitrilo).

15 Un matraz de reacción de tres bocas encamisado se configuró con un condensador de reflujo, termómetro, y un mezclador vertical. Se conectó a la camisa un recirculador programable. El matraz de reacción se llenó con 2,48 gramos de carbonato de potasio, 20,05 gramos del compuesto (IVa) (91,08 % en peso de ensayo), 75 ml de cloroformo, y 8,51 gramos de bromuro de cianógeno. El agitador se ajustó a 120 rpm, y la reacción se realizó durante 20 18 horas a temperatura de reflujo (es decir, una temperatura del recipiente de aproximadamente 62 °C). Después que se completó la reacción, el lote se enfrió a 25 °C. Se añadieron aproximadamente 25 ml de agua, y el lote se agitó a 300 rpm para disolver las posibles sales. El lote se transfirió a un embudo de decantación, se mezcló, y las capas se separaron. Se guardó la capa de cloroformo. La capa acuosa se extrajo dos veces con cloroformo, aproximadamente 25 32 ml cada vez. Se descartó la capa acuosa, y las capas de cloroformo se combinaron. El peso total de las capas de cloroformo combinadas fue de 213,46 gramos.

Las capas de cloroformo se transfirieron a un destilador y se enjuagaron adicionalmente con 15 ml de cloroformo. El destilador estaba provisto de condensador, receptor, termómetro, un mezclador vertical y un recirculador. El lote se destiló a presión atmosférica (998,5 milibares, (100 kPa)) a una temperatura final de 80,6 °C (el volumen residual fue de 34 ml).

Se añadieron al residuo 147 ml de metanol. El lote se destiló a presión reducida hasta un volumen final de 96 ml. A continuación, el lote se enfrió a 6,1 °C durante aproximadamente 4 horas para cristalizar el compuesto (Va). El compuesto se aisló mediante filtración en un embudo Buchner. El producto se secó al vacío a aproximadamente 65 °C. 35 El rendimiento del compuesto (Va) fue de 16,29 gramos con un ensayo del 99,09 % en peso. El rendimiento global en base molar, corregido para el ensayo, fue del 86,24 %.

Ejemplo 10: Síntesis del compuesto (VIa)

40 El siguiente ejemplo detalla la hidrólisis del compuesto (Va) para formar el compuesto (VIa) (nombre del índice CA = α -(1,1-dimetiletil)-4,5-epoxi-18,19-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi-a-metil-6,14-etenomorfinan-7-metanol).

Para ello, gránulos de hidróxido potásico y dietilenglicol (DEG) se añadieron a un reactor de Hastelloy C, que se calentó y se agitó con agitación con nitrógeno. Tras disolución de los gránulos de hidróxido potásico, se añadió el compuesto (Va). La mezcla de reacción se calentó a 185 °C durante 5-8 horas. Se eliminó una pequeña cantidad de agua durante la duración de la reacción. Cuando el reactor se enfrió, se añadió agua para ayudar a la transferencia de salida del recipiente cuando se inicia la elaboración. La mezcla de reacción ahora diluida se filtró para eliminar los

posibles sólidos (tal como, por ejemplo, el compuesto que comprende la Fórmula (VIc) descrita a continuación) y el pH se ajustó al intervalo 8-9. El ajuste del pH inició la precipitación del compuesto (VIa), y los sólidos se retiraron por filtración. A continuación, los sólidos se resuspendieron en agua, se calentaron a 50-80 °C con agitación durante aproximadamente 1 hora. Cuando la resuspensión se enfrió a temperatura ambiente, el compuesto (VIa) se eliminó por filtración y se secó. La Tabla 3 presenta los resultados de cinco reacciones de hidrólisis diferentes.

Tabla 3. Conversión del Compuesto (Va) en el Compuesto (VIa).

Muestra n.º	Compuesto (Va) introducido (g)	Compuesto (VIa) bruto, (g)	Compuesto (VIa) bruto, % Área	Compuesto (VIa) bruto, Ensayo, %	Compuesto (VIa) bruto, Rendimiento molar, %
1	31,5	21,44	94,4	95 (102 %)	70,7
2	30	20,6	93,6	92,5	69,5
3	32	21,46	94,5	96	70
4	26	16,52	95,2	94	64,5
5	30	21,3	93,4	91,4	70,9

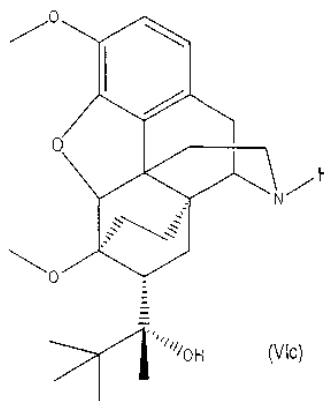
Debido a las condiciones rigurosas (temperatura elevada y ambiente cáustico) de la reacción de hidrólisis que produce el compuesto (VIa), el compuesto se puede recrystalizar. El compuesto (VIa) bruto se purificó mediante recrystalización usando un disolvente mixto de metanol al 57 % en acetonitrilo. La relación de carga fue de 8,9 ml de acetonitrilo y 11,7 ml de metanol por gramo de compuesto (VIa) bruto. El producto bruto se transfirió a un recipiente provisto de capacidades de calentamiento/enfriamiento y destilación. La mezcla se calentó a aproximadamente 65 °C para disolver los sólidos. Normalmente, la solución tenía un color pardo oscuro y no necesitó filtración. A continuación, se destiló de la mezcla un 50-53 % de la cantidad de disolvente añadido inicialmente. El material comenzó a recrystalizar en ese momento. Cuando la cantidad de disolvente deseada se eliminó por destilación, el lote se enfrió a menos de 10 °C. Los cristales se aislaron mediante filtración y después se lavaron con 2-2,5 ml de acetonitrilo por gramo de compuesto (VIa) bruto 10-15 °C. Los cristales se secaron a 65 °C al vacío durante 12-20 horas. La recrystalización recuperó aproximadamente un 92 % (de media) con una pureza >94 % por ensayo. La Tabla 4 muestra los resultados de la recrystalización del compuesto (VIa). El alqueno que, en última instancia, forma la Impureza D, se eliminó parcialmente del licor madre durante esta recrystalización. Esta recrystalización también redujo significativamente los niveles del compuesto (VIc) (véase el Ejemplo 11) (por ejemplo, un 13 % en porcentaje de área inicial se redujo a menos del <1 %).

Tabla 4. Recrystalización del compuesto (VIa).

Muestra n.º	Compuesto (VIa) introducido (g)	Compuesto (VIa) recuperado (g)	Rendimiento (%)	Ensayo (%)
6	32,61	26,10	89,34	95,04
7	41,19	35,82	92,74	94,09
8	61,93	40,74	86,90	93,80
9	58,42	53,32	93,92	95,17
10	21,30	19,52	97,19	96,08
11	21,44	19,42	93,21	96,87
Total/Promedio	236,89	194,92	92,21	95,18

Ejemplo 11: Síntesis del compuesto (VIa) a partir de 3-O-metil-norbuprenorfina

Durante la conversión del compuesto (Va) en el compuesto (VIa) se forma un subproducto (es decir, la 3-O-metil-norbuprenorfina) mediante hidrólisis parcial. El subproducto es el compuesto (VIc) tal como se representa gráficamente a continuación:



Para determinar si el compuesto (VIc) se puede convertir en el compuesto (VIa) y, por lo tanto, aumentar el rendimiento global del compuesto (VIa), se diseñó el siguiente ejemplo.

5 Primera muestra. En un reactor de Hastelloy C-276 se introdujeron 16,2 g de gránulos de hidróxido de potasio (KOH) y 72,5 ml de dietilenglicol (DEG). La mezcla se agitó y calentó (a aproximadamente 80°-113 °C) para disolver el KOH. A continuación se añadieron 14,5 g del compuesto (VIc) y la mezcla de reacción se calentó a 185 °C durante 5,25 horas. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 90 °C. Se añadieron a la mezcla de reacción aproximadamente 500 ml de agua desionizada, y el pH de la mezcla de reacción (~13,8) se ajustó a pH 8,6 mediante la adición de aproximadamente 9 ml de ácido sulfúrico concentrado (H₂SO₄), y los sólidos se retiraron por filtración. Los sólidos se resuspendieron en agua y se calentaron a aproximadamente 50-80 °C con agitación durante aproximadamente 1 hora. 10 Tras enfriar la resuspensión a temperatura ambiente, el sólido se eliminó por filtración y se secó para dar 11,3 g del compuesto (VIa). El análisis mediante HPLC reveló un valor de ensayo de aproximadamente un 90 % p/p y un rendimiento molar de aproximadamente un 80 %.

15 Segunda muestra. Gránulos de KOH (12,5 g) y DEG (56,15 ml) se añadieron a un reactor de Hastelloy C-276, y la mezcla se agitó y calentó (a aproximadamente 80°-108 °C) para disolver el KOH. A continuación se añadieron 11,23 g del compuesto (VIc) y la mezcla de reacción se calentó a 185 °C durante aproximadamente 4,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 90 °C y se diluyó con 500 ml de agua desionizada. La mezcla se filtró para eliminar los sólidos, y el pH del filtrado (~13,47) se ajustó a pH 8,66 mediante la adición de aproximadamente 7,5 ml de ácido sulfúrico. El sólido se eliminó por filtración y se procesó esencialmente como se ha descrito en la primera 20 ejecución. El producto, el compuesto (VIa) tuvo un valor de ensayo de aproximadamente 92,5 % p/p y un rendimiento molar de un 73 %.

25 Tercera muestra. Gránulos de KOH (6,95 g) y DEG (52,9 ml) se añadieron a un reactor de Hastelloy C-276, y la mezcla se agitó y calentó (a aproximadamente 90°-118 °C). A continuación se añadieron 10,58 g del compuesto (VIc) y la mezcla de reacción se calentó a 185 °C durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 90 °C, se diluyó con 300 ml de agua desionizada, se agitó durante varios minutos, y después se añadieron 300 ml más de agua. El pH de la mezcla (~12,80) se ajustó a pH 8,04 mediante la adición de aproximadamente 3 ml de ácido sulfúrico concentrado. El sólido se eliminó por filtración y se procesó esencialmente 30 como se ha descrito en la primera ejecución. El compuesto (VIa) tuvo un valor de ensayo de aproximadamente 91,0 % p/p y un rendimiento molar de un 65 %.

Ejemplo 12: Síntesis del compuesto (VIa) - Alquilación en acetona

35 El siguiente ejemplo detalla la alquilación del compuesto (VIa) para producir buprenorfina o el compuesto (VIIa) (nombre del índice CA = 17-(ciclopropilmetil)- α -(1,1-dimetiletil)-4,5-epoxi-18,19-dihidro-3-hidroxi-6-metoxi- α -metil-6,14-etnomorfinan-7-metanol).

40 La alquilación se llevó a cabo en presencia de acetona. La Tabla 5 relaciona los reactivos de esta reacción. Una mezcla de 8,0 g del compuesto (VIa), 4,25 g de KHCO₃, 4,58 g (1,1 eq de bromuro) de KI y 95 ml de acetona y 0,8 g de agua se introdujeron en un matraz de 500 ml provisto de agitador mecánico y condensador. A continuación, 3,39 g de bromuro de ciclopropilmetilo (CPM-Br) (d = 1,392) se midieron en un recipiente con retenedor y se descargaron en el matraz de reacción con los restantes 5 ml de acetona. La mezcla se calentó a temperatura de reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 6-8 horas. Si la TLC indica una reacción incompleta, se calentó a temperatura de reflujo durante 2 45 horas más, y después se enfrió a temperatura ambiente.

Tabla 5. Reactivos para la alquilación en acetona.

Reactivo	PM	g	Volumen	Moles	Equivalentes
Compuesto (VIa)	413,6	8,00		0,0193	1,0
KHCO ₃	100,12	4,25		0,0425	2,2
CPM-Br	135,0	3,39		0,0251	1,30
Acetona			100 ml		
KI	166,01	4,58		0,0276	1,1, a CPM-Br
Agua DI		0,8	0,8 ml		
Agua elaboración			160 ml		

50 A la mezcla de reacción agitada se añadieron 160 ml de agua gota a gota durante aproximadamente 15-40 minutos. La mezcla se calentó a 55-58 °C. Se agitó a dicha temperatura durante 20 minutos y después se dejó enfriar a 20-30 °C. La mezcla se filtró. El reactor y el sólido se lavaron con agua (2 x 30 ml, aproximadamente 4 g por g de compuesto de partida en cada lavado). Se apagó el vacío, y 30 ml de acetonitrilo se vertieron sobre el sólido, y se dejó reposar durante un minuto. Se aplicó el vacío al embudo durante cinco minutos. La muestra se secó hasta peso constante. El 55 rendimiento del compuesto (VIIa) fue de un 90 %, con un intervalo de 89-91 % en los ejemplos de laboratorio. Con este método de aislamiento, el producto bruto tuvo normalmente una pureza superior al 93 % p/p. A continuación, se recristalizó para eliminar las posibles impurezas. Los productos brutos tuvieron estos niveles de pureza cuando se

utilizó bromuro de ciclopropilmetilo (CPM-Br) de suficiente pureza (es decir, bajos niveles de 4-bromo-1-buteno). La Tabla 6 presenta los niveles de pureza de diferentes muestras donde se usaron tres calidades diferentes de CPM-Br:

Tabla 6. Resultados de la alquilación en acetona.

Muestra n.º	Nivel de 4-bromo-1-buteno en CPM-Br	Producto bruto		
		Compuesto (VIIa), % p/p	Compuesto (VIa), % p/p	Impureza A, % p/p
2*	0,33 %	74,15	0,70	0,17
3	0,14 %	81,53	0,08	0,03
4	0,07 %	96,00	0,42	0,017

* = Proporcionado para fines comparativos

5

Las muestras adicionales se procesaron con el lote de CPM-Br que contenía un 0,07 % de 4-bromo-1-buteno. Los resultados se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Muestras adicionales - Alquilación en acetona.

Muestra n.º	Ensayo del compuesto (VIIa)	Impureza A	Rendimiento bruto
5	99,46 %	0,04 %	90,5 %
6	99,65 %	0,05 %	89,0 %
7	96,82 %	0,03 %	89,5 %
8	93,51 %	0,014 %	89,8 %
9	97,08 %	0,010 %	89,7 %
10	101,13 %	0,009 %	88,5 %
11	96,09 %	0,02 %	91,0 %

10

Se llevó a cabo otra reacción de alquilación utilizando extracción. Para ello, una mezcla de 4,04 g del compuesto (VIa), 2,14 g de KHCO_3 , 2,24 g de KI, 1,2 ml de CPM-Br, y 60 ml de acetona se calentaron a temperatura de reflujo durante 6,5 h y después se agitaron durante la noche. Se añadieron a la mezcla 80 ml de agua para obtener un precipitado. La acetona se destiló a temperatura de cabeza de 70 °C. El recipiente se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 80 ml de diclorometano con agitación. Las capas se separaron. El agua se extrajo con 10 ml de diclorometano. A la combinación de extractos de diclorometano en un matraz limpio se añadieron 55 ml de acetonitrilo. La mezcla se destiló a una temperatura de cabeza de 74 °C, se recogieron 80 ml. En ese punto se observó algo de sólido. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El matraz y el sólido se lavaron con 5 ml de acetonitrilo. El sólido se secó a vacío para obtener 3,19 g (70-71 %). El análisis mediante HPLC indicó un 99,2 % del compuesto (VIIa), 0,05 % de la impureza A, y 0,39 % del compuesto (VIa). El licor madre en acetonitrilo contenía un 4 % del compuesto (VIa) y un 60 % del compuesto (VIIa). Este material tuvo que recrystalizarse usando el método del Ejemplo 15 para obtener un material aprobado con un contenido de todas las impurezas inferior al 0,15 %.

15

20

Ejemplo 13: Síntesis del compuesto (VIIa) - Alquilación en dimetilformamida

25

La reacción de alquilación también se llevó a cabo en presencia de dimetilformamida (DMF). La Tabla 8 presenta los reactivos utilizados en esta reacción. Una mezcla de 5,05 g del compuesto (VIa), 20 ml de DMF y 2,00 g de NaHCO_3 se agitó y se calentó a 62 °C. En ese momento, los sólidos se mezclaron y se disolvieron parcialmente. Se añadió bromuro de ciclopropilmetilo (que tenía un contenido del 0,07 % de impureza de alqueno), 1,6 ml, y la mezcla se llevó a 85 °C y se mantuvo a dicha temperatura durante 5,5 horas.

30

Tabla 8. Reactivos para la alquilación en DMF.

Reactivo	PM	g	Volumen	Moles	Equivalentes
Norbuprenorfina	413,5	5,05		0,0122	
NaHCO_3	84,0				
CPM-Br	135,0	2,23	1,6 ml	0,0165	1,35
DMF			20 ml		
Agua			200 l		

35

La mezcla de reacción se dejó enfriar, y se vertió lentamente en un matraz diferente, agitado mecánicamente, con 75 ml de agua. Parte del producto podía ser algo pegajoso, especialmente sobre la pala del agitador. El matraz de reacción se enjuagó dos veces con 1 ml de DMF, que se añadió al matraz. El sólido obtenido se filtró y se lavó con 50 ml de agua. [En algunos ensayos, si el material seco después de este lavado parecía ser un buen sólido, se llevó directamente a la etapa del clorhidrato.] El lote sólido se devolvió al mismo matraz y se sometió a una corta ebullición con 75 ml de agua, después se dejó enfriar con agitación, para eliminar parte del DMF residual. La filtración proporcionó un sólido de color marrón, 5,42 g (rendimiento del 94 %), que tras el secado al vacío, dio una pureza del 89,5 % de área. El nivel de la impureza A fue del 0,16 % y el nivel del compuesto (VIa) fue del 0,48 %. El material no se

40

recristalizó.

La pureza del producto preparado en DMF fue similar a la del preparado anteriormente en el Ejemplo 11. Una diferencia importante, sin embargo, fue que la temperatura de la reacción tuvo que aumentarse hasta 85 °C para conseguir que la reacción se completara. Muestras adicionales se alquilaron en DMF usando CPM-Br con diferentes niveles de la impureza 4-bromo-1-buteno. El producto final tenía diferentes niveles de la Impureza A, como se muestra en la Tabla 9.

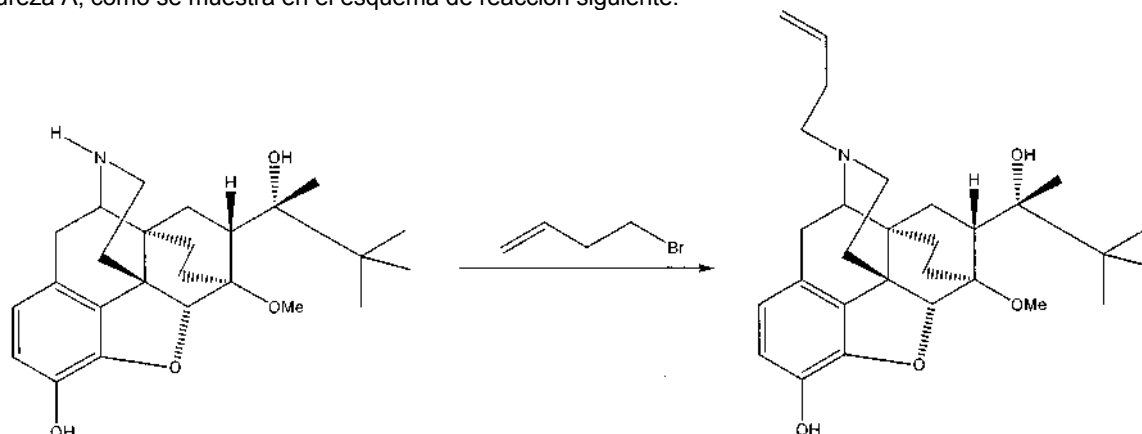
Tabla 9. Resultados de la alquilación en DMF.

Muestra n.º	Nivel de 4-bromo-1-buteno en CPM-Br	Compuesto (VIIa), % Área	Compuesto (VIa), % Área	Impureza A, % Área
*12	0,33 %	89,08	2,22	0,19
*13	0,33 %	82,34	2,05	0,59
*14	0,33 %	90,40	0,16	0,34
15	0,14 %	99,9	ninguno	0,12
16	0,14 %	98,13	0,36	0,12

* = Proporcionado para fines comparativos

Ejemplo 14: Comparación entre los niveles de impureza A para diferentes reacciones de alquilación

Las alquilaciones del compuesto (VIa) en acetona o en DMF se llevaron a cabo con varios lotes de bromuro de ciclopropilmetilo (CPM-Br). Los diferentes lotes tenían diferentes niveles de la impureza de alqueno, 4-bromo-1-buteno. Esta impureza se alquila en una reacción secundaria, y da como resultado niveles variables de la Impureza A, como se muestra en el esquema de reacción siguiente:



Los datos experimentales mostraron que la cantidad de Impureza A producida está estadísticamente relacionada con el nivel de impureza de butenilo del agente alquilante (por ejemplo, CPM-Br). Niveles menores de la impureza de butenilo dan como resultado menores niveles de Impureza A, como muestran los resultados de la Tabla 10. En particular, cuando se utilizó el Lote 26 (que tenía un nivel de impureza de butenilo del 0,14 %), las alquilaciones de acetona proporcionaron niveles de Impureza A comprendidos entre 0,05 y un 0,06 %. Por el contrario, usando el mismo lote, pero realizando la alquilación en DMF, se obtuvo un nivel de Impureza A del 0,12 %.

Tabla 8. Comparación entre los niveles de Impureza A.

Alquilaciones en acetona		
CPM-Bromuro	Nivel de 4-bromo-1-buteno en CPM-BR	Nivel de Impureza A en el producto
*Lote 2003	0,32 %	0,19
		0,12
		0,05
		0,2
		0,10
Lote 26	0,14 %	ND
		0,05
		0,05
		0,06
*Lote 117	0,33 %	0,16
		0,11

Alquilaciones en acetona		
CPM-Bromuro	Nivel de 4-bromo-1-buteno en CPM-BR	Nivel de Impureza A en el producto
		0,10
		0,13
		0,15
*Lote 9520	0,69 %	0,26
		0,21
Alquilaciones en DMF		
*Lote 117	0,33 %	0,19
		0,59
		0,34
Lote 26	0,14 %	0,12
		0,12

* = Proporcionado para fines comparativos

Ejemplo 15: Recristalización del compuesto (VIIa)

El proceso de alquilación con un agente alquilante aceptable proporciona un producto bruto con un 97-99 % de pureza que contiene un 0,1 % o menos de Impureza A. Este producto bruto relativamente limpio permite la recristalización del sólido bruto y, por tanto, evita la necesidad de separaciones cromatográficas. Evitar una separación cromatográfica reduce tanto los costes como el tiempo de fabricación. La recristalización implica la disolución del compuesto (VIIa) en acetonitrilo seguido por la destilación para optimizar la recuperación. La recuperación después de la cristalización suele ser del 90-92 %. La recristalización del compuesto (VIIa) bruto puede eliminar un 17-20 % de la Impureza A. Si se lleva a cabo una segunda recristalización, el nivel de Impureza A se puede reducir en otro 6 %. Además, la Impureza E se puede eliminar mediante recristalización.

El siguiente ejemplo presenta la recristalización de varias muestras del compuesto (VIIa) bruto que contiene un nivel de Impureza A del 0,02 %. El compuesto (VIIa) (45,05 g) se añadió a 1295 ml de acetonitrilo introducido en un reactor encamisado de 2 l provisto de agitador mecánico y condensador. La mezcla se calentó a 75-80 °C para disolver los sólidos. [Si fuera necesaria una clarificación por filtración, entonces se necesitaría también un enjuagado con acetonitrilo caliente para recuperar el compuesto (VIIa) en la configuración de filtración.] A continuación, la solución se configuró para su destilación para eliminar un 60--70 % del disolvente, siendo el valor deseado para la recuperación óptima un 68 %. En este ejemplo, se destilaron 890 ml del lote. A continuación, el lote se enfrió a <10 °C y se agitó durante 30 minutos. El lote se filtró y se lavó con 75 ml de acetonitrilo frío. La muestra se secó hasta peso constante. El rendimiento fue del 94 %, con un intervalo de 90-94 % en los ejemplos de laboratorio. El ensayo del peso del compuesto (VIIa) fue de un 99,77 %, siendo la Impureza A un 0,014 %. La suma del resto de impurezas fue del 0,37, en porcentaje de área.

Muestras adicionales del compuesto (VIIa) se sometieron a una primera y una segunda recristalización para determinar si el nivel de Impureza A se podía reducir adicionalmente. Los resultados se muestran en la Tabla 11.

Tabla 11. Resultados de recristalización.

Muestra n.º	Nivel inicial de Impureza A	Impureza A después de la 1ª recristalización	Impureza A después de la 2ª recristalización
18	0,19 %	0,16 %	0,15 %
19	0,04 %	0,03 %	0,03 %
20	0,18 %	0,10 %	0,10 %

Los resultados de recristalizaciones adicionales del compuesto (VIIa) se muestran a continuación en las Tablas 12A y 12B.

Tabla 12A. Recristalización del compuesto (VIIa) - Parte A.

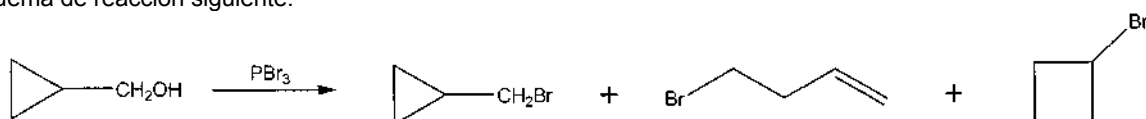
Muestra n.º	Gramos iniciales (como tal)	Ensayo (% p/p)	Gramos al 100 %	Gramos recuperados	Ensayo (% p/p)	Gramos al 100 %	Porcentaje recuperación
21	53,92	98,67	53,20	46,40	99,28	46,06	86,58
22	52,52	98,11	51,53	44,92	98,39	44,19	85,77
23	50,96	96,82	49,34	43,90	99,11	43,51	88,19
24	51,03	93,51	47,72	44,76	99,36	44,47	93,20
25	50,98	95,52	48,70	44,45	98,26	43,67	89,69
Prom		97,29			98,89		88,68

Tabla 12B. Recristalización del compuesto (VIIa) - Parte B.

Muestra n.º	Comp (VIa) (% en peso)	Comp (VIIa) (% en peso)	Impureza A (% en peso)	Impureza E (% de área)
21	0,050	99,28	0,013	0,02
22	0,044	98,39	0,015	0,02
23	0,001	99,15	0,015	0,02
24	0,001	99,36	0,015	0,02
25	0,001	98,26	0,015	0,02
Prom	0,019	98,89	0,015	0,02

Ejemplo 16: Destilación del bromuro de ciclopropilmetilo

- 5 El bromuro de ciclopropilmetilo (CPM-Br) se suele sintetizar a temperaturas reducidas para obtener selectividad del producto deseado. La síntesis da como resultado la formación de dos productos secundarios, como se muestra en el esquema de reacción siguiente:



- 10 El producto secundario bromociclobutano no es reactivo, mientras que el producto secundario 4-bromo-1-buteno debería estar por debajo del 0,5 % para su uso en las alquilaciones anteriormente descritas. Si el CPM-Br no es lo suficientemente puro (es decir, menos del 0,5 % de la impureza de butenilo), el CPM-Br se puede purificar adicionalmente. Puesto que CPM-Br y la impureza de butenilo tienen un intervalo de punto de ebullición estrecho, se utilizó la destilación fraccionada para separar los dos. El sistema de destilación usó una columna de destilación Oldershaw con >5 platos con un equipo divisor controlado. La destilación se llevó a cabo a presión reducida y a baja temperatura en un proceso discontinuo. La recuperación fue del 45-64 %, típicamente, funcionando a 39-40 °C y 47-52 milibares (4,7-5,2 kPa). El bromuro de butenilo se destiló, y el CPM-Br de mayor pureza permaneció en el recipiente de destilación. Se pueden utilizar relaciones de división de 1,5:1 a 4:1. Los resultados del proceso de destilación se muestran en la Tabla 13 siguiente.

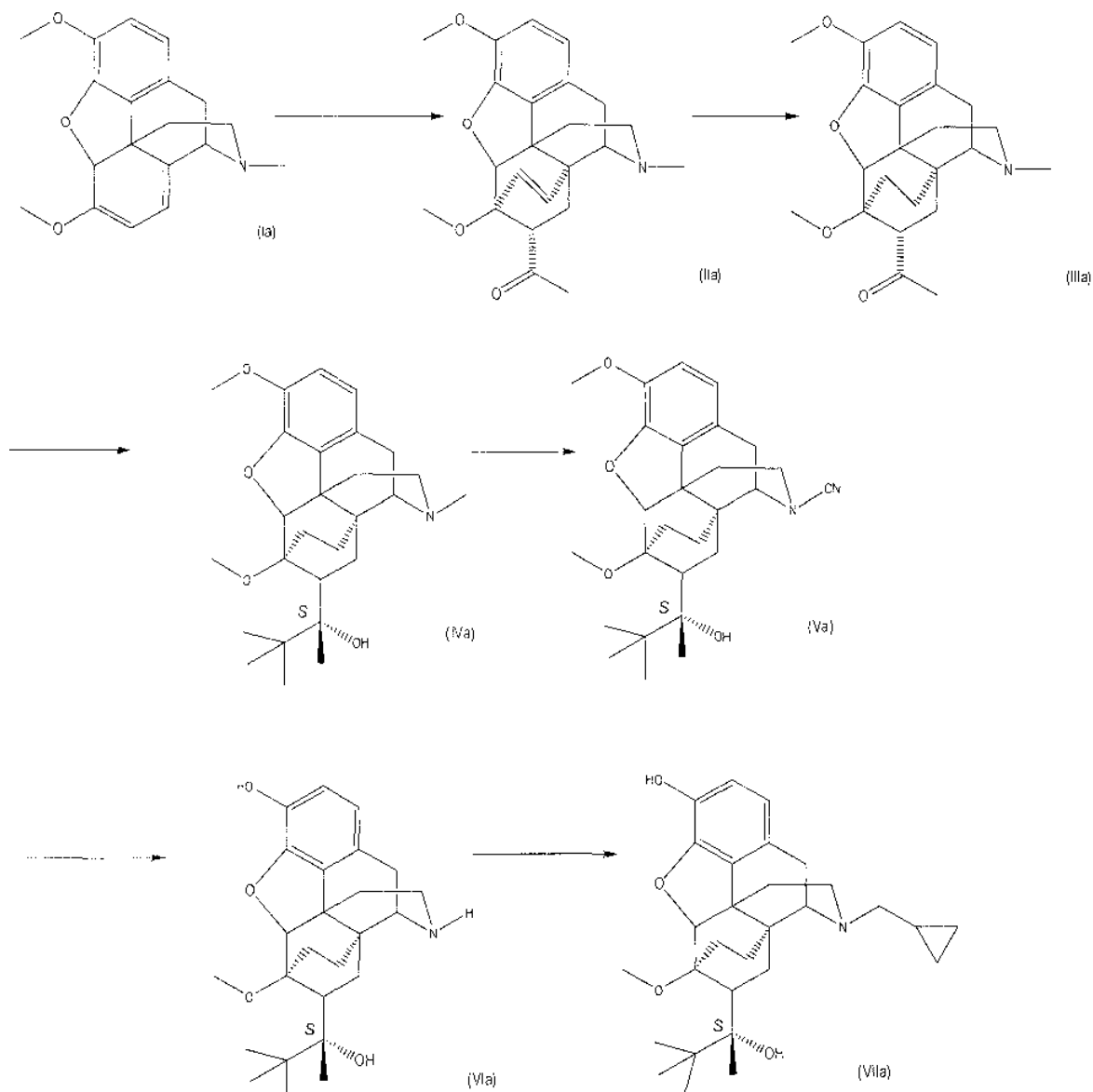
20

Tabla 13. Resultados de la destilación.

n.º ejecución	Carga inicial (g)	Purificado (g)	Impureza inicial (%)	Impureza final (%)	Pureza (%)	Recuperación (%)
1	306,24	130,89	2,29	0,25	98,67	42,74
2	451,71	202,24	0,55	0,13	99,49	44,77
3	208,80	102,17	1,18	0,70	97,91	48,93
4	584,33	374,09	0,69	0,16	99,33	64,02
5	4176	1785	0,84	0,15	99,2	42,74
6	5568	2728	0,89	0,14	99,2	48,99
7	6264	3065	0,92	0,15	98,9	48,93

Ejemplo 17: Producción del compuesto (VIIa) a partir del compuesto (Ia)

- 25 El Esquema de reacción 2 representa gráficamente la producción del compuesto (VIIa) (es decir, buprenorfina)

Esquema de reacción 2

a partir del compuesto (Ia) (es decir, tebaína) de acuerdo con un aspecto de la invención.

5

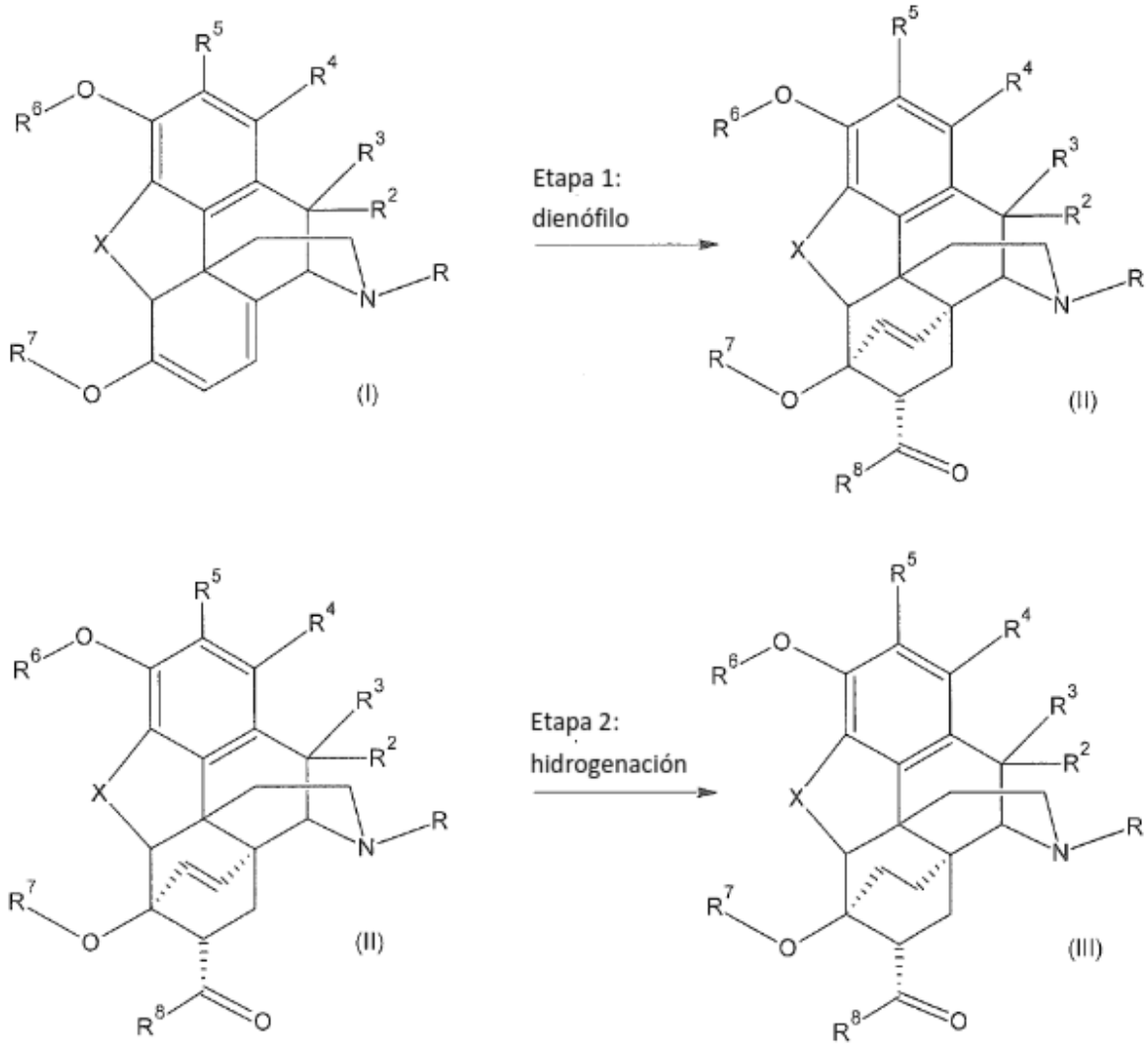
El compuesto (Ia) se hizo reaccionar con metil vinil cetona mediante calentamiento a temperatura de reflujo en isopropanol/y agua para producir el compuesto (IIa). El doble enlace del compuesto (IIa) se redujo para obtener el compuesto (IIIa). La hidrogenación se llevó a cabo en acetato de isopropilo a 70-75 °C y 207-241 kPa (30-35 psig) con paladio al 5 % sobre carbono. El grupo acetilo del compuesto (IIIa) se hizo reaccionar con cloruro de terc-butilmagnesio en tolueno/tetrahidrofurano a 50-95 °C para producir el compuesto (IVa). El grupo N-metilo del compuesto (IVa) se sustituyó con un grupo nitrilo mediante la reacción con bromuro de cianógeno en cloroformo a temperatura de reflujo para formar el compuesto (Va). Los grupos N-ciano y 3-O-metilo del compuesto (Va) se hidrolizaron mediante reacción con hidróxido de potasio en dietilenglicol a aproximadamente 185 °C para formar el compuesto (VIa). El compuesto (VIa) se alquiló por reacción con bromuro de ciclopropilmetilo en acetona a un reflujo suave para producir el compuesto (VIIa). El compuesto (VIIa) se purificó mediante recristalización. El compuesto (VIIa) también se puede convertir en una sal (por ejemplo, la sal de clorhidrato se preparó disolviendo el compuesto (VIIa) en alcohol isopropílico y añadiendo ácido clorhídrico concentrado).

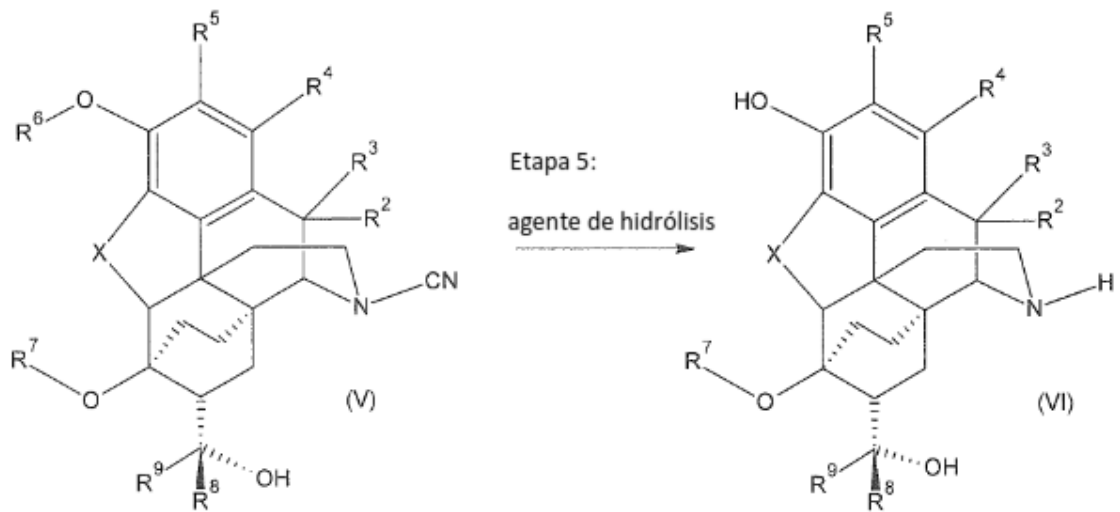
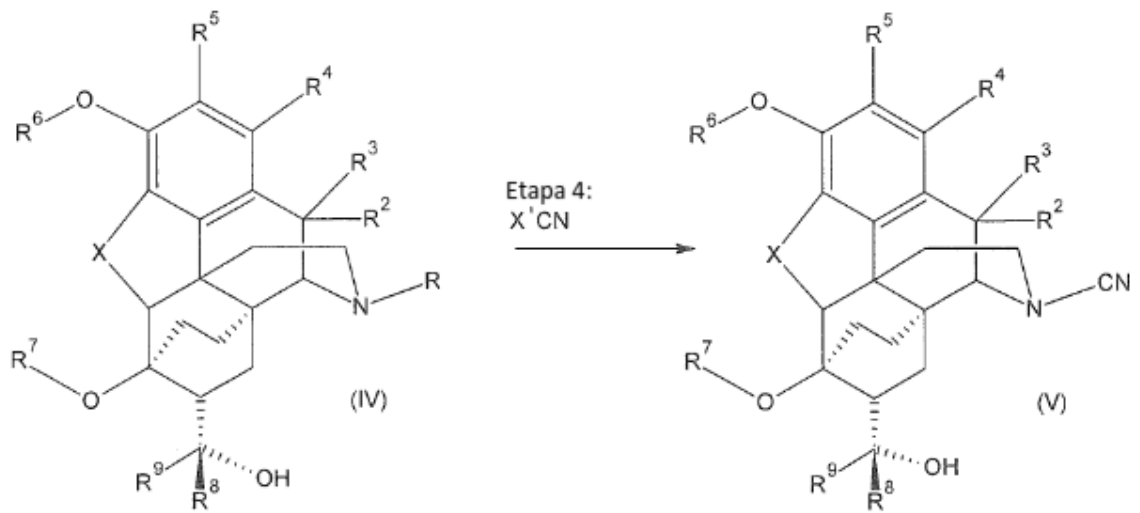
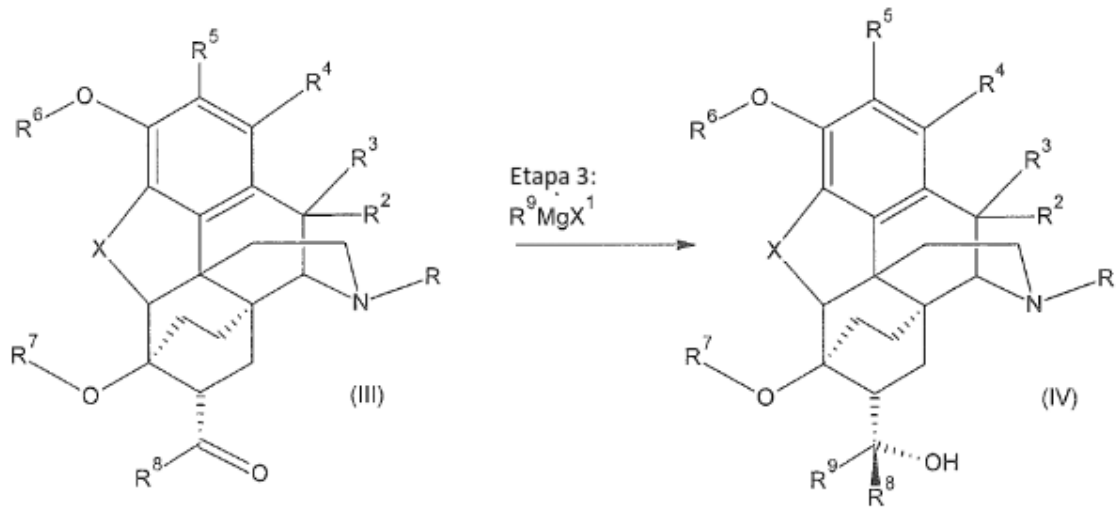
10

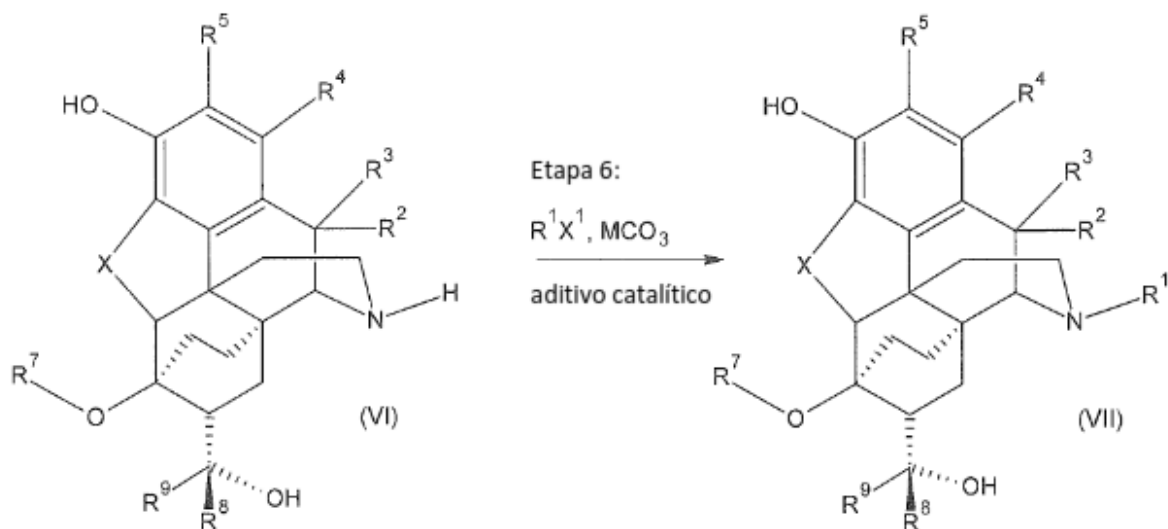
15

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (VII) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:







donde:

- 5 R es alquilo o alquilo sustituido;
 R¹ es ciclopropilmetilo;
 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
 cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo,
 10 hidrocarbilo sustituido, halógeno, {-}OH, {-}NH₂, {-}SH, {-}SR¹⁰, y {-}OR¹⁰;
 cada uno de R⁶ y R⁷ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo, e hidrocarbilo sustituido;
 R⁸ es metilo;
 R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste de hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; M
 15 se ha seleccionado del grupo que consiste de un catión metálico que tiene una carga de +2, y un grupo catiónico metálico que tiene una carga de +2;
 X es un heteroátomo; y
 X¹ es un halógeno;

20 comprendiendo el proceso:

- (a) poner en contacto un compuesto de Fórmula (I) con metil vinil cetona como dienófilo en presencia de un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste de metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, isobutanol, t-butanol, n-butanol, o una de sus combinaciones, que comprende de 10 % a 35 % (v/v) de agua, donde la mezcla de reacción se calienta a una temperatura de 50 °C a 100 °C durante un periodo de tiempo que es suficiente para la conversión de una parte sustancial del compuesto de Fórmula (I) en el compuesto de Fórmula (II);
 25 (b) poner en contacto el compuesto de Fórmula (II) con un disolvente aprótico y un catalizador que cataliza la adición de hidrógeno para formar un compuesto de Fórmula (III);
 (c) poner en contacto el compuesto de Fórmula (III) con R⁹MgX¹ para formar del compuesto de Fórmula (IV);
 (d) poner en contacto el compuesto de Fórmula (IV) con X¹CN para formar del compuesto de Fórmula (V);
 30 (e) poner en contacto el compuesto de Fórmula (V) con un agente de hidrólisis para formar el compuesto de Fórmula (VI); y
 (f) poner en contacto el compuesto de Fórmula (VI) con MCO₃, un aditivo catalítico seleccionado del grupo que consiste de yoduro de potasio, yoduro de sodio y yoduro de cesio, y R¹X¹, siendo la cantidad de impureza de alqueno en R¹X¹ inferior al 0,15 % en peso, y calentar la mezcla de reacción a una temperatura inferior a 60 °C para formar el compuesto de Fórmula (VII), donde la impureza de alqueno es una impureza de butenilo.

2. El proceso de la reivindicación 1, donde un material de siembra que comprende un forma cristalina del compuesto de Fórmula (II) se añade a la mezcla de reacción a medida que la mezcla de reacción se enfría a una temperatura de 5 °C; siendo la cantidad del epímero α formado en C(7) mayor de un 99,5 % en peso de la cantidad del compuesto de Fórmula (II), y siendo la cantidad del epímero β formado en C(7) menor de un 0,50 % en peso de la cantidad del compuesto de Fórmula (II).

3. El proceso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde, en la etapa (b) el disolvente aprótico comprende acetato de isopropilo, el catalizador es un catalizador de paladio adsorbido sobre un soporte de carbono, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo a una temperatura de 65 °C a 85 °C; y al menos una parte del acetato de isopropilo se

elimina una vez que la reacción de hidrogenación está sustancialmente completa, seguido por la adición de un alcano a medida que la reacción de hidrogenación se enfría a menos de 20 °C.

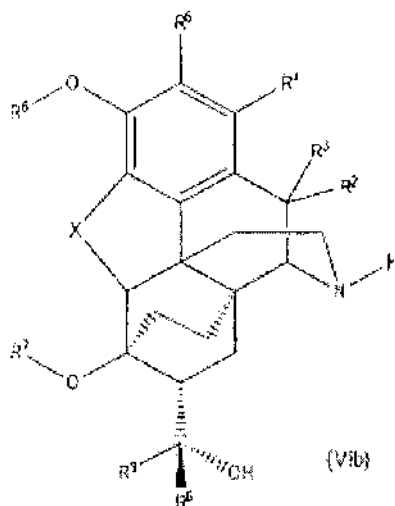
5 4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la etapa (c) comprende además un producto de reacción que incluye el compuesto de Fórmula (IV) y una cantidad del compuesto de Fórmula (III) que no ha reaccionado.

5. El proceso de la reivindicación 4, que comprende:

10 (a) inactivar el producto de reacción de la etapa (c);
 (b) filtrar el producto de reacción inactivado de la etapa (a) para formar un filtrado que comprende una cantidad del compuesto de Fórmula (III) y una cantidad del compuesto de Fórmula (IV); y
 (c) recircular el filtrado de la etapa (b) combinando el filtrado con el compuesto de Fórmula (III) y R^9MgX^1 y repetir la etapa 1(c).

15 6. El proceso de la reivindicación 5, donde la relación molar entre el compuesto de Fórmula (III) y R^9MgX^1 es de 1:1 a 1:5; la etapa 1 (c) se lleva a cabo a una temperatura de 15 °C a 100 °C y en presencia de un sistema disolvente que comprende un disolvente aprótico; la reacción de la etapa 6(b) se envía a una temperatura inferior a 20 °C; la etapa 6(c) se repite hasta cuatro veces; y la repetición de la etapa 6(c) cuatro veces aumenta el rendimiento del compuesto de Fórmula (IV) en al menos un 20 % en comparación con cuando no se realiza la recirculación de la etapa 6(c).

25 7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde la etapa (e) comprende además un producto de reacción que incluye el compuesto de Fórmula (VI) y una cantidad del compuesto de Fórmula (VIb); y aislar el compuesto de Fórmula (VIb) y ponerlo en contacto con una segunda hidrólisis para formar cantidades adicionales del compuesto de Fórmula (VI), correspondiendo el compuesto de Fórmula (VIb) a la siguiente estructura:



donde R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 son como se han descrito en la reivindicación 1.

30 8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además poner en contacto el compuesto (VII) con un agente para formar una sal del compuesto (VII).

9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R, R^6 y R^7 son metilo y X es oxígeno.

35 10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno.

11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R^9 se selecciona de butilo terciario, alquilo, y alquilo sustituido, con la condición de que si R^9 es alquilo o alquilo sustituido, entonces X^1 es cloruro o bromuro.

40 12. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde el compuesto (VII) es (-)-buprenorfina.

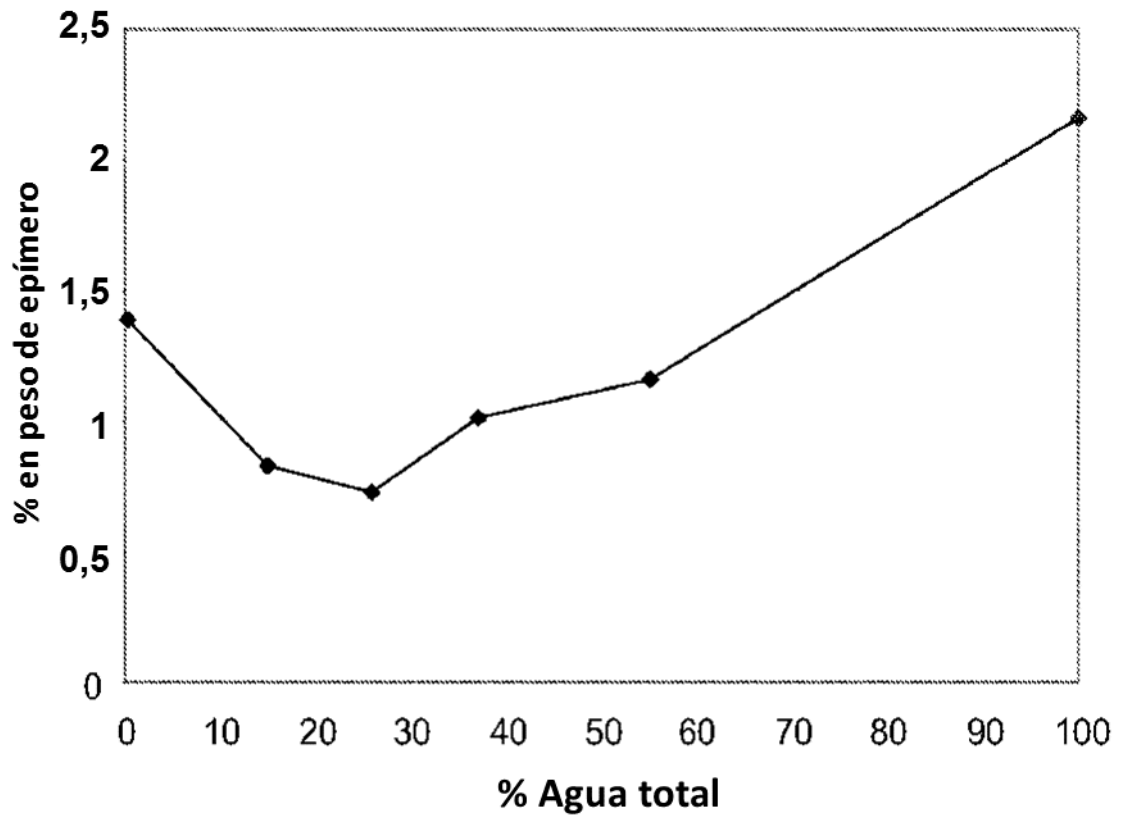
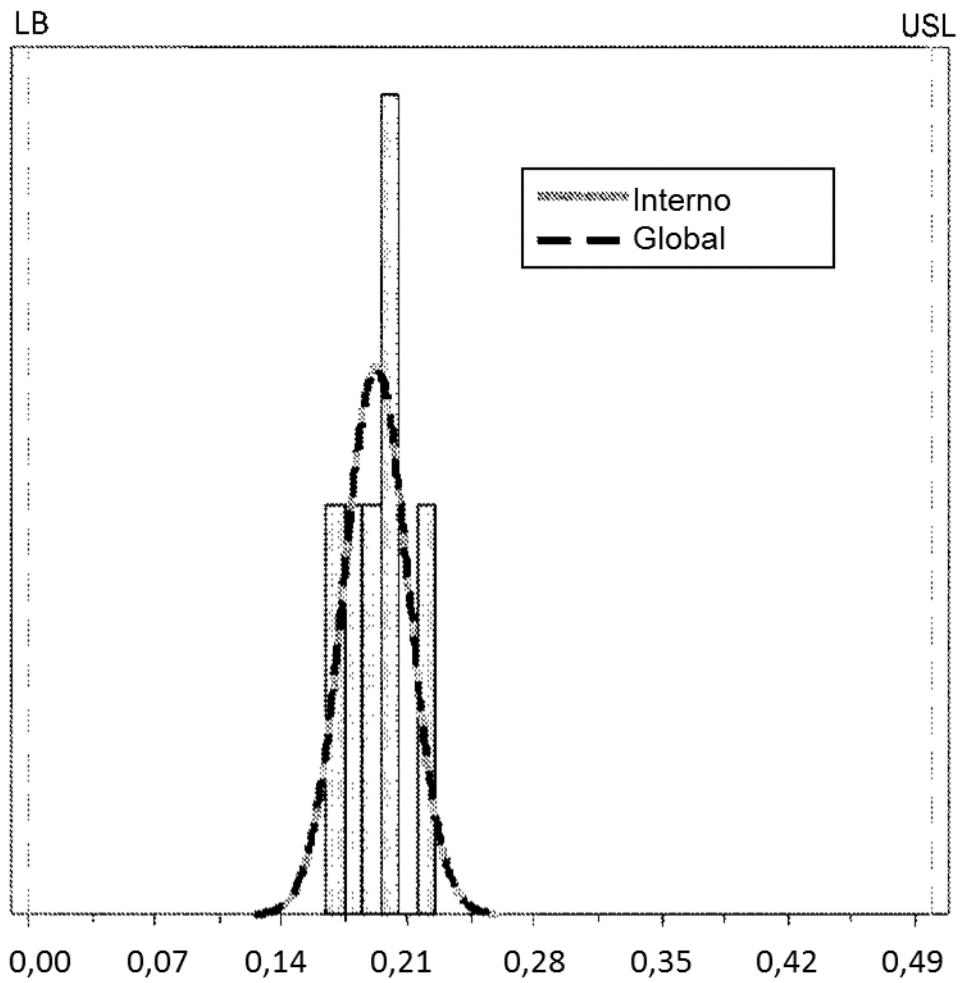


FIG. 1



Capacidad potencial (interna)	
CPU	5,73
Cpk	5,73
Capacidad global	
CPU	5,72
Cpk	5,72

Datos de proceso	
LB	0
Diana	*
USL	0,5
Prom. muestra	0,192333
N muestra	6
DEst (interna)	0,00179078
Dest (global)	0,0179295

FIG. 2