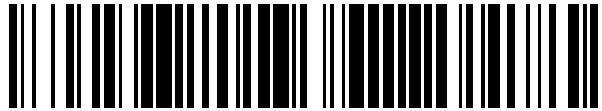


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 787**

51 Int. Cl.:

C07D 489/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.09.2010 E 10757545 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2480555**

54 Título: **Métodos para producir hidrocodona, hidromorfona o un derivado de las mismas**

30 Prioridad:

22.09.2009 US 244474 P

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

22.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ORR, BRIAN y
DUMMITT, WILLIAM, E.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 560 787 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

Métodos para producir hidrocodona, hidromorfona o un derivado de las mismas

5 Antecedentes de la divulgación

La presente divulgación se refiere generalmente a métodos para producir derivados opiáceos. Más particularmente, la presente divulgación se refiere a la preparación de hidromorfona, hidrocodona o un derivado de las mismas, por medio de una reacción de hidrogenación no catalítica de la tebaína, la oripavina o un derivado de las mismas, respectivamente, usando un reactivo hidrazida, seguido de la hidrólisis del intermedio hidrogenado a una temperatura baja y durante un periodo de tiempo corto.

La hidrocodona y la hidromorfona son analgésicos opiáceos que tienen propiedades similares a la codeína y a la morfina. El desarrollo de nuevos derivados opiáceos es deseable como fuentes posibles de analgésicos nuevos. Los métodos convencionales para producir hidrocodona e hidromorfona implican típicamente un proceso de dos o tres etapas, que implican reducciones/oxidaciones, normalmente a partir de morfina o codeína. Desafortunadamente, los últimos métodos pueden ser caros e ineficaces.

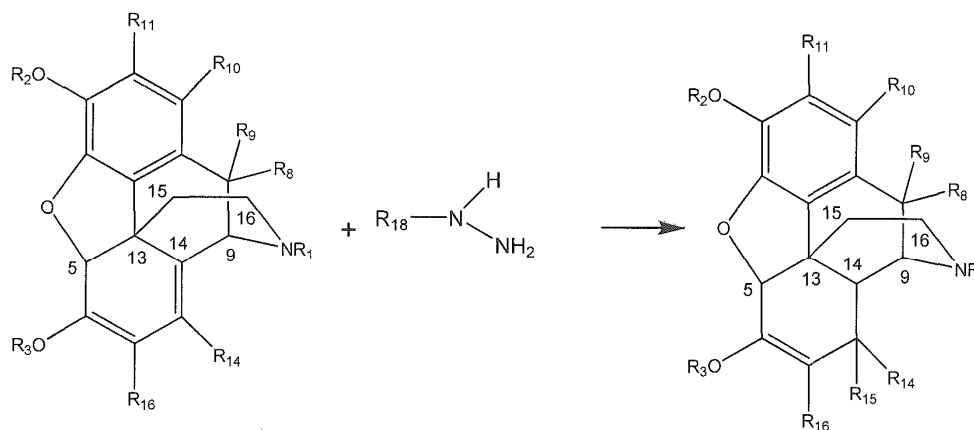
Los intentos de mejorar la eficacia han incluido el uso de métodos catalíticos. Los métodos catalíticos conocidos incluyen el uso de catalizadores metálicos o complejos, depositados en un soporte de algún tipo (por ejemplo, un soporte de carbón activado). Sin embargo, la preparación de los catalizadores puede ser difícil y los rendimientos normalmente son pobres y el aislamiento del producto normalmente es engorroso. Adicionalmente, la morfina y la codeína son en sí mismos analgésicos intrínsecamente valiosos y su uso como compuestos de partida de reacción limita que se usen para fines medicinales en sí mismos.

Los métodos catalíticos conocidos, incluyendo el uso de platino o paladio divididos finamente en medios ácidos, pueden ser medioambientalmente indeseables. Se han intentado también métodos de conversión. Sin embargo, muchos de los catalizadores analizados anteriormente, pueden ser costosos y difíciles de cambiar de escala.

En consecuencia, continúa existiendo una necesidad de métodos mejorados para producir diversos opiáceos, incluyendo hidrocodona, hidromorfona y derivados de los mismos. Deseablemente, tales métodos no requerirán el uso de catalizadores metálicos heterogéneos u homogéneos y/o no utilizarán morfina o codeína como compuestos de partida.

35 Sumario de la divulgación

En vista de lo anterior, la presente divulgación se dirige, en una realización, a un método para preparar un compuesto de Fórmula III a partir de un compuesto de Fórmula I:



40

Fórmula I

Fórmula II

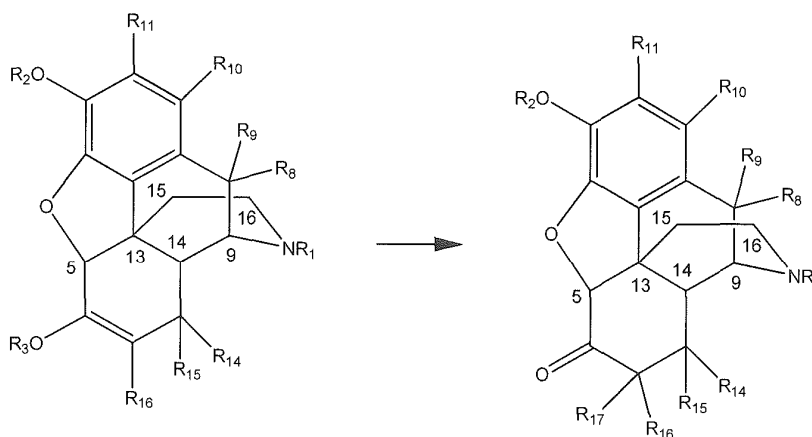
Fórmula III

45

Comprendiendo el método poner en contacto el compuesto de Fórmula I y un reactivo hidrazida de Fórmula II en una primera mezcla de reacción durante al menos 6 horas a una temperatura de reacción mayor de 60 °C y menor de 110 °C, para convertir el compuesto de Fórmula I en el compuesto de Fórmula III, donde: R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, formilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, carboxiéster sustituido o no sustituido y carboxamida sustituida o no sustituida; R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido,

arilalquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, carboxiéster sustituido o no sustituido, carboxamida sustituida o no sustituida, alquilsililo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; R_3 se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, carboxiéster sustituido o no sustituido, carboxamida sustituida o no sustituida, trialquilsililo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; R_8 y R_9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo e hidrocarbilo sustituido o no sustituido o R_8 y R_9 forman juntos un grupo carbonilo; R_{10} , R_{11} y R_{14} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo sustituido o no sustituido, y un halógeno y R_{15} es hidrógeno; R_{16} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno e hidrocarbilo sustituido o no sustituido; y R_{18} es un grupo sulfonilo que tiene la fórmula $R_{20}-S(O)_2$, donde R_{20} es p-tolilo y el reactivo hidrazida de la Fórmula II es p-tolueno sulfonil hidrazida.

En otra realización, la presente divulgación se dirige al método anterior, comprendiendo adicionalmente el método preparar el compuesto de Fórmula VI a partir del compuesto de Fórmula III:

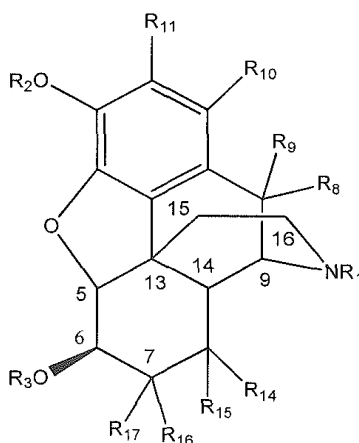


Fórmula III

Fórmula VI

Este método comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula III y un ácido en una segunda mezcla de reacción a una temperatura de menos de 50 °C, para convertir el compuesto de Fórmula III en el compuesto de Fórmula VI, donde: R_1 , R_2 , R_3 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{14} , R_{15} , R_{16} son como se ha definido previamente antes y R_{17} es hidrógeno.

Todavía en otra realización, uno o más de los procesos anteriormente descritos comprende adicionalmente una etapa de recristalización para retirar un compuesto que tiene una Fórmula 6-beta a continuación a partir del compuesto estructuralmente relacionado de Fórmula VI, del compuesto estructuralmente relacionado de Fórmula III o de ambos:



6-beta

donde: R_1 , R_2 , R_3 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17} son como se ha definido previamente.

Obsérvese que una o más de las características adicionales detalladas a continuación pueden incorporarse en una o más de las realizaciones anteriormente observadas, sin salir del alcance de la presente divulgación.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una ilustración gráfica del perfil cinético de hidrogenación de la tebaína en 8,14-dihidrotebaína, de acuerdo con el Ejemplo 1.

Descripción detallada de la divulgación

De acuerdo con la presente divulgación, se ha descubierto que los reactivos hidracina pueden usarse para hidrogenar tebaína, oripavina y sus derivados para producir un intermedio hidrogenado, que puede a su vez hidrolizarse para producir hidromorfona, hidrocodona o un derivado de las mismas, respectivamente. La reacción de hidrogenación es no catalítica y se ha descubierto que proporciona una reacción más completa o proporciona un producto de reacción con mayor rendimiento si la reacción se deja proceder durante al menos 6 horas, que es considerablemente más larga que las previamente descritas (véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. n.º 3.812.132 y la Solicitud de Patente con n.º de Publicación 2006/0009479). Se ha descubierto adicionalmente que, una vez formado, el intermedio hidrogenado puede recuperarse simplemente de la reacción por dilución, enfriamiento y filtrado, en lugar de por una evaporación convencional de disolvente seguida de un proceso de extracción. Adicionalmente, se ha encontrado que la hidrólisis del intermedio se aproxima a completarse en un periodo de tiempo relativamente corto y sin adición o aplicación ajena de calor a la mezcla de reacción; esto es, se ha encontrado que la reacción de hidrólisis se da a temperaturas más bajas (por ejemplo, aproximadamente a temperatura ambiente) y en unas pocas horas (por ejemplo, aproximadamente 2 horas o menos). Evitar el calentamiento minimiza la formación de impurezas y color en el producto.

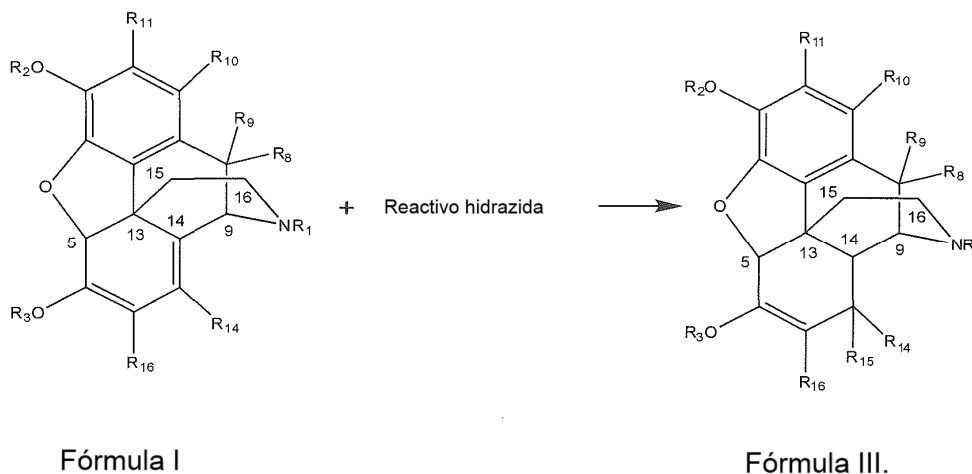
Con respecto a esto ha de observarse que, como se usa en el presente documento, “no catalítica” o “no catalizada” se refiere a una reacción en que un catalizador convencional o conocido y más específicamente un catalizador que contiene un metal convencional o conocido, no se usa para ayudar a la reacción y no está presente en la mezcla de reacción.

Como se observa, los métodos descritos en el presente documento dan como resultado una alta conversión del material o compuesto de partida al producto analgésico sin entrada significativa de calor a la mezcla de reacción. Como una ilustración y por lo tanto no ha de verse en un sentido limitante, en diversas realizaciones puede lograrse una conversión de aproximadamente un 85 % en moles, aproximadamente un 90 % en moles, aproximadamente un 95 % en moles, aproximadamente un 99 % en moles o más de acuerdo con los métodos de la presente divulgación, por último dando lugar a un compuesto que tiene una pureza de aproximadamente el 90 % en peso, al menos aproximadamente un 95 % en peso, aproximadamente un 95 % en peso, aproximadamente un 99 % en peso o más (como se determina por medios generalmente conocidos en la técnica).

1. Materiales opioides de partida e intermedios hidrogenados

En una realización del método no catalítico de la presente divulgación, puede prepararse un compuesto de Fórmula III preparado haciendo contactar un compuesto de Fórmula I con un reactivo hidrazida, como se define en las reivindicaciones:

45



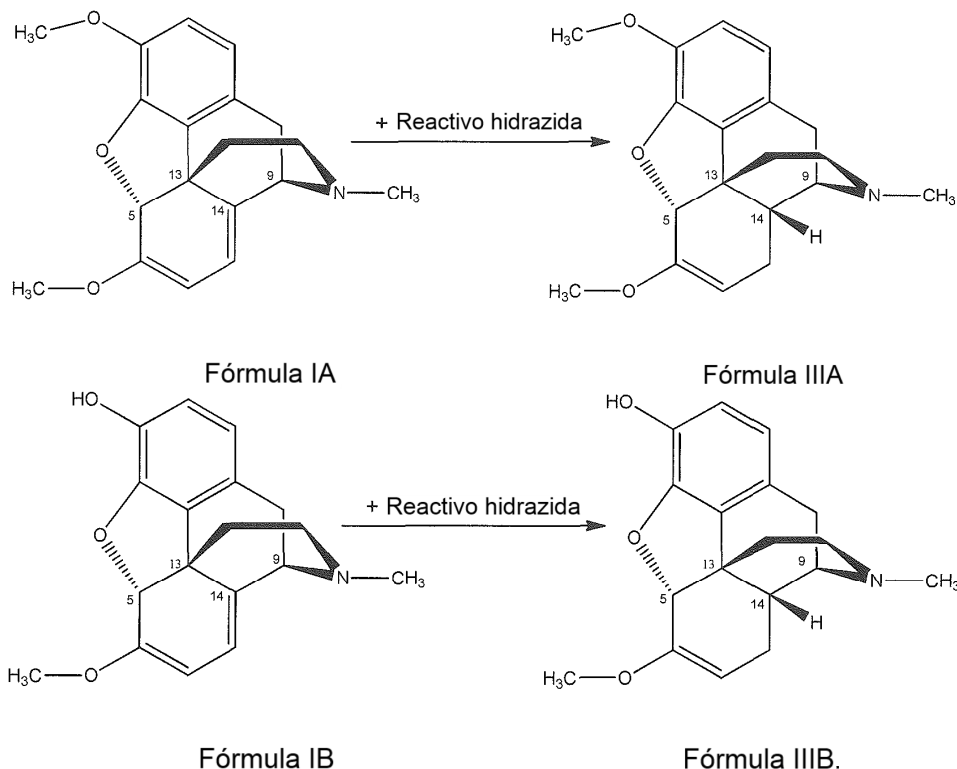
En las estructuras, R₁ puede seleccionarse de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, formilo

50

sustituido o no sustituido, hidroxilo, carboxiéster sustituido o no sustituido y carboxamida sustituida o no sustituida. Adicionalmente, R₂ puede seleccionarse de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, carboxiéster sustituido o no sustituido, carboxamida sustituida o no sustituida, trialquilsililo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; R₃ puede seleccionarse de alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, carboxiéster sustituido o no sustituido, carboxamida sustituida o no sustituida, trialquilsililo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; R₈ y R₉ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, hidrocarbilo sustituido o no sustituido. De forma alternativa, R₈ y R₉ forman juntos un grupo carbonilo. R₁₀, R₁₁ y R₁₄ pueden seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo sustituido o no sustituido y un halógeno y R₁₅ es hidrógeno. R₁₆ puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo sustituido o no sustituido

En algunas realizaciones de la presente divulgación, R₁ puede seleccionarse del grupo que consiste en hidrógeno y -OCOR₄ y R₄ puede seleccionarse del grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido. En tales realizaciones, R₂ puede seleccionarse del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En varias realizaciones particulares, R₁ y R₃ son metilo y R₂ es metilo o hidrógeno. En tales realizaciones, todos los otros grupos R (es decir, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₄, R₁₅ y R₁₆) pueden ser hidrógeno; esto es, la Fórmula I puede ser tebaína u oripavina, respectivamente, dando lugar a la formación de 8,14-dihidrotebaína u 8,14-dihidrooripavina, respectivamente. Indicado de otra forma, la reacción no catalítica puede llevarse a cabo para convertir un compuesto de Fórmula IA en un compuesto de Fórmula IIIA o puede llevarse a cabo para convertir un compuesto de Fórmula IB en un compuesto de Fórmula IIIB, como se ilustra a continuación:



En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula I y III pueden estar en la forma estereoquímica del enantiómero (+). En tales realizaciones, la estereoquímica de los carbonos C(5), C(13) y C(9) para la Fórmula I y C(5), C(13), C(14) y C(9) para la Fórmula III, respectivamente, de cada compuesto puede seleccionarse del grupo que consiste en una combinación listada en la Tabla A, a continuación (donde los átomos de carbono C(5), C(13), C(14) y C(9) se observan en las estructuras de las Fórmulas I y III, anteriormente). En tales estructuras, los átomos de carbono C(15) y C(16) están conectados por razones estereoquímicas y en la misma cara, pero pueden estar en la cara alfa o bien en la cara beta de la molécula.

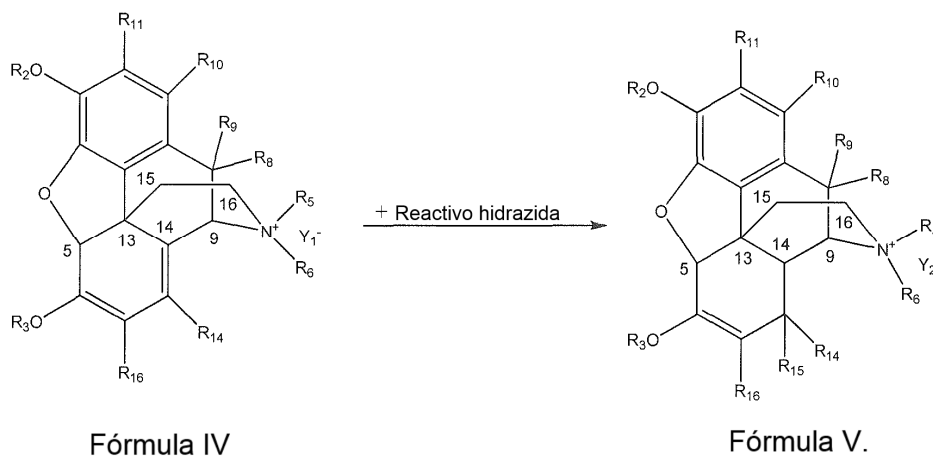
Tabla A

Combinación	C5	C13	C14	C9
1	R	R	R	R
2	R	R	S	R
3	R	R	R	S
4	R	R	S	S
5	R	S	R	R
6	R	S	S	R
7	R	S	R	S
8	R	S	S	S
9	S	R	R	R
10	S	R	S	R
11	S	R	R	S
12	S	R	S	S
13	S	S	R	R
14	S	S	S	R
15	S	S	R	S
16	S	S	S	S

Tabla A; Combinaciones estereoisoméricas para los carbonos C(5), C(13) y C(9) de la Fórmula I y C(5), C(13), C(14) y C(9) para la Fórmula III respectivamente.

Con respecto a esto obsérvese que las configuraciones estereoquímicas de la Tabla A no deben verse en un sentido limitante. Por ejemplo, dependiendo de la composición exacta de la molécula, puede no ser posible formar una o más de las configuraciones estereoquímicas anteriormente observadas (es decir, las limitaciones estereoquímicas de la molécula pueden no permitir que se forme una o más de las configuraciones observadas).

También se describen los compuestos reactivos o de partida y/o los productos de reacción en forma de sales de amina (o amonio) cuaternaria. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula IV puede ponerse en contacto con un reactivo hidrazida en una reacción de hidrogenación para producir un compuesto de Fórmula V:



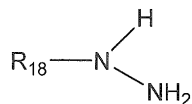
En las estructuras, R_2 , R_3 , R_8 - R_{11} y R_{14} - R_{16} son como se define anteriormente, aunque que R_5 y R_6 pueden seleccionarse, por ejemplo, independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, carboxiéster sustituido o no sustituido, y carboxamida sustituida o no sustituida. Y_1 e Y_2 son aniones, seleccionados cada uno independientemente de, por ejemplo, un ion halógeno (por ejemplo, Cl^- , F^- , Br^- , I^-), así como BF_4^- , PF_6^- , ClO_4^- , HCO_2^- , $CF_3CO_2^-$, $CF_3SO_3^-$, $CH_3CO_2^-$, $ArCO_2^-$, $CH_3SO_3^-$, p-tolil SO_3^- , HSO_4^- y $H_2PO_4^-$. Obsérvese que Y_1 e Y_2 pueden ser el mismo o diferente.

Obsérvese adicionalmente que aunque que los compuestos de partida y los compuestos intermedios hidrogenados ilustrados anteriormente tienen la misma base o estructura central (es decir, una estructura tetracíclica fusionada), los métodos de la presente divulgación pueden usarse con otros compuestos que tienen funcionalidades similares.

Obsérvese también que los compuestos de partida a los que se hace referencia en el presente documento, tales como aquellos de Fórmula I y Fórmula IV y, en particular los compuestos de Fórmula IA y Fórmula IB, pueden obtenerse comercialmente y/o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos generalmente en la técnica.

2. Reactivo hidrazida

Como se ha observado previamente, la reacción de hidrogenación puede lograrse sin la ayuda de un catalizador (es decir, un catalizador metálico convencional). Más bien, se usa un reactivo hidrazida. El reactivo hidrazida que se pone en contacto con un compuesto de partida descrito anteriormente (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, IA, IB o IV) tiene la estructura de la Fórmula II, a continuación:



Fórmula II.

En la estructura, R_{18} es un grupo sulfonilo que tiene la fórmula $\text{R}_{20}-\text{S}(\text{O})_2$, donde R_{20} es p-tolilo y el reactivo hidrazida de Fórmula II es p-tolueno sulfonil hidrazida.

3. Reacción de hidrogenación

La reacción de hidrogenación no catalítica puede realizarse de acuerdo con métodos generalmente conocidos en la técnica, que implican poner en contacto un compuesto de partida como se detalla en el presente documento (es decir, un compuesto de Fórmula I, IA, IB o IV) con un reactivo hidrazida (es decir, un compuesto de Fórmula II). Un método ejemplar incluye poner en contacto (por ejemplo, disolver o suspender) el compuesto de partida en un disolvente adecuado en un recipiente de reacción. Los disolventes adecuados pueden seleccionarse de, por ejemplo, 2-metoxi-etanol, etanolamina, 2-etoxi-etanol, etanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, dimetiléter de dimetilenglicol, dimetiléter de dietilenglicol, tolueno, agua, dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, dioxano y éter de metil t-butilo, así como combinaciones de los mismos. Generalmente, la reacción continúa hasta completarse en una etapa; indicado de forma diferente, los compuestos de Fórmula III, IIIA, IIIB y de Fórmula V se producen a partir de los compuestos de Fórmula I, IA, IB y de Fórmula IV sin formación y/o aislamiento de compuestos intermedios.

El recipiente de reacción puede lavarse con una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno, antes de comenzar la reacción. Sin embargo, la reacción puede continuar adicionalmente con una conversión adecuada en una atmósfera ambiental (es decir, en aire). La mezcla de reacción puede dejarse a reflujo, opcionalmente en la atmósfera inerte, hasta que la reacción de hidrogenación (o conversión) se complete esencialmente (como se determina usando medios generalmente conocidos en la técnica, tales como por ejemplo UPLC o TLC, para analizar o medir la concentración del producto de reacción deseado y/o el compuesto de partida, en la mezcla de reacción). El recipiente de reacción puede mantenerse a presión atmosférica; sin embargo, pueden usarse otras presiones sin limitación.

Se ha encontrado que la conversión adecuada a los compuestos de Fórmula III, IIIA, IIIB y V puede lograrse cuando los compuestos de partida (es decir, los compuestos de Fórmula I, IA, IB y IV, respectivamente) se ponen en contacto con el reactivo hidrazida durante al menos 6 horas, aproximadamente 6,5 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 7,5 horas o incluso aproximadamente 8 horas o más. Opcionalmente, los compuestos pueden ponerse en contacto durante menos de 24 horas (por ejemplo, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 12 horas o aproximadamente 10 horas o menos). En consecuencia, en diversas realizaciones los dos compuestos pueden ponerse en contacto o hacerse reaccionar durante una duración de entre 6 horas y 24 horas o aproximadamente 7 horas y aproximadamente 18 horas o aproximadamente 8 horas y aproximadamente 14 horas. En estas u otras realizaciones, la conversión al intermedio hidrogenado (es decir, los compuestos de Fórmula III, IIIA, IIIB o V) puede ser aproximadamente un 85 % en moles, aproximadamente un 90 % en moles, aproximadamente un 95 % en moles o incluso aproximadamente un 99 % en moles o más (como se determina por medios conocidos generalmente en la técnica), después del aislamiento y la purificación del producto de reacción (usando métodos conocidos generalmente en la técnica).

En ciertas realizaciones, el reactivo hidrazida y los compuestos opioides de partida se añaden a la primera mezcla de reacción en una cantidad tal que el compuesto de Fórmula II y el compuesto de Fórmula I estén presentes en la mezcla de reacción en una relación de aproximadamente 1:1 o, en otras realizaciones, aproximadamente 1,5:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 2,5:1 o incluso aproximadamente 3:1 o más. Individualmente o en combinación con estas realizaciones, la primera mezcla de reacción puede contener el compuesto de Fórmula II y el compuesto de Fórmula I en una relación de aproximadamente 6:1, aproximadamente 5,5:1, aproximadamente 5:1, aproximadamente 4,5:1, aproximadamente 4:1 o menos, estando la relación por lo tanto dentro de un intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1 o aproximadamente 1,5:1 y aproximadamente 5:1 o aproximadamente 2:1 y aproximadamente 4:1. En una realización particular, sin embargo, el método de la presente divulgación utiliza una primera mezcla de reacción que contiene el compuesto de Fórmula II y el compuesto de Fórmula I en una relación mayor de aproximadamente 2:1 y menos de aproximadamente 3:1, prefiriéndose una

relación de aproximadamente 2,2:1.

Con respecto a esto ha de observarse, sin embargo, que la relación de los materiales de partida puede alterarse como se necesite para optimizar el rendimiento o la conversión y/o la pureza del producto de reacción deseado. En consecuencia, los intervalos proporcionados son para ilustración y por lo tanto no deben verse en un sentido limitante.

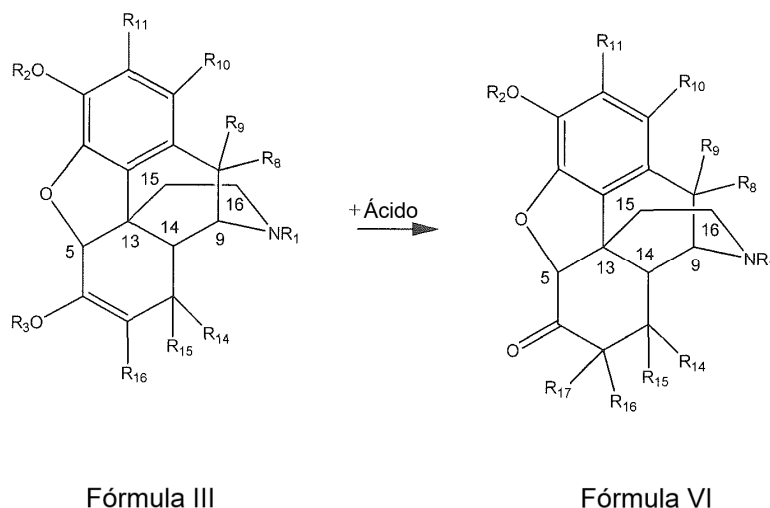
La mezcla de reacción se mantiene a una temperatura mayor de 60 °C y una temperatura por debajo de aquella a la cual el reactivo hidrazida comienza a descomponerse (es decir, una temperatura de menos de 110 °C) o entre aproximadamente 70 °C y aproximadamente 105 °C o aproximadamente 80 °C y aproximadamente 100 °C, con temperaturas mayores usándose típicamente en combinación con tiempos de reacción (o de contacto) más cortos, como se detalla anteriormente.

Con respecto a esto ha de observarse que, en una realización particular, el reactivo hidrazida, el compuesto de partida (por ejemplo, el compuesto de Fórmula I, IA, IB o IV) y el disolvente se combinan para formar la mezcla de reacción en un recipiente de reacción y la mezcla resultante se calienta hasta la temperatura deseada durante el tiempo deseado, para llevar a cabo la reacción como se detalla en el presente documento.

Después de que la reacción haya alcanzado un punto de finalizado (determinado como se indica anteriormente), la mezcla puede enfriarse según se necesite y el intermedio hidrogenado (por ejemplo, los compuestos de Fórmula III, IIIA, IIIB o V) puede aislarse usando métodos conocidos generalmente en la técnica (por ejemplo, filtración, centrifugación, cristalización, cromatografía, etc.). Por ejemplo, la primera mezcla de reacción puede enfriarse a aproximadamente temperatura ambiente o inferior (por ejemplo, menos de aproximadamente 20 °C, aproximadamente 15 °C, aproximadamente 10 °C o aproximadamente 5 °C) para provocar que el intermedio hidrogenado cristalice. Después de la cristalización y la dilución, el intermedio hidrogenado puede filtrarse de la mezcla de reacción. Una vez aislado, el producto de reacción puede purificarse adicionalmente si se necesita, usando de nuevo métodos conocidos generalmente en la técnica (por ejemplo, purificado por recristalización en un disolvente adecuado como se conoce bien en la técnica, o por cualquier otro método convencional de purificación, tal como cromatografía) y/o como se detalla adicionalmente a continuación en el presente documento.

4. Reacción de hidrólisis

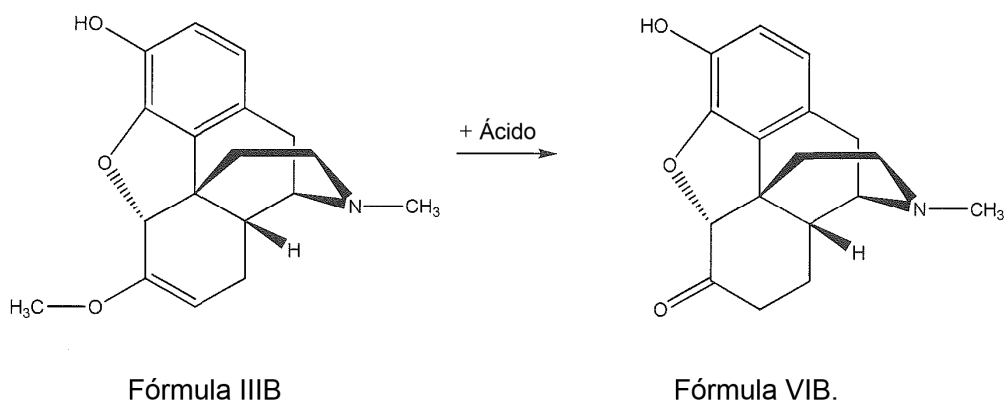
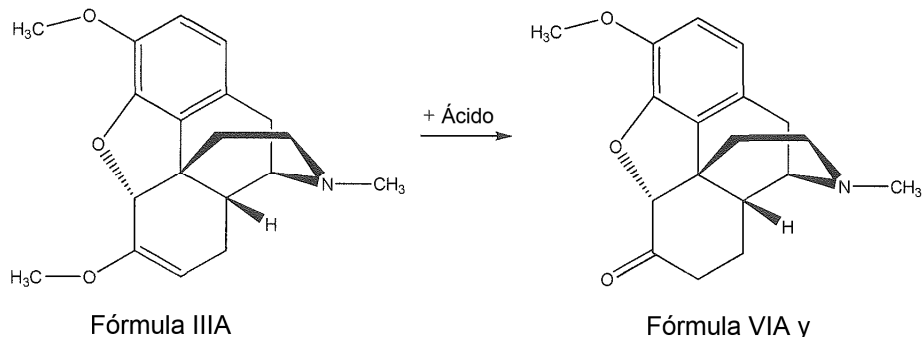
Tras la formación de los compuestos intermedios hidrogenados (compuestos de Fórmula III, IIIA, IIIB o V), los compuestos pueden ponerse en contacto con un ácido para producir un compuesto de Fórmula VI como se muestra a continuación:



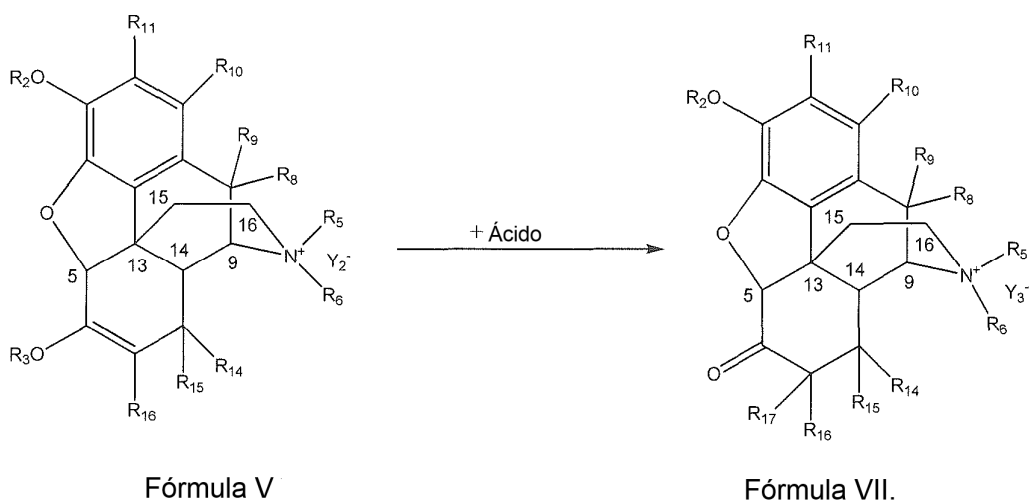
donde: R₁, R₂, R₃, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ se definen como anteriormente. En la estructura de la Fórmula VI, R₁₇ es hidrógeno. Los métodos ejemplares incluyen poner en contacto la Fórmula III y el ácido en una mezcla de reacción (denominada en lo sucesivo en el presente documento una "segunda" mezcla de reacción, siendo la mezcla de reacción para la reacción de hidrogenación detallada anteriormente la primera) y permitiendo que la reacción avance hacia la finalización deseada. Los ácidos adecuados incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido trifluoroacético, ácido acético y ácido fosfórico. El ácido puede incluirse en una solución acuosa y la concentración del ácido en la misma puede estar entre aproximadamente 1 normal (N) y aproximadamente 12 N o entre aproximadamente 2 N y aproximadamente 10 N o entre aproximadamente 2,5 N y aproximadamente 6 N. En algunas realizaciones, la concentración de ácido (por ejemplo, ácido sulfúrico) en la solución acuosa puede estar entre aproximadamente 1 molar (M) y aproximadamente 5 M o entre aproximadamente 1,5 M y aproximadamente 3 M.

Como se indica anteriormente, en varias realizaciones particulares, R_1 y R_3 son metilo y R_2 es metilo o hidrógeno. En tales realizaciones, el resto de grupos R (es decir, R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{14} , R_{15} , R_{16} y R_{17}) puede ser hidrógeno; esto es, esta reacción puede dar lugar a la formación de hidrocodona o hidromorfona, respectivamente, como se ilustra a continuación:

5



10 Obsérvese que los compuestos de Fórmula III y VI pueden ser enantiómeros (+) como se describe anteriormente, seleccionándose la estereoquímica de los átomos de las combinaciones mostradas en la Tabla A, anteriormente. Se describe el intermedio hidrogenado (incluyendo el enantiómero (+) del mismo) siendo una amina cuaternaria (o una sal de amonio), tal como el compuesto V. La reacción avanza como se ilustra a continuación.



15

En las estructuras de las Fórmulas V y VII, anteriormente, R_2 , R_3 , R_5 , R_6 , R_8 - R_{11} , R_{14} - R_{17} e Y_2 son como se define anteriormente. Adicionalmente, Y_3 puede ser un anión seleccionado de, por ejemplo, un ion halógeno (por ejemplo, Cl^- , F^- , Br^- , I^-), así como BF_4^- , PF_6^- , ClO_4^- , HCO_2^- , $CF_3CO_2^-$, $CF_3SO_3^-$, $CH_3CO_2^-$, $ArCO_2^-$, $CH_3SO_3^-$, p-tolil SO_3^- , HSO_4^- y $H_2PO_4^-$. Y_2 e Y_3 pueden ser lo mismo o diferentes. Cuando se produce un compuesto de Fórmula VII, el compuesto de Fórmula VII se aísla por neutralización de la reacción ácida con una base adecuada (por ejemplo, hidróxido de amonio o hidróxido sódico) para proporcionar la base opiácea del mismo.

20

Obsérvese que aunque que los compuestos intermedios hidrogenados y los compuestos productos de reacción de hidrólisis ilustrados anteriormente tienen la misma base o estructura central (es decir, una estructura tetracíclica

25

fusionada), los métodos de la presente divulgación pueden usarse con otros alcaloides que tienen funcionalidades similares. En consecuencia, las estructuras ilustradas en, por ejemplo, las Fórmulas VI, VIA, VIB y VII no deben verse en un sentido limitante.

5 Se ha encontrado que el intermedio hidrogenado puede convertirse en el producto de hidrólisis con alta conversión (por ejemplo, aproximadamente un 85 % en moles, aproximadamente un 90 % en moles, aproximadamente un 95 %
10 en moles o incluso aproximadamente un 99 % en moles o más) con muy poco o sin adición de calor externo a la segunda mezcla de reacción. Además, se ha encontrado que la conversión a temperaturas relativamente bajas generalmente da lugar a la formación de menos productos secundarios (véase, por ejemplo, el Ejemplo 2) y
15 minimiza la formación de color. En consecuencia, la segunda mezcla de reacción puede mantenerse (es decir, la reacción puede llevarse a cabo) durante un periodo de tiempo deseado a una temperatura de menos de 50 °C, aproximadamente 40 °C, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 20 °C o incluso menos (estando la temperatura por ejemplo entre aproximadamente 50 °C y aproximadamente 20 °C o entre aproximadamente 40 °C y
20 aproximadamente 30 °C). En una realización particular, sin embargo, la segunda mezcla de reacción se mantuvo aproximadamente a temperatura ambiente (es decir, la reacción se lleva a cabo aproximadamente a temperatura ambiente) durante un periodo de tiempo deseado. Aunque los tiempos de reacción pueden variar, opcional o
25 adicionalmente, el intermedio hidrogenado puede ponerse en contacto con el ácido en la segunda mezcla de reacción durante menos de aproximadamente 24 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 3 horas o incluso aproximadamente 2 horas, aunque el tiempo mínimo
30 de reacción pueden ser aproximadamente 0,5 horas, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,5 horas o más (estando la duración de la reacción de esta manera, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 horas y aproximadamente 3 horas o entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 2 horas).

Con respecto a esto debe observarse, sin embargo, que pueden usarse otros tiempos de contacto o de reacción y/o
35 temperaturas sin salirse del alcance de la presente divulgación.

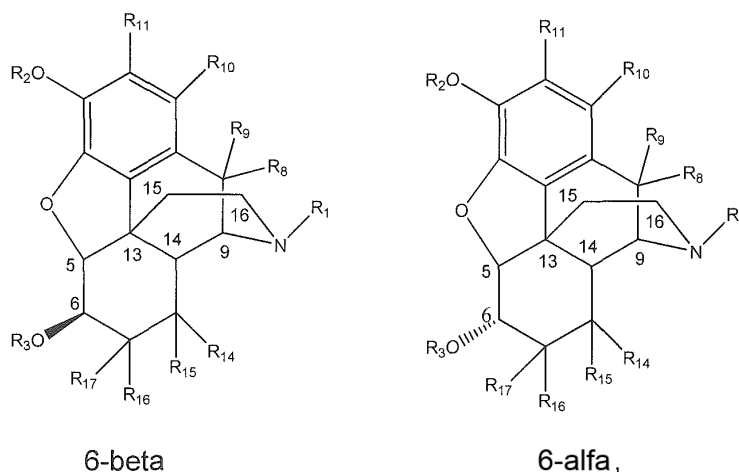
Después de que la reacción haya alcanzado un punto deseado de finalización (determinado como se indica
40 anteriormente), el producto de hidrólisis (compuestos de Fórmulas VI, VIA, VIB y VII) puede aislarse y/o purificarse por métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, filtración, centrifugación, cristalización, cromatografía, etc.) para recuperar el producto y para mejorar su color (es decir, para preparar un producto que sea sustancialmente blanco). Por ejemplo, la segunda mezcla de reacción puede ponerse en contacto con carbón, carbón activado, tierra de
45 diatomeas o una mezcla de los mismos para retirar cualquier producto secundario y/o color. Una vez aislado, el producto de reacción puede purificarse adicionalmente si se necesita, usando de nuevo métodos generalmente conocidos en la técnica y/o como se detalla adicionalmente a continuación en el presente documento, para obtener
50 un producto de reacción final. En una realización preferida, el producto de reacción final es blanco o sustancialmente blanco, en apariencia, el material que proporciona la recristalización tiene una concentración de impurezas conocidas de aproximadamente un 0,2 % en peso, aproximadamente un 0,15 % en peso o incluso aproximadamente un 0,1 % en peso o menos y/o una concentración de impurezas conocidas de aproximadamente un 0,1 % en peso, aproximadamente un 0,05 % en peso o menos.

Con respecto a esto ha de observarse que, como parte de una etapa de purificación final, una vez aislado de la
55 segunda mezcla de reacción, el producto de reacción puede tratarse o ponerse en contacto con carbón o una mezcla de carbón y celita para ayudar con la retirada de impurezas (incluyendo aquellas que dan un color indeseable al producto, dándole por ejemplo una apariencia marrón, beis o gris), el producto de reacción puede ponerse después en contacto con una base (por ejemplo, hidróxido de amonio, hidróxido potásico o hidróxido
60 sódico) para obtener la forma de base libre de la misma.

Ha de observarse adicionalmente que las reacciones de hidrogenación e hidrólisis de la presente divulgación pueden llevarse a cabo en una forma continua o discontinua y de acuerdo con cualquiera de los métodos conocidos por los expertos en la materia.

5. Etapa de purificación

De acuerdo con la presente divulgación, ha de observarse que los compuestos ilustrados a continuación se han
55 identificado como impurezas que resultan de la reacción de hidrogenación inicial detallada anteriormente (siendo los diversos sustituyentes observados en las estructuras de compuestos ilustradas a continuación como se ha definido previamente en otra parte anteriormente en el presente documento):



donde los diversos sustituyentes observados en las mismas (es decir, R₁, R₂, R₃, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇) son como se define previamente (y en una o más realizaciones R₁₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrocarbilo sustituido o no sustituido). La experiencia hasta la fecha indica que la impureza 6-alfa (por ejemplo, 6-éter de alfa-parazona-metilo) es típicamente soluble en la mezcla resultante y se purga o se retira fácilmente del producto de reacción deseado (mediante, por ejemplo, filtración para recolectar el producto de reacción cristalizado del mismo), al menos cuando está presente en la mezcla resultante en una concentración de aproximadamente un 3 % en peso o menos. Por el contrario, la impureza 6-beta (por ejemplo, éter de 6-beta-parazona-metilo o beta-PME) no se retira tan fácilmente, debido a una diferencia en la solubilidad. Por ejemplo, la experiencia hasta la fecha indica que, después de la filtración y del lavado del producto de reacción aislado, la concentración de impureza 6-beta en el mismo puede estar en el intervalo de entre aproximadamente un 0,15 % en peso y aproximadamente un 0,4 % en pesos (basado en el peso seco total del producto de reacción), como se determina por medios conocidos generalmente en la técnica (por ejemplo, análisis de HPLC). Si el producto de reacción aislado se lleva adelante hacia la posterior reacción de hidrólisis, la experiencia hasta la fecha indica adicionalmente que la impureza 6-beta todavía estará presente en el producto de reacción final (por ejemplo, hidrocodona, hidromorfona o un derivado de las mismas), la concentración de la impureza en la misma estando por ejemplo entre aproximadamente un 0,1 % en peso y aproximadamente un 0,3 % en peso (basándose en el peso seco total del producto de reacción final), como se determina por medios conocidos generalmente en la técnica (por ejemplo, análisis por HPLC).

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree generalmente que la formación de las impurezas 6-beta se da como resultado de la sobrerreducción de los compuestos de Fórmula III o por 1,4-adición de hidrógeno a los compuestos de Fórmula I a través de los enlaces 6,4 (es decir, una reacción de adición-eliminación tipo Diels-Alder) seguido de la reducción concomitante del intermedio alquileno. En consecuencia, adicionalmente se cree que puede controlarse la concentración de la impureza 6-beta, al menos hasta un grado limitado, mediante el control de los equivalentes molares del reactivo hidrazida usado (siendo la cantidad del mismo preferentemente, en diversas realizaciones, aproximadamente 2,2 equivalentes, como se detalla en otra parte en el presente documento). Sin embargo, la experiencia hasta la fecha también indica que el nivel o la concentración de la impureza no aumentó significativamente con el uso de hidrazida aumentado o excesivo (o alternativamente el tiempo de reacción). De nuevo, sin desear quedar ligados a una teoría particular, se cree generalmente que estas observaciones sugieren que la reacción simplemente produce una cantidad estadística de la impureza (producto secundario).

En vista de lo anterior, ha de observarse adicionalmente que la presente divulgación se dirige adicionalmente a un proceso que incluye una etapa de purificación que sigue a la reacción de hidrogenación, a la reacción de hidrólisis o a ambas, para reducir o limitar adicionalmente la concentración de la impureza 6-beta en el producto de reacción final. Preferentemente, el proceso se lleva a cabo para asegurar que la concentración de la impureza observada está en o por debajo de las actuales directrices de la Conferencia Internacional de Armonización (por ejemplo, niveles de ICH de menos del 0,15 % en peso, preferentemente menos del 0,125 % en peso o incluso más preferentemente menos del 0,1 % en peso, basándose en el peso seco total del producto de reacción final), con un impacto poco o sin detrimento en el rendimiento y/o en la calidad del producto de reacción final.

En consecuencia, en diversas realizaciones preferidas el proceso de la presente divulgación comprende adicionalmente una etapa de purificación y más específicamente una etapa de recrystalización, del compuesto de Fórmula III o bien de Fórmula IV o ambos, para retirar las impurezas anteriormente observadas (y en particular la impureza 6-beta). En una realización preferida, sin embargo, la impureza (o impurezas) se retira (se retiran) por medio de la recrystalización del compuesto de Fórmula VI solo. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se prefiere la recrystalización del compuesto de Fórmula VI solo, al menos en parte porque reduce costes y/o la cantidad de tiempo necesaria para obtener el producto de reacción deseado. Adicionalmente, la experiencia hasta la fecha indica que la recrystalización de un compuesto de Fórmula III es eficaz típicamente retirando entre aproximadamente un 50 % en peso y aproximadamente un 65 % en peso de la impureza (por ejemplo, la impureza 6-beta), aunque

experimentando una pérdida de rendimiento (del compuesto de Fórmula III) de aproximadamente un 10 % o menos. Por el contrario, la experiencia hasta la fecha indica adicionalmente que la recrystalización de un compuesto de Fórmula VI es eficaz típicamente retirando entre aproximadamente un 80 % en peso y aproximadamente un 95 % en peso de la impureza (por ejemplo, la impureza 6-beta), aunque experimentando una pérdida de rendimiento similar (del compuesto de Fórmula III, por ejemplo, aproximadamente un 9 % en peso o menos). Con respecto a esto ha de observarse, sin embargo, que la experiencia hasta la fecha indica todavía adicionalmente que reciclar la solución filtrada (o licor madre) para (y a partir de) una recrystalización futura puede aumentar el rendimiento (o disminuir la pérdida de rendimiento), de tal manera que se obtiene al menos aproximadamente un 94 % en moles, un 96 % en moles o más del compuesto o producto de reacción deseado sin impacto en la calidad del producto si la recrystalización se lleva a cabo en estructuras del tipo Fórmula VI en lugar de Fórmula III.

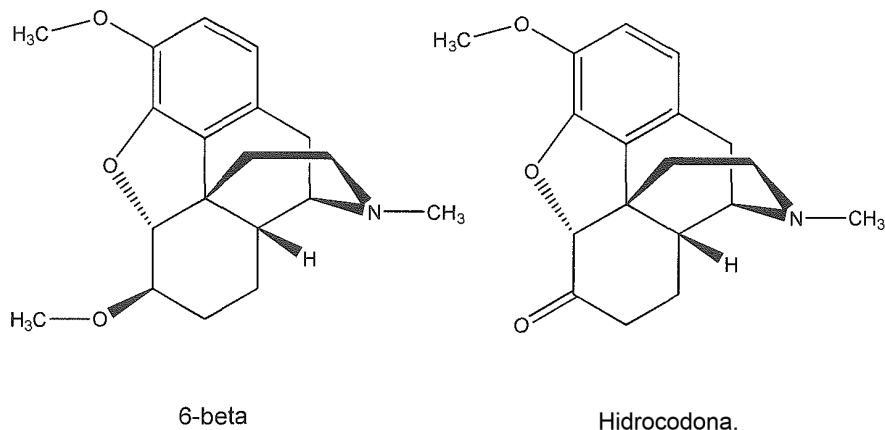
La recrystalización del compuesto de tipo Fórmula III, Fórmula IV o ambos, para retirar la impureza observada puede llevarse a cabo por medios conocidos generalmente en la técnica, optimizándose las condiciones de la misma para maximizar tanto la retirada de la impureza como el rendimiento del producto de reacción deseado. En una realización preferida, sin embargo, el compuesto a recrystalizarse se disuelve primero en un disolvente apropiado (por ejemplo, un alcohol, tal como por ejemplo metanol, etanol, isopropanol, butanol, tolueno, acetato de isopropilo, acetato de etilo o una mezcla de los mismos, o alternativamente un disolvente orgánico tal como tolueno), estando la relación de disolvente al compuesto observado, por ejemplo, entre aproximadamente 6:1 y aproximadamente 12:1 (volumen de disolvente a peso de compuesto) o entre aproximadamente 8:1 y aproximadamente 10:1. Típicamente, la disolución se ayuda o se logra calentando la solución o la mezcla resultantes a una temperatura apropiada (por ejemplo, aproximadamente 75 °C en el caso del etanol, que se prefiere en una o más realizaciones), la temperatura se limita esencialmente por el punto de ebullición del disolvente y/o la temperatura de descomposición del producto final (controlándose la temperatura para mantenerse por debajo de ambas). Tras el enfriamiento de la solución o la mezcla, el producto final purificado precipitará a partir de la solución a recolectar.

Como se observa anteriormente y como se ilustra adicionalmente en la Tabla B (a continuación), la experiencia hasta la fecha indica que el rendimiento global del producto final purificado puede aumentarse (en un proceso continuo, semi-continuo o multi-lotes) si la solución filtrada a partir de la recrystalización de los compuestos de tipo Fórmula VI se recoge y se reutiliza o se recicla.

Tabla B

Reciclar	6-β-PME	% en peso de hidrocodona	Rendimiento de masa
Reacción aislada en bruto virgen	0,14	98,90	> 95 %
Recrystalización en bruto	0,01	99,72	90,70
1 ^a	0,03	99,55	96,20
2 ^a	0,03	99,69	96,00
3 ^a	0,04	99,81	96,00
4 ^a	0,03	99,80	96,50

En vista de lo anterior, también se describe la reducción del compuesto 6-beta observado anteriormente (donde cada uno de los sustituyentes observados en el mismo puede definirse generalmente como se ha definido en otro lugar en el presente documento), con referencia a los siguientes compuestos:



También se describe composición purificada (es decir, una composición que se ha sometido a una etapa de purificación, tal como la una detallada anteriormente en el presente documento) que comprende la combinación o una mezcla del compuesto final deseado (es decir, el producto de reacción de hidrólisis recrystalizado) y el

compuesto 6-beta relacionado estructuralmente, ambos como se ilustra anteriormente. En particular, se describe una composición que comprende más de un 95 % en peso (por ejemplo, aproximadamente un 96 % en peso, aproximadamente un 97 % en peso, aproximadamente un 98 % en peso o incluso aproximadamente un 99 % en peso) del producto de reacción de hidrólisis (basándose en el peso total de la composición) y menos de un 100 % en peso del mismo. Adicionalmente, la composición comprende menos de un 1 % en peso (aproximadamente un 0,5 % en peso, aproximadamente un 0,25 % en peso, aproximadamente un 0,15 % en peso o incluso aproximadamente un 0,1 % en peso) de la impureza 6-beta (basándose en el peso total de la composición) y mayor de un 0,01 % en peso. Más particularmente, sin embargo, la composición comprende típicamente entre aproximadamente un 96 % en peso y menos de un 100 % en peso o entre aproximadamente un 98 % en peso y menos de un 100 % en peso del producto de reacción de hidrólisis (por ejemplo, el compuesto de Fórmula VI y en diversas realizaciones más particularmente el compuesto recristalizado de Fórmula VIA o VIB) y entre aproximadamente un 0,01 % en peso y aproximadamente un 0,15 % en peso o entre aproximadamente un 0,01 % en peso y aproximadamente un 0,1 % en peso o entre aproximadamente un 0,01 % en peso y aproximadamente un 0,05 % en peso del compuesto 6-beta relacionado estructuralmente.

6. Definiciones

Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente divulgación que contienen un átomo sustituido de forma asimétrica pueden aislarse en una forma ópticamente activa o racémica. Se entienden todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, salvo que se índice específicamente la forma estereoquímica o isomérica específica. Todos los procesos usados para preparar los compuestos e intermedios de la presente divulgación fabricados en la misma se considera que son parte de la presente divulgación.

Como se usa en el presente documento, “opcional” u “opcionalmente” significa que el evento o la circunstancia posteriormente descritos pueden o pueden no ocurrir y que la descripción incluye ejemplos donde el evento o la circunstancia se da y ejemplos donde no lo hace.

Los términos “arilo” o “ar” como se usan en el presente documento, solos o como parte de otro grupo, denotan grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferentemente los grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son el arilo más preferido.

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

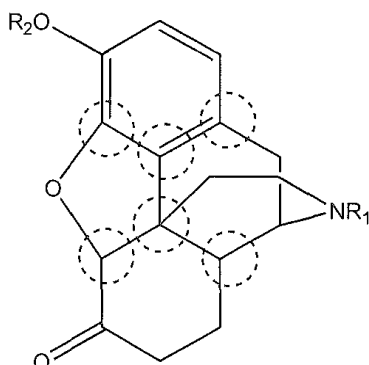
Salvo que se indique de otra manera, los grupos “alquilo” descritos en el presente documento son preferentemente alquilo inferior que contienen de uno a aproximadamente 10 átomos de carbono en la cadena principal y hasta aproximadamente 20 átomos de carbono. Pueden ser de cadena recta o ramificada o cíclicos (por ejemplo, cicloalquilo) e incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo, hexilo y similares. En consecuencia, la frase “alquilo C₁₋₂₀” se refiere generalmente a grupos alquilo que tienen entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 átomos de carbono e incluye tales intervalos como de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 átomos de carbono, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono, mientras que la frase “alquilo C₁₋₁₀” se refiere generalmente a grupos alquilo que tienen entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 átomos de carbono e incluye tales intervalos como de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 átomos de carbono.

El término “sustituido” como en “arilo sustituido” o “alquilo sustituido” y similares, significa que en el grupo en cuestión (es decir, el arilo, el alquilo u otro resto que sigue al término), al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de nitrógeno o a un átomo de carbono, respectivamente, se reemplaza con uno o más grupos sustituyentes tales como hidroxilo, alcoxi, amino, halo y similares. Cuando el término “sustituido” introduce una lista de posibles grupos sustituidos, se entiende que el término se aplica a cada miembro de ese grupo. Esto es, la frase “alquilo, arilo, acilo sustituido, etc.” ha de interpretarse como “alquilo sustituido, arilo sustituido y acilo sustituido”, respectivamente. De forma similar, “alquilo, arilo y acilo opcionalmente sustituido” ha de interpretarse como “alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y acilo opcionalmente sustituido”.

Los modificadores “hetero”, como en “heterociclo” se refieren a una molécula o un fragmento molecular en que uno o más átomos de carbono se reemplazan con un heteroátomo. De esta manera, por ejemplo, el término “heteroalquilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene un heteroátomo, mientras que “heterocicloalquilo” hace referencia a un grupo cicloalquilo que contiene un heteroátomo. Cuando la frase “que contiene un heteroátomo” introduce una lista de posibles grupos que contienen heteroátomos, se entiende que la frase se aplica a cada miembro de ese grupo.

Como se ilustra a continuación, la frase “tetracíclico fusionado” se refiere generalmente a un compuesto que incluye cuatro anillos en el mismo; y adicionalmente donde cada uno de los anillos en el compuesto comparte dos átomos del anillo (por ejemplo, átomos o heteroátomos de carbono, marcados por los círculos discontinuos a continuación).

Opcionalmente, cuando un heteroátomo está presente, puede usarse el “hetero-tetracíclico fusionado”.



- 5 Como se usa en el presente documento, “estructuralmente relacionado” se refiere generalmente a un compuesto 6-beta que tiene una estructura que es esencialmente la misma que el compuesto correspondiente de Fórmula VI (por ejemplo, R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ siendo los mismos en ambas estructuras) y/o de Fórmula III (por ejemplo R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ siendo los mismos en ambas estructuras).
- 10 Habiendo descrito la divulgación en detalle, será evidente que las modificaciones y las variaciones son posibles sin salirse del alcance de la divulgación definida en las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

- 15 Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente divulgación.

Ejemplo 1: Cinéticas de reacción de la hidrogenación de tebaína a 8,14-dihidrotebaína

20 En el presente Ejemplo, se produjo 8,14-dihidrotebaína poniendo en contacto tebaína con p-tolueno sulfonyl hidrazida a 80-85 °C usando 2-metoxietanol y etanolamina, con agitación superior y una purga de nitrógeno. El porcentaje de conversión de tebaína a 8,14-dihidrotebaína en la mezcla de reacción se midió conforme la reacción avanzó durante 390 minutos. Las medidas se informan en el gráfico de la Figura 1.

25 Se trató una porción del material usando técnicas de extracción y precipitación convencionales y después de analizó por cromatografía líquida de presión ultra líquida. Otra porción del material, después de enfriar y filtrar, se analizó de forma similar. El producto con disolvente reducido era puro un 97,5 % en peso y el producto filtrado era puro un 95 % en peso. El producto 8,14-dihidrotebaína era de color blanco.

Ejemplo 2: Investigación del efecto de variar la temperatura en la hidrólisis de 8,14-dihidrotebaína a hidrocodona

30 En el presente Ejemplo, se convirtió 8,14-dihidrotebaína en hidrocodona haciendo contactar la 8,14-dihidrotebaína con ácido clorhídrico concentrado en un número de temperaturas y tiempos de reacción, como se detalla en la Tabla C a continuación. El % en peso de hidrocodona y el número de impurezas en la mezcla de reacción también se muestran en la Tabla C.

Tabla C

Temp (°C)	% de hidrocodona	Número de impurezas	Tiempo total transcurrido (min)
21,3	94,37	9	100
40,4	92,93	10	125
50,3	93,80	11	145
55,0	93,43	13	170
65,0	93,12	14	190
75,4	92,51	17	205
81,5	90,44	17	225
79,6	84,29	29	270
81,3	80,68	30	315

Tabla C: Dependencia de la temperatura en la conversión de 8,14-dihidrotebaína a hidrocodona.

40 En el presente Ejemplo, se observó que la velocidad de la reacción era proporcional a la concentración y a la equivalencia de iones hidrógeno en la mezcla de reacción. La tabla muestra que las temperaturas mayores dieron más productos de descomposición y deben evitarse. La Tabla también muestra que no hay necesidad de calor; la reacción se completó a temperatura ambiente.

Ejemplo 3: Producción de 8,14-dihidrotebaína por hidrogenación de tebaína y posterior purificación

5 Tebaína (142,86 g de material al 70 % en peso que contiene agua al 30 % en peso, 100,00 g, 0,321 mol), p-tolueno sulfonilo hidrazida (131,58 g, 0,706 mol) y etanol (400 ml) se agitaron y se calentaron a 70 °C. Se añadió etanolamina (43,16 g, 0,706 mol) a esta solución durante un periodo de 1 h. La reacción se calentó durante unas 10 h adicionales a esta temperatura y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua (400 ml) y el pH se ajustó a >9,30 con hidróxido amónico (30 ml) concentrado (28,0 - 30,0 %) y se enfrió a < 5 °C. El producto se aisló por filtración y se lavó con hidróxido de amonio al 1 % en agua (400 ml) para dar 8,14-dihidrotebaína como un sólido amorfo blanco (91,94 g, rendimiento del 91,3 %, 99,29 % en peso por ensayo, con un 0,16 % en peso de la impureza metil éter de 6-β-parzona).

Ejemplo 4: Producción de hidrocodona por hidrólisis de 8,14-dihidrotebaína usando HCl 2,45 N a temperatura ambiente

15 En el presente Ejemplo, se mezcló 8,14-dihidrotebaína (6,00 g, 19,14 mmol) con 50 ml de ácido clorhídrico aproximadamente 2,45 N (122,5 mmol, preparados mezclando ácido clorhídrico concentrado (10 ml) con agua DI (40 ml)) a temperatura ambiente con agitación. La solución coloreada amarilla clara homogénea se agitó durante toda la noche. Se añadió carbón decolorante (Darco, 0,3 g) a la mezcla y la reacción se agitó durante 1 hora y después se filtró. El carbón se lavó con agua DI (2 X 5 ml). Las fases ácidas combinadas se enfriaron a < 5 °C y el pH se ajustó a 9,65 con una solución de hidróxido de amonio (aproximadamente 13 ml) concentrado (28,0 - 30,0 %). El sólido se filtró y se lavó con 2 X 5 ml de agua DI. El producto se secó a 60 °C a 22" de vacío de Hg hasta peso constante para dar hidrocodona como un sólido amorfo blanco (5,11 g, rendimiento del 89,2 %, 96,3 % en peso por ensayo).

Ejemplo 5: Producción de hidrocodona por hidrólisis de 8,14-dihidrotebaína usando HCl 6 N a temperatura ambiente

25 En el presente Ejemplo, se mezcló 8,14-dihidrotebaína (6,00 g, 19,14 mmol) con 24 ml de ácido clorhídrico aproximadamente 6 N (144 mmol, preparados mezclando ácido clorhídrico concentrado (12 ml) con agua DI (12 ml)) a temperatura ambiente con agitación. La solución coloreada amarilla clara homogénea se agitó 4 horas. La cromatografía en capa fina en placas de gel de sílice 90:10:1 (diclorometano: metanol : hidróxido de amonio concentrado) indicaron que la reacción se completó. Se añadió carbón decolorante (Darco, 0,3 g) a la mezcla y la reacción se agitó durante 20 minutos y después se filtró. El carbón se lavó con agua DI (2 X 5 ml). Las fases ácidas combinadas se enfriaron a < 5 °C y el pH se ajustó a 9,64 con una solución de hidróxido de amonio (aproximadamente 20 ml) concentrado (28,0 - 30,0 %). El sólido se filtró y se lavó con 2 X 10 ml de agua DI. El producto se secó a 60 °C a 22" de vacío de Hg hasta peso constante para dar hidrocodona como un sólido amorfo blanco (4,87 g, rendimiento del 84,9 %, 96,2 % en peso por ensayo).

Ejemplo 6: Producción de hidrocodona por hidrólisis de 8,14-dihidrotebaína usando HCl 12 N a temperatura ambiente

40 Se preparó hidrocodona de acuerdo con el proceso del Ejemplo 5; sin embargo, se usó HCl 12 N en lugar de HCl 6 N. La reacción se mostró estar completa por cromatografía de ultra alto rendimiento (UPLC) en menos de 2 horas sin el uso de calor externo.

Ejemplo 7: Producción de hidrocodona por hidrólisis de 8,14-dihidrotebaína usando ácido sulfúrico 1,8 M a temperatura ambiente

50 En el presente Ejemplo, se mezcló 8,14-dihidrotebaína (6,00 g, 19,14 mmol) con 20 ml de ácido sulfúrico aproximadamente 1,8 N (36 mmol, preparados mezclando ácido sulfúrico concentrado (2 ml de 18 M) con agua DI (18 ml)) a temperatura ambiente con agitación. Después de 6 horas, el sulfato de hidrocodona precipitó. La mezcla se agitó durante unas 48 horas adicionales. Se filtró el penta-hidrato de sulfato de hidrocodona y se lavó con 2 x 5 ml de agua DI. El sólido se secó a 60 °C a 22" de vacío de Hg hasta peso constante para dar penta-hidrato de sulfato de hidrocodona como un sólido amorfo blanco (2,34 g, rendimiento del 30,9 %, 100,5 % en peso por ensayo). Las fases ácidas que quedaban se combinaron y se enfriaron a < 5 °C y el pH se ajustó a 10,95 con una solución de hidróxido de amonio (aproximadamente 10 ml) concentrado (28,0 - 30,0 %). El sólido se filtró y se lavó con 2 X 5 ml de agua DI. El producto se secó a 60 °C a 22" de vacío de Hg hasta peso constante para dar base de hidrocodona como un sólido amorfo blanquecino (3,39 g, rendimiento del 59,1 %, 95,7 % en peso por ensayo).

Ejemplo 8: Producción de hidrocodona por hidrólisis de 8,14-dihidrotebaína usando HCl concentrado a temperatura ambiente

65 Inicialmente, se produjo 8,14-dihidrooripavina en un proceso análogo a aquel usado para 8,14-dihidrotebaína anteriormente (véase los Ejemplos 1 y 3, anteriormente). La 8,14-dihidrooripavina (5,8 g) se suspendió después en una solución de 5,8 ml de etanol absoluto y 5,8 ml de HCl concentrado. La mezcla tenía inicialmente un color o una apariencia amarillo claro y era homogénea; sin embargo, después de 2 minutos se formó un sólido blanco en la misma. Después de 5 minutos, la mezcla se analizó (usando cromatografía en capa fina) y se encontró que toda la

8,14-dihidrotebaína se había consumido.

5 La reacción se mezcló un total de una hora a temperatura ambiente. Se añadió etanol absoluto (11,6 ml) y después se enfrió la suspensión resultante a 10 °C y se agitó durante 1 hora. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con 2 x 6 ml de etanol absoluto, se secaron brevemente en el filtro y después se secaron finalmente en un horno de vacío a 50 °C (-22 en Hg). El rendimiento de los sólidos blancos fue 5,80 g (94 %).

Ejemplo 9: Recristalización de base de hidrocodona que contiene niveles bajos de 6-β-PME (0,12 % en peso)

10 La base en bruto de hidrocodona (68,24 g, 0,23 mol, 99,16 % en peso, con un 0,12 % en peso de 6-β-PME) se calentó a 78 °C en 750 ml de etanol. Después de 10 minutos a esta temperatura, la mezcla se volvió homogénea. La mezcla homogénea se concentró a 400 ml y después se enfrió a 5 °C. Después de mantenerse a esta temperatura durante 30 minutos, la mezcla se filtró en un embudo Büchner y se lavó con 50 ml de etanol. La base de hidrocodona recolectada era un sólido blanco (63,12 g, 92,49 %), que tenía un ensayo de un 99,39 % en peso con un 0,01 % en peso de 6-β-PME (una purga de un 91,6 % del 6-β-PME, en comparación con la concentración inicial del mismo en la base de hidrocodona en bruto).

Ejemplo 10: Recristalización de base de hidrocodona que contiene niveles bajos de 6-β-PME (0,82 % en peso)

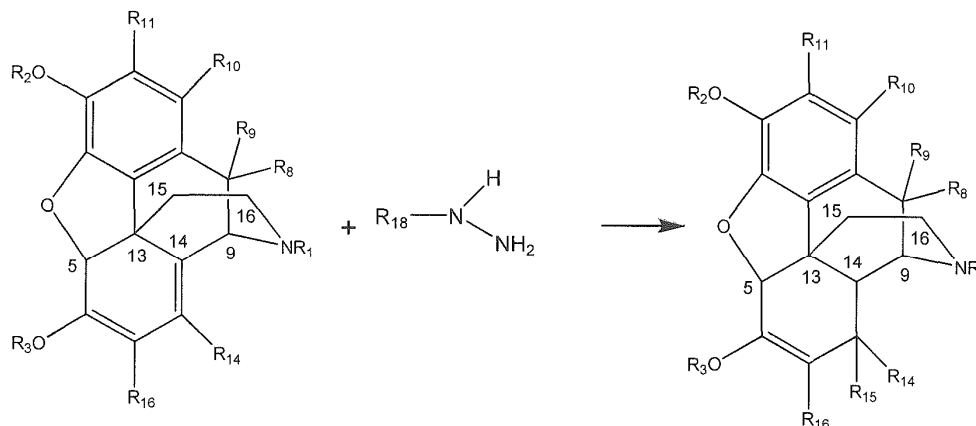
20 La base en bruto de hidrocodona (99,09 % en peso, con un 0,82 % en peso de 6-β-PME) se recristalizó de forma similar al ejemplo previo (Ejemplo 9), para obtener una base de hidrocodona purificada (99,43 % en peso, con un 0,11 % en peso de 6-β-PME, que es una purga del 86,5 % en comparación con la concentración inicial del mismo en la base de hidrocodona en bruto).

25 Cuando se introducen los elementos de la presente divulgación o de la o las realización o realizaciones preferidas de la misma, los artículos “un”, “una”, “el/la” y “dicho/dicha” se entiende que significan que son uno o más de los elementos. Las frases “que comprende”, “que incluye” y “que tiene” se entiende que son inclusivos y significan que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos listados.

30

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de Fórmula III a partir de un compuesto de Fórmula I:



5

Fórmula I

Fórmula II

Fórmula III

comprendiendo el método poner en contacto el compuesto de Fórmula I y un reactivo hidrazida de Fórmula II en una primera mezcla de reacción durante al menos 6 horas a una temperatura de reacción mayor de 60 °C y menor de 110 °C, para convertir el compuesto de Fórmula I en el compuesto de Fórmula III, donde:

10

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, alilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, formilo sustituido o no sustituido, hidroxilo, carboxiéster sustituido o no sustituido y carboxamida sustituida o no sustituida;

15

R₂ se selecciona de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, carboxiéster sustituido o no sustituido, carboxamida sustituida o no sustituida, alquilsililo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

20

R₃ se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, acilo sustituido o no sustituido, arilsulfonilo sustituido o no sustituido, alquilsulfonilo sustituido o no sustituido, carboxiéster sustituido o no sustituido, carboxamida sustituida o no sustituida, trialkilsililo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

25

R₈ y R₉ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo e hidrocarbilo sustituido o no sustituido o R₈ y R₉ forman juntos un grupo carbonilo;

R₁₀, R₁₁ y R₁₄ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo sustituido o no sustituido, y un halógeno y R₁₅ es hidrógeno;

30

R₁₆ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno e hidrocarbilo sustituido o no sustituido; y

R₁₈ es un grupo sulfonilo que tiene la fórmula R₂₀-S(O)₂-, donde R₂₀ es p-tolilo y el reactivo hidrazida de la Fórmula II es p-tolueno sulfonil hidrazida.

2. El método de la reivindicación 1, donde los compuestos de Fórmula I y Fórmula II se ponen en contacto durante menos de 24 horas en la primera mezcla de reacción.

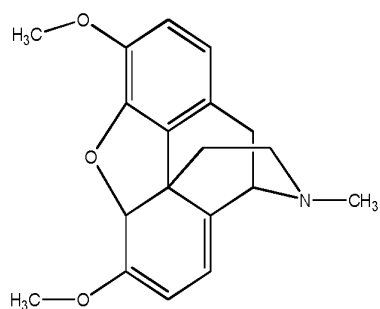
35

3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde el compuesto de Fórmula I se convierte en el compuesto de Fórmula III en ausencia de un catalizador que contiene metal.

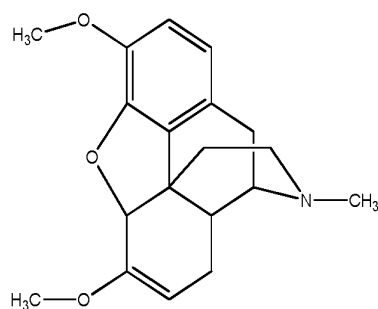
4. El método de una de las reivindicaciones anteriores, donde la primera mezcla de reacción contiene el compuesto de Fórmula II y el compuesto de Fórmula I en una relación de entre 2:1 y 4:1.

40

5. El método de una de las reivindicaciones anteriores, donde la reacción se lleva a cabo para convertir el compuesto de Fórmula IA en el compuesto de Fórmula IIIA:

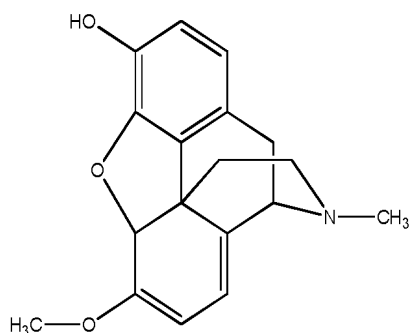


Fórmula IA

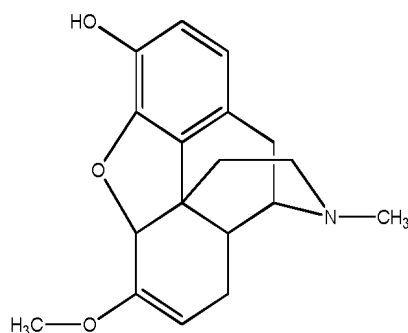


Fórmula IIIA,

o para convertir el compuesto de Fórmula IB en el compuesto de Fórmula IIIB:



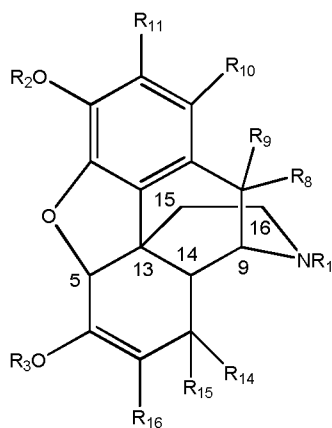
Fórmula IB



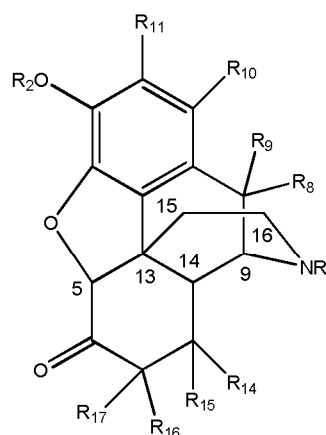
Fórmula IIIB.

5

6. El método de una de las reivindicaciones anteriores donde el método comprende adicionalmente preparar el compuesto de Fórmula VI a partir del compuesto de Fórmula III:



Fórmula III



Fórmula VI,

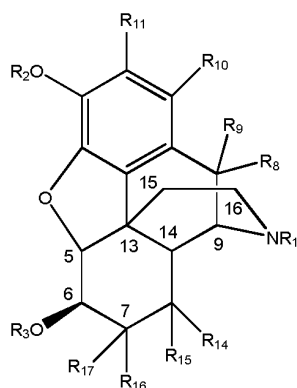
10

comprendiendo el método poner en contacto el compuesto de Fórmula III y un ácido en una segunda mezcla de reacción a una temperatura de menos de 50 °C, para convertir el compuesto de Fórmula III en el compuesto de Fórmula VI, donde: R₁, R₂, R₃, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₄, R₁₅, R₁₆ son como se ha definido previamente en la reivindicación 1 y R₁₇ es hidrógeno

15

7. El método de la reivindicación 6, donde el compuesto de Fórmula III y el ácido se ponen en contacto en la segunda mezcla de reacción a temperatura ambiente entre durante 0,5 horas y 3 horas.

8. El método de la reivindicación 6 o la reivindicación 7, que comprende adicionalmente recristalizar el compuesto de Fórmula VI para reducir la concentración de una impureza en el mismo que tiene una Fórmula 6-beta:



6-beta

5 donde: R₁, R₂, R₃, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₄, R₁₅, R₁₆ y R₁₇ son como se ha definido previamente en la reivindicación 6, hasta menos de un 0,15 % en peso.

FIG. 1

