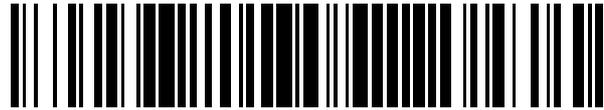


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 877**

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 09789380 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2015 EP 2342207**

54 Título: **Procesos para la alquilación de norbuprenorfina con menor formación de impurezas**

30 Prioridad:

**30.09.2008 US 194784 P**

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

**23.02.2016**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**JARVI, ESA T. y  
MEYER, JAMES R.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 560 877 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 alquilación de norbuprenorfina con menor formación de impurezas

5 **Campo de la invención**

La presente invención generalmente se refiere a procesos para la síntesis de buprenorfina y derivados de buprenorfina. En particular, la presente invención proporciona procesos para la formación de estos compuestos opioides que minimizan la formación de impurezas.

10

**Antecedentes de la invención**

El clorhidrato de buprenorfina y los productos que lo contienen son tratamientos eficaces de adicción a opioides. Los métodos para sintetizar buprenorfina se conocen desde finales de la década de los años 60. Por ejemplo, buprenorfina se puede sintetizar por medio de una reacción de alquilación a partir de norbuprenorfina utilizando bromometilciclopropano. El bromometilciclopropano normalmente contiene una impureza de alqueno que también puede participar en la reacción de alquilación. Esto conduce a la formación de la Impureza A, conocida como (2S)-2-[17-(but-3-enil)-4,5 $\alpha$ -epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-6 $\alpha$ -14-etano-14 $\alpha$ -morfinan-7 $\alpha$ -il]-3,3-dimetilbutan-2-ol. La impureza A es difícil de retirar a partir del producto final de buprenorfina por medio de técnicas de purificación conocidas, dando como resultado productos con mayores impurezas que las aceptables según las recomendaciones actualmente prescritas establecidas por parte de International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) y United States Pharmacopeial Convention (USP). Además, la síntesis normal usa cromatografía de preparación para purificar el producto de buprenorfina bruto, lo cual puede resultar costoso y laborioso. Por consiguiente, es necesario en la materia un proceso eficiente para producir buprenorfina con niveles de impurezas que cumplan o superen los requisitos de ICH. El documento WO 2007/081506 va destinado a un método para la síntesis de norbuprenorfina, y finalmente buprenorfina, que utiliza oripavina como material de partida.

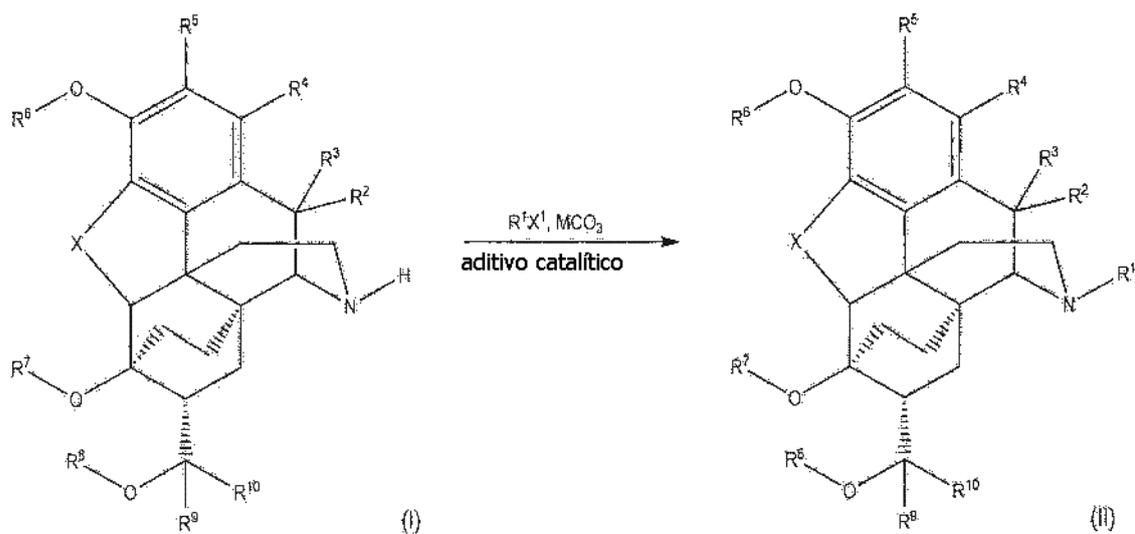
20

25

**Sumario de la invención**

Un aspecto de la presente invención engloba un proceso para la preparación de un compuesto de Fórmula (II). Este proceso normalmente comprende formar una mezcla de reacción por medio de la combinación de un compuesto de fórmula (I) con  $\text{MCO}_3$ , un aditivo catalítico seleccionado entre el grupo que consiste en yoduro potásico, yoduro de sodio y yoduro de cesio y  $\text{R}^1\text{X}^1$ . La cantidad de impureza de alqueno que comprende  $\text{R}^1\text{X}^1$  es menor de un 0,15 % en peso, donde la relación molar del compuesto de Fórmula (I) con respecto al aditivo catalítico es de 1:1 a 1:1,5, la relación molar del compuesto de Fórmula (I) con respecto a  $\text{R}^1\text{X}^1$  es de 1:1 a 1:1,35, y la relación molar del compuesto de Fórmula (I) con respecto a  $\text{MCO}_3$  es de 1:1 a 1:2,5. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura menor de 60 °C para formar el compuesto de Fórmula (II) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:

40



donde:

45  $\text{R}^1$  es ciclopropilmetilo;  
 $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, {-}OH, {-}NH<sub>2</sub>, {-}SH, {-}SR<sup>11</sup> y {-}OR<sup>11</sup>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

5 R<sup>8</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

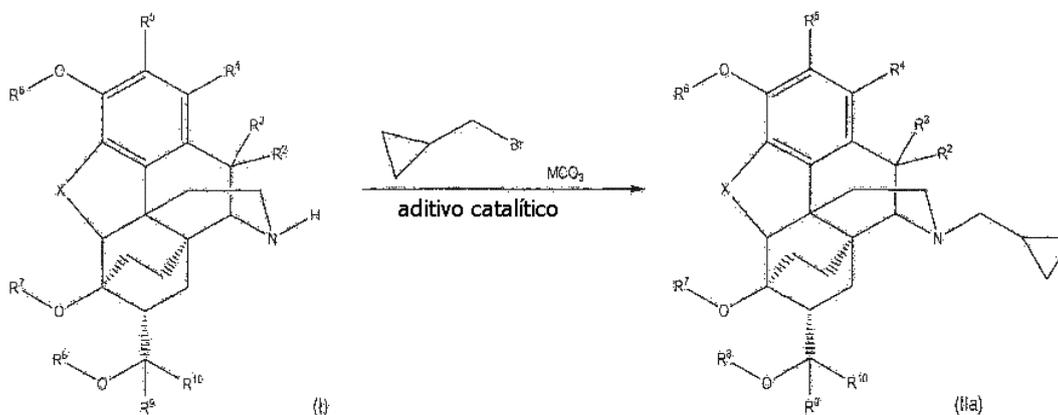
M está seleccionado entre el grupo que consiste en un catión metálico que tiene una carga de +2 y un grupo de catión metálico que tiene una carga de +2;

10 X es un heteroátomo;

X<sup>1</sup> es un halógeno; y

la impureza de alqueno es una impureza de butenilo.

15 El proceso comprende formar una mezcla de reacción combinando un compuesto de Fórmula (I) con MCO<sub>3</sub>, un aditivo catalítico y bromuro de ciclopropilmetilo. El bromuro de ciclopropilmetilo comprende menos de un 0,15 % en peso de 4-bromo-1-buteno. La mezcla de reacción se calienta a una temperatura de menos de 60 °C para formar el compuesto que comprende la Fórmula (IIa) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



20

donde:

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

25 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, {-}OH, {-}NH<sub>2</sub>, {-}SH, {-}SR<sup>11</sup> y {-}OR<sup>11</sup>;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

R<sup>8</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

30 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

M está seleccionado entre el grupo que consiste en un catión metálico que tiene una carga de +2 y un grupo de catión metálico que tiene una carga de +2;

X es un heteroátomo;

35

Otras realizaciones e iteraciones de la invención se describen más minuciosamente a continuación.

### Descripción detallada de la invención

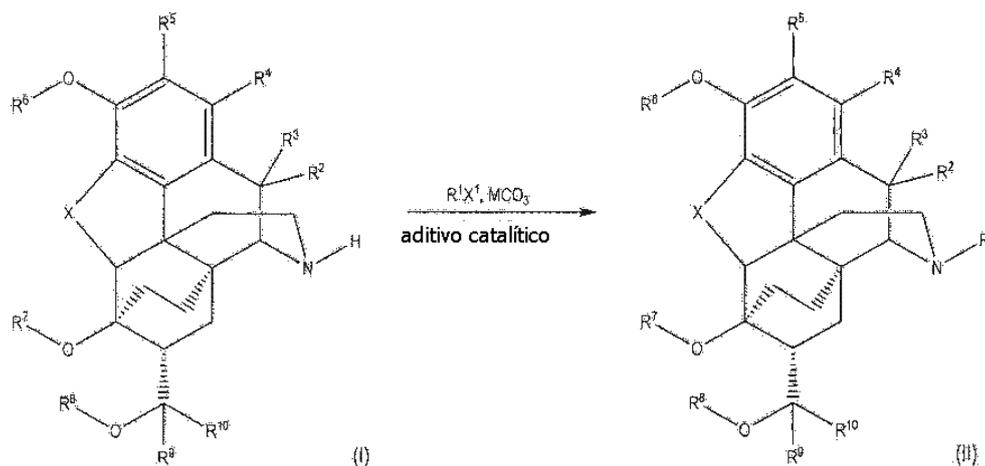
40 La presente invención proporciona un proceso para producir buprenorfina y derivados de buprenorfina, tal como un compuesto de Fórmula (II), que tiene como resultado igual o menos de un 0,15 % de cualquier impureza individual sencilla relacionada. En particular, se ha descubierto que la alquilación de norbuprenorfina, o derivados de norbuprenorfina, tal como el compuesto de Fórmula (I), a una temperatura por debajo de 60 °C en presencia de un aditivo catalítico tiene como resultado un compuesto de Fórmula (II) que comprende menos de un 0,15 % en peso de la Impureza A. Además, se ha descubierto un método para purificar el agente alquilante, un compuesto que comprende R<sup>1</sup>X<sup>1</sup>, de manera que contenga menos de un 0,15 % de una impureza de alqueno. Esto inhibe además la formación de Impureza A durante la reacción de alquilación. Además, se ha descubierto que los compuestos tanto de Fórmula (I) como de Fórmula (II) se pueden cristalizar para reducir más impurezas. Estas mejoras permiten la fabricación de un compuesto de Fórmula (II), tal como buprenorfina, o sus derivados, para cumplir las

50 recomendaciones tanto USP como ICH.

**Síntesis de compuestos que comprenden la Fórmula (II)**

El proceso de la invención comprende la alquilación de un compuesto opioide de fórmula (I) para formar un compuesto opioide de fórmula (II). La alquilación se lleva a cabo en presencia de  $R^1X^1$ , siendo la cantidad de impureza de alquenilo que comprende  $R^1X^1$  menor de un 0,15 % en peso,  $MCO_3$  y un aditivo catalítico seleccionado entre el grupo que consiste en yoduro potásico, yoduro de sodio y yoduro de cesio. Con fines de ilustración, el Esquema de Reacción 1 muestra la producción de un compuesto de Fórmula (II) de acuerdo con el aspecto de la invención:

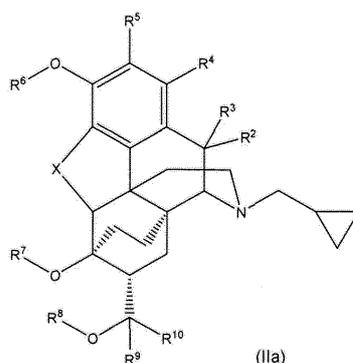
**10 Esquema de Reacción 1**



donde:

- 15  $R^1$  es ciclopropilmetilo;
- $R^2$  y  $R^3$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- 20  $R^4$  y  $R^5$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno,  $\{-\}OH$ ,  $\{-\}NH_2$ ,  $\{-\}SH$ ,  $\{-\}SR^{11}$  y  $\{-\}OR^{11}$ ;
- $R^6$  y  $R^7$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- $R^8$  está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- 25  $R^9$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;
- $M$  está seleccionado entre el grupo que consiste en un catión metálico que tiene una carga de +2 y un grupo de catión metálico que tiene una carga de +2;
- $X$  es un heteroátomo;
- $X^1$  es un halógeno; y
- 30 la impureza de alquenilo es una impureza de butenilo.

En una realización, el compuesto de fórmula (II) es buprenorfina, o un derivado de buprenorfina de fórmula (IIa):



35

donde:

$R^2$  y  $R^3$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

$R^4$  y  $R^5$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno,  $\{-\text{OH}$ ,  $\{-\text{NH}_2$ ,  $\{-\text{SH}$ ,  $\{-\text{SR}^{11}$  y  $\{-\text{OR}^{11}$ ;

$R^6$  y  $R^7$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

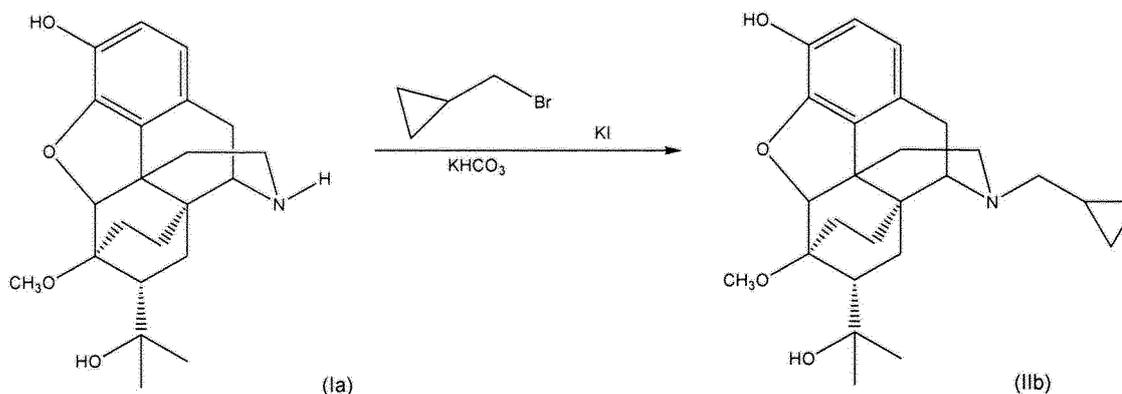
$R^8$  está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;

$R^9$ ,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido; y

X es un heteroátomo;

En otra realización a modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (Ia), es decir norbuprenorfina, se alquila para formar un compuesto opioide de fórmula (IIb), es decir, buprenorfina. La alquilación se lleva a cabo en presencia de bromuro de ciclopropilmetilo, carbonato potásico y yoduro potásico de aditivo catalítico. Con fines de ilustración, el Esquema de Reacción 2 muestra la producción de un compuesto de Fórmula (IIb) de acuerdo con una realización de la invención:

## Esquema de Reacción 2



### (a) mezcla de reacción

El proceso de la invención comienza con la formación de una mezcla de reacción combinando un compuesto de Fórmula (I),  $R^1X^1$ ,  $MCO_3$ , un aditivo catalítico y un disolvente. Una variedad de compuestos que tienen la Fórmula (I) son apropiados para su uso en el proceso. En una iteración del proceso, para el compuesto de Fórmula (I), X es oxígeno. En otra iteración,  $R^7$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son alquilo o alquilo sustituido. En otra iteración,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^8$  son hidrógeno. En algunas iteraciones, X es oxígeno; y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^8$  son hidrógeno. En otras iteraciones, X es oxígeno;  $R^7$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son alquilo o alquilo sustituido; y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^8$  son hidrógeno. En otras iteraciones, X es oxígeno;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^8$  son hidrógeno;  $R^7$  y  $R^{10}$  son metilo; y  $R^9$  es butilo terciario. En una realización del proceso a modo de ejemplo, el compuesto de Fórmula (I) engloba la Fórmula (Ia), conocido como norbuprenorfina.

Los métodos para preparar un compuesto de Fórmula (I) se conocen en la materia. En una realización, un compuesto de Fórmula (Ia) se puede sintetizar hidrolizando 6,14-etenomorfinan-17-carbonitrilo, 4,5-epoxi-18,19-dihidro-7-(1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil)-3,6-dimetoxi-, [5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (S)]- (9Cl) hasta norbuprenorfina. La reacción de hidrólisis pueden comprender calentar 6,14-etenomorfinan-17-carbonitrilo, 4,5-epoxi-18,19-dihidro-7-(1-hidroxi-1,2,2-trimetilpropil)-3,6-dimetoxi-, [5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ (S)]- (9Cl) en KOH y dietilén glicol a 180-200 °C. La norbuprenorfina resultante se puede recristalizar para reducir impurezas, como se describe en los ejemplos.

Además de un compuesto de Fórmula (I), la mezcla de reacción también comprende el compuesto  $R^1X^1$ .  $X^1$  es un halógeno. En una realización,  $X^1$  puede ser bromuro. En otra realización,  $X^1$  puede ser cloro.  $R^1$  es ciclopropilmetilo. En una realización a modo de ejemplo,  $X^1$  está seleccionado entre el grupo que consiste en bromuro y cloruro. Normalmente, la relación molar del compuesto de Fórmula (I) con respecto a  $R^1X^1$  es de 1:1 a 1:1,35. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la relación molar es 1:1, 1:1,05, 1:1,1, 1:1,15, 1:1,2, 1:1,25, 1:1,3 o 1:1,35.

Como se ha detallado anteriormente, el compuesto  $R^1X^1$  comprende menos de un 0,15 % en peso de impureza de alquenilo. En algunas realizaciones, el compuesto  $R^1X^1$  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 impureza de alquenilo. Generalmente hablando, cuanto menor es la impureza de alquenilo, menor es el nivel de impureza A en el producto del proceso. La impureza de

alqueniilo es una impureza de buteniilo. Por ejemplo, si  $X^1$  es bromuro, la impureza de alqueniilo puede ser 4-bromo-1-buteno. Si  $X^1$  es cloro, la impureza de alqueniilo puede ser 4-cloro-1-buteno. En cada una de las realizaciones, X es oxígeno;  $R^7$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son alquilo o alquilo sustituido; y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^8$  son hidrógeno.

5 Si el compuesto  $R^1X^1$  comprende más de un 0,15 % por ciento de una impureza de alqueniilo, el compuesto  $R^1X^1$  puede tratarse para reducir el porcentaje de la impureza de alqueniilo. El método seleccionado para reducir la impureza depende, en parte, del compuesto  $R^1X^1$  y de la impureza de alqueniilo. 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 porcentaje de impureza de alqueniilo se detalla en los ejemplos siguientes.

10 La mezcla de reacción comprende además un aditivo catalítico seleccionado entre el grupo que consiste en yoduro potásico, yoduro de sodio y yoduro de cesio. Generalmente hablando, el aditivo catalítico es miscible en el disolvente de reacción y tiene un punto de ebullición por debajo de 60 °C. En una realización, el aditivo catalítico es KI (es decir, yoduro potásico). En otra realización, el aditivo catalítico es NaI (es decir, yoduro de sodio). En otra  
15 realización, el aditivo catalítico puede ser CsI (es decir, yoduro de cesio). Normalmente, la relación molar del compuesto de Fórmula (I) con respecto al aditivo catalítico es de 1:1 a 1:1,5. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la relación molar es de 1:1, 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4 o 1:1,5.

20 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 del compuesto que comprende la Fórmula (I) con respecto a  $MCO_3$  es de 1:1 a 1:2,5. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la relación molar es de 1:1, 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,4,  
25 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.

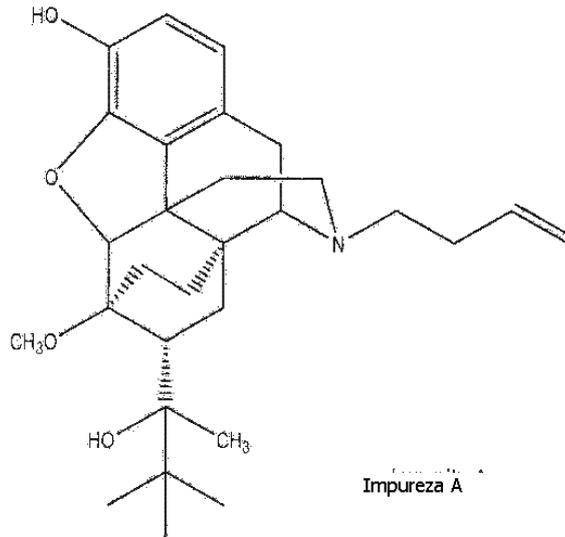
Adicionalmente, la mezcla de reacción comprende un disolvente. Generalmente hablando, el disolvente debería tener una polaridad similar a acetona, y las moléculas inorgánicas de la mezcla de reacción deberían ser solubles en el disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente puede estar seleccionado entre el grupo que comprende acetona, tolueno, tetrahidrofurano, acetonitrilo, metil etil cetona, clorobenceno y fluorobenceno. En una realización particular, el disolvente es acetona. En otra realización particular,  $R^1X^1$  es ciclopropilmetilbromuro,  $MCO_3$  es bicarbonato potásico, el aditivo catalítico es yoduro potásico, el disolvente es acetona y la impureza de alqueno  
30 comprende 4-bromo-1-buteno.

Una vez que se ha formado la mezcla de reacción, normalmente la mezcla de reacción se calienta, como se ha descrito en los ejemplos. Generalmente hablando, la mezcla se calienta a una temperatura menor de aproximadamente 60 °C pero mayor de aproximadamente 50 °C. Por ejemplo, la mezcla se puede calentar hasta una temperatura menor de 59 °C, 58 °C, 57 °C, 56 °C, 55 °C, 54 °C, 53 °C, 52 °C o 51 °C. Manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 60 °C se reduce la formación de Impureza A. La mezcla se puede calentar durante un período entre aproximadamente 4 horas y aproximadamente 15 horas. En algunas realizaciones,  
35 la mezcla se puede calentar durante aproximadamente 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 horas. En otras realizaciones, la mezcla se puede calentar durante un período de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 horas.

Tras calentar, el producto se puede precipitar por medio de la adición de agua. El precipitado se puede filtrar y lavar. En algunos casos, el precipitado se puede lavar con acetonitrilo. En determinadas realizaciones, el producto se puede recrystalizar como se ha descrito con más detalle en la sección (b) y en los ejemplos siguientes. En algunas realizaciones, no es necesario lavar el precipitado antes de la recrystalización.  
45

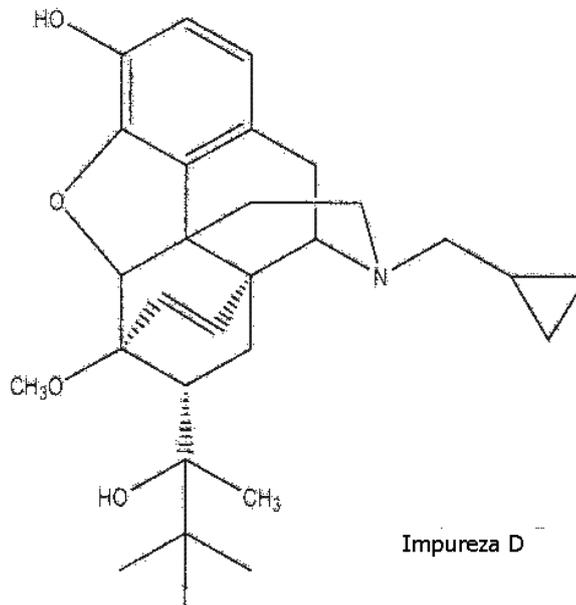
50 Generalmente hablando, el rendimiento de un compuesto de Fórmula (II) a partir del proceso de la invención está entre aproximadamente un 65 % y aproximadamente un 100 %. En determinadas realizaciones, el rendimiento está entre aproximadamente un 84 % y aproximadamente un 95 %. En algunas realizaciones, el rendimiento es de al menos un 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 %.

55 En cada una de las realizaciones anteriores, el producto formado en un proceso de la invención comprende menos de un 0,15 % en peso de una impureza individual relacionada. Los ejemplos no limitantes de posibles impurezas pueden incluir Impureza A, Impureza D o Impureza E. En una realización, el producto comprende menos de un 0,15 % en peso de Impureza A. La Impureza A, también conocida como (2S)-2-[17-(but-3-enil)-4,5 $\alpha$ -epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-6 $\alpha$ ,14-etano-14 $\alpha$ -morfina-7 $\alpha$ -il]-3,3-dimetil-butan-2-ol tiene la siguiente estructura:  
60



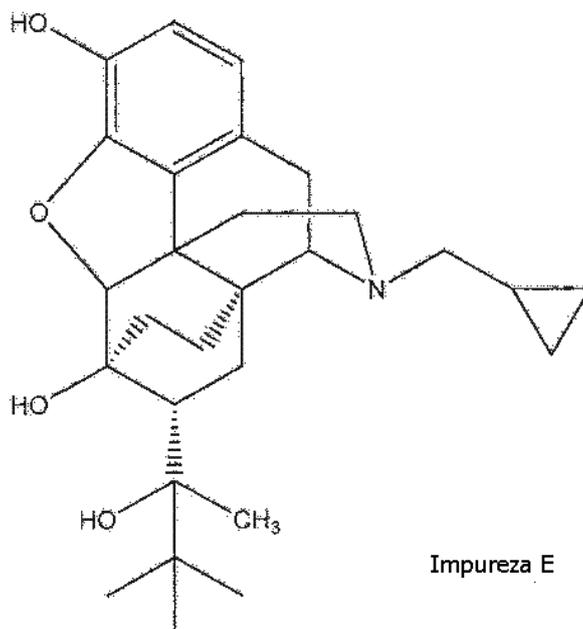
En algunas realizaciones, el producto comprende menos de un 0,14, 0,13, 0,12, 0,11, 0,10, 0,09, 0,08, 0,07, 0,06, 0,05, 0,04, 0,03, 0,02 o 0,01 % en peso de Impureza A.

- 5 En otra realización, el producto comprende menos de un 0,15 % en peso de Impureza D. La Impureza D, también denominada 6,14-etenomorfina-7-metanol, 17-(ciclopropilmetil)- $\alpha$ -(1,1-dimetiletil)-4,5-epoxi-3-hidroxi-6-metoxi- $\alpha$ -metil- ( $\alpha$ S, 5 $\alpha$ , 7 $\alpha$ ), tiene la siguiente estructura:



La unión que contiene el doble enlace tiene química cis. En algunas realizaciones, el producto 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 Impureza D.

- 15 En otra realización, el producto comprende menos de un 0,15 % en peso de Impureza E. La Impureza E, también denominada (2S)-2-[17-(ciclopropilmetil)-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,6-dihidroxi-6 $\alpha$ ,14-etano-14 $\alpha$ -morfinan-7 $\alpha$ -il]-3,3-dimetil-butan-2-ol (6-O-desmetilbuprenorfina), tiene la siguiente estructura:



Impureza E

En algunas realizaciones, el producto 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 Impureza E. En determinadas realizaciones, el producto comprende  
 5 menos de un 0,15, 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 cualquier combinación de Impureza A, D o E.

**(b) proceso de recristalización para reducir impurezas**

10 Para reducir más impurezas, el producto del proceso descrito anteriormente se puede recristalizar. La recristalización, al contrario que la separación cromatográfica, se puede usar para reducir más las impurezas, debido a que el proceso de la invención, como se ha descrito anteriormente, tiene como resultado un producto con bajos niveles de impurezas. Evitar las separaciones cromatográficas disminuye el tiempo y el coste necesarios para la  
 15 producción de buprenorfina.

El compuesto de Fórmula (II) o (IIa) se puede precipitar a partir de la mezcla de reacción con agua, como se ha descrito en los ejemplos. Brevemente, se añade agua a la mezcla de reacción enfriada. La mezcla resultante se calienta para contribuir a disolver cualesquiera impurezas solubles en agua. La mezcla se calienta a menos de 60 °C. En algunas realizaciones, la mezcla se calienta a menos de 60 °C pero más de 50 °C. Después la mezcla se  
 20 enfría para precipitar el producto. En determinadas realizaciones, la mezcla se puede enfriar hasta una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 30 °C y después se filtra. El reactor y el sólido se pueden lavar después, por ejemplo, con agua o acetonitrilo. Este producto filtrado se puede recristalizar después para reducir impurezas.

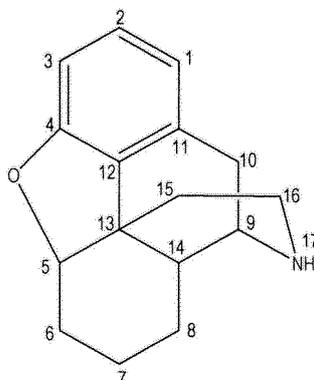
25 El proceso de recristalización comprende generalmente disolver el producto filtrado en un disolvente de recristalización. Los disolventes de recristalización apropiados pueden incluir acetonitrilo solo o en combinación con un alcohol, tal como metanol o etanol. En una realización a modo de ejemplo, el disolvente de recristalización es acetonitrilo. La solución se puede calentar para contribuir a la disolución del producto filtrado. Generalmente hablando, la solución se puede calentar hasta el punto de ebullición del disolvente. Por ejemplo, en algunas  
 30 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 hasta 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, la solución se puede calentar hasta una temperatura de aproximadamente 75 °C a aproximadamente 80 °C. En determinadas realizaciones, la solución se puede clarificar. Generalmente hablando, si la solución se clarifica, el conjunto de filtración se debe aclarar con un  
 35 disolvente caliente para recuperar cualquier producto restante.

Una vez que el producto se ha disuelto en el disolvente de recristalización, se destila la solución para retirar una cantidad de disolvente. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la solución se destila para retirar  
 40 aproximadamente un 50, 55, 60, 65, 70 o 75 % del disolvente. En otras realizaciones, la solución se destila para retirar aproximadamente de un 60 % a aproximadamente un 70 % del disolvente. En una realización a modo de ejemplo, se retira 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 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o 45 minutos.

Después la solución se filtra y se lava con disolvente frío.

Normalmente, el rendimiento de recristalización es mayor de un 50 %. En algunas realizaciones, el rendimiento es de al menos un 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o más de 95 %. En otras realizaciones, el rendimiento es de aproximadamente un 90 % a aproximadamente un 94 %. El producto recristalizado generalmente tiene al menos aproximadamente un 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más de 99 % de pureza. Tras la recristalización, el porcentaje de Impureza A es generalmente menor de un 0,15 %. En algunas realizaciones, el porcentaje de Impureza A es menor 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. Similarmente, tras la recristalización, el porcentaje de Impureza E es normalmente menor de un 0,15 %. En determinadas realizaciones, el porcentaje de Impureza E es menor 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. Además, el porcentaje de Impureza D puede ser menor de un 0,15 %.

Los compuestos descritos en la presente memoria (por ejemplo, que comprenden cualquiera de las Fórmulas (I), (II) o (IIa)) o cualquiera de los intermedios detallados en la presente memoria pueden tener configuración estereoquímica (-) o (+) con respecto a la rotación de luz polarizada. Más específicamente, C-5 y C-6 tienen normalmente configuración R, mientras que C-7, C-9, C-13 y C-14 pueden tener configuración R o S. Los compuestos formados por medio de los procesos de la invención comprenden morfina. Con fines de ilustración, los átomos de anillo de un compuesto de morfina están numerados como se muestra en el diagrama siguiente.



En particular, los compuestos descritos en la presente memoria pueden comprender centros quirales en las posiciones C-7, C-9, C-13 y C-14. Para estos compuestos, la estereoquímica para C-7, C-9, C-13 y C-14 puede estar seleccionada entre el grupo que consiste en RRSS, SSRR, SRSS y RSRR. En esta iteración, los carbonos C15 y C16 están ambos sobre la cara alfa de la molécula o sobre la cara beta de la molécula. En una realización a modo de ejemplo, un compuesto de Fórmula (II) es (-)buprenorfina.

La invención también engloba el uso de sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria. Los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen iones metálicos e iones orgánicos. Los iones metálicos más preferidos incluyen, pero sin limitarse a, sales de metal alcalino apropiadas, sales de metal alcalino térreo y otros iones de metal fisiológicamente aceptables. Los iones a modo de ejemplo incluyen aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc en sus valencias normales. Los iones orgánicos preferidos incluyen aminas terciarias protonadas y cationes de amonio cuaternarios, incluyendo en parte, trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos farmacéuticamente aceptables a modo de ejemplo incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido málico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido pirúvico, ácido oxalacético, ácido fumárico, ácido propiónico, ácido aspártico, ácido glutámico y ácido benzoico.

### Definiciones

El término "acilo", según se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, indica el resto formado por medio de retirada del grupo hidroxilo en el grupo COOH de un ácido carboxílico orgánico, por ejemplo, RC(O)-, donde R es R<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>O-, R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N- o R<sup>1</sup>S-, R<sup>1</sup> es hidrocarbilo, hidrocarbilo heterosustituido, o heterociclo, y R<sup>2</sup> es hidrógeno, hidrocarbilo o hidrocarbilo sustituido.

El término "aciloxi", según se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo, indica un grupo acilo como se ha descrito anteriormente ligado a través de un enlace de oxígeno (O), por ejemplo, RC(O)O- donde R es como se definido en conexión con el término "acilo".

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

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

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

15 El término "aromático" según se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo indica grupos aromáticos homo- o heterocíclicos opcionalmente sustituidos. Estos grupos aromáticos son preferentemente monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos que contienen de 6 a 14 átomos en la parte de anillo. El término "aromático" engloba los grupos "arilo" y "heteroarilo" definidos a continuación.

20 El término "arilo" o "Ar" según se usa en la presente memoria solo o como parte de otro grupo indica grupos aromáticos homocíclicos opcionalmente sustituidos, preferentemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la parte de anillo, tal como fenilo, bifenilo, naftilo, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido. Fenilo y fenilo sustituido son arilos más preferidos.

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

El término "heteroátomo" significa átomos diferentes de carbono e hidrógeno.

30 Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" según se usan en la presente memoria solos o como parte de otro grupo indican grupos aromáticos o no aromáticos, monocíclicos o bicíclicos, completamente saturados o insaturados opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferentemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heterociclo preferentemente tiene 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono o un heteroátomo. Los grupos heterociclo a modo de ejemplo incluyen heteroaromáticos como se describen a continuación. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen uno o más de los grupos siguientes: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxilo, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

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

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

55 La expresión "grupo protector" según se usa en la presente memoria indica un grupo capaz de proteger un oxígeno que, tras la reacción para la cual se emplea protección, se puede retirar sin perturbar el resto de la molécula. Los grupos protectores a modo de ejemplo incluyen éteres (por ejemplo, alilo, trifenilmetilo (trilito o Tr), p-metoxibencilo (PMB), p-metoxifenilo (PMP)), acetales (por ejemplo, metoximetilo (MOM), etoxietoximetilo (MEM), tetrahidropirano (THP), etoxietilo (EE), metiltiommetilo (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), trifenilsililo (TPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS) y similares. Una variedad de grupos protectores y sus síntesis se puede encontrar en "Protective Groups in Organic Synthesis" por T. W. Greene y P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, 1999.

65

Los restos "hidrocarbilo sustituidos" descritos en la presente memoria son restos de hidrocarbilo que están sustituidos con al menos un átomo diferente de carbono, incluyendo restos en los cuales un átomo de cadena carbonada se sustituye por un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre o un átomo de halógeno. Estos sustituyentes incluyen halógeno, heterociclo, alcoxi, alquenoxi, ariloxi, hidroxí, hidroxí protegido, acilo, aciloxi, nitro, amino, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.

Cuando se introducen los elementos de la presente invención o su(s) realización(es) preferida(s), se pretende que los artículos "un", "una", "el" y "la" signifiquen que existe uno o más elementos. Se pretende que los términos "comprender", "incluir" y "tener" sean inclusivos y signifiquen que pueden existir elementos adicionales diferentes de los elementos listados.

### Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran diversas iteraciones de la invención.

#### Ejemplo 1: Alquilación de buprenorfina en acetona

La Tabla 1A siguiente muestra los reaccionantes para la reacción de alquilación.

Tabla 1A

Reactivo	PM	g	volumen	moles	equivalentes
Norbuprenorfina	413,6	8,00		0,0193	1,0
KHCO <sub>3</sub>	100,12	4,25		0,0425	2,2
(Bromometil)ciclopropano	135,0	3,39		0,0251	1,30
Acetona			100 ml		
KI	166,01	4,58		0,0276	1,1 hasta CPM-Br
Agua desionizada		0,8	0,8 ml		
Agua de tratamiento			160 ml		

Una mezcla de 8,0 g de norbuprenorfina, 4,25 g de KHCO<sub>3</sub>, 4,58 g (1,1 eq. a bromuro) de KI y 95 ml de acetona más 0,8 ml de agua se introducen en un matraz de 500 ml con un agitador mecánico y un condensador. Después, 3,39 g de bromometilciclopropano (d 1,392) se miden fuera en el interior de un recipiente tapado y se lavan en un matraz de reacción con 5 ml restantes de acetona. La mezcla se pone a reflujo bajo nitrógeno durante 6-8 horas. Si TLC indica reacción incompleta, se pone a reflujo durante 2 horas adicionales, después se enfría hasta temperatura ambiente.

A una mezcla de reacción agitada se añaden 160 ml de agua gota a gota durante 15-40 minutos. La mezcla se calienta a 55-58 °C. Se agita a esa temperatura durante 20 minutos y después se deja enfriar hasta 20-30 °C. La mezcla se filtra. El reactor y el sólido se lavan con agua (2 x 30 ml, aproximadamente 4 ml por g de norbuprenorfina de partida en cada lavado). El vacío se desconecta y se 30 ml de acetonitrilo se vierten sobre el sólido y se deja reposar durante un minuto. Se aplica vacío al embudo de nuevo y se permite que el aire pase a través del mismo durante cinco minutos. La muestra se seca hasta un peso constante. El rendimiento es de un 90 %, con un intervalo de 89-91 % en los ejemplos de laboratorio. Con este método de aislamiento, la pureza del producto bruto ha sido de más de un 93 % en peso/peso. Después, se recristaliza para retirar cualesquiera impurezas restantes. El producto bruto, secado al aire, se puede llevar a la etapa del Ejemplo 4 sin secado, con tal de que la pérdida tras secado se calcule y se use para el procedimiento del Ejemplo 4. Los productos brutos tuvieron estas impurezas cuando se usó bromuro de ciclopropilmetilo (CPM-Br) con suficiente pureza (tres purezas mostradas):

Tabla 1 B: Resultados de alquilación en acetona

Muestra N.º	Buprenorfina % en peso/peso	Norbuprenorfina % en peso/peso	Nivel de 4-bromo-1-buteno	Impureza A % en peso/peso
2*	74,15	0,70	0,33 %	0,17
3	81,53	0,08	0,14 %	0,03
4	96,00	0,42	0,07 %	0,017
* = Con fines únicamente de comparación				

Se llevaron a cabo ejemplos adicionales con el lote de bromuro de ciclopropilmetilo que contenía un 0,07 % de 4-bromo-1-buteno:

Tabla 1 C: Ejemplos adicionales de alquilación en acetona

Muestra N.º	Ensayo de Buprenorfina	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 %

En otro ejemplo, usando extracción, es como se muestra a continuación: una mezcla de 4,04 g de norbuprenorfina, 2,14 g de  $\text{KHCO}_3$ , 2,24 g de KI, 1,2 ml de bromometilciclopropano y 60 ml de acetona se colocó a reflujo durante 6,5 horas y después se agitó durante la noche. A la mezcla se añadieron 80 ml de agua para proporcionar un precipitado. Se destiló acetona a una temperatura de cabecera de 70 °C. El recipiente se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron 80 ml de diclorometano con agitación. Las fases se separaron. El agua se extrajo con 10 ml de diclorometano. A los extractos de diclorometano combinados en cada matraz se añadieron 55 ml de acetonitrilo. La mezcla se destiló a una temperatura de cabecera de 74 °C, recogiendo 80 ml. En este momento, se apreció un sólido. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró. El matraz y el sólido se lavaron con 5 ml de acetonitrilo. El sólido se secó a vacío hasta 3,19 g (70-71 %). El análisis de HPLC indicó un 99,2 % de buprenorfina, un 0,05 % de impureza A y un 0,39 % de norbuprenorfina. El licor madre en acetonitrilo tuvo un 4 % de norbuprenorfina y un 60 % de buprenorfina. Es necesario recrystalizar este material una vez más por medio del método del Ejemplo 4 para proporcionar un material pasante con todas las impurezas por debajo de un 0,15 %.

#### Ejemplo 2: Alquilación de buprenorfina en DMF

Este ejemplo muestra el mejor producto obtenido a partir de la reacción en DMF, que fue de pureza similar al Ejemplo 1 anterior. El bromuro de ciclopropilmetilo fue el mismo tanto en el Ejemplo 1 como en este ejemplo (impureza de un 0,07 %). La reacción completa se obtuvo únicamente a 85 °C. Los reactivos se muestran en la Tabla 2A siguiente.

Tabla 2A

Reactivo	PM	g	volumen	moles	equivalentes
Norbuprenorfina	413,5	5,05		0,0122	
$\text{NaHCO}_3$	84,0				
(Bromometil)ciclopropano	135,0	2,23	1,6 ml	0,0165	1,35
DMF			20 ml		
Agua			200 ml		

Una mezcla de 5,05 g de norbuprenorfina, 20 ml de DMF y 2,00 g de  $\text{NaHCO}_3$  se agitó y se calentó a 62 °C. En este momento, los sólidos se mezclaron y se disolvieron de forma parcial. Se añadió bromuro de ciclopropilmetilo, 1,6 ml, (d 1,392). La mezcla se llevó a 85 °C y se mantuvo durante 5,5 horas. Se permitió el enfriamiento y se vertió lentamente en un matraz separado, se agitó mecánicamente, con 75 ml de agua. Parte del producto puede ser un sólido ligeramente gomoso, especialmente sobre la cuchilla del agitador. El matraz de reacción se lavó con 1 ml de DMF dos veces en el interior del mismo. El sólido obtenido se filtró y se lavó con 50 ml de agua. [En algunos otros ensayos, el material seco después de este lavado se puede poner en contacto directamente con el clorhidrato, si parece ser un buen sólido]. Este lote se vació en el mismo matraz y se colocó a ebullición con 75 ml de agua de forma breve, después se permitió la agitación y el enfriamiento, para retirar cualquier DMF residual. La filtración proporcionó un sólido marrón, 5,42 g (rendimiento de un 94 %) tras el secado a vacío. La pureza en % de área fue de un 89,5 %, la impureza A fue de un 0,16 % y norbuprenorfina fue de un 0,48 %. El material no se recrystalizó.

Existen ejemplos adicionales de reacción en DMF con niveles variables de impureza de butenilo que dan como resultado una cantidad variable de impureza A. Estos se muestran en la tabla siguiente.

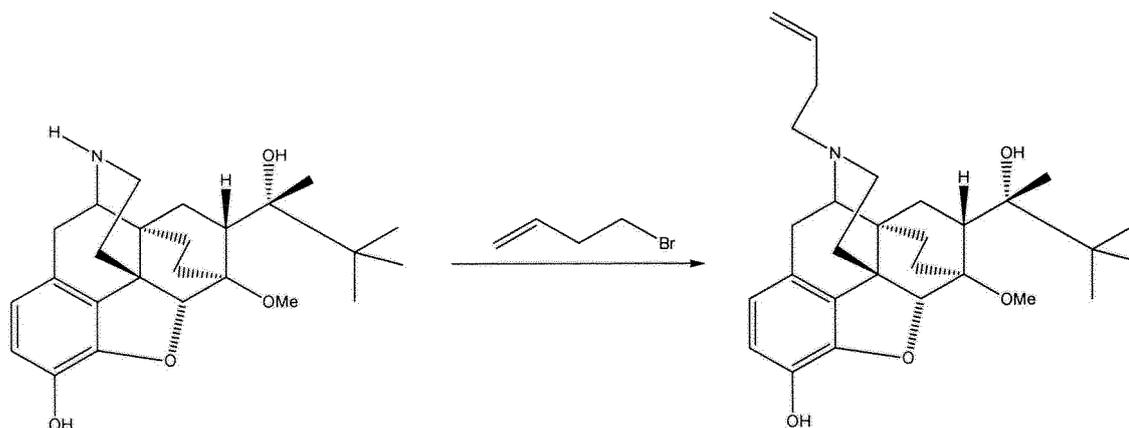
Tabla 2B: Resultados de alquilación en dimetilformamida

Muestra N.º	% de Área de Buprenorfina	% de Área de Norbuprenorfina	Nivel de 4-bromo-1-buteno	% de Área de Impureza A
12*	89,08 %	2,22	0,33 %	0,19 %
13*	82,34 %	2,05 %	0,33 %	0,59 %
14*	90,40 %	0,16 %	0,33 %	0,34 %
15	99,9 %	ninguno	0,14 %	0,12 %
16	98,13 %	0,36 %	0,14 %	0,12 %

\* = Con fines únicamente de comparación

**Ejemplo 3: Comparación de los niveles de Impureza A**

5 Las alquilaciones de buprenorfina se llevaron a cabo con diversos lotes de bromometilciclopropano (CPMB). Los diferentes lotes tuvieron niveles variables de 4-bromo-1-buteno con impureza de alqueno. La impureza de los CPMB se alquila en una reacción secundaria y tiene como resultado niveles variables de Impureza A en la buprenorfina, como se muestra en el esquema de reacción siguiente:



10

15 Los datos experimentales mostraron que la cantidad de Impureza A producida está estadísticamente relacionada con el nivel de impureza de butenilo en el agente alquilante (por ejemplo, CPMB). Niveles menores de la impureza de butenilo tienen como resultado niveles menores de Impureza A, como en los datos que se muestran en la Tabla 3. En particular, cuando se usó un Lote 26, y comprendió un nivel de impureza de butenilo de un 0,14 %, las alquilaciones de acetona dieron como resultado niveles de Impureza de A entre un 0,05 y un 0,06 %. Por el contrario, usando el mismo lote, pero llevando a cabo la alquilación en DMF, el rendimiento fue de un nivel de Impureza A más elevado de un 0,12 %.

20

Tabla 3

Alquilaciones en Acetona		
Bromuro	Nivel de 4-bromo-1-buteno	Nivel de Impureza A
*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
		0,10

Alquilaciones en Acetona		
Bromuro	Nivel de 4-bromo-1-buteno	Nivel de Impureza A
		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
* = Con fines únicamente comparativos		

#### Ejemplo 4: Recristalización de buprenorfina

El proceso de alquilación da lugar a un producto bruto de un 97-99 % de pureza que contiene un 0,1 % o menos de Impureza A con un agente alquilante aceptable. 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 por un lado los costes de fabricación y por otro, el tiempo. La recristalización implica la disolución de buprenorfina en acetonitrilo seguido de destilación para optimizar la recuperación. La recuperación tras la recristalización normalmente es de un 90-92 %. La recristalización de buprenorfina bruta puede retirar un 17-20 % de Impureza A. Si se lleva a cabo una segunda recristalización, el nivel de Impureza A se puede reducir en otro 6 %. Además, la Impureza A se puede retirar por medio de recristalización.

Un ejemplo de recristalización de una base de buprenorfina bruta que tenía un nivel de Impureza A de un 0,02 % es el siguiente. La base (45,05 g) se añade a 1295 ml de Acetonitrilo introducidos en un reactor de 2 l con camisa, agitador magnético y condensador. La mezcla se calienta a 75-80 °C para disolver los sólidos. La clarificación puede resultar necesaria. Si es así, también se requiere un aclarado de acetonitrilo caliente para recuperar la buprenorfina en el conjunto de filtración. Después la solución se coloca para destilación con el fin de retirar un 60-70 % del disolvente usado con un objetivo deseado de un 68 % para una recuperación óptima. Para este ejemplo se destilaron 890 ml a partir del lote. El lote se enfría después hasta < 10 °C y se agita durante 30 minutos. El lote se filtra y se lava con 75 ml de Acetonitrilo (frío). La muestra se seca hasta peso constante. El rendimiento es de un 94 %, con un intervalo de un 90-94 % en los ejemplos de laboratorio. El ensayo de peso de buprenorfina es de un 99,77 % con una Impureza A de un 0,014 %. La suma de todas las impurezas restantes es 0,37 en porcentaje en área. Los resultados se muestran en la Tabla 4A siguiente.

Tabla 4A: Resultados de recristalización de buprenorfina

Muestra	Nivel de Partida de Impureza A	Impureza A tras 1ª Recristalización	Impureza A tras 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 se muestran a continuación en las Tablas 4B y 4C.

Tabla 4B

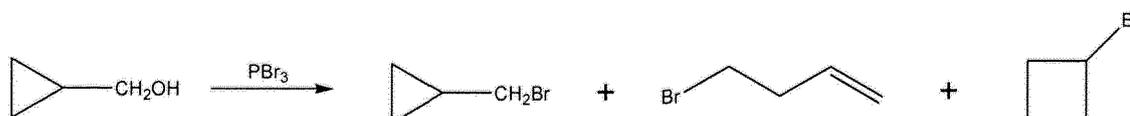
Gramos de partida (como tal)	Ensayo (% en peso/peso)	Gramos a 100 %	Gramos Recuperados	Ensayo (% en peso/peso)	Gramos a 100 %	Porcentaje de Recuperación
53,92	98,67	53,20	46,40	99,28	46,06	86,58
52,52	98,11	51,53	44,92	98,39	44,19	85,77
50,96	96,82	49,34	43,90	99,11	43,51	88,19
51,03	93,51	47,72	44,76	99,36	44,47	93,20
50,98	95,52	48,70	44,45	98,26	43,67	89,69
	<b>97,29 (media)</b>			<b>98,89 (media)</b>		<b>88,68 (media)</b>

Tabla 4C

Norbuprenorfina (% en peso)	Buprenorfina (% en peso)	Impureza A (% en peso)	Compuesto (% de Área)
0,050	99,28	0,013	0,02
0,044	98,39	0,015	0,02
0,001	99,15	0,015	0,02
0,001	99,36	0,015	0,02
0,001	98,26	0,015	0,02
<b>0,019 (media)</b>	<b>98,89 (media)</b>	<b>0,015 (media)</b>	<b>0,02 (media)</b>

**Ejemplo 5: Destilación de CPMB**

- 5 La síntesis de CPMB se lleva a cabo normalmente a temperaturas reducidas para obtener selectividad frente al producto deseado. La síntesis tiene como resultado la formación de 2 productos secundarios, mostrados 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 de un 0,5 % durante el uso en las alquilaciones descritas anteriormente. Si el CPMB no es suficientemente puro (generalmente menor de un 0,5 % de la impureza de butenilo) se puede purificar el CPMB. El CPMB y la impureza de butenilo tienen un intervalo estrecho de punto de ebullición, además se usó destilación fraccionada para separar los dos. El sistema de destilación utilizó una columna de destilación Oldershaw de > 5 placas con un aparato separador controlado. La destilación se lleva a cabo a presión reducida y baja temperatura en un proceso por lotes. La recuperación es normalmente de un 45-64 %, operado a 39-40 °C y 47-52 milibares. El bromuro de butenilo se destila y el CPMB con mayor pureza permanece en el recipiente de destilación. Se pueden usar relaciones de separación de 1,5:1 a 4:1. La Tabla 5 siguiente muestra los resultados del proceso de destilación.

20

Tabla 5

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

**Ejemplo 6: Recristalización de norbuprenorfina**

- 25 Debido a las condiciones severas (elevada temperatura y entorno cáustico) de la reacción de hidrólisis que produce norbuprenorfina, se puede recristalizar la norbuprenorfina. El proceso implica la disolución del producto bruto en un sistema de dos componentes (metanol y acetonitrilo) seguido de la destilación para optimizar la recuperación. La recuperación normal está entre un 89-92 %. El alcano que últimamente forma la impureza D se retira parcialmente del licor madre durante esta recristalización. La recristalización aumenta la pureza de norbuprenorfina hasta > 96 %. La recristalización también puede retirar una cantidad elevada de 3-O-metilnorbuprenorfina hasta menos de < 1 % (inicialmente un 13 % de porcentaje en área). Los resultados se muestran en la Tabla 6 siguiente.
- 30

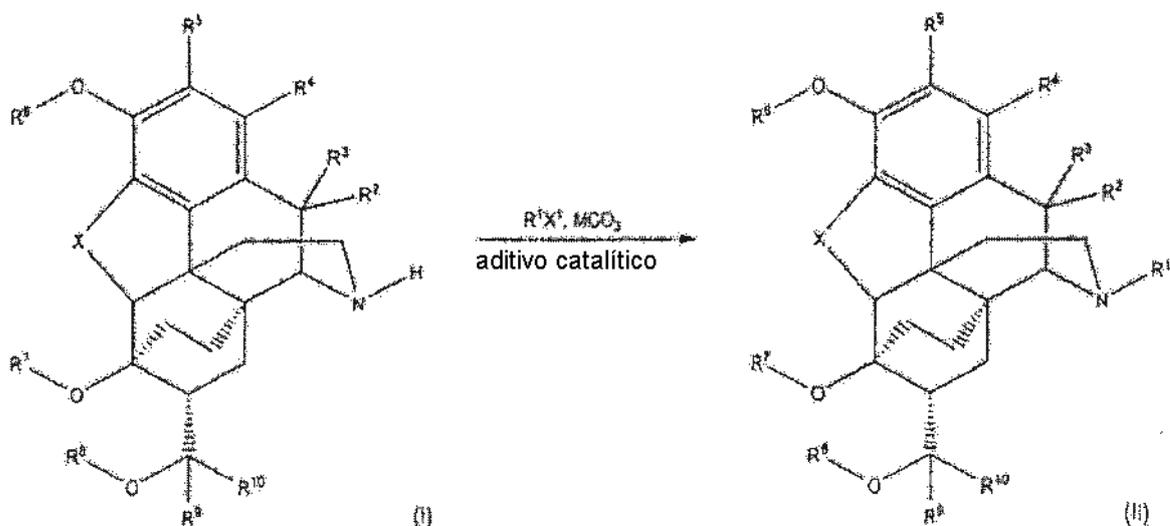
Tabla 6

<b>Reacción de hidrólisis (g) @ 100 %</b>	<b>Aislado (g)</b>	<b>% en peso</b>	<b>Recuperación (%)</b>	<b>Observaciones</b>
27,76	26,10	95,04	89,36	Pureza de partida = 85,14 %
36,34	35,82	94,09	92,74	Pureza de partida = 88,23 %
43,98	40,74	93,80	86,89	Pureza de partida = 71,01 %
54,03	53,32	97,04	95,73	Pureza de partida = 92,47 %
19,06	19,49	96,08	97,19	Pureza de partida = 89,49 %
19,42	19,38	96,87	93,21	Pureza de partida = 90,60 %

REIVINDICACIONES

1. Un proceso de preparación de un compuesto de Fórmula (II), comprendiendo el proceso:

- 5 (a) formar una mezcla de reacción combinando un compuesto de Fórmula (I) con  $\text{MCO}_3$ , un aditivo catalítico seleccionado entre el grupo que consiste en yoduro potásico, yoduro de sodio y yoduro de cesio, y  $\text{R}^1\text{X}^1$ , siendo la cantidad de impureza de alqueno que comprende  $\text{R}^1\text{X}^1$  menor de un 0,15 % en peso, donde la relación molar del compuesto de Fórmula (I) con respecto al aditivo catalítico es de 1:1 a 1:1,5; la relación molar del compuesto de Fórmula (I) con respecto a  $\text{R}^1\text{X}^1$  es de 1:1 a 1:1,35 y la relación molar del compuesto de Fórmula (I) con respecto a  $\text{MCO}_3$  es de 1:1 a 1:2,5; y
- 10 (b) calentar la mezcla de reacción a una temperatura menor de 60 °C para formar el compuesto de Fórmula (II) de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



15 donde:

- 20  $\text{R}^1$  es ciclopropilmetilo;  
 $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;  
 $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, halógeno, {-}OH, {-}NH<sub>2</sub>, {-}SH, {-}SR<sup>11</sup> y {-}OR<sup>11</sup>;  
 $\text{R}^6$  y  $\text{R}^7$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo protector, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;  
 $\text{R}^8$  está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;  
 $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  están seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrocarbilo e hidrocarbilo sustituido;  
 $\text{M}$  está seleccionado entre el grupo que consiste en un catión metálico que tiene una carga de +2 y un grupo de catión metálico que tiene una carga de +2;  
 $\text{X}$  es un heteroátomo;  
 $\text{X}^1$  es un halógeno; y  
 la impureza de alqueno es una impureza de butenilo.

35 2. El proceso de la reivindicación 1, donde  $\text{X}^1$  es un halógeno seleccionado entre el grupo que consiste en bromuro y cloruro.

3. El proceso de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde  $\text{R}^1\text{X}^1$  es bromuro de ciclopropilmetilo.

40 4. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde  $\text{X}$  es oxígeno;  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  son alquilo o alquilo sustituido; y  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^8$  son hidrógeno.

5. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde:

- 45  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  y  $\text{R}^8$  son hidrógeno;  
 $\text{R}^7$  y  $\text{R}^{10}$  son metilo;

R<sup>9</sup> es butilo terciario; y  
X es oxígeno.

- 5 6. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que además comprende llevar a cabo la reacción en presencia de acetona como disolvente.
7. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde MCO<sub>3</sub> es bicarbonato potásico y el aditivo catalítico es yoduro potásico.
- 10 8. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, donde bromuro de ciclopropilmetilo comprende menos de un 0,05 % en peso de 4-bromo-1-buteno.
- 15 9. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el producto formado comprende menos de un 0,15 % en peso de una impureza seleccionada entre el grupo que consiste en (2S)-2-[17-(but-3-eni1)-4,5α-epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-6α, 14-etano-14α-morfinan-7α-il]-3,3-dimetilbutan-2-ol, 6,14-Etenomorfinan-7-metanol, 17-(ciclopropilmetil)-α-(1,1-dimetiletil)-4,5-epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-α-metil, (αS, 5α, 7α), (2S)-2-[17-(ciclopropilmetil)-4,5α-epoxi-3,6-dihidroxi-6α, 14-etano-14α-morfinan-7α-il]-3,3-dimetilbutan-2-ol (6-O-desmetilbuprenorfina) y sus combinaciones.
- 20 10. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el producto comprende menos de un 0,15 % en peso de (2S)-2-[17-(but-3-eni1)-4,5α-epoxi-3-hidroxi-6-metoxi-6α, 14-etano-14α-morfinan-7α-il]-3,3-dimetilbutan-2-ol.
- 25 11. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que además comprende precipitar el compuesto de Fórmula (II) a partir de la mezcla de reacción en la etapa (b) y después recrystalizar el precipitado para proporcionar el compuesto de Fórmula (II).
12. El proceso de la reivindicación 11, donde el precipitado de Fórmula (II) se disuelve en acetonitrilo como disolvente.
- 30 13. El proceso de la reivindicación 12, donde al menos un 60 % en peso del acetonitrilo se retira por medio de destilación antes de la recrystalización del compuesto de Fórmula (II).
14. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde el rendimiento del compuesto de Fórmula (II) está entre un 70 % y un 99 % en peso del producto formado.