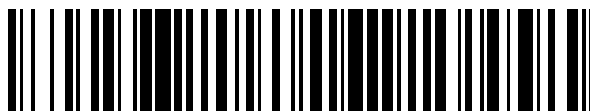


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 178**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/08** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

**A61P 25/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2013 PCT/IB2013/001538**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14013311**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2013 E 13745177 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2877473**

54 Título: **Proceso para la síntesis mejorada de opioides**

30 Prioridad:

**16.07.2012 US 201261672265 P**  
**08.02.2013 US 201361762657 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.10.2017**

73 Titular/es:

**RHODES TECHNOLOGIES (100.0%)**  
**498 Washington Street**  
**Coventry, RI 02816, US**

72 Inventor/es:

**MCCARTHY, KEITH;**  
**GIGUERE, JOSHUA, R.;**  
**GEBBIE, STUART, JAMES y**  
**RIDER, LONN, S.**

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

ES 2 638 178 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

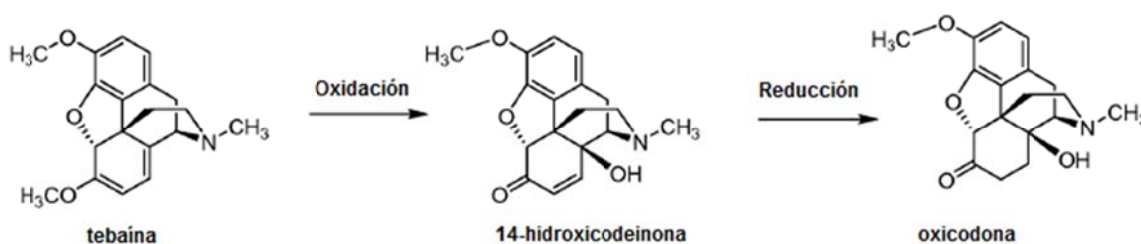
Proceso para la síntesis mejorada de opioides

La presente invención está en el campo de la síntesis de opioides farmacéuticos. Proporciona procesos para preparar compuestos y composiciones para uso como materiales de partida o materiales intermedios en la preparación de opioides incluyendo, por ejemplo, oxycodona base y/o una sal de oxycodona.

## Antecedentes de la invención

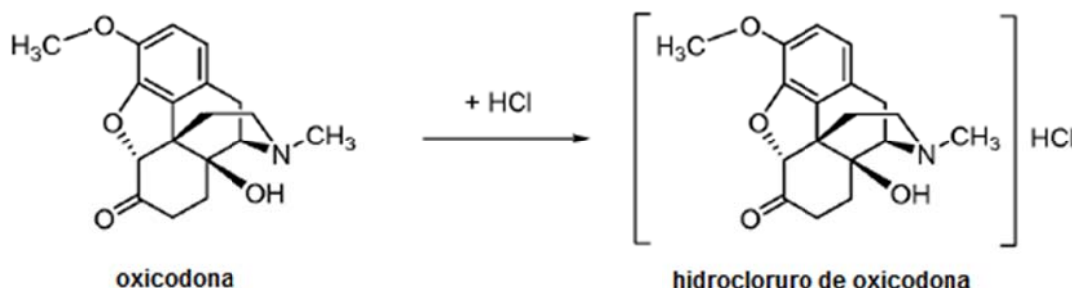
Los opioides como oxycodona y su sal hidrocloreto se han usado desde hace tiempo como analgésicos.

Típicamente, la oxycodona base se prepara por oxidación de tebaína a 14-hidroxicodeinona, y reducción de la 14-hidroxicodeinona a oxycodona base. Una ruta convencional para la preparación de oxycodona a través de la oxidación a tebaína a 14-hidroxicodeinona se ilustra en el Esquema 1:



Esquema 1

Una vez se ha preparado la oxycodona base, habitualmente se hace reaccionar con un ácido para producir una sal de oxycodona, típicamente hidrocloreto de oxycodona, como se muestra a continuación en el Esquema 2:



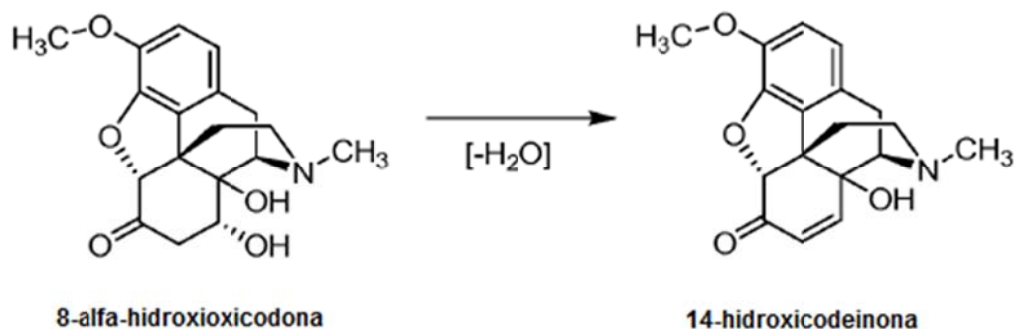
15

Esquema 2

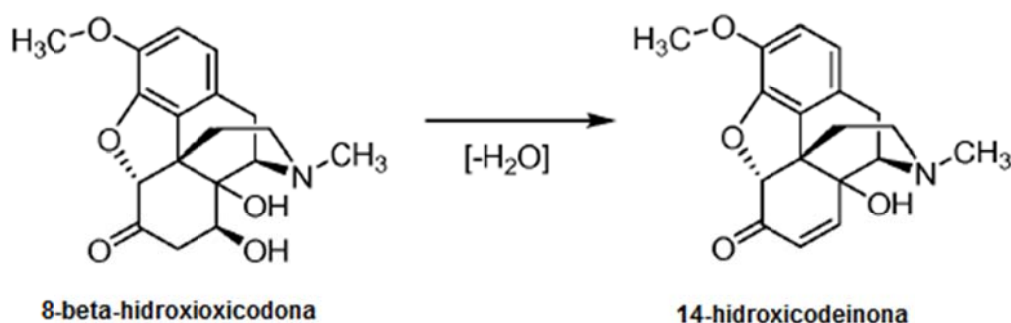
La etapa de oxidación en la ruta sintética ilustrada en el Esquema 1 puede rendir subproductos que pueden convertirse en otros subproductos durante la conversión adicional del producto de oxidación (por ejemplo, durante la reacción mostrada en el Esquema 2) o puede llevarse al compuesto opioide final, composición farmacéutica final o forma de dosificación final. Estos subproductos pueden ser indeseables en la composición farmacéutica final o forma de dosificación final. La separación de estos subproductos del opioide final puede ser difícil frecuentemente, requiere mucho tiempo y no es eficiente en volumen (por ejemplo, si se requiere una separación por HPLC).

Por ejemplo, durante la oxidación de tebaína a 14-hidroxicodeinona, pueden formarse determinados subproductos, por ejemplo, 8-hidroxi-oxycodona. La 8-hidroxi-oxycodona puede tener dos estereoisómeros, 8 $\alpha$ -hidroxi-oxycodona (8-*alfa*-hidroxi-oxycodona) y 8 $\beta$ -hidroxi-oxycodona (8-*beta*-hidroxi-oxycodona). Se sabe de la técnica anterior que la 8 $\alpha$ -hidroxi-oxycodona puede convertirse en 14-hidroxicodeinona en condiciones ácidas (por ejemplo, cuando se añade HCl) (2005/097801 de Chapman et al.). Se sabe además que, en condiciones de reacción más duras, la 8 $\beta$ -hidroxi-oxycodona también puede convertirse en 14-hidroxicodeinona (Weiss U., J. Org. Chem. 22 (1957), p. 1505 a 1508). Estas conversiones descritas en la técnica se ilustran en los Esquemas 3 y 4:

25



Esquema 3



Esquema 4

5 Así, el intermedio 14-hidroxicodeinona mostrado en el Esquema 1 no es sólo el precursor intermedio de la  
 10 oxicodona, también se encuentra frecuentemente en la sal de oxicodona final usada en composiciones  
 farmacéuticas, por ejemplo, la 14-hidroxicodeinona derivada de 8 $\alpha$ -hidroxiopicodona se encuentra en hidrocloreto de  
 oxicodona. Algunas autoridades reguladoras no aprueban una composición farmacéutica o forma de dosificación  
 para uso y venta al público si la cantidad de 14-hidroxicodeinona en la composición farmacéutica o forma de  
 15 dosificación supera la cantidad establecida por estas autoridades. La razón para esto es que la 14-hidroxicodeinona  
 pertenece a una clase de compuestos conocidos como cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (ABUK). Estos compuestos  
 contienen un componente subestructural (el componente cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada) que produce una relación  
 estructura-actividad alerta para genotoxicidad. La Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos  
 ("FDA") requiere actualmente que, con el fin de obtener la aprobación para comercializar productos de oxicodona  
 HCl de entidad única, los solicitantes deben limitar el nivel de ABUK en el hidrocloreto de oxicodona a NMT 10 ppm  
 (no más de 10 ppm) del hidrocloreto de oxicodona. La cantidad de 14-hidroxicodeinona en el hidrocloreto de  
 oxicodona obtenido en primer lugar a partir de una reacción convencional de tebaína a hidrocloreto de oxicodona,  
 sin embargo, supera típicamente dicho límite de 10 ppm.

20 Las composiciones de hidrocloreto de oxicodona convencionales tendrían así que someterse a una o más etapas de  
 procesamiento adicionales (por ejemplo, hidrogenación, recristalizaciones múltiples) para reducir la cantidad de 14-  
 hidroxicodeinona o su sal hidrocloreto en las composiciones de hidrocloreto de oxicodona por debajo del límite  
 establecido por la FDA u otra autoridad reguladora, antes de que estas composiciones pudieran incorporarse en  
 formas de dosificación farmacéuticas y/o administrarse a mamíferos. Estas etapas de procesamiento adicionales  
 25 incrementan típicamente los costes de producción de las formas de dosificación farmacéuticas y tienen el potencial  
 de formar nuevos compuestos y/o incrementar cantidades de determinados compuestos por encima de los límites  
 establecidos por las autoridades reguladoras para estos compuestos.

Los procesos convencionales para preparar oxicodona o sales de oxicodona tampoco son frecuentemente muy  
 eficientes en volumen y coste en su etapa de oxidación, o son complicados y requieren equipamiento específico.

30 WO 2011/117172 describe un proceso para oxidar tebaína y oripavina a 14-hidroxicodeinona respectiva 14-  
 hidroximorfina con el aislamiento del producto como sal por precipitación.

WO 2006/019364 describe la oxidación de tebaína en presencia de ácido oxálico. El oxalato de 14-hidroxicodeinona  
 formado puede aislarse.

WO 2008/130553 describe la oxidación de tebaína en presencia de un perácido.

WO 2006/091885 describe la oxidación de tebaína en presencia de ácido trifluoroacético.

WO 2008/070658 describe 8-hidroxiopxicodona y su conversión a 14-hidroxicodeinona.

5 Existe una necesidad continua de composiciones de oxycodona y composiciones de sal de oxycodona que puedan incorporarse directamente en formas de dosificación farmacéuticas sin o con un número reducido de etapas de procesamiento adicionales, procesos para preparar estas composiciones, y compuestos de partida e intermedios o composiciones usadas en y/o producidas por estos procesos

10 También existe una necesidad continua de procesos que permitan un incremento en la eficiencia en volumen, que comprendan un número reducido de etapas de procesamiento y/o que reduzcan los costes de fabricación de los procesos para la preparación de composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen opioides, comparado con los procesos convencionales.

También existe una necesidad continua de procesos para preparar opioides que presenten una cantidad reducida de subproductos en los intermedios del proceso (por ejemplo, de 8-hidroxiopxicodona en el intermedio 14-hidroxicodeinona) y/o en el producto opioide final (por ejemplo, de 14-hidroxicodeinona en el hidrocloreuro de oxycodona).

15 **Resumen de la invención**

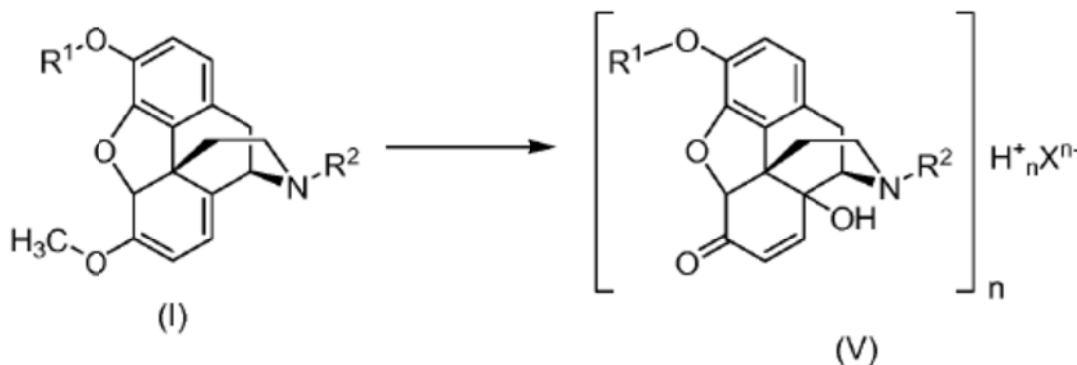
La invención está dirigida a procesos para preparar compuestos y composiciones para uso como materiales de partida o materiales intermedios en la preparación de opioides incluyendo, por ejemplo, oxycodona base y/o una sal de oxycodona. También se describen los usos de estos compuestos y composiciones en la preparación de API y formas de dosificación farmacéuticas.

20 Los compuestos y composiciones preparados con un proceso de la invención permiten, *inter alia*, una preparación más eficiente (por ejemplo, más eficiente en volumen) y barata de productos farmacéuticos que comprenden opioides (por ejemplo sales de oxycodona) que los procesos convencionales, por ejemplo, debido a que los compuestos y composiciones preparados con un proceso de la invención pueden incorporarse en formas de dosificación farmacéuticas sin etapas de procesamiento adicionales (por ejemplo, sin ser (re)hidrogenados y/o (re)cristalizados antes de la incorporación en las formas de dosificación farmacéuticas).

25 En un aspecto, la invención está dirigida a procesos para preparar compuestos y composiciones para uso como materiales de partida o materiales intermedios en la preparación de oxycodona base y/o sales de oxycodona. Estos compuestos y composiciones en realizaciones preferidas comprenden o se preparan a partir de un sulfato de 14-hidroxicodeinona o composiciones que comprenden un sulfato de 14-hidroxicodeinona. Pueden usarse en el tratamiento de afecciones médicas (por ejemplo, dolor, adicción, tos, diarrea).

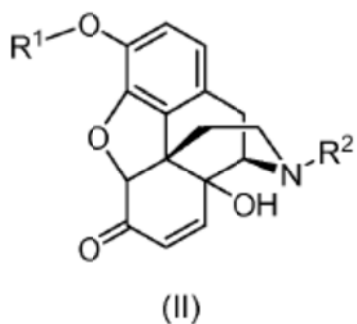
30 Las composiciones que comprenden sulfato de 14-hidroxicodeinona son útiles como materiales de partida o materiales intermedios en la preparación de composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden oxycodona base y composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden una sal de oxycodona (por ejemplo, hidrocloreuro de oxycodona).

35 En un aspecto, la presente invención está dirigida a un proceso para preparar un compuesto de fórmula V, o un solvato de éste, por oxidación de un compuesto de fórmula I (Esquema 5):



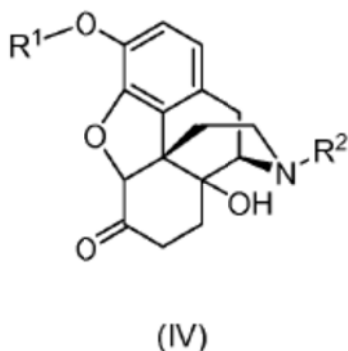
Esquema 5

Dicho compuesto de fórmula V contiene un compuesto de fórmula II como elemento estructural:



5 en el que  $R^1$  y  $R^2$  se definen como a continuación. Un ejemplo de un compuesto de fórmula II es 14-hidroxicodeinona. En el compuesto de fórmula V, el compuesto de fórmula II se protona típicamente por un protón ( $H^+$ ), y forma así un catión. Por ejemplo, cuando  $n = 2$ , los dos protones y dos compuestos de fórmula II que están presentes en el compuesto de fórmula V forman dos cationes de fórmula II en su forma protonada.

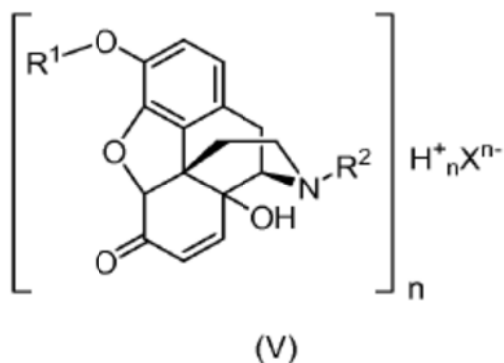
Dicho compuesto de fórmula V o solvato de éste se precipita de la mezcla de reacción formada en la reacción del Esquema 5. El compuesto de fórmula V aislado o solvato de éste puede usarse entonces como un material de partida para preparar otros opioides, por ejemplo, un compuesto de fórmula IV:



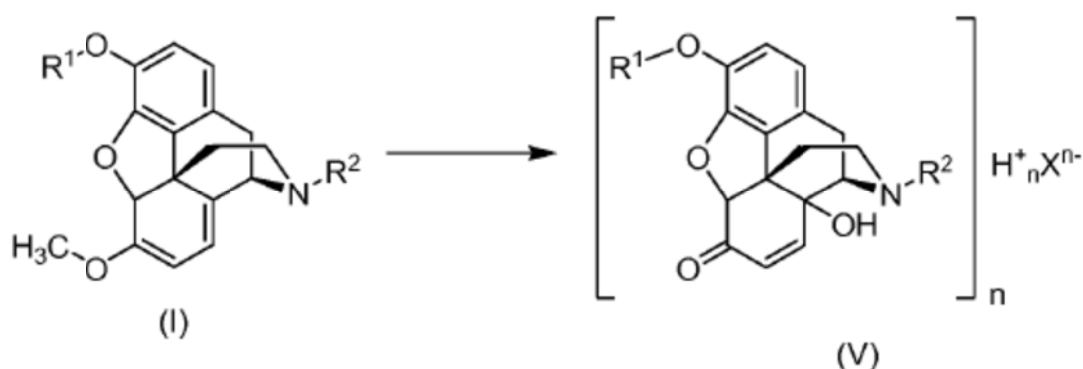
10 en el que  $R^1$  y  $R^2$  se definen como a continuación,

o una sal o solvato de éste (opcionalmente farmacéuticamente aceptable). El compuesto de fórmula V se aísla de la mezcla de reacción antes de preparar el compuesto de fórmula IV. En un aspecto, el compuesto de fórmula V o solvato de éste se usa como un material de partida para preparar una sal del compuesto de fórmula IV o solvato de éste, en el que el anión en la sal del compuesto de fórmula IV es el mismo  $X^{n-}$  que en el compuesto de fórmula V.

15 Por lo tanto, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula V o un solvato de éste



a partir de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato de éste, comprendiendo el proceso:



Esquema 5

(a) oxidar el compuesto de fórmula I;

(b) añadir un ácido  $H^+_nX^{n-}$  a la mezcla de reacción antes y/o durante la reacción de oxidación;

5 (c) precipitar el compuesto de fórmula V; y

(d) aislar el precipitado de la mezcla de reacción, en el que

$R^1$  es  $-CH_3$ ;

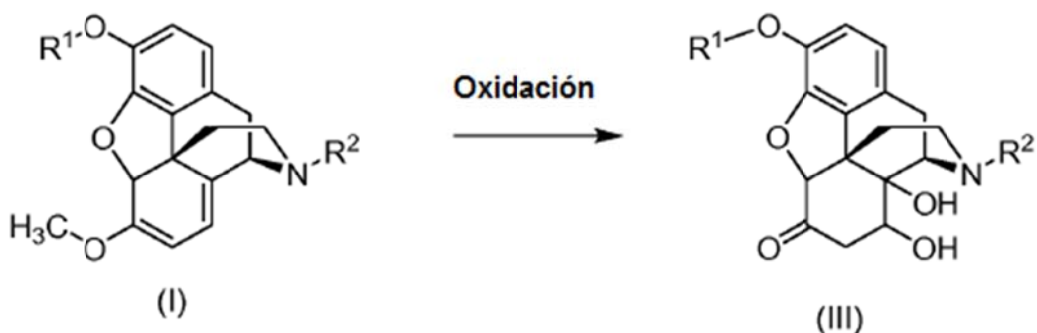
$R^2$  es  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-alquilo(C_2-C_7)$ ,  $-alqueno(C_2-C_4)$ , bencilo,  $-alquilo(C_1-C_7)$ -cicloalquilo( $C_3-C_7$ ),  $-CN$ , o un grupo protector de N;

10  $X^{n-}$  es  $SO_4^{2-}$ ; y

n es 2.

El ácido  $H^+_nX^{n-}$  se añade a la mezcla de reacción antes o durante la reacción de oxidación. Más preferiblemente, el ácido  $H^+_nX^{n-}$  está presente en la mezcla de reacción durante la reacción de oxidación completa, es decir, se añade antes del inicio de la reacción de oxidación, o al inicio de la reacción de oxidación.

15 Además del compuesto de fórmula V, la oxidación del compuesto de fórmula I puede generar un compuesto de fórmula III o una sal o solvato de éste. El compuesto de fórmula III puede formarse como sigue:



Esquema 6

20 El compuesto de fórmula III es un compuesto 8-hidroxi, por ejemplo, 8-hidroxioxicodona. El compuesto de fórmula III puede tener una estereoconfiguración  $8\alpha$  u  $8\beta$ . La estereoconfiguración  $8\alpha$  y  $8\beta$  se ejemplifican para 8-hidroxioxicodona en los Esquemas 3 y 4. El compuesto de fórmula III puede ser el compuesto  $8\alpha$ , o el compuesto  $8\beta$ , o una mezcla del compuesto  $8\alpha$  de fórmula III y el compuesto  $8\beta$  de fórmula III.

25 La formación del compuesto de fórmula V o solvato de éste puede reducir la cantidad del compuesto de fórmula III que está presente después de la oxidación del compuesto de fórmula I, comparado con un proceso en el que el compuesto de fórmula I se oxida sin implicar al compuesto de fórmula V.

Una vez se forma el compuesto de fórmula V, el compuesto de fórmula V o solvato de éste se precipita y se aísla. Típicamente, al menos parte del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste permanece en el sobrenadante. Así, una separación del compuesto de fórmula III del compuesto de fórmula V o solvato de éste puede conseguirse por la precipitación. El precipitado precipitado y aislado, que contiene el compuesto de fórmula V o el solvato de

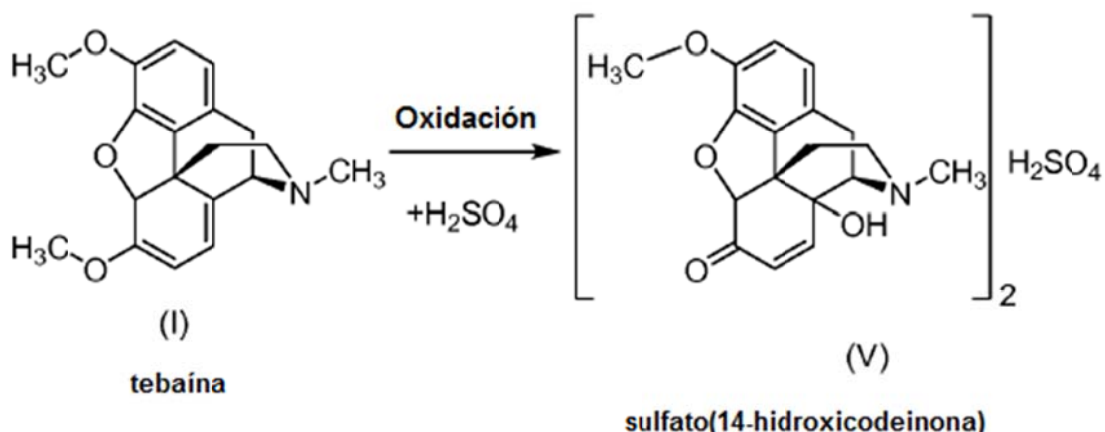
éste, puede contener una relación menor del compuesto de fórmula III al compuesto de fórmula V que la relación del compuesto de fórmula III al compuesto de fórmula V en el licor madre.

Así, la formación de una sal de 14-hidroxicodeinona (compuesto de fórmula V) y el aislamiento de la sal precipitada parece prevenir o reducir (i) la formación de 8-hidroxicodona durante la oxidación de tebaína, comparado con procesos que no implican la formación del compuesto de fórmula V, (ii) la presencia de 8-hidroxicodona en una composición que comprende oxicodona base preparada a través de un compuesto de fórmula V, y (iii) la presencia de 8-hidroxicodona o una sal de éste y 14-hidroxicodeinona o una sal de éste en una sal de oxicodona o en una composición farmacéutica que comprende una sal de oxicodona. Lo mismo se aplica a otros compuestos de fórmula V y los compuestos correspondientes de fórmulas I, II, III, y IV.

Las composiciones farmacéuticas preparadas por los procesos de la presente invención pueden ser cuantitativamente diferentes de las composiciones farmacéuticas preparadas por procesos convencionales que no utilizan el compuesto de fórmula V, y pueden ofrecer ventajas sobre las composiciones preparadas por procesos convencionales, por ejemplo, en términos de seguridad, eficiencia y costes de fabricación reducidos. Por ejemplo, estas composiciones pueden contener menos subproductos y/o requerir menos o ninguna etapa de procesamiento adicional después de la síntesis de su API.

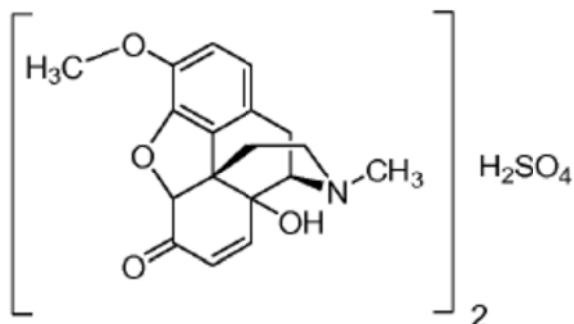
Además, la adición del ácido  $H^+_nX^{n-}$  puede permitir un proceso de oxidación más eficiente en volumen, comparado con la reacción de oxidación convencional que se ejemplifica en la Sección de Antecedentes para la oxidación de tebaína. La eficiencia en volumen de una reacción subsiguiente que utiliza el compuesto de fórmula V o solvato de éste como material de partida también puede mejorarse cuando el compuesto de fórmula V o solvato de éste se usa en su forma precipitada.

Una realización ejemplar del proceso para preparar un compuesto de fórmula V es un proceso para preparar 14-hidroxicodeinona como su sal sulfato (o un solvato de éste), que engloba la oxidación de tebaína ilustrada en el Esquema 7:



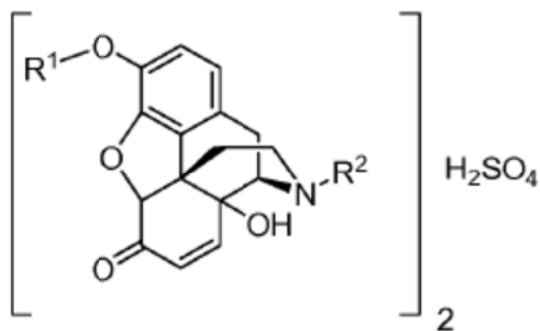
25 Esquema 7

En una realización preferida, el compuesto de fórmula I es tebaína, el compuesto de fórmula II es 14-hidroxicodeinona, el ácido  $H^+_nX^{n-}$  es  $H_2SO_4$ , y el compuesto de fórmula V es un sulfato de 14-hidroxicodeinona:



o un solvato de éste.

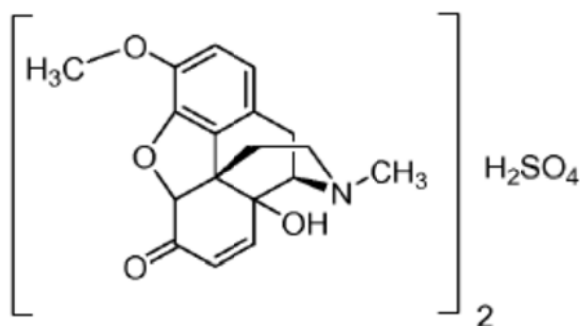
30 En la presente invención, el compuesto de fórmula V es



o un solvato de éste,

en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como anteriormente.

En una realización, el compuesto de fórmula V es



5

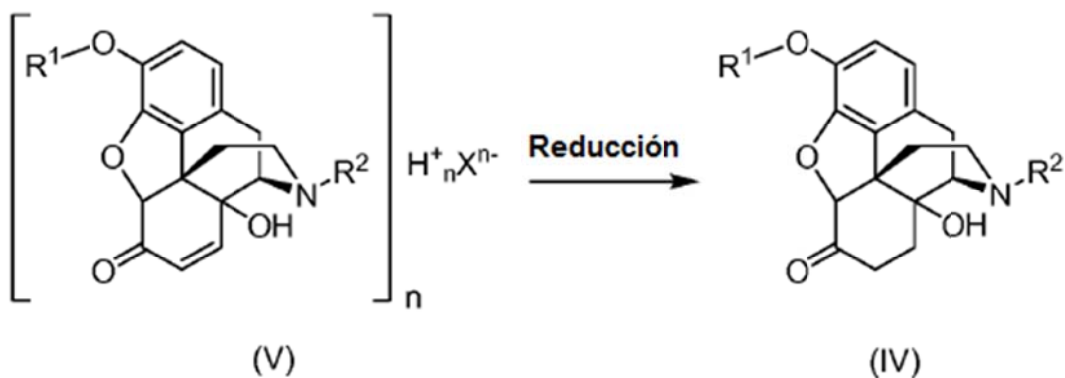
o un solvato de éste. En el contexto de la presente descripción, este compuesto se designará como sulfato de 14-hidroxicodeinona. Debido a su composición estequiométrica, también puede designarse como bis sulfato de (14-hidroxicodeinona). Los términos sulfato de (compuesto de fórmula II) (por ejemplo, sulfato de 14-hidroxicodeinona) y bis sulfato de (compuesto de fórmula II) (por ejemplo, bis sulfato de (14-hidroxicodeinona)) se usan indistintamente en el contexto de la presente invención.

10

Además, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste (opcionalmente farmacéuticamente aceptable), comprendiendo el proceso una conversión de un compuesto de fórmula V o un solvato de éste en un compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste, por ejemplo, por hidrogenación del compuesto de fórmula V o solvato de éste. En dicho proceso, el compuesto de fórmula V o un solvato de éste puede usarse como un material de partida o como un material intermedio. En cada uno de estos casos, dicho compuesto de fórmula V o solvato de éste se prepara por el proceso empezando a partir del compuesto de fórmula I como se ha descrito anteriormente.

15

Dicho proceso para preparar un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) puede representarse por el Esquema de reacción 8 siguiente:



20

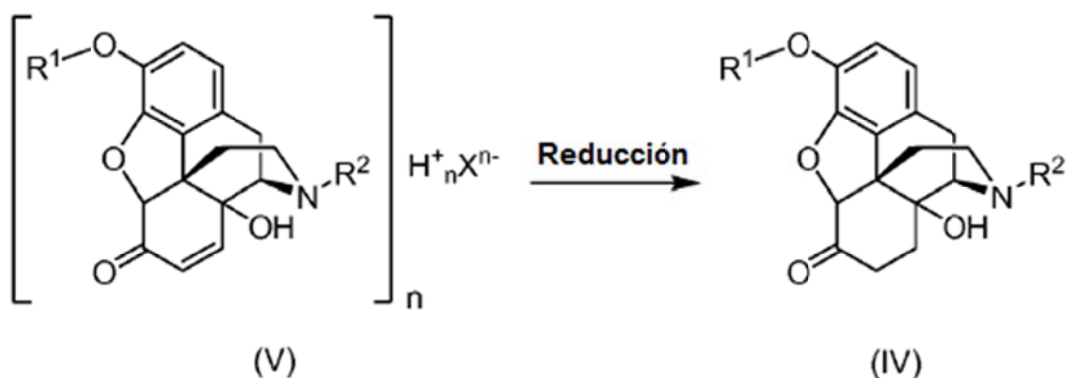
Esquema 8



en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^{n-}$  y  $n$  se definen como anteriormente.

- 5 El proceso comprende las etapas de preparar y aislar el compuesto de fórmula V como se ha descrito anteriormente; proporcionar una disolución o suspensión del compuesto de fórmula V o un solvato de éste; y reducir el compuesto de fórmula V o solvato de éste al compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste (opcionalmente farmacéuticamente aceptable).

Por lo tanto, la presente invención también proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste a partir de un compuesto que tiene la fórmula V o un solvato de éste

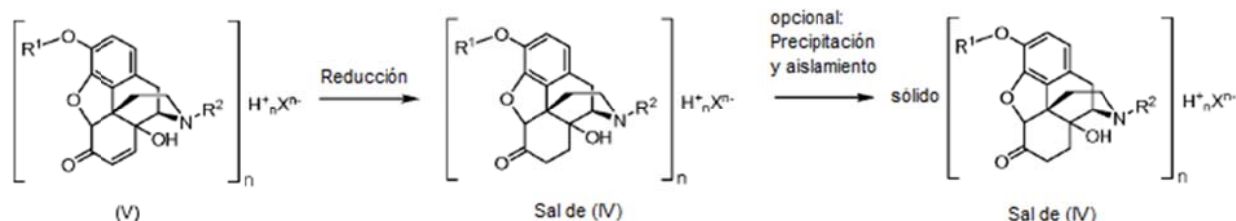


comprendiendo el proceso las etapas de

- 10 (a) a (d) preparar y aislar el compuesto de fórmula V como se ha descrito anteriormente;  
 (e) proporcionar una disolución o suspensión del compuesto que tiene la fórmula V o un solvato de éste;  
 y  
 (f) reducir el compuesto de fórmula V al compuesto de fórmula IV,  
 en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^{n-}$  y  $n$  se definen como anteriormente.

- 15 Después de la reacción de reducción, el compuesto de fórmula IV puede estar presente como su sal o solvato en la mezcla de reacción, por ejemplo, como su sal sulfato. En una etapa subsiguiente, puede convertirse en su base libre y/o convertirse en una sal o solvato diferente, por ejemplo, una sal o solvato farmacéuticamente aceptable. Puede aislarse de la mezcla de reacción en una o más de estas formas.

- 20 En una realización, el compuesto de fórmula IV está presente, por ejemplo, como su sal sulfato en la mezcla de reacción, y esta sal sulfato o un solvato de éste puede aislarse opcionalmente a partir de la mezcla de reacción, por ejemplo, por precipitación y aislamiento subsiguiente del precipitado. En dicha realización, el proceso puede representarse por el esquema de reacción siguiente:



comprendiendo el proceso las etapas de

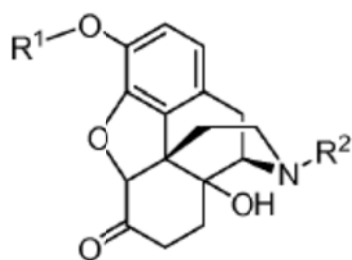
- 25 (a) a (d) preparar y aislar el compuesto de fórmula V como se ha descrito anteriormente;  
 (e) proporcionar una disolución o suspensión del compuesto que tiene la fórmula V o un solvato de éste;  
 y  
 (f) reducir el compuesto de fórmula V a la sal del compuesto de fórmula IV con  $H^+X^{n-}$ ; y opcionalmente  
 (g) aislar la sal del compuesto de fórmula IV con  $H^+X^{n-}$ ,

en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^{n-}$  y  $n$  se definen como anteriormente, y  $X^{n-}$  es  $SO_4^{2-}$ . Esta reducción se realiza directamente de sal a sal, es decir, sin aislamiento intermedio de la base libre II. Además, la sal del compuesto de fórmula IV preparada por dicho proceso es preferiblemente sulfato de oxycodona o un solvato de éste. Es decir, en un aspecto preferido de este proceso, el sulfato de 14-hidroxicodona (o un solvato de éste) se reduce a sulfato de oxycodona (o un solvato de éste).

Debería ser evidente para un experto en la técnica que los términos "sal" y "solvato" en la presente especificación engloban "una sal farmacéuticamente aceptable" y "un solvato farmacéuticamente aceptable", respectivamente. La formación de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable puede conseguirse bien directamente o por la preparación de una sal o solvato farmacéuticamente inaceptable y una conversión subsiguiente a la sal o solvato farmacéuticamente aceptable. También es posible una conversión de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable a otra sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

Los procesos de la presente invención son adecuados para reducir la cantidad de un compuesto de fórmula II y/o un compuesto de fórmula III en un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste preparado directamente a partir del compuesto de fórmula V o mediante un proceso que utiliza el compuesto de fórmula V como un intermedio, en comparación con procesos que usan otros intermedios o materiales de partida. En particular, el uso del compuesto de fórmula V permite la reducción de la cantidad de compuesto de fórmula III en el compuesto de fórmula IV. Esto, a su vez, puede resultar en cantidades menores de compuesto de fórmula II que pueden formarse durante la conversión del compuesto de fórmula IV en una sal de éste por la adición de ácido después de la etapa (f) del proceso descrito anteriormente.

El producto que se puede obtener por dicho proceso que engloba las etapas (e) y (f) es un compuesto de fórmula IV

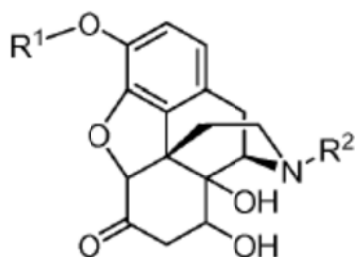


(IV)

en el que  $R^1$  y  $R^2$  se definen como anteriormente,

o una sal o solvato de éste (opcionalmente farmacéuticamente aceptable). En una realización, dicho compuesto de fórmula IV se prepara como su sal o un solvato de éste que tiene  $X^{n-}$  como anión, es decir, como su sal sulfato o un solvato de éste. Como ya se ha indicado anteriormente, el producto de dicho proceso que engloba las etapas (e) y (f) es preferiblemente sulfato de oxycodona.

Dicho compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste (opcionalmente farmacéuticamente aceptable), cuando se prepara por un proceso según la presente invención, puede comprender sólo cantidades muy pequeñas de un compuesto de fórmula II. Como se ha explicado anteriormente, bajo las condiciones descritas en la técnica anterior, un compuesto de fórmula II puede formarse a partir del compuesto de fórmula III cuando se prepara el compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste. En particular, el compuesto de fórmula IV o la sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable cuando se prepara por el proceso según la presente invención puede comprender una cantidad del compuesto de fórmula II que está por debajo de la cantidad umbral de compuesto de fórmula II dictada por las autoridades reguladoras para la aprobación de composiciones farmacéuticas para uso y venta al público, y/o comprende una cantidad del compuesto de fórmula III



(III)

en el que  $R^1$  y  $R^2$  se definen como anteriormente,

o una sal o solvato de éste,

5 que, bajo las condiciones de la técnica anterior, es insuficiente para incrementar la cantidad de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato de éste, después del procesamiento adicional del compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste, por encima de dicha cantidad umbral.

Una composición farmacéutica puede comprender una sal de un compuesto de fórmula IV (por ejemplo, una sal de oxycodona), un compuesto de fórmula III (por ejemplo, 8-hidroxi-oxycodona) o una sal de éste, y un compuesto de fórmula II (por ejemplo, 14-hidroxicodeinona) o una sal de éste, teniendo la composición una relación de (i) el compuesto de fórmula III (por ejemplo, 8-hidroxi-oxycodona) a (ii) el compuesto de fórmula II (por ejemplo, 14-hidroxicodeinona) que es la misma o aproximadamente la misma que la relación de (i) el compuesto de fórmula III (por ejemplo, 8-hidroxi-oxycodona) a (ii) el compuesto de fórmula II (por ejemplo, 14-hidroxicodeinona) en la composición a partir de la que se preparó directamente (es decir, en 20% de la relación de la composición a partir de la que se preparó). Los procesos de la invención permiten la preparación más eficiente y barata de composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, la preparación de hidrocloreto de oxycodona puede ser más eficiente porque la relación de (i) la 8-hidroxi-oxycodona a (ii) la 14-hidroxicodeinona en el producto final se sabe antes de que el producto final se fabrique y el proceso de fabricación puede ajustarse o planearse sobre la base de esta relación.

La presente descripción describe además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación, que comprenden un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable como se ha definido anteriormente (por ejemplo, hidrocloreto de oxycodona). Estas composiciones farmacéuticas pueden tener un perfil de subproductos diferente y pueden tener una eficacia diferente que las composiciones farmacéuticas preparadas a través de la base libre de un compuesto de fórmula II, en lugar de a través del compuesto de fórmula V o un solvato de éste. El contenido del compuesto II en estas composiciones farmacéuticas puede diferenciarse del contenido del compuesto de fórmula II en las composiciones farmacéuticas preparadas a través de la base libre de un compuesto de fórmula II, en lugar de a través del compuesto de fórmula V o un solvato de éste. Esto engloba composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula IV o la sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula II o una sal o solvato de éste en una cantidad que está por debajo de la cantidad umbral del compuesto de fórmula II dictada por las autoridades reguladoras para la aprobación de estas composiciones para uso y venta al público. También engloba composiciones farmacéuticas que comprenden, además del compuesto de fórmula IV o la sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula III o una sal o solvato de éste en una cantidad que es insuficiente para incrementar los niveles del compuesto de fórmula II o una sal o solvato de éste, después de procesamiento adicional de las composiciones farmacéuticas como se describe en la técnica anterior, por encima de la cantidad umbral del compuesto de fórmula II dictada por las autoridades reguladoras para la aprobación de estas composiciones para uso y venta al público. También engloba composiciones farmacéuticas que comprenden, además del compuesto de fórmula IV o la sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable, un compuesto de fórmula II o una sal o solvato de éste, y un compuesto de fórmula III o una sal o solvato de éste, en el que el compuesto de fórmula III está presente en una cantidad que es insuficiente para incrementar los niveles del compuesto de fórmula II, después de procesamiento adicional como se describe en la técnica anterior, por encima de la cantidad umbral del compuesto de fórmula II dictada por las autoridades reguladoras para la aprobación de estas composiciones para uso y venta al público.

La presente descripción también describe composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable, que se selecciona del grupo que comprende o consiste en oxycodona y sales y solvatos de ésta farmacéuticamente aceptables, en las que la cantidad del compuesto de fórmula III en las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación es insuficiente para incrementar la cantidad total del compuesto de fórmula II en las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, después de procesamiento adicional de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación como se describe en la técnica anterior, por encima de la cantidad umbral del compuesto de fórmula II.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en la presente memoria se forman como el resultado de la realización de los procesos de la invención. Los productos intermedios formados por la realización de los procesos de la invención pueden ser adecuados como composiciones farmacéuticas por sí mismos, sin etapas adicionales de procesamiento.

- 5 Los compuestos y composiciones preparados según la presente invención, incluyendo composiciones intermedias, pueden usarse, por ejemplo, en la fabricación de composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden al menos un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable, incluyendo los compuestos de fórmula IV que están indicados específicamente en la presente descripción. Estas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden usarse para tratar o prevenir una o más de las afecciones médicas siguientes: dolor, adicción, tos, estreñimiento, diarrea, insomnio asociado con y/o causado por dolor, tos o adicción, depresión asociada con y/o que resulta de dolor, tos o adicción, o una combinación de dos o más de las afecciones anteriores.

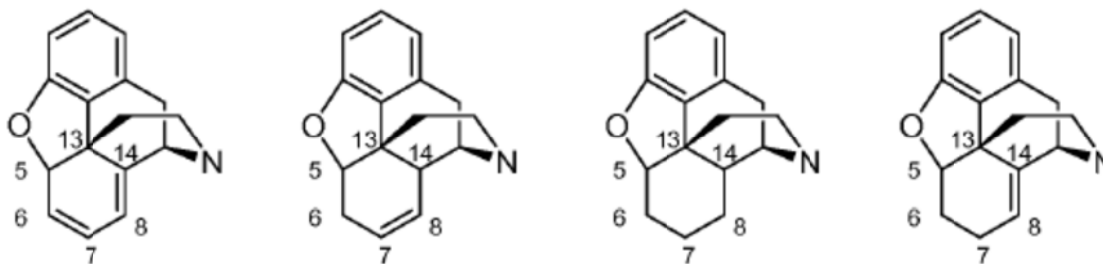
### Definiciones

- 15 A no ser que se especifique otra cosa, las abreviaturas y definiciones siguientes se usan en el contexto de la presente invención.

El artículo indefinido "un" o "una" se pretende que signifique una o más de las especies designadas por el término que siguen a dicho artículo. Por ejemplo, "un compuesto de fórmula II" engloba una o más moléculas del compuesto de fórmula II.

- 20 El término "aproximadamente" en el contexto de la presente patente significa un valor en 15% ( $\pm 15\%$ ) del valor recitado inmediatamente después del término "aproximadamente", incluyendo cualquier valor numérico en este intervalo, el valor igual al límite superior (es decir,  $+15\%$ ) y el valor igual al límite inferior (es decir,  $-15\%$ ) de este intervalo. Por ejemplo, la expresión "aproximadamente 100" engloba cualquier valor numérico que está entre 85 y 115, incluyendo 85 y 115 (con la excepción de "aproximadamente 100%", que siempre tiene un límite superior de 100%). En un aspecto preferido, "aproximadamente" significa  $\pm 10\%$ , incluso más preferiblemente  $\pm 5\%$ , incluso más preferiblemente  $\pm 1\%$  o menos de  $\pm 1\%$ .

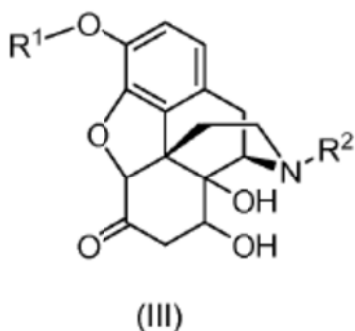
- 25 Un "opioide" en su sentido más amplio engloba todos los compuestos designados habitualmente con dicho término en la técnica, incluyendo opioides que actúan como un agonista en los receptores opioides y opioides que actúan como un antagonista en los receptores opioides. Los agonistas parciales y antagonistas parciales también se conocen y están englobados por el término "opioide". Los agonistas opioides incluyen, por ejemplo, oximorfona, oxicodona, noroximorfona, nalfurafina y sales y solvatos de cualquiera de los anteriores. Los antagonistas opioides incluyen, por ejemplo, naltrexona, metilnaltrexona, naloxona, nalmefeno, y sales y solvatos de cualquiera de los anteriores. En el contexto de la presente patente, el término "opioide" debe englobar un compuesto que tiene uno de los soportes siguientes (que se designarán como "soporte de morfina" en el contexto de la presente invención):



- 35 El grado de insaturación en el anillo formado por los átomos 5, 6, 7, 8, 14 y 13 puede variar (el anillo puede, por ejemplo, contener sólo enlaces sencillos como en los compuestos de fórmula III, contener sólo un enlace doble como en los compuestos de fórmula II, o contener dos enlaces dobles como en los compuestos de fórmula I).

- 40 Así, en el contexto de la presente invención, el término "opioide" en su sentido más amplio engloba compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V. En los procesos de la presente invención, los opioides pueden servir como materiales de partida, intermedios, o productos finales. Pueden (por ejemplo, en el caso de un compuesto que tiene la fórmula V) servir también como un intermedio o producto final en un proceso y como un material de partida en otro proceso. Siempre que se menciona en la presente memoria un "proceso para preparar un opioide", estará claro a partir del contexto qué opioide se prepara. En un sentido más reducido, el término "opioide" debe designar compuestos de fórmula IV y sales y solvatos de éstos (opcionalmente farmacéuticamente aceptables). Uno de los objetos de la presente invención es el suministro de procesos para preparar finalmente compuestos de fórmula IV o sales o solvatos de éstos farmacéuticamente aceptables que pueden servir como API (por ejemplo, oxicodona o una sal de ésta farmacéuticamente aceptable), y sus precursores inmediatos (por ejemplo, un compuesto de fórmula V que contiene 14-hidroxicodeinona). Por lo tanto, en el contexto de presente invención el término "opioide" también se usará para hacer referencia a compuestos de fórmula IV, mientras el término "precursor de opioide" también se usará para hacer referencia a compuestos de fórmula V.

- La "cantidad umbral" de compuesto de fórmula II en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se establece por las autoridades reguladoras tales como la Administración de Alimentos y Fármacos de los EEUU (FDA) y pueden encontrarse en la última versión de las directrices de la FDA ("Directrices") o, si determinados compuestos de fórmula II no se abordan en dichas Directrices, de la última versión de las Directrices de ICH. Por ejemplo, para un API hidrocloreto de oxicodona la cantidad umbral actual según la FDA es 10 ppm ABUG (que engloba 14-hidroxicodeinona) en relación con la cantidad de hidrocloreto de oxicodona. Para monitorizar compuestos de fórmula II (por ejemplo, 14-hidroxicodeinona), la cantidad umbral se refiere a la cantidad por encima de la cual la FDA no aprobará la composición farmacéutica, o forma de dosificación de ésta, para uso y venta al público. En el contexto de la presente invención, la cantidad umbral puede ser 10 ppm o menos.
- El término "compuesto 8-hidroxi" en el contexto de la presente patente significa un compuesto que contiene un grupo hidroxilo en la posición 8 del soporte de morfina. En un sentido más reducido, significa un compuesto que tiene la estructura de fórmula III:



en la que

- $R^1$  es  $-\text{CH}_3$ ;
- $R^2$  es  $-\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{alquilo}(\text{C}_2\text{-C}_7)$ ,  $-\text{alqueno}(\text{C}_2\text{-C}_4)$ , bencilo,  $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_7)\text{-cicloalquilo}(\text{C}_3\text{-C}_7)$ ,  $-\text{CN}$ , o un grupo protector de N;
- o una sal o solvato de éste. El término "compuesto 8-hidroxi" incluye el compuesto  $8\alpha$ -hidroxi de fórmula III y/o el compuesto  $8\beta$ -hidroxi de fórmula III.
- Tal y como se usa en conexión con los compuestos de fórmula I, II, III, IV y V, los términos usados en la presente memoria tienen el significado siguiente:
- "-Alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_7$ )" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, ó 7 átomos de carbono. Los  $-\text{alquilos}(\text{C}_1\text{-C}_7)$  de cadena lineal representativos incluyen  $-\text{metilo}$ ,  $-\text{etilo}$ ,  $-\text{n-propilo}$ ,  $-\text{n-butilo}$ ,  $-\text{n-pentilo}$ ,  $-\text{n-hexilo}$ , y  $-\text{n-heptilo}$ . Un alquilo ramificado significa que uno o más grupos  $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_5)$  de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, reemplazan a uno o ambos hidrógenos en uno o más grupos  $-\text{CH}_2-$  de un alquilo de cadena lineal. El número total de átomos de C en un alquilo de cadena ramificada es de 3 a 7 átomos de C. Los  $-\text{alquilos}(\text{C}_1\text{-C}_7)$  ramificados representativos incluyen  $-\text{iso-propilo}$ ,  $-\text{sec-butilo}$ ,  $-\text{iso-butilo}$ ,  $-\text{terc-butilo}$ ,  $-\text{iso-pentilo}$ ,  $-\text{neopentilo}$ , 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, y 1,3-dimetilpentilo.
- "-Alquilo( $\text{C}_2\text{-C}_7$ )" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 2, 3, 4, 5, 6, ó 7 átomos de carbono. Los  $-\text{alquilos}(\text{C}_2\text{-C}_7)$  de cadena lineal representativos incluyen  $-\text{etilo}$ ,  $-\text{n-propilo}$ ,  $-\text{n-butilo}$ ,  $-\text{n-pentilo}$ ,  $-\text{n-hexilo}$ , y  $-\text{n-heptilo}$ . Un alquilo ramificado significa que uno o más grupos  $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_5)$  de cadena lineal, tales como metilo, etilo o propilo, reemplazan a uno o ambos hidrógenos en uno o más grupos  $-\text{CH}_2-$  de un alquilo de cadena lineal. El número total de átomos de C en un alquilo de cadena ramificada es de 3 a 7 átomos de C. Los  $-\text{alquilos}(\text{C}_2\text{-C}_7)$  ramificados representativos incluyen  $-\text{iso-propilo}$ ,  $-\text{sec-butilo}$ ,  $-\text{iso-butilo}$ ,  $-\text{terc-butilo}$ ,  $-\text{iso-pentilo}$ ,  $-\text{neopentilo}$ , 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 3-etilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-metilhexilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 1,2-dimetilpentilo, y 1,3-dimetilpentilo.
- "-Alquilo( $\text{C}_1\text{-C}_5$ )" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, ó 5 átomos de carbono. Los  $-\text{alquilos}(\text{C}_1\text{-C}_5)$  de cadena lineal representativos incluyen  $-\text{metilo}$ ,  $-\text{etilo}$ ,  $-\text{n-propilo}$ ,  $-\text{n-butilo}$ , y  $-\text{n-pentilo}$ . Los  $-\text{alquilos}(\text{C}_1\text{-C}_5)$  ramificados representativos incluyen  $-\text{iso-propilo}$ ,  $-\text{sec-butilo}$ ,  $-\text{iso-butilo}$ ,  $-\text{terc-butilo}$ ,  $-\text{iso-pentilo}$ ,  $-\text{neopentilo}$ , 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, y 1,2-dimetilpropilo.

"-Alqueni(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)" significa un hidrocarburo no cíclico de cadena lineal o ramificado que tiene 2, 3, ó 4 átomos de carbono e incluyendo al menos un enlace doble carbono-carbono. Los -alqueni(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) de cadena lineal y ramificados representativos incluyen -vinilo, -alilo, -1-butenilo, -2-butenilo, -3-butenilo, -*iso*-butenilo, -1,3-butadienilo.

5 "-Cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)" significa un hidrocarburo monocíclico saturado que tiene 3, 4, 5, 6, ó 7 átomos de carbono. Los -cicloalquilos(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) representativos son -ciclopropilo, -ciclobutilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, y -cicloheptilo.

Los "grupos protectores de N" o "grupos protectores de nitrógeno" incluyen cualquier grupo que puede ser adecuado para proteger el nitrógeno para que no intervenga en la reacción, y que puede eliminarse después de la reacción. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), carbobenciloxi (Cbz), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), Alloc, tosiló, bencenosulfonilo, trifluorometilcarbonilo, y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (TroC). Los ejemplos adicionales pueden encontrarse en Wuts y Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, 4<sup>a</sup> Edición (2006).

El término "solvato" en el contexto de la presente patente en su sentido más amplio significa un producto de asociación de un compuesto o sal de la presente descripción con una molécula de disolvente. La relación molar de molécula(s) de disolvente por molécula de compuesto puede variar. La relación molar de disolvente a compuesto/sal en el solvato puede ser 1 (por ejemplo, en un monohidrato), más de 1 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 ó 6 en un polihidrato), o menos de 1 (por ejemplo, 0,5 en un hemihidrato). La relación molar no necesita ser una relación entera, también puede ser, por ejemplo, 0,5 (como en un hemihidrato) ó 2,5. Por ejemplo, 1 molécula de agua por molécula de sulfato de 14-hidroxicodeinona se une en sulfato de 14-hidroxicodeinona monohidrato. Aplicado a los compuestos de fórmula I, II, III, IV y V o, cuando sea apropiado, a sales de éstos, el solvato es en determinadas realizaciones un hidrato, por ejemplo, un monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato o hexahidrato, o un hidrato en el que la relación de agua por molécula no es necesariamente un número entero, sino en el intervalo de 0,5 a 10,0. En determinadas realizaciones, el solvato es un hidrato en el que la relación de agua por molécula está en el intervalo de 1 a 8. En determinadas realizaciones, el solvato es un hidrato en el que la relación de agua por molécula está en el intervalo de 1 a 6, es decir, un mono a hexahidrato. En determinadas realizaciones, es un monohidrato o un pentahidrato.

Los términos "precipitando"/"precipitar"/"precipitación" en el contexto de la presente patente deben englobar "cristalizando"/"cristalizar"/"cristalización" a no ser que se afirme otra cosa. En determinadas realizaciones, el precipitado descrito en la presente memoria es amorfo. En determinadas realizaciones, el precipitado es una mezcla de componentes amorfos y cristalinos. En determinadas realizaciones, el precipitado descrito en la presente memoria es cristalino. Por ejemplo, el sulfato de 14-hidroxicodeinona puede precipitar en una forma cristalina durante un proceso de la presente invención.

El acrónimo "ppm" significa partes por millón. Para los propósitos de la presente patente, los valores en cantidad numérica de ppm de opioides contenidos en una composición que contiene más de un opioide se proporcionan en relación a la cantidad del opioide ("opioide de referencia") que constituye la mayoría de los opioides contenidos en dicha composición. Dicho opioide de referencia será típicamente un compuesto de fórmula IV o un compuesto de fórmula II (que puede estar presente en la composición como un resto estructural de compuestos de fórmula V). Los valores en ppm pueden determinarse realizando una resolución cromatográfica de la composición y cálculo posterior de las cantidades relativas o absolutas de los componentes opioides sobre la base del área de los picos. Para los propósitos de la presente invención, puede realizarse un método de HPLC (por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 1 para oxycodona y sus precursores). Los componentes de la composición pueden detectarse a una determinada longitud de onda (por ejemplo, a 206 nm para oxycodona y sus precursores). La relación del área de los picos de HPLC de un determinado componente opioide con el opioide de referencia determina el valor en ppm. El valor en cantidad numérica de ppm de un compuesto opioide que constituye la mayoría de los opioides en la composición (es decir, del opioide de referencia, que puede ser un compuesto de fórmula II o fórmula IV) pueden obtenerse a partir del porcentaje del área del pico de este compuesto en relación con la suma de las áreas de todos los picos de opioides.

Bajo las condiciones de HPLC usadas en el contexto de la presente invención (por ejemplo, las condiciones de HPLC como se describe en el Ejemplo 1 para oxycodona y sus precursores; o cualesquiera otras condiciones de HPLC en fase inversa), cualquier sal no se determinará en su forma de sal, sino en una forma disociada. Por ejemplo, el resto opioide de un compuesto de fórmula V (por ejemplo, de sulfato de 14-hidroxicodeinona) se detectará y cuantificará en su forma disuelta, es decir, como compuesto de fórmula II (por ejemplo, 14-hidroxicodeinona). Consecuentemente, el área del pico de HPLC detectable para una sal de opioide será el área del pico de HPLC que se detecta para el resto opioide comprendido en dicha sal. En el caso de que una sal contenga más de un resto opioide por anión, el método de HPLC no detecta la cantidad absoluta/relativa de la sal en sí misma, sino de su resto opioide. Si en dicha sal están presentes dos restos opioides por anión (tal como en un compuesto de fórmula V en el que n es 2), el área del pico detectada en el HPLC se debe a la presencia de los dos restos opioides contenidos en dicha sal.

Esto tiene la consecuencia siguiente: Como se ha definido anteriormente, el valor numérico en ppm para un opioide es la relación del área del pico para dicho opioide en relación con el área del pico del opioide de referencia. En el caso en el que la presente patente se refiera a valores numéricos de ppm para una relación de un compuesto de

fórmula III a un compuesto de fórmula V, de hecho se proporciona la relación del área del pico para un compuesto de fórmula III al área del pico de los restos que tienen la fórmula II (que están contenidos en el compuesto de fórmula V). Un compuesto de fórmula V comprende n veces la unidad estructural de fórmula II (por ejemplo, dos veces para una sal sulfato). Todos los valores de ppm proporcionados en la descripción se basan en la relación del área del pico original del resto opioide, sin ajustarlas mediante su división por n. Por ejemplo, si se determina una relación de área del pico de 4 ppm mediante HPLC para un compuesto de fórmula V en el que n es 2, el valor de ppm correspondiente también será 4 (y no 2). Esta forma de proporcionar las relaciones de compuestos en ppm se designará como "relación de áreas de picos de HPLC" en lo siguiente.

Los picos de opioides que se consideran típicamente en este método de determinación son picos que tienen un espectro UV-Vis que es típico para un opioide. En realizaciones en las que un compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroxicodeinona o un compuesto de fórmula IV es oxicodeona, típicamente los picos de oxicodeona, 8-hidroxiopixicodeona, 14-hidroxicodeinona, oxicodeona-N-óxido, 10-cetooximorfona, 6 $\alpha$ -oxicodol (es decir, 14-hidroxiidihidrocodeína), 6 $\beta$ -oxicodol (es decir, 14-hidroxiidihidroisocodeína), 10-hidroxiopixicodeona, codeinona, codeína, hidrocodona, oximorfona, noroximorfona, pseudo-oxicodona (es decir, 2,2'-bisoxicodona) (véase, por ejemplo, el Ejemplo 1) pueden considerarse (si están presentes).

Un método de HPLC en fase inversa puede usarse para la determinación de los valores de ppm.

La detección de los componentes de la muestra puede realizarse usando un detector UV/VIS, por ejemplo, a una longitud de onda de 206 nm.

Alternativamente, la detección de los componentes de la muestra puede realizarse usando espectrómetro de masa. La cantidad de un determinado componente puede determinarse usando un estándar interno tritiado. Sin embargo, este método de detección no requiere la "relación de áreas de picos de HPLC" descrita anteriormente, ya que usa un estándar interno.

En las realizaciones preferidas, se usa el método de HPLC descrito en USP 34-NF 29, Primer Suplemento, Monograph on Oxycodone Hydrochloride, página 5016, Ensayo descrito en la columna de la derecha (oficial desde el 1 de diciembre, 2011) para la determinación de los valores de ppm. En un aspecto de dichas realizaciones, el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroxicodeinona y/o el compuesto de fórmula IV es oxicodeona.

El término "API" en el contexto de la presente descripción significa "ingrediente farmacéutico activo" (por ejemplo, hidrocloreuro de oxicodeona) y debe usarse en su sentido más amplio como un sinónimo para un compuesto farmacéuticamente activo en el contexto de la presente descripción. Cuando un API se usa para preparar una composición farmacéutica o forma de dosificación, el API es el componente farmacéuticamente activo de dicha composición farmacéutica o forma de dosificación. Las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación que contienen un API pueden aprobarse por una agencia gubernamental para venta y uso en un paciente (por ejemplo, un ser humano). Los ejemplos de API descritos en el contexto de la presente descripción incluyen, por ejemplo, compuestos de fórmula IV y sales y solvatos de éstos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, oxicodeona o hidrocloreuro de oxicodeona.

El término "composición farmacéutica" en el contexto de la presente patente significa una composición que contiene un API y es adecuada para uso en un paciente (por ejemplo, un ser humano). Puede aprobarse por una agencia gubernamental para venta y uso en un paciente. Los ejemplos para composiciones farmacéuticas descritas en el contexto de la presente descripción están entre las composiciones que contienen un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, oxicodeona o hidrocloreuro de oxicodeona. Las composiciones farmacéuticas pueden ser composiciones preparadas según la invención si cumplen con los requerimientos reguladores para composiciones farmacéuticas que contienen el mismo API.

El término "sal" en el contexto de la presente solicitud significa un compuesto que comprende al menos un catión (por ejemplo, uno o dos cationes 14-hidroxicodeinona que resultan de la protonación de 14-hidroxicodeinona (base libre) por un ácido de Bronsted (como ácido sulfúrico)) y al menos un anión (por ejemplo, un anión sulfato). Una sal puede ser el resultado de la reacción de neutralización entre un ácido y una base (por ejemplo, un ácido de Bronsted y una base de Bronsted, o un ácido de Lewis y una base de Lewis). En su forma sólida, la sal puede tener una estructura cristalina. El término "sal" tal y como se usa en la presente patente incluye formas anhidras, solvatadas o hidratadas de la sal. Siempre que se menciona una disolución o mezcla que contiene una sal, el término "sal" también englobará la forma disuelta de la sal. El término también engloba sales farmacéuticamente aceptables, en particular cuando se refiere a una sal de un compuesto que puede servir como API. En el contexto de presente invención, siempre que se menciona una sal de 14-hidroxicodeinona, esto se refiere a una sal que contiene un catión 14-hidroxicodeinona, que resulta, por ejemplo, de la protonación de la 14-hidroxicodeinona. Lo mismo se aplica a otras sales que contienen un catión con un soporte de morfina. Un ejemplo de una sal según la presente invención es un compuesto de fórmula V o un solvato de éste. Un ejemplo para dicho compuesto de fórmula V es una sal que consiste en dos moléculas de 14-hidroxicodeinona y una molécula de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, es decir, que comprende dos cationes 14-hidroxicodeinona por anión sulfato (sulfato de 14-hidroxicodeinona). En esta sal, el catión resulta de la protonación de dos moléculas de 14-hidroxicodeinona y el anión es el sulfato resultante. En el proceso de la presente invención para preparar un compuesto de fórmula V, una sal que es un compuesto de fórmula V está en su

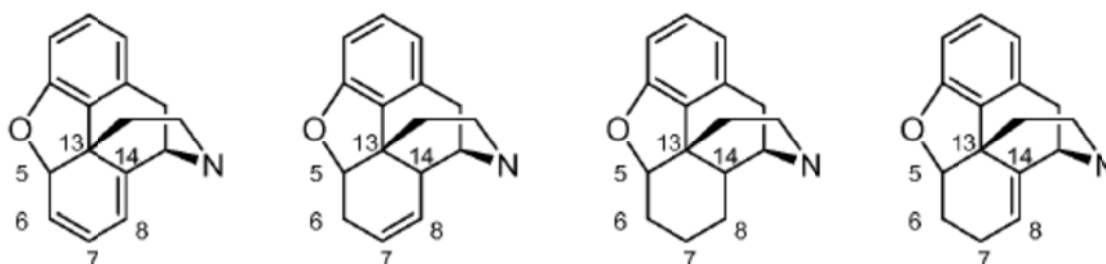
forma sólida después de precipitación y aislamiento. Otro ejemplo para una sal según la presente invención es una sal de un compuesto de fórmula IV o un solvato de éste. Un ejemplo para dicha sal de un compuesto de fórmula IV es una sal que consiste en dos moléculas de oxycodona y una molécula de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, es decir, que comprende dos cationes oxycodona por anión sulfato (sulfato de oxycodona). En esta sal, el catión resulta de la protonación de dos moléculas de oxycodona y el anión es el sulfato resultante. En realizaciones preferidas del proceso para preparar una sal de un compuesto de fórmula IV de la presente invención, dicha sal de un compuesto de fórmula IV está en su forma sólida.

5

Siempre que un compuesto o fórmula mencionada en la presente memoria contiene un átomo o elemento estructural que podría ser un estereocentro (por ejemplo, un átomo de carbono quiral o la estructura de soporte de morfina), abarcará todos los posibles estereoisómeros a no ser que se indique otra cosa.

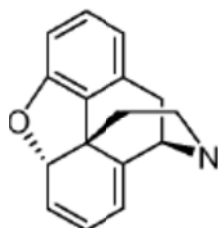
10

Para los compuestos que contienen el soporte de morfina, se preferirá la estereoconfiguración natural del soporte de morfina como se muestra en lo siguiente:



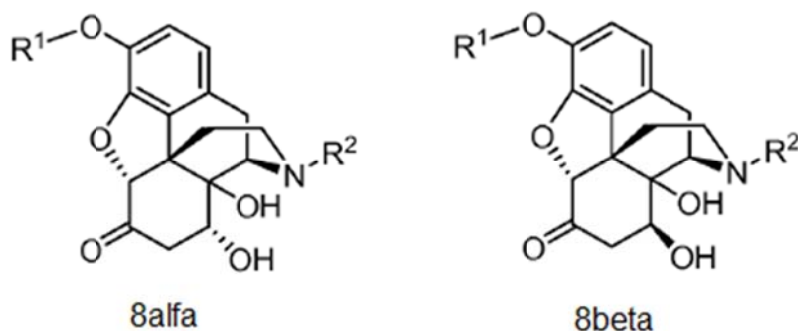
en el que el grado de insaturación en el anillo formado por los átomos 5, 6, 7, 8, 14 y 13 puede variar (el anillo puede, por ejemplo, contener sólo enlaces sencillos como en los compuestos de fórmula III, o contener sólo un enlace doble como en los compuestos de fórmula II, o contener dos enlaces dobles como en los compuestos de fórmula I). En la posición 5, se prefiere la estereoconfiguración siguiente (ejemplificada para el soporte de morfina de fórmula I):

15



Para los compuestos 8-hidroxi, es posible una configuración  $\alpha$  o  $\beta$  en la posición 8 como se ilustra en lo siguiente:

20

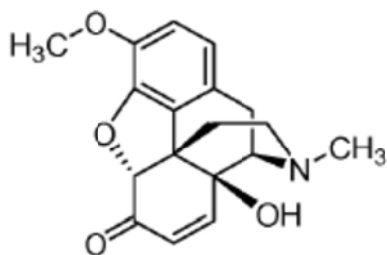


En los compuestos y composiciones de la presente descripción, puede estar presente bien ambas configuraciones o sólo una configuración en la posición 8.

Para los compuestos de fórmula II, la estereoconfiguración siguiente ocurre en la posición 14 como se ejemplifica para 14-hidroxicodeinona en lo siguiente:

25





### Descripción detallada de la invención

#### I. Compuestos de Fórmulas I, II, III, IV y V

5 En el contexto de la presente invención, se describen los compuestos de fórmulas I, II, III, IV y V, y sales y solvatos de éstos, y mezclas de dos o más de cualquiera de los compuestos anteriores. Pueden usarse como materiales de partida, intermedios o productos de los procesos según presente invención. A estos compuestos, se aplica lo siguiente:

En todas las fórmulas,

R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>; y

10 R<sup>2</sup> es -H, -CH<sub>3</sub>, -alquilo(C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>), -alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), bencilo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>), -CN, o un grupo protector de N.

Preferiblemente, R<sup>2</sup> es -H, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alqueno(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), bencilo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, o un grupo protector de N.

15 Más preferiblemente, R<sup>2</sup> es -H, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alqueno(C<sub>3</sub>), bencilo, -alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-cicloalquilo(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -CN, o un grupo protector de N.

Incluso más preferiblemente, R<sup>2</sup> es metilo, alilo, -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, o -CH<sub>2</sub>-ciclobutilo.

Lo más preferiblemente, R<sup>2</sup> es metilo.

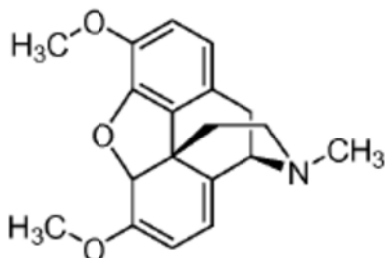
20 En todas las fórmulas que contienen estereocentros, puede estar presente cualquier estereoconfiguración, a no ser que se indique otra cosa. Si un compuesto es el producto de un proceso según la presente invención, aquellos estereocentros del material de partida que no intervienen en la reacción mantendrán su estereoconfiguración. En determinadas realizaciones, la estereoconfiguración es como se describe en la sección de Definiciones anterior.

En todas las fórmulas que contienen X<sup>n-</sup>, X<sup>n-</sup> es SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>.

X<sup>n-</sup> puede estar soportado por polímero.

25 Cualquier combinación de los elementos de estos grupos definidos para R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>n-</sup> y n también está englobada por las definiciones de las fórmulas I, II, III, IV y V.

En una realización de los procesos de la presente invención, el compuesto de fórmula I es



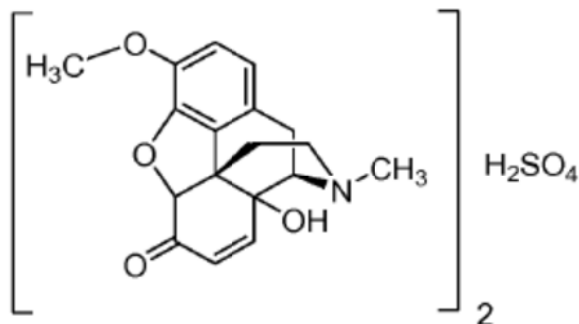
(tebaína),

o una sal o solvato de éste.

30 En una realización preferida, el compuesto de fórmula I es tebaína; el compuesto de fórmula II es 14-hidroxicodeinona; el compuesto de fórmula III es 8α-hidroxioxicodona, 8β-hidroxioxicodona o una mezcla de éstos; y el compuesto de fórmula IV es oxicodona o una sal de éste.

La tebaína puede estar contenida en un concentrado de paja de adormidera que comprende tebaína como un alcaloide principal (CPS-T), o puede ser tebaína purificada, tebaína obtenida de una fuente botánica, tebaína sintética, tebaína semi-sintética, tebaína preparada por bioingeniería, por ejemplo, por cultivos bacterianos o células de planta, o una combinación de dos o más de cualquiera de los anteriores.

5 El compuesto de fórmula V es preferiblemente



o un solvato (por ejemplo, un hidrato) de éste, respectivamente. Como ya se ha mencionado anteriormente, este compuesto se designará en el contexto de la presente descripción como sulfato de 14-hidroxicodeinona. Debido a su composición estequiométrica, también puede designarse como bis sulfato de (14-hidroxicodeinona). Los términos sulfato de (compuesto de fórmula II) (por ejemplo, sulfato de 14-hidroxicodeinona) y bis sulfato de (compuesto de fórmula II) (por ejemplo, bis sulfato de (14-hidroxicodeinona)) se usan indistintamente en el contexto de la presente invención.

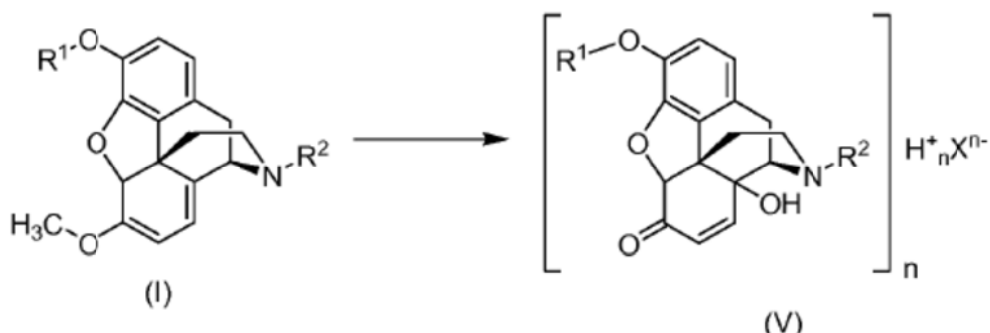
Cuando se aborda un solvato de un compuesto de fórmula V, puede ser cualquier producto de asociación de un compuesto de fórmula V con una molécula de disolvente. La relación molar de molécula(s) de disolvente por molécula de fórmula V puede variar. La relación molar de disolvente a compuesto/sal en el solvato puede ser 1 (por ejemplo, en un monohidrato), más de 1 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 ó 6 en un polihidrato), o menos de 1 (por ejemplo, 0,5 en un hemihidrato). La relación molar no necesita ser una relación entera, también puede ser, por ejemplo, 0,5 (como en un hemihidrato) ó 2,5. Por ejemplo, 1 molécula de agua por molécula de sulfato de 14-hidroxicodeinona está unida en sulfato de 14-hidroxicodeinona monohidrato. El solvato del compuesto de fórmula V es en determinadas realizaciones un hidrato, por ejemplo, un monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato o hexahidrato, o un hidrato en el que la relación de agua por molécula no es necesariamente un número entero, sino que está en el intervalo de 0,5 a 10,0. En determinadas realizaciones, el solvato del compuesto de fórmula V es un hidrato en el que la relación de agua por molécula está en el intervalo de 1 a 8. En determinadas realizaciones, el solvato del compuesto de fórmula V es un hidrato en el que la relación de agua por molécula está en el intervalo de 1 a 6, es decir, un mono a hexahidrato. En determinadas realizaciones, el solvato del compuesto de fórmula V es un monohidrato o un pentahidrato. Lo mismo se aplica a otros solvatos en el contexto de la presente invención, por ejemplo, solvatos de un compuesto de fórmula IV o de una sal de éste.

## II. Procesos para preparar un compuesto de fórmula V

La presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula V o un solvato de éste a partir de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato de éste, comprendiendo el proceso:

- (a) oxidar el compuesto de fórmula I;
- (b) añadir un ácido  $H^+_n X^{n-}$  a la mezcla de reacción antes y/o durante la reacción de oxidación, formando de esta manera el compuesto de fórmula V;
- (c) precipitar el compuesto de fórmula V; y
- (d) aislar el precipitado de la mezcla de reacción.

Este proceso se representa en el Esquema de reacción 9 siguiente:



Esquema 9

en el que

- 5 en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^{n-}$  y  $n$  se definen como anteriormente. En el proceso de la presente invención se forma un compuesto de fórmula V en el que  $n$  es 2 y en el que  $X^{n-}$  es sulfato.

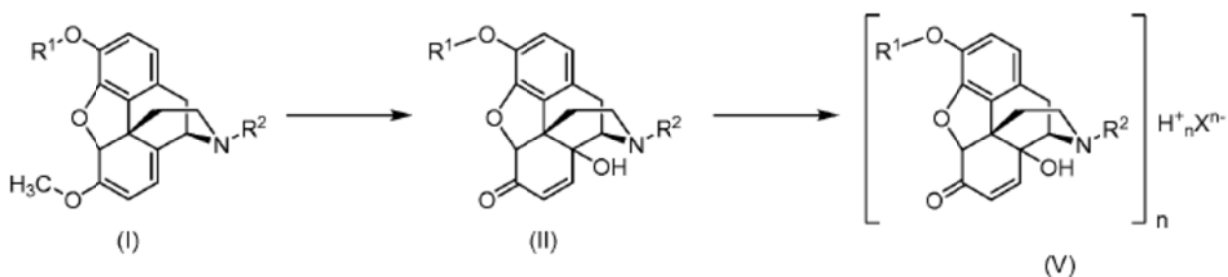
El compuesto de fórmula V formado por este proceso puede contener además una cantidad de un compuesto de fórmula III. La cantidad del compuesto de fórmula III formado durante este proceso puede ser menor que la cantidad del compuesto de fórmula III formado durante una oxidación del compuesto de fórmula I al compuesto de fórmula II que no implica la formación de un compuesto de fórmula V.

- 10 Como se ha descrito anteriormente, bajo las condiciones de la técnica anterior, el compuesto de fórmula III puede convertirse en el compuesto de fórmula II durante el procesamiento adicional del compuesto de fórmula V a un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste. Si se forma menos compuesto de fórmula III según la presente invención, menos compuesto de fórmula III y finalmente menos compuesto de fórmula II puede estar presente
- 15 finalmente en un compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) (por ejemplo, oxycodona o hidrocloreto de oxycodona) preparado a través de o a partir del compuesto de fórmula V o un solvato de éste, comparado con un compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste preparado a través de un intermedio diferente. Menos compuesto de fórmula III y finalmente menos compuesto de fórmula II también puede estar presente finalmente en una composición farmacéutica o forma de dosificación que contiene dicho compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable. Finalmente, el proceso de oxidación de la
- 20 presente invención puede contribuir por lo tanto al resultado de que la cantidad de los compuestos de fórmula III y compuestos de fórmula II formados durante la preparación de un compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste es insuficiente para incrementar la cantidad total de compuesto(s) de fórmula II en dicho compuesto de fórmula IV por encima de un nivel deseado, por ejemplo, por encima de la cantidad umbral del compuesto de fórmula II como se define anteriormente.
- 25 Opcionalmente, el compuesto de fórmula III puede separarse del compuesto de fórmula V.

- La etapa de oxidación (a) se realiza parcialmente o completamente en presencia del ácido  $H^+_nX^{n-}$  en la mezcla de reacción. Esto es, el ácido  $H^+_nX^{n-}$  se añade antes o durante la reacción de oxidación, preferiblemente antes de la reacción de oxidación. El ácido  $H^+_nX^{n-}$  está presente preferiblemente en la mezcla de reacción durante la reacción de oxidación completa, es decir, se añade antes del inicio de la reacción de oxidación, o al inicio de la reacción de oxidación.
- 30

El compuesto de fórmula V se precipita en las realizaciones de la presente invención.

- La formación del compuesto de fórmula V o solvato de éste puede ocurrir a través de una sal formada a partir del compuesto de fórmula I, a través de un compuesto de fórmula II en su forma de base libre o en su forma de sal o solvato, a través de ambas de dichas rutas, o a través de una combinación de una o ambas de dichas rutas con otras rutas de reacción conocidas para un experto en la técnica. Como ejemplo, la ruta a través de un compuesto de fórmula II en su forma de base libre se muestra en el Esquema 10 siguiente:
- 35



## Esquema 10

en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^{n-}$  y  $n$  se definen como anteriormente.

Una variación de la ruta mostrada en el Esquema 10 es una ruta en la que al menos una parte o todo de los compuestos de fórmula I y/o fórmula II están protonados. Esto puede pasar, por ejemplo, en condiciones de reacción ácidas.

En determinadas realizaciones de la presente invención, la formación del compuesto de fórmula V o un solvato de éste en este proceso permite una oxidación más eficiente en volumen del compuesto de fórmula I en comparación con un proceso en el que no se forma compuesto de fórmula V.

En determinadas realizaciones de este proceso, la formación del compuesto de fórmula V resulta en una relación menor del compuesto de fórmula III al compuesto de fórmula II en el producto, comparado con un proceso en el que no se forma compuesto de fórmula V o solvato de éste.

En determinadas realizaciones de este proceso, dicho resultado puede conseguirse debido a que la formación del compuesto de fórmula V o un solvato de éste tiene el efecto de que se forma menos compuesto 8-hidroxi de fórmula III durante la reacción de oxidación en comparación con una reacción de oxidación en la que no se forma compuesto de fórmula V o solvato de éste. En otras palabras, la formación del compuesto de fórmula V permite una mejora del perfil de subproductos del producto de la reacción.

En determinadas realizaciones de este proceso, dicho resultado puede conseguirse debido a que la formación de fórmula V o un solvato de éste tiene el efecto de que los compuestos de fórmula III pueden separarse del compuesto de fórmula V o el solvato de éste por precipitación del compuesto de fórmula V o el solvato de éste de la mezcla de reacción.

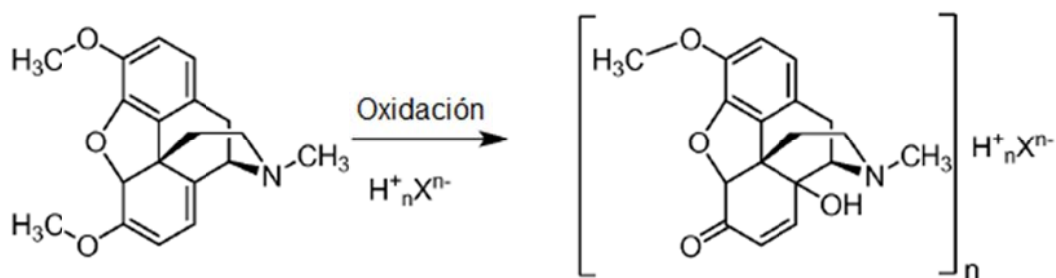
En determinadas realizaciones de este proceso, tiene lugar una combinación de estos efectos, es decir, dicho resultado se consigue debido a que se forman menos compuestos de fórmula III durante la oxidación y debido a que dichos compuestos de fórmula III pueden separarse del compuesto de fórmula V o solvato de éste.

Preferiblemente, la formación del compuesto de fórmula V o un solvato de éste reduce la formación de compuestos 8-hidroxi de fórmula III durante la reacción de oxidación y/o la presencia de compuestos 8-hidroxi de fórmula III en el producto de oxidación, comparado con una reacción de oxidación que no implica la etapa de formación del compuesto de fórmula V o un solvato de éste. La presencia de un compuesto de fórmula III en el producto puede reducirse por precipitación del compuesto de fórmula V. Esto puede reducir la formación de compuestos de fórmula II durante reacciones posteriores (por ejemplo, durante la conversión de oxicodeona preparada a partir de un compuesto de fórmula V a hidrocloreto de oxicodeona), comparado con reacciones que no implican la etapa de formación del compuesto de fórmula V o un solvato de éste.

La formación del compuesto de fórmula V o un solvato de éste también puede proporcionar una oportunidad para realizar etapas adicionales en este estadio para disminuir adicionalmente la cantidad de un compuesto 8-hidroxi en el compuesto de fórmula V o solvato de éste, reduciendo de esta manera las cantidades de compuesto de fórmula II que pueden formarse potencialmente a partir del compuesto 8-hidroxi durante una conversión posterior del compuesto de fórmula V, por ejemplo, durante una conversión a hidrocloreto de oxicodeona, bajo las condiciones de la técnica anterior. Estas etapas adicionales pueden comprender hidrogenación, tratamiento con calor, (re)cristalización, lavado del compuesto de fórmula V con un disolvente que elimina preferentemente el compuesto 8-hidroxi en lugar del compuesto de fórmula V o el solvato de éste, o cualesquiera combinaciones de los anteriores.

El proceso para preparar el compuesto de fórmula V o un solvato de éste según la presente invención se realiza oxidando un compuesto de fórmula I con un agente oxidante en presencia de uno o más ácidos de manera que se forma el compuesto de fórmula V. Un compuesto 8-hidroxi de fórmula III o una sal o solvato de éste puede formarse como subproducto durante la oxidación. Al final de la preparación del compuesto de fórmula V o un solvato de éste, dicho compuesto de fórmula V o solvato de éste puede proporcionarse como un sólido, una disolución, o una suspensión. El compuesto de fórmula V o un solvato de éste puede funcionar como un material de partida o intermedio para procesos adicionales de la presente invención, por ejemplo, procesos para preparar un opioide de fórmula IV o una sal o solvato de éste (opcionalmente farmacéuticamente aceptable). El compuesto de fórmula V y el solvato de éste se describirán con más detalle más adelante.

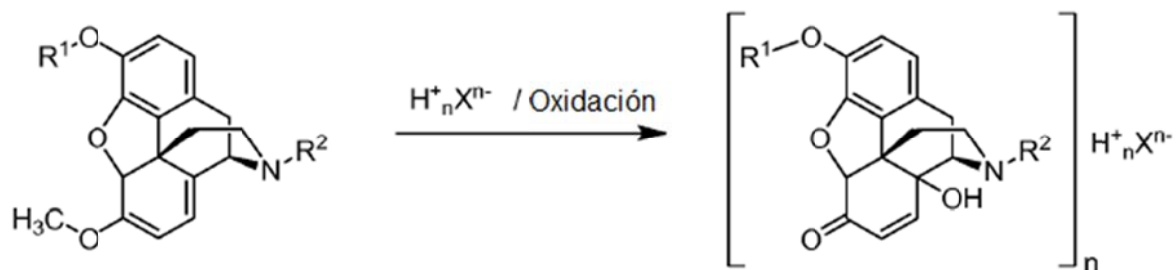
En un aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula V o solvato de éste que es una sal de 14-hidroxicodeinona (como compuesto de fórmula II) a partir de tebaína (como compuesto de fórmula I), y procesos para la conversión adicional de la sal de fórmula V a compuestos de fórmula IV o sales o solvatos de éstos, en particular a oxicodeona o hidrocloreto de oxicodeona, u otros opioides por una o más reacciones químicas adicionales. El proceso según la presente invención para preparar dicho compuesto de fórmula V se representa en el Esquema 11 siguiente:



Esquema 11

En este proceso, el ácido  $H^+_nX^{n-}$  es ácido sulfúrico.

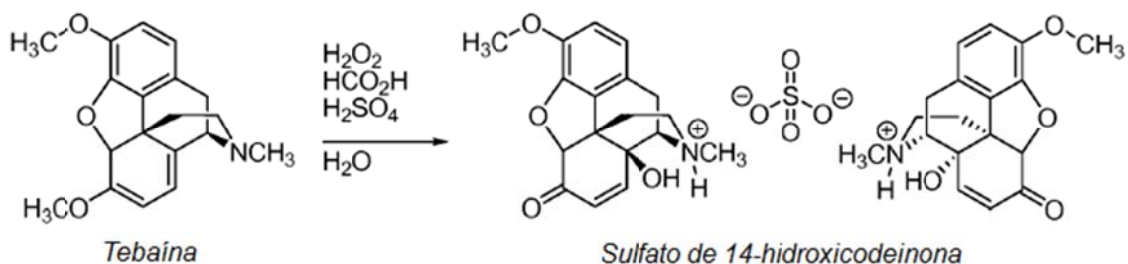
- 5 El proceso para preparar un compuesto de fórmula V puede realizarse como una reacción en un recipiente, en el que las etapas (a) y (b) se realizan simultáneamente. Dicha reacción en un recipiente se representa en el Esquema 12:



Esquema 12

- 10 En dicha reacción en un recipiente, al menos una parte del ácido  $H^+_nX^{n-}$  se añade típicamente antes del agente oxidante, o simultáneamente con el agente oxidante. En determinadas realizaciones, todo el ácido  $H^+_nX^{n-}$  se añade antes del agente oxidante, o simultáneamente con el agente oxidante.

Una reacción en un recipiente ejemplar para formar un compuesto de fórmula V, concretamente, sulfato de 14-hidroxicodeinona, se representa en el Esquema 13:



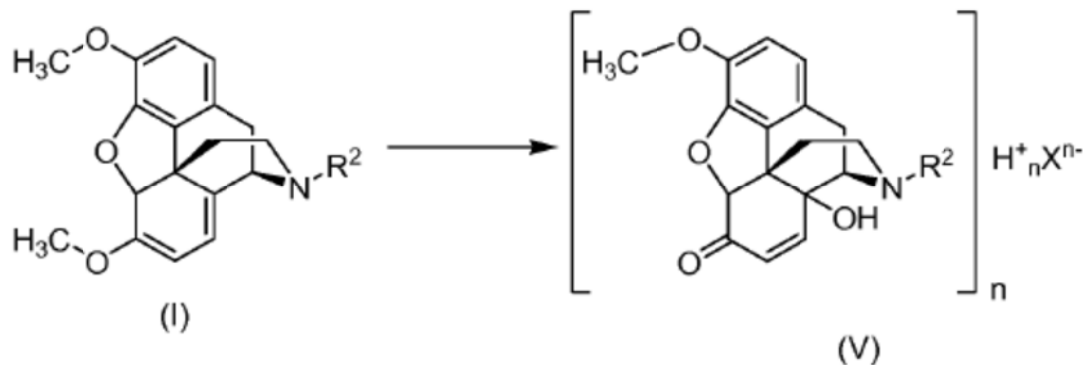
15 Esquema 13

En la reacción de oxidación representada en este Esquema, se usa un perácido formado a partir de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico como al menos un agente oxidante, y se usa ácido sulfúrico como el ácido  $H^+_nX^{n-}$ . Debe indicarse que no se excluye que al menos parte del ácido sulfúrico también forma un perácido en presencia del peróxido de hidrógeno, peróxido que también puede intervenir en la reacción de oxidación.

- 20 Las condiciones de la reacción de las etapas (a) y (b) (por ejemplo, tiempo, temperatura, pH, proporciones relativas de los reactivos) se describirán con detalle en lo siguiente. En una realización típica de la presente invención, se ajustan de manera que el producto resultante que contiene el compuesto de fórmula V carece de, o contiene aproximadamente 2.500 ppm o menos, aproximadamente 2.000 ppm o menos, aproximadamente 1.500 ppm o menos, aproximadamente 1.000 ppm o menos, aproximadamente 500 ppm o menos, o aproximadamente 100 ppm o menos de un compuesto 8-hidroxi de fórmula III.
- 25

## Reacción de oxidación

La reacción de oxidación de la etapa (a) del proceso según la presente invención se representa en el Esquema 14 y resulta en la formación del resto estructural de fórmula II, que a su vez es parte del compuesto de fórmula V (el compuesto de fórmula II se representa entre corchetes en el Esquema 14):



5

Esquema 14

La reacción de oxidación de la etapa (a) se opera generalmente hasta que al menos aproximadamente 90%, aproximadamente 92%, aproximadamente 95%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99% o aproximadamente 100% del compuesto de fórmula I se consume por la reacción. La cantidad de dicho compuesto que permanece en la reacción puede determinarse por cualquier método de determinación convencional, por ejemplo, por HPLC, por ejemplo el método de HPLC descrito en USP 34-NF 29, Primer Suplemento, Monograph on Oxycodone Hydrochloride, página 5016, Ensayo descrito en la columna de la derecha (oficial desde el 1 de diciembre, 2011).

10

El tiempo de la reacción de oxidación puede estar en cualquier lugar de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 34 horas, de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 32 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 30 horas, de aproximadamente 45 minutos a aproximadamente 28 horas, de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 21 horas, de aproximadamente 5 horas a aproximadamente 18 horas. En determinadas realizaciones, el tiempo de reacción es aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 7 horas, aproximadamente 8 horas, aproximadamente 9 horas, aproximadamente 10 horas, aproximadamente 11 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, o aproximadamente 17 horas.

20

La mezcla de reacción puede mantenerse a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C, de aproximadamente 10°C a aproximadamente 90°C, de aproximadamente 15°C a aproximadamente 80°C, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 70°C, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 60°C, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 55°C, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 45°C, de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C, o de aproximadamente 20°C a aproximadamente 35°C.

25

En determinadas realizaciones, por ejemplo, en una reacción realizada en un reactor de flujo, la mezcla de reacción puede mantenerse a una temperatura como se lista en la frase precedente, o puede mantenerse a una temperatura que supera algunos de los límites superiores de temperatura de la frase precedente, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 40°C a aproximadamente 95°C.

30

En determinadas realizaciones, la mezcla de reacción se mantiene a de aproximadamente 20°C a aproximadamente 45°C, preferiblemente de aproximadamente 25°C a aproximadamente 40°C, más preferiblemente de aproximadamente 25°C a aproximadamente 35°C, incluso más preferiblemente a aproximadamente 30°C.

35

Típicamente, la oxidación del compuesto de fórmula I durante la etapa (a) tiene lugar en presencia de un agente oxidante. Dicho agente oxidante se añade bien a la mezcla de reacción, o se forma in situ en la mezcla de reacción (por ejemplo, el perácido fórmico puede formarse in situ en una mezcla de reacción que comprende ácido fórmico y peróxido de hidrógeno). El compuesto de fórmula I se oxida entonces al compuesto de fórmula V, lo que resultará cuando el ácido  $H^+_nX^{n-}$  está presente.

40

El compuesto de fórmula I puede proporcionarse para la etapa (a) en una disolución o suspensión que comprende el compuesto de fórmula I y un disolvente adecuado. Un disolvente adecuado puede comprender o consistir en agua; un alcohol (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, isobutanol, *terc*-butanol, alcohol *terc*-amílico, 2-etoxietanol, 1-metoxi-2-propanol, etc.); un hidrocarburo aromático (por ejemplo, benceno, tolueno, xilol, etc.); un éter (por ejemplo, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, dietiléter, *terc*-butil metil éter, etc.); un éster de alquilo ( $C_1$ - $C_4$ ) de un ácido alcanico ( $C_1$ - $C_4$ ) (por ejemplo, formato de metilo, acetato de

45

metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, etc.); una amida (por ejemplo, dimetilformamida, dietilformamida, dimetilacetamida, u otras amidas de ácido alcanoico (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con N-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>); N-metilpirrolidona; formilmorfolina; o cualesquiera mezclas de cualquiera de los anteriores. En determinadas realizaciones, el reactivo que proporciona un ácido para el proceso (por ejemplo, ácido fórmico al 88% en agua), o el ácido en sí mismo puede actuar como disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende o consiste en agua, un éter, un alcohol, o una combinación de éstos. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende o consiste en metanol, tetrahidrofurano, n-propanol, isopropanol, acetona, etanol, 1-metoxi-2-propanol, 2-etoxietanol, alcohol *terc*-amílico, o una mezcla de agua con uno cualquiera de los anteriores. En determinadas realizaciones, el disolvente comprende o consiste en tetrahidrofurano, isopropanol, metanol, etanol, butanol, isobutanol, alcohol *terc*-amílico, n-propanol o cualquier combinación de éstos. En determinadas realizaciones, el disolvente es agua o una combinación de agua con otro disolvente. En determinadas realizaciones, el disolvente es isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua. En determinadas otras realizaciones, el disolvente carece o carece sustancialmente de agua (por ejemplo, cuando la reacción se realiza en cloroformo usando MCPBA como agente oxidante).

La relación del compuesto de fórmula I al disolvente se selecciona de manera que el compuesto de fórmula I está disuelto en el disolvente, es decir, de manera que se forma una suspensión o preferiblemente una disolución del compuesto de fórmula I. Si el agente oxidante contiene o se genera con un ácido que actúa como un disolvente (por ejemplo, ácido fórmico), o si el ácido H<sup>+</sup><sub>n</sub>X<sup>n-</sup> actúa como un disolvente, dicho ácido contribuye a la cantidad total de disolvente en la mezcla de reacción o es el único disolvente en la mezcla de reacción. La relación del compuesto de fórmula I (en mmoles) al disolvente (en mL) puede definirse como molaridad por la fórmula siguiente:

molaridad = (mmoles de compuesto de fórmula I) / (mililitros de disolvente).

Por ejemplo, cuando se usan 33,7 mmoles de compuesto I y 23,6 ml de agua más ácido fórmico, esto resulta en una molaridad de 1,43 (33,7/23,6). En la presente invención, la molaridad del compuesto de fórmula I en relación con el disolvente es preferiblemente  $\geq 0,8$ . En determinadas realizaciones, la molaridad es de 0,8 a 1,8, preferiblemente de 1,2 a 1,6 e incluso más preferiblemente de 1,3 a 1,5. En comparación, en WO 2008/130553, la molaridad es 0,67 ((10 mmoles de compuesto de fórmula I) / (15 ml de agua más ácido fórmico)). Cuanto menos disolvente se use, más eficientes en volumen pueden ser las etapas (a) y (b) si el rendimiento del proceso permanece constante. Así, la presente invención proporciona un proceso que permite el uso de menos disolvente, lo que a su vez puede reducir la carga medioambiental y/o costes de producción.

Antes de que se inicie la reacción de oxidación (por ejemplo, mediante la adición o generación de un agente oxidante), el compuesto de fórmula I puede estar presente en cualquier porcentaje de la mezcla de reacción. En determinadas realizaciones, está presente en una cantidad de partida de aproximadamente 1% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, de aproximadamente 15% a aproximadamente 35%, o de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% en peso de la mezcla de reacción completa. En determinadas realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula I comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 30% de la mezcla de reacción en peso. Al tener lugar la oxidación, la concentración del compuesto de fórmula I disminuye y puede acercarse finalmente a 0%.

El agente oxidante puede ser un perácido, un peróxido (que engloba peróxido de hidrógeno y sales de peróxido), un peryodinano, oxígeno singlete o cualquier combinación de éstos. Por ejemplo, un agente oxidante puede ser peróxido de hidrógeno, peroximonosulfato de potasio (por ejemplo, OXONE®), ácido perfórmico, ácido peracético (AcOOH), ácido persulfúrico, ácido m-cloroperoxibenzoico (MCPBA), ácido trifluoro peracético, oxígeno singlete, yodosilbenceno, K<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Li<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, K<sub>2</sub>SO<sub>5</sub>, NaSO<sub>5</sub>, o una mezcla apropiada de cualquiera dos o más de los anteriores. Dicho agente oxidante puede bien generarse in situ en la mezcla de reacción (por ejemplo, ácido perfórmico a partir de peróxido de hidrógeno y un ácido), o puede añadirse a la mezcla de reacción (por ejemplo, MCPBA).

En determinadas realizaciones, el agente oxidante es un perácido. Dicho perácido puede bien generarse in situ en la mezcla de reacción a partir de peróxido de hidrógeno y un ácido o a partir de otra combinación de reactivos que da lugar a la formación de un perácido (por ejemplo, a partir de una sal de peróxido y un ácido), o puede añadirse a la mezcla de reacción (por ejemplo, MCPBA, o un perácido generado ex situ, es decir, separadamente de la mezcla de reacción antes de su adición a la mezcla de reacción). Si el perácido se genera in situ, el peróxido puede añadirse después del ácido y/o a un pH de la mezcla de reacción que es menor de 7.

En determinadas realizaciones, el perácido puede ser ácido perfórmico, ácido peracético, MCPBA, peroximonosulfato de potasio (que contiene un grupo perácido), ácido trifluoro peracético, ácido persulfúrico, o una combinación de cualquiera de dos o más de éstos. Cuando dicho perácido se genera in situ, el ácido de partida correspondiente es ácido fórmico, ácido acético, ácido 3-clorobenzoico, monosulfato de potasio, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, o una mezcla de cualquiera de dos o más de los anteriores.

En determinadas realizaciones, el perácido comprende o es ácido perfórmico. Cuando el ácido perfórmico se genera in situ o ex situ, se genera en una realización a partir de ácido fórmico y peróxido de hidrógeno.

En determinadas realizaciones, el perácido comprende o es una combinación de ácido perbórico y ácido persulfúrico. Cuando dicha combinación se genera in situ o ex situ, se genera en una realización a partir de ácido fórmico, ácido sulfúrico y peróxido de hidrógeno.

5 En determinadas realizaciones, el agente oxidante es o se genera a partir de peróxido de hidrógeno (por ejemplo, añadido a la mezcla de reacción en disolución acuosa al 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, ó 70%). En determinadas realizaciones, se añade una disolución acuosa al 35% de peróxido de hidrógeno a la mezcla de reacción. En determinadas realizaciones, al inicio de la reacción, el peróxido de hidrógeno puede comprender aproximadamente 8-10% de la mezcla de reacción en volumen, y, al tener lugar la reacción de oxidación, la concentración de peróxido de hidrógeno disminuye y puede incluso alcanzar el 0%.

10 En general, el agente oxidante, por ejemplo, un perácido generado a partir de un ácido y peróxido de hidrógeno, está presente en una cantidad de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 5 moles por mol del compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 moles del agente oxidante por 1 mol del compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones, se usan aproximadamente 1, aproximadamente 1,1, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,8, o aproximadamente 1,9 moles del agente oxidante por mol del compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,6 moles del agente oxidante por mol del compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,25 moles del agente oxidante por mol del compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones, se usan de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,15 moles (por ejemplo, 1,05 equivalentes molares) de agente oxidante por mol del compuesto de fórmula I. En realizaciones en las que un perácido se genera in situ, la cantidad molar del componente de partida que contiene el grupo peroxi (por ejemplo, peróxido de hidrógeno) se considera que representa la cantidad molar del perácido resultante en la mezcla de reacción.

25 En aquellas realizaciones en las que el agente oxidante es un perácido generado in situ a partir de peróxido de hidrógeno y un ácido en la mezcla de reacción, se utilizan preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,6 moles de peróxido de hidrógeno por mol del compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones, se utilizan de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,25 moles de peróxido de hidrógeno por mol del compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones, se usan de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,15 moles (por ejemplo, 1,05 equivalentes molares) de peróxido de hidrógeno por mol del compuesto de fórmula I.

30 En aquellas realizaciones en las que el agente oxidante es un perácido generado in situ a partir de peróxido de hidrógeno y un ácido en la mezcla de reacción, el ácido para generar el perácido preferiblemente es o comprende ácido fórmico. Esto también engloba procesos en los que el perácido se genera a partir de una combinación de ácido fórmico y ácido sulfúrico.

35 La cantidad molar de un ácido usado para generar un perácido in situ puede ser menos de, igual a, o superar la cantidad molar del compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones, se utilizará un exceso de dicho ácido sobre la cantidad del compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones, dicho ácido se usa en exceso sobre la cantidad del peróxido (por ejemplo, peróxido de hidrógeno) que se usa para generar el perácido. En determinadas realizaciones, la cantidad del ácido usada para generar el perácido (por ejemplo, de ácido fórmico) es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 14 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de fórmula I, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 equivalentes molares, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 equivalentes molares, más preferiblemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6 equivalentes molares, más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares, incluso más preferiblemente de aproximadamente 2,5 a 4 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de fórmula I.

45 Cuando un ácido se usa para generar el agente oxidante in situ, pueden usarse dos ácidos durante un proceso que engloba las etapas (a) y (b): un primer ácido (que se usa para generar al menos una parte del perácido in situ en la etapa (a)), y un segundo ácido (que es el ácido  $H^+_nX^{n-}$  de la etapa (b), que en determinadas realizaciones también puede generar una parte del perácido in situ en la etapa (a)). El segundo ácido puede añadirse antes, simultáneamente con, o después de la adición del primer ácido. En determinadas realizaciones, los ácidos se premezclan y la pre-mezcla se añade a la disolución o suspensión. En determinadas realizaciones, el primer ácido y el segundo ácido pueden añadirse cada uno independientemente todos a la vez o en partes divididas. En determinadas realizaciones, el primer ácido es ácido fórmico. El segundo ácido es ácido sulfúrico.

55 El ácido  $H^+_nX^{n-}$  puede añadirse antes o durante la reacción de oxidación de la etapa (a), o en cualquier combinación de estos puntos de tiempo. Puede añadirse una vez, en varios lotes o continuamente durante un determinado periodo de tiempo. Puede añadirse en o durante varios puntos de tiempo en relación con la reacción de oxidación, por ejemplo, antes y durante la reacción de oxidación. El ácido  $H^+_nX^{n-}$  se añade antes y/o durante la reacción de oxidación, así el proceso que comprende las etapas (a) y (b) se realiza como una reacción en un recipiente. Dicha reacción en un recipiente puede ser más eficiente en cuanto a coste, tiempo y/o volumen y por lo tanto puede preferirse. Especialmente preferido es un proceso en el que el ácido  $H^+_nX^{n-}$  se añade a la mezcla de reacción antes de la reacción de oxidación de la etapa (a).



La etapa (b) del proceso se realiza añadiendo  $\text{H}_2\text{SO}_4$  como ácido  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$  a la mezcla de reacción.

La cantidad molar de  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$  presente en la etapa (b) puede ser la misma que o diferente de la cantidad molar del compuesto de fórmula I proporcionada para la etapa (a). Puede añadirse  $\text{H}_2\text{SO}_4$  en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 equivalente molar, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,75 equivalentes molares, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares, incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,45 a aproximadamente 0,55 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones, se añade  $\text{H}_2\text{SO}_4$  en una cantidad de aproximadamente 0,51 a aproximadamente 0,55 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de fórmula I.

En determinadas realizaciones, la cantidad de  $\text{H}^+$  proporcionada por  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$  en la etapa (b) está en un ligero exceso molar en comparación con el compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones, la cantidad molar de  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$  presente en la etapa (b) está en un intervalo de aproximadamente  $1/n + 10\%$  a aproximadamente  $1/n + 20\%$  equivalentes molares por un equivalente molar del compuesto de fórmula I.

En determinadas realizaciones, el ácido  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$  es el único ácido usado durante el proceso que engloba las etapas (a) y (b). En aquellas realizaciones en las que se usa un perácido como agente oxidante, dicho ácido  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$  es capaz de formar un perácido y se usará para generar dicho perácido.

En determinadas otras realizaciones, se añaden uno o más ácidos adicionales a la mezcla de reacción. En aquellas realizaciones en las que se usa un perácido como agente oxidante, puede usarse un ácido para generar el perácido que es diferente del ácido  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$ . Este ácido es entonces un ácido adicional.

La cantidad total de ácido usado durante las etapas (a) y (b) del proceso es importante, porque puede influir en si el compuesto de fórmula V precipita o no de la mezcla de reacción durante el proceso. La cantidad total de ácido incluye el ácido  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$  y, si está presente, el ácido usado para generar un perácido y cualquier ácido adicional añadido a la mezcla de reacción durante las etapas (a) y (b). La cantidad total de ácido puede variar de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 14,0 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I.

En determinadas realizaciones, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 10, de aproximadamente 1 a aproximadamente 8, de aproximadamente 1 a aproximadamente 7, de aproximadamente 1 a aproximadamente 6,5, de aproximadamente 1 a aproximadamente 6, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5,5, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4,5, de aproximadamente 1 a aproximadamente 4, de aproximadamente 1 a aproximadamente 3,5, o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 3,5 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I.

En determinadas realizaciones, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 equivalentes molares, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares, más preferiblemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares, incluso más preferiblemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 4 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I.

En determinadas realizaciones, se usan de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I.

En determinadas realizaciones en las que se usan un ácido  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$  y un ácido usado para generar el perácido (que es diferente de  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$ ), la relación molar del ácido  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$  al ácido usado para generar el perácido (por ejemplo, de ácido sulfúrico a ácido fórmico) es de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:0,5, de aproximadamente 1:17 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:15 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:14 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:12 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:1, de aproximadamente 1:9 a aproximadamente 1:2, de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 1:3, de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 1:3, de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 1:5, o un valor numérico que se encuentre en estos intervalos. En determinadas realizaciones, la relación molar del ácido  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$  al ácido usado para generar el perácido es de aproximadamente 1:8 a aproximadamente 1:3, preferiblemente de aproximadamente 1:7,5 a aproximadamente 1:4, más preferiblemente de aproximadamente 1:7 a aproximadamente 1:5, o un valor numérico que se encuentre en estos intervalos.

En determinadas realizaciones, se usan de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 equivalentes molares del ácido usado para generar un perácido por equivalente molar del compuesto de fórmula I, y se usan de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,9, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,75, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes

molares del ácido  $H^+_nX^{n-}$  por equivalente molar del compuesto de fórmula I. En dichas realizaciones, dicho primer ácido puede ser ácido fórmico. Dicho segundo ácido es ácido sulfúrico.

5 En determinadas realizaciones, se usan de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3,5 equivalentes molares del ácido usado para generar un perácido por equivalente molar del compuesto de fórmula I, y se usan de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1, de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 0,9, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,75, de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido  $H^+_nX^{n-}$  por equivalente molar del compuesto de fórmula I. En dichas realizaciones, dicho primer ácido puede ser ácido fórmico. Dicho segundo ácido es ácido sulfúrico.

10 En determinadas realizaciones, se usan de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares del ácido usado para generar un perácido por equivalente molar del compuesto de fórmula I, y se usan de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido  $H^+_nX^{n-}$  por equivalente molar del compuesto de fórmula I. En dichas realizaciones, dicho primer ácido puede ser ácido fórmico. Dicho segundo ácido es ácido sulfúrico.

15 En una realización preferida que utiliza ácido fórmico y ácido sulfúrico, la oxidación se realiza mediante la oxidación del compuesto de fórmula I en presencia de aproximadamente 12 equivalentes molares o menos, aproximadamente 10 equivalentes molares o menos, aproximadamente 8 equivalentes molares o menos, aproximadamente 7 equivalentes molares o menos, aproximadamente 6 equivalentes molares o menos, aproximadamente 4 equivalentes molares o menos, aproximadamente 3 equivalentes molares o menos, aproximadamente 2 equivalentes molares o menos, o aproximadamente 1 equivalente molar (por ejemplo, 1,05 equivalentes molares) o menos de ácido total por un equivalente molar del compuesto de fórmula I, en el que de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de ácido total provienen del ácido  $H^+_nX^{n-}$ . En una realización particular, el compuesto de fórmula I se oxida al compuesto de fórmula V mediante la exposición de cada equivalente molar del compuesto de fórmula I a (i) de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,6 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno, (ii) de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 9, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4 equivalentes molares del ácido usado para generar el perácido, y (iii) de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,5, de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 0,9, o de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido  $H^+_nX^{n-}$ . En determinadas realizaciones, se usan de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4 equivalentes molares del ácido usado para generar el perácido por un equivalente molar del compuesto de fórmula I. En determinadas realizaciones, se usan de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido  $H^+_nX^{n-}$ , y se usan de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4 equivalentes molares del ácido usado para generar el perácido. En determinadas realizaciones, se usan de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido  $H^+_nX^{n-}$ , y de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares del ácido usado para generar el perácido. En determinadas realizaciones, la realización de la reacción de oxidación en estas condiciones puede mejorar la eficiencia en volumen de la reacción y puede reducir el número y cantidades de subproductos formados durante la reacción de oxidación.

En determinadas realizaciones, una parte o todo del  $H_2SO_4$  se añade a la mezcla de reacción antes del ácido o el peróxido usado para generar el perácido, o en el mismo punto de tiempo.

40 En determinadas realizaciones, se añade  $H_2SO_4$  después del ácido usado para generar el perácido (por ejemplo, ácido fórmico). En determinadas realizaciones, la mezcla de reacción puede ya comprender ácido fórmico, y se añade entonces ácido sulfúrico.

45 El compuesto de fórmula V se precipita de la mezcla de reacción, bien debido a que la presencia del ácido  $H^+_nX^{n-}$  ( $H_2SO_4$ ) induce la precipitación del compuesto de fórmula V o un solvato de éste durante la reacción de oxidación, o debido a que además de dicha presencia, la precipitación se inicia o aumenta por otras medidas, por ejemplo, ajustando la temperatura de la disolución y/o añadiendo un antisolvente adecuado a la disolución, como se describe con más detalle más adelante. En determinadas realizaciones, la precipitación se consigue añadiendo un antisolvente adecuado. En determinadas realizaciones, la precipitación se consigue disminuyendo la temperatura por debajo de la temperatura de la reacción de la reacción de oxidación. El pH de la mezcla de reacción en este estadio de la reacción es generalmente ácido (por ejemplo, un pH de menos de aproximadamente 2). Es por lo tanto inesperado que en presencia del  $H^+_nX^{n-}$  en la mezcla de reacción pueda tener lugar la precipitación del compuesto de fórmula V o solvato de éste.

Las etapas de la reacción (a) y (b) se realizan típicamente en un disolvente.

55 En determinadas realizaciones, el agente oxidante es o comprende ácido per fórmico generado, por ejemplo, a partir de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico, y el disolvente es un alcohol, una mezcla de dos o más alcoholes, o una mezcla de un alcohol y agua. El disolvente puede ser metanol o una mezcla de metanol y agua. El disolvente puede ser isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua. El disolvente puede ser agua.

En determinadas realizaciones, el agente oxidante es o comprende ácido per fórmico y ácido persulfúrico generados, por ejemplo, a partir de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico y ácido sulfúrico, y el disolvente es un alcohol, una

mezcla de dos o más alcoholes, o una mezcla de un alcohol y agua. El disolvente puede ser metanol o una mezcla de metanol y agua. El disolvente puede ser isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua. El disolvente puede ser agua.

5 En determinadas realizaciones, el agente oxidante es o comprende ácido peracético, y el disolvente es agua, un alcohol, una mezcla de dos o más alcoholes, o una mezcla de un alcohol y agua.

10 En determinadas realizaciones, el proceso es para preparar 14-hidroxicodeinona (como compuesto de fórmula II) a partir de tebaína (como compuesto de fórmula I) y la etapa (a) se realiza con un agente oxidante formado a partir de un ácido y peróxido de hidrógeno. En determinadas realizaciones, la cantidad de ácido total presente en la mezcla de reacción es aproximadamente 12 equivalentes molares o menos, aproximadamente 10 equivalentes molares o menos, aproximadamente 8 equivalentes molares o menos, aproximadamente 7 equivalentes molares o menos, aproximadamente 6 equivalentes molares o menos, aproximadamente 4 equivalentes molares o menos, aproximadamente 3 equivalentes molares o menos, aproximadamente 2 equivalentes molares o menos, o aproximadamente 1 equivalente molar (por ejemplo, 1,05 equivalentes molares) o menos por equivalente molar de tebaína. En una realización particular, la tebaína se oxida al resto 14-hidroxicodeinona de fórmula V o un solvato de éste exponiendo cada equivalente molar de la tebaína a de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,6 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 9 equivalentes molares, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 8 equivalentes molares de ácido fórmico, y de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares de ácido sulfúrico. En determinadas realizaciones, se usan de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 equivalentes molares de ácido fórmico por un equivalente molar de tebaína. En determinadas realizaciones, se usan de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 4 equivalentes molares de ácido fórmico por un equivalente molar de tebaína.

15 En determinadas realizaciones, el proceso es para preparar 14-hidroxicodeinona (como compuesto de fórmula II) a partir de tebaína (como compuesto de fórmula I) y se realiza: (i) formando una disolución o una suspensión que comprende tebaína y de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4 equivalentes molares de un primer ácido (por ejemplo, ácido fórmico) por equivalente molar de tebaína, (ii) añadiendo de aproximadamente 0,4 a aproximadamente 0,6 equivalentes molares del ácido  $H^+_nX^{n-}$  (por ejemplo, ácido sulfúrico) por equivalente molar de tebaína a la disolución o la suspensión, (iii) añadiendo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,6 equivalentes molares de peróxido de hidrógeno a la disolución o la suspensión de (ii), y (iv) precipitando la sal de 14-hidroxicodeinona de fórmula V de la disolución o suspensión (por ejemplo, ajustando la temperatura de la disolución y/o añadiendo un antisolvente adecuado a la disolución, como se describe con más detalle más adelante). En determinadas realizaciones, la precipitación se consigue añadiendo un antisolvente adecuado. En determinadas realizaciones, la precipitación se consigue disminuyendo la temperatura por debajo de la temperatura de la reacción de la reacción de oxidación.

25 En determinadas realizaciones, la cantidad de compuestos de fórmula III en el producto de reacción que contiene el compuesto de fórmula V es menos de aproximadamente 2.500 ppm, menos de aproximadamente 2.000 ppm, menos de aproximadamente 1.500 ppm, menos de aproximadamente 1.000 ppm, menos de aproximadamente 500 ppm, menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, o menos de aproximadamente 1 ppm del compuesto de fórmula V. En determinadas realizaciones, la cantidad de compuestos de fórmula III en el producto de reacción que contiene el compuesto de fórmula V es la cantidad descrita en la Sección III. En determinadas realizaciones, el producto de reacción carece de compuestos de fórmula III.

30 En determinadas realizaciones, la tebaína se oxida a 14-hidroxicodeinona, en el que la mezcla de reacción comprende más de un ácido (por ejemplo, dos ácidos), y comprende menos de aproximadamente 14 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de tebaína (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 11, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10,5, o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5 equivalentes molares de ácido por equivalente molar de tebaína).

35 En determinadas realizaciones del proceso, la tebaína se oxida a 14-hidroxicodeinona en una disolución o suspensión que contiene una mezcla de ácido fórmico y ácido sulfúrico, comprendiendo la mezcla no más de aproximadamente 14 equivalentes molares de ácido total por un equivalente molar de tebaína (por ejemplo, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 11, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10,5, o de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 5 equivalentes molares de ácido por un equivalente molar de tebaína).

40 La reacción de oxidación puede prepararse en cualquier recipiente de reacción adecuado. En determinadas realizaciones, el recipiente de reacción es un reactor de flujo. En determinadas otras realizaciones, el recipiente de reacción no es un reactor de flujo. En determinadas realizaciones, el recipiente de reacción es un reactor de flujo continuo. En determinadas otras realizaciones, el recipiente de reacción no es un reactor de flujo continuo.

45 Precipitación y/o aislamiento del compuesto de fórmula V

50 El proceso según la presente invención comprende una etapa (c) de precipitación del compuesto de fórmula V o el solvato de éste de la mezcla de reacción.

Como ya se ha indicado en la sección de Definiciones, "precipitar" engloba "cristalizar" a no ser que se afirme otra cosa.

La precipitación del compuesto de fórmula V o el solvato de éste se considera sorprendente debido al pH ácido de la mezcla de reacción.

- 5 La precipitación puede empezar tan pronto como el  $H^+_nX^{n-}$  esté presente en la mezcla de reacción (por ejemplo, después de la adición de un ácido  $H^+_nX^{n-}$ ), o puede empezar en un punto de tiempo posterior. En otras palabras, puede tener lugar durante y/o después de la reacción de oxidación.

10 La precipitación del compuesto de fórmula V o el solvato de éste puede estar causada por la presencia del ácido  $H^+_nX^{n-}$  en la mezcla de reacción. Puede aumentarse añadiendo una cantidad adicional del ácido  $H^+_nX^{n-}$  a la mezcla de reacción durante la etapa (b).

En determinadas realizaciones, la precipitación del compuesto de fórmula V o el solvato de éste puede requerir el enfriamiento de la mezcla de reacción y/o la adición de un antidisolvente.

El compuesto de fórmula V o el solvato de éste, una vez precipitado, es aislado (es decir, se separa de la mezcla de reacción).

- 15 Una vez precipitado y aislado, el precipitado que contiene el compuesto de fórmula V puede, opcionalmente, someterse a una o más etapas adicionales para reducir la cantidad de cualquier compuesto de fórmula III residual en él (por ejemplo, (re)cristalización o tratamiento con calor) que se describen en la sección subsiguiente.

20 La precipitación del compuesto de fórmula V puede verse influida por la relación molar del anión  $X^{n-}$  al compuesto de fórmula I (véase anteriormente), por la cantidad de ácido total presente durante la reacción de oxidación (comparado con equivalentes molares del compuesto de fórmula I), por la temperatura antes, durante o después de la reacción de oxidación, por la cantidad de disolvente (por ejemplo, agua) presente en la mezcla de reacción, por la presencia de un antidisolvente añadido a la mezcla de reacción, por la velocidad a la que los reactantes se añaden durante el proceso a la mezcla de reacción, o por una combinación de cualquiera de los anteriores.

25 En determinadas realizaciones, la precipitación del compuesto de fórmula V o un solvato de éste se inicia y/o aumenta por uno o más de los siguientes:

(i) ajuste (por ejemplo, disminución) de la temperatura de la mezcla de reacción a la temperatura de precipitación;

(ii) adición de un antidisolvente;

(iii) adición de un cristal de siembra;

(iv) disminución del pH;

- 30 (v) cambio de la fuerza iónica de la mezcla de reacción (por ejemplo, por adición de una sal);

(vi) concentración de la mezcla de reacción;

(vii) reducción o parada de la agitación de la mezcla de reacción;

o cualquier otro método convencional para iniciar o aumentar la precipitación o cristalización.

35 Cuando la temperatura se ajusta a la temperatura de precipitación, esto significa que la precipitación del compuesto de fórmula V o el solvato de éste se inicia y/o aumenta ajustando la temperatura de la mezcla de reacción a o por encima de una temperatura a la que dicho compuesto precipita ("temperatura de precipitación"). La temperatura se ajusta bien realizando la reacción a la temperatura de precipitación, o disminuyendo la temperatura de la mezcla de reacción durante la reacción o después de la finalización de la reacción.

40 En determinadas realizaciones, la mezcla de reacción se ajusta a una temperatura de  $\leq 40$  °C para iniciar la precipitación, es decir, la temperatura de precipitación es  $\leq 40$  °C. En determinadas realizaciones, la precipitación se inicia a una temperatura de precipitación de aproximadamente -20°C, aproximadamente -15°C, aproximadamente -10°C, aproximadamente -5°C, aproximadamente 0°C, aproximadamente 5°C, aproximadamente 10°C, aproximadamente 15°C, aproximadamente 17°C, aproximadamente 19°C, aproximadamente 21°C, aproximadamente 23°C, aproximadamente 25°C, aproximadamente 27°C, aproximadamente 29°C,

45 aproximadamente 31°C, aproximadamente 33°C, aproximadamente 35°C, aproximadamente 37°C, o aproximadamente 40°C.

50 En determinadas realizaciones, la temperatura de precipitación está en un intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 40°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C, más preferiblemente de aproximadamente 5°C a aproximadamente 35°C, más preferiblemente de aproximadamente 5°C a aproximadamente 30°C, incluso más preferiblemente de aproximadamente 5°C a aproximadamente 20°C.

En determinadas realizaciones, la temperatura de precipitación está en un intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 22°C, preferiblemente de 5°C a aproximadamente 18°C, más preferiblemente de aproximadamente 8°C a aproximadamente 15°C.

5 En determinadas realizaciones, la temperatura de precipitación está en un intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 18°C; o de aproximadamente 8°C a aproximadamente 15°C.

En determinadas realizaciones, por ejemplo, en determinadas realizaciones en las que el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroxicodeinona, se usa un antidisolvente además de ajustar la temperatura a la temperatura de precipitación.

10 Si se usa un antidisolvente para iniciar la precipitación, la temperatura de precipitación puede estar en un intervalo de aproximadamente -20°C a aproximadamente 40°C, de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C, de aproximadamente 5°C a aproximadamente 35°C, de aproximadamente 5°C a aproximadamente 22°C, de aproximadamente 5°C a aproximadamente 18°C; o de aproximadamente 8°C a aproximadamente 15°C.

15 En determinadas realizaciones, la mezcla de reacción se enfría a una velocidad controlada durante la precipitación. En determinadas realizaciones, la velocidad de enfriamiento es aproximadamente 1°C, aproximadamente 2°C, aproximadamente 3°C, aproximadamente 4°C, o aproximadamente 5°C por hora.

20 Un factor importante que influye en la precipitación de un compuesto de fórmula V o un solvato de éste en un proceso según la presente invención puede ser la temperatura de la mezcla de reacción. Un factor adicional que influye en la precipitación parece ser la cantidad total de ácido en la mezcla de reacción. Otro factor que influye en la precipitación parece ser la molaridad de la mezcla de reacción. La adición de un antidisolvente también parece ser un factor que puede influir en la precipitación de un compuesto de fórmula V o un solvato de éste, por ejemplo, la precipitación de sulfato de 14-hidroxicodeinona. Actualmente se cree que la temperatura de precipitación se elevará cuando la cantidad total de ácido se disminuya.

25 Por lo tanto, en un proceso en el que el compuesto de fórmula V o el solvato de éste se precipita y en el que la cantidad total de ácido presente en la mezcla de reacción es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 14,0 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I, la temperatura de precipitación puede ser  $\leq 40^\circ\text{C}$  (es decir, 40°C o menos). En un proceso en el que la cantidad total de ácido presente en la mezcla de reacción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 equivalentes molares, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I, la temperatura de precipitación puede estar en un intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 40°C, preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 35°C. En un proceso en el que la cantidad total de ácido presente en la mezcla de reacción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 equivalentes molares, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I, la temperatura de precipitación puede estar en un intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 22°C; preferiblemente de aproximadamente 8°C a aproximadamente 20°C.

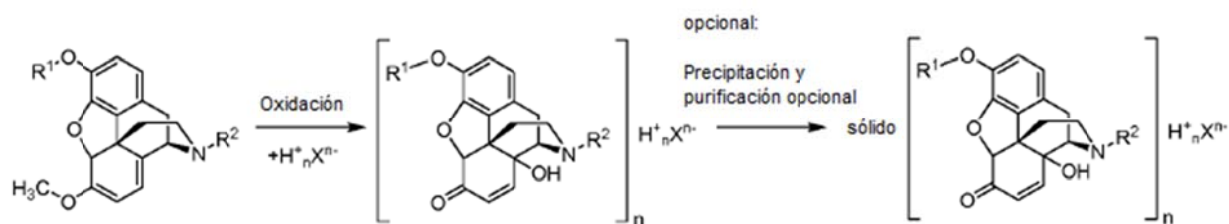
35 En determinadas realizaciones, se añade un antidisolvente para precipitar un compuesto de fórmula V o un solvato de éste, por ejemplo, sulfato de 14-hidroxicodeinona o un solvato de éste. Cuando se añade un antidisolvente a la mezcla de reacción, se añade bien durante o después de la etapa (b) y en una cantidad efectiva para iniciar y/o aumentar la precipitación. En determinadas realizaciones, la adición de un antidisolvente adecuado incrementa el rendimiento de la reacción. Un antidisolvente adecuado puede comprender o consistir en *tert*-butil metil éter, dietil éter, hexano(s), alcohol *tert*-amílico, metanol, etanol, isopropanol, 2-butanol, heptanos, xilenos, tolueno, acetona, 2-butanona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, 1-metoxi-2-propanol, 2-etoxietanol, n-propanol, 1-butanol, *tert*-butanol, isobutanol, acetato de isopropilo, 1,4-dioxano, 2-metil-tetrahidrofurano, formato de metilo, acetato de metilo, o una mezcla de dos o más de cualquiera de los anteriores. El sulfato de 14-hidroxicodeinona tiene una solubilidad muy baja/no es soluble en estos disolventes a temperatura ambiente. Los alcoholes y éteres listados son los antidisolventes preferidos. En algunas realizaciones, dicho antidisolvente es un alcohol, por ejemplo, metanol. En algunas realizaciones, dicho antidisolvente es un éter, por ejemplo, *tert*-butil metil éter y/o tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, dicho antidisolvente es una mezcla de un alcohol (por ejemplo, metanol) y un éter (por ejemplo, *tert*-butil metil éter y/o tetrahidrofurano), por ejemplo, una mezcla de metanol y *tert*-butil metil éter, o una mezcla de metanol y tetrahidrofurano, o una mezcla de *tert*-butil metil éter y tetrahidrofurano, o una mezcla de metanol, *tert*-butil metil éter, y tetrahidrofurano. Cuando se usan dos o más antidisolventes (por ejemplo, en una mezcla), pueden añadirse como una mezcla o separadamente.

50 Cuando se añade un cristal de siembra, dicho cristal de siembra es un cristal del compuesto de fórmula V o un solvato de éste. Este cristal de siembra puede actuar como núcleo de cristalización si la disolución del compuesto de fórmula V que resulta de la etapa (b) es metaestable. Puede hacerse metaestable concentrando la mezcla de reacción.

55 En el proceso según la presente invención, el precipitado se aísla de la mezcla de reacción (etapa de aislamiento (d)).

- En dicha etapa de aislamiento (d), el precipitado puede separarse del sobrenadante de cualquier manera convencional, por ejemplo, por filtración, centrifugación, decantación, o cualquier otro método convencional para separar una fase sólida de una fase líquida. En determinadas realizaciones, la relación de compuestos de fórmula III (por ejemplo, de 8-hidroxioxicodona) (bien en su forma de base libre o unido en una sal o solvato) al de fórmula II (que puede estar unido en el compuesto de fórmula V) en el precipitado es menor que la relación de compuestos de fórmula III (por ejemplo, de 8-hidroxioxicodona) al de fórmula II en el sobrenadante.
- 5
- Procesamiento adicional del compuesto de fórmula V o el solvato de éste
- En determinadas realizaciones, el precipitado que contiene el compuesto de fórmula V o el solvato de éste puede procesarse adicionalmente.
- 10
- En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o el solvato de éste se trata con una sustancia que convierte una parte o todo o sustancialmente todo el compuesto de fórmula III contenido en dicho precipitado en un compuesto de fórmula II, una sal de un compuesto de fórmula II (por ejemplo, en el compuesto de fórmula V), o un compuesto que no se convertirá en el compuesto de fórmula II durante el procesamiento adicional de la composición.
- 15
- En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o el solvato de éste se hidrogena. Generalmente, la hidrogenación se realiza en condiciones que son menos severas que las condiciones de hidrogenación descritas más adelante para la preparación de un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste. Por ejemplo, puede requerirse menos ácido para la hidrogenación del compuesto de fórmula V o el solvato de éste.
- 20
- En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o el solvato de éste se calienta para reducir adicionalmente la cantidad de un compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición.
- 25
- En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste puede lavarse con y/o (re)cristalizarse en un disolvente orgánico o disolvente acuoso en el que un compuesto de fórmula III o una sal o solvato de éste es más soluble que el compuesto de fórmula V o solvato de éste y/o el compuesto de fórmula II correspondiente. El lavado y/o (re)cristalización puede reducir adicionalmente la cantidad de un compuesto de fórmula III en el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste. El lavado y/o la (re)cristalización puede realizarse más de una vez, o pueden también combinarse secuencialmente.
- 30
- En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste se lava con y/o se (re)cristaliza en un disolvente que contiene o consiste en un éter, una cetona, un éster un alcohol, agua, un alcano (opcionalmente halogenado), un disolvente aromático (opcionalmente halogenado) o cualesquiera mezclas de éstos. El disolvente puede contener o consistir en uno o más de los disolventes siguientes: metanol, etanol, isopropanol, acetona, tetrahidrofurano, acetato de etilo, heptano, *tert*-butil metil éter, 1,2-dicloroetano, tolueno, 2-butanona (MEK), alcohol *tert*-amílico, cloroformo, xileno, y agua.
- 35
- En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste se lava con y/o se (re)cristaliza en un disolvente que consiste en un éter, un alcohol, agua, cloroformo, o cualquier mezcla de éstos. En determinadas realizaciones, dicho disolvente puede ser metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, *tert*-butanol, acetona, tetrahidrofurano, cloroformo, o una mezcla de agua con cualquiera de los anteriores.
- 40
- En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste se lava con y/o se (re)cristaliza con un disolvente que es *tert*-butil metil éter, tetrahidrofurano, metanol, etanol, acetona, isopropanol, o una mezcla de metanol:agua, THF:agua, acetona:agua, isopropanol:agua, o etanol:agua. En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste se lava y/o se (re)cristaliza con un disolvente que es *tert*-butil metil éter, tetrahidrofurano, metanol, o una mezcla
- 45
- metanol:agua.
- En determinadas realizaciones, preferiblemente en las que el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroxicodeinona y el compuesto de fórmula III es 8-hidroxioxicodona, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla 90:10 metanol:agua; mezcla 80:20 metanol:agua, mezcla 70:30 metanol:agua o mezcla 60:40 metanol:agua. En determinadas
- 50
- realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste se lava y/o se (re)cristaliza en una mezcla 80:20 ó 70:30 metanol:agua. La 8-hidroxioxicodona (y sus especies protonadas correspondientes) es más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroxicodeinona y por lo tanto se asume que un compuesto de fórmula III puede eliminarse del compuesto de fórmula V aislado o solvato de éste por el lavado y/o (re)cristalización.
- 55
- En determinadas realizaciones, preferiblemente en las que el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroxicodeinona y el compuesto de fórmula III es 8-hidroxioxicodona, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla 90:10 etanol:agua, mezcla

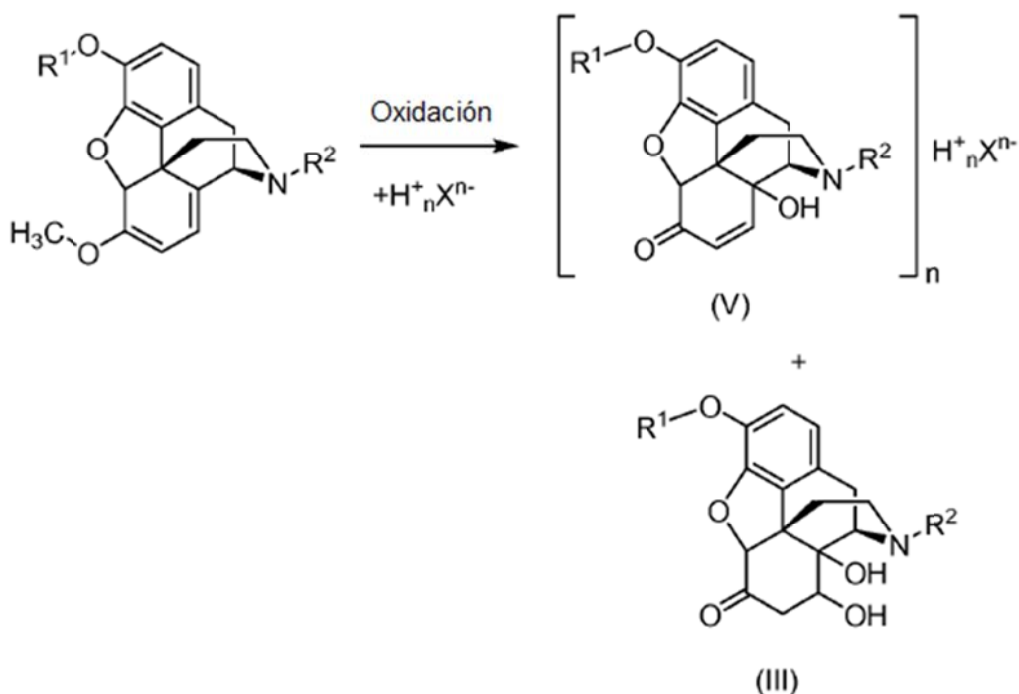
- 5 80:20 etanol:agua o mezcla 70:30 etanol:agua. En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla 90:10 etanol/agua. La 8-hidroxioxicodona (y sus especies protonadas correspondientes) es más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroxicodeinona y por lo tanto se asume que un compuesto de fórmula III puede eliminarse del compuesto de fórmula V aislado o solvato de éste por el lavado y/o (re)cristalización.
- 10 En determinadas realizaciones, preferiblemente en las que el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroxicodeinona y el compuesto de fórmula III es 8-hidroxioxicodona, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste se lava con y/o se (re)cristaliza en tetrahidrofurano o en una mezcla 90:10 tetrahidrofurano:agua. La 8-hidroxioxicodona (y sus especies protonadas correspondientes) es más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroxicodeinona y por lo tanto se asume que un compuesto de fórmula III puede eliminarse del compuesto de fórmula V aislado o solvato de éste por el lavado y/o (re)cristalización.
- 15 En determinadas realizaciones, preferiblemente en las que el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroxicodeinona y el compuesto de fórmula III es 8-hidroxioxicodona, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla 90:10 isopropanol:agua, mezcla 80:20 isopropanol:agua o mezcla 70:30 isopropanol. En determinadas realizaciones, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla 90:10 isopropanol:agua. La 8-hidroxioxicodona (y sus especies protonadas correspondientes) es más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroxicodeinona y por lo tanto se asume que un compuesto de fórmula III puede eliminarse del compuesto de fórmula V aislado o solvato de éste por el lavado y/o (re)cristalización.
- 20 En determinadas realizaciones, preferiblemente en las que el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroxicodeinona y el compuesto de fórmula III es 8-hidroxioxicodona, el precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste se lava con y/o se (re)cristaliza en una mezcla 70:30 acetona:agua o mezcla 80:20 acetona:agua. La 8-hidroxioxicodona (y sus especies protonadas correspondientes) es más soluble en estas mezclas que el sulfato de 14-hidroxicodeinona y por lo tanto se asume que un compuesto de fórmula III puede eliminarse del compuesto de fórmula V aislado o solvato de éste por el lavado y/o (re)cristalización.
- 25 El lavado del precipitado aislado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste puede realizarse de cualquier manera convencional en la técnica, por ejemplo, formando una suspensión de sólidos del compuesto.
- 30 El precipitado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste puede tratarse con un ácido adecuado para efectuar la conversión de un compuesto de fórmula III o sal de éste, si está presente, a finalmente un compuesto de fórmula V. En general, puede usarse cualquier ácido que se sepa que es capaz de convertir un  $\beta$ -hidroxi-cetona en una cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada, en las condiciones de la técnica anterior. Un ácido de Lewis adecuado puede ser, por ejemplo, cloruro de aluminio ( $\text{AlCl}_3$ ), bromuro de aluminio ( $\text{AlBr}_3$ ), trifluoruro de boro ( $\text{BF}_3$ ), dietil éterato de trifluoruro de boro ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ), cloruro de hierro(III) ( $\text{FeCl}_3$ ). Un ácido de Bronsted adecuado puede ser, por ejemplo, el ácido  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$ , ácido etanodioico, ácido acético, ácido para-tolueno sulfónico, un ácido mineral.
- 35 El precipitado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste también puede tratarse con un reactivo(s) deshidratante, por ejemplo, ácido oxálico ( $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ ) o cloruro de oxalilo ( $\text{COCl}_2$ ), tricloruro de fósforo ( $\text{PCl}_3$ ), tricloruro de fosforilo ( $\text{POCl}_3$ ), cloruro de tionilo ( $\text{SOCl}_2$ ), cloruro de sulfurilo ( $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ ), en condiciones adecuadas para efectuar la conversión de un compuesto de fórmula III o sal de éste, si está presente, en finalmente un compuesto de fórmula V.
- 40 El precipitado que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste también puede tratarse con un agente oxidante, por ejemplo, permanganato de potasio ( $\text{KMnO}_4$ ), óxido de cromo(VI) ( $\text{CrO}_3$ ), DMF-Cl,  $(\text{CH}_3)_2\text{SCl}$ , en condiciones adecuadas para efectuar la oxidación de cualquier compuesto de fórmula III o sal de éste, si está presente.
- 45 En determinadas realizaciones, la cantidad de cualquier compuesto de fórmula III o sal de éste en un producto que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste preparado por un proceso que comprende la etapa de precipitar y aislar el compuesto de fórmula V o solvato de éste como se describe en la presente memoria es menor que la cantidad correspondiente del compuesto de fórmula III o sal de éste en un producto que contiene el compuesto de fórmula II correspondiente preparado por un proceso que no incluye la formación y aislamiento de un compuesto de fórmula V o solvato de éste.
- 50 En determinadas realizaciones, la relación de compuesto de fórmula III a compuesto de fórmula V en el sobrenadante después de la precipitación del compuesto de fórmula V o solvato de éste es mayor que la relación de compuesto de fórmula III a compuesto de fórmula V en el precipitado.
- III. Niveles del compuesto de fórmula III en el producto que contiene compuesto de fórmula V que resulta del proceso según la Sección II
- 55 Así, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula V o un solvato de éste como se representa en el Esquema 15:



Esquema 15

El producto del proceso es el compuesto de fórmula V o un solvato de éste en su forma sólida (precipitada (por ejemplo, cristalizada)), y opcionalmente procesada adicionalmente.

- 5 El producto del proceso puede contener un compuesto de fórmula III o sal de éste como un subproducto de la reacción de oxidación, como se ilustra en el Esquema de reacción 16 siguiente:



Esquema 16

- 10 Dicho compuesto de fórmula III puede estar presente en el producto en la forma de su base libre, o en la forma de su sal o solvato. En condiciones ácidas de la reacción de oxidación según la presente invención, está presente típicamente en su forma protonada y formará por lo tanto una sal o un solvato de éste.

Dicho compuesto de fórmula III puede estar presente en la mezcla de reacción al final del proceso en forma disuelta o precipitada. Cuando el compuesto de fórmula V se precipita, dicho compuesto de fórmula III puede estar presente en el precipitado, en el licor madre, o en ambos.

- 15 Por lo tanto, la presente invención también proporciona un proceso para preparar una composición que comprende un compuesto de fórmula V o un solvato de éste, y un compuesto de fórmula III o una sal o solvato de éste como un subproducto. Las realizaciones para llevar a cabo dicho proceso se describen en la Sección II.

- 20 Siempre que un compuesto de fórmula III está comprendido en el producto del proceso (que es una composición como se define en el párrafo precedente), está presente en una determinada cantidad que se especificará en lo siguiente.

En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste que está presente en el producto del proceso es menor que la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste que está presente en un producto del mismo proceso realizado en ausencia del ácido  $H^+_nX^{n-}$ .



En determinadas realizaciones, el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o un solvato de éste contiene una cantidad de fórmula III o una sal o solvato de éste que es menor que la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste que estaría presente en un producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula II correspondiente o sal o solvato de éste preparado por el proceso en ausencia del ácido  $H^+X^n^-$ .

- 5 El compuesto de fórmula V o solvato de éste se precipita durante el proceso. En determinadas realizaciones, el precipitado contiene menos compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en relación con el compuesto de fórmula V o solvato de éste que el licor madre.

- 10 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste es menos de aproximadamente 2.500 ppm, menos de aproximadamente 2.250 ppm, menos de aproximadamente 2.000 ppm, menos de aproximadamente 1.750 ppm, menos de aproximadamente 1.500 ppm, o menos de aproximadamente 1.250 ppm del compuesto de fórmula V (relación de áreas de picos de HPLC).

- 15 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste es menos de aproximadamente 1.000 ppm, menos de aproximadamente 750 ppm, menos de aproximadamente 500 ppm, o menos de aproximadamente 400 ppm del compuesto de fórmula V o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC).

- 20 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste es menos de aproximadamente 300 ppm, menos de aproximadamente 275 ppm, menos de aproximadamente 250 ppm, menos de aproximadamente 225 ppm, menos de aproximadamente 200 ppm, menos de aproximadamente 175 ppm, menos de aproximadamente 150 ppm, o menos de aproximadamente 125 ppm del compuesto de fórmula V o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC).

- 25 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste es menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 90 ppm, menos de aproximadamente 80 ppm, menos de aproximadamente 70 ppm, menos de aproximadamente 60 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 40 ppm, menos de aproximadamente 30 ppm, o menos de aproximadamente 20 ppm del compuesto de fórmula V o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC).

- 30 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste es menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 8 ppm, menos de aproximadamente 6 ppm, menos de aproximadamente 4 ppm, o menos de aproximadamente 2 ppm del compuesto de fórmula V o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC).

- 35 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste es menos de aproximadamente 1 ppm, menos de aproximadamente 0,8 ppm, menos de aproximadamente 0,6 ppm, menos de aproximadamente 0,4 ppm, menos de aproximadamente 0,3 ppm, menos de aproximadamente 0,2 ppm, o menos de aproximadamente 0,1 ppm del compuesto de fórmula V o solvato de éste (por ejemplo, la cantidad de 8-hidroxioxicodona es de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 0,7 ppm del sulfato de 14-hidroxicodeinona) (relación de áreas de picos de HPLC).

- 40 La cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste puede tener un límite inferior de aproximadamente 0,01 ppm del compuesto de fórmula V o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC). El límite inferior también puede ser aproximadamente 0,05 ppm, aproximadamente 0,1 ppm, aproximadamente 0,3 ppm, aproximadamente 0,5 ppm, aproximadamente 0,7 ppm, aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 1,5 ppm, aproximadamente 2 ppm, o aproximadamente 3 ppm. Por ejemplo, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en el compuesto de fórmula V o sal o solvato de éste puede variar de aproximadamente 0,05 ppm a 1 ppm en una determinada realización, y de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 10 ppm en una determinada otra realización.

- 50 El producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste en determinadas realizaciones comprende de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 2.500 ppm, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2.250 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 2.000 ppm, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1.750 ppm, de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 1.500 ppm, o de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 1.250 ppm de compuesto de fórmula III o una sal o solvato de éste en relación con el compuesto de fórmula V (relación de áreas de picos de HPLC).

- 55 El producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste en determinadas realizaciones comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 1.000 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 800 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 700 ppm, de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 600 ppm, de aproximadamente 0,3 ppm a aproximadamente 500 ppm, o de

aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 400 ppm de compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en relación con el compuesto de fórmula V.

5 El producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V o solvato de éste en determinadas realizaciones comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 350 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 300 ppm, de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 275 ppm, de aproximadamente 0,3 ppm a aproximadamente 250 ppm, de aproximadamente 0,4 ppm a aproximadamente 225 ppm, o de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 200 ppm de compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en relación con el compuesto V.

10 En determinadas realizaciones, el producto del proceso que contiene el compuesto de fórmula V comprende el estereoisómero 8 $\alpha$ , el estereoisómero 8 $\beta$ , o una mezcla de estos dos estereoisómeros de un compuesto de fórmula III. En dichas realizaciones, menos estereoisómero 8 $\alpha$  y/o menos 8 $\beta$  puede estar presente que en un producto del proceso que se ha formado en ausencia del ácido H<sup>+</sup><sub>n</sub>X<sup>n-</sup>. En una realización, el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroxicodeinona, y el compuesto de fórmula III puede ser 8-hidroxioxicodona que tiene la estereoconfiguración 8 $\alpha$  y/o 8 $\beta$ .

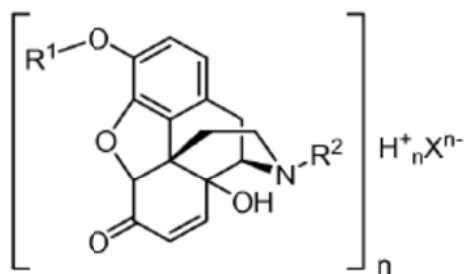
15 Como ya se ha indicado en la Sección II, en determinadas realizaciones del proceso de oxidación según la presente invención dicho resultado puede conseguirse debido a que la formación del compuesto de fórmula V o un solvato de éste tiene el efecto de que se forma menos compuesto de fórmula III 8-hidroxi durante la reacción de oxidación en comparación con una reacción de oxidación en la que no se forma compuesto de fórmula V o solvato de éste. En otras palabras, la formación del compuesto de fórmula V permite una mejora del perfil de subproductos del producto de la reacción.

En determinadas otras realizaciones del proceso de oxidación según la presente invención dicho resultado puede conseguirse debido a que la formación de fórmula V o un solvato de éste tiene el efecto de que los compuestos de fórmula III pueden separarse del compuesto de fórmula V o el solvato de éste, por ejemplo, por precipitación del compuesto de fórmula V o el solvato de éste de la mezcla de reacción.

25 En determinadas realizaciones tiene lugar una combinación de estos efectos. Esto es, dicho resultado se consigue debido a que se forman menos compuestos de fórmula III durante la oxidación y debido a que dichos compuestos de fórmula III pueden separarse del compuesto de fórmula V o solvato de éste.

IV. Compuesto que tiene la fórmula V que resulta del proceso según la Sección II

El proceso según la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula V o un solvato de éste



(V)

30

en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>n-</sup> y n se definen como anteriormente, en particular en la Sección I. X<sup>n-</sup> es SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>.

Dicho compuesto de fórmula V o solvato de éste se proporciona en su forma aislada, sólida, que en determinadas realizaciones es su forma cristalina.

35 Dicho compuesto de fórmula V o solvato de éste se obtiene por el proceso descrito en la Sección II. El producto del proceso puede tener las propiedades como se describe en la Sección III.

Dicho compuesto de fórmula V o solvato de éste puede funcionar como material o como intermedio para la síntesis de compuestos de fórmula IV o sales o solvatos de éstos (farmacéuticamente aceptables). Una composición que comprende dicho producto de fórmula V o solvato de éste, como se describe con más detalle en la Sección IV-A, también puede funcionar como un material de partida o como intermedio para la síntesis de compuestos de fórmula IV o sales o solvatos de éste (farmacéuticamente aceptables).

40

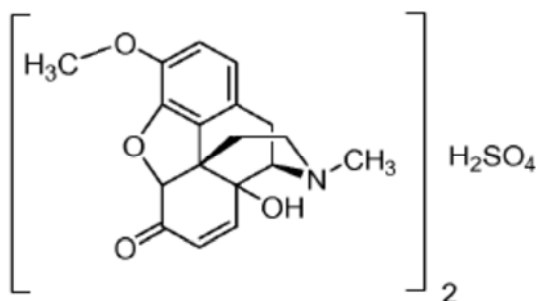
En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula V se proporciona por el proceso según la presente invención como su solvato. Dicho solvato puede ser cualquier producto de asociación de un compuesto de fórmula V con una molécula de disolvente. La relación molar de molécula(s) de disolvente por molécula de fórmula V puede

5 variar. La relación molar de disolvente a compuesto/sal en el solvato puede ser 1 (por ejemplo, en un monohidrato), más de 1 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 ó 6 en un polihidrato), o menos de 1 (por ejemplo, en un hemihidrato). La relación molar no necesita ser una relación entera, también puede ser, por ejemplo, 0,5 (como en un hemihidrato) ó 2,5. Por ejemplo, 1 molécula de agua por molécula de sulfato de 14-hidroxicodeinona se une en sulfato de 14-hidroxicodeinona monohidrato. El solvato del compuesto de fórmula V es en determinadas realizaciones un hidrato, por ejemplo, un monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato o hexahidrato, o un hidrato en el que la relación de agua por molécula no es necesariamente un número entero, sino que está en el intervalo de 0,5 a 10,0. En determinadas realizaciones, el solvato del compuesto de fórmula V es un hidrato en el que la relación de agua por molécula está en el intervalo de 1 a 8. En determinadas realizaciones, el solvato del compuesto de fórmula V es un hidrato en el que la relación de agua por molécula está en el intervalo de 1 a 6, es decir, un mono a hexahidrato. En determinadas realizaciones, el solvato del compuesto de fórmula V es un monohidrato o un pentahidrato.

En determinadas realizaciones,  $R^2$  es  $-CH_3$ . En otras palabras, en estas realizaciones, el compuesto de fórmula V es una sal de 14-hidroxicodeinona o solvato de éste.

15 En determinadas realizaciones,  $R^2$  es  $-H$ . En otras palabras, en estas realizaciones el compuesto de fórmula V es una sal de 14-hidroxi-norcodeinona o solvato de éste.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula V proporcionado por el proceso de la presente invención es



20 o un solvato de éste. El solvato puede ser un hidrato. La relación molar de disolvente a compuesto/sal en el solvato puede ser 1 (por ejemplo, en un monohidrato), más de 1 (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 ó 6 en un polihidrato), o menos de 1 (por ejemplo, en un hemihidrato). La relación molar no necesita ser una relación entera, también puede ser, por ejemplo, 0,5 (como en un hemihidrato) ó 2,5. Por ejemplo, 1 molécula agua por molécula de sulfato de 14-hidroxicodeinona se une en sulfato de 14-hidroxicodeinona monohidrato. El solvato es en determinadas realizaciones un hidrato, por ejemplo, un monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato, pentahidrato o hexahidrato, o un hidrato en el que la relación de agua por molécula no es necesariamente un número entero, sino que está en el intervalo de 0,5 a 10,0. En determinadas realizaciones, el solvato es un hidrato en el que la relación de agua por molécula está en el intervalo de 1 a 8. En determinadas realizaciones, el solvato es un hidrato en el que la relación de agua por molécula está en el intervalo de 1 a 6, es decir, un mono a hexahidrato. En determinadas realizaciones, el solvato es un monohidrato o un pentahidrato.

30 El compuesto de fórmula V o solvato de éste puede usarse como un intermedio o material de partida para preparar otro opioide o sal o solvato de éste, y para preparar un API que es un opioide o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica o forma de dosificación que contiene dicho API.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación producidas a partir de dicho compuesto de fórmula V o solvato de éste, preferiblemente, contienen menos compuesto de fórmula III y/o fórmula II que las composiciones farmacéuticas preparadas mediante un intermedio diferente, es decir, sin el compuesto de fórmula V.

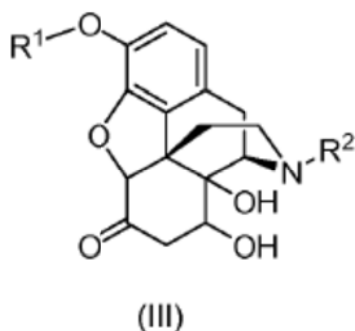
35 Los compuestos y composiciones que pueden prepararse a partir del compuesto de fórmula V o un solvato de éste se describirán en las secciones subsiguientes.

IV-A. Composiciones que comprenden el compuesto de fórmula V que resulta del proceso según la Sección II

El proceso de la presente invención proporciona además una composición que comprende un compuesto de fórmula V o un solvato de éste.

40 Dicha composición es un sólido. Es el precipitado que contiene el compuesto de fórmula V como se describe en la Sección IV.

En determinadas realizaciones, la composición que comprende el compuesto de fórmula V o solvato de éste comprende adicionalmente un compuesto de fórmula III:



en el que  $R^1$  y  $R^2$  se definen como en el compuesto de fórmula V,

o una sal o solvato de éste.

5 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición es la cantidad como se describe en la Sección III.

En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición es menos de aproximadamente 2.500 ppm, menos de aproximadamente 2.250 ppm, menos de aproximadamente 2.000 ppm, menos de aproximadamente 1.750 ppm, menos de aproximadamente 1.500 ppm, o menos de aproximadamente 1.250 ppm del compuesto de fórmula V (relación de áreas de picos de HPLC).

10 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición es menos de aproximadamente 1.000 ppm, menos de aproximadamente 750 ppm, menos de aproximadamente 500 ppm, menos de aproximadamente 400 ppm del compuesto de fórmula V o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC).

15 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición es menos de aproximadamente 300 ppm, menos de aproximadamente 275 ppm, menos de aproximadamente 250 ppm, menos de aproximadamente 225 ppm, menos de aproximadamente 200 ppm, menos de aproximadamente 175 ppm, menos de aproximadamente 150 ppm, o menos de aproximadamente 125 ppm del compuesto de fórmula V o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC).

20 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición es menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 90 ppm, menos de aproximadamente 80 ppm, menos de aproximadamente 70 ppm, menos de aproximadamente 60 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 40 ppm, menos de aproximadamente 30 ppm, o menos de aproximadamente 20 ppm del compuesto de fórmula V o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC).

25 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición es menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 8 ppm, menos de aproximadamente 6 ppm, menos de aproximadamente 4 ppm, o menos de aproximadamente 2 ppm del compuesto de fórmula V o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC).

30 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición es menos de aproximadamente 1 ppm, menos de aproximadamente 0,8 ppm, menos de aproximadamente 0,6 ppm, menos de aproximadamente 0,4 ppm, menos de aproximadamente 0,3 ppm, menos de aproximadamente 0,2 ppm, o menos de aproximadamente 0,1 ppm del compuesto de fórmula V o solvato de éste (por ejemplo, la cantidad de 8-hidroxioxicodona es de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 0,7 ppm del sulfato de 14-hidroxicodeinona) (relación de áreas de picos de HPLC).

35 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula V es 14-hidroxicodeinona, y la cantidad de 8-hidroxioxicodona en la composición es menos de aproximadamente 2.500 ppm, menos de aproximadamente 2.250 ppm, menos de aproximadamente 2.000 ppm, menos de aproximadamente 1.750 ppm, menos de aproximadamente 1.500 ppm, menos de aproximadamente 1.250 ppm, menos de aproximadamente 1.000 ppm, menos de aproximadamente 750 ppm, menos de aproximadamente 500 ppm, menos de aproximadamente 400 ppm, menos de aproximadamente 300 ppm, o menos de aproximadamente 200 ppm del sulfato de 14-hidroxicodeinona (relación de áreas de picos de HPLC).

40 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición tiene un límite inferior de aproximadamente 0,05 ppm del compuesto de fórmula V o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC). En determinadas realizaciones, el límite inferior es aproximadamente 0,1 ppm, aproximadamente 0,3 ppm, aproximadamente 0,5 ppm, aproximadamente 0,7 ppm, aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 1,5 ppm, aproximadamente 2 ppm, o aproximadamente 3 ppm. Por ejemplo, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición puede variar de aproximadamente 0,05 ppm a 1

ppm en una determinada realización, y de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 10 ppm en una determinada otra realización.

5 La composición en determinadas realizaciones comprende de aproximadamente 0,01 ppm a aproximadamente 2.500 ppm, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2.250 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 2.000 ppm, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1.750 ppm, de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 1.500 ppm, o de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 1.250 ppm de compuesto de fórmula III o una sal o solvato de éste en relación con el compuesto de fórmula V (relación de áreas de picos de HPLC).

10 La composición en determinadas realizaciones comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 1.000 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 800 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 700 ppm, de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 600 ppm, de aproximadamente 0,3 ppm a aproximadamente 500 ppm, o de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 400 ppm de compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en relación con el compuesto de fórmula V.

15 La composición en determinadas realizaciones comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 350 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 300 ppm, de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 275 ppm, de aproximadamente 0,3 ppm a aproximadamente 250 ppm, de aproximadamente 0,4 ppm a aproximadamente 225 ppm, o de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 200 ppm de compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en relación con el compuesto V.

20 La composición que comprende el compuesto de fórmula V y adicionalmente el compuesto de fórmula III puede comprender el compuesto de fórmula III como (i) isómero 8 $\alpha$ , (ii) isómero 8 $\beta$  o (iii) una combinación de isómero 8 $\alpha$  y 8 $\beta$ . En dichas realizaciones, el compuesto de fórmula II (que está contenido en el compuesto de fórmula V) puede ser 14-hidroxicodeinona, y el compuesto de fórmula III puede ser 8-hidroxiocodona. En dichas realizaciones, el compuesto de fórmula V puede ser sulfato de 14-hidroxicodeinona y el compuesto de fórmula III puede ser 8-hidroxiocodona.

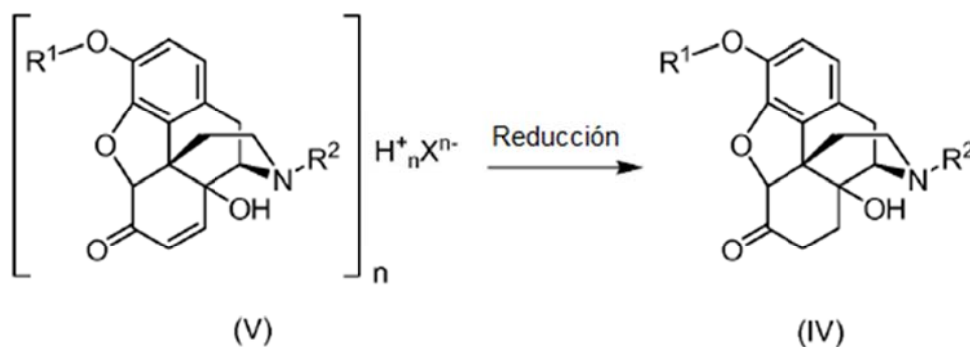
25 La composición que comprende el compuesto de fórmula V o solvato de éste puede usarse como un intermedio o material de partida para preparar otro opioide o sal o solvato de éste, y para preparar un API que es un opioide o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable, y/o una composición farmacéutica o forma de dosificación que contiene dicho API.

30 Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación producidas a partir de dicha composición que comprende el compuesto de fórmula V o solvato de éste, preferiblemente, contienen menos compuesto de fórmula III y/o fórmula II que las composiciones farmacéuticas preparadas mediante un intermedio diferente.

Los compuestos y composiciones que pueden prepararse a partir de la composición que comprende el compuesto de fórmula V o un solvato de éste se describirán en las secciones subsiguientes.

35 V. Procesos para la preparación de los compuestos de fórmula IV o sales o solvatos de éstos (farmacéuticamente aceptables)

La presente invención proporciona además un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) a partir de un compuesto que tiene la fórmula V o un solvato de éste como se representa en el Esquema 17 siguiente:



40 Esquema 17

comprendiendo el proceso las etapas de

(e) proporcionar una disolución o suspensión que comprende el compuesto de fórmula V o un solvato de éste como se define anteriormente; y

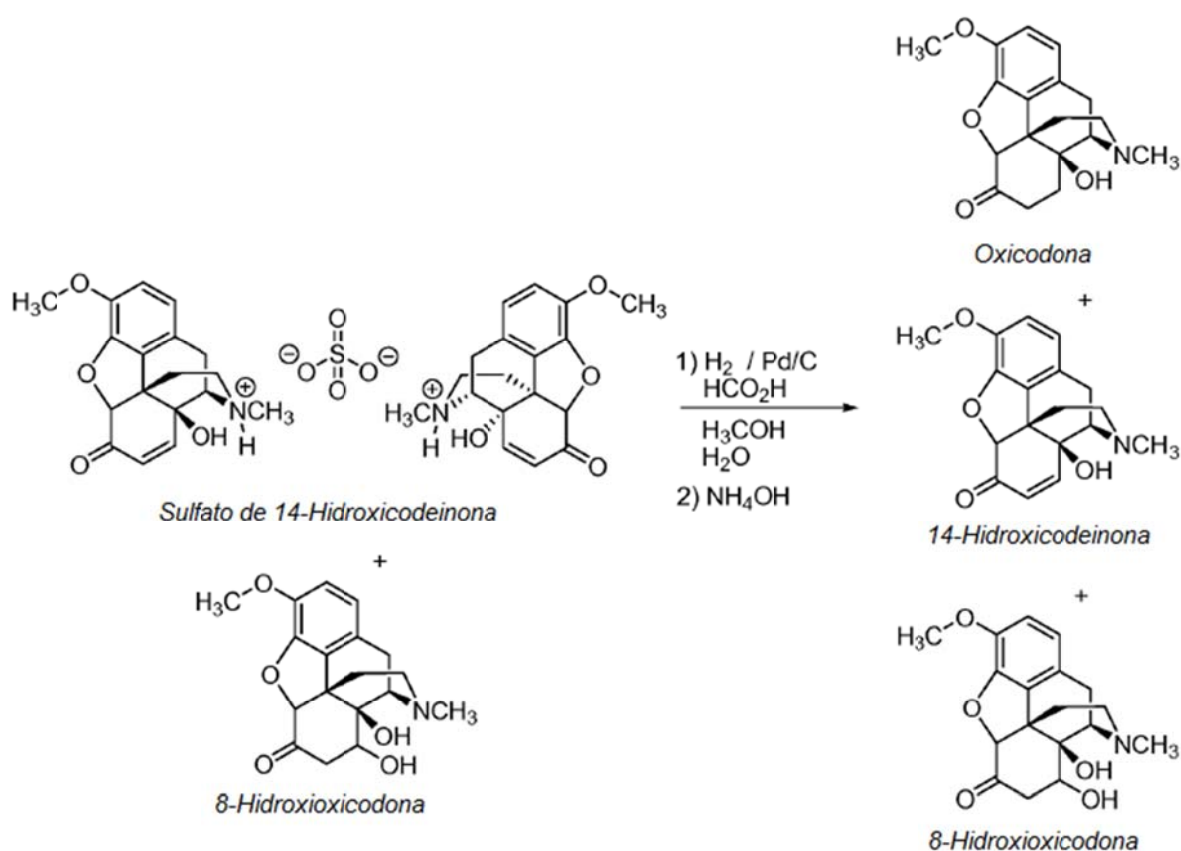
(f) reducir el compuesto de fórmula V al compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste,

en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^{n-}$  y  $n$  se definen como anteriormente.

- 5 La disolución o suspensión que comprende el compuesto de fórmula V o el solvato de éste se proporciona en la etapa (e) mediante la realización de las etapas (a) a (d) del proceso descrito en la sección II. El compuesto de fórmula V o solvato de éste aislado en la etapa (d) se disuelve o suspende para proporcionar la disolución o suspensión de dicho compuesto en la etapa (e).

- 10 En determinadas realizaciones, la reacción de reducción en la etapa (f) se realiza por hidrogenación. Dicha hidrogenación puede ser hidrogenación con  $H_2$  o hidrogenación por transferencia. Típicamente, la hidrogenación se realiza en presencia de un catalizador de hidrogenación.

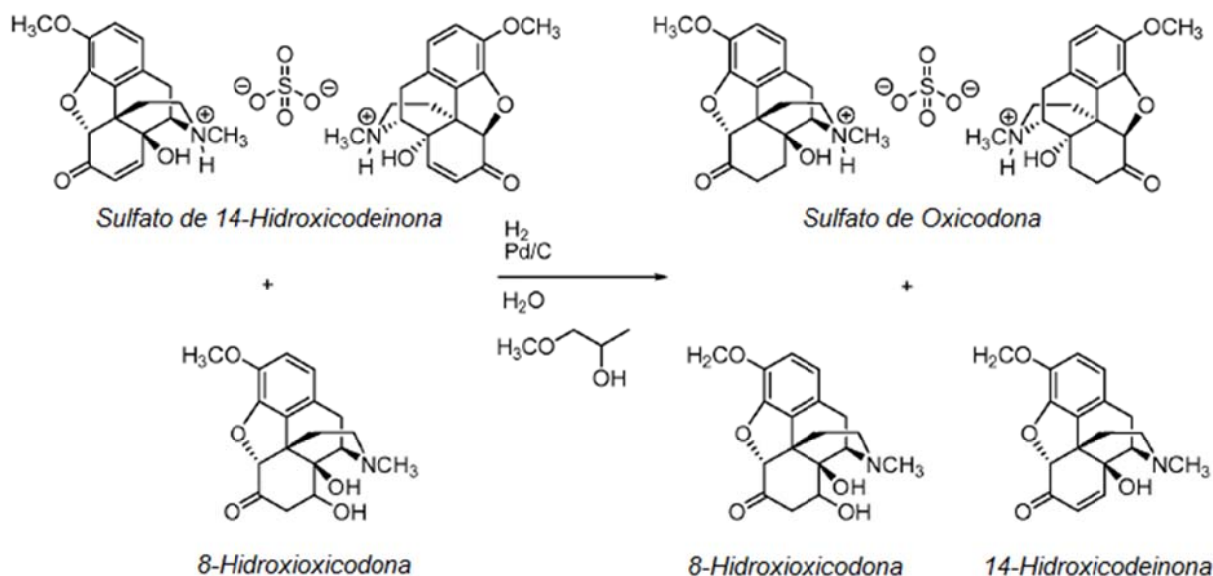
Una reacción de hidrogenación ejemplar se representa en el Esquema 18:



Esquema 18

- 15 El Esquema 18 tiene en cuenta que la 8-hidroxiopicodona (o, en general, un compuesto de fórmula III 8-hidroxi) o una sal de éste puede estar presente en el material de partida además del sulfato de 14-hidroxicodeinona (o cualquier otro compuesto de fórmula V). Dicho compuesto 8-hidroxi puede arrastrarse durante la reacción de reducción. O, como se ha discutido anteriormente respecto a la técnica anterior, si la reducción se realiza en condiciones ácidas, dicho compuesto 8-hidroxi puede convertirse parcialmente o completamente en el compuesto de fórmula II 14-hidroxi correspondiente (en el Esquema 18: 14-hidroxicodeinona) durante la reacción de reducción. Así,
- 20 el compuesto de fórmula II (en el Esquema 18: 14-hidroxicodeinona) y el compuesto de fórmula III (en el Esquema 18: 8-hidroxiopicodona) pueden estar presentes en el producto de reacción que contiene el compuesto de fórmula IV (en el Esquema 18: oxidona) como producto de reacción principal.

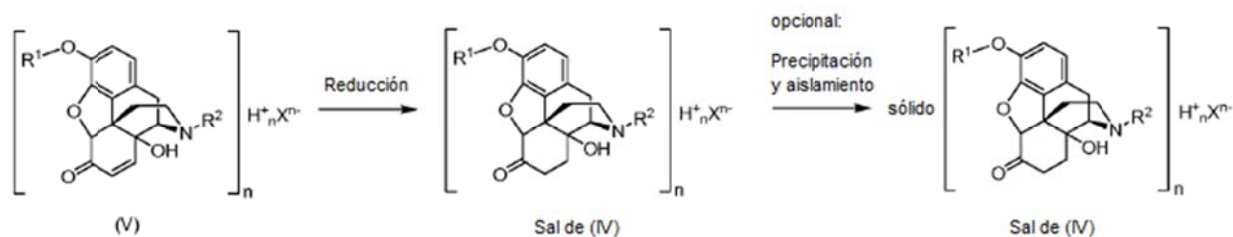
Una reacción de hidrogenación ejemplar adicional se representa en el Esquema 18A:



Esquema 18A

El Esquema 18A, como el Esquema 18, tiene en cuenta la presencia de 8-hidroxicodona y las consecuencias de dicha presencia. La desviación del Esquema 18, la reacción en el Esquema 18A no requiere la etapa (2), es decir, la adición de una base como  $\text{NH}_4\text{OH}$  después de la reacción de reducción. Así, los productos de la reacción de reducción pueden estar presentes en su forma protonada o una sal o solvato de éste. En una realización de la presente invención, el compuesto de fórmula IV (representado por oxidodona en el Esquema 18A) está presente como una sal o solvato de éste, en el que la sal tiene el mismo anión  $\text{X}^{n-}$  que el anión  $\text{X}^{n-}$  del material de partida, compuesto V. Dicho anión  $\text{X}^{n-}$  está representado por sulfato en el Esquema 18A. En un aspecto preferido, el compuesto de fórmula IV está presente como su sal sulfato o solvato de éste, y se precipita preferiblemente durante o después de la reacción de reducción y entonces se aísla en su forma sólida.

Así, en una realización, el compuesto de fórmula IV está presente como su sal con el anión  $\text{X}^{n-}$  (por ejemplo, como su sal sulfato) en la mezcla de reacción durante y después de la reacción de reducción, y esta sal o un solvato de éste puede aislarse opcionalmente de la mezcla de reacción, por ejemplo, por precipitación y aislamiento posterior del precipitado. En dicha realización, el proceso puede representarse por el esquema de reacción siguiente:



comprendiendo el proceso las etapas de

(a) a (d) del proceso descrito en la Sección II;

(e) proporcionar una disolución o suspensión del compuesto que tiene la fórmula V o un solvato de éste; y

(f) reducir el compuesto de fórmula V a la sal del compuesto de fórmula IV con  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$  y opcionalmente

(g) aislar la sal del compuesto de fórmula IV con  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$ ,

en el que  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{X}^{n-}$  y  $n$  se definen como anteriormente, y  $\text{X}^{n-}$  es  $\text{SO}_4^{2-}$ .

La precipitación y aislamiento de la sal del compuesto de fórmula IV con  $\text{H}^+_n\text{X}^{n-}$  puede resultar en un efecto de purificación adicional, ya que la sal precipitada puede contener menos compuesto de fórmula III y/o de fórmula II que el licor madre.

Si la hidrogenación se realiza en condiciones ácidas, los subproductos presentes en el material de partida y en el producto pueden estar presentes en su forma protonada, o como una sal o solvato de éste.

La hidrogenación se realiza generalmente a una temperatura de aproximadamente 35°C a aproximadamente 85°C, de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C, o de aproximadamente 40°C a aproximadamente 50°C.

En determinadas realizaciones, la hidrogenación se realiza con hidrógeno gas.

5 La hidrogenación usando hidrógeno gas se realiza a una presión adecuada. En determinadas realizaciones, la hidrogenación se realiza a una presión de aproximadamente 17 psia (117,21 kPa) a aproximadamente 100 psia (689,48 kPa). En determinadas realizaciones, se realiza a una presión de aproximadamente 35 psia (241,32 kPa) a aproximadamente 80 psia (551,58 kPa), por ejemplo, a aproximadamente 60 psia (413,69 kPa).

10 La reacción de hidrogenación puede operarse de aproximadamente 0,5 minutos a aproximadamente 48 horas, de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 3 minutos a aproximadamente 22 horas, de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 18 horas, de aproximadamente 7 minutos a aproximadamente 16 horas, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 12 minutos a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 12 horas, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas, de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 6 horas, o de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 6 horas. En determinadas realizaciones, la reacción de hidrogenación se opera de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas.

15 En determinadas realizaciones, la reacción de hidrogenación se opera durante aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 25 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 3,5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 4,5 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 5,5 horas, o aproximadamente 6 horas.

20 En determinadas realizaciones, la reacción de hidrogenación se opera durante aproximadamente 8 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 20 horas, o aproximadamente 24 horas.

25 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula IV o su sal o solvato que resulta de la hidrogenación se precipitará y opcionalmente se aislará de la reacción. Dicha precipitación puede tener lugar en aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 1 hora, aproximadamente 1,5 horas, aproximadamente 2 horas, aproximadamente 2,5 horas, aproximadamente 3 horas, aproximadamente 3,5 horas, aproximadamente 4 horas, aproximadamente 4,5 horas, aproximadamente 5 horas, aproximadamente 5,5 horas, o aproximadamente 6 horas después del inicio de la reacción. También puede tener lugar en un periodo de tiempo más largo, incluyendo el tiempo completo de la reacción. También puede tener lugar alternativamente o adicionalmente durante el periodo inmediatamente después del periodo de reacción, por ejemplo, durante el periodo de purgado después de una reacción de hidrogenación usando hidrógeno gas.

30 Una lista ejemplar de catalizadores de hidrogenación incluye, por ejemplo, Pd/C, paladio-carbón, una combinación de difenilsilano y Pd/C, Pd(Ph<sub>3</sub>P)/ZnCl<sub>2</sub>, una combinación de Pd/C con hipofosfito de sodio (por ejemplo, en ácido acético acuoso), Pt/C, Ru/C, Rh/C, PdO<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>, cinc, magnesio. En determinadas realizaciones, el catalizador es un catalizador de paladio (por ejemplo, Pd/C). En determinadas realizaciones, el catalizador de hidrogenación no es un metal, por ejemplo, cuando la hidrogenación es una hidrogenación por transferencia que carece de metal como se describe en Yang, J.W. et al., Angew. Chem. Int. Ed. (2004) 43:6660-6662.

35 En determinadas realizaciones, se usa un catalizador en soporte sólido, por ejemplo, para asegurar la finalización de la reacción después de contacto y/o para prevenir o minimizar potencialmente la formación de cualquier compuesto de fórmula II nuevo a partir de un compuesto de fórmula III (por ejemplo, formación de 14-hidroxicodeinona a partir de 8-hidroxioxicodona).

La hidrogenación por transferencia implica el uso de un reactivo de transferencia de hidrógeno.

40 Los reactivos de transferencia de hidrógeno adecuados incluyen HCO<sub>2</sub>H, HCO<sub>2</sub>H/HCO<sub>2</sub>Na, HCO<sub>2</sub>H/NEt<sub>3</sub>, HCHO, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HCO<sub>2</sub>Na/NEt<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/NEt<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>CSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>/NEt<sub>3</sub>, y una combinación de éstos. También podrían ser útiles otros donantes de hidrógeno, como isopropanol, indolina, ciclohexeno, borohidruro de sodio, tetrahydroquinolina, 2,5-dihidrofurano, ácido fosfórico, ditionito de sodio, y combinaciones de éstos. En determinadas realizaciones, el reactivo de transferencia de hidrógeno es una dihidropiridina, por ejemplo, como se describe en Yang, J.W. et al., Angew. Chem. Int. Ed. (2004) 43:6660-6662.

La hidrogenación puede hacerse por un método discontinuo o en una corriente de flujo continuo.

45 En determinadas realizaciones, la hidrogenación se hace por un método discontinuo. En un método discontinuo ejemplar, se carga un catalizador (por ejemplo, paladio sobre carbón) en un reactor discontinuo. Se añade una disolución o suspensión del compuesto de fórmula V o el solvato de éste. Si es necesario, también se añaden agua desionizada y ácido al reactor discontinuo. El reactor discontinuo se sella y se hidrogena (por ejemplo, a 60 psia (413,69 kPa), y 40°C ó 55°C) durante un periodo de tiempo suficiente para completar la hidrogenación (por ejemplo, durante 24 horas). El catalizador se retira entonces por filtración.

55



- 5 El compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste resultante puede precipitarse, por ejemplo, por la adición de hidróxido de amonio. Alternativamente, puede conseguirse una precipitación por la adición de un antidisolvente al filtrado, o por la preparación de una disolución supersaturada a partir de la cual se precipita el compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste resultante, por ejemplo, por enfriamiento. Los sólidos precipitados se lavan y secan entonces opcionalmente.
- 10 En determinadas realizaciones, la reacción de hidrogenación se lleva a cabo en una corriente de flujo continuo. Una reacción en una corriente de flujo continuo de los reactantes permite el transporte de materia en y fuera de la mezcla de reacción mientras la reacción está teniendo lugar. La operación de la reacción en una corriente de flujo continuo permite, por ejemplo, un mejor control de las condiciones de la reacción (incluyendo, por ejemplo, tiempo, temperatura, equivalentes de reactivos, presión, temperatura, tiempo de exposición de los reactantes a los catalizadores, pH, etc.), y el aislamiento y/o retirada del producto que tiene la fórmula IV de la mezcla de reacción mientras se está formando y/o antes de que se forme cualquier compuesto no deseado. En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula IV se retira de la mezcla de reacción mientras se está formando.
- 15 En determinadas realizaciones, la realización de la reacción en una corriente de flujo continuo permite la realización de la reacción a una temperatura que supera el punto de ebullición del disolvente, ya que la presión puede mantenerse de forma segura.
- 20 En determinadas realizaciones, la realización de la reducción en una corriente de flujo continuo incrementa el rendimiento de la reacción, incrementa la eficiencia en volumen de la reacción y/o disminuye el número y cantidades de subproductos formados durante la reacción de reducción, ya que el compuesto de fórmula IV se retira antes de que reaccione con y/o se degrade por los reactantes remanentes.
- 25 El compuesto de fórmula V o solvato de éste se disuelve en un disolvente adecuado antes y/o durante la reacción de hidrogenación. Un disolvente adecuado puede incluir o consistir en, por ejemplo, metanol, tetrahidrofurano, isopropanol, acetona, etanol, 1-metoxi-2-propanol, 2-etoxietanol, alcohol *terc*-amílico, isobutanol, 2-metil-tetrahidrofurano, n-propanol, 1-butanol, 2-butanol, *terc*-butanol, acetato de isopropilo, y di(etilen glicol) o una mezcla de agua con uno cualquiera de los anteriores. En determinadas realizaciones, el disolvente adecuado incluye o consiste en metanol, tetrahidrofurano, isopropanol, acetona, etanol, 1-metoxi-2-propanol, 2-etoxietanol, alcohol *terc*-amílico, o una mezcla de agua con uno cualquiera de los anteriores.
- 30 En determinadas realizaciones en las que preferiblemente el compuesto de fórmula III es una 8-hidroxioxicodona y el compuesto de fórmula IV es oxicondona, el disolvente adecuado es una mezcla 50:50 metanol:agua, mezcla 60:40 metanol:agua, mezcla 70:30 metanol:agua, mezcla 80:20 metanol:agua, mezcla 90:10 metanol:agua, mezcla 100:0 metanol:agua, mezcla 50:50 etanol:agua, mezcla 60:40 etanol:agua, mezcla 70:30 etanol:agua, mezcla 80:20 etanol:agua, mezcla 90:10 etanol:agua, mezcla 100:0 etanol:agua, mezcla 90:10 tetrahidrofurano:agua, mezcla 100:0 tetrahidrofurano:agua, mezcla 90:10 isopropanol:agua, mezcla 70:30 acetona:agua, mezcla 80:20 acetona:agua, o mezcla 90:10 acetona:agua. La 8-hidroxioxicodona es más soluble en estas mezclas que la oxicondona base y por lo tanto puede permanecer en disolución mientras la base libre de la oxicondona puede precipitarse por la adición de una base al final de la hidrogenación.
- 35 En determinadas realizaciones, el disolvente adecuado comprende o consiste en una mezcla de n-butanol y agua.
- En determinadas realizaciones, el disolvente adecuado comprende o consiste en una mezcla de 1-metoxi-2-propanol y agua.
- 40 En determinadas realizaciones, el disolvente adecuado es una mezcla de 1-metoxi-2-propanol y agua, en la que la relación de volumen de estos dos componentes es preferiblemente de 40:60 a 90:10 de 1-metoxi-2-propanol:agua, por ejemplo, 50:50 ó 80:20. Preferiblemente, la mezcla contiene más 1-metoxi-2-propanol que agua. En estas mezclas, la sal del compuesto de fórmula IV con X<sup>h</sup> ventajosamente precipita durante o después de la reacción de reducción.
- 45 En determinadas realizaciones, el disolvente puede contener una cantidad efectiva de ácido para solubilizar el compuesto de fórmula V o solvato de éste y para reducir la conversión del compuesto de fórmula V y/o compuesto de fórmula II a un compuesto de fórmula III durante la reacción de reducción. En determinadas realizaciones, no se añaden ácidos a la mezcla de reacción.
- 50 En determinadas realizaciones, el disolvente usado durante la reacción de reducción es diferente del disolvente usado durante la oxidación de un compuesto de fórmula I al compuesto de fórmula V como se describe en la Sección II. En determinadas otras realizaciones, se usan los mismos disolventes para reducción y oxidación.
- Una vez se ha completado la hidrogenación, el compuesto de fórmula IV, sal o solvato de éste puede precipitarse. En determinadas realizaciones, la precipitación del compuesto de fórmula IV, sal o solvato de éste se inicia y/o aumenta por uno o más de los siguientes:
- 55 (i) ajuste (por ejemplo, disminución) de la temperatura de la mezcla de reacción a la temperatura de precipitación;

- (ii) adición de un antidisolvente;
  - (iii) adición de un cristal de siembra;
  - (iv) cambio de la fuerza iónica de la mezcla de reacción (por ejemplo, por la adición de una sal);
  - (v) concentración de la mezcla de reacción;
- 5 (vi) reducción o parada de la agitación de la mezcla de reacción;

o cualquier otro método convencional para iniciar o aumentar la precipitación o cristalización.

10 Cuando la temperatura se ajusta a la temperatura de precipitación, esto significa que la precipitación del compuesto de fórmula IV o la sal o solvato de éste se inicia y/o aumenta mediante el ajuste de la temperatura de la mezcla de reacción a o por encima de una temperatura a la que dicho compuesto precipita ("temperatura de precipitación"). La temperatura bien se ajusta realizando la reacción a la temperatura de precipitación, o disminuyendo la temperatura de la mezcla de reacción durante la reacción o después de la finalización de la reacción.

15 En determinadas realizaciones, la mezcla de reacción se ajusta a una temperatura de  $\leq 40^{\circ}\text{C}$  para iniciar la precipitación, es decir, la temperatura de precipitación es  $\leq 40^{\circ}\text{C}$ . En determinadas realizaciones, la precipitación se inicia a una temperatura de precipitación de aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $-15^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $-10^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $-5^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $5^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $10^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $15^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $17^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $19^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $21^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $23^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $25^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $27^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $29^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $31^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $33^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $35^{\circ}\text{C}$ , aproximadamente  $37^{\circ}\text{C}$ , o aproximadamente  $40^{\circ}\text{C}$ .

20 En determinadas realizaciones, la temperatura de precipitación está en un intervalo de aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $40^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de aproximadamente  $-10^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $40^{\circ}\text{C}$ , más preferiblemente de aproximadamente  $-5^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $35^{\circ}\text{C}$ .

25 En determinadas realizaciones, la temperatura de precipitación de la sal del compuesto de fórmula IV o un solvato de dicha sal está en un intervalo de aproximadamente  $-10^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $30^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente de aproximadamente  $-5^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $25^{\circ}\text{C}$ , más preferiblemente de aproximadamente  $0^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $22^{\circ}\text{C}$ , más preferiblemente de aproximadamente  $5^{\circ}\text{C}$  a aproximadamente  $22^{\circ}\text{C}$ .

En determinadas realizaciones, se usa un antidisolvente además de ajustar la temperatura a la temperatura de precipitación. En determinadas realizaciones, por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula IV es sulfato de oximorfona o un solvato de éste, la precipitación también ocurrirá sin la adición de un antidisolvente.

30 En determinadas realizaciones, la precipitación se consigue por la adición de una base orgánica o inorgánica adecuada hasta que se alcanza un pH adecuado. Un pH adecuado puede ser un pH de  $\geq 3$ ,  $\geq 4$ ,  $\geq 5$ ,  $\geq 6$ , o  $\geq 7$ . Una base adecuada puede comprender o consistir en NaOH, KOH,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{HCO}_2\text{Na}$ ,  $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{NH}_4\text{OH}$  o cualesquiera mezclas de éstas.

35 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula IV se precipita como su sal o un solvato de éste. En dicha sal, el anión es preferiblemente el mismo  $\text{X}^{\ominus}$  que en el material de partida, compuesto V. Esta precipitación puede conseguirse por la adición de un antidisolvente a una disolución del compuesto de fórmula IV y su contraión, o preparando una disolución supersaturada (por ejemplo, por enfriamiento o concentración de una mezcla de reacción) de la que se precipita la sal resultante del compuesto de fórmula IV o solvato de éste, por ejemplo, por enfriamiento o por la adición de un cristal de siembra. Los sólidos precipitados se lavan y secan entonces opcionalmente. En un aspecto, esta precipitación puede conseguirse por la adición de uno o más de acetona, 1-metoxi-2-propanol, y *tert*-butil metil éter a una mezcla de reacción. Por ejemplo, puede añadirse acetona y/o 1-metoxi-2-propanol a una mezcla de reacción que ya puede comprender agua. En un aspecto, esta precipitación puede conseguirse usando una mezcla de agua y un antidisolvente, en particular una mezcla de agua y 1-metoxi-2-propanol como se ha descrito anteriormente. Dicha mezcla puede estar presente como disolvente de la reacción durante la reacción de reducción, o puede reemplazar el disolvente de la reacción después de la finalización de la reacción de reducción. La mezcla también puede prepararse añadiendo antidisolvente después de la finalización de la reacción.

50 Los antidisolventes adecuados adicionales pueden ser los antidisolventes descritos en la Sección II, y los antidisolventes descritos en los Ejemplos 5 y 6. Es decir, un antidisolvente adecuado puede comprender o consistir en *tert*-butil metil éter, dietil éter, hexano(s), alcohol *tert*-amílico, metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, *tert*-butanol, isobutanol, heptanos, xilenos, tolueno, acetona, 2-butanona, acetato de etilo, acetato de isopropilo, tetrahidrofurano, 2-metil-tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, 1-metoxi-2-propanol, 2-etoxietanol, 1,4-dioxano, formato de metilo, acetato de metilo, o una mezcla de dos o más de cualquiera de los anteriores. Los alcoholes y éteres listados son los antidisolventes preferidos.

El precipitado resultante puede aislarse, retirándolo así del licor madre y ventajosamente purificando adicionalmente la sal del compuesto de fórmula III y/o II que permanece en el licor madre.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula IV, sal o solvato de éste resultante comprende cantidades inferiores de un compuesto de fórmula III y/o fórmula II (o sal o solvato de éste) comparado con el compuesto de fórmula IV preparado por un proceso que no implica el uso de un compuesto de fórmula V como un material de partida o material intermedio.

Los compuestos de fórmula IV y composiciones que comprenden dichos compuestos de fórmula IV que pueden prepararse mediante el proceso de la presente invención se describen, por ejemplo, en la Sección VII más adelante. Las cantidades de compuestos de fórmula III y II que pueden estar presentes en las composiciones que comprenden los compuestos de fórmula IV se describen en la Sección VII más adelante. Estos compuestos de fórmula IV o composiciones que comprenden los compuestos de fórmula IV son el producto del proceso descrito en la presente sección o en la Sección VI subsiguiente.

En determinados casos, las composiciones que comprenden los compuestos de fórmula IV que son el producto del proceso descrito en la presente sección o en la Sección VI subsiguiente pueden usarse como composiciones farmacéuticas sin etapas de procesamiento o purificación adicionales, en particular sin etapas de reducción adicionales (por ejemplo, hidrogenación).

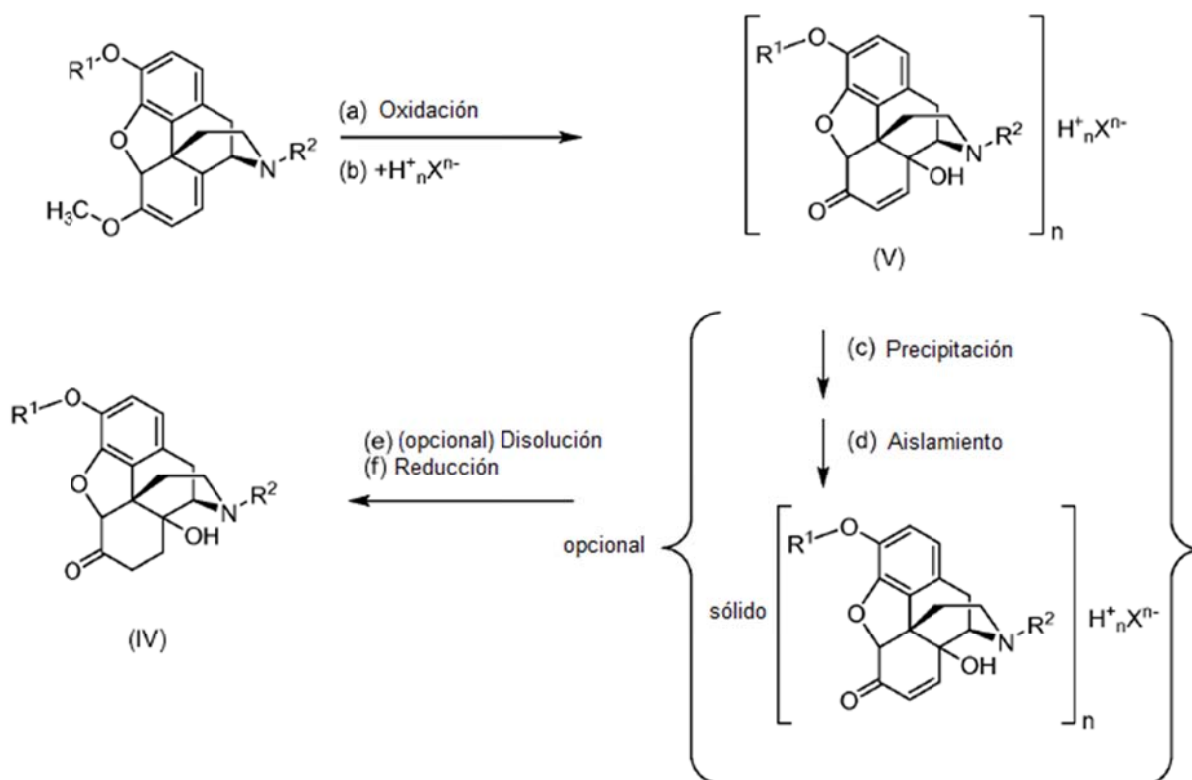
En determinadas realizaciones de este proceso que empieza a partir del compuesto de fórmula V o un solvato de éste, el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroxicodeinona o un solvato de éste, y el compuesto de fórmula IV es oxicodeinona o una sal o solvato de éste.

En determinadas realizaciones de este proceso que empieza a partir del compuesto de fórmula V o un solvato de éste, el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroxicodeinona o un solvato de éste, y el compuesto de fórmula IV es sulfato de oxicodeinona o un solvato de éste.

VI. Procesos para preparar un compuesto de fórmula IV empezando a partir de un compuesto de fórmula I

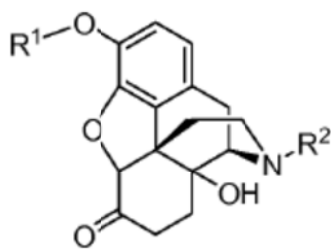
La presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV a partir de un compuesto de fórmula I a través de un compuesto de fórmula V o un solvato de éste. En este proceso, el compuesto de fórmula V o solvato de éste sirve como un intermedio. Dicho compuesto de fórmula V intermedio o el solvato de éste se aísla antes de su conversión en el compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste.

Así, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste a partir de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato de éste, comprendiendo el proceso (Esquema 19):



## Esquema 19

- (a) oxidar el compuesto de fórmula I;
- (b) añadir un ácido  $H^+_nX^{n-}$  a la mezcla de reacción antes y/o durante la reacción de oxidación;
- (c) precipitar el compuesto de fórmula V o un solvato de éste;
- 5 (d) aislar el compuesto de fórmula V o solvato de éste precipitado;
- (e) proporcionar una disolución o suspensión del compuesto de fórmula V o solvato de éste; y
- (f) reducir el compuesto de fórmula V o solvato de éste al compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste, en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^{n-}$  y  $n$  se definen como anteriormente.
- 10 En determinadas realizaciones, dicho proceso contendrá una etapa adicional, concretamente (g) aislar el compuesto de fórmula IV como su sal con  $H^+_nX^{n-}$  o como un solvato de dicha sal.
- En determinadas realizaciones, dicho proceso contendrá una etapa adicional, concretamente la liberación del compuesto de fórmula II como una base del compuesto de fórmula V antes de la etapa de reducción (f). En estas realizaciones, el compuesto de fórmula II en su forma de base libre se reduce posteriormente en la etapa (f) en lugar del compuesto de fórmula V.
- 15 En determinadas realizaciones, la etapa (f) del proceso resulta en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula IV. En determinadas realizaciones, la etapa (f) del proceso resulta no sólo en dicha sal o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula IV, sino que la composición completa resultante puede usarse como composición farmacéutica sin requerir procesamiento adicional (por ejemplo, purificación). En particular, puede usarse sin una hidrogenación adicional para retirar subproductos, por ejemplo, compuestos de fórmula II. Por ejemplo, el proceso puede resultar en una composición de sal de oxicodona que es adecuada para incorporación en una forma de dosificación, preparándose directamente la composición de sal de oxicodona a partir del producto de reducción de la etapa (f) por una conversión que no incluye una etapa de hidrogenación más/adicional.
- 20
- En determinadas realizaciones, la sal o solvato del compuesto de fórmula IV que resulta de la etapa (f) no es una sal o solvato farmacéuticamente aceptable.
- 25
- En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste que resulta de la etapa (f) puede convertirse en una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable en una etapa adicional al final del proceso. Los métodos para dicha conversión son conocidos en la técnica (por ejemplo, intercambio aniónico).
- 30
- En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula V o solvato de éste que es un intermedio del proceso tendrá las propiedades como se describe en la Sección IV.
- Todos los elementos de dicho proceso se han descrito ya anteriormente. Los compuestos de fórmula IV que pueden prepararse mediante el proceso, y las cantidades de compuestos de fórmula III y fórmula II que pueden estar presentes en composiciones que comprenden dichos compuestos de fórmula IV se describen en la Sección VII más adelante. Estos compuestos son el producto del proceso descrito en la presente sección.
- 35
- En lo siguiente, se describirá una realización ejemplar de dicho proceso. En él, el compuesto de fórmula (I) es tebaína o una sal o solvato de éste, el agente de oxidación comprende o es ácido per fórmico formado in situ a partir de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico, el ácido  $H^+_nX^{n-}$  en la etapa (b) es ácido sulfúrico que se añade a la mezcla de reacción, el compuesto que tiene la fórmula V es sulfato de 14-hidroxicodeinona o un solvato de éste, y el compuesto de fórmula IV es oxicodona o una sal o solvato de éste.
- 40
- En otra realización ejemplar, el compuesto de fórmula (I) es tebaína o una sal o solvato de éste, el agente de oxidación comprende o es ácido per fórmico formado in situ a partir de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico, el ácido  $H^+_nX^{n-}$  en la etapa (b) es ácido sulfúrico que se añade a la mezcla de reacción, el compuesto que tiene la fórmula V es sulfato de 14-hidroxicodeinona o un solvato de éste, y el compuesto de fórmula IV es sulfato de oxicodona o un solvato de éste.
- 45
- VII. Compuestos de fórmula IV que resultan del proceso según la Sección V o VI
- El proceso según la Sección V o VI proporciona un compuesto de fórmula IV:

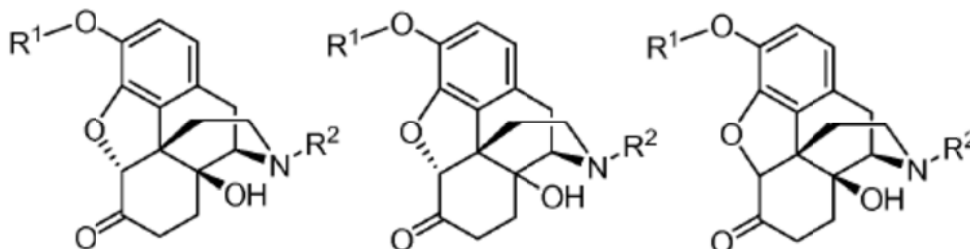


(IV)

en el que  $R^1$  y  $R^2$  se definen como anteriormente,

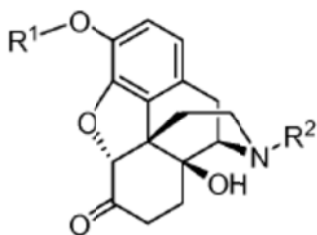
o una sal o solvato de éste.

En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula IV tiene una de las estereoconfiguraciones siguientes:



5

En realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula IV tiene la estereoconfiguración representada a continuación:



La sal o solvato del compuesto de fórmula IV puede ser una sal o solvato farmacéuticamente aceptable. Dichas sales o solvatos se conocen en la técnica.

- 10 En realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula IV se selecciona del grupo que consiste en oxicodona, noroxicodona, sales de éstos y solvatos de éstos. En realizaciones más preferidas, se selecciona del grupo que consiste en oxicodona, sales de ésta y solvatos de ésta. En realizaciones incluso más preferidas, es una sal de oxicodona. En realizaciones incluso más preferidas, es hidrocloreuro de oxicodona.

En determinadas realizaciones preferidas, el compuesto de fórmula IV se proporciona como su sal sulfato.

- 15 Como ya se ha indicado anteriormente, el producto del proceso que engloba las etapas (e) y (f) es preferiblemente sulfato de oxicodona.

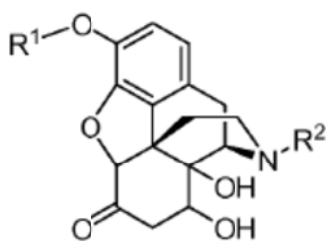
VII-A. Composiciones que comprenden el compuesto de fórmula IV que resulta del proceso según la Sección VI

El proceso según la presente invención proporciona además una composición que comprende un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste (opcionalmente farmacéuticamente aceptable).

- 20 Dicha composición es el producto del proceso descrito en la Sección VI.

Dicha composición puede ser un sólido o un líquido. En determinadas realizaciones, es un sólido. En determinadas realizaciones, es el precipitado que contiene el compuesto de fórmula IV como se describe en la Sección VI.

En determinadas realizaciones, la composición que comprende el compuesto de fórmula IV o la sal o solvato de éste (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) comprende adicionalmente un compuesto que tiene la fórmula III:



(III)

en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se definen como en el compuesto de fórmula IV,

o una sal o solvato de éste.

5 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición es menos de aproximadamente 2.500 ppm, menos de aproximadamente 2.250 ppm, menos de aproximadamente 2.000 ppm, menos de aproximadamente 1.750 ppm, menos de aproximadamente 1.500 ppm, o menos de aproximadamente 1.250 ppm del compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC).

10 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición es menos de aproximadamente 1.000 ppm, menos de aproximadamente 750 ppm, menos de aproximadamente 500 ppm, o menos de aproximadamente 400 ppm del compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC).

15 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición es menos de aproximadamente 300 ppm, menos de aproximadamente 275 ppm, menos de aproximadamente 250 ppm, menos de aproximadamente 225 ppm, menos de aproximadamente 200 ppm, menos de aproximadamente 175 ppm, menos de aproximadamente 150 ppm, o menos de aproximadamente 125 ppm del compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC).

20 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición es menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 90 ppm, menos de aproximadamente 80 ppm, menos de aproximadamente 70 ppm, menos de aproximadamente 60 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 40 ppm, menos de aproximadamente 30 ppm, o menos de aproximadamente 20 ppm del compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC).

25 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición es menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 8 ppm, menos de aproximadamente 6 ppm, menos de aproximadamente 4 ppm, o menos de aproximadamente 2 ppm del compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC).

30 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición es menos de aproximadamente 1 ppm, menos de aproximadamente 0,8 ppm, menos de aproximadamente 0,6 ppm, menos de aproximadamente 0,4 ppm, menos de aproximadamente 0,3 ppm, menos de aproximadamente 0,2 ppm, o menos de aproximadamente 0,1 ppm del compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste (por ejemplo, la cantidad de 8-hidroxioxicodona es de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 0,7 ppm del sulfato de 14-hidroxicodeinona) (relación de áreas de picos de HPLC).

35 En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición tiene un límite inferior de aproximadamente 0,05 ppm del compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC). En determinadas realizaciones, el límite inferior es aproximadamente 0,1 ppm, aproximadamente 0,3 ppm, aproximadamente 0,5 ppm, aproximadamente 0,7 ppm, aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 1,5 ppm, aproximadamente 2 ppm, o aproximadamente 3 ppm. Por ejemplo, la cantidad del compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en la composición puede variar de aproximadamente 0,05 ppm a 1 ppm en una determinada realización, y de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 10 ppm en una determinada otra realización.

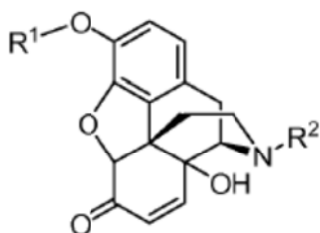
40 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula IV es oxicodeona o una sal o solvato de éste, y la cantidad de 8-hidroxioxicodona o sal o solvato de éste en la composición es menos de aproximadamente 2.500 ppm, menos de aproximadamente 2.250 ppm, menos de aproximadamente 2.000 ppm, menos de aproximadamente 1.750 ppm, menos de aproximadamente 1.500 ppm, menos de aproximadamente 1.250 ppm, menos de aproximadamente 1.000 ppm, menos de aproximadamente 750 ppm, menos de aproximadamente 500 ppm, menos de aproximadamente 400 ppm, menos de aproximadamente 300 ppm, o menos de aproximadamente 200 ppm de la oxicodeona (relación de áreas de picos de HPLC).

En determinadas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 2.500 ppm, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2.250 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 2.000 ppm, de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1.750 ppm, de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 1.500 ppm, o de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 1.250 ppm de compuesto de fórmula III o una sal o solvato de éste en relación con el compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC).

En determinadas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 1.000 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 800 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 700 ppm, de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 600 ppm, de aproximadamente 0,3 ppm a aproximadamente 500 ppm, o de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 400 ppm de compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en relación con el compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste.

En determinadas realizaciones, la composición comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 350 ppm, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 300 ppm, de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 275 ppm, de aproximadamente 0,3 ppm a aproximadamente 250 ppm, de aproximadamente 0,4 ppm a aproximadamente 225 ppm, o de aproximadamente 0,5 ppm a aproximadamente 200 ppm de compuesto de fórmula III o sal o solvato de éste en relación con compuesto IV o sal o solvato de éste.

En determinadas realizaciones, la composición que comprende el compuesto de fórmula IV o la sal o solvato de éste (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) comprende adicionalmente un compuesto que tiene la fórmula II



(II)

en el que  $R^1$  y  $R^2$  se definen como en el compuesto de fórmula IV, o una sal o solvato de éste.

La cantidad del compuesto que tiene la fórmula II o sal o solvato de éste en relación con la cantidad del compuesto que tiene la fórmula IV o sal o solvato de éste en la composición puede ser en determinadas realizaciones menos de aproximadamente 500 ppm, menos de aproximadamente 250 ppm, menos de aproximadamente 200 ppm, menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm o menos de aproximadamente 40 ppm (relación de áreas de picos de HPLC). En determinadas realizaciones, puede ser menos de aproximadamente 30 ppm, menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 20 ppm, menos de aproximadamente 15 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, o menos de aproximadamente 2,5 ppm (relación de áreas de picos de HPLC). En determinadas realizaciones, puede ser menos de aproximadamente 1 ppm, menos de aproximadamente 0,8 ppm, menos de aproximadamente 0,6 ppm, menos de aproximadamente 0,6 ppm, menos de aproximadamente 0,4 ppm, menos de aproximadamente 0,2 ppm, o menos de aproximadamente 0,1 ppm (relación de áreas de picos de HPLC).

En determinadas realizaciones, la cantidad del compuesto de fórmula II o sal o solvato de éste en la composición tiene un límite inferior de aproximadamente 0,05 ppm del compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste (relación de áreas de picos de HPLC). En determinadas realizaciones, el límite inferior es aproximadamente 0,1 ppm, aproximadamente 0,3 ppm, aproximadamente 0,5 ppm, aproximadamente 0,7 ppm, aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 1,5 ppm, aproximadamente 2 ppm, o aproximadamente 3 ppm. Por ejemplo, la cantidad del compuesto de fórmula II o sal o solvato de éste en la composición puede variar de aproximadamente 0,05 ppm a 1 ppm en una determinada realización, y de aproximadamente 1 ppm a aproximadamente 10 ppm en una determinada otra realización.

La composición en determinadas realizaciones comprende de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 500 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 250 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 200 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 100 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 50 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 25 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 10 ppm, de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 5 ppm, o de aproximadamente 0,05 ppm a aproximadamente 1 ppm de compuesto de fórmula II o sal o solvato de éste en relación con el compuesto IV o sal o solvato de éste.

5 En determinadas realizaciones en las que el compuesto de fórmula IV es oxicodona o una sal o solvato de éste y en las que el compuesto de fórmula II es 14-hidroxicodeinona o una sal o solvato de éste, la cantidad del compuesto que tiene la fórmula II en relación con la cantidad del compuesto que tiene la fórmula IV en la composición es menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 40 ppm, menos de aproximadamente 30 ppm, menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 20 ppm, menos de aproximadamente 15 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, menos de aproximadamente 2,5 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm, menos de aproximadamente 0,8 ppm, menos de aproximadamente 0,6 ppm, menos de aproximadamente 0,6 ppm, menos de aproximadamente 0,4 ppm, menos de aproximadamente 0,2 ppm, o menos de aproximadamente 0,1 ppm del compuesto de fórmula IV (relación de áreas de picos de HPLC).

10 La composición que comprende el compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste también puede comprender adicionalmente una combinación de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula II, preferiblemente en los límites para los compuestos sencillos II y III como se describe en los párrafos precedentes.

15 En una realización, dicho compuesto de fórmula IV es oxicodona o una sal o solvato de éste, dicho compuesto que tiene la fórmula III es 8 -hidroxioxicodona o una sal o solvato de éste, y dicho compuesto que tiene la fórmula II es 14-hidroxicodeinona o una sal o solvato de éste. El compuesto de fórmula IV puede ser una sal de oxicodona. En una realización, puede ser hidrocloreuro de oxicodona.

20 En otra realización, dicho compuesto de fórmula IV es noroxicodona o una sal o solvato de éste, dicho compuesto que tiene la fórmula III es 8-hidroxinoroxicodona o una sal o solvato de éste, y dicho compuesto que tiene la fórmula II es 14-hidroxinoroxicodeinona o una sal o solvato de éste.

25 En determinadas realizaciones, la composición que comprende el compuesto de fórmula IV o la sal o solvato de éste (opcionalmente farmacéuticamente aceptable) comprende adicionalmente tanto un compuesto de fórmula II como un compuesto de fórmula III. En determinadas realizaciones, la composición comprende una cantidad combinada de compuesto de fórmula II y compuesto de fórmula III que es menos de aproximadamente 3.000 ppm, menos de aproximadamente 2.750 ppm, menos de aproximadamente 2.500 ppm, menos de aproximadamente 2.250 ppm, menos de aproximadamente 2.000 ppm, menos de aproximadamente 1.750 ppm, menos de aproximadamente 1.500 ppm, o menos de aproximadamente 1.250 en relación con la cantidad del compuesto de fórmula IV (relación de áreas de picos de HPLC).

30 En determinadas realizaciones, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición es menos de aproximadamente 1.000 ppm, menos de aproximadamente 750 ppm, menos de aproximadamente 500 ppm, menos de aproximadamente 400 ppm, menos de aproximadamente 300 ppm, o menos de aproximadamente 275 ppm en relación con la cantidad del compuesto de fórmula IV (relación de áreas de picos de HPLC).

35 En determinadas realizaciones, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición es menos de aproximadamente 250 ppm, menos de aproximadamente 225 ppm, menos de aproximadamente 200 ppm, menos de aproximadamente 175 ppm, menos de aproximadamente 150 ppm, o menos de aproximadamente 125 ppm en relación con la cantidad del compuesto de fórmula IV (relación de áreas de picos de HPLC).

40 En determinadas realizaciones, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición es menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 90 ppm, menos de aproximadamente 80 ppm, menos de aproximadamente 70 ppm, menos de aproximadamente 60 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 40 ppm, menos de aproximadamente 30 ppm, o menos de aproximadamente 20 ppm en relación con la cantidad del compuesto de fórmula IV (relación de áreas de picos de HPLC).

45 En determinadas realizaciones, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición es menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 8 ppm, menos de aproximadamente 6 ppm, menos de aproximadamente 4 ppm, o menos de aproximadamente 2 ppm en relación con la cantidad del compuesto de fórmula IV (relación de áreas de picos de HPLC).

50 En determinadas realizaciones, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición es menos de aproximadamente 1 ppm, menos de aproximadamente 0,8 ppm, menos de aproximadamente 0,6 ppm, menos de aproximadamente 0,4 ppm, menos de aproximadamente 0,3 ppm, menos de aproximadamente 0,2 ppm, o menos de aproximadamente 0,1 ppm en relación con la cantidad del compuesto de fórmula IV (relación de áreas de picos de HPLC).

55 En determinadas realizaciones, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición tiene un límite inferior de aproximadamente 0,05 ppm del compuesto de fórmula IV (relación de áreas de picos de HPLC). En determinadas realizaciones, el límite inferior es aproximadamente 0,1 ppm, aproximadamente 0,3 ppm, aproximadamente 0,5 ppm, aproximadamente 0,7 ppm, aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 1,5 ppm, aproximadamente 2 ppm, o aproximadamente 3 ppm en relación con la cantidad del compuesto de fórmula IV (relación de áreas de picos de HPLC).



5 En determinadas realizaciones, la composición comprende menos de aproximadamente 200 ppm, menos de aproximadamente 150 ppm, menos de aproximadamente 100 ppm, o menos de aproximadamente 50 ppm de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato de éste, y/o menos de aproximadamente 1.000 ppm, menos de aproximadamente 750 ppm, menos de aproximadamente 500 ppm, menos de aproximadamente 300 ppm, menos de aproximadamente 200 ppm, o menos de aproximadamente 100 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato de éste.

10 En determinadas realizaciones, la composición comprende menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 20 ppm, menos de aproximadamente 15 ppm, o menos de aproximadamente 10 ppm de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato de éste, y/o menos de aproximadamente 300 ppm, menos de aproximadamente 200 ppm, menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 25 ppm, o menos de aproximadamente 10 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato de éste.

15 En determinadas realizaciones, la composición comprende menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 20 ppm, menos de aproximadamente 15 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, o menos de aproximadamente 1 ppm de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato de éste, y/o menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, o menos de aproximadamente 5 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato de éste.

20 En determinadas realizaciones, la composición comprende menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, menos de aproximadamente 4 ppm, menos de aproximadamente 3 ppm, menos de aproximadamente 2 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm, o menos de aproximadamente 0,5 ppm de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato de éste, y/o menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, menos de aproximadamente 3 ppm, menos de aproximadamente 2 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm, o menos de aproximadamente 0,5 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato de éste.

30 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula IV en la composición es oxycodona o una sal o solvato de éste, y la composición comprende adicionalmente (i) 8-hidroxi-oxycodona o una sal o solvato de éste y/o (ii) 14-hidroxicodona o una sal o solvato de éste, en el que la cantidad de la 8-hidroxi-oxycodona es menos de aproximadamente 2.500 ppm, menos de aproximadamente 2.250 ppm, menos de aproximadamente 2.000 ppm, menos de aproximadamente 1.750 ppm, menos de aproximadamente 1.500 ppm, menos de aproximadamente 1.250 ppm, menos de aproximadamente 1.000 ppm, menos de aproximadamente 750 ppm, menos de aproximadamente 500 ppm, menos de aproximadamente 400 ppm, menos de aproximadamente 300 ppm, menos de aproximadamente 200 ppm, o menos de aproximadamente 100 ppm de la oxycodona (relación de áreas de picos de HPLC; por ejemplo, de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 1.000 ppm de la oxycodona), y la cantidad de la 14-hidroxicodona es menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 40 ppm, menos de aproximadamente 30 ppm, menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 20 ppm, menos de aproximadamente 15 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, menos de aproximadamente 2,5 ppm, o menos de aproximadamente 1 ppm de la oxycodona (relación de áreas de picos de HPLC; por ejemplo, de aproximadamente 0,1 ppm a aproximadamente 5 ppm, o de aproximadamente 0,2 ppm a aproximadamente 2 ppm de la oxycodona). En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula IV es base libre de oxycodona.

45 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula IV en la composición es una sal de oxycodona, y la composición comprende adicionalmente (i) 8-hidroxi-oxycodona o una sal o solvato de éste, y/o (ii) 14-hidroxicodona o una sal o solvato de éste, en la que la cantidad de la 8-hidroxi-oxycodona es menos de aproximadamente 600 ppm, menos de aproximadamente 500 ppm, menos de aproximadamente 400 ppm, menos de aproximadamente 300 ppm, menos de aproximadamente 200 ppm, menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 25 ppm, o menos de aproximadamente 10 ppm de la sal de oxycodona (relación de áreas de picos de HPLC; por ejemplo, de aproximadamente 25 ppm a aproximadamente 400 ppm de la sal de oxycodona), y la cantidad de la 14-hidroxicodona es menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 20 ppm, menos de aproximadamente 15 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, menos de aproximadamente 2 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm, o menos de aproximadamente 0,5 ppm de la sal de oxycodona (relación de áreas de picos de HPLC; por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1 ppm de la sal de oxycodona). En determinadas realizaciones preferidas, la sal de oxycodona es hidrocloreto de oxycodona.

55 En determinadas realizaciones, otros opioides están contenidos en la composición que comprende el compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste, que está contenido en lugar de o además de un compuesto de fórmula II y/o un compuesto de fórmula III o sales o solvatos de éstos respectivos:

60 En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula IV en la composición es oxycodona o una sal o solvato de éste, y la composición puede contener no sólo 8-hidroxi-oxycodona y/o 14-hidroxicodona como se ha descrito anteriormente, sino también además uno o más de los compuestos siguientes: oxycodona-N-óxido, 10-

cetooximorfona, 6 $\alpha$ -oxicodol (14-hidroxiidihidrocodeína), 6 $\beta$ -oxicodol (14-hidroxiidihidroisocodeína), 10-hidroxioxicodona, codeinona, codeína, hidrocodona, oximorfona, noroximorfona, pseudo-oxicodona (es decir, 2,2'-bisoxicodona).

5 El oxicodona-N-óxido, si está presente, está presente preferiblemente en una cantidad de no más de aproximadamente 1.000 ppm de la oxicodona o sal de éste. La 10-cetooximorfona, si está presente, está presente preferiblemente en una cantidad de no más de aproximadamente 1.000 ppm de la oxicodona o sal de éste. El 6 $\alpha$ -oxicodol (14-hidroxiidihidrocodeína), si está presente, está presente preferiblemente en una cantidad de no más de aproximadamente 2.500 ppm de la oxicodona o sal de éste. El 6 $\beta$ -oxicodol (14-hidroxiidihidroisocodeína), si está presente, está presente preferiblemente en una cantidad de no más de aproximadamente 1.000 ppm de la oxicodona o sal de éste. La 10-hidroxioxicodona, si está presente, está presente preferiblemente en una cantidad de no más de aproximadamente 1.500 ppm de la oxicodona o sal de éste. La codeinona, si está presente, está presente preferiblemente en una cantidad de no más de aproximadamente 10 ppm de la oxicodona o sal de éste. La codeína, si está presente, está presente preferiblemente en una cantidad de no más de aproximadamente 1.000 ppm de la oxicodona o sal de éste. La hidrocodona, si está presente, está presente preferiblemente en una cantidad de no más de aproximadamente 1.500 ppm de la oxicodona o sal de éste. La oximorfona, si está presente, está presente preferiblemente en una cantidad de no más de aproximadamente 1.500 ppm de la oxicodona o sal de éste. La noroximorfona, si está presente, está presente preferiblemente en una cantidad de no más de aproximadamente 1.500 ppm de la oxicodona o sal de éste. La pseudo-oxicodona (es decir, 2,2'-bisoxicodona), si está presente, está presente preferiblemente en una cantidad de no más de aproximadamente 1.000 ppm de la oxicodona o sal de éste.

20 Las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste, o que comprenden una mezcla o combinación de dicho compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste con otro opioide, o que comprenden una mezcla o combinación de dos o más de dichos compuestos de fórmula IV o sales o solvatos de éstos pueden ser composiciones farmacéuticas o formas de dosificación como se describe más adelante. Por ejemplo, dicha composición puede ser una composición farmacéutica o forma de dosificación que comprende una mezcla o combinación de oxicodona y naloxona, en la que ambos de dichos compuestos o uno de dichos compuestos son/es un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste (farmacéuticamente aceptable).

#### VIII. Uso del compuesto de fórmula IV y la composición que comprende el compuesto de fórmula IV

##### VIII-A. Uso en un medicamento

30 La presente invención describe además el uso de un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable como API de un medicamento.

Para este uso, el compuesto de fórmula IV o la sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable puede ser el compuesto como se describe en la Sección VII.

Para este uso, el compuesto de fórmula IV o la sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable puede usarse en la forma de la composición como se describe en la Sección VII- A.

35 Para este uso, el compuesto de fórmula IV o la sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable puede usarse en una forma de dosificación como se describe en la Sección IX.

40 Para este uso, el medicamento puede ser para tratar una afección médica seleccionada del grupo que consiste en dolor, adicción, tos, estreñimiento, diarrea, insomnio asociado con y/o causado por dolor, tos o adicción, depresión asociada con y/o que resulta de dolor, tos o adicción, o una combinación de dos o más de las afecciones anteriores. En particular, dicha afección puede ser dolor.

##### VIII-B. Otros usos

El compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste (opcionalmente farmacéuticamente aceptable), y la composición que comprende dicho compuesto, también puede usarse como sigue:

45 El compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste (opcionalmente farmacéuticamente aceptable), o la composición que comprende dicho compuesto, puede usarse como un intermedio o material de partida para preparar el compuesto IV en su forma libre o para preparar otra sal o solvato de dicho compuesto de fórmula IV, por ejemplo, para preparar una (otra) sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto de fórmula IV. Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula IV es oxicodona, puede usarse para preparar hidrocloreto de oxicodona. Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula IV se proporciona como sulfato de oxicodona, puede usarse para preparar hidrocloreto de oxicodona o para preparar oxicodona en su forma libre. Los procesos para preparar dicha otra sal o solvato que implican un proceso como se ha descrito anteriormente en la descripción detallada también son realizaciones de la presente invención.

55 El compuesto de fórmula IV o sal o solvato de éste (opcionalmente farmacéuticamente aceptable), o la composición que comprende dicho compuesto, también puede usarse como un intermedio o material de partida para preparar otro opioide o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable o un profármaco de éste, y/o para preparar un

medicamento que contiene el compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable, o que contiene otro opioide o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, cuando el compuesto de fórmula IV es oxycodona, puede usarse como material de partida para preparar oximorfona. Los procesos para preparar dichos otros opioides que implican un proceso como se ha descrito anteriormente en la descripción detallada también son realizaciones de la presente invención.

#### IX. Formas de dosificación

Las formas de dosificación pueden comprender uno o más de los compuestos o composiciones descritos anteriormente y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación pueden o no ser resistentes al abuso.

Aquellos compuestos, composiciones, sales o solvatos descritos anteriormente que son o contienen un ingrediente farmacéutico activo, en particular los opioides y compuestos de fórmula IV que se describen en la Sección VII, las sales y solvatos de éstos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, oxycodona y sales y solvatos de éste farmacéuticamente aceptables), y las composiciones que se describen en la Sección VII-A que contienen un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable, pueden estar comprendidas en una forma de dosificación farmacéutica o medicamento. Otros opioides preparados a partir de compuestos, sales o solvatos descritos anteriormente también pueden estar comprendidos en una forma de dosificación farmacéutica o medicamento. Los profármacos de los opioides descritos en la presente memoria también pueden estar comprendidos en una forma de dosificación farmacéutica o medicamento.

Además de dicho ingrediente farmacéutico activo, dichas formas de dosificación comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Una forma de dosificación farmacéutica puede comprender (i) un opioide descrito anteriormente o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable, y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En particular, una forma de dosificación farmacéutica puede comprender (i) oxycodona o una sal o solvato de oxycodona, todo como se ha descrito anteriormente, y (ii) uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Una determinada forma de dosificación comprende oxycodona o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable, en la que dicho compuesto tiene las propiedades como se describe en la Sección VII, y/o está contenido en una composición como se describe en la Sección VII-A, y se ha preparado según un proceso de la presente invención. En una determinada forma de dosificación, la sal de oxycodona es hidrocloreto de oxycodona.

Una determinada forma de dosificación comprende una combinación de oxycodona o una sal o solvato de éste que tiene las propiedades como se describe en la Sección VII, y/o está contenido en una composición como se describe en la Sección VII-A, y se ha preparado según un proceso de la presente invención, con otro opioide. Una determinada forma de dosificación comprende una combinación de oxycodona o una sal o solvato de éste que tiene las propiedades como se describe en la Sección VII, y/o está contenido en una composición como se describe en la Sección VII-A, y se ha preparado según un proceso de la presente invención, con un antagonista de receptor opioide. Por ejemplo, una forma de dosificación puede comprender una combinación de oxycodona o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable (tal como hidrocloreto de oxycodona) y naloxona o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable (tal como hidrocloreto de naloxona).

La forma de dosificación puede seleccionarse del grupo que consiste en formas de dosificación orales (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, suspensiones, disoluciones), formas de dosificación inyectables, formas de dosificación rectales (por ejemplo, supositorios), y formas de dosificación transdérmicas (por ejemplo, parches).

Una determinada composición farmacéutica o forma de dosificación que comprende al menos uno o una combinación de los ingredientes farmacéuticos activos descritos anteriormente comprende adicionalmente un compuesto de fórmula II y/o un compuesto de fórmula III.

Una determinada composición farmacéutica o forma de dosificación comprende al menos uno o una combinación de los ingredientes farmacéuticos activos descritos anteriormente y comprende adicionalmente un compuesto de fórmula II y/o un compuesto de fórmula III, en el que la cantidad combinada de compuesto de fórmula II y compuesto de fórmula III es menos de aproximadamente 3.000 ppm, menos de aproximadamente 2.750 ppm, menos de aproximadamente 2.500 ppm, menos de aproximadamente 2.250 ppm, menos de aproximadamente 2.000 ppm, menos de aproximadamente 1.750 ppm, menos de aproximadamente 1.500 ppm, o menos de aproximadamente 1.250 en relación con la cantidad del ingrediente farmacéutico activo.

En determinadas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición farmacéutica o forma de dosificación es menos de aproximadamente 1.000 ppm, menos de aproximadamente 750 ppm, menos de aproximadamente 500 ppm, menos de aproximadamente 400 ppm, menos de aproximadamente 300 ppm, o menos de aproximadamente 275 ppm en relación con la cantidad del ingrediente farmacéutico activo.

- 5 En determinadas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición farmacéutica o forma de dosificación es menos de aproximadamente 250 ppm, menos de aproximadamente 225 ppm, menos de aproximadamente 200 ppm, menos de aproximadamente 175 ppm, menos de aproximadamente 150 ppm, o menos de aproximadamente 125 ppm en relación con la cantidad del ingrediente farmacéutico activo.
- 10 En determinadas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición farmacéutica o forma de dosificación es menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 90 ppm, menos de aproximadamente 80 ppm, menos de aproximadamente 70 ppm, menos de aproximadamente 60 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 40 ppm, menos de aproximadamente 30 ppm, o menos de aproximadamente 20 ppm en relación con la cantidad del ingrediente farmacéutico activo.
- 15 En determinadas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición farmacéutica o forma de dosificación es menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 8 ppm, menos de aproximadamente 6 ppm, menos de aproximadamente 4 ppm, o menos de aproximadamente 2 ppm en relación con la cantidad del ingrediente farmacéutico activo.
- 20 En determinadas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición farmacéutica o forma de dosificación es menos de aproximadamente 1 ppm, menos de aproximadamente 0,8 ppm, menos de aproximadamente 0,6 ppm, menos de aproximadamente 0,4 ppm, menos de aproximadamente 0,3 ppm, menos de aproximadamente 0,2 ppm, o menos de aproximadamente 0,1 ppm en relación con la cantidad del ingrediente farmacéutico activo.
- 25 En determinadas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, la cantidad combinada del compuesto de fórmula II y III en la composición farmacéutica o forma de dosificación tiene un límite inferior de aproximadamente 0,05 ppm del ingrediente farmacéutico activo. En determinadas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, el límite inferior es aproximadamente 0,1 ppm, aproximadamente 0,3 ppm, aproximadamente 0,5 ppm, aproximadamente 0,7 ppm, aproximadamente 1 ppm, aproximadamente 1,5 ppm, aproximadamente 2 ppm, o aproximadamente 3 ppm en relación con la cantidad del ingrediente farmacéutico activo.
- 30 En determinadas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que el API es un compuesto que no es un compuesto de fórmula II o una sal o solvato de éste, una composición farmacéutica o forma de dosificación que comprende al menos uno o una combinación de los ingredientes farmacéuticos activos descritos anteriormente comprende menos de 500 ppm, menos de aproximadamente 250 ppm, menos de aproximadamente 200 ppm, menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm o menos de aproximadamente 40 ppm de un compuesto de fórmula II (relación de áreas de picos de HPLC). En determinadas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, puede ser menos de aproximadamente 30 ppm, menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 20 ppm, menos de aproximadamente 15 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, o menos de aproximadamente 2,5 ppm (relación de áreas de picos de HPLC). En determinadas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, puede ser
- 35 menos de aproximadamente 1 ppm, menos de aproximadamente 0,8 ppm, menos de aproximadamente 0,6 ppm, menos de aproximadamente 0,6 ppm, menos de aproximadamente 0,4 ppm, menos de aproximadamente 0,2 ppm, o menos de aproximadamente 0,1 ppm (relación de áreas de picos de HPLC).
- 40 En determinadas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, una composición farmacéutica o forma de dosificación que comprende al menos uno o una combinación de los ingredientes farmacéuticos activos descritos anteriormente comprende menos de aproximadamente 200 ppm, menos de aproximadamente 150 ppm, menos de aproximadamente 100 ppm, o menos de aproximadamente 50 ppm de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato de éste, y/o menos de aproximadamente 1.000 ppm, menos de aproximadamente 750 ppm, menos de aproximadamente 500 ppm, menos de aproximadamente 300 ppm, menos de aproximadamente 200 ppm, o menos de aproximadamente 100 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato de éste.
- 45
- 50 En determinadas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, una composición farmacéutica o forma de dosificación que comprende al menos uno o una combinación de los ingredientes farmacéuticos activos descritos anteriormente comprende menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 20 ppm, menos de aproximadamente 15 ppm, o menos de aproximadamente 10 ppm de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato de éste, y/o menos de aproximadamente 300 ppm, menos de aproximadamente 200 ppm, menos de aproximadamente 100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 25 ppm, o menos de aproximadamente 10 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato de éste.
- 55 En determinadas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, una composición farmacéutica o forma de dosificación que comprende al menos uno o una combinación de los ingredientes farmacéuticos activos descritos anteriormente comprende menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 20 ppm, menos de aproximadamente 15 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, o menos de aproximadamente 1 ppm de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato de éste, y/o menos de aproximadamente

100 ppm, menos de aproximadamente 50 ppm, menos de aproximadamente 25 ppm, menos de aproximadamente 10 ppm, o menos de aproximadamente 5 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato de éste.

5 En determinadas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, una composición farmacéutica o forma de dosificación que comprende al menos uno o una combinación de los ingredientes farmacéuticos activos descritos anteriormente comprende menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, menos de aproximadamente 4 ppm, menos de aproximadamente 3 ppm, menos de aproximadamente 2 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm, o menos de aproximadamente 0,5 ppm de un compuesto de fórmula II o una sal o solvato de éste, y/o menos de aproximadamente 10 ppm, menos de aproximadamente 5 ppm, menos de aproximadamente 3 ppm, menos de aproximadamente 2 ppm, menos de aproximadamente 1 ppm, o menos de aproximadamente 0,5 ppm de un compuesto de fórmula III o una sal o solvato de éste.

15 En determinadas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, la forma de dosificación comprende como un API oxicodona o una sal o solvato de éste farmacéuticamente aceptable, en el que dicho compuesto tiene las propiedades como se describe en la Sección VII y se ha preparado según un proceso de la presente invención. En determinadas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, la forma de dosificación comprende oxicodona o una sal de oxicodona farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, hidrocloreuro de oxicodona, como un ingrediente farmacéutico activo.

20 En dichas composiciones farmacéuticas o formas de dosificación, la forma de dosificación puede seleccionarse del grupo que consiste en formas de dosificación orales (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, suspensiones, disoluciones), formas de dosificación inyectables, formas de dosificación rectales (por ejemplo, supositorios), y formas de dosificación transdérmicas (por ejemplo, parches). Las formas de dosificación para administración oral pueden presentarse como comprimidos, cápsulas, formulaciones líquidas, tabletas, comprimidos para chupar, polvos, gránulos, micropartículas (por ejemplo, microcápsulas, microesferas), o comprimidos bucales.

En determinados casos, las formas de dosificación orales pueden estar en la forma de comprimidos (liberación sostenida y/o liberación inmediata), disoluciones, suspensiones.

25 Las formas de dosificación orales pueden proporcionar una liberación controlada (liberación sostenida o liberación retardada) o una liberación intermedia del ingrediente farmacéutico activo. Uno de los excipientes convencionales puede ser un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes, goma arábiga, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilén glicoles, gelato, carbohidratos tal como lactosa, amilosa o almidón, estearato de magnesio, talco, ácido silícico, parafina viscosa, aceite de perfume, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos pentaeritritol, hidroximetilcelulosa, polivinilpirrolidona. La forma de dosificación puede comprender además un diluyente inerte tal como lactosa; agentes de granulación y disgregación tal como almidón de maíz; agentes aglutinantes tal como almidón; y agentes lubricantes tal como estearato de magnesio. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos por técnicas conocidas para elegancia o para proporcionar una liberación controlada del fármaco (una liberación sostenida, una liberación retardada o una liberación pulsátil) de la composición farmacéutica.

Las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y si se desea mezclarse con agentes auxiliares, por ejemplo, lubricantes, disgregantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para influir en los tampones de presión osmótica, sustancias colorantes, saporíferas y/o aromáticas.

40 Las composiciones pretendidas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en excipientes inertes, no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de las formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

45 Una forma de dosificación de liberación sostenida puede comprender opcionalmente partículas que contienen una composición farmacéutica opioide descrita anteriormente. En determinadas realizaciones, las partículas tienen un diámetro de aproximadamente 0,1 mm a aproximadamente 2,5 mm, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mm a aproximadamente 2 mm. Las partículas pueden estar recubiertas por una película con un material que permite la liberación del activo a una velocidad sostenida en un medio acuoso. El recubrimiento de película puede elegirse de manera que se consiga, en combinación con los demás ingredientes de la forma de dosificación, las propiedades de liberación deseadas. Las formulaciones de recubrimiento de liberación sostenida deberán ser capaces de producir una película fuerte, continua que sea lisa y elegante, capaz de soportar pigmentos y otros aditivos de recubrimiento, no tóxicos, inertes, y que carece de adhesión.

Los ejemplos siguientes se pretende que ilustren, pero no limiten de ninguna forma, la presente invención.

### Ejemplos

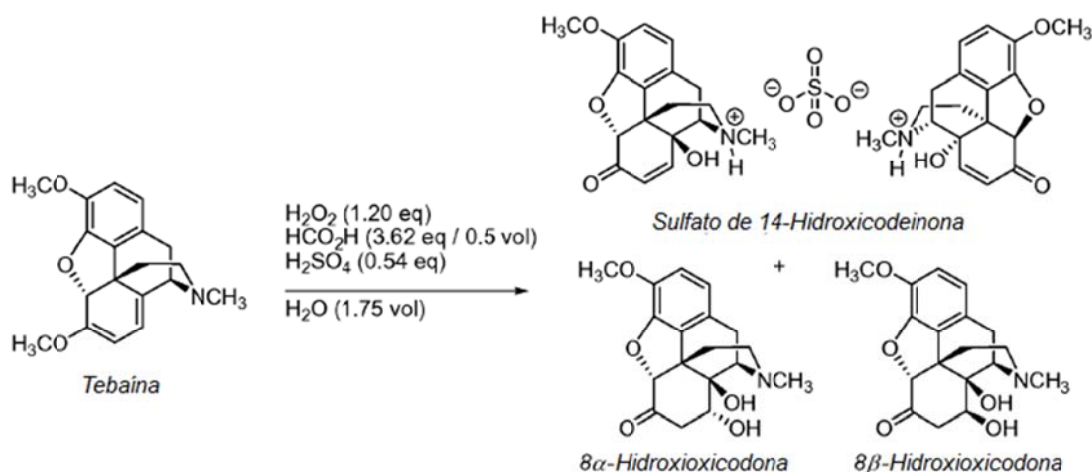
55 Ejemplo Comparativo 1: Preparación de base libre de oxicodona según US 2010/0048905

El Ejemplo 1 de US 2010/0048905 se repitió como sigue.

1. Se cargó tebaína (3,22 g, 10,3 mmoles) en un recipiente de reacción de 100 mL equipado con una sonda de temperatura, un agitador vertical y un condensador de reflujo como una suspensión de sólidos en agua desionizada (9 mL).
2. La mezcla de reacción se agitó a 300 rpm, mientras se mantenía una temperatura interna de 20°C.
- 5 3. Se añadió ácido fórmico (88%, 6 mL, 139,9 mmoles) a la mezcla de reacción. Durante la adición de ácido fórmico, los sólidos se disolvieron fácilmente, y la temperatura de la mezcla de reacción se incrementó hasta 30°C.
4. Después de que la temperatura de la mezcla de reacción se hubo enfriado hasta 20°C, se añadieron peróxido de hidrógeno al 35% (1,36 mL, 15,8 mmoles) y ácido sulfúrico (0,165 mL, 2,99 mmoles) a la mezcla de reacción.
- 10 5. La reacción se agitó (300 rpm) a 20°C durante 16 horas, hasta que más del 95% de tebaína se consumió por la reacción.
6. Se añadieron 0,30 g de paladio sobre carbón al 5% a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó hasta 45°C y se agitó a 45°C durante 2 horas.
7. La mezcla de reacción se calentó entonces hasta 60°C y se agitó a 60°C durante 2 horas adicionales.
8. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 20°C y se agitó a 20°C durante 16 horas. No precipitó nada de la mezcla de reacción a esta temperatura.
- 15 9. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de un tapón de celite.
10. El filtrado se basificó hasta un pH de aproximadamente 9,5 con hidróxido de amonio concentrado, para precipitar un sólido.
11. La composición que contiene el precipitado se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora.
- 20 12. La composición se filtró entonces, el sólido se lavó con agua (3 x 15 mL) y se secó en el filtro en vacío durante 1 hora. El sólido se secó adicionalmente en un horno de vacío a 80°C durante 16 horas para rendir 2,33 g del sólido.

El análisis del sólido por el método de HPLC descrito en USP 34-NF 29, Primer Suplemento, Monograph on Oxycodone Hydrochloride, página 5016, Ensayo descrito en la columna de la derecha (oficial desde el 1 de diciembre, 2011) mostró que la composición tenía una relación de áreas de picos de HPLC de oxycodona:14-hidroxicodeinona:8 $\alpha$ -hidroxioxicodona:8 $\beta$ -hidroxioxicodona de 30.971.454:1.892.286:362.475:58.023. En otras palabras, la oxycodona base comprendía 90,4% de la composición, la 14-hidroxicodeinona comprendía 61.098 ppm de la composición, la 8 $\alpha$ -hidroxioxicodona comprendía 11.704 ppm de la composición, la 8 $\beta$ -hidroxioxicodona comprendía 1.873 ppm de la composición.

Ejemplo 1: Preparación de sulfato de 14-hidroxicodeinona



30

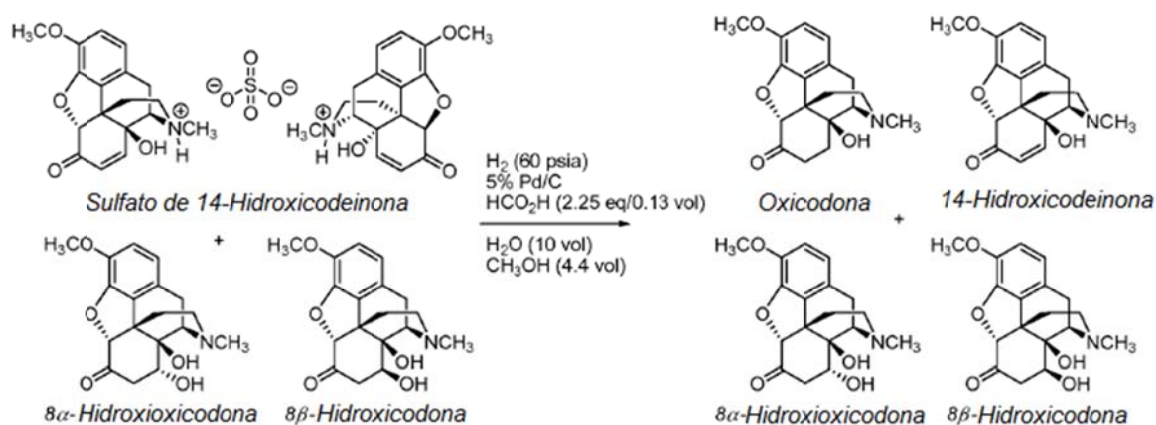
El sulfato de 14-hidroxicodeinona se preparó como sigue:

1. En un recipiente encamisado de 100 mL equipado con una sonda de temperatura, agitador vertical y un embudo de adición, se cargó tebaína (12,0 g, 38,6 mmoles) como una suspensión de sólidos en agua desionizada (18 mL).
2. La temperatura de la camisa para el recipiente se ajustó a 20°C y la suspensión de sólidos se agitó a 300 rpm.

3. Se añadió ácido fórmico al 88% (6 mL, 140 mmoles) en la mezcla de reacción. Los sólidos se disolvieron fácilmente en disolución después de esta adición. Durante la adición de ácido fórmico, la temperatura de la mezcla de reacción se incrementó hasta 29°C.
4. Se añadió ácido sulfúrico (1,15 mL, 21 mmoles) a la disolución, y la disolución se agitó a 300 rpm.
5. Después de que la temperatura de la disolución se enfrió por debajo de 22°C, se añadió peróxido de hidrógeno al 35% (4,00 mL, 46,5 mmoles) a la reacción durante 15 minutos, usando el embudo de adición.
6. Después de completar la adición de peróxido, se añadieron 3 mL adicionales de agua desionizada a la reacción a través del embudo de adición.
7. La disolución de reacción se dejó agitar (300 rpm) a 20°C durante 30 minutos.
8. La reacción se calentó entonces hasta 30°C y se mantuvo a 30°C, mientras se agitaba a 300 rpm durante 8 horas.
9. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta 20°C durante 2 horas y se agitó (300 rpm) durante 8 horas adicionales a esta temperatura.
10. La disolución resultante se enfrió hasta 0°C. Después de agitar durante 1 hora a 0°C, no habían precipitado sólidos de la disolución.
11. Mientras se agitaba a 300 rpm, la disolución resultante se calentó hasta 20°C y se trató con 12 mL de metanol, seguido de 12 mL de tetrahidrofurano y 24 mL de *tert*-butil etil éter (adición de antidisolventes). La disolución se volvió visualmente turbia, pero no se ocurrió ninguna precipitación.
12. La mezcla se trató entonces con 12 mL adicionales de metanol, seguido de 24 mL de *tert*-butil metil éter. La precipitación de sólidos ocurrió después de la adición de antidisolvente mientras se agitaba (300 rpm) a 20°C.
13. La suspensión se dejó agitar (300 rpm) a 20°C durante 1 hora.
14. Los sólidos se filtraron en vacío usando un embudo Buchner, con papel de filtro Whatman #1, y los sólidos se lavaron con *tert*-butil metil éter (2 x 12 mL).
15. Los sólidos se secaron en vacío en el embudo Buchner durante 1 hora, antes de transferirlos a un horno de secado y se secaron en vacío a 80°C durante 16 horas.
16. Se aislaron 9,32 g (12,9 mmoles (calculado sin agua de cristalización), rendimiento 66,6%) de sulfato de 14-hidroxicodeinona como cristales amarillos blanquecinos finos y se analizaron por el método de HPLC descrito en USP 34-NF 29, Primer Suplemento, Monograph on Oxycodone Hydrochloride, página 5016, Ensayo descrito en la columna de la derecha (oficial desde el 1 de diciembre, 2011). El análisis mostró una relación de áreas de HPLC de sulfato de 14-hidroxicodeinona:8 $\alpha$ -hidroxioxicodona:8 $\beta$ -hidroxioxicodona de 23.193.784:22.729:18.875. En otras palabras, la composición comprendía 99,56% de 14-hidroxicodeinona (basado en el porcentaje de área de HPLC), 980 ppm de 8 $\alpha$ -hidroxioxicodona (basado en el porcentaje de área de HPLC) y 815 ppm de 8 $\beta$ -hidroxioxicodona (basado en el porcentaje de área de HPLC).

Se usaron aproximadamente 4,2 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar de tebaína en este ejemplo. La relación molar de ácido sulfúrico a ácido fórmico fue aproximadamente 1:6,7. No se observó ninguna precipitación en la etapa 10, pero la precipitación pudo conseguirse por la cantidad total de antidisolvente añadida en las etapas 11 y 12.

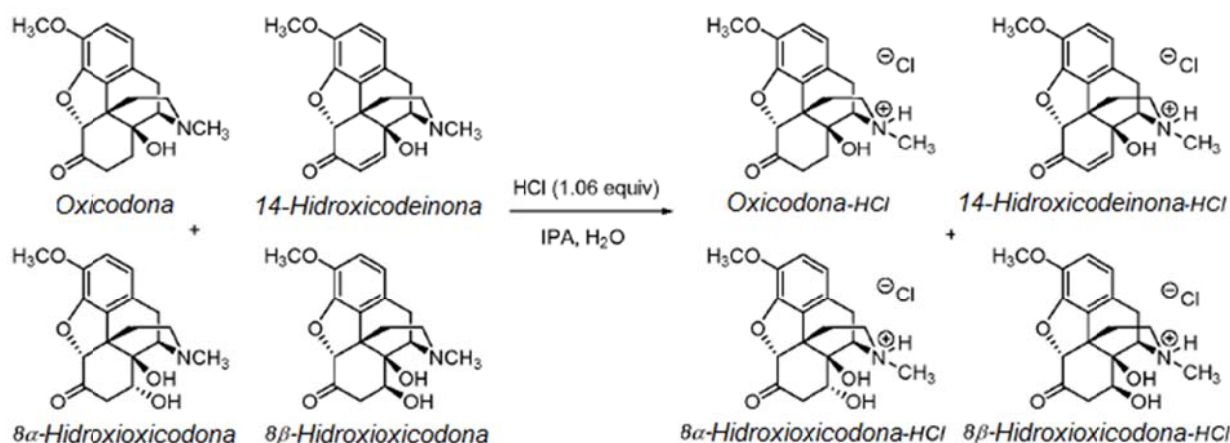
#### Ejemplo 2: Preparación de oxicodona base





Se preparó una composición que comprendía 99,13% de oxycodona base, 26 ppm de 14-hidroxicodeinona, 565 ppm de 8 $\alpha$ -hidroxioxicodona y 298 ppm de 8 $\beta$ -hidroxioxicodona, basado en el porcentaje de área de HPLC, como sigue:

1. En un recipiente de hidrogenación de 300 mL equipado con una barra de agitación magnética, se cargaron sulfato de 14-hidroxicodeinona obtenido en el Ejemplo 1 (9,01 g, 12,43 mmoles (calculado sin agua de cristalización)), agua desionizada (90 mL) y metanol (40 mL). La mayoría de los sólidos se disolvieron en disolución.
  2. Se añadieron ácido fórmico (1,20 mL, 28,0 mmoles) y paladio sobre carbón al 5% (0,065 g) en la mezcla de reacción.
  3. El recipiente se selló, se agitó a 750 rpm y se calentó hasta 40°C.
  4. La mezcla se hidrogenó entonces a 60 psia (413,69 kPa) durante 5 horas.
  5. La reacción se venteó, se purgó con nitrógeno, se venteó y se hidrogenó a 60 psia (413,69 kPa) durante 1 hora adicional.
  6. La reacción se venteó, se purgó con nitrógeno y se enfrió hasta 22°C durante 8 horas.
  7. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtró para retirar el paladio sobre carbón y el filtrado se muestreó para análisis por HPLC por el método USP referido en el Ejemplo 1. Los resultados mostraron que menos de 1% de 14-hidroxicodeinona permanecía por % de área de HPLC.
  8. El filtrado se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 250 mL equipado con una barra de agitación magnética y sonda de pH. El pH de la disolución fue 2,64.
  9. Mientras se agitaba a 200 rpm, la disolución se basificó añadiendo 4,9 mL de hidróxido de amonio al 28%; los sólidos precipitaron de la disolución durante la adición de hidróxido de amonio y el pH final de la mezcla fue 9,08.
  10. La mezcla se dejó agitar (200 rpm) a 22°C durante 30 minutos adicionales.
  11. Los sólidos se filtraron en vacío usando un embudo Buchner con papel de filtro Whatman# 2, y los sólidos se lavaron con agua (2 x 10 mL).
  12. Los sólidos se secaron en vacío en el embudo Buchner durante 2 horas, antes de transferirlos a un horno de secado y se secaron en vacío hasta un peso constante.
  13. Aislados: 6,59 g (20,9 mmoles, rendimiento 84%) de oxycodona (base) como un polvo cristalino blanco según se analizó por HPLC (método USP referido en el Ejemplo 1). La relación de áreas de HPLC de oxycodona:14-hidroxicodeinona:8 $\alpha$ -hidroxioxicodona:8 $\beta$ -hidroxioxicodona fue 32.465.231:855 (26 ppm):18.285 (565 ppm):9.643 (298 ppm). En otras palabras, la composición contenía 99,13% de oxycodona base, 26 ppm de 14-hidroxicodeinona, 565 ppm de 8 $\alpha$ -hidroxioxicodona y 298 ppm de 8 $\beta$ -hidroxioxicodona, basado en el porcentaje de área de HPLC.
- Ejemplo 3: Preparación de hidrocloreto de oxycodona



Se preparó una composición que comprendía 99,72% de hidrocloreto de oxycodona, 9 ppm de hidrocloreto de 14-hidroxicodeinona, 103 ppm de hidrocloreto de 8 $\alpha$ -hidroxioxicodona, y 191 ppm de hidrocloreto de 8 $\beta$ -hidroxioxicodona, basado en el porcentaje de área de HPLC, como sigue:

1. En un recipiente de reacción encamisado de 300 mL equipado con una sonda de temperatura, condensador de reflujo, y agitador vertical, se cargó oxycodona (4,01 g, 12,0 mmoles), agua desionizada (6 mL) e isopropanol (45



mL). La oxycodona comprendía 99,13% de oxycodona, 26 ppm de 14-hidroxicodeinona, 565 ppm de 8 $\alpha$ -hidroxioxicodona, y 298 ppm de 8 $\beta$ -hidroxioxicodona.

2. La mezcla se agitó a 250 rpm y la camisa externa del recipiente se calentó hasta 80°C.

5 3. Cuando la temperatura interna de la mezcla había alcanzado 40°C, se añadió ácido clorhídrico al 37% (1,05 mL, 12,8 mmoles) al recipiente de reacción.

4. Cuando la temperatura interna de la mezcla había alcanzado 74°C, todos los sólidos visibles se disolvieron en la mezcla de reacción.

5. La mezcla se agitó a 250 rpm durante 30 minutos a una temperatura de 74°C, antes de ser enfriada gradualmente hasta 6°C, durante 8 horas. La mezcla se agitó durante 8 horas adicionales a 6°C.

10 7. Los sólidos resultantes se filtraron en vacío usando un embudo Buchner con papel de filtro Whatman# 2, y los sólidos se recogieron y se lavaron con una mezcla 20:1 de isopropanol:agua desionizada (30 mL).

15 8. Los sólidos se secaron en vacío en el embudo Buchner durante 3 horas, antes de transferirlos a un horno de secado y se secaron en vacío hasta un peso constante. Los sólidos contenían 3,40 g (9,7 mmoles, rendimiento 80,3%) de hidrocloreto de oxycodona como cristales blancos finos, que contenían 9 ppm de hidrocloreto de 14-hidroxicodeinona (basado en el porcentaje de área de HPLC usando el método USP referido en el Ejemplo 1), 103 ppm de hidrocloreto de 8 $\alpha$ -hidroxioxicodona (basado en el porcentaje de área de HPLC) y 191 ppm de hidrocloreto de 8 $\beta$ -hidroxioxicodona (basado en el porcentaje de área de HPLC).

Una comparación de los componentes de la oxycodona base (OXY base), el hidrocloreto de oxycodona sólido (OXY-HCl (sólido secado)), y el filtrado del hidrocloreto de oxycodona (OXY-HCl (filtrado)) se proporciona en la Tabla 1:

20 Tabla 1

	OXY base (material de partida)	OXY-HCl (sólido secado)	OXY-HCl (filtrado)
Oxicodona (OXY)	99,13%	99,72%	96,78%
14-Hidroxicodeinona	26 ppm	9 ppm	208 ppm
8 $\alpha$ -hidroxioxicodona	565 ppm	103 ppm	149 ppm
8 $\beta$ -hidroxioxicodona	298 ppm	191 ppm	173 ppm

#### Ejemplo 4: Preparación de sulfato de 14-hidroxicodeinona

1. Se cargó tebaina (30,02 g, 96,4 mmoles) en un recipiente encamisado de 100 mL equipado con una sonda de temperatura, agitador vertical y un embudo como una suspensión de sólidos en agua desionizada (60 mL).

25 2. La temperatura de la camisa para el recipiente se ajustó a 20°C, y la suspensión de sólidos se agitó a 400 rpm.

3. Se añadió ácido fórmico (88%, 10,5 mL, 244,9 mmoles) a la mezcla de reacción. Después de la adición del ácido fórmico, los sólidos se disolvieron fácilmente.

4. Se añadió ácido sulfúrico (3,00 mL, 54,3 mmoles) a la mezcla de reacción.

5. Durante la adición de ácido, la temperatura de la mezcla de reacción se incrementó hasta 30°C.

30 6. Después de que la temperatura de la mezcla de reacción se hubo enfriado por debajo de 25°C, se añadió peróxido de hidrógeno (35%, 9,00 mL, 104,7 mmoles) a la mezcla de reacción durante 15 minutos.

7. Después de que la adición de peróxido de hidrógeno se completó, se añadieron 6,75 mL adicionales de agua desionizada a la reacción. La mezcla de reacción se dejó agitar (400 rpm) a 20°C durante 20 minutos.

35 8. La mezcla de reacción se calentó entonces hasta 29°C y se mantuvo a 29°C, mientras se agitaba a 400 rpm durante 21 horas.

9. La reacción se calentó entonces hasta 35°C durante 40 minutos y se agitó durante 18 horas adicionales a 35°C.

10. La mitad del material de la reacción (55 mL) se retiró de la reacción a 35°C, y el material remanente se enfrió hasta 10°C a una velocidad de -1°C cada 5 minutos, mientras se agitaba a 200 rpm. Cuando la temperatura de la disolución había caído hasta 20°C, una composición sólida precipitó de la disolución para formar una suspensión.

40 11. La suspensión se agitó (200 rpm) a 10°C durante 1 hora.

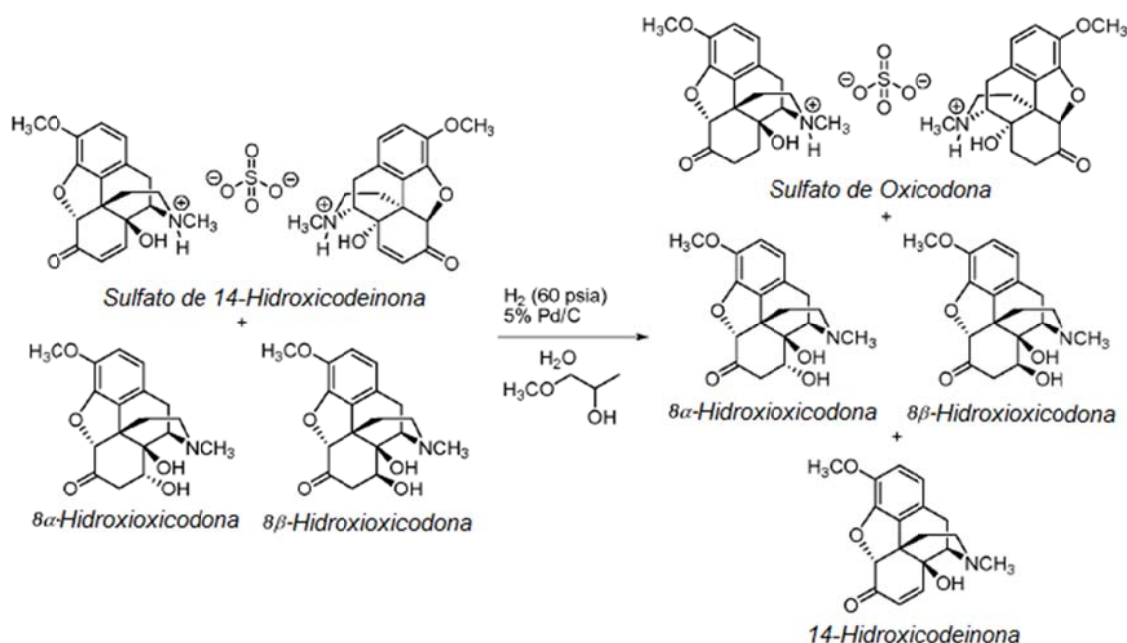
12. Se añadió isopropanol (30 mL) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó (200 rpm) a 10°C durante 1 hora adicional.

13. Los sólidos se filtraron en vacío usando un embudo Buchner, con papel de filtro Whatman #1, y se lavaron con isopropanol (2 x 30 mL).

14. Los sólidos se secaron entonces en vacío en el embudo Buchner durante 1 hora, antes de transferirlos a un horno de secado y se secaron en vacío a 80°C durante 16 horas para rendir 9,69 g (13,4 mmoles, rendimiento 55,5%) de cristales blancos amarillentos finos.

El análisis de los cristales blancos amarillentos finos mostró que la composición tenía una relación de áreas de picos de HPLC de sulfato de 14-hidroxicodeinona:8 $\alpha$ -hidroxioxicodona:8 $\beta$ -hidroxioxicodona de 37.461.836:7.981 (216 ppm):55.441 (1.480 ppm) (basado en el porcentaje de área de HPLC usando el método USP referido en el Ejemplo 1). En otras palabras, la composición comprendía aproximadamente 95,14% de sulfato de 14-hidroxicodeinona, aproximadamente 216 ppm de 8 $\alpha$ -hidroxioxicodona y aproximadamente 1.480 ppm de 8 $\beta$ -hidroxioxicodona.

Ejemplo 5: Preparación de sulfato de oxicodona



1. En un recipiente de hidrogenación de 300 mL equipado con una barra de agitación magnética, se cargaron sulfato de 14-hidroxicodeinona (25,03 g, 33,65 mmoles (calculado sin agua de cristalización y basado en porcentaje de área de HPLC 97,19% usando el método USP HPLC del Ejemplo 1)), agua desionizada (60 mL), 1-metoxi-2-propanol (60 mL) y paladio sobre carbón al 5% (0,125 g). Los sólidos se disolvieron parcialmente en disolución. El sulfato de 14-hidroxicodeinona contenía 2.999 ppm de 8 $\alpha$ -hidroxioxicodona y 3.647 ppm de 8 $\beta$ -hidroxioxicodona, basado en el porcentaje de área de HPLC usando el método USP HPLC del Ejemplo 1.

2. El recipiente se selló, se agitó a 750 rpm y se calentó hasta 40°C.

3. La mezcla se hidrogenó entonces a 60 psia (413,69 kPa) durante 12 horas.

4. La reacción se venteó, se purgó con nitrógeno y se enfrió hasta 22°C durante 8 horas.

5. La mezcla de reacción se muestreó para análisis por HPLC, indicando que algo de 14-hidroxicodeinona todavía estaba presente en la mezcla.

6. El recipiente se selló, se agitó a 750 rpm y se calentó hasta 40°C.

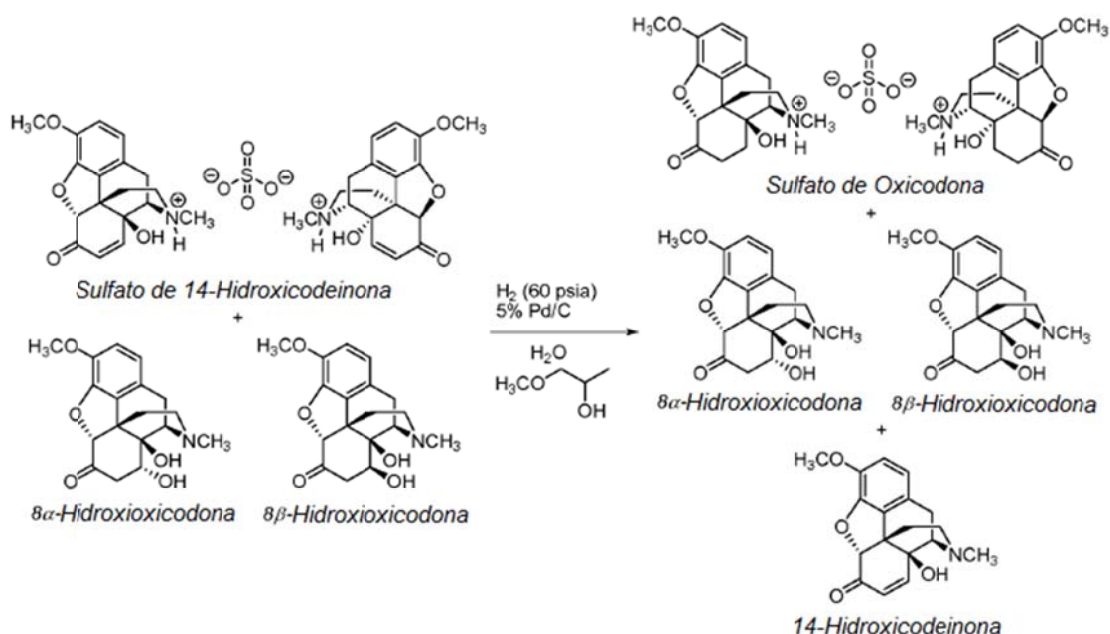
7. La mezcla se hidrogenó entonces a 60 psia (413,69 kPa) durante 4 horas.

8. La reacción se venteó, se purgó con nitrógeno y se enfrió hasta 22°C.

9. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtro para retirar el paladio sobre carbón. El paladio sobre carbón filtrado se lavó con una mezcla 1:1 de agua desionizada:1-metoxi-2-propanol (50 mL) y la disolución de lavado resultante se combinó con el filtrado.

10. Después de agitar a temperatura ambiente durante 48 horas, se formaron cristales en forma de cubo en el filtrado.

11. El filtrado se trató entonces con 175 mL de *terc*-butil metil éter y 75 mL de acetona. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.
12. La mezcla se filtró entonces usando un embudo Buchner con papel de filtro Whatman #1.
13. Los sólidos se secaron en vacío en el embudo Buchner durante 2 horas.
- 5 14. El filtrado se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró bajo presión reducida. El material concentrado se secó en vacío doméstico, a temperatura ambiente durante 16 horas.
15. El filtrado concentrado se trató con 1-metoxi-2-propanol (200 mL) y agua desionizada (30 mL). La suspensión resultante se transfirió a un recipiente de reacción encamisado, equipado con un agitador vertical.
- 10 16. La suspensión se calentó hasta 70°C, mientras se agitaba a 350 rpm. Después de agitar durante 30 minutos a 70°C, se añadió agua desionizada (10 mL) a la mezcla de reacción.
17. Mientras se agitaba a 350 rpm, la suspensión se calentó adicionalmente hasta 85°C. Se añadió agua desionizada (5 mL). Los sólidos se disolvieron completamente en la disolución.
18. La mezcla se agitó 30 minutos adicionales a 85°C, y se enfrió entonces hasta temperatura ambiente durante 1,5 horas. Los sólidos precipitaron de la disolución durante esta etapa de enfriamiento.
- 15 19. La suspensión se enfrió adicionalmente hasta 5°C durante 30 minutos, y se agitó adicionalmente (350 rpm) a 5°C durante una hora adicional.
20. Los sólidos se filtraron en vacío usando un embudo Buchner con papel de filtro Whatman #2.
15. Los sólidos se secaron en vacío en el embudo Buchner durante 30 minutos, antes de transferirlos a un horno de secado y se secaron en vacío hasta un peso constante
- 20 16. Aislado: 3,66 g de sólido (sulfato de oxycodona) de la primera filtración (5,02 mmoles, rendimiento 14,5%) con una relación de área de HPLC de oxycodona:14-hidroxicodeinona:8 $\alpha$ -hidroxioxicodona:8 $\beta$ -hidroxioxicodona de 69.802.100:1.412 (20 ppm):9.803 (140 ppm):3.051 (44 ppm). En otras palabras, la composición contenía 99,58% de oxycodona, 20 ppm de 14-hidroxicodeinona, 140 ppm de 8 $\alpha$ -hidroxioxicodona y 44 ppm de 8 $\beta$ -hidroxioxicodona, basado en el porcentaje de área de HPLC usando el método USP HPLC del Ejemplo 1.
- 25 17. Aislado: 15,56 g de sólido (sulfato de oxycodona) de la segunda filtración (21,3 mmoles, rendimiento 61,8%) con una relación de área de HPLC de oxycodona:14-hidroxicodeinona:8 $\alpha$ -hidroxioxicodona:8 $\beta$ -hidroxioxicodona de 48.066.531:13.746 (286 ppm):40.497 (843 ppm):23.431 (487 ppm). En otras palabras, la composición contenía 99,55% de oxycodona, 286 ppm de 14-hidroxicodeinona, 843 ppm de 8 $\alpha$ -hidroxioxicodona y 487 ppm de 8 $\beta$ -hidroxioxicodona, basado en el porcentaje de área de HPLC usando el método USP HPLC del Ejemplo 1.
- 30 Ejemplo 6: Preparación de sulfato de oxycodona

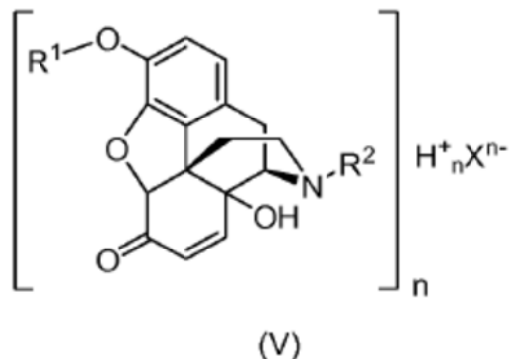


## ES 2 638 178 T3

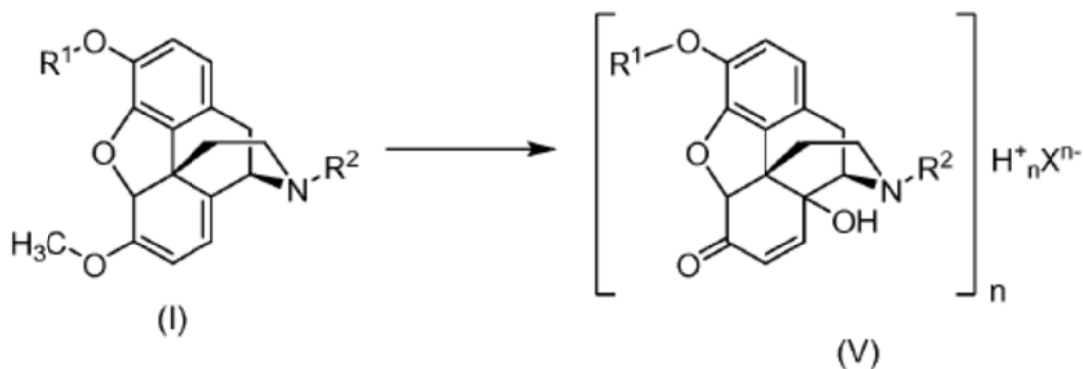
1. En un recipiente de hidrogenación de 80 mL equipado con una barra de agitación magnética, se cargaron sulfato de 14-hidroxicodeinona (7,68 g, 10,3 mmoles (calculado sin agua de cristalización y basado en porcentaje de área de HPLC 97,19% usando el método USP HPLC del Ejemplo 1)), agua desionizada (11 mL), 1-metoxi-2-propanol (21 mL) y paladio sobre carbón al 5% (0,041 g). Los sólidos se disolvieron parcialmente en disolución. El sulfato de 14-hidroxicodeinona contenía 2.999 ppm de 8 $\alpha$ -hidroxioxicodona y 3.647 ppm de 8 $\beta$ -hidroxioxicodona, basado en el porcentaje de área de HPLC usando el método USP HPLC del Ejemplo 1.
2. El recipiente se selló, se agitó a 750 rpm y se calentó hasta 40°C.
3. La mezcla se hidrogenó entonces a 60 psia (413,69 kPa) durante 16 horas.
4. La reacción se ventéó, se purgó con nitrógeno y se enfrió hasta 22°C. La mezcla de reacción se dejó permanecer toda la noche a temperatura ambiente.
5. El material sólido, además del catalizador, estaba presente en el recipiente de reacción después de permanecer toda la noche.
6. La mezcla de reacción se diluyó con 20 mL de agua desionizada y se calentó hasta 35°C, de manera que todo el material sólido, aparte del catalizador, se disolviera en disolución.
8. La mezcla de reacción se filtró a través de tres filtros de nilón de 5  $\mu$ m (25 mm de diámetro) para retirar el paladio sobre carbón. El paladio sobre carbón filtrado se lavó con agua desionizada (10 mL) y la disolución de lavado resultante se combinó con el filtrado.
9. El filtrado se transfirió a un matraz de fondo redondo y se concentró bajo presión reducida hasta aproximadamente el 25% del volumen, usando un rotavapor a 60°C.
10. El material concentrado se transfirió a un matraz Erlenmeyer y se trató con agua desionizada (10 mL) y 1-metoxi-2-propanol (7 mL).
11. Al enfriarse la disolución hasta temperatura ambiente durante 1 hora, los sólidos precipitaron de la disolución.
12. Los sólidos se filtraron en vacío usando un embudo Buchner con papel de filtro Whatman #1 y se lavaron con 1-metoxi-2-propanol (2 x 25 mL).
15. Los sólidos se secaron en vacío en el embudo Buchner durante 1 hora, antes de transferirlos a un horno de secado y se secaron en vacío hasta un peso constante.
16. Aislado: 3,59 g (4,93 mmoles, rendimiento 46%) de sulfato de oxicodona como un polvo cristalino blanco según se analizó por HPLC (USP método de HPLC de oxicodona del Ejemplo 1). La relación de área de HPLC de oxicodona:14-hidroxicodeinona:8 $\alpha$ -hidroxioxicodona:8 $\beta$ -hidroxioxicodona fue 31.744.691:58.992 (1.858 ppm):6.418 (202 ppm):6.784 (214 ppm). En otras palabras, la composición contenía 99,16% de oxicodona, 1.858 ppm de 14-hidroxicodeinona, 202 ppm de 8 $\alpha$ -hidroxioxicodona y 214 ppm de 8 $\beta$ -hidroxioxicodona, basado en el porcentaje de área de HPLC.

## REIVINDICACIONES

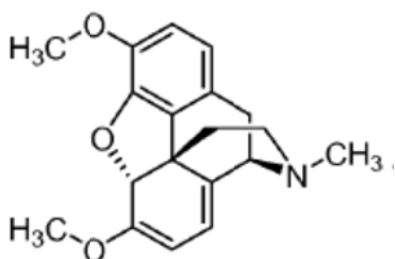
1. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula V o un solvato de éste



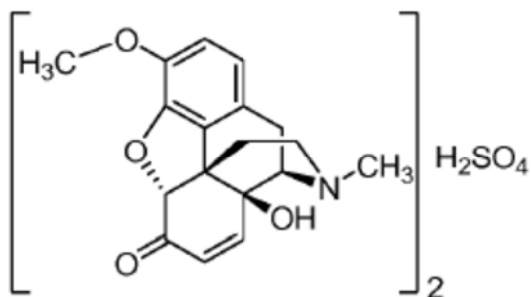
a partir de un compuesto de fórmula I o una sal o solvato de éste, comprendiendo el proceso:



- 5 (a) oxidar el compuesto de fórmula I;
- (b) añadir un ácido  $H^+_nX^{n-}$  a la mezcla de reacción antes y/o durante la reacción de oxidación, en el que n es 2 y el ácido  $H^+_nX^{n-}$  se añade en una cantidad de 0,4 a 0,6 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de fórmula I;
- 10 (c) precipitar el compuesto de fórmula V; y
- (d) aislar el precipitado de la mezcla de reacción,
- en el que,
- $R^1$  es  $-CH_3$ ;
- $R^2$  es  $-H$ ,  $-CH_3$ ,  $-alquilo(C_2-C_7)$ ,  $-alqueno(C_2-C_4)$ ,  $-bencilo$ ,  $-alquilo(C_1-C_7)$ - $cicloalquilo(C_3-C_7)$ ,  $-CN$ , o un grupo protector de N;
- 15  $X^{n-}$  es  $SO_4^{2-}$ ; y
- $H^+_nX^{n-}$  es  $H_2SO_4$ .
2. El proceso de la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es  $-CH_3$  o  $-H$ .
3. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula I es



y el compuesto de fórmula V es

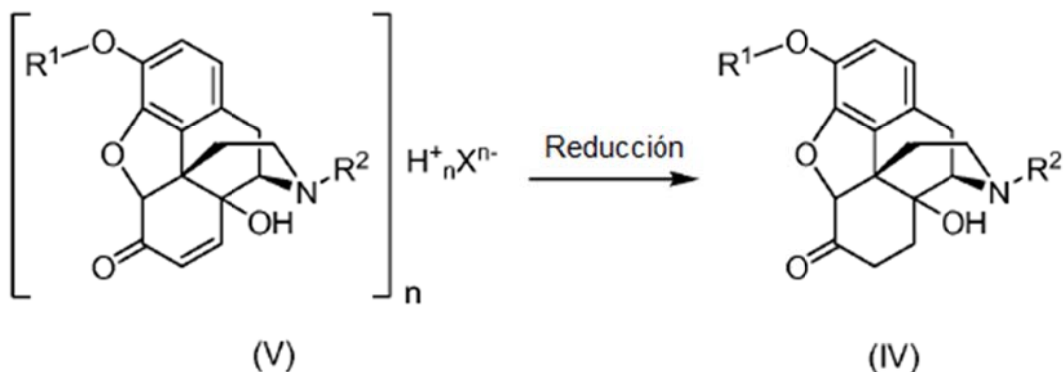


o un solvato de éste.

- 5 4. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se añade a la mezcla de reacción en una cantidad de 0,45 a 0,55 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de fórmula I en la etapa (b).
5. El proceso de la reivindicación 4, en el que el H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> se añade a la mezcla de reacción en una cantidad de 0,51 a 0,55 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de fórmula I en la etapa (b).
- 10 6. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la precipitación está causada por la presencia del ácido H<sup>+</sup><sub>n</sub>X<sup>n-</sup> en la mezcla de reacción.
7. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la oxidación en la etapa (a) se realiza en presencia de un agente oxidante, en el que el agente oxidante comprende o es al menos un perácido.
- 15 8. El proceso de la reivindicación 7, en el que el al menos un perácido se selecciona del grupo que consiste en ácido perfórmico, ácido persulfúrico, y una combinación de éstos.
9. El proceso de la reivindicación 7 u 8, en el que el al menos un perácido se genera in situ en la mezcla de reacción de la etapa (a) a partir de peróxido de hidrógeno y al menos un ácido.
10. El proceso de la reivindicación 9, en el que el al menos un perácido es ácido perfórmico, que se genera in situ en la etapa (a) a partir de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico, o en el que el al menos un perácido es una combinación de ácido perfórmico y ácido persulfúrico, que se genera in situ en la etapa (a) a partir de peróxido de hidrógeno, ácido sulfúrico y ácido fórmico.
- 20 11. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en el que la cantidad total de ácido en la mezcla de reacción, incluyendo el ácido H<sup>+</sup><sub>n</sub>X<sup>n-</sup> y el al menos un ácido usado para generar el perácido, es de aproximadamente 0,6 a aproximadamente 14,0 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 equivalentes molares, más preferiblemente de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 4,5 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I.
- 25 12. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la temperatura de precipitación está en un intervalo de aproximadamente 5°C a aproximadamente 22°C, y la cantidad total de ácido presente en la mezcla de reacción es de aproximadamente 1 a aproximadamente 7 equivalentes molares, preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes molares de ácido total por equivalente molar del compuesto de fórmula I.
- 30 13. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroxicodeína o un hidrato de éste.
- 35 14. El proceso de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto de fórmula (I) es tebaína o una sal o solvato de éste, el agente de oxidación comprende o es ácido perfórmico formado a partir de peróxido de

hidrógeno y ácido fórmico, el ácido  $H^+_nX^{n-}$  en la etapa (b) es ácido sulfúrico que se añade a la mezcla de reacción, y el compuesto de fórmula V es sulfato de 14-hidroxicodeinona o un solvato de éste.

- 5 15. Un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado además por la preparación de un compuesto de fórmula IV o una sal o solvato de éste a partir del compuesto que tiene la fórmula V o un solvato de éste



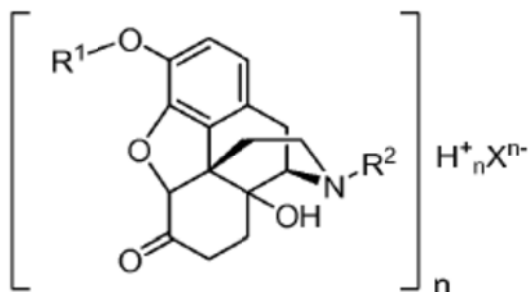
comprendiendo el proceso las etapas adicionales además de las etapas (a) a (d):

(e) proporcionar una disolución o suspensión del compuesto que tiene la fórmula V o un solvato de éste aislado en la etapa (d); y

- 10 (f) reducir el compuesto de fórmula V al compuesto de fórmula IV,

en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^{n-}$  y  $n$  se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2.

16. El proceso de la reivindicación 15, en el que el compuesto de fórmula IV se prepara en la forma de su sal



en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^{n-}$  y  $n$  se definen como en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2,

- 15 o un solvato de éste.

17. El proceso de la reivindicación 15 ó 16, en el que

el compuesto de fórmula (I) es tebaína o una sal o solvato de éste, el agente de oxidación comprende o es ácido per fórmico formado in situ a partir de peróxido de hidrógeno y ácido fórmico, el ácido  $H^+_nX^{n-}$  en la etapa (b) es ácido sulfúrico que se añade a la mezcla de reacción, el compuesto que tiene la fórmula V es sulfato de 14-hidroxicodeinona o un solvato de éste, y el compuesto de fórmula IV es oxicodona o una sal o solvato de éste.

20