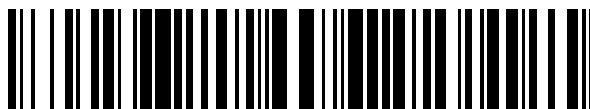


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 885**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

C07D 489/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2012** **PCT/GB2012/052423**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013** **WO13050748**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2012** **E 12775287 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018** **EP 2763996**

54 Título: **Proceso para preparar buprenorfina**

30 Prioridad:

03.10.2011 US 201161542491 P

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

05.12.2018

73 Titular/es:

JOHNSON MATTHEY PLC (100.0%)
5th Floor, 25 Farringdon Street
London EC4A 4AB, GB

72 Inventor/es:

ARCHER, NICOLAS;
AUGUST, DAVID;
BEASE, MICHAEL;
JAMIESON, BARBARA y
MARMOR, ROBERT S.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 692 885 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

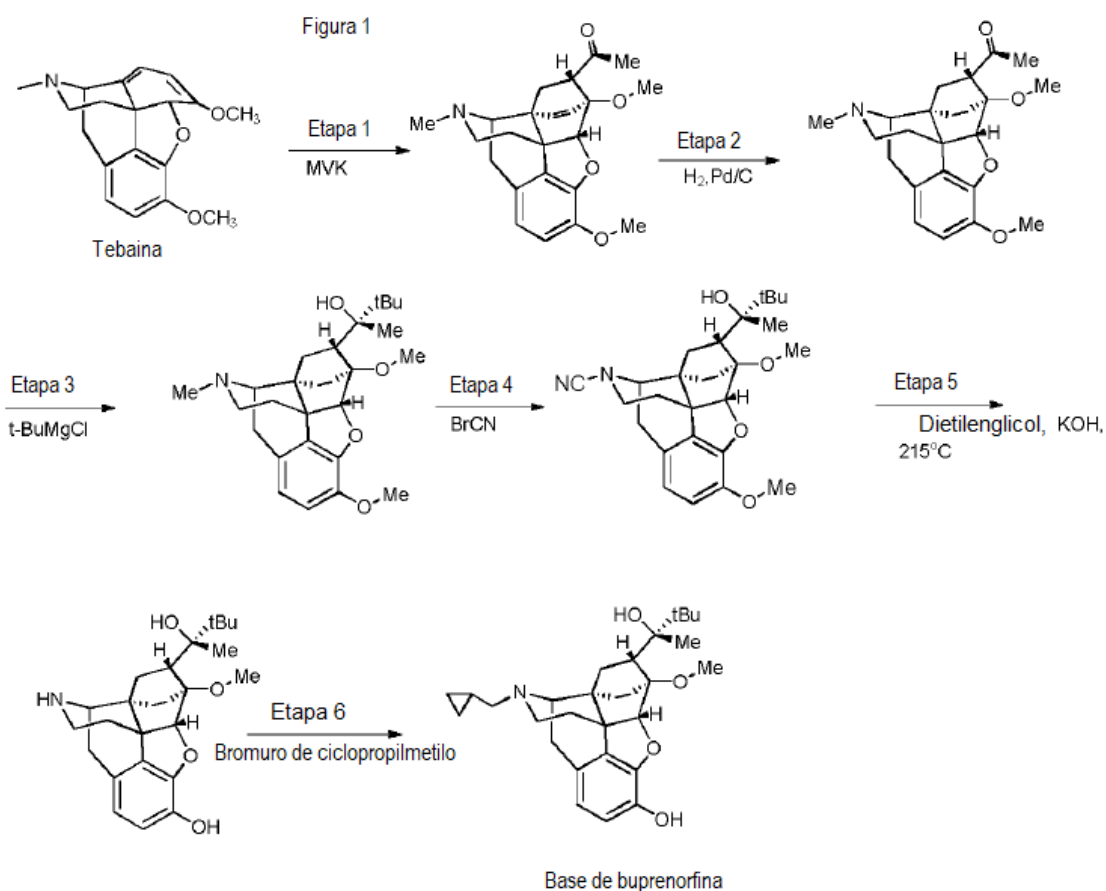
Proceso para preparar buprenorfina

Campo de la invención

- La presente invención proporciona un proceso para la producción de alcaloides opiáceos. En particular, la presente invención proporciona un procedimiento mejorado para la producción de buprenorfina o un derivado de buprenorfina que aumenta el rendimiento global y reduce las impurezas.

Antecedentes de la invención

- La buprenorfina es un opiáceo semisintético utilizado como un potente analgésico medicinal, indicado para el tratamiento del dolor moderado a severo y la dependencia de los opioides. La preparación de buprenorfina a partir de tebaína es conocida y se ha informado en publicaciones que se llevarán a cabo mediante el siguiente esquema de 6 etapas principales



- El método actualmente conocido para preparar buprenorfina, sin embargo, tiene varios inconvenientes. El método es un esquema de reacción no específico, es decir, el método produce muchos otros productos no deseados, es decir, impurezas, junto con la buprenorfina. Por lo tanto, la buprenorfina tiene que ser aislada y purificada, lo que consume tiempo y resulta ineficiente.

- Se han realizado intentos por parte de otras personas para mejorar el método de preparación de buprenorfina. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 2010/0087647 de Allen, que se centra en la etapa 3 del proceso conocido, es decir, la reacción de Grignard. Esta mejora conserva las condiciones extraordinariamente duras para la eliminación de los grupos metilo unidos al nitrógeno y al oxígeno fenólico y, por lo tanto, requiere una etapa de purificación adicional. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de mejorar el proceso de preparación de buprenorfina que mejore el rendimiento de buprenorfina, y limita o reduce el número de impurezas formadas durante el proceso.

Definiciones

A lo largo de esta especificación, se utilizan las siguientes abreviaturas: cianamida-norbuprenorfina-3-metil-éter (CMB); norbuprenorfina 3-metil éter (NME); norbuprenorfina cruda (NOC); norbuprenorfina pura (NOP).

El punto de unión de una unidad estructural o sustituyente se representa por "-". Por ejemplo, -OH está unido a través del átomo de oxígeno.

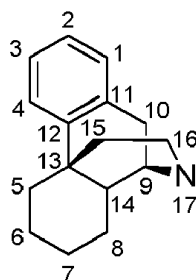
- 5 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones de 1 a 15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, de 1 a 8 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido. A menos que se especifique lo contrario, el grupo alquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo adecuado. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, ciclopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo, ciclobutilo, n-pentilo, ciclopentilo, n-hexilo, ciclohexilo y similares.

- 15 "Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático. El grupo ariilo puede tener un solo anillo o múltiples anillos condensados. En ciertas realizaciones, el grupo ariilo puede tener de 6 a 20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones de 6 a 15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, 6 a 12 átomos de carbono. El grupo ariilo puede estar no sustituido o sustituido. A menos que se especifique lo contrario, el grupo ariilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono adecuado y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo adecuado. Ejemplos de grupos ariilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, antraceno y similares.

"Ariilalquilo" se refiere a un grupo opcionalmente sustituido de la fórmula ariilo-alquilo-, en donde ariilo y alquilo son como se definieron anteriormente.

- 20 "Halo" o "halógeno" se refiere a -F, -Cl, -Br y -I.

"Morfinano" se refiere a un compuesto que comprende la estructura central:



- 25 "Sustituido" se refiere a un grupo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) átomos de hidrógeno son reemplazados independientemente con sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. El sustituyente puede ser cualquier grupo que tolere las condiciones de la reacción de desmetilación. Ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitación, -R^a, -O-R^a, -S-R^a, -NR^aR^b y -NHR^a; en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente de los grupos que consisten en alquilo, ariilo y ariilalquilo, y en donde R^a y R^b pueden estar no sustituidos o estar adicionalmente sustituidos como se define en el presente documento.

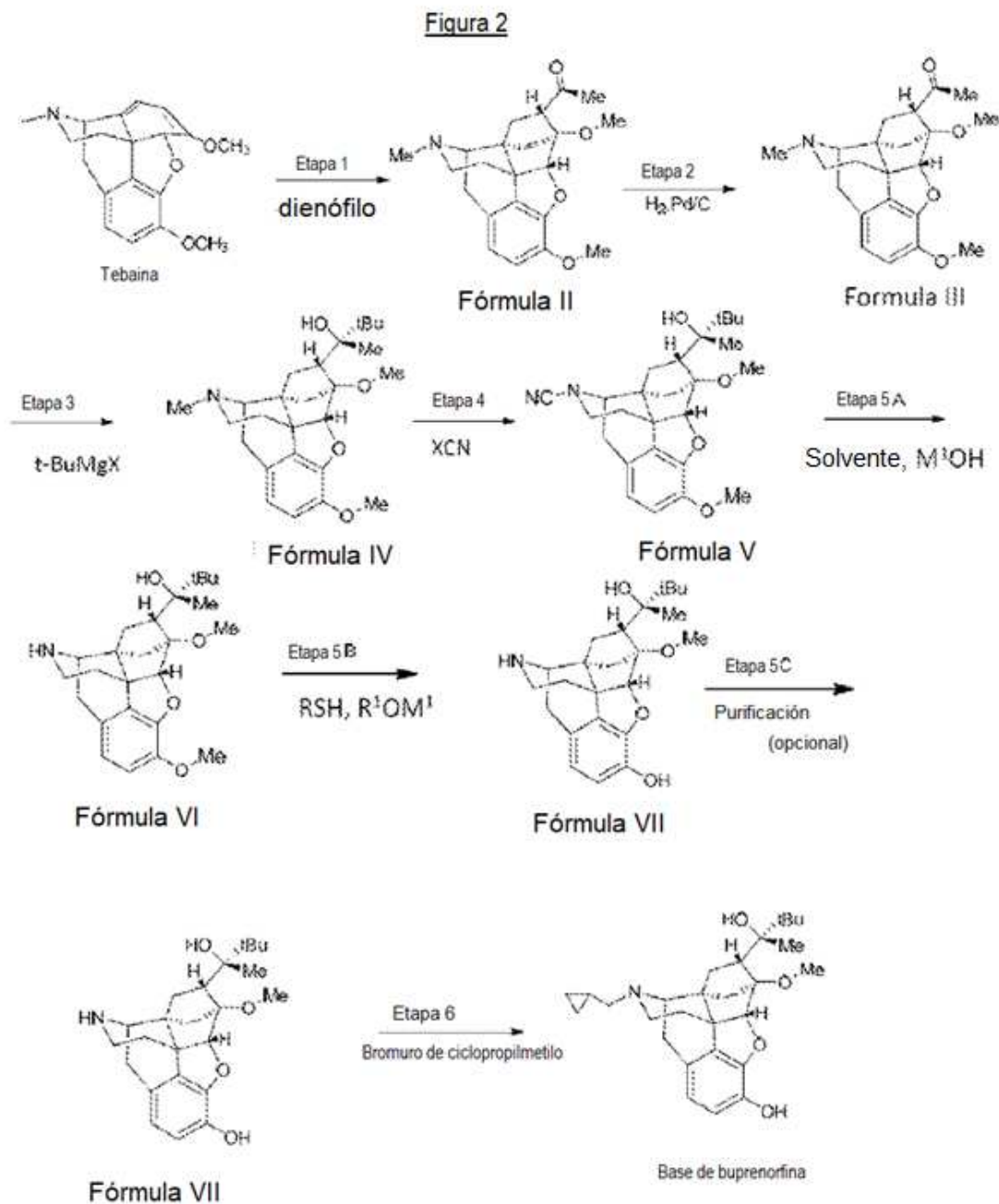
Resumen de la invención

- 30 De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un método mejorado para la preparación de buprenorfina que mejora el rendimiento global de buprenorfina y reduce la formación de impurezas. La reducción de la formación de impurezas es significativa, ya que el proceso conocido hasta ahora en la técnica es propenso a producir una gran cantidad de impurezas que requieren procesos de purificación y aislamiento. Se cree que la producción de las impurezas resulta en parte de la descomposición. Los presentes inventores han descubierto que se produce una
- 35 formación significativa de impurezas y grandes pérdidas de rendimiento durante la etapa 5 del esquema de reacción de buprenorfina de la técnica anterior. Sin sujetarse a ninguna teoría, se cree que las condiciones drásticas en la etapa 5, es decir, la desmetilación del intermediario a 215°C, conduce tanto a la descomposición como a la decoloración de los intermediarios del proceso, aumentando así la formación de impurezas. En una realización de la presente invención, el método mejorado para preparar buprenorfina incluye dos etapas de reacción separadas después de la etapa 4 del
- 40 proceso. Se ha encontrado que esta modificación del procedimiento de la técnica anterior para producir buprenorfina puede ocurrir en condiciones relativamente suaves, y mejora tanto el rendimiento global del producto como la formación de impurezas. En algunas realizaciones, una etapa de purificación es opcional y no es necesaria.

En una realización, el método mejorado para preparar buprenorfina incluye las siguientes etapas de reacción que se muestran a continuación:

45

Figura 2



Esquema de Reacción I

Con referencia a un esquema de reacción de ejemplo como se describe y realiza en el Esquema de Reacción I, el proceso incluye las etapas 1 a 6. La etapa 1 comprende poner en contacto la tebaína con un dienófilo para formar la Fórmula II. La etapa 2 comprende hidrogenar la Fórmula II para formar un compuesto que comprende la Fórmula III. La etapa 3 comprende poner en contacto el compuesto de Fórmula III con $t-BuMgX$, en donde X es un halógeno, para formar el compuesto de Fórmula IV. La etapa 4 comprende poner en contacto Fórmula IV con XCN para formar el compuesto que comprende la Fórmula V. La etapa 5A comprende cargar la cianamida (CMB) con un disolvente y M^1OH para formar la Fórmula VI, es decir, norbuprenorfina 3-Metil Éter (NME). La etapa 5B comprende cargar una base de desprotonización adecuada y un disolvente de base adecuada, y compuesto de RSH con Fórmula VI para

formar la Fórmula VII, es decir, norbuprenorfina cruda (NOC). La etapa 5C, una etapa opcional, comprende la purificación de Fórmula VII, NOC, para formar norbuprenorfina pura (NOP). La etapa 6 incluye poner en contacto la Fórmula VII con bromuro de ciclopropilmetilo para formar una base de buprenorfina. En algunas realizaciones, el rendimiento de base de buprenorfina es de aproximadamente 50 a 80% al pasar de CMB a NOP. La pureza se mejoró suficientemente mediante el proceso de la invención, de modo que la etapa 5C, la etapa de purificación, es opcional. Se ha encontrado que separar la etapa 5 en dos etapas separadas aumenta el rendimiento total de la base de buprenorfina. Por ejemplo, pero sin limitación, se ha encontrado que la realización de la etapa 5 en tres partes, 5A, 5B y 5C, con diferentes reactivos en condiciones más suaves, mejora en gran medida los rendimientos globales y limita las impurezas.

10 Descripción detallada de la invención

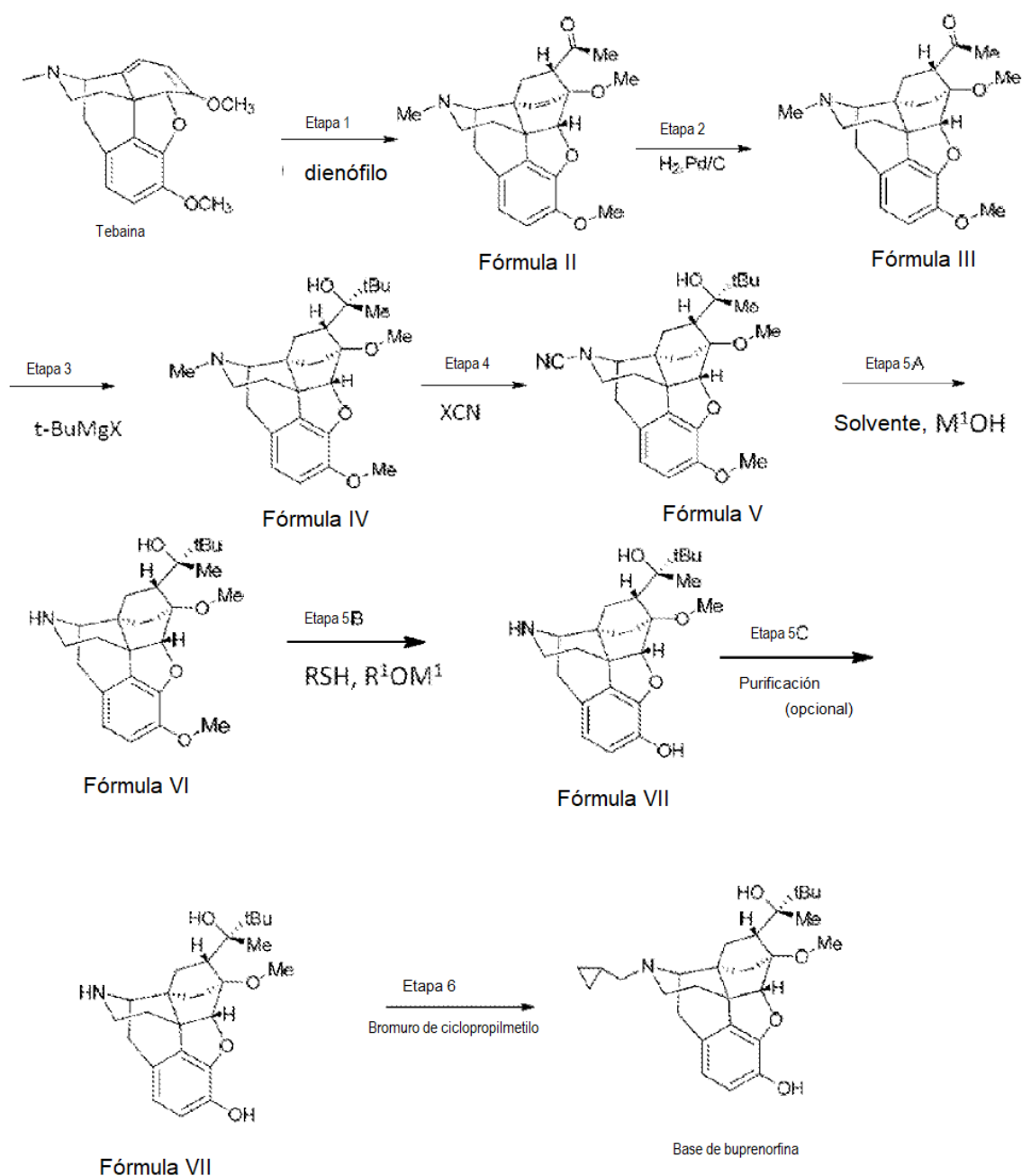
Preparación de buprenorfina

La presente invención proporciona una ruta eficiente para sintetizar buprenorfina o sus derivados con alto rendimiento y alta pureza. En particular, se han descubierto procesos que de manera eficiente y con menos reacciones secundarias productoras de impurezas convierten tebaína o un derivado de tebaína en buprenorfina o un derivado de buprenorfina.

15 En particular, el rendimiento global de buprenorfina o un derivado de buprenorfina puede aumentarse a más de aproximadamente 50 a 80% al pasar de CMB a NOP.

De acuerdo con una realización de la invención, el método para preparar buprenorfina o un derivado de la misma incluye el siguiente Esquema de Reacción I.

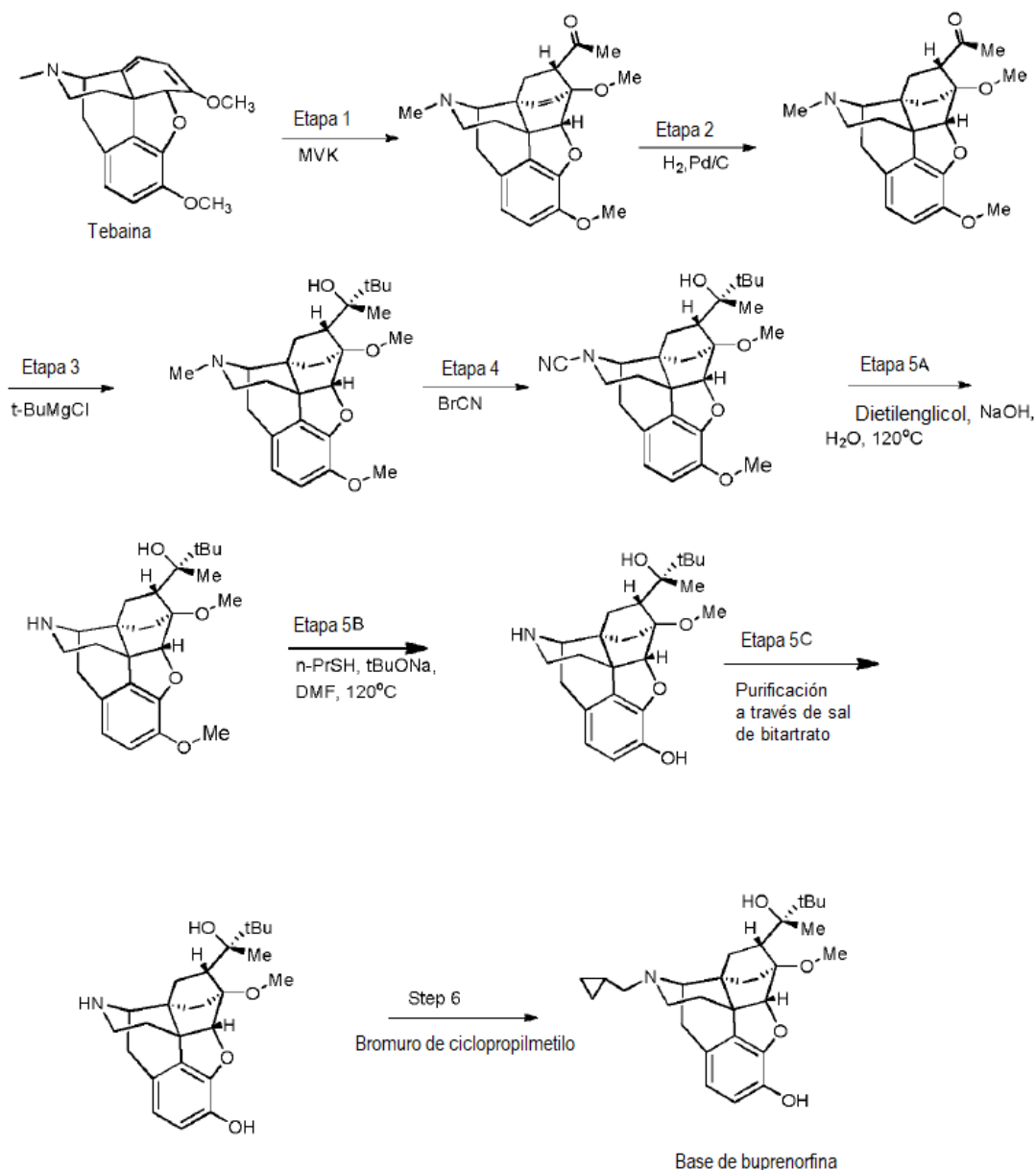
Esquema de Reacción I



En donde en las etapas 3 y 4, X es un halógeno. El disolvente es un alcohol, una solución acuosa o una combinación de los mismos. Por ejemplo y sin limitación, el alcohol puede ser un diol, tal como dietilenglicol, etilenglicol o trietilenglicol. M^1 es un metal, que incluye pero no se limita a Na, K, Li. R es un alquilo C_1 a C_{12} , una cadena ramificada o lineal, un cicloalquil-alquil- o un arilalquil- y sus isómeros, y R^1 es Me-, Et-, nPr-, iPr-, n-Bu-, secBu-, amil- e i-amil-. Además, en la etapa 5B, la RSH y R^1OM^1 preferiblemente están en un disolvente, tal como dimetilformamida.

Por ejemplo, y sin limitación, el proceso mejorado incluye una realización de ejemplo como se ilustra en el Esquema de Reacción II a continuación.

Esquema de Reacción II



Con referencia al Esquema de Reacción II de la presente realización, la etapa 5 se separa en las etapas 5A, 5B y 5C. En la etapa 5A, el producto de la etapa 4 se somete a hidrólisis del grupo N-ciano. En la etapa 5B, el 3-metil-éter de norbuprenorfina se somete a hidrólisis del grupo 3-O-Me para producir norbuprenorfina cruda. Finalmente, en la etapa 5C, la norbuprenorfina cruda se purifica a través de su sal de bitartrato a norbuprenorfina pura. Las etapas se describen con más detalle a continuación.

Etapa 5A: Preparación de Norbuprenorfina 3-Metil Éter (NME)

En la etapa 5A, el grupo N-ciano se elimina por hidrólisis. La etapa 5A comprende poner en contacto CMB con un agente de hidrólisis (véanse los Ejemplos 1-3).

- 10 Típicamente, el agente de hidrólisis es un compuesto que tiene un pK_a mayor que aproximadamente 12.0. Los compuestos adecuados incluyen sales de hidróxido del grupo 1 y del grupo 2 (tales como, por ejemplo, KOH y $Ca(OH)_2$); y óxidos metálicos (tales como, por ejemplo, óxido de litio, óxido de magnesio, óxido de calcio y similares). En una realización preferida, el agente de hidrólisis puede ser un hidróxido de un metal del grupo 1 o del grupo 2. En una realización de ejemplo, el agente de hidrólisis puede ser hidróxido de sodio. La relación molar entre CMB y el agente

de hidrólisis puede variar y variará. Típicamente, la relación molar puede variar de aproximadamente 4 a aproximadamente 8. En algunas realizaciones a modo de ejemplo, la relación fue 1:6.

El agente de hidrólisis se puede agregar a la mezcla de reacción como una solución del agente de hidrólisis en agua. La concentración del agente de hidrólisis puede variar de aproximadamente 10% a aproximadamente 100%. En una realización de ejemplo, el agente de hidrólisis puede ser una solución al 50% de hidróxido de sodio en agua.

El CMB puede agregarse a la mezcla de reacción en forma sólida o como una solución en un disolvente orgánico apropiado. En una realización de ejemplo, se añadió CMB a la mezcla de reacción como una solución de CMB en diclorometano. La solución se extrajo de la mezcla de reacción de la etapa anterior en el esquema general para la preparación de buprenorfina.

La mezcla de reacción de hidrólisis también incluye un disolvente orgánico. Una variedad de disolventes orgánicos es adecuada para usar en el proceso de la invención. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, 2-metoxietanol, 1-metoxi-2-propanol y combinaciones de los mismos. También son adecuados los disolventes de bajo punto de ebullición tales como metanol, etanol, n-propanol, i-propanol. Sin embargo, los tiempos de reacción pueden ser más largos y excesivos. En una realización de ejemplo, el disolvente puede ser dietilenglicol. La relación en peso del solvente al CMB puede variar. En general, la relación en peso del disolvente al CMB puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 20:1.

En general, la reacción de hidrólisis se realiza a una temperatura que varía desde aproximadamente 65°C a aproximadamente 125°C. En una realización de ejemplo, la reacción se realiza a aproximadamente 116°C.

La reacción se realiza preferiblemente a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (tal como, por ejemplo, nitrógeno, helio o argón).

En general, el pH de la mezcla de reacción será al menos aproximadamente pH 14. En una realización de ejemplo, existe un exceso de base fuerte desde el principio hasta el final, y el pH es siempre mayor que 14. Dependiendo del agente de hidrólisis, el pH de la mezcla puede ajustarse con un agente modificador de pH apropiado para alcanzar el valor de pH deseado. Los expertos en la materia están familiarizados con los reactivos modificadores de pH adecuados.

Típicamente, la reacción se deja avanzar durante un período de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción. Más específicamente, la reacción generalmente se permite continuar hasta que el nivel de NME ya no aumenta. Los expertos en la técnica están familiarizados con técnicas adecuadas para medir la cantidad de NME en la mezcla de reacción. Una técnica adecuada es la cromatografía líquida. Típicamente, se deja que la reacción transcurra durante un período de tiempo que varía desde aproximadamente una hora a aproximadamente 48 horas. En una realización de ejemplo, la reacción se deja avanzar durante 20 horas.

Una vez completada la reacción, se agrega agua a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se enfría. En una realización de ejemplo, el agua se agrega gota a gota. La temperatura de la mezcla de reacción se deja caer hasta dentro del rango de aproximadamente 95°C a aproximadamente 105°C. En una realización de ejemplo, la temperatura se deja caer hasta dentro del rango de aproximadamente 95°C a aproximadamente 100°C. La cantidad de agua añadida a la mezcla puede variar. Típicamente, la relación en peso de agua a CMB varía de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 50:1. En una realización de ejemplo, la relación en peso de agua a CMB es 7.7:1.

Después de la adición del agua, la mezcla de reacción se enfría durante un período de tiempo para provocar la precipitación de NME desde la mezcla de reacción. La temperatura de la mezcla de reacción se reduce uniformemente hasta que la temperatura esté dentro del rango de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10°C. En una realización de ejemplo, la temperatura se reduce uniformemente hasta que la temperatura esté dentro del rango de 0 °C a 5°C. El período de tiempo durante el cual se enfría la mezcla de reacción puede variar. Típicamente, la mezcla de reacción se enfría durante un período de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente tres horas. En una realización de ejemplo, la mezcla de reacción se enfría durante un período de dos horas.

El NME precipitado se puede separar fácilmente de la mezcla de reacción usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Etapa 5B: Preparación de norbuprenorfina Cruda

En la etapa 5B, el grupo 3-O-metilo se elimina para producir norbuprenorfina cruda ("NOC"). La etapa 5B comprende poner en contacto NME con un agente de O-desmetilación (véanse los Ejemplos 4-6). El agente de O-desmetilación puede ser, por ejemplo, una combinación de un mercaptano y una base orgánica fuerte. Mercaptanos adecuados incluyen mercaptanos de alcanos, ácidos carboxílicos. En una realización de ejemplo, el agente de O-desmetilación puede ser n-propilmercaptano. La relación molar entre NME y el agente de O-desmetilación puede variar y variará. Típicamente, la relación molar puede variar de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:1. En algunas realizaciones a modo de ejemplo, la relación fue aproximadamente 1:2.

Bases orgánicas adecuadas incluyen sales de litio, sodio y potasio de alcoholes. En una realización de ejemplo, la base orgánica fue tert-butoxido de sodio.

La reacción de O-desmetilación incluye un disolvente orgánico. Una variedad de disolventes orgánicos es adecuada para usar en el proceso de la invención. Disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidina, DMSO, sulfolano, otros disolventes de dialquilamida y combinaciones de los mismos. En una realización de ejemplo, el disolvente fue dimetilformamida. La relación en peso del solvente al NME puede variar. En general, la relación en peso del disolvente a la NME puede variar de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 20:1. En una realización de ejemplo, la relación en peso del disolvente a la NME fue aproximadamente 13:1.

- 10 El NME, el mercaptano y la base orgánica se pueden agregar a la mezcla de reacción. En una realización particular, el NME se agrega en último lugar. En una realización de ejemplo, primero se añadió tert-butoxido de sodio, seguido por el 1-propanotiol, seguido de NME.

- 15 La reacción se realiza preferiblemente a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (tal como, por ejemplo, nitrógeno, helio o argón). En una realización de ejemplo, el recipiente de reacción se evacuó a 60 torr y se llenó con nitrógeno tres veces antes de cargar los reactivos.

En general, la reacción de O-desmetilación se realiza a una temperatura que varía desde aproximadamente 100°C a aproximadamente 125°C. En una ocasión, la reacción se realizó a una temperatura entre 115 y 125°C.

En general, el pH de la mezcla de reacción será al menos aproximadamente pH 14. A este respecto, la cantidad molar de base excede la cantidad molar de mercaptano.

- 20 Típicamente, la reacción se deja avanzar durante un período de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción. Más específicamente, la reacción generalmente se deja avanzar hasta que el nivel de NOC ya no aumente. Los expertos en la técnica están familiarizados con técnicas adecuadas para medir la cantidad de NOC en la mezcla de reacción. Una técnica adecuada es la cromatografía líquida. Típicamente, se deja que la reacción transcurra durante un período de tiempo que varía desde aproximadamente una hora a aproximadamente 48 horas. En una realización de ejemplo, la reacción se deja avanzar durante 12 horas.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfría. La temperatura de la mezcla de reacción se deja caer hasta dentro del rango de aproximadamente 60-100°C. En una realización de ejemplo, la temperatura se deja caer hasta aproximadamente 80°C.

- 30 Después de esta etapa de enfriamiento, la mezcla de reacción se inactiva reduciendo el pH de la mezcla de reacción. Por ejemplo, pero sin limitación, se puede agregar bicarbonato de sodio para reducir el pH a aproximadamente 7 o 9, de modo que una base fuerte no será una impureza en el producto precipitado. El agente reductor del pH puede disolverse en agua. Ejemplos de agentes reductores del pH adecuados incluyen bicarbonato de sodio, ácidos minerales, por ejemplo, ácido clorhídrico o sulfúrico diluidos, o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido acético, preferiblemente, el agente reductor del pH es bicarbonato de sodio. En una realización de ejemplo, el agente reductor del pH fue bicarbonato de sodio disuelto en agua.

La precipitación por pH ocurre durante un período de tiempo. El período de tiempo durante el cual ocurre la precipitación por pH puede variar. Típicamente, la precipitación por pH ocurre durante un período de 15 minutos a dos horas. En una realización de ejemplo, la precipitación por pH se produjo durante un transcurso de una hora.

- 40 Después de la precipitación por pH, la mezcla de reacción se enfría durante un período de tiempo para estimular adicionalmente la precipitación de NOC de la mezcla de reacción. La temperatura de la mezcla de reacción se reduce uniformemente hasta que la temperatura esté dentro del rango de aproximadamente 0°C a aproximadamente 10° C. En una realización de ejemplo, la temperatura se reduce uniformemente hasta que la temperatura esté dentro del rango de 0°C a 5°C. El período de tiempo durante el cual se enfría la mezcla de reacción puede variar. Típicamente, la mezcla de reacción se enfría durante un período de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente tres horas.

- 45 En una realización de ejemplo, la mezcla de reacción se enfría durante un período de dos horas.

El NOC precipitado se puede separar fácilmente de la mezcla de reacción usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

El NOC así producido puede usarse sin purificación en la sexta y última etapa del proceso de buprenorfina descrito anteriormente, o puede purificarse adicionalmente antes de tal uso.

- 50 Etapa 5C: Purificación de Norbuprenorfina Cruda a Norbuprenorfina Pura

En la etapa 5C, la norbuprenorfina cruda se purifica para producir norbuprenorfina pura (NOP). La norbuprenorfina cruda se purifica convirtiéndola en una sal de ácido orgánico, seguido de la producción de la norbuprenorfina como base libre purificada.

La sal de ácido orgánico se produce al poner en contacto el NOC con un ácido orgánico. Típicamente, el ácido orgánico usado para formar la sal es un ácido carboxílico o un ácido dicarboxílico. Ácidos adecuados incluyen ácido tartárico. En una realización de ejemplo, el ácido orgánico fue ácido L-tartárico. En un ejemplo de realización, la relación fue aproximadamente 1:1.

- 5 La reacción de formación de sal incluye un disolvente orgánico. Una variedad de disolventes orgánicos es adecuada para usar en el proceso de la invención. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, pero sin limitación, disolventes polares, alcoholes pequeños y acetona, y combinaciones de los mismos. En una realización de ejemplo, el disolvente fue alcohol isopropílico. La relación en peso del solvente al NOC puede variar. En general, la relación en peso del disolvente a la NME puede variar de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 30:1. En una realización de ejemplo, la relación en peso del disolvente a la NME fue aproximadamente 20:1.

En general, la reacción de formación de sal se realiza a una temperatura que varía desde aproximadamente 60°C a 80°C. En una realización de ejemplo, la reacción se realizó a una temperatura entre 70°C y 75°C.

- 15 Típicamente, la reacción se deja avanzar durante un período de tiempo suficiente hasta que se completa la reacción. Más específicamente, la reacción generalmente se deja avanzar hasta que se vea turbidez y haya comenzado la formación de cristales. Si no se observa turbidez, los expertos en la técnica están familiarizados con las técnicas para la cristalización por siembra del sistema de reacción. En una realización de ejemplo, se extrajo una pequeña cantidad de la solución y se frotó para crear cristales de siembra, y luego se devolvió al matraz.

- 20 Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfría durante un período de tiempo para estimular aún más la precipitación de la sal de la mezcla de reacción. La temperatura de la mezcla de reacción se deja caer hasta dentro del rango de aproximadamente 40-55°C. En una realización de ejemplo, la temperatura se deja caer hasta entre 50°C y 80°C. El período de tiempo durante el cual se enfría la mezcla de reacción puede variar. Típicamente, la mezcla de reacción se enfría durante un período de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente tres horas. En una realización de ejemplo, la mezcla de reacción se enfría durante un período de dos horas.

- 25 La sal precipitada se puede separar fácilmente de la mezcla de reacción usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

La sal se convierte en NOP al poner en contacto la sal con una base inorgánica. Típicamente, la base inorgánica es un hidróxido de un metal del grupo 1 o del grupo 2. En una realización de ejemplo, la base inorgánica puede ser hidróxido de sodio.

- 30 La regeneración de la base a partir de la reacción salina utiliza agua como disolvente. La relación en peso del disolvente a la sal puede variar. En general, la relación en peso del disolvente a la sal puede variar de aproximadamente 20:1 a aproximadamente 100:1. En una realización de ejemplo, la relación en peso del disolvente a la sal fue aproximadamente 47:1.

- 35 En general, la regeneración de base a partir de la reacción salina se realiza a una temperatura que varía desde aproximadamente 40°C a aproximadamente 80°C. La temperatura puede variar dentro de este rango durante el curso de la reacción. En una realización de ejemplo, la reacción se llevó a cabo a una temperatura entre 45°C y 55°C en una porción inicial de la reacción, y entre 65°C y 75°C en una porción posterior de la reacción.

Para producir el NOP deseado, la base inorgánica se agrega a una solución de la sal para ajustar el pH a un valor superior a 9.0. En una realización de ejemplo, el pH se mantuvo dentro del rango de 9.0 a 9.5. Este ajuste de pH causa precipitación.

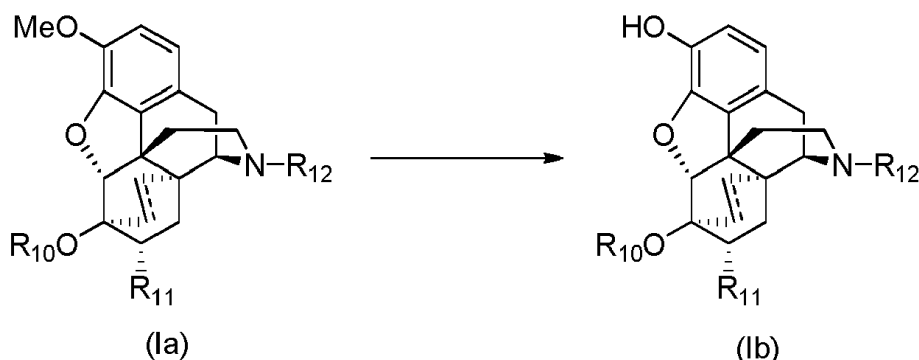
- 40 La reacción se deja proceder al pH señalado durante un período de tiempo suficiente hasta que el material forme un precipitado más fácilmente filtrable. Más específicamente, la reacción generalmente se deja avanzar hasta que la solución se espesa con precipitado, luego se aclara. En una realización de ejemplo, este proceso tomó veinte minutos.

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtra sin enfriamiento. El filtrado resultante puede lavarse con agua y secarse usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 45 En una realización, se proporciona un procedimiento mejorado para preparar buprenorfina, en donde las etapas incluyen poner en contacto la tebaína con un dienófilo para formar la Fórmula II, hidrogenar la Fórmula II para formar un compuesto que comprende Fórmula III, poner en contacto el compuesto de Fórmula IV con XCN para formar el compuesto de Fórmula V, comprendiendo la mejora someter el compuesto de Fórmula V a hidrólisis, por ejemplo, del grupo N-ciano, y someter adicionalmente el producto de la primera hidrólisis a una segunda hidrólisis, por ejemplo, el grupo 3-O-Me. En este sentido, el producto de las dos etapas de hidrólisis produce norbuprenorfina. La norbuprenorfina se pone en contacto con un agente para formar una base de buprenorfina. En algunas realizaciones, la norbuprenorfina se purifica.

3-O-desmetilación de morfinanos

La presente especificación describe un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib),



en donde:

R₁₀ es un alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal, ramificada o cíclica;

R₁₁ es -C(R₁₃)(R₁₄)(OH) o un -C(=O)(R₁₅) protegido;

5 R₁₂ es H o CN;

R₁₃ es un alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal, ramificada o cíclica;

R₁₄ es un alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal, ramificada o cíclica;

R₁₅ es un alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal, ramificada o cíclica y

--- es un enlace doble o un enlace sencillo;

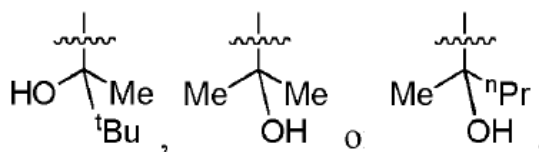
10 comprendiendo el proceso:

i. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (Ia) con un tiolato en un disolvente aprótico polar adecuado, en donde el tiolato se selecciona del grupo que consiste en un alquiltiolato C₁-C₂₀- opcionalmente sustituido, un ariltiolato C₆-C₂₀- opcionalmente sustituido o un arilalquiltiolato C₇-C₃₀ - opcionalmente sustituido; y

ii. tratar la mezcla de reacción de la etapa (i) con un agente protonante para dar el compuesto de fórmula (Ib).

15 R₁₀ es un alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal, ramificada o cíclica, preferiblemente un alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal. R₁₀ puede ser un grupo alquilo C₁-C₁₅, tal como un alquilo C₁-C₁₀, por ejemplo, un alquilo C₁-C₅. R₁₀ puede ser -Me.

R₁₁ puede ser -C(R₁₃)(R₁₄)(OH), en donde R₁₃ y R₁₄ pueden ser independientemente grupos alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal, ramificados o cíclicos. R₁₁ puede ser



20 R₁₁ puede estar protegido -C(=O)(R₁₅). El grupo ceto puede estar protegido como un acetal o un cetal como se describe a continuación. R₁₅ puede ser -Me. El grupo protector se puede eliminar mediante métodos conocidos en la técnica para formar -C(=O)(R₁₅).

Curiosamente, los presentes inventores han encontrado que cuando el grupo amino del compuesto (Ia) está sustituido con un grupo -alquilcicloalquilo tal como -metilciclopropano, la reacción de 3-O-desmetilación no parece funcionar de manera eficiente.

La etapa de O-desmetilación puede afectar a otros sustituyentes del morfina susceptibles a condiciones básicas o reactivos frente a nucleófilos, tales como grupos ceto. Por lo tanto, puede ser deseable proteger primero el grupo ceto con un grupo protector adecuado que se puede eliminar opcionalmente después de que se complete la etapa de O-desmetilación. Los grupos protectores son conocidos en la técnica y los métodos para su introducción y eliminación se describen en referencias estándar tales como "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", P. G. M. Wuts and T. W. Greene, 4th Edition, Wiley. Grupos protectores de ceto adecuados incluyen, pero sin limitación, acetales y cetales. Por ejemplo, se pueden utilizar convenientemente C₁-C₂₀-alcoholes sustituidos o no sustituidos, de cadena lineal o ramificada, 1,2-(C₁-C₂₀) -alquil-dioles sustituidos o no sustituidos, de cadena lineal o ramificada (por ejemplo, etilenglicol o 1,2-propanodiol), o 1,3-(C₁-C₂₀)-alquildioles sustituidos o no sustituidos, de cadena lineal o ramificada, para formar acetales o cetales adecuados. Un diol reacciona para formar un anillo y en este caso, el cetal comprende puentes quirales o aquirales sustituidos o no sustituidos, que son derivados, por ejemplo, a partir de los esqueletos -

$(\text{CH}_2)_n$ ($n=2, 3$ o 4), $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CMe}_2-$, $-\text{CHMe}-$, no estando implícita ninguna limitación en este listado.

El proceso descrito en la presente especificación se puede realizar en morfinanos que comprenden grupos hidroxilo desprotegidos. Sin embargo, si se desea, los grupos hidroxilo se pueden proteger primero con un grupo protector que se puede eliminar opcionalmente después de que se completa la etapa de O-desmetilación. Los grupos protectores adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, arilo (por ejemplo, fenilo), bencilo, acilo y sililo. Otros grupos protectores adecuados se describen en Wuts and Greene más arriba.

El tiolato no parece reaccionar con dobles enlaces $-\text{C}=\text{C}-$ no conjugados. En consecuencia, el proceso descrito en la presente especificación puede llevarse a cabo en morfinanos que comprenden este grupo funcional. Por lo tanto, --- puede ser un doble enlace $-\text{C}=\text{C}-$. Alternativamente, --- puede ser un enlace sencillo $-\text{C}-\text{C}-$.

El tiolato se puede seleccionar del grupo que consiste en un alquiltiolato $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ - opcionalmente sustituido, un ariltiolato $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ - opcionalmente sustituido o un arilalquiltiolato $\text{C}_7\text{-C}_{30}$ - opcionalmente sustituido. El tiolato puede estar sin sustituir.

El tiolato también puede estar sustituido. Un ejemplo de alquiltiolato sustituido es $\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}^-$.

El grupo alquilo del alquiltiolato puede comprender de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, propanotiolato. El grupo alquilo del alquiltiolato puede comprender más de 4 átomos de carbono, tal como 5 o más carbonos, por ejemplo, 8 o más carbonos. El alquiltiolato puede ser un alquiltio $\text{C}_{10}\text{-C}_{20}$ -. El alquiltiolato puede ser una sal de dodecanotiolato. A diferencia de otros tiolatos, el uso de dodecanotiolato es ventajoso ya que es significativamente menos oloroso que otros tiolatos.

Un ejemplo de un ariltiolato $\text{C}_6\text{-C}_{20}$ - adecuado incluye, pero sin limitación, feniltiolato. Un ejemplo de un arilalquiltiolato $\text{C}_7\text{-C}_{30}$ - adecuado incluye, pero no se limita a fenilmetiltiolato.

El tiolato puede ser un alquiltiolato, ariltiolato o arilalquiltiolato unido a un soporte insoluble. El soporte insoluble puede ser un soporte orgánico adecuado (tal como poliestireno). El soporte insoluble puede ser un soporte inorgánico adecuado.

El contracatión del tiolato puede ser un catión de metal alcalino, es decir, Li^+ , Na^+ o K^+ .

El tiolato puede ser una sal de tiolato disponible comercialmente. Alternativamente, el tiolato se puede preparar a partir de un tiol y una base que es capaz de desprotonizar el tiol. Las bases adecuadas son generalmente aquellas en las que el pKa del ácido conjugado es mayor que aproximadamente cuatro unidades más que el pKa del tiol. A este respecto, el pKa aproximado de un alquiltiol típico es aproximadamente 10. En consecuencia, la desprotonación del alquiltiol se puede lograr con el uso de una base en la que el pKa del ácido conjugado es mayor que aproximadamente 14. Ejemplos de bases adecuadas incluyen pero se limitan a los alcóxidos de metales alcalinos (por ejemplo metóxido de sodio o potasio, etóxido de sodio o potasio, propóxido de sodio o potasio o butóxido de sodio o potasio), hidróxidos de metales alcalinos (tales como hidróxido de sodio o potasio), hidruros de metales alcalinos (por ejemplo hidruro de sodio), reactivos de organolitio (tales como butil-litio) o amidas de metal alcalino (por ejemplo, NaNH_2 o KNH_2).

La relación molar entre el compuesto (Ia) y el tiolato puede variar y variará. Típicamente, la relación molar variará de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:1. La relación puede ser de aproximadamente 1:3, y en otros, de aproximadamente 1:1.5.

El compuesto de fórmula (Ia) se hace reaccionar con el tiolato en un disolvente aprótico polar adecuado. Por "disolvente aprótico polar" nos referimos a un medio líquido con una alta constante dieléctrica y un momento dipolar que no tiene un hidrógeno ácido. La alta polaridad del disolvente le permite disolver especies cargadas tales como nucleófilos (es decir, el tiolato) pero la ausencia de un hidrógeno ácido aumenta la reactividad de los nucleófilos ya que están menos solvatados en solución. El disolvente aprótico polar también es capaz de disolver el compuesto de fórmula (Ia) para formar soluciones que están preferiblemente en el rango de aproximadamente 0.01-2 mol/L, preferiblemente aproximadamente 0.05-1.0 mol/L, más preferiblemente aproximadamente 0.1-0.8 mol/L. Aunque puede estar presente una pequeña cantidad de agua en la mezcla de reacción de O-desmetilación (es decir, <0.55% p/p de agua), el disolvente es preferiblemente anhidro. Los disolventes apróticos polares adecuados tienen preferiblemente puntos de ebullición a presión atmosférica (es decir, 1.0135×10^5 Pa) por encima de 140°C y más preferiblemente por encima de 150°C . Dichos disolventes generalmente permiten que la reacción se lleve a cabo a la temperatura óptima para minimizar el tiempo de reacción y la generación de impurezas. Ejemplos preferidos son disolventes de dialquilamida (por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida) o disolventes de cicloalquilamida (por ejemplo, N-metil-2-pirrolidona) o combinaciones de los mismos. Otros ejemplos incluyen dimetilsulfóxido, sulfolano, hexametilfosforamida o combinaciones de los mismos.

La reacción de la etapa (i) se realiza preferiblemente a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (tal como, por ejemplo, nitrógeno, helio o argón).

En general, la reacción de la etapa (i) puede realizarse a una temperatura en el rango de aproximadamente 100°C a aproximadamente 130°C. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura entre aproximadamente 115°C y aproximadamente 125°C.

Típicamente, la reacción de la etapa (i) se deja transcurrir durante un período de tiempo suficiente hasta que se complete la reacción. Más específicamente, la reacción generalmente se deja continuar hasta que el nivel del compuesto de fórmula (Ib) ya no se incrementa. Los expertos en el arte están familiarizados con técnicas adecuadas para medir la cantidad de compuesto (Ib) en la mezcla de reacción. Una técnica adecuada es HPLC. Típicamente, se deja que la reacción transcurra durante un período de tiempo que varía desde aproximadamente una hora a aproximadamente 48 horas. La reacción puede continuar durante 12 horas o menos. La reacción puede continuar durante 6 horas o menos.

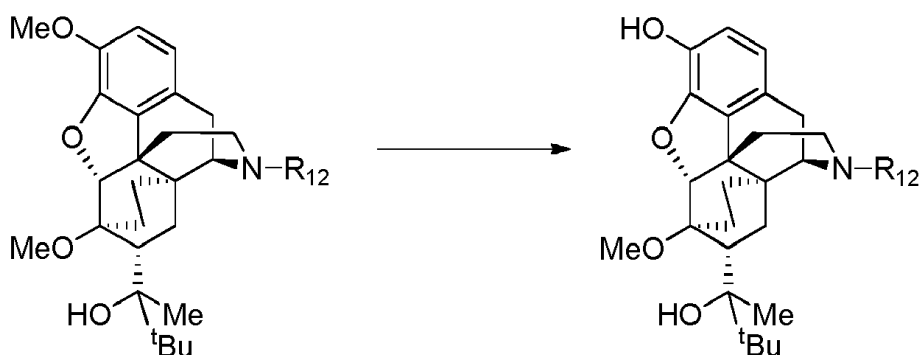
Se puede seleccionar una variedad de condiciones para ayudar a minimizar o eliminar la producción de impurezas mediante la desmetilación excesiva en C-6. Estas condiciones incluyen la temperatura a la que se realiza la etapa (i) y /o el tiempo durante el cual se permite que la reacción continúe.

En la etapa (ii), la mezcla de reacción de la etapa (i) se trata con un agente protonante para dar el compuesto de fórmula (Ib). Sin pretender limitarse a ninguna teoría, se cree que el agente de protonización inactiva el anión de 3-O-fenolato para proporcionar el compuesto (Ib). Los agentes protonantes adecuados incluyen soluciones acuosas de un bicarbonato de metal alcalino (por ejemplo, bicarbonato de sodio o de potasio). Sin pretender limitarse a ninguna teoría, se cree que el bicarbonato se descompone para formar un carbonato y protones.

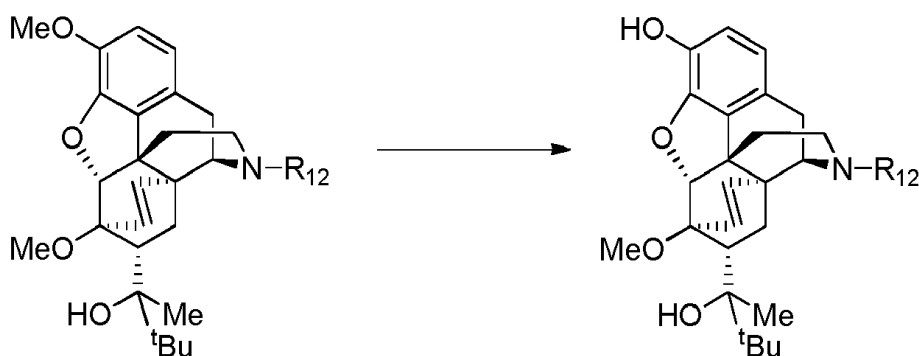
Los reactivos se pueden agregar en cualquier orden adecuado. El compuesto (Ia) con un disolvente (si se usa) puede añadirse a una mezcla de reacción del tiolato en disolvente y reaccionar durante un tiempo y en condiciones suficientes para que el compuesto (Ia) sea O-desmetilado, seguido de la adición del agente protonante para formar el compuesto (Ib).

Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se puede tratar como se describe en general anteriormente en conexión con la Etapa 5B, es decir, la preparación de norbuprenorfina cruda.

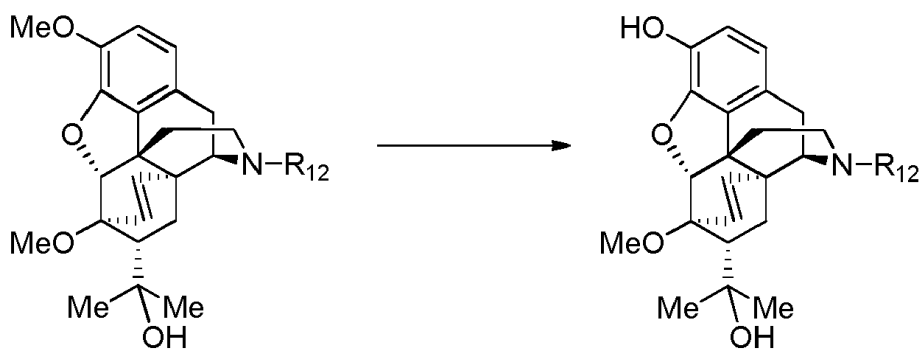
Diversos compuestos de fórmula (Ia) pueden tratarse de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento para producir compuestos de fórmula (Ib) como se ilustra a continuación:



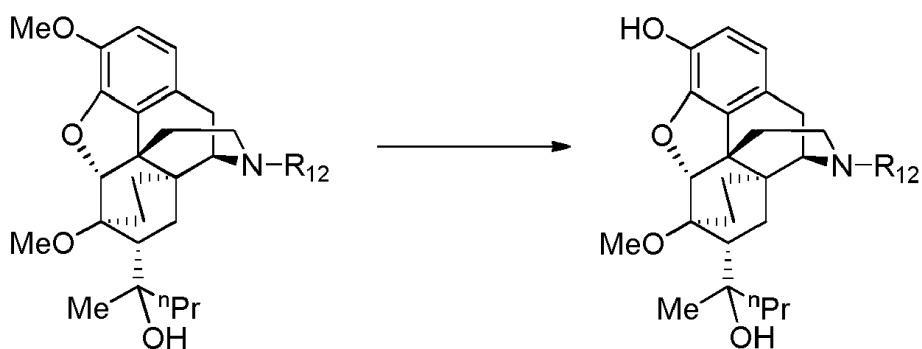
en donde R₁₂ = H o CN



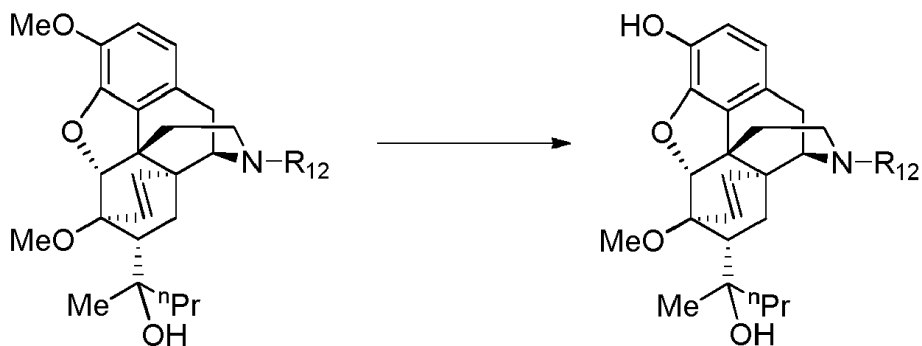
en donde R₁₂ = H o CN



en donde $R_{12} = \text{H o CN}$

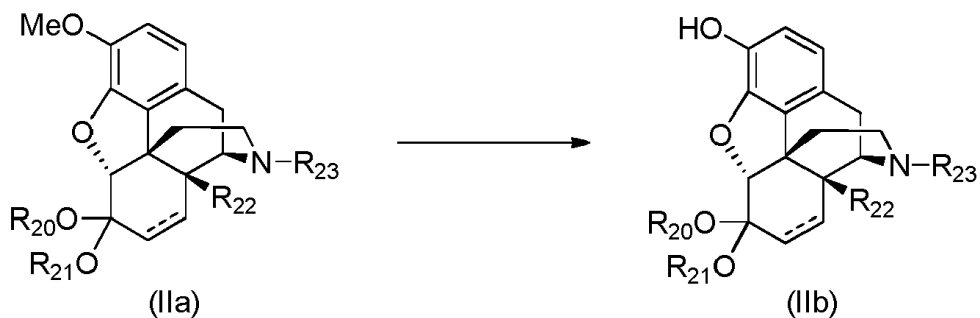


5 en donde $R_{12} = \text{H o CN}$



en donde $R_{12} = \text{H o CN}$

La presente especificación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IIb),



10

en donde:

R_{20} y R_{21} se seleccionan independientemente de alquilo C_1 - C_{20} sustituido o no sustituido o R_{20} y R_{21} están interconectados para formar un anillo;

R₂₂ es H u OH;

R₂₃ se selecciona del grupo que consiste en H, CN, alquilo C₁-C₂₀ sustituido, alquilo C₁-C₂₀ no sustituido, alquil-cicloalquilo C₄-C₂₀- sustituido, alquil-cicloalquilo C₄-C₂₀- no sustituido y alilo;

--- es un enlace doble o un enlace sencillo;

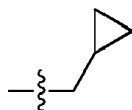
5 comprendiendo el proceso

- i. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) con un tiolato en un disolvente aprótico polar adecuado, en donde el tiolato se selecciona del grupo que consiste en un alquiltiolato C₁-C₂₀- opcionalmente sustituido, un ariltiolato C₆-C₂₀- opcionalmente sustituido o un arilalquiltiolato C₇-C₃₀- opcionalmente sustituido; y
- ii. tratar la mezcla de reacción de la etapa (i) con un agente protonante para dar el compuesto de fórmula (IIb).

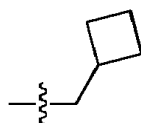
- 10 Cuando R₂₀ y R₂₁ están interconectados para formar un anillo, los dos grupos pueden formar un cetel como se describe en general anteriormente. Los grupos pueden formar puentes quirales o aquirales sustituidos o no sustituidos que se derivan, por ejemplo, de los esqueletos -(CH₂)_n- (n=2, 3 o 4), -CH(CH₃)CH(CH₃)-, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)-, -CMe₂-, -CHMe-, no estando implícita ninguna limitación en este listado.

R₂₂ puede ser H u OH.

- 15 R₂₃ puede ser H, CN o alilo (es decir, -CH₂CH=CH₂). Cuando R₂₃ es un alquilo C₁-C₂₀ no sustituido, R₂₃ es preferiblemente -Me. Cuando R₂₃ es un C₄-C₂₀-alquil-cicloalquilo no sustituido, R₂₃ es preferiblemente ciclopropilmetilo (es decir)



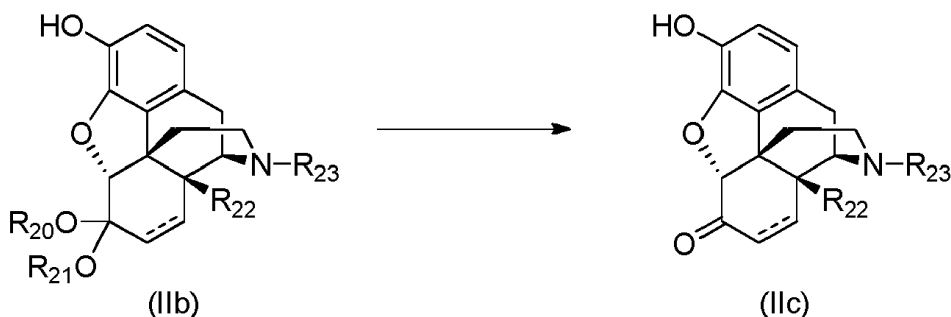
o ciclobutilmetilo (esto es)



20

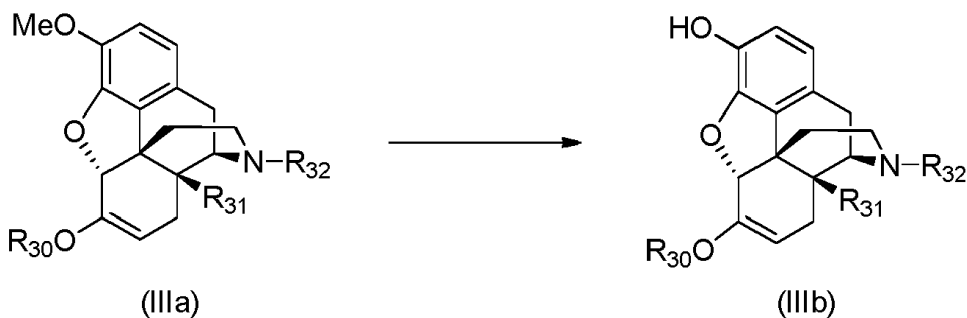
). --- puede ser un enlace doble -C=C- o un enlace sencillo -C-C-.

El compuesto (IIb) puede desprotegerse para formar un grupo ceto en C-6. Por lo tanto, el proceso puede comprender además convertir el compuesto de fórmula (IIb) en un compuesto de fórmula (IIc):



- 25 El compuesto (IIb) puede aislarse y opcionalmente purificarse antes de ser desprotegido. En este caso, la desprotección puede realizarse por métodos conocidos en la técnica. Alternativamente, las condiciones de la 3-O-desmetilación de la etapa (i) y/o (ii) pueden adaptarse de manera tal que la etapa de desprotección también ocurra en una reacción de un solo recipiente.

La presente especificación proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IIIb),



en donde:

R₃₀ es un grupo protector de alcohol;

 R_{31} es H u OH ; γ

- 5 R₃₂ se selecciona del grupo que consiste en H, CN, alquilo C₁-C₂₀ sustituido, alquilo C₁-C₂₀ no sustituido, alquil-cicloalquilo C₄-C₂₀ sustituido, alquil-cicloalquilo C₄-C₂₀- no sustituido y alilo;

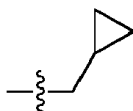
comprendiendo el proceso

- 10 i. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIa) con un tiolato en un disolvente aprótico polar adecuado, en donde el tiolato se selecciona del grupo que consiste en un alquiltiolato C₁-C₂₀- opcionalmente sustituido, un ariltiolato C₆-C₂₀- opcionalmente sustituido o un arilalquiltiolato C₇-C₃₀- opcionalmente sustituido; y
- ii. tratar la mezcla de reacción de la etapa (i) con un agente protonante para dar el compuesto de fórmula (IIIb).

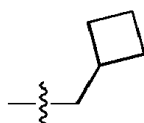
R₃₀ puede ser un grupo protector de alcohol. R₃₀ se puede seleccionar de alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido. Alternativamente, R₃₀ puede ser un grupo protector de sililo tal como un alquilo (C₁-C₂₀)₃Si- sustituido o no sustituido (tal como Me₃Si-(TMS), ^tBuMe₂Si-(TBDMS) o ⁱPr₃Si- (TIPS)), un (alquilo C₁-C₂₀)-(arilo C₆-C₂₀)₂Si-(por ejemplo, ^tBuPh₂Si-(TBDPS)) sustituido o no sustituido o un (C₁-C₂₀-alquilo)₂ (C₆-C₂₀-arilo)Si- sustituido o no sustituido.

R₃₁ puede ser H u OH.

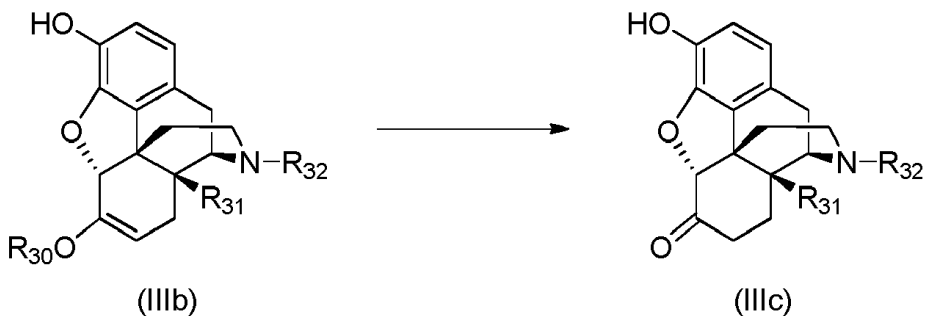
R₃₂ puede ser H, CN o alilo (es decir, -CH₂CH=CH₂). Cuando R₃₂ es un alquilo C₁-C₂₀ no sustituido, R₃₂ es preferiblemente -Me. Cuando R₃₂ es un alquilo-cicloalquilo-C₄-C₂₀- no sustituido, R₃₂ es preferiblemente ciclopropilmetilo (es decir).



o ciclobutilmetilo (es decir).



El compuesto (IIIb) puede desprotegerse para formar un grupo ceto en C-6. Por lo tanto, el proceso puede comprender además convertir el compuesto de fórmula (IIIb) en un compuesto de fórmula (IIIc):



El compuesto (IIIb) puede aislarse y opcionalmente purificarse antes de ser desprotegido. En este caso, la desprotección puede realizarse por métodos conocidos en la técnica. Alternativamente, las condiciones de la 3-O-desmetilación de la etapa (i) y/o (ii) pueden adaptarse de manera tal que la etapa de desprotección también ocurra en una reacción de un solo recipiente.

- 5 Las condiciones de reacción para las etapas (i) y (ii) en la preparación de los compuestos (IIb) o (IIIb) son como se describen en general anteriormente para la preparación del compuesto (Ib).

Las impurezas que pueden especificarse en las Official Monographs para morfinanos como la oximorfona son las cetonas α , β -insaturadas (ABUK), como la 14-hidroximorfinona. Ha habido una preocupación muy reciente sobre las ABUK debido a sus actividades biológicas propuestas como carcinógenos. Como tal, existe una necesidad continua de desarrollar procesos que produzcan morfinanos bajos en ABUK, en particular alcaloides o clorhidrato de oximorfona 10 bajos en ABUK. La oximorfona baja en ABUK se puede preparar usando los procesos descritos en la presente especificación a partir de oxicodona baja en ABUK. Por ejemplo, la oxicodona baja en ABUK puede protegerse para formar los compuestos (IIa) o (IIIa). Por lo tanto, la oximorfona baja en ABUK se puede preparar a través de los compuestos (IIb) o (IIIb).

- 15 Por lo tanto, el alcaloide de oximorfona preparado de acuerdo con la presente especificación puede comprender $\leq$ aproximadamente 25 ppm de una cetona α , β -insaturada, tal como $\leq$ aproximadamente 20 ppm de una cetona α , β -insaturada, por ejemplo, $\leq$ aproximadamente 15 ppm de un α , β -cetona insaturada. El alcaloide oximorfona puede comprender $\leq$ aproximadamente 10 ppm de una cetona α , β -insaturada. El alcaloide oximorfona puede estar sustancialmente libre de una cetona α , β -insaturada.

20 Ejemplos

- Se incluyen los siguientes ejemplos para demostrar realizaciones de ejemplo de la invención. Los expertos en el arte apreciarán que las técnicas descritas en los siguientes ejemplos representan técnicas descubiertas por los inventores para funcionamiento adecuado en la práctica de la invención. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían, a la luz de la presente divulgación, apreciar que podrían hacerse muchos cambios en las realizaciones específicas que se divulgan y aún así obtener un resultado parecido o similar, por lo cual toda la materia presentada debe interpretarse 25 como ilustrativa y no en un sentido limitante.

Ejemplo 1: Descianación de CMB

- Se añadieron 45.26 g de CMB (100 mmol) a 400 mL de etilenglicol y 48 g de NaOH/H₂O al 50% (600 mmol), se agitó en nitrógeno y se calentó lentamente a 120°C. La mezcla de reacción se mantuvo a 115-125°C durante 30 aproximadamente 12 horas, después de lo cual se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se volvió a calentar a 120°C y se añadieron 400 mL de agua gota a gota durante el transcurso de aproximadamente 40 minutos, tiempo durante el cual la temperatura se redujo a 100-105°C. La mezcla se enfrió a 4°C durante aproximadamente 1.5 horas. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó en un horno de vacío a 60°C. El resultado fue 40.99 g de NME (rendimiento del 95.9%) y su pureza medida por cromatografía líquida a 210 nm fue del 96.04%.

35 Ejemplo 2: Descianación de CMB

- Se añadieron 9.05 g de CMB (20 mmol) a 100 mL de etilenglicol y 9.6 g de NaOH/H₂O al 50% (120 mmol), se agitó en nitrógeno y se mantuvo a 130°C. Después de aproximadamente 55 minutos, se dejó evaporar algo de agua y se detectó un olor a amoníaco en el gas que escapaba. Después de aproximadamente una hora y diez minutos, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El precipitado resultante se lavó con agua y se secó en un 40 horno de vacío a 60°C. El producto resultante fue de 7.99 g (rendimiento del 93.5%) y su pureza medida por cromatografía líquida a 210 nm fue del 96.22%.

Ejemplo 3: Descianación de CMB

- Se añadieron 45.26 g de CMB (100 mmol) a 350 mL de 2-metoxietanol y 48 g de NaOH/H₂O al 50% (600 mmol), se agitó en nitrógeno y se mantuvo a aproximadamente 110-120°C. Después de aproximadamente 20 horas, se 45 agregaron 100 mL de agua y la temperatura descendió a 93.5°C. La mezcla se mantuvo a 95-100°C y se añadieron 250 mL más de agua para un total de 350 mL de agua. La mezcla de reacción se enfrió a 3°C durante 1.5 horas. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a 60°C en un horno de vacío durante 3 horas. El producto resultante fue de 40.56 g (rendimiento del 94.9%) y su pureza medida por cromatografía líquida a 210 nm fue del 97.77%.

50 Ejemplo 4: O-desmetilación de NME con nPrSNa

- Se agitaron bajo nitrógeno 2.14 g de NME (5 mmol), 0.98 g de n-propilmercaptida de sodio (10 mmol) y 35 mL de DMF. La mezcla de reacción se calentó a 120°C y se sometió a reflujo durante 12 horas y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron 14 mL de NaHCO₃ al 6% (10 mmol) y luego 56 mL de agua. La mezcla se enfrió a 2°C. El precipitado resultante se filtró, se lavó bien con agua, y se secó para producir 1.58 g de NOC (76% de 55 rendimiento), y su pureza medida por cromatografía líquida a 210 nm fue del 92.10%.

Ejemplo 5: O-desmetilación de NME con PrSH/NaOt-Bu

Se disolvieron 21.38 g de NME (50 mmol) y 9.61 g de NaOt-Bu (100 mmol) en 350 mL de DMF. Se añadieron 9.5 ml de 1-propanotiol (105 mmol), produciendo una solución púrpura. La mezcla de reacción se agitó en nitrógeno, se calentó a 120°C durante aproximadamente una hora, se calentó a reflujo a 115-125°C durante aproximadamente 12 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió una solución de 8.4 g de NaHCO₃ en 700 mL de agua y la mezcla se enfrió a 0-5°C. El precipitado resultante se filtró y se lavó dos veces con agua fría. La torta del filtro se secó, produciendo 14.59 g de NOC (70.6% de rendimiento), y su pureza medida por cromatografía líquida a 210 nm fue del 92.59%.

Ejemplo 6: O-desmetilación de NME con PrSH/NaOt-Bu

Un recipiente de reacción se purgó cuidadosamente de nitrógeno, con tres purgas de vacío de 60 Torr-nitrógeno. El recipiente de reacción después se protegió cuidadosamente de la exposición a la atmósfera. Se disolvieron 6.82 g de *tert*-butóxido de sodio (71.0 mmol) en 45 mL de DMF con agitación, produciendo una solución púrpura. Se añadieron 6.7 mL de 1-propanotiol (74.3 mmol) a través de una jeringa. A esta mezcla se añadió una solución de 14.45 g de NME (33.79 mmol) en 120 mL de DMF caliente, seguida de un enjuague con 12 mL de DMF. La mezcla de reacción se calentó a 120°C y se sometió a reflujo a 115-125°C durante aproximadamente 12 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se calentó después a 80°C y se añadió gota a gota una solución de 5.96 g de NaHCO₃ en 354 mL de agua durante una hora a la vez que se mantenía la temperatura a 75-85°C. La mezcla se enfrió luego a 0-5°C durante dos horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó dos veces con 100 mL de agua fría. Después de secar al vacío a 80°C, se obtuvieron 11.85 g de NOC (85.8% de rendimiento), y su pureza medida por cromatografía líquida a 210 nm fue del 95.00%.

Ejemplo 7: Preparación de norbuprenorfina pura

Se disolvieron 10.21 g de base de norbuprenorfina cruda (24.69 mmol) y 3.78 gramos de ácido L (+)-tartárico (25.18 mmol) en 219 ml de IPA y se llevaron a 70 a 75°C. Se retiró una pequeña cantidad de la solución y se frotó para generar cristal de siembra, luego se devolvió al matraz. Cuando se observó turbidez y comenzó la formación de cristales, la mezcla se enfrió de 50 a 55°C durante un período de dos horas, luego se mantuvo en ese rango de temperatura durante una hora más. La suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con 30 ml de IPA, luego se secó en un horno de vacío a 60°C. La sal de bitartrato pesó 12.40 gramos (89.1% de rendimiento).

Se añadieron 10.89 g de la sal de bitartrato anterior (19.32 mmol) a 511 ml de agua y se llevaron a de 45 a 55°C. El pH se ajustó a 9.0 a 9.5 mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio 2M. La temperatura se aumentó a 65 a 75°C. La solución se espesó con precipitado pero se aclaró después de 20 minutos de agitación. Se añadieron unas pocas gotas de 2M NaOH para devolver el pH, que había caído a 8.97, de vuelta al rango de 9.0 a 9.5. La solución se filtró en caliente y se lavó con aproximadamente 50 ml de agua. La torta húmeda se secó en un horno de vacío a 80°C para dar 7.64 gramos de base de norbuprenorfina pura (96.7% de recuperación). El rendimiento general para esta etapa fue del 86.2%.

Ejemplo 8: Preparación de NME

Se añadieron 44.16 g de N,O-dimetilnorbuprenorfina (100 mmol), 6.22 g de carbonato de potasio recién pulverizado (45 mmol) y 13.66 g de bromuro de cianógeno a 101 mL de diclorometano. La suspensión se colocó bajo nitrógeno y se agitó y calentó a reflujo durante diez horas, luego se agitó sin calor durante 12 horas. La mezcla se enfrió a 0-5°C, luego se añadieron 7.4 mL de hidróxido de amonio concentrado. La solución se agitó durante dos horas a 0-10°C, luego se añadieron 54 mL de agua y la mezcla se agitó durante diez minutos más, luego se dejó reposar durante al menos 30 minutos. Las capas fueron separadas. La capa acuosa superior se extrajo con 17 mL de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con una solución preparada a partir de 1.3 mL de hidróxido de amonio concentrado, 49 mL de agua y 10 mL de cloruro de sodio acuoso al 20%. La capa orgánica se extrajo luego dos veces más, cada vez con una solución preparada a partir de 49 mL de agua y 10 mL de cloruro de sodio acuoso al 20%. La capa orgánica amarilla que contenía CMB pesó 192.0 gramos.

Se añadieron 192.0 gramos de la solución de CMB anterior a 226 mL de dietilenglicol y se colocaron en nitrógeno. La solución se calentó lentamente a una temperatura de 120°C mientras que se destilaba el diclorometano. La solución se mantuvo a 120°C durante 30 minutos más, luego se enfrió a 85°C. A continuación, se añadieron lentamente 48 g de solución de hidróxido de sodio (50%, 600 mmol), lo que permitió que la temperatura aumentara a 100°C. La temperatura se llevó a 115 a 125°C y se mantuvo durante diez horas, luego se enfrió a 100°C. Luego se añadieron 453 mL de agua gota a gota mientras se mantenía la temperatura a 90-100°C. La solución luego se enfrió durante un período de tres horas a 0-5°C. La suspensión se filtró y el producto NME se secó en un horno de vacío a 60°C. El rendimiento fue 40.32 g (93% de rendimiento de N,O-dimetilnorbuprenorfina), aproximadamente 98% de pureza.

Ejemplo 9: O-desmetilación de NME con 1-propanotiol/NaO'Bu

Se montó un matraz de reborde y se purgó con nitrógeno. Se cargaron en el matraz *tert*-butóxido de sodio (4.7 g, 0.05 moles) y dimetilformamida (DMF) (31.0 mL, 0.4 moles) y se agitó durante 5 minutos. No se observó cambio en el color.

Se cargó 1-propanotiol (5.0 mL, 0.06 moles). Se produjo un precipitado blanco y se observó una ligera exotermia. La mezcla se agitó durante 20 minutos.

- 5 Mientras tanto, se preparó una solución de NME (10.0 g, 0.02 moles) en DMF (83.0 mL, 1.07 moles). La solución se calentó suavemente para disolver el sólido. Después de 20 minutos, la solución de NME se cargó en la solución de propanolato de sodio seguida de un enjuague con DMF (8.0 mL, 0.1 moles). Mientras se agitaba, la temperatura se aumentó a 115-125°C durante un período de 30 minutos y se mantuvo en este rango de temperatura con agitación durante 20 horas.

- 10 Después de 20 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 80°C y se añadió gota a gota una solución de bicarbonato de sodio (4.1 g, 0.05 moles) en agua (245 mL, 13.6 moles) durante un período de 2 horas. La mezcla se enfrió a 0-5°C y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua (2x200 mL) y se secó durante la noche para producir 7.29 g de norbuprenorfina (rendimiento del 75.1%) con una pureza de 94.03% según el área determinada por HPLC. ($\lambda = 288$ nm).

Ejemplo 10: O-desmetilación de NME con 1-dodecanotiol/KO^tBu

- 15 Se cargó tert-butoxido de potasio (5.9 g, 0.05 moles) en un matraz de reborde y se purgó el matraz con nitrógeno. Se cargó DMF (105.0 mL, 1.36 moles) y la mezcla se agitó hasta que se disolvió el sólido. Se añadió 1-dodecanotiol (12.6 mL, 0.05 moles) y se formó un precipitado blanco. Se cargó NME (15.0 g, 0.035 moles) y se lavó con DMF (15.0 mL, 0.19 moles). La mezcla se calentó a 115-125°C. La mezcla se enfrió a 90°C después de 2.25 horas de calentamiento. Se añadió gota a gota una solución de bicarbonato de sodio (6.18 g, 0.07 moles) en agua (240 mL, 13.3 moles) a la mezcla mientras se mantenía la temperatura a 85-95°C. La mezcla se enfrió luego a <5°C, se filtró, se lavó con agua (2x200 mL), se secó, se trató con heptano y se secó para producir 12.383 g de norbuprenorfina (85.3% de rendimiento) que tenía una pureza del 93.8% por área según se determinó mediante HPLC ($\lambda = 288$ nm).

Ejemplo 11: Reactivos O-desmetilantes alternativos

- 25 Con base en el procedimiento del Ejemplo 10, se llevaron a cabo experimentos para evaluar la 3-O-desmetilación de NME con diversos reactivos de desmetilación. Las reacciones se llevaron a cabo a aproximadamente 120°C a menos que se especifique lo contrario y se monitorizó mediante HPLC. Las condiciones no se optimizaron y sirven para ilustrar solo que la reacción se puede realizar con los reactivos enumerados.

Base	Tiol	Conversión (% de área por HPLC)
<i>t</i> -butoxido de sodio	3-Mercaptopropionato de metilo	96.0% de norbuprenorfina después de 42 horas (a 150°C)
<i>t</i> -butoxido de sodio	propanotiol	82.0% de norbuprenorfina después de 19.8 horas
<i>t</i> -butoxido de potasio	propanotiol	86.3% de norbuprenorfina después de 18.5 horas

Ejemplo 12: Bases Alternativas

- 30 Con base en el procedimiento del Ejemplo 10, se llevaron a cabo experimentos para evaluar la 3-O-desmetilación de NME con diversas bases. Las reacciones se llevaron a cabo a aproximadamente 120°C a menos que se especifique y monitorice por HPLC. Las condiciones no se optimizaron y sirven para ilustrar solo que la reacción se puede realizar con los reactivos enumerados.

Base	Tiol	Conversión (% de área por HPLC)
<i>t</i> -butoxido de sodio	propanotiol	82.0% de norbuprenorfina después de 19.8 horas

Base	Tiol	Conversión (% de área por HPLC)
<i>Etóxido de sodio</i>	<i>propanotiol</i>	59.36% de norbuprenorfina después de 20 horas
Hidróxido de sodio	propanotiol	63.94% de norbuprenorfina después de 20 horas
NaH	1-Dodecanotiol	87.05% de norbuprenorfina después de 10.5 horas
<i>n</i> -BuLi	1-Dodecanotiol	45.88% de norbuprenorfina después de 9.5 horas
NaNH ₂	1-Dodecanotiol	58.09% de norbuprenorfina después de 20 horas
Trietilamina (comparativa)	1 -dodecanethiol	0.17% de norbuprenorfina después de 4.5 horas

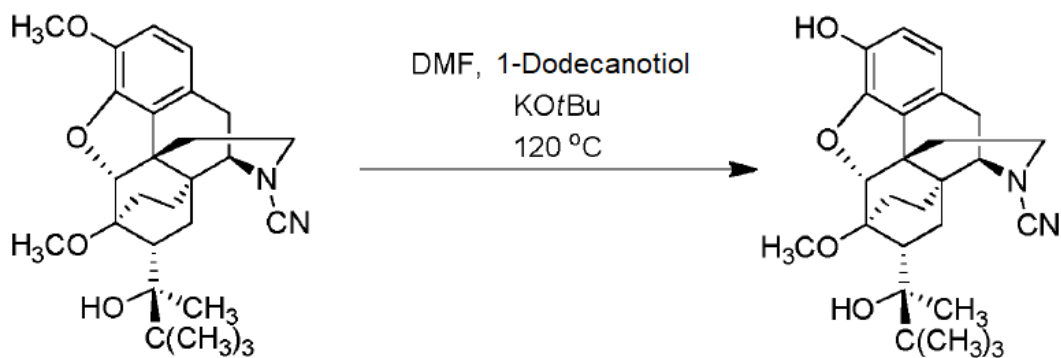
Los resultados en la tabla anterior demuestran que pueden usarse alcóxidos (tales como butóxido o etóxido de sodio), hidruros, reactivos de organolitio (tales como *n*-butil-litio) y amidas (tales como amida de sodio) en los procedimientos de la presente invención.

- 5 La trietilamina también se evaluó, pero solo se detectó un nivel muy bajo de producto (0.17%). Se considera que esto es el resultado de la similitud en pKa estimada para los alquiltioles y el ácido conjugado de trietilamina.

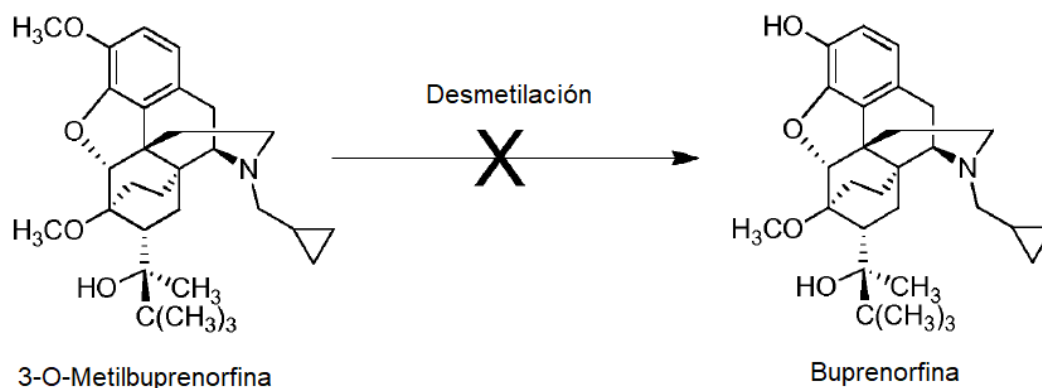
Ejemplo 13: Disolvente alternativo

- 10 El procedimiento del Ejemplo 10 se repitió usando N-metil-2-pirrolidona (NMP) como disolvente, *t*-butóxido de sodio y propanotiol para dar norbuprenorfina (88.71% por conversión de área por HPLC) después de 18.5 horas de tiempo de reacción.

Ejemplo 14: O-Desmetilación de N-ciano-3-O-metil-norbuprenorfina



- 15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 10, la N-ciano-3-O-metil-norbuprenorfina se 3-O-desmetiló a N-ciano-norbuprenorfina después de dos horas (77.57% de conversión de área). El análisis por LCMS confirmó que se había formado el producto objetivo. No se detectó norbuprenorfina, es decir, no se produjo escisión del grupo ciano en las condiciones de reacción.

Ejemplo 15: Intento de O-Desmetilación de 3-O-metilbuprenorfina (comparativo)

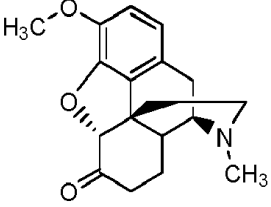
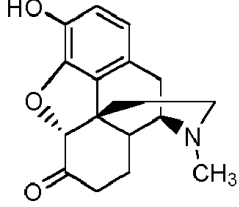
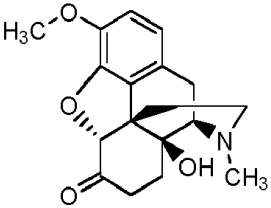
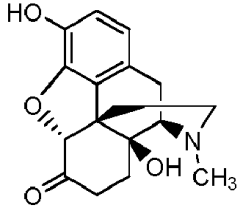
Se cargó tert-butoxido de potasio (1.75 g, 15.60 mmoles) en un matraz de fondo redondo equipado con un agitador superior, condensador, sonda de temperatura y burbujeador de nitrógeno. El matraz se purgó con nitrógeno. Se cargó DMF (40 mL) en el matraz y se agitó la mezcla. Se formó una solución clara. Se añadió 1-dodecanotiol (3.7 mL, 15.56 mmoles) y se formó un precipitado blanco espeso, que se dejó agitar durante 30 minutos. Se añadió 3-O-metilbuprenorfina (5.00 g, 10.38 mmoles) a la suspensión y la mezcla de reacción se calentó a 120°C. La mezcla de reacción se calentó a esta temperatura durante 3 horas y 15 minutos. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se analizó por HPLC. El análisis por HPLC indicó que el 94.4% del material de partida se conservó y solo se produjo 2.1% de buprenorfina.

Luego se intentó la desmetilación usando propanotiolato de sodio para determinar si existían interacciones estéricas que evitaban que el tiolato de cadena larga participara en la reacción de desmetilación. Sin embargo, esta reacción tampoco tuvo éxito y no se detectó ningún producto.

Ejemplo 16: Intento de O-Desmetilación de otros morfinaos (comparativo)

Usando el procedimiento como se describe en el Ejemplo 10, se intentaron las O-desmetilaciones de tebaína, hidrocodona y oxicodona:

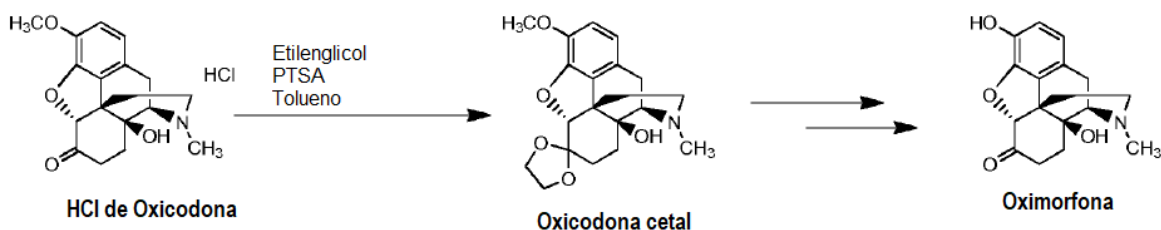
Material de Partida	Producto Objetivo	Punto de muestreo	de	Producto objetivo (% de área por HPLC)
Tebaína	Oripavina	4 horas		20.79%
		21 horas		1.63%
		4 horas		2.35%

Material de Partida	Producto Objetivo	Punto de muestreo	Producto objetivo (% de área por HPLC)
 Hidrocodona	 Hidromorfona	21 horas	8.61%
 Oxicodona	 Oximorfona	4 horas	3.92%
		21 horas	0.49%

Aunque se formó algo de oripavina a partir de tebaína, la reacción fue ineficaz y un tiempo de reacción prolongado dio como resultado la descomposición o la reacción posterior del producto. Como tales, los opiáceos que contienen la funcionalidad dieno no parecen ser estables a las condiciones de la reacción de desmetilación.

- 5 Se observaron resultados similares con hidrocodona u oxycodona como material de partida en donde parece que la funcionalidad cetona no es estable a las condiciones de la reacción de desmetilación.

Ejemplo 17: O-Desmetilación de Oxycodona Protegida

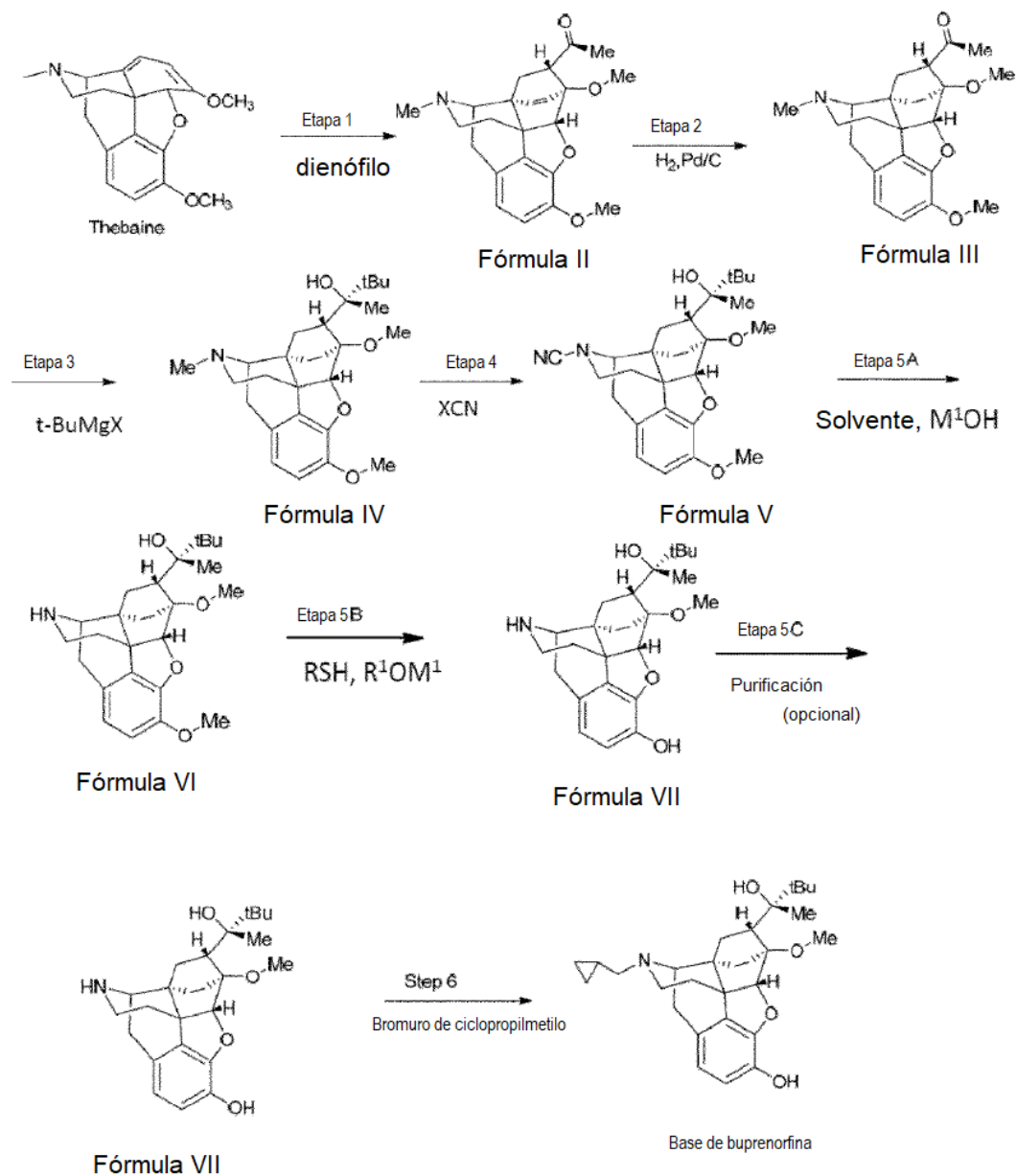


- 10 Se calentaron a reflujo clorhidrato de oxycodona (30.0 g), etilenglicol (60 mL, 12.6 eq) y una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico (3.24 g, 0.2 eq) en tolueno (1200 mL) con la eliminación azeotrópica de agua. La reacción se calentó durante aproximadamente 30 minutos a 110°C y se obtuvo una solución transparente incolora. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el pH se ajustó desde pH 6 a pH 9 con una solución de amoníaco 0.88 (7.6 mL). El producto se extrajo en cloroformo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó y el producto se trató con metanol. Después de la eliminación del metanol, el polvo blanco se secó para dar oxycodona cetal (27.91 g).

- 15 Se cargó *tert*-butóxido de potasio (18.73 g, 3 eq) en un matraz de reborde equipado con un agitador superior, condensador, sonda de temperatura y burbujeador de nitrógeno. El matraz se purgó con nitrógeno. Se cargó DMF (140 mL) en el matraz y la mezcla se agitó. Se añadió 1-dodecanotiol (40 mL, 3 eq) y se formó inmediatamente un precipitado blanco espeso. Se añadió oxycodona cetal (20.0 g) a la suspensión y se lavó con 20 mL de DMF. La mezcla de reacción se calentó a 120°C y se calentó a esta temperatura durante aproximadamente 8.25 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se analizó por HPLC ($\lambda = 245$ nm) y los resultados mostraron que se habían formado oximorfona cetal (70.28% de área) y oximorfona (área de 24.28%).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de buprenorfina que comprende las siguientes etapas:



en donde:

- 5 a. en las etapas 3 y 4, X es un halógeno;
- b. el disolvente de la etapa 5A es un alcohol.
- c. la unidad estructural M^1 en la etapa 5A es un metal alcalino;
- d. R es una cadena alquilo C_1 a C_{12} , ramificada o lineal, un cicloalquil-alquilo- o un arilalquil- y sus isómeros, y R^1 es Me-, Et-, nPr-, iPr-, n-Bu-, secBu-, amil-, e i-amil-, y
- 10 en donde la etapa 5A se realiza a una temperatura que varía desde 65°C a 125°C;
- en donde la etapa 5B se realiza a una temperatura que varía desde 100°C a 125°C; y en la etapa opcional 5C, la norbuprenorfina cruda se purifica para producir norbuprenorfina pura.

2. El proceso de la reivindicación 1, en donde el alcohol en la etapa 5A es un diol, y adicionalmente en donde el diol se selecciona del grupo que consiste en dietilenglicol, etilenglicol y trietilenglicol.
3. El proceso de la reivindicación 2, en donde el diol es dietilenglicol.
- 5 4. El proceso de la reivindicación 1, en donde el M¹OH en la etapa 5A se selecciona del grupo que consiste en NaOH, KOH y LiOH.
5. El proceso de la reivindicación 1, en donde las condiciones suaves incluyen una temperatura no superior a 120°C.
6. El proceso de la reivindicación 1, en donde la etapa 5A comprende:
 - a. cargar 100 mmol de CMB, 200 a 250 ml de alcohol, y 450 a 900 mmol de solución de M¹OH acuosa al 50%;
 - 10 b. calentar la solución de la etapa a, y mantener la temperatura de la solución entre 115° y 125°C durante 10 horas o más;
 - c. añadir agua a la solución de la etapa b de forma gota a gota hasta que la temperatura disminuya a 90° a 100°C; y
 - d. enfriar la mezcla de la etapa c a 0° a 5°C durante 2 a 12 horas para formar norbuprenorfina 3-Metil Éter
7. El proceso de la reivindicación 1, en donde la etapa 5B comprende:
 - a. cargar de 60 a 82 mmol de t-butoxido de sodio y de 100 a 140 ml de DMF;
 - 15 b. cargar la solución de a con 34 a 150 mmol de n-propanotiol;
 - c. añadir una solución de 33.79 mmol de norbuprenorfina 3-metil éter en 110 a 200 ml de DMF, seguido de un enjuague de 0 a 50 ml de DMF;
 - d. calentar la solución de la etapa c y mantener a 115° a 125°C durante 12 horas o más;
 - 20 e. enfriar la solución de la etapa d hasta 60° a 110°C, enfriar la solución con 60 a 82 mmol de bicarbonato de sodio en 300 a 400 ml de agua, manteniendo la temperatura entre 75 y 85°C;
 - f. enfriar la solución durante 1 a 12 horas; y
 - g. filtrando la suspensión de la etapa f para obtener un producto,
 - h. lavar el producto con agua fría, y
 - i. secar el producto para formar norbuprenorfina.
- 25 8. El proceso de la reivindicación 1, en donde la etapa 5C comprende:
 - a. cargar 24.69 mmol de norbuprenorfina cruda, 24.69 a 25.92 mmol de ácido L(+)- tartárico, y 150 a 400 ml de IPA y llevar la solución a 70 a 75°C;
 - b. enfriar la solución de la etapa a hasta 50° a 55° C durante 1 a 12 horas después del comienzo de la formación del cristal y mantener la solución a 50° hasta 55°C durante 1 a 8 horas;
 - 30 c. filtrar la suspensión de la etapa c para formar un producto,
 - d. lavar el producto con 20 a 50 ml de IPA, y
 - e. secar el producto en un horno de vacío de 40 a 80°C hasta peso constante para formar bitartrato;
 - f. cargar 19.32 mmol de sal de bitartrato de la etapa c y 400 a 600 ml de agua y llevar la solución a 45 a 55°C;
 - g. ajustar el pH a 9.0 a 9.5 mediante la adición de 0.1 M a 19 M de solución de NaOH;
 - 35 h. aumentar la temperatura a 65° a 75°C, manteniéndola durante al menos 20 minutos;
 - i. agregar solución de NaOH según sea necesario para mantener el pH de 9.0 a 9.5; y
 - j. filtrar la solución de la etapa g, lavar el producto con 40 a 100 ml de agua, y secar el producto en un horno de vacío de 40 a 85°C a peso constante para formar norbuprenorfina pura.