

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 805 655**

51 Int. Cl.:

C07D 489/08 (2006.01)

C07D 489/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2012** E 17199667 (1)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020** EP 3321269

54 Título: **Proceso para preparar intermedios de buprenorfina**

30 Prioridad:

03.10.2011 US 201161542491 P

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

15.02.2021

73 Titular/es:

**JOHNSON MATTHEY PUBLIC LIMITED
COMPANY (100.0%)
5th Floor 25 Farringdon Street
London EC4A 4AB, GB**

72 Inventor/es:

**ARCHER, NICOLAS;
BEASE, MICHAEL;
JAMIESON, BARBARA y
MARMOR, ROBERT**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 805 655 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

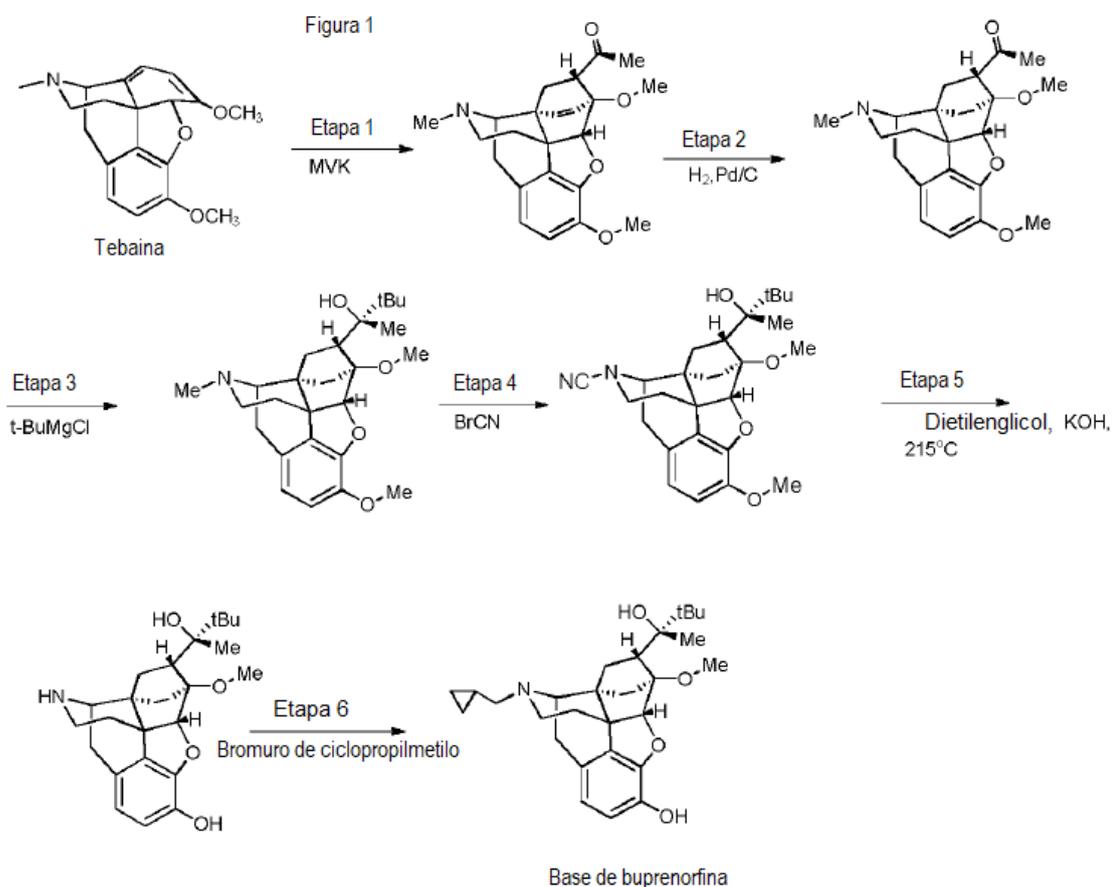
Proceso para preparar intermedios de buprenorfina

Campo de la invención

5 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

10 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



15 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.

20 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.

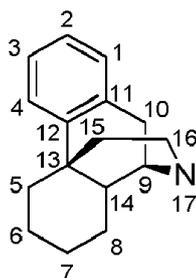
- 5 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico. En ciertas realizaciones, el grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono, en ciertas realizaciones de 1 a 15 átomos de carbono, en ciertas realizaciones, de 1 a 8 átomos de carbono. El grupo alquilo puede 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:



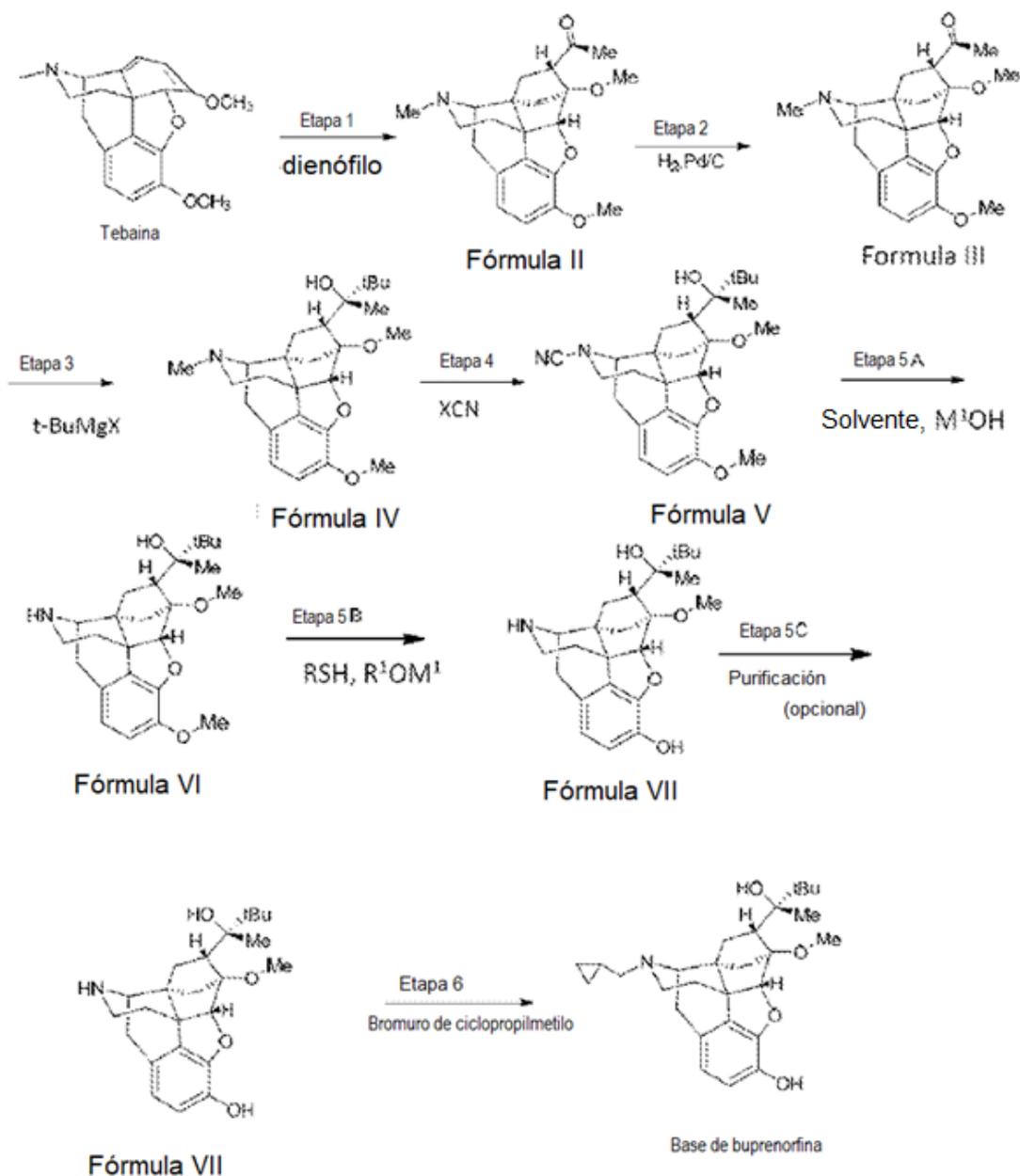
- 25 "Sustituido" se refiere a un grupo en donde uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4 o 5) átomos de hidrógeno son reemplazados independientemente con sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. El sustituyente puede ser cualquier grupo que tolere las condiciones de la reacción de desmetilación. 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 intermedios a 215 °C, conduce tanto a la descomposición como a la decoloración de los intermedios del proceso, aumentando así la formación de impurezas. El método mejorado para preparar buprenorfina puede incluir dos etapas de reacción separadas después de la etapa 4 del proceso. Se ha encontrado
- 40 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. Una etapa de purificación puede ser opcional y no es necesaria.

El método mejorado para preparar buprenorfina puede incluir las siguientes etapas de reacción que se muestran a continuación:

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 $t\text{-BuMgX}$, 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

5 Fórmula VII con bromuro de ciclopropilmetilo para formar una base de buprenorfina. El rendimiento de base de buprenorfina puede ser de aproximadamente 50 a 80% al pasar de CMB a NOP. La pureza se mejoró suficientemente mediante el proceso descrito, de modo que la etapa 5C, la etapa de purificación, puede ser 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.

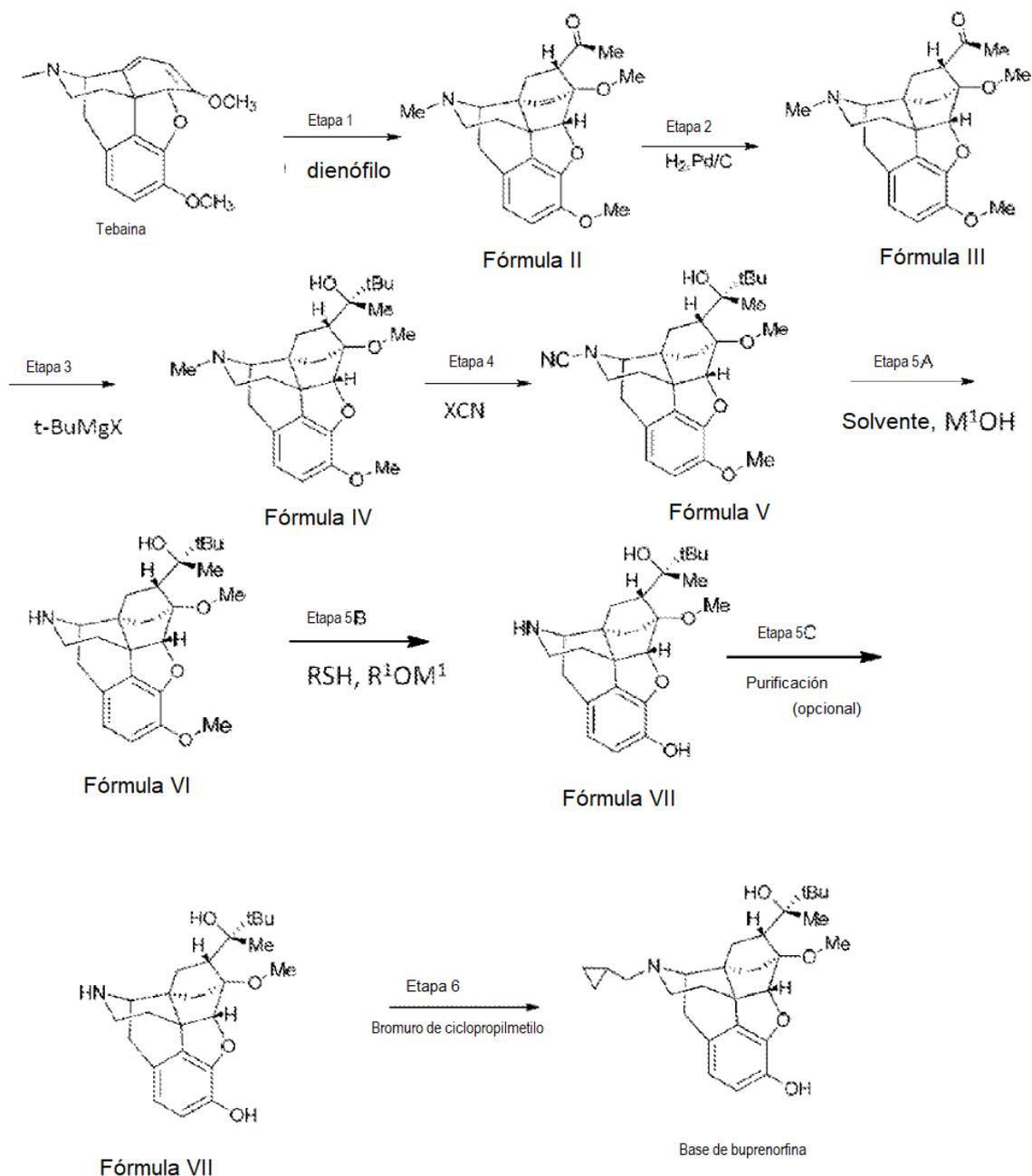
Descripción detallada de la invención

Preparación de buprenorfina

10 La presente especificación describe 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. 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.

El método para preparar buprenorfina o un derivado de la misma puede incluir el siguiente Esquema de Reacción I.

Esquema de Reacción I

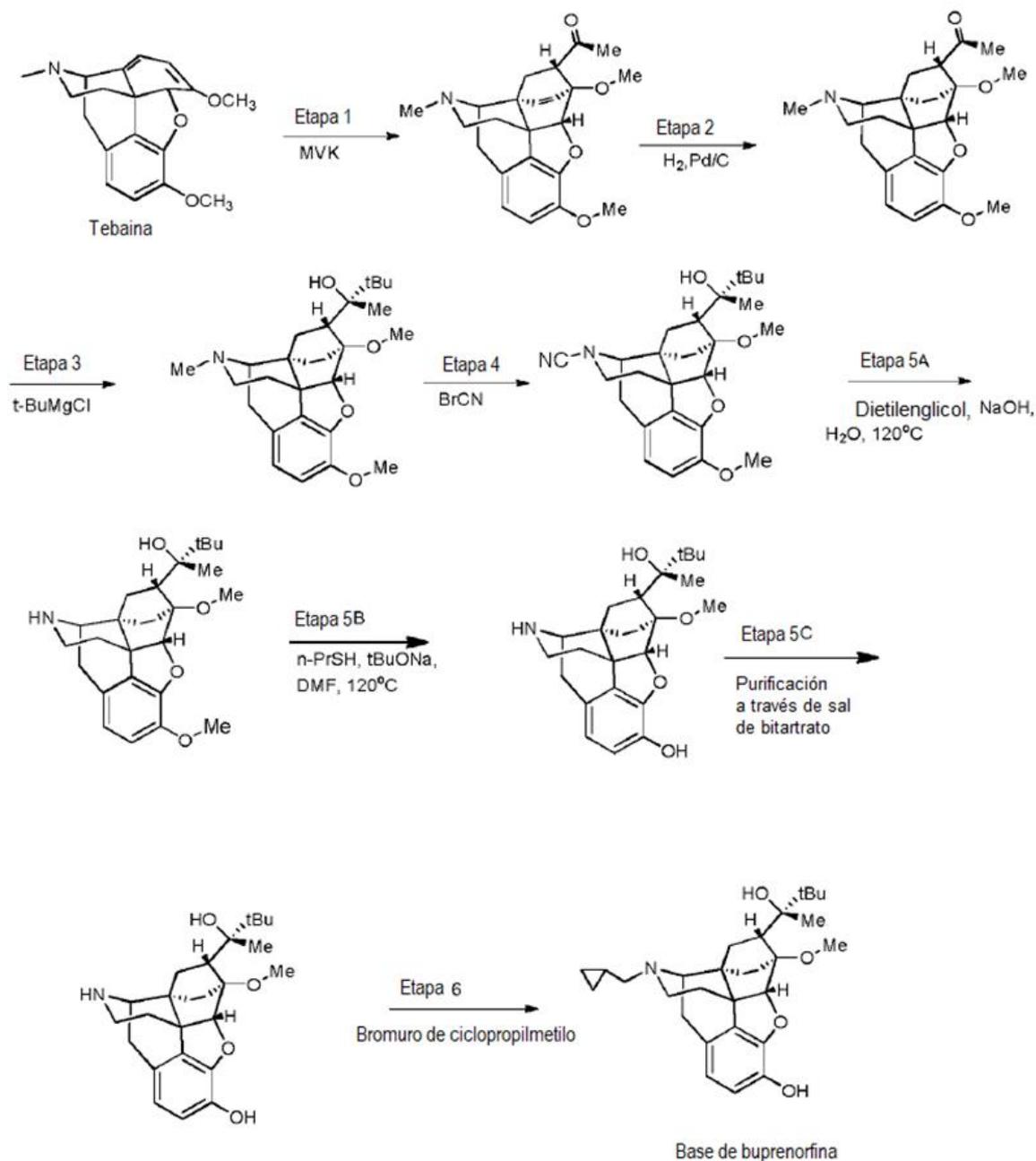


En donde en las etapas 3 y 4, X es un halógeno. El disolvente es un alcohol, una solución acuosa o una combinación de los mismos. Por ejemplo y sin limitación, el alcohol puede ser un diol, tal como dietilenglicol, etilenglicol o trietilenglicol. M^1 es un metal, que incluye pero no se limita a Na, K, 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-.

5

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 un ejemplo ejemplar como se ilustra en el Esquema de Reacción II a continuación.

Esquema de Reacción II



Con referencia al Esquema de Reacción II, 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).

- Típicamente, el agente de hidrólisis es un compuesto que tiene un pKa 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). 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. La relación puede ser 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%. 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. Se puede añadir CMB a la mezcla de reacción como una solución de CMB en diclorometano. La solución se extrae 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. 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. La reacción se puede realizar 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. Puede existir un exceso de base fuerte desde el principio hasta el final, y el pH puede ser 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. La reacción se puede dejar avanzar durante 20 horas.
- Una vez completada la reacción, se agrega agua a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se enfría. El agua se puede agregar 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. La temperatura se puede dejar 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. La relación en peso de agua a CMB puede ser 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. La temperatura se puede reducir 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. La mezcla de reacción se puede enfriar 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.
- 50 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. 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. La relación puede ser aproximadamente 1:2.

Bases orgánicas adecuadas incluyen sales de litio, sodio y potasio de alcoholes. La base orgánica puede ser tert-butóxido de sodio.

5 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. El disolvente puede ser 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. La relación en peso del disolvente a la NME puede ser aproximadamente 13:1.

10 El NME, el mercaptano y la base orgánica se pueden agregar a la mezcla de reacción. El NME se puede agregar en último lugar. Se puede agregar primero tert-butóxido de sodio, seguido por el 1-propanotiol, seguido de NME.

La reacción se realiza preferiblemente a presión ambiente, y preferiblemente en una atmósfera inerte (tal como, por ejemplo, nitrógeno, helio o argón). El recipiente de reacción se puede evacuar a 60 torr y llenarse con nitrógeno tres veces antes de cargar los reactivos.

15 En general, la reacción de O-desmetilación se realiza a una temperatura que varía desde aproximadamente 100°C a aproximadamente 125°C. La reacción se puede realizar 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. La reacción se puede dejar avanzar durante 12 horas.

25 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. La temperatura se puede dejar 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. El agente reductor del pH puede ser bicarbonato de sodio disuelto en agua.

35 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. La precipitación por pH se puede producir 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. La temperatura se puede reducir 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. La mezcla de reacción se puede enfriar durante un período de dos horas.

45 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.

Etapa 5C: Purificación de Norbuprenorfina Cruda a Norbuprenorfina Pura

50 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. El ácido orgánico puede ser ácido L-tartárico. La relación puede ser de aproximadamente 1:1.

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. El disolvente puede ser 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. La relación en peso del disolvente a la NME puede ser 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. La reacción se puede realizar a una temperatura entre 70°C y 75°C.

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. Se puede extraer una pequeña cantidad de la solución y frotarse para crear cristales de siembra, y luego devolverse al matraz.

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. La temperatura se puede dejar 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. La mezcla de reacción se puede enfriar durante un período de dos horas.

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. La base inorgánica puede ser hidróxido de sodio.

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. La relación en peso del disolvente a la sal puede ser de aproximadamente 47:1.

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. La reacción se puede llevar 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 puede agregar a una solución de la sal para ajustar el pH a un valor superior a 9.0. El pH se puede mantener dentro del rango de 9.0 a 9.5. Este ajuste de pH causa precipitación.

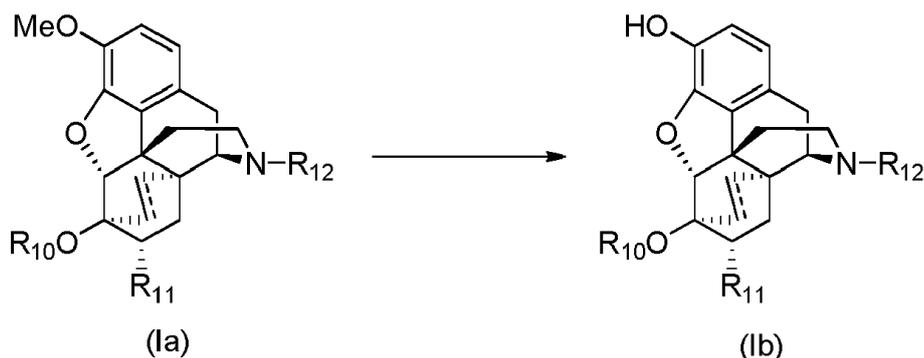
La reacción se deja proceder al pH señalado durante un período de tiempo suficiente hasta que el material forme un precipitado más fácilmente filtrable. Más específicamente, la reacción generalmente se deja avanzar hasta que la solución se espesa con precipitado, luego se aclara. Este proceso puede tomar 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.

Se describe 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. La norbuprenorfina se puede purificar.

3-O-desmetilación de morfinaos

En otro aspecto, la presente invención proporciona 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;

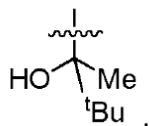
10 comprendiendo el proceso:

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).

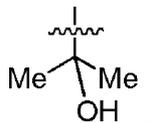
15 R₁₀ es un alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal, ramificada o cíclica, preferiblemente un alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal. En una realización R₁₀ es un grupo alquilo C₁-C₁₅, tal como un alquilo C₁-C₁₀, por ejemplo, un alquilo C₁-C₅. En una realización preferida, R₁₀ es -Me.

R₁₁ es -C(R₁₃)(R₁₄)(OH), en donde R₁₃ y R₁₄ son independientemente grupos alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal, ramificados o cíclicos. En una realización R₁₁ es

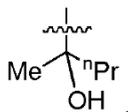
20



En otra realización R₁₁ es



En todavía otra realización R₁₁ es



25 R₁₁ puede estar protegido -C(=O)(R₁₅). En una realización, el grupo ceto puede estar protegido como un acetal o un cetal como se describe a continuación. En una realización preferida, R₁₅ es -Me. En una realización, 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.

- 5 La etapa de O-desmetilación puede afectar a otros sustituyentes del morfinao 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 -
- 10 (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.

- 20 El proceso de la presente invención se puede realizar en morfinaos 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 -C=C- no conjugados. En consecuencia, el proceso de la presente invención puede llevarse a cabo en morfinaos que comprenden este grupo funcional. En una realización, por lo tanto, --- es un doble enlace -C=C-. Alternativamente, --- puede ser un enlace sencillo -C-C-.

- 25 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. En una realización preferida, el tiolato está sin sustituir.

En una realización, el tiolato está sustituido. Un ejemplo de alquiltiolato sustituido es MeO₂C-CH₂CH₂S⁻.

- 30 En una realización, el grupo alquilo del alquiltiolato comprende de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, propanotiolato. En otra realización, el grupo alquilo del alquiltiolato comprende más de 4 átomos de carbono, tal como 5 o más carbonos, por ejemplo, 8 o más carbonos. En una realización preferida, el alquiltiolato es un alquiltio C₁₀-C₂₀-. En una realización particularmente preferida, el alquiltiolato es una sal de dodecanotiolato. A diferencia de otros tiolatos, el uso de dodecanotiolato es ventajoso ya que es significativamente menos oloroso que otros tiolatos.

- 35 Un ejemplo de un ariltiolato C₆-C₂₀- adecuado incluye, pero sin limitación, feniltiolato. Un ejemplo de un arilalquiltiolato C₇-C₃₀- adecuado incluye, pero no se limita a fenilmetiltiolato.

En algunas realizaciones, el tiolato puede ser un alquiltiolato, ariltiolato o arilalquiltiolato unido a un soporte insoluble. En una realización, el soporte insoluble es un soporte orgánico adecuado (tal como poliestireno). En otra realización, el soporte insoluble es un soporte inorgánico adecuado.

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

- 40 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
- 45 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, NaNH₂ o KNH₂).

- 50 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. En algunas realizaciones de ejemplo, la relación puede ser de aproximadamente 1:3, y en otros, de aproximadamente 1:1.5.

- 55 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. En una realización de ejemplo, la reacción se lleva 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 incremente. 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. En una realización de ejemplo, la reacción se deja continuar durante 12 horas o menos. En ciertas realizaciones, la reacción se deja continuar durante 6 horas o menos.

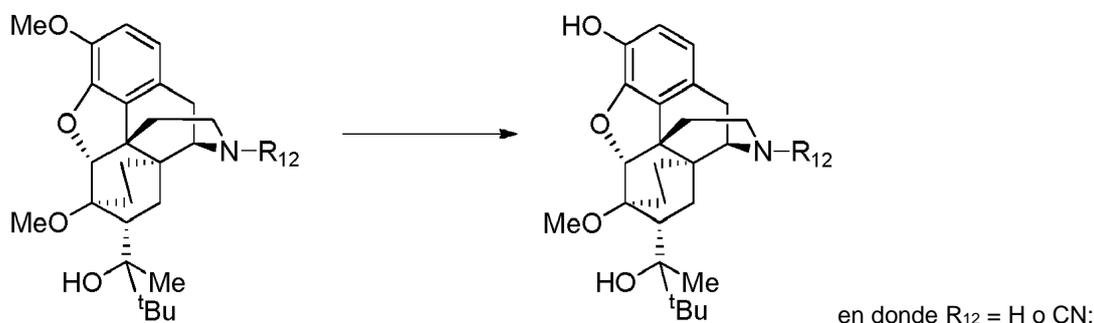
Se puede seleccionar una variedad de condiciones para ayudar a minimizar o eliminar la producción de impurezas mediante la desmetilación excesiva en C-6. Estas condiciones incluyen la temperatura a la que se realiza la etapa (i) y/o el tiempo durante el cual se permite que la reacción continúe.

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.

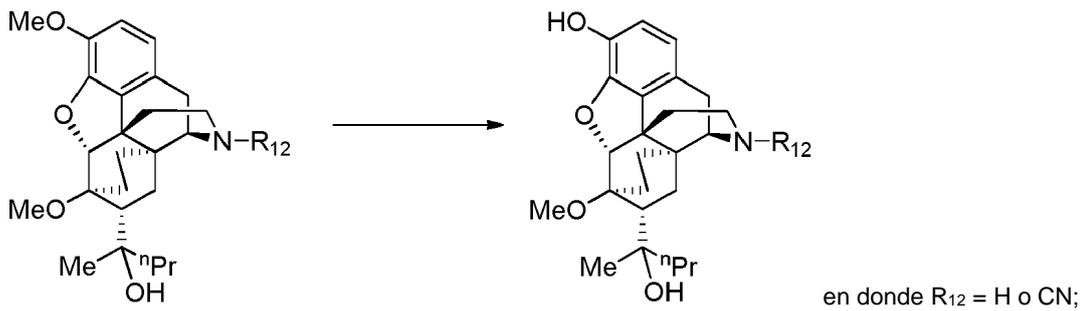
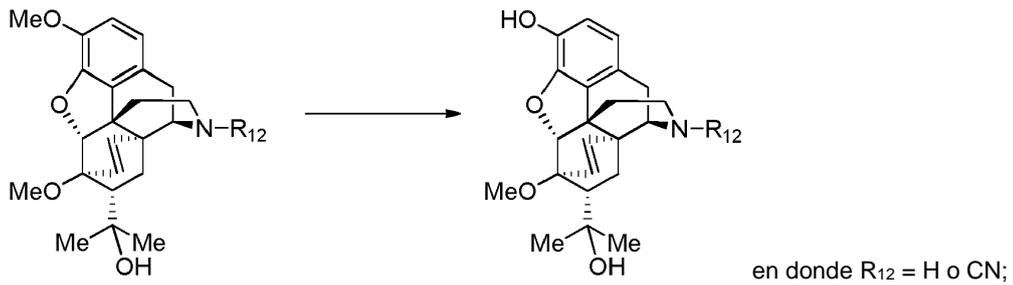
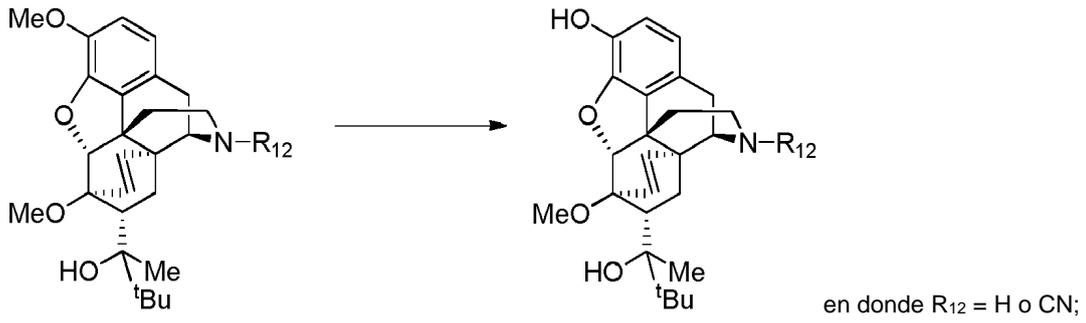
Los reactivos se pueden agregar en cualquier orden adecuado. En un proceso preferido de la invención, el compuesto (Ia) con un disolvente (si se usa) se añade a una mezcla de reacción del tiolato en disolvente y reacciona durante un tiempo y en condiciones suficientes para que el compuesto (Ia) sea O-desmetilado, 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.

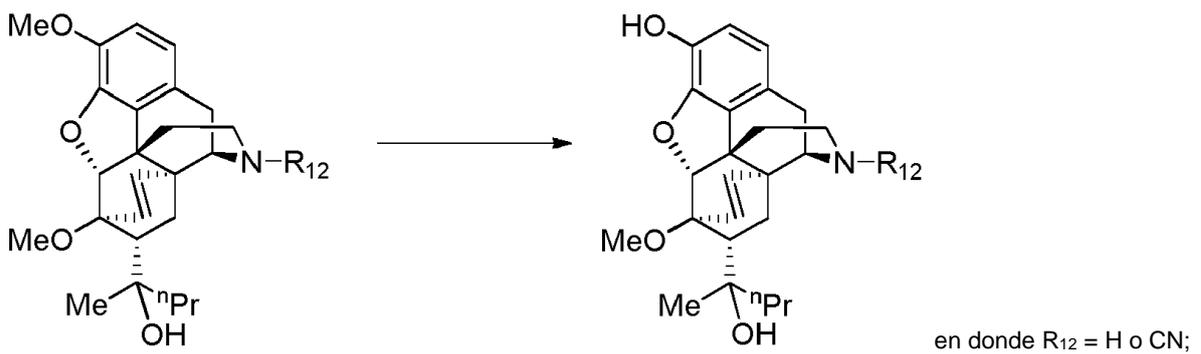
Diversos compuestos de fórmula (Ia) pueden tratarse de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento para producir compuestos de fórmula (Ib) como se ilustra a continuación:



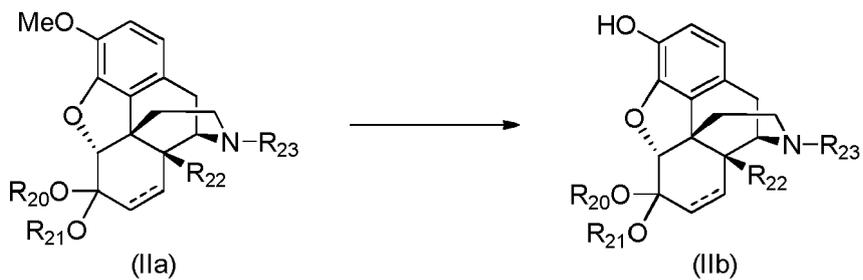
40



5



En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IIb),



en donde:

R₂₀ y R₂₁ se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₂₀ sustituido o no sustituido o R₂₀ y R₂₁ están interconectados para formar un anillo;

5 R₂₂ es H u OH;

R₂₃ se selecciona del grupo que consiste en H, y CN;

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

comprendiendo el proceso

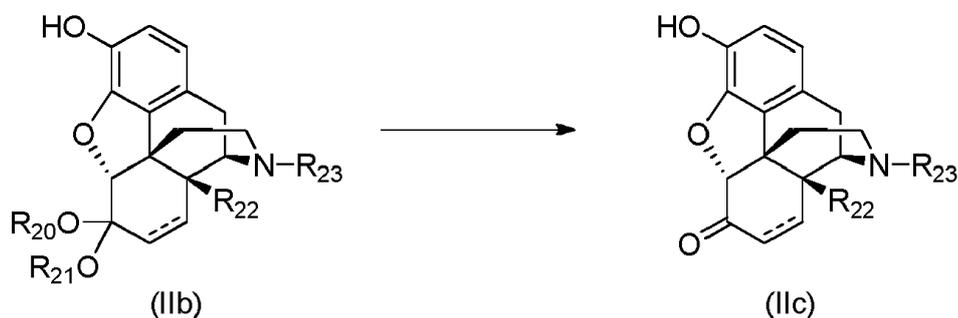
- 10 i. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) con un tiolato en un disolvente aprótico polar adecuado, en donde el tiolato se selecciona del grupo que consiste en un alquiltiolato C₁-C₂₀- opcionalmente sustituido, un ariltiolato C₆-C₂₀- opcionalmente sustituido o un arilalquiltiolato C₇-C₃₀-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

- 15 Cuando R₂₀ y R₂₁ están interconectados para formar un anillo, los dos grupos pueden formar un cetalo como se describe en general anteriormente. En una realización, 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.

En una realización, R₂₂ puede ser H. En otra realización R₂₂ es OH.

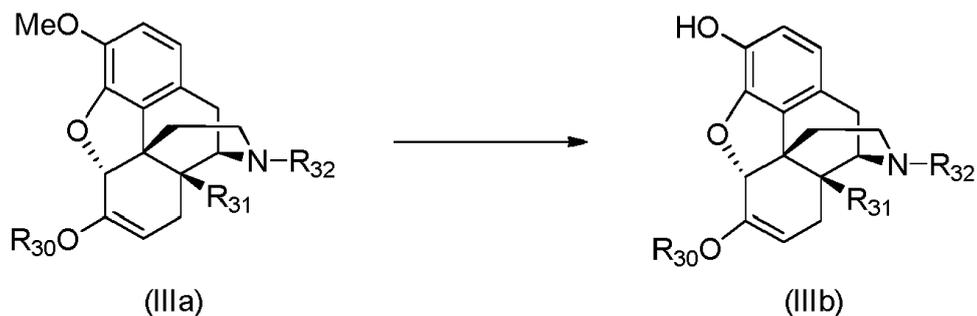
En una realización, R₂₃ puede ser H, y en otra realización CN. En una realización = es un doble enlace -C=C-. En otra realización, - es un enlace sencillo -C-C-

- 20 El compuesto (IIb) puede desprotegerse para formar un grupo ceto en C-6. En una realización, por lo tanto, el proceso comprende 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.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (IIIb),



en donde:

- 30 R₃₀ es un grupo protector de alcohol;

R₃₁ es H u OH; y

R₃₂ se selecciona del grupo que consiste en H, y CN;

comprendiendo el proceso

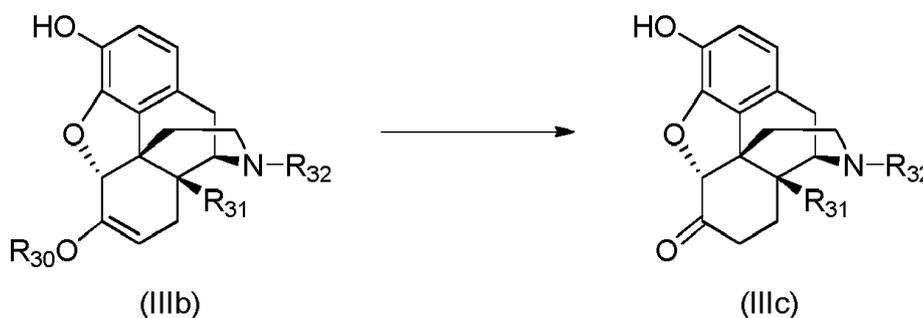
- 5 i. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIa) con un tiolato en un disolvente aprótico polar adecuado, en donde el tiolato se selecciona del grupo que consiste en un alquiltiolato C₁-C₂₀- opcionalmente sustituido, un ariltiolato C₆-C₂₀- opcionalmente sustituido o un arilalquiltiolato C₇-C₃₀-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

10 R₃₀ es un grupo protector de alcohol. En una realización, R₃₀ se selecciona 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.

En una realización, R₃₁ es H. En otra realización, R₃₁ es OH.

En una realización, R₃₂ puede ser H, y en otra realización CN.

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



15 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.

20 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).

25 Las impurezas que pueden especificarse en las Official Monographs para morfina como la oximorfona son las cetonas α , β -insaturadas (ABUK), como la 14-hidroxi morfina. 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 morfina bajos en ABUK, en particular alcaloides o clorhidrato de oximorfona bajos en ABUK. La oximorfona baja en ABUK se puede preparar usando los procesos de la presente invención a partir de oxidona baja en ABUK. Por ejemplo, la oxidona 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).

30 Por lo tanto, en una realización, el alcaloide de oximorfona preparado de acuerdo con la presente invención comprende \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. En una realización preferida, el alcaloide oximorfona comprende \leq aproximadamente 10 ppm de una cetona α , β -insaturada. En otra realización, el alcaloide oximorfona está sustancialmente libre de una cetona α , β -insaturada.

Ejemplos

35 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 como ilustrativa y no en un sentido limitante.

40

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

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%.

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 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 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%.

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 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^tBu

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.

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.

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

Se cargó tert-butóxido 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

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> -butóxido de sodio	3-Mercaptopropionato de metilo	96.0% de norbuprenorfina después de 42 horas (a 150°C)
<i>t</i> -butóxido de sodio	propanotiol	82.0% de norbuprenorfina después de 19.8 horas
<i>t</i> -butóxido de potasio	propanotiol	86.3% de norbuprenorfina después de 18.5 horas

Ejemplo 12: Bases Alternativas

5 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 monitoree 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> -butóxido de sodio	propanotiol	82.0% de norbuprenorfina después de 19.8 horas
<i>Etóxido de sodio</i>	<i>propanotiol</i>	<i>59.36% de norbuprenorfina después de 20 horas</i>
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

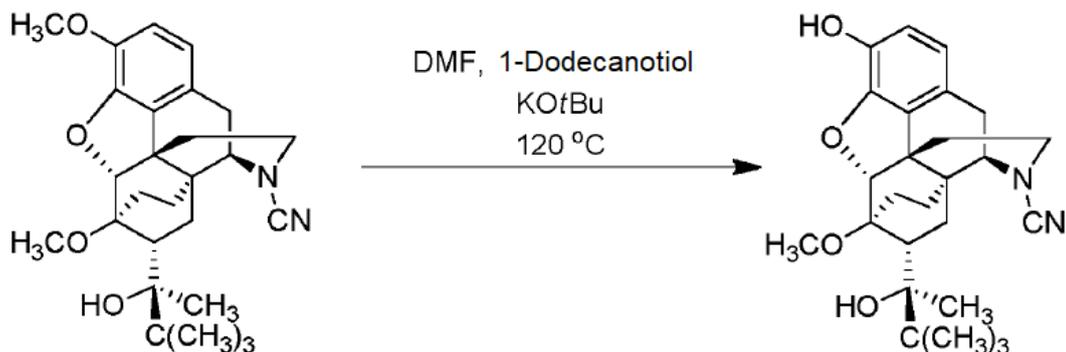
10 Los resultados en la tabla anterior demuestran que pueden usarse alcóxidos (tales como butóxido o etóxido de sodio), hidruros, reactivos de organolitio (tales como *n*-butil-litio) y amidas (tales como amida de sodio) en los procedimientos de la presente invención.

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

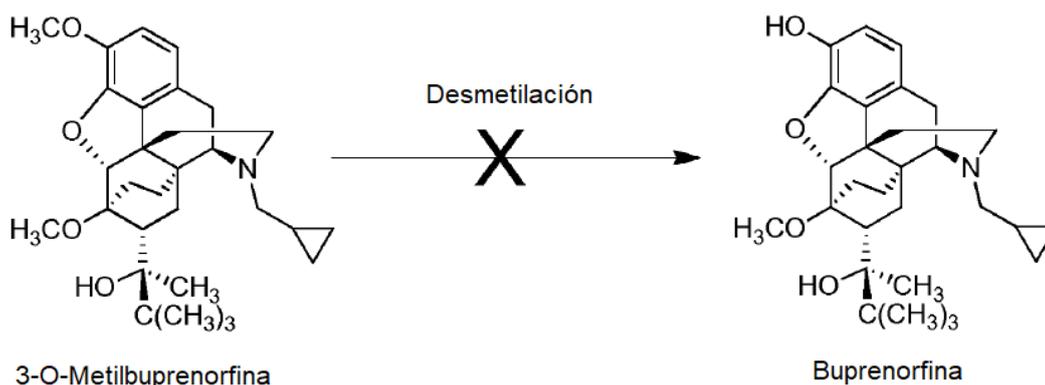
15 El procedimiento del Ejemplo 10 se repitió usando N-metil-2-pirrolidona (NMP) como disolvente, *t*-butóxido de sodio y propanotiol para dar norbuprenorfina (88.71% por conversión de área por HPLC) después de 18.5 horas de tiempo de reacción.

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



5 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)



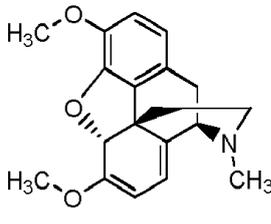
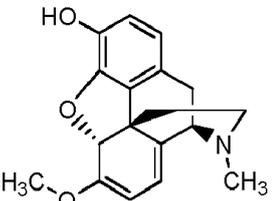
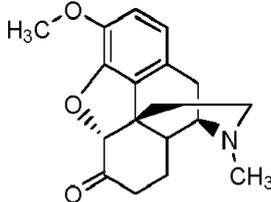
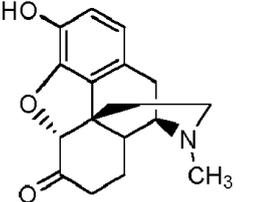
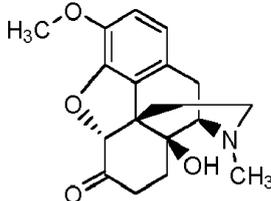
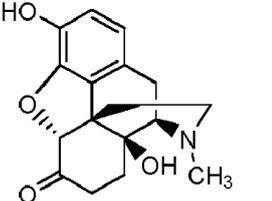
10 Se cargó tert-butoxido de potasio (1.75 g, 15.60 mmoles) en un matraz de fondo redondo equipado con un agitador superior, condensador, sonda de temperatura y burbujeador de nitrógeno. El matraz se purgó con nitrógeno. Se cargó DMF (40 mL) en el matraz y se agitó la mezcla. Se formó una solución clara. Se añadió 1-dodecanol (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.

15 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)

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

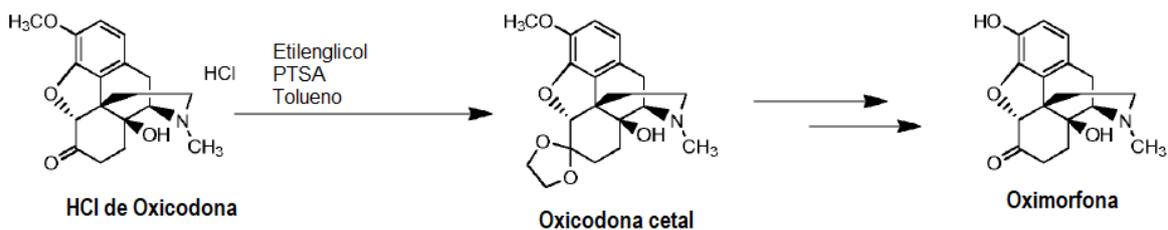
Material de Partida	Producto Objetivo	Punto de muestreo	de	Producto objetivo (% de área por HPLC)
		4 horas		20.79%

Material de Partida	Producto Objetivo	Punto de muestreo	de	Producto objetivo (% de área por HPLC)
 Tebaína	 Oripavina	21 horas		1.63%
 Hidrocodona	 Hidromorfona	4 horas		2.35%
		21 horas		8.61%
 Oxidodona	 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 oxidodona 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 Oxidodona Protegida



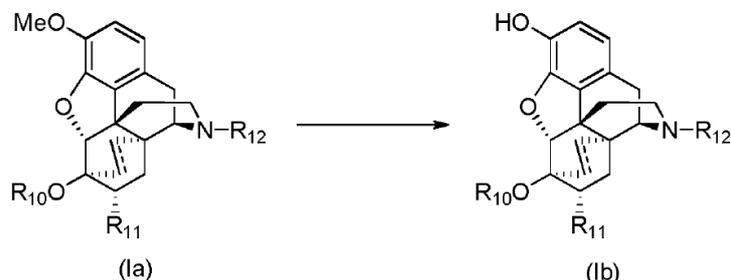
- 10 Se calentaron a reflujo clorhidrato de oxidodona (30.0 g), etilenglicol (60 mL, 12.6 eq) y una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico (3.24 g, 0.2 eq) en tolueno (1200 mL) con la eliminación azeotrópica de agua. La reacción se

5 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 cetral (27.91 g).

10 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 cetral (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 ($\lambda = 245 \text{ nm}$) y los resultados mostraron que se habían formado oximorfona cetral (70.28% de área) y oximorfona (área de 24.28%).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (Ib),



en donde:

5 R₃₀ es un grupo protector de alcohol;

R₃₁ es H o OH; y

R₃₂ se selecciona del grupo que consiste en H, yCN;

comprendiendo el proceso:

10 i. hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IIIa) con un tiolato en un solvente 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).

2. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el tiolato es un alquiltiolato C₁₀-C₂₀.

15 3. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el alquiltiolato C₁₀-C₂₀ es una sal de dodecanotiolato.

4. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el tiolato se prepara a partir de un tiol y una base que es capaz de desprotonar el tiol.

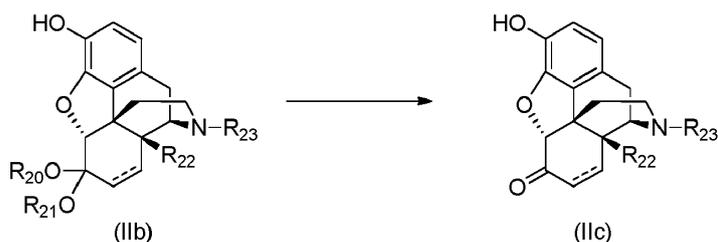
20 5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la base se selecciona del grupo que consiste en alcóxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, reactivos de organolitio y amidas de metales alcalinos.

6. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el disolvente aprótico polar se selecciona del grupo que consiste en dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido, sulfolano, hexametilfosforamida y combinaciones de los mismos.

25 7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la reacción de la etapa (i) se lleva a cabo a una temperatura en el rango de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 130 °C.

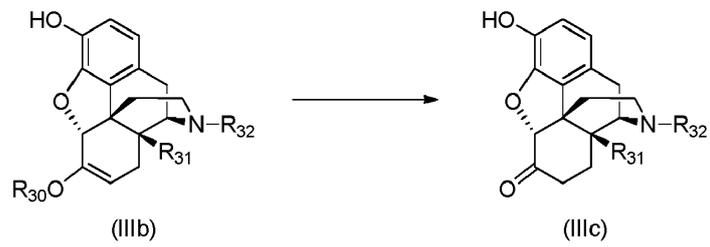
8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la reacción de la etapa (i) se realiza en el rango de aproximadamente 115 °C a aproximadamente 125 °C.

9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además convertir el compuesto de fórmula (IIb) en un compuesto de fórmula (IIc):



30 10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el compuesto de fórmula (IIc) es oximorфона que comprende menos de 25 ppm de una cetona α, β-insaturada (ABUK).

11. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, que convierte el compuesto de fórmula (IIIb) en un compuesto de fórmula (IIIc):



12. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el compuesto de fórmula (IIIc) es oximorfona que comprende menos de 25 ppm de una cetona α , β -insaturada (ABUK).

5